

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 017**

51 Int. Cl.:

B01D 11/04 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2009 E 09791760 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2334396**

54 Título: **Métodos para procesar micropartículas**

30 Prioridad:

20.08.2008 US 195182

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2014

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

TSUNG, MEI;
EASSON, D. DAVIDSON;
MEHR, EUGENE y
BOURHIS, ALAIN L.

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 446 017 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

Métodos para procesar micropartículas

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**Campo Técnico**

- 5 La presente descripción se refiere a micropartículas, a composiciones y formulaciones que contienen micropartículas y, más específicamente, a métodos para procesar tales composiciones y formulaciones.

Descripción de Tecnología Relacionada

- 10 Las micropartículas, microesferas y microcápsulas, denominadas aquí colectivamente "micropartículas", son partículas sólidas o semisólidas con un diámetro inferior a un milímetro, preferentemente inferior a 100 micras, que se pueden formar con diversos materiales, incluyendo, de forma no exclusiva, diversos polímeros y proteínas. Las micropartículas se han utilizado en muchas aplicaciones diferentes, principalmente separaciones, diagnósticos y administración de medicamentos.

- 15 Los ejemplos más conocidos de micropartículas utilizadas en técnicas de separación son aquellas formadas por polímeros de origen sintético o proteínico, tales como poliácridamida, hidroxiapatito o agarosa. Con frecuencia, estas micropartículas poliméricas se utilizan para separar moléculas como proteínas según su peso molecular y/o su carga iónica o por una interacción con moléculas acopladas químicamente a las micropartículas.

- 20 En el campo diagnóstico, las perlas o partículas esféricas han estado comercialmente disponibles durante muchos años como herramienta para los bioquímicos. Por ejemplo, se han derivado micropartículas con una enzima, un sustrato para una enzima, o un anticuerpo marcado, y luego se han hecho interactuar con una molécula a detectar, directa o indirectamente. Existen diversas perlas derivadas comerciales con variados constituyentes y tamaños.

- 25 En el campo de la administración controlada de medicamentos, con el fin de lograr una liberación controlada de moléculas, éstas se encapsulan en micropartículas o se incorporan a una matriz. Para producir tales micropartículas se utilizan diversas técnicas a partir de diversos polímeros, incluyendo separación de fases, evaporación de disolventes, emulsificación y secado por pulverización. En general, los polímeros forman la estructura soporte de las micropartículas y el medicamento o la molécula de interés se incorpora a esta estructura soporte. Ejemplos de polímeros utilizados para formar micropartículas incluyen homopolímeros y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (PLGA), copolímeros en bloque y polifosfacenos.

- 30 La publicación de patente US nº 2005/0170005 (publicación '005) describe métodos de separación de fases para formar micropartículas, los cuales implican disolver un agente activo en uno o varios disolventes acuosos y/o miscibles con medios acuosos que contienen uno o más agentes mejoradores de la separación de fases disueltos, para formar una solución en una única fase líquida. A continuación, la solución se somete a una separación de fases líquida-sólida para conseguir que el agente activo forme pequeñas partículas esféricas sólidas (es decir la fase sólida), mientras que el o los agentes mejoradores de la separación de fases y el o los disolventes constituyen la fase líquida. La publicación '005 describe métodos para recolectar las micropartículas, incluyendo soluciones de lavado que comprenden micropartículas y/o micropartículas concentradas con medios líquidos donde el agente activo es insoluble y el agente mejorador de la separación de fases no deseadas es soluble. Entre los medios líquidos citados se incluyen disolventes orgánicos y fluidos supercríticos. Entre los métodos de lavado representativos se incluyen diafiltración y centrifugación. Normalmente, las fases líquidas remanentes se eliminan por liofilización o evaporación.

- 40 El documento US-4.732.333 describe un dispositivo de separación que comprende un recipiente con una abertura en su fondo, un elemento filtrante montado en el fondo del recipiente cubriendo la abertura y un dispositivo de palas rotatorias para impedir la obstrucción del filtro y/o para agitar.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- 45 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para procesar dispersiones multifásicas según la reivindicación 1.

En una realización, los métodos para procesar dispersiones multifásicas implican someter a presión la cámara con un primer gas hasta una presión superior a 10 bar, pero inferior a la presión supercrítica del gas.

- 50 En una realización, los métodos para procesar dispersiones multifásicas comprenden proporcionar una dispersión multifásica que incluye fases dispersas y continuas, comprendiendo la dispersión micropartículas sólidas y al menos un material no volátil y opcionalmente un disolvente, colocar la dispersión multifásica en una cesta de extracción,

colocar la cesta de extracción en una cámara apta para ser sometida a presión, someter a presión la cámara con un primer gas a una presión inferior a la presión supercrítica del gas, poner en contacto la dispersión multifásica con el primer gas, haciendo así que al menos una parte del material no volátil y opcionalmente el disolvente fluya a través de la cesta de extracción, someter a presión la cámara con un segundo gas a una presión superior o igual a la presión supercrítica del segundo gas y calentar el segundo gas, obteniendo así un fluido supercrítico o un fluido subcrítico dentro de la cámara, y poner en contacto la dispersión multifásica con el fluido, separando así de la dispersión multifásica el material no volátil residual y opcionalmente el disolvente, obteniéndose micropartículas esencialmente libres del material no volátil y del disolvente opcional.

En otra realización, los métodos para procesar dispersiones multifásicas implican pulverizar una combinación de (i) un fluido supercrítico o un fluido subcrítico y (ii) una dispersión multifásica en el interior de una cesta de extracción de una cámara apta para ser sometida a presión, separándose así de las micropartículas sólidas al menos una parte de al menos un material no volátil y opcionalmente un disolvente, incluyendo la dispersión multifásica fases dispersas y continuas y comprendiendo la dispersión multifásica las micropartículas sólidas y como mínimo el material no volátil y el disolvente opcional.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

A continuación se describen y explican más detalladamente, a modo de ejemplo, aspectos y características de acuerdo con la invención mediante la figura, en la que:

Figura 1: ilustra un aparato adecuado para llevar a cabo los métodos según la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 La presente descripción se refiere a composiciones y formulaciones que contienen micropartículas y a métodos para procesar tales composiciones y formulaciones. De acuerdo con los métodos, las micropartículas pueden separarse de los medios de reacción/incubación, de manera que las micropartículas pueden recogerse y/o incorporarse a composiciones y formulaciones adecuadas para la administración de medicamentos, con fines diagnósticos, de separación y otros.

25 Los métodos descritos son ventajosos por diversas razones, incluyendo, de forma no exclusiva: (1) pueden procesarse dispersiones multifásicas de manera que se eliminen diversos componentes normalmente contenidos en la fase continua mientras que la fase discontinua o dispersa (por ejemplo micropartículas) se recoge en un único proceso; (2) para eliminar polímero(s), sal(es), disolvente(s) y/o excipiente(s) de las micropartículas no se requieren disolventes orgánicos; (3) para eliminar de las micropartículas el disolvente residual o los solutos liofilizables puede prescindirse de pasos de secado adicionales costosos y que requieren tiempo, tales como liofilización y evaporación (por ejemplo a presión reducida y temperatura elevada); y (4) opcionalmente pueden evitarse pasos de concentración, tales como centrifugación y diafiltración. Resulta beneficioso que las micropartículas obtenidas puedan estar esencialmente libres de polímero(s), sal(es), disolvente(s) y/o excipiente(s) residual(es) añadido(s) durante su formación. Por consiguiente, los métodos descritos facilitan la producción de micropartículas que comprenden esencialmente un 100% en peso de agente(s) activo(s) y/o soporte(s) macromoleculares, esencialmente libres de polímero(s), sal(es), disolvente(s) y/o excipiente(s) residual(es).

40 A no ser que se defina aquí de otro modo, la terminología científica y técnica empleada en la presente descripción tienen los significados habitualmente entendidos y utilizados por el técnico medio en la materia. A no ser que el contexto requiera otra cosa, se entiende que los términos en singular incluyen las formas en plural de los mismos y que los términos en plural incluyen el singular. Específicamente, tal y como se utilizan aquí y en las reivindicaciones, las formas en singular "un" y "una" incluyen la referencia en plural, a no ser que el contexto indique claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a una micropartícula es una referencia a tal micropartícula o a una pluralidad de tales micropartículas, incluyendo equivalentes de las mismas ya conocidos por el técnico en la materia. También, tal y como se utilizan aquí y en las reivindicaciones, los términos "como mínimo uno(a)" y "uno(a) o más" tienen el mismo significado e incluyen uno(a), dos, tres o más. Se entiende que, a no ser que se indique otra cosa, los términos siguientes tienen los significados siguientes cuando se utilizan en el contexto de la presente descripción.

50 "Dispersión" se refiere a una mezcla de materias que tienen como mínimo una fase dispersa o discontinua (opcionalmente finamente dividida, por ejemplo en forma de micropartículas sólidas) presente en una fase continua sólida o no sólida (por ejemplo fluídica, líquida, acuosa, orgánica, gaseosa). Entre los ejemplos representativos de dispersiones de acuerdo con la descripción se incluyen sólido en sólido, sólido en líquido, sólido en gas y similares. Una dispersión puede ser esencialmente homogénea o no homogénea. Una suspensión es una dispersión particular donde la fase sólida dispersa (por ejemplo micropartículas) puede permanecer suspendida de forma estable (esencialmente libre de sedimentación) en la fase continua durante periodos de tiempo prolongados (por ejemplo al menos 5 segundos, 10 segundos, o 30 segundos, por ejemplo minutos, horas, días, semanas, meses o incluso un año o más). "Dispersiones multifásicas" son dispersiones que tienen como mínimo dos fases, por ejemplo tres o incluso más fases. En un ejemplo, tales dispersiones pueden comprender dos fluidos inmiscibles (por ejemplo

disolventes o sistemas de disolventes, que opcionalmente contienen otros ingredientes disueltos o dispersados en los mismos) además de una fase dispersa.

"Micropartícula" se refiere a una partícula sólida (incluyendo aquellas esencialmente sólidas o semisólidas, pero excluyendo gel, líquido y gas) con un tamaño geométrico medio de partícula (a veces denominado diámetro) inferior a aproximadamente 1 mm, por ejemplo inferior a aproximadamente 200 micras, inferior a aproximadamente 100 micras, inferior a aproximadamente 10 micras, inferior a aproximadamente 1 micra, inferior a aproximadamente 100 nm, inferior a aproximadamente 10 nm, superior a aproximadamente 0,1 nm, superior a aproximadamente 1 nm, y rangos entre estos valores. Así, los intervalos adecuados para el tamaño geométrico medio de partícula incluyen: entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 100 micras y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 200 micras y aproximadamente 1 mm, entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 200 micras, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 200 micras, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 200 micras, entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 200 micras, entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 200 micras, entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 200 micras, entre aproximadamente 100 micras y aproximadamente 200 micras, entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 100 micras, entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 10 micras, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 10 micras, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 micras, entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 10 micras, entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 10 micras, entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 1 micra, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 1 micra, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 1 micra, entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 1 micra, entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 100 nm, entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 100 nm y aproximadamente 10 nm, entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 nm, y/o entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 1 nm. El tamaño geométrico medio de partícula puede medirse por métodos de dispersión luminosa dinámica (por ejemplo espectroscopía de fotocorrelación, difracción láser, dispersión de luz láser de ángulo bajo (*low-angle laser light scattering* - LALLS), dispersión de luz láser de ángulo medio (*medium-angle laser light scattering* - MALLS)), métodos de oscurecimiento de luz (por ejemplo el método de análisis de Coulter) u otros métodos (por ejemplo reología, microscopía óptica o electrónica). Las micropartículas para la administración pulmonar tienen un tamaño aerodinámico de partícula determinado por mediciones del tiempo de vuelo o por Impactador de Cascada Andersen. Las micropartículas de forma esférica se denominan a veces microesferas o nanoesferas. Las micropartículas con estructura encapsulada se denominan a veces microcápsulas y nanocápsulas. Las micropartículas pueden ser porosas, por ejemplo tener uno(a) o más huecos internos y/o cavidades internas. Otras micropartículas son no porosas y/o están libres de tales huecos o cavidades. Las micropartículas se forman parcial o totalmente a partir de uno o más materiales, entre los que se incluyen, de forma no exclusiva, agentes activos, vehículos, polímeros, agentes formadores de complejos, agentes estabilizantes, excipientes, iones, humedad, disolventes residuales, impurezas, subproductos y/o compuestos relacionados con la producción. Las micropartículas pueden ser cristalinas, amorfas, microcristalinas, nanocristalinas o una combinación de las mismas.

"Agente activo" se refiere a materiales de origen natural, recombinantes, sintéticos o semisintéticos (por ejemplo compuestos, productos de fermentación, extractos, estructuras celulares) capaces de provocar, directa o indirectamente, uno o más efectos físicos, químicos y/o biológicos, *in vitro* y/o *in vivo*. El agente activo puede ser capaz de impedir, mitigar, tratar y/o curar estados anómalos y/o patológicos de un cuerpo vivo, por ejemplo destruyendo un organismo parásito o limitando el efecto de una enfermedad o anomalía alterando materialmente la fisiología del huésped o parásito. El agente activo puede ser capaz de mantener, aumentar, disminuir, limitar o destruir una función fisiológica del cuerpo. El agente activo puede ser capaz de diagnosticar una afección o estado fisiológico mediante un ensayo *in vitro* y/o *in vivo*. El agente activo puede ser capaz de controlar o proteger un entorno o un cuerpo vivo atrayendo, incapacitando, inhibiendo, matando, modificando, repeliendo y/o retardando a un animal o microorganismo. El agente activo puede ser capaz de tratar de otro modo (por ejemplo desodorizando, protegiendo, adornando, acicalando) un cuerpo. Dependiendo del efecto y/o su aplicación, el agente activo puede denominarse también agente bioactivo, agente farmacéutico (por ejemplo agente profiláctico, agente terapéutico), agente de diagnóstico, suplemento nutricional y/o agente cosmético, e incluye, sin limitación, ejemplos tales como profármacos, moléculas de afinidad, moléculas orgánicas sintéticas, polímeros, moléculas con un peso molecular de 2 kDa o inferior (tales como aquellas de peso molecular inferior a aproximadamente 1,5 kD o inferior a aproximadamente 1 kD), macromoléculas (tales como aquellas con un peso molecular superior a aproximadamente 2 kD, por ejemplo superior a aproximadamente 5 kD o entre aproximadamente 2 kD y aproximadamente 5 kD), compuestos proteínicos, péptidos, vitaminas, esteroides, análogos de esteroides, lípidos, ácidos nucleicos, carbohidratos, precursores de los mismos y derivados de los mismos. Los agentes activos pueden ser iónicos o no iónicos, pueden ser neutros, con carga positiva, con carga negativa o anfóteros y pueden utilizarse por separado o

en una combinación de dos o más de los mismos. Los agentes activos pueden ser insolubles o solubles en agua. Los agentes activos pueden tener un punto isoeléctrico de 7,0 o superior, o inferior a 7,0.

5 "Compuestos proteínicos" se refiere a compuestos naturales, sintéticos, semisintéticos o recombinantes de proteínas o relacionados estructural y/o funcionalmente con las proteínas, tales como aquellos que contienen o consisten esencialmente en α -aminoácidos asociados de manera covalente por enlaces peptídicos. Entre los ejemplos no limitativos de compuestos proteínicos se incluyen proteínas globulares (por ejemplo albúminas, globulinas, histonas), proteínas fibrosas (por ejemplo colágenos, elastinas, queratinas), proteínas compuestas (incluyendo aquellas que contienen uno o más componentes no peptídicos, por ejemplo glucoproteínas, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, metaloproteínas), proteínas terapéuticas, proteínas de fusión, receptores, antígenos (por ejemplo antígenos sintéticos o recombinantes), proteínas de superficie virales, hormonas y análogos hormonales, anticuerpos (por ejemplo anticuerpos monoclonales o policlonales), enzimas, fragmentos Fab, péptidos cíclicos, péptidos lineales y similares. Entre los ejemplos no limitativos de proteínas terapéuticas se incluyen proteínas morfogenéticas óseas, proteínas de resistencia a los fármacos, toxoides, eritropoyetinas, proteínas de la cascada de coagulación sanguínea (por ejemplo Factor VII, Factor VIII, Factor IX y otros), subtilisina, 10 ovoalbúmina, alfa-1-antitripsina (AAT), ADNasa, superóxido dismutasa (SOD), lisozimas, ribonucleasas, hialuronidasa, colagenasa, hormona del crecimiento humana (hGH), eritropoyetina, insulina, factores de crecimiento de tipo insulínico, interferones, glatiramer, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, desmopresina, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) (por ejemplo leuprolide, goserelina, buserelina, gonadorelina, histrelina, nafarelina, deslorelina, fertirelina, triptorelina), antagonistas de la LHRH, vasopresina, ciclosporina, calcitonina, hormona paratiroidea, péptidos de la hormona paratiroidea, péptidos de tipo glucógeno, y análogos de los mismos. Los compuestos proteínicos pueden ser neutros, con carga positiva, con carga negativa o anfóteros, y pueden utilizarse por separado o en una combinación de dos o más de ellos.

25 "Ácidos nucleicos" se refiere a compuestos naturales, sintéticos, semisintéticos o recombinantes formados, como mínimo en parte, por dos o más nucleótidos iguales o diferentes, y pueden ser de cadena simple o doble. Entre los ejemplos no limitativos de ácidos nucleicos se incluyen oligonucleótidos (tales como aquellos que tienen 20 o menos pares de bases, por ejemplo sentido, antisentido o con cambio de sentido), aptámeros, polinucleótidos (por ejemplo sentido, antisentido o con cambio de sentido), ADN (por ejemplo sentido, antisentido o con cambio de sentido), ARN (por ejemplo sentido, antisentido o con cambio de sentido), ARNip, constructos de ácidos de nucleótidos, segmentos de cadena simple o doble de los mismos, así como precursores y derivados de los mismos (por ejemplo glucosilados, hiperglucosilados, PEGilados, marcados con FITC, nucleósidos, sales de los mismos). Los ácidos nucleicos pueden ser neutros, con carga positiva, con carga negativa o anfóteros y pueden utilizarse por separado o en una combinación de dos o más de ellos.

35 "Macromolécula" se refiere a un material capaz de proporcionar una estructura tridimensional (por ejemplo terciaria y/o cuaternaria) e incluye vehículos y ciertos agentes activos de la presente descripción. Las macromoléculas tienen normalmente un peso molecular de 2 kD o mayor, por ejemplo superior a 5 kD o entre 2 kD y 5 kD. Entre los ejemplos no limitativos de macromoléculas utilizadas para formar las micropartículas se incluyen, entre otros, polímeros, copolímeros, proteínas (por ejemplo enzimas, proteínas recombinantes, albúminas tales como seroalbúmina humana, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, compuestos proteínicos), péptidos, 40 lípidos, carbohidratos (por ejemplo monosacáridos, disacáridos, polisacáridos), ácidos nucleicos, vectores (por ejemplo virus, partículas virales) y complejos y conjugados de los mismos (por ejemplo asociaciones covalentes y/o no covalentes entre dos macromoléculas, tales como complejos o conjugados carbohidrato-proteína, o entre un agente activo y una macromolécula, tales como complejos o conjugados hapteno-proteína). Las macromoléculas pueden ser neutras, con carga positiva, con carga negativa o anfóteras y pueden utilizarse por separado o en una 45 combinación de dos o más de ellas.

"Vehículo" se refiere a un compuesto, normalmente una macromolécula, que tiene como función principal proporcionar una estructura tridimensional (incluyendo una estructura terciaria y/o cuaternaria) a las microesferas. El vehículo puede estar o no asociado al agente activo (por ejemplo conjugados o complejos del mismo) en la formación de micropartículas según se describe más arriba. El vehículo puede tener además otras funciones, tales como ser un agente activo, modificar un perfil de liberación del agente activo de la micropartícula y/o conferir una o más propiedades particulares a la micropartícula (por ejemplo contribuir, como mínimo en parte, a la carga superficial neta). En un ejemplo, el vehículo es una proteína (por ejemplo una albúmina tal como seroalbúmina humana) con un peso molecular de 1.500 dalton o superior.

55 "Polímero" o "polimérico" se refiere a una molécula natural, recombinante, sintética o semisintética que tiene, como mínimo en una cadena principal, una rama o una estructura de anillo, dos o más unidades monoméricas recurrentes. En general, los polímeros incluyen dímeros, trímeros, tetrámeros, oligómeros, polímeros de alto peso molecular, aductos, homopolímeros, copolímeros aleatorios, pseudocopolímeros, copolímeros estadísticos, copolímeros alternados, copolímeros periódicos, bipolímeros, terpolímeros, cuaterpolímeros, otras formas de copolímeros, derivados sustituidos de los mismos y sus mezclas. En un aspecto, los términos polímero y polimérico se refieren a moléculas con 10 o más unidades monoméricas repetidas. Los polímeros pueden ser lineales, ramificados, en

bloque, injertados, monodispersos, polidispersos, regulares, irregulares, tácticos, isotácticos, sindiotácticos, estereorregulares, atácticos, en estereobloque, de cadena simple, de cadena doble, en estrella, de tipo peine, dendríticos y/o ionoméricos, pueden ser iónicos o no iónicos, pueden ser neutros, con carga positiva, con carga negativa o anfóteros y pueden utilizarse por separado o en una combinación de dos o más de los mismos.

- 5 "Esférica" se refiere a una forma geométrica que es al menos "esencialmente esférica". "Esencialmente esférica" significa que la relación entre la mayor longitud (es decir una longitud entre dos puntos del perímetro que pase por el centro geométrico de la forma) y la menor longitud en cualquier sección transversal que pase a través del centro geométrico es inferior a aproximadamente 1,5, por ejemplo inferior a aproximadamente 1,33 o inferior a aproximadamente 1,25. Así, "esférico" no requiere una línea de simetría. Además, las micropartículas pueden tener una textura superficial (por ejemplo líneas continuas o discontinuas, islas, celosías, muescas, aberturas de canal, protuberancias que sean pequeñas en escala comparadas con el tamaño general de las micropartículas) y ser consideradas aún como esféricas. El contacto superficial entre micropartículas se minimiza si las micropartículas son esféricas, minimizándose así normalmente una aglomeración no deseada de las mismas. En comparación, las micropartículas que son cristales esféricos o escamas muestran normalmente una aglomeración apreciable debido a interacciones iónicas y/o no iónicas en superficies planas relativamente grandes.

"Sólido" se refiere a un estado que incluye como mínimo esencialmente sólido y/o semisólido, pero excluye líquido y gas.

- 20 "Temperatura ambiente" se refiere a una temperatura alrededor de la temperatura ambiente, normalmente en un intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, por ejemplo entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 25°C.

"Formado(a) a partir de" y "formado(a) por" denotan un lenguaje abierto. Como tales, quiere decirse que una composición formada a partir de o formada por una lista de componentes enumerados es una composición que comprende al menos estos componentes enumerados y puede incluir además otros componentes no enumerados durante la formulación de la composición y/o en el producto final obtenido.

- 25 "Fluido supercrítico" se refiere a un fluido que tiene una presión que sobrepasa su presión crítica y una temperatura que sobrepasa su temperatura crítica (es decir que tanto la temperatura como la presión están por encima del punto crítico del fluido).

- 30 "Fluido subcrítico" se refiere a un fluido o una fase condensada que tiene una razón de temperatura subcrítica entre aproximadamente 0,95 y aproximadamente 1,0, siendo la razón de temperatura subcrítica igual a la temperatura real dividida entre la temperatura crítica ($RT_{\text{subcrítica}} = T_{\text{real}}/T_c$). Como alternativa, "fluido subcrítico" se refiere a un fluido o una fase condensada que tiene una razón de presión subcrítica entre aproximadamente 0,95 y aproximadamente 1,0, siendo la razón de presión subcrítica igual a la presión real dividida entre la presión crítica ($RP_{\text{subcrítica}} = P_{\text{real}}/P_c$).

- 35 A no ser que se especifique expresamente otra cosa, todos los intervalos, cantidades, valores y porcentajes numéricos, tales como los indicados para cantidades de materiales, tiempos, temperaturas, condiciones de reacción, relaciones de cantidades, valores para el peso molecular (tanto el peso molecular promedio en número M_n como el peso molecular promedio en peso M_w) y otros aquí descritos deben entenderse como modificados en todas las ocasiones por el término "aproximadamente" si este término no se utiliza aquí expresamente en combinación con dichos intervalos, cantidades, valores y porcentajes. Por consiguiente, a no ser que se indique algo en sentido contrario, los parámetros numéricos expuestos en la presente descripción y en las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar. Por último, cada parámetro numérico debería interpretarse al menos en vista del número de dígitos significativos presentados y aplicando las técnicas de redondeo habituales.

- 45 A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que exponen el amplio alcance de la descripción son aproximaciones, los valores numéricos mostrados en los ejemplos específicos se indican con la mayor precisión posible. Sin embargo, todo valor numérico es intrínsecamente algo incierto debido a la desviación estándar hallada en su respectiva medida de ensayo. Además, cuando se expongan aquí intervalos numéricos de alcance variable, se contempla la posibilidad de utilizar cualquier combinación de estos valores, incluidos los valores enumerados, de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

- 50 Los ejemplos aquí proporcionados, incluidos los que siguen a "tal como", "tales como" y "por ejemplo", se consideran sólo como ilustrativos de diversos aspectos y características de la presente descripción y sus realizaciones y, por tanto, no deben alterar el alcance de ninguno de los términos o frases a que se refieren. Todos los equivalentes, alternativas y modificaciones adecuadas de los mismos (incluyendo materiales, sustancias, construcciones, composiciones, formulaciones, medios, métodos, condiciones, etc.) ya conocidos por y/o a disposición del técnico en la materia pueden utilizarse o realizarse en lugar de o en combinación con los aquí descritos, y se consideran incluidos en el alcance de la presente descripción. En la totalidad de la presente descripción, todas y cada una de las una, dos o más características y aspectos aquí descritos, explícita o implícitamente, que sigan a los términos "ejemplo", "ejemplos", "tal como", "tales como", "p.ej." y similares pueden practicarse en cualesquiera combinaciones

de dos, tres o más de los mismos (incluyendo sus equivalentes, alternativas y modificaciones), dónde y cuándo lo considere apropiado el técnico medio en la materia. Por consiguiente, los detalles específicos aquí descritos no deben interpretarse como limitativos, sino solamente como una base para las reivindicaciones y como una base representativa para enseñar al técnico en la materia a emplear de diversos modos los aspectos y las características de la presente descripción en prácticamente cualquier manera que considere apropiada.

Micropartículas

Los ejemplos no limitativos de micropartículas, materiales y métodos para fabricar micropartículas, composiciones y formulaciones que contienen micropartículas, y utilidades de tales micropartículas, composiciones y formulaciones, incluyen los descritos en las patentes US nº 5.525.519, 5.554.730, 5.578.709, 5.599.719, 5.981.719, 6.090.925, 6.268.053 y 6.458.387, publicaciones US nº 20030059474, 20030064033, 20040043077, 20050048127, 20050142201, 20050142205, 20050142206, 20050147687, 20050170005, 20050233945, 20060018971, 20060024240, 20060024379, 20060260777, 20070092452, 20070207210 y 20070281031. En general, las micropartículas pueden tener una distribución granulométrica uniforme, tal como una distribución granulométrica monodispersa, o una distribución granulométrica polidispersa, y una forma generalmente uniforme, por ejemplo esencialmente esférica. Una o más características de las micropartículas pueden ajustarse durante la fabricación manipulando una o más variables tales como, pero no exclusivamente, la selección de ingredientes o de su combinación, las concentraciones de diferentes ingredientes, la temperatura de reacción, el tiempo de reacción y/o el pH, si la reacción se realiza en solución acuosa.

Las micropartículas son adecuadas para suministrar, *in vivo*, *ex vivo* y/o *in vitro* un agente activo o una combinación de dos o más agentes activos con perfiles de liberación rápida y/o controlada y son útiles para una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas, farmacéuticas, de diagnóstico, médicas, medicinales, cosméticas, nutricionales, biocidas, de separación, industriales, comerciales y de investigación, tales como la administración de fármacos, la vacunación, la terapia génica y la formación de imágenes histopatológicas, de tejido *in vivo* o de tumores. Las micropartículas pueden formularse para ser administradas a un sujeto vía oral, parenteral, mucosa, oftálmica, intravenosa, subcutánea, subdérmica, intradérmica, intraarticular, intramuscular, pulmonar (incluyendo inhalaciones orales y nasales) y/o tópica. La administración intravenosa incluye cateterismo y angioplastia.

Las micropartículas contienen normalmente una o más macromoléculas. Las una o más macromoléculas (normalmente una o más macromoléculas bioactivas y/o una o más macromoléculas de soporte) pueden comprender como mínimo un 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 98%, y hasta un 100%, o menos de un 100%, en peso y/o en volumen de la micropartícula, o estar presentes en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores. El técnico en la materia entenderá que la macromolécula puede ser una parte (por ejemplo un fragmento, un segmento, una subunidad) de otra macromolécula más grande. Se entiende también que las macromoléculas incluyen moléculas de afinidad, que pueden ser, por ejemplo, las partes receptor o ligando de una interacción receptor-ligando. Entre los ejemplos no limitativos de ligandos se incluyen virus, bacterias, polisacáridos o toxinas que actúan de antígenos para generar respuestas inmunitarias al ser administrados a un animal y provocan la producción de anticuerpos.

En la micropartícula pueden estar presentes uno o más ingredientes distintos de las macromoléculas arriba descritas y los agentes activos abajo descritos, incluyendo, pero no exclusivamente, polímeros, agentes formadores de complejos, estabilizantes, excipientes, iones, humedad, disolventes residuales, impurezas, subproductos, en una cantidad de un 50% o inferior, un 30% o inferior, un 20% o inferior, un 10% o inferior, un 5% o inferior o un 2% o inferior, o superior a un 0%, en peso y/o en volumen de la micropartícula, o en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores. Adicionalmente, todos los ingredientes presentes en el medio de reacción/incubación (por ejemplo materiales no volátiles) durante la formación de las micropartículas pueden ser esencialmente eliminados de y entonces estar ausentes en las micropartículas resultantes. Inmediatamente o en una etapa posterior después de su formación (que puede ser o no *in situ*), las micropartículas pueden dispersarse (por ejemplo en forma de coloides o suspensiones) en una fase sólida continua (por ejemplo un sólido congelado que comprenda la dispersión) o en una fase no sólida (por ejemplo un medio fluido, tal como el medio de reacción/incubación en el que se forman las micropartículas, o un medio de lavado).

Las micropartículas pueden tener una densidad esencialmente igual que o diferente de (por ejemplo mayor que o menor que) la de la fase continua (medida a la misma temperatura, por ejemplo a temperatura ambiente). Las densidades de las micropartículas y la fase continua son iguales a su peso respectivo dividido entre su volumen respectivo. Las micropartículas pueden tener una densidad inferior a, igual que o superior a valores tales como 0,8 g/cm³, 0,95 g/cm³, 1,0 g/cm³, 1,05 g/cm³, 1,1 g/cm³, 1,3 g/cm³, 1,35 g/cm³, 1,5 g/cm³ y 1,9 g/cm³, o en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores, por ejemplo entre 1,0 g/cm³ y 1,5 g/cm³ o entre 1,2 g/cm³ y 1,5 g/cm³. La densidad de las micropartículas puede medirse por picnometría de helio a temperatura ambiente, mediante técnicas de gradiente de densidad (por ejemplo utilizando centrifugación o ultracentrifugación), utilizando un medio de gradiente adecuado (por ejemplo sales de metales alcalinos tales como NaCl, NaBr, NaI, KBr, CsF, CsCl, CsBr, sulfato de cesio, acetato de cesio, trifluoroacetato de cesio, RbCl y tartrato de potasio; moléculas neutras solubles en agua tales como sacarosa con una adición opcional de glucosa, glicerol o aceite mineral; macromoléculas hidrófilas

tales como dextrano, copolímero de sacarosa-epiclorhidrina y seroalbúmina bovina; otras moléculas sintéticas tales como sales de sodio o de metilglucamina de ácido triyodobenzoico y de ácido metrizoico, y metrizamida), y otros métodos ya conocidos. Entre los métodos estándar que implican técnicas de gradiente de densidad se incluyen ASTM D1505-03, ASTM D1505-98 e ISO 1183-2.

5 Agentes activos

Típicamente uno o más agentes activos están asociados covalente y/o no covalentemente a, y/o encerrados en, al menos una parte (por ejemplo el centro o núcleo, uno o más compartimentos distribuidos específica o aleatoriamente, superficies interiores y/o exteriores) de la micropartícula. Por ejemplo, el o los agentes activos pueden estar asociados covalente y/o no covalentemente a, y/o encerrados en, como mínimo una parte o en esencia en la totalidad de una o más macromoléculas (por ejemplo macromoléculas bioactivas y/o macromoléculas de soporte) y/o uno o más ingredientes adicionales (por ejemplo con uno o más polímeros, como complejos o conjugados de los mismos).

El agente activo puede ser un agente farmacéutico. Dependiendo de su efecto y/o aplicación, los agentes farmacéuticos incluyen, de forma no exclusiva, adyuvantes, agentes adrenérgicos, agentes bloqueantes adrenérgicos, adrenocorticoides, adrenolíticos, adrenomiméticos, alcaloides, agentes alquilantes, inhibidores alostéricos, esteroides anabolizantes, analépticos, analgésicos, anestésicos, anorexígenos, antiácidos, agentes antialérgicos, agentes antiangiogénesis, agentes antiarrítmicos, agentes antibacterianos, antibióticos, anticuerpos, agentes anticancerosos, tales como paclitaxel y derivados, agentes anticolinérgicos, anticolinesterasas, anticoagulantes, anticonvulsivos, agentes antidepresión, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antidiarreicos, antídotos, antiepilépticos, antifolatos, antifúngicos, antígenos, antihelmínticos, antihistamínicos, hipolipemiantes, agentes antihipertensivos, agentes antiinfecciosos, antiinflamatorios, antipalúdicos, antimetabolitos, agentes antimuscarínicos, antimicobacterianos, antineoplásicos, agentes antiosteoporosis, antipatógenos, antiprotozoicos, moléculas de adhesión, antipiréticos, agentes antirreumáticos, antisépticos, agentes antitiroideos, agentes antiulcerosos, antivirales, sedantes ansiolíticos, astringentes, agentes bloqueantes beta-adrenoceptores, biocidas, factores de coagulación sanguínea, calcitonina, cardiotónicos, quimioterápicos, agentes reductores del colesterol, cofactores, corticosteroides, antitusivos, citocinas, diuréticos, dopaminérgicos, moduladores de receptores de estrógenos, enzimas y cofactores de los mismos, inhibidores enzimáticos, factores de diferenciación de crecimiento, factores de crecimiento, agentes hematológicos, hematopoyéticos, modificadores de hemoglobina, hemostáticos, hormonas y análogos hormonales, hipnóticos, diuréticos hipotónicos, agentes inmunológicos, inmunestimulantes, inmunosupresores, inhibidores, ligandos, agentes reguladores de lípidos, linfocinas, muscarínicos, relajantes musculares, agentes de bloqueo neural, agentes neurotrópicos, parasimpaticomiméticos, hormona paratiroidea, promotores, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, psicotrópicos, radiofármacos, receptores, sedantes, hormonas sexuales, esterilizantes, estimulantes, trombopoyéticos, factores tróficos, simpaticomiméticos, agentes tiroideos, vacunas, vasodilatadores, vitaminas, xantinas, así como conjugados, complejos, precursores y metabolitos de los mismos. El agente activo puede utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más de los mismos. En un ejemplo, el agente activo es un agente profiláctico y/o terapéutico que incluye, pero no exclusivamente, péptidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, otros compuestos, precursores y derivados de los mismos, y combinaciones de dos o más de los mismos. En un aspecto, el agente activo es un agente farmacéutico que de manera convencional se califica de molécula pequeña.

El agente activo puede ser un agente activo bioactivo, por ejemplo una macromolécula bioactiva, tal como una proteína (incluyendo los compuestos proteináceos arriba descritos), un polipéptido, un carbohidrato, un polinucleótido, un vector (por ejemplo un virus o una partícula viral) o un ácido nucleico, o una combinación de dos o más de los mismos. La macromolécula puede ser natural o sintética. Entre los ejemplos de proteínas se incluyen anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales. La proteína puede ser también cualquier proteína terapéutica conocida aislada de fuentes naturales o producida por métodos sintéticos o recombinantes. Como ejemplos de proteínas terapéuticas se incluyen, pero no exclusivamente, proteínas de la cascada de coagulación sanguínea (por ejemplo Factor VII, Factor VIII, Factor IX y otros), subtilisina, ovoalbúmina, alfa-1-antitripsina (AAT), ADNasa, superóxido dismutasa (SOD), lisozima, ribonucleasa, hialuronidasa, colagenasa, hormona del crecimiento, eritropoyetina, factores de crecimiento de tipo insulínico o sus análogos, interferones, glatiramer, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocitos, anticuerpos, proteínas PEGiladas, proteínas glucosiladas o hiperglucosiladas, desmopresina, agonistas de la LHRH tales como leuprolide, goserelina, nafarelina, buserelina; antagonistas de la LHRH, vasopresina, ciclosporina, calcitonina, hormona paratiroidea, péptidos de la hormona paratiroidea e insulina.

El agente activo puede ser un agente cosmético. Como ejemplos no limitativos de agentes cosméticos se incluyen emolientes, humectantes, inhibidores de radicales libres, agentes antiinflamatorios, vitaminas, agentes despigmentantes, antiacnéicos, antiseborreicos, queratolíticos, agentes adelgazantes, agentes colorantes para la piel y protectores solares. Como ejemplos no limitativos de compuestos útiles como agentes cosméticos se incluyen ácido linoleico, retinol, ácido retinoico, ascrobatos de alquilo, ácidos grasos poliinsaturados, ésteres nicotínicos, nicotinato de tocoferol, insaponificables de arroz, soja o karité, ceramidas, hidroxiácidos tales como ácido glicólico, derivados de selenio, antioxidantes, betacaroteno, gamma-orizanól y glicerato de estearilo. Los agentes cosméticos

pueden ser comerciales y/o prepararse mediante técnicas ya conocidas. Como se indica más arriba, los diversos agentes activos pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más de los mismos.

5 El agente activo puede ser un suplemento nutricional. Como ejemplos no limitativos de suplementos nutricionales se incluyen proteínas, carbohidratos, vitaminas hidrosolubles (por ejemplo vitamina C, vitaminas del complejo B y similares), vitaminas liposolubles (por ejemplo vitaminas A, D, E, K y similares) y extractos de hierbas. Los suplementos nutricionales pueden ser comerciales y/o prepararse mediante técnicas ya conocidas. Como se indica más arriba, los diversos agentes activos pueden utilizarse individualmente o en combinaciones de dos o más de los mismos.

10 El agente activo puede ser un compuesto con un peso molecular de 2 kD o inferior. Como ejemplos no limitativos de tales compuestos se incluyen esteroides, agonistas beta, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, taxanos (agentes antimitóticos y antimicrotúbulo), aminoácidos, compuestos alifáticos, compuestos aromáticos y compuestos de urea. Los agentes activos conocidos de manera convencional como moléculas pequeñas (o moléculas orgánicas pequeñas) son agentes activos representativos con un peso molecular de 2 kD o inferior.

15 El agente activo puede ser también un agente de diagnóstico. Como ejemplos no limitativos de agentes diagnósticos se incluyen agentes de formación de imágenes por rayos X y medios de contraste. Como ejemplos no limitativos de agentes de formación de imágenes por rayos X se incluyen 3,5-diacetamido-2,4,6-triyodobenzoato de etilo (WIN-8883, etil éster de ácido diatrizoico); 6-etoxi-6-oxohexil-3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoato (WIN 67722); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)butirato de etilo (WIN 16318); diatrizoxiacetato de etilo (WIN 12901); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)propionato de etilo (WIN 16923); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi-acetamida de N-etilo (WIN 65312); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)acetamida de isopropilo (WIN 12855); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloximalonato de dietilo (WIN 67721); 2-(3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoiloxi)fenil-acetato de etilo (WIN 67585); propanodioato de [[3,5-bis(acetilamino)-2,4,5-triyodobenzoil]oxi]bis(1-metilo) (WIN 68165); y benzoato de 3,5-bis(acetilamino)-2,4,6-triyodo-4-(etil-3-etoxi-2-butenoato) (WIN 68209). Los agentes de contraste preferentes se desintegran convenientemente con relativa rapidez en condiciones fisiológicas, minimizando así cualquier respuesta inflamatoria asociada a las partículas. La desintegración puede ser el resultado de una hidrólisis enzimática, solubilización de ácidos carboxílicos a pH fisiológico u otros mecanismos. Por tanto, pueden ser preferentes los ácidos carboxílicos yodados poco solubles tales como yodipamina, ácido diatrizoico y ácido metrizoico, junto con especies yodadas hidrolíticamente lábiles tales como WIN 67721, WIN 12901, WIN 68165 y WIN 68209 u otras.

30 En una realización específica, el agente activo puede ser un agente terapéutico para la prevención y/o el tratamiento de trastornos pulmonares. Como ejemplos no limitativos de tales agentes se incluyen esteroides, agonistas beta, agentes antifúngicos, compuestos antimicrobianos, dilatadores bronquiales, agentes antiasmáticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), AAT y agentes para tratar la fibrosis quística. Como ejemplos no limitativos de esteroides para la prevención y/o el tratamiento de trastornos pulmonares se incluyen, pero no exclusivamente, beclometasona (por ejemplo dipropionato de beclometasona), fluticasona (por ejemplo propionato de fluticasona), budesonida, estradiol, fludrocortisona, flucicsona, triamcinolona (por ejemplo acetónido de triamcinolona), flunisolida y sales de los mismos. Como ejemplos no limitativos de agonistas beta para la prevención y/o el tratamiento de trastornos pulmonares se incluyen xinafoato de salmeterol, fumarato de formoterol, levoalbuterol, bambuterol, tulobuterol y sales de los mismos. Como ejemplos no limitativos de agentes antifúngicos para la prevención y/o el tratamiento de trastornos pulmonares se incluyen itraconazol, fluconazol, anfotericina B y sales de los mismos.

Los agentes activos pueden utilizarse en una combinación de dos o más de los mismos. Entre los ejemplos, no limitativos, de combinaciones se incluyen esteroide y agonista beta, por ejemplo propionato de fluticasona y salmeterol, budesonida y formoterol, etc. El técnico medio en la materia conoce muchas otras combinaciones de agentes activos terapéuticamente viables.

45 Fase continua

50 La fase continua de la dispersión multifásica puede no ser sólida, por ejemplo una fase líquida que contenga un disolvente o una mezcla homogénea de dos o más disolventes (siendo al menos un primer disolvente soluble en o miscible con como mínimo un segundo disolvente), o un sistema de fases múltiples que incluya como mínimo dos disolventes inmiscibles. Como ejemplos no limitativos de disolventes se incluyen fluidos acuosos (por ejemplo agua H₂O, D₂O, tampones acuosos y otras soluciones acuosas), fluidos no acuosos (por ejemplo disolventes orgánicos, tampones orgánicos) y combinaciones de dos o más de los anteriores. En un aspecto, la fase continua no sólida puede ser esencialmente acuosa, por ejemplo contener más de un 10% en volumen, tal como un 25% o más, un 50% o más, o un 75% o más, de agua. La fase continua puede ser parcial o totalmente acuosa o miscible con medios acuosos.

55 La fase continua o la o las fases líquidas de la misma pueden tener una densidad a temperatura ambiente inferior o igual a valores tales como 1,10 g/cm³, 1,05 g/cm³, 1,0 g/cm³, 0,95 g/cm³, 0,9 g/cm³, 0,8 g/cm³, 0,7 g/cm³, 0,6 g/cm³, o en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores. Medidas a la misma temperatura ambiente, por ejemplo

20°C o 25°C, la fase continua o la o las fases líquidas tienen normalmente una densidad similar o igual a, o menor que, la de la fase dispersa o las micropartículas de la misma. En general, la fase continua o la o las fases líquidas tienen una densidad inferior a la de las micropartículas.

5 La fase continua puede contener además uno o más ingredientes disueltos y/o dispersos en la misma, incluyendo, pero no exclusivamente, polímeros iónicos y/o no iónicos, sales, iones, reactivos en exceso, excipientes (por ejemplo azúcares, polioles, agentes tensioactivos) y/o compuestos relacionados con la producción. Como ejemplos no limitativos de sales se incluyen acetato de amonio, bicarbonato de amonio y otras sales tampón ya conocidas por el técnico medio en la materia. Como ejemplos no limitativos de azúcares se incluyen trehalosa, sacarosa, lactosa y otros carbohidratos ya conocidos por el técnico medio en la materia. Como ejemplos no limitativos de polioles se incluyen manitol y otros alcoholes de azúcares ya conocidos por el técnico medio en la materia. Los uno o más fluidos y/o solutos de la fase continua pueden ser, independientemente, parcial o totalmente miscibles con medios acuosos, inmiscibles con medios acuosos, solubles en agua y/o insolubles en agua.

10 La fase continua contiene normalmente al menos un material no volátil solubilizado en la misma. La fase continua, por ejemplo, el disolvente de la misma y/o el material no volátil de la misma puede ser soluble en y/o miscible con el fluido supercrítico o subcrítico, por ejemplo tener una solubilidad en el mismo a temperatura ambiente de un 10% en peso o superior, por ejemplo igual a o superior a valores tales como un 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, o en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores. Adicionalmente, la fase continua, el disolvente de la misma y/o el material no volátil de la misma pueden ser totalmente miscibles con el fluido supercrítico o subcrítico. En general, son preferentes los valores de solubilidad mayores para la fase continua y/o los componentes de la misma en el fluido supercrítico o subcrítico, ya que tales mayores solubilidades facilitan la eliminación de la fase continua de las dispersiones de acuerdo con los métodos descritos.

Material no volátil

25 Como ya se ha indicado anteriormente, al menos la fase continua contiene normalmente como mínimo un material no volátil, por ejemplo un polímero no iónico, solubilizado en la misma, siendo el o los materiales no volátiles diferentes en sus composiciones y/o estructuras químicas a las una o más macromoléculas que forman las micropartículas. Hay que señalar que el material no volátil puede estar presente sobre/en la fase dispersa y también, por ejemplo, el material no volátil puede estar retenido dentro de poros de las micropartículas y/o asociado de otro modo a las micropartículas.

30 En general, los materiales no volátiles tienen un punto de ebullición y/o de inflamación superior a aproximadamente 100°C, superior a aproximadamente 150°C y/o superior a aproximadamente 200°C. Los materiales no volátiles pueden ser naturales, sintéticos, semisintéticos o recombinantes. Los uno o más materiales no volátiles son polímeros no iónicos que, independientemente, pueden ser solubles en medios acuosos (por ejemplo solubles en agua) y/o miscibles con medios acuosos (por ejemplo miscibles con agua). Los polímeros no iónicos pueden también ser hidrófilos y/o anfífilos. Los uno o más materiales no volátiles pueden reducir beneficiosamente, de manera independiente o colectiva, la solubilidad de una o más macromoléculas en la fase continua (y por tanto de las micropartículas formadas a partir de las mismas), o en los uno o más disolventes de la misma. Los uno o más materiales no volátiles, cuando están presentes en la fase continua, normalmente no interactúan de manera covalente y/o iónica con las una o más macromoléculas de las micropartículas, ni las desnaturalizan. Adicionalmente, los uno o más materiales no volátiles, cuando están presentes en la fase continua, normalmente no forman complejos, conjugados, agregados ni/o aglomerados entre sí, ni se juntan de otro modo, por ejemplo por interacciones covalentes, iónicas y/o de otro tipo. Además, los uno o más materiales no volátiles de la fase continua normalmente no experimentan gelación (por ejemplo formación de hidrogel), ni por sí mismos ni con otros ingredientes presentes en la fase continua. En general, los uno o más materiales no volátiles tienen, independientemente, pesos moleculares mayores que o iguales a valores tales como 200 dalton, 300 dalton, 400 dalton, 600 dalton, 800 dalton, 1.000 dalton, 1.500 dalton, 2.000 dalton, 2.500 dalton, 3.000 dalton, 3.500 dalton, 4.000 dalton, 5.000 dalton, 8.000 dalton y 10.000 dalton, o de hasta aproximadamente 3.000 kilodalton (kd), o en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores, por ejemplo entre 1.000 dalton y 1.500 dalton, entre 1.000 dalton y 2.000 dalton, entre 1.000 dalton y 2.500 dalton, entre 1.000 dalton y 3.000 dalton, entre 1.000 dalton y 3.500 dalton, entre 1.000 dalton y 4.000 dalton, entre 1.000 dalton y 5.000 dalton, entre 1.000 dalton y 8.000 dalton, entre 1.000 dalton y 10.000 dalton, entre 1.500 dalton y 2.000 dalton, entre 1.500 dalton y 2.500 dalton, entre 1.500 dalton y 3.000 dalton, entre 1.500 dalton y 3.500 dalton, entre 1.500 dalton y 4.000 dalton, entre 1.500 dalton y 5.000 dalton, entre 1.500 dalton y 8.000 dalton, entre 1.500 dalton y 10.000 dalton, entre 2.000 dalton y 2.500 dalton, entre 2.000 dalton y 3.000 dalton, entre 2.000 dalton y 3.500 dalton, entre 2.000 dalton y 4.000 dalton, entre 2.000 dalton y 5.000 dalton, entre 2.000 dalton y 8.000 dalton, entre 2.000 dalton y 10.000 dalton.

55 Como ejemplos no limitativos de materiales no volátiles para la fase continua se incluyen los polímeros no iónicos solubles en agua y/o miscibles con agua descritos en las patentes US nº 5.525.519, 5.554.730, 5.578.709, 5.599.719, 5.981.719, 6.090.925, 6.268.053 y 6.458.387, publicaciones US nº 20030059474, 20030064033, 20040043077, 20050048127, 20050142201, 20050142205, 20050142206, 20050147687, 20050170005, 20050233945, 20060018971, 20060024240, 20060024379, 20060260777, 20070092452, 20070207210 y

20070281031. Ejemplos no limitativos de materiales no volátiles adecuados pueden ser lineales, ramificados o cíclicos e incluyen poliésteres no iónicos, copoliésteres no iónicos, poliésteres no iónicos, copoliésteres no iónicos, copolímeros poliéter-poliéster no iónicos, polímeros vinílicos no iónicos, polímeros con contenido en pirrolidona no iónicos, carbohidratos poliméricos no iónicos, derivados y sales de los mismos, y combinaciones de dos o más de los mismos. Como ejemplos no limitativos de poliésteres no iónicos y copoliésteres no iónicos (incluyendo copolímeros y terpolímeros) se incluyen, pero no exclusivamente, poliésteres con grupos hidroxilo terminales (por ejemplo poliéter alcoholes, poliéter polioles, poliésteres con casquete terminal (*end-capped*) de óxido de etileno que no sean polietilenglicoles) y derivados con casquete terminal alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, etc.) de los mismos, tales como polialquilenglicoles (por ejemplo polioxi-1,2-alquilenglicoles como polietilenglicoles y polipropilenglicoles, así como politrimetilen éter glicoles y plitetrametilen éter glicoles), copoliésteres con grupos hidroxilo terminales (por ejemplo copoliéter alcoholes, copoliéter polioles, copoliésteres con casquete terminal de óxido de etileno) y derivados con casquete terminal alquilo (por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, etc.) de los mismos, tales como copoliésteres en bloque de dos o más óxidos de 1,2-alquileo diferentes (por ejemplo copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno como los poloxámeros) y copoliésteres de uno o más óxidos de 1,2-alquileo y uno o más de los siguientes: tetrahidrofurano, tetrahidropirano y 1,3-propanodiol (por ejemplo copolímeros de (polietilenglicol)-(politrimetilen éter de glicol), copolímeros de (polietilenglicol)-(plitetrametilen éter glicol)). Como ejemplos no limitativos de poliésteres no iónicos y copoliésteres no iónicos (incluyendo copolímeros y terpolímeros) se incluyen poliésteres con grupos hidroxilo terminales (por ejemplo poliéster polioles, copoliéster polioles, poliésteres con casquete terminal de óxido de etileno o con grupos polioxietileno terminales, y ciertos poliésteres de silicona, tales como los semejantes a polioxietilenglicerina ésteres de ácido dicarboxílico, polioxietilensorbitol ésteres de ácido dicarboxílico, polioxietilenglicol ésteres de ácido dicarboxílico y polioxietilentalquil ésteres. Como ejemplos no limitativos de copolímeros de poliéter-poliéster no iónicos (incluyendo terpolímeros) se incluyen, pero no exclusivamente, copolímeros en bloque de una o más lactonas y/o ácidos dicarboxílicos y uno o más óxidos de 1,2-alquileo, derivados de esterificación de los poliésteres no iónicos y copoliésteres no iónicos aquí descritos y derivados de esterificación de los poliésteres no iónicos y copoliésteres no iónicos aquí descritos, por ejemplo copolímeros en bloque de (polietilenglicol)-policaprolactona. Como ejemplos no limitativos de polímeros vinílicos no iónicos (incluyendo copolímeros y terpolímeros) y polímeros no iónicos con contenido en pirrolidona (incluyendo copolímeros y terpolímeros) se incluyen, pero no exclusivamente, alcoholes polivinílicos, homopolímeros y copolímeros (incluyendo terpolímeros) de (alquil)acrilatos de hidroxialquilo (por ejemplo acrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo), (alquil)acrilatos de oligo-oxialquileo (por ejemplo acrilatos de oligo-oxietileno, metacrilatos de oligo-oxietileno) y/o (alquil)acrilatos de oligo-oxialquileo con casquete terminal (*end-capped*) alquilo (por ejemplo casquete metilo), polivinilpirrolidonas, y homopolímeros y copolímeros con contenido en (alquencil)pirrolidona).

Como ejemplos no limitativos de carbohidratos poliméricos (incluyendo oligoméricos) no iónicos (con un peso molecular entre 200 dalton y 5.000.000 de dalton, por ejemplo 500 dalton, 1.000 dalton, 3.000 dalton, 5.000 dalton, 10.000 dalton, 30.000 dalton, 50.000 dalton, 100.000 dalton, 300.000 dalton, 500.000 dalton, 1.000.000 de dalton o 3.000.000 de dalton, o en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores) y derivados de los mismos se incluyen, pero no exclusivamente, almidón, amilopectina (polisacáridos ramificados), amilosa (polisacáridos lineales), celulosa, goma guar, polisacáridos de guar, goma xantana, dextrinas (por ejemplo ciclodextrinas, maltodextrinas), dextranos, polidextrosas, goma gellan, pululano, celodextrinas, beta-glucanos, y derivados de los mismos, por ejemplo ésteres no iónicos formados por esterificación, incluyendo, pero no exclusivamente, benzoatos y alcanoatos tales como acetatos, propionatos, butiratos y hexanoatos; o éteres no iónicos formados por esterificación tales como éteres de almidón no iónicos, éteres de amilopectina no iónicos, éteres de amilosa no iónicos, éteres de celulosa no iónicos, éteres de guar no iónicos, éteres de almidón no iónicos, éteres de amilopectina no iónicos, éteres de celulosa no iónicos, éteres de éter de almidón no iónicos, éteres de éter de almidón no iónicos, éteres de éter de celulosa no iónicos y éteres de éter de celulosa no iónicos. Como ejemplos no limitativos de éteres de almidón no iónicos se incluyen alquilalmidones tales como metilalmidones, etilalmidones, propilalmidones y butilalmidones; hidroxialquilalmidones tales como hidroxietilalmidones (por ejemplo tetraalmidón, pentaalmidón, hetaalmidón), hidroxipropilalmidones, hidroxibutilalmidones e hidroxipentilalmidones; así como alquilhidroxialquilalmidones tales como metilhidroxietilalmidones, metilhidroxipropilalmidones y etilhidroxipropilalmidones. Como ejemplos no limitativos de éteres de amilopectina no iónicos y éteres de amilosa no iónicos se incluyen hidroxietilamilopectinas, hidroxipropilamilopectinas, hidroxietilamilosas e hidroxipropilamilosas. Como ejemplos no limitativos de éteres de celulosa no iónicos se incluyen alquilcelulosas tales como metilcelulosas, etilcelulosas, propilcelulosas, isopropilcelulosas y butilcelulosas; hidroxialquilcelulosas tales como hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas, hidroxisopropilcelulosas, hidroxibutilcelulosas e hidroxipentilcelulosas; así como alquilhidroxialquilcelulosas tales como metilhidroxietilcelulosas, metilhidroxipropilcelulosas, metilhidroxibutilcelulosas, etilhidroxietilcelulosas, etilhidroxipropilcelulosas, propilhidroxietilcelulosas, propilhidroxipropilcelulosas, isopropilhidroxipropilcelulosas, butilhidroxipropilcelulosas, pentilhidroxipropil-celulosas y hexilhidroxipropilcelulosas. Como ejemplos no limitativos de éteres de guar no iónicos se incluyen polisacáridos de alquil-guar tales como los polisacáridos de metil-guar, polisacáridos de etil-guar, polisacáridos de propil-guar y polisacáridos de butil-guar; polisacáridos de hidroxialquil guar tales como polisacáridos de hidroxietil-guar y polisacáridos de hidroxipropil-guar; así como polisacáridos de alquilhidroxialquil guar tales como polisacáridos de metilhidroxietil-guar, polisacáridos de metilhidroxipropil-guar y polisacáridos de etilhidroxipropil-guar. Como otros carbohidratos poliméricos no iónicos se incluyen metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa,

5 hidroxipropilmetil-celulosa, etilhidroxietilcelulosa, metiletilhidroxietilcelulosa, butilglicidileter-hidroxietilcelulosa, laurilglicidileter-hidroxietilcelulosa, hidroximetilhidroxietil-celulosa, hidroxietilcelulosa modificada con butil glicidil éter, metilhidroxietilcelulosa, metilhidroxipropilcelulosa, ésteres de almidón (por ejemplo acetatos de almidón modificados con anhídrido alquilsuccínico y alquenilsuccinatos de almidón), ésteres de celulosa (monobutiratos y
 10 monopropionatos de celulosa), ésteres de éter de celulosa (ésteres de ácido hidroxialquilcelulosa-2-hidroxicarboxílico), poli(3-hidroxioxetanos). Como ejemplos no limitativos de ésteres de carbohidrato polimérico no iónicos se incluyen aquellos sean con un grado de sustitución entre 0,5 y 1,0, por ejemplo entre 0,7 y 0,9, y son solubles en agua. También pueden utilizarse sales iónicas de los materiales no iónicos anteriores, si es posible producirlas. Por ejemplo pueden utilizarse también sales de polisacáridos, tales como sulfato de dextrano, sulfato de dextrina y alginato sódico.

Fase dispersa

15 La fase dispersa de la dispersión multifásica puede comprender micropartículas sólidas. Normalmente se prefiere que las micropartículas sean en esencia insolubles en y/o en esencia inmiscibles con el fluido supercrítico o subcrítico, teniendo por ejemplo una solubilidad en el mismo a temperatura ambiente inferior a un 10% en peso, por ejemplo de un 5% en peso o menos, un 3% en peso o menos, un 1% en peso o menos, un 0,5% en peso o menos, un 0,1% en peso o menos, un 0,05% en peso o menos, un 0,01% en peso o menos, o en un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores.

20 La fase dispersa puede incluir además otros materiales en asociación con las micropartículas sólidas, por ejemplo un material no volátil, una sal o un excipiente añadido(a) durante la formación de las micropartículas. En general, tales materiales no se desean en las micropartículas aisladas y por consiguiente es deseable eliminarlos de la dispersión. Por tanto, es deseable que tales materiales tengan solubilidades elevadas en el fluido supercrítico o subcrítico según se ha descrito anteriormente en la sección relativa a la fase continua.

Aparato para separar las micropartículas

25 Como se muestra en la Figura 1, una dispersión multifásica que incluye fases dispersas y continuas puede colocarse dentro de una cámara o recipiente 10 apto(a) para ser sometido a presión, de manera que pueda ponerse en contacto con un gas y/o un fluido para permitir y/o facilitar la separación de la fase continua de la dispersión (o de las micropartículas de la misma), con el fin de obtener micropartículas esencialmente libres del material no volátil y/o el disolvente. Normalmente, la dispersión se coloca dentro de una cesta de extracción 20 (o una estructura similar capaz de retener las micropartículas mientras permite que se separen de las mismas cualesquiera líquidos que
 30 contengan el material no volátil y/u otros componentes no deseados, tales como disolventes, excipientes, sales y otros solutos) para facilitar el contacto con el gas y/o fluido. La cesta de extracción 20 está compuesta normalmente de un material inerte tal como acero inoxidable. Una estructura de cesta de extracción 20 representativa incluye un cilindro de manguito hueco con paredes laterales macizas no porosas y dos tamices de disco de acero inoxidable idénticos (por ejemplo con un tamaño de poro entre 0,2 micras y 0,5 micras, o mayor que 1, 2, 3, 4 o 5 micras)
 35 acoplados a los dos extremos de la cesta de extracción (por ejemplo montados con tapas o placas o abrazaderas y pernos de acero inoxidable) para permitir la entrada y salida del gas y/o el fluido. Como alternativa, la cesta de extracción 20 puede consistir en dos vasos cilíndricos que tengan extremos abiertos aptos para acoplarse entre sí (por ejemplo mediante roscas y ranuras recíprocas), para formar un cilindro cerrado con unos tamices de disco 30 adecuados montados en el fondo de los vasos. En la práctica, el tamaño y el volumen de la cesta 20 están limitados sólo por el tamaño del recipiente 10. Sin embargo, el tamaño de los poros de los tamices de disco 30 debería ser lo suficientemente pequeño como para retener adecuadamente las micropartículas de la dispersión durante la o las etapas de puesta en contacto.

Puesta en contacto de la fase continua con un gas de presurización

45 Normalmente, la dispersión multifásica se pone inicialmente en contacto con un gas a alta presión de manera que como mínimo una parte de cualquier líquido asociado a la fase dispersa se vea forzada a atravesar el tamiz 30, separando así como mínimo una parte del material no volátil y el disolvente de la dispersión con el fin de concentrar las micropartículas, que son retenidas por el tamiz 30. La dispersión multifásica puede concentrarse para obtener una dispersión con una viscosidad relativamente mayor antes de colocarla dentro de la cámara, realizando una etapa de concentración tal como diafiltración o centrifugación en la dispersión inicial, pero no es necesario realizar tal etapa de concentración.

El gas de presurización se introduce en la cámara a través de una válvula de admisión de gas 40. Como gases adecuados se incluyen dióxido de carbono, nitrógeno, aire comprimido y sus mezclas. Los diversos gases pueden mezclarse fuera de línea e introducirse en el sistema en forma de mezcla, o pueden mezclarse en línea mediante un aparato adecuado (no mostrado).

55 La presión del o de los gases de presurización dentro del recipiente 10 es normalmente superior o igual a 10 bar, pero también inferior a la presión supercrítica del gas. Dado que la presión supercrítica de un gas varía con la

composición, el límite superior de presiones adecuadas para la etapa de puesta en contacto puede variar. Las presiones supercríticas de muchos gases y mezclas de los mismos son ya bien conocidas o pueden ser razonablemente determinadas o estimadas por métodos conocidos [véase, por ejemplo, Kroschwitz, J., exec. ed., Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, pp. 452-477, volumen 23, 4ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York (1997)]. Normalmente, la cámara 10 se somete a una presión superior o igual a 10 bar, 15 bar, 20 bar, 25 bar, 30 bar, 35 bar, 40 bar, 45 bar, 50 bar, 55 bar y/o 60 bar, o dentro de cualquier intervalo entre estos valores citados, por ejemplo entre 10 bar y 60 bar, entre 10 bar y 55 bar, entre 10 bar y 50 bar, entre 10 bar y 45 bar, entre 10 bar y 40 bar, entre 10 bar y 30 bar, entre 10 bar y 25 bar, entre 10 bar y 20 bar y/o entre 10 bar y 15 bar, o entre 15 bar y 60 bar, entre 15 bar y 55 bar, etc. Para vigilar la presión de la cámara 10 se utiliza un manómetro 50. La presión de gas se mantiene como mínimo durante 2 segundos, 5 segundos, 10 segundos, 15 segundos, 20 segundos, 30 segundos, 45 segundos, un minuto, dos minutos, 5 minutos, 10 minutos y/o hasta una hora, dos horas, o dentro de cualquier intervalo entre estos valores citados, por ejemplo entre 2 segundos y 2 horas y/o entre 5 segundos y dos minutos.

El o los gases de presurización seleccionados pueden calentarse (o enfriarse) en un intercambiador de calor adecuado (no mostrado), según se considere apropiado, e introducirse en la cámara 10 a una temperatura inferior a su temperatura supercrítica. Las temperaturas supercríticas son ya bien conocidas o pueden ser razonablemente estimadas o determinadas mediante técnicas conocidas [véase, por ejemplo, Kroschwitz, J., exec. ed., Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, pp. 452-477, volumen 23, 4ª ed., John Wiley and Sons, Nueva York (1997)]. Para vigilar la temperatura dentro de la cámara 10 puede utilizarse un indicador y regulador de temperatura 60. Normalmente, la temperatura del gas de presurización es superior o igual a 0°C, 5°C, 10°C, 15°C, 20°C, 25°C, 30°C, o está dentro de cualquier intervalo entre estos valores revelados, por ejemplo entre 0°C y 30°C, entre 0°C y 25°C, entre 0°C y 20°C, entre 0°C y 15°C, entre 0°C y 10°C, entre 0°C y 5°C, entre 5°C y 30°C, entre 5°C y 25°C, entre 5°C y 20°C, entre 5°C y 15°C, entre 5°C y 10°C, etc.

Cuando la dispersión multifásica se pone en contacto con el gas de presurización, como mínimo una parte de cualquier líquido de la dispersión se ve forzado a atravesar el tamiz 30 por la presión positiva del gas, separando así como mínimo una parte del material no volátil y/o del disolvente de la dispersión, que es retenida por el tamiz 30. Por consiguiente, una vez que se ha completado la puesta en contacto se puede cerrar la válvula de admisión de gas 40 y abrir una válvula 70, por ejemplo una válvula de bola, en el fondo de la cámara 10 para aliviar, como mínimo en parte, la presión del sistema y drenar cualquier líquido recogido en la misma. Pueden realizarse etapas de puesta en contacto adicionales donde el gas se someta a una presión por ejemplo mayor o igual que 10 bar pero inferior a la presión supercrítica del gas, hasta que al abrir la válvula 70 ya no salga (incluyendo que esencialmente ya no salga) más líquido por la misma. El o los gases de presurización utilizados en las etapas de puesta en contacto adicionales pueden ser el o los mismos gases que el o los gases utilizados en la primera etapa de puesta en contacto, o ser diferentes de éstos.

35 Puesta en contacto de la dispersión con un fluido de extracción

Cuando esencialmente ya no salga más líquido por la válvula 70, la cámara puede opcionalmente someterse de nuevo a presión con un segundo gas, que puede ser el mismo que el utilizado en las etapas de puesta en contacto anteriores (con utilización de gas de presurización) o un gas diferente, a una presión superior o igual que su presión supercrítica, para obtener un fluido de extracción en forma de fluido supercrítico o subcrítico. Por ejemplo, la cámara 40 10 se somete normalmente a una presión mayor o igual que 70 bar, 80 bar, 90 bar, 100 bar, 150 bar, 200 bar, 225 bar, 250 bar, 275 bar y/o 300 bar, o dentro de cualquier intervalo entre estos valores revelados, por ejemplo entre 70 bar y 300 bar, entre 70 bar y 275 bar, entre 70 bar y 250 bar, entre 70 bar y 225 bar, entre 70 bar y 200 bar, entre 70 bar y 150 bar, etc. La presión del gas se mantiene durante como mínimo 2 segundos, como mínimo 5 segundos, como mínimo 10 segundos, como mínimo 15 segundos, como mínimo 20 segundos, como mínimo 30 segundos, como mínimo 45 segundos, como mínimo un minuto, como mínimo dos minutos, como mínimo 5 minutos y/o hasta 10 minutos, hasta una hora, hasta dos horas, o dentro de cualquier intervalo entre estos valores revelados, por ejemplo entre 2 segundos y 2 horas, entre 2 segundos y 1 hora, entre 2 segundos y 10 minutos, entre 2 segundos y dos minutos, etc.

El gas empleado también puede calentarse (como es normalmente necesario para que tome la forma de un fluido supercrítico o subcrítico). El gas puede calentarse por ejemplo hasta una temperatura superior a su temperatura supercrítica. Sorprendentemente, la puesta en contacto de micropartículas que comprenden agentes activos (por ejemplo macromoléculas bioactivas) con un fluido supercrítico o subcrítico no causa ninguna degradación apreciable del agente activo. Tal degradación se impide regulando la temperatura del sistema; el gas no debería calentarse hasta una temperatura en la que el fluido formado (supercrítico o subcrítico) degrade y/o desnaturalice el agente activo que se halla en la microsfera. Tales temperaturas de degradación variarán dependiendo del o de los agentes activos seleccionados que se hallen en las microesferas y del o los gases utilizados para obtener el fluido supercrítico o subcrítico, pero pueden ser determinadas fácilmente por el técnico medio en la materia con experimentos rutinarios. Normalmente, la temperatura del gas es superior o igual a 20°C, 22,5°C, 25°C, 27,5°C, 30°C, 32,5°C, 35°C, 37,5°C, 40°C, o está dentro de cualquier intervalo entre estos valores citados, por ejemplo entre

20°C y 37,5°C o entre 20°C y 25°C, etc. Por supuesto, la temperatura supercrítica del gas varía con su composición, por lo que también pueden resultar adecuados otros valores.

Al igual que el gas de presurización arriba descrito, el o los gases que forman el fluido supercrítico o subcrítico se introducen en la cámara a través de la válvula de admisión de gas 40. El gas puede ser un único gas o una mezcla de dos o más gases. Como gases representativos se incluyen dióxido de carbono, isopropanol, metanol, etanol, agua, tolueno, etileno, xenón, etano, dimetil éter, óxido nitroso, propano, amoníaco, butano, pentano y sus mezclas. Un gas preferente es dimetil éter por su momento dipolar. El dimetil éter se provee normalmente como un fluido subcrítico por las razones arriba descritas relativas a la degradación del agente activo que se halla dentro de las microesferas, debido a su temperatura supercrítica relativamente alta (127°C). Una mezcla preferente comprende dióxido de carbono y un segundo componente codisolvente, por ejemplo etanol o isopropanol, en una relación en volumen o peso de entre 1:99 y 99:1, entre 5:95 y 95:5, por ejemplo 70:30 de dióxido de carbono/etanol. Los diversos gases pueden mezclarse fuera de línea e introducirse en el sistema en forma de mezcla, o pueden mezclarse en línea por medio de un aparato adecuado (como se describe más arriba).

Una vez realizada esta etapa, se provee un fluido supercrítico o subcrítico dentro de la cámara para que entre en contacto con una parte remanente de la dispersión multifásica, separando así de la dispersión multifásica esencialmente todo el material no volátil y/o el disolvente remanentes o residuales y otros componentes, y obteniendo micropartículas esencialmente libres de material no volátil, sales, excipientes y/u otros solutos. Las micropartículas obtenidas pueden contener por ejemplo menos de un 5% en peso de material no volátil, menos de un 4% en peso de material no volátil, menos de un 3% en peso de material no volátil, menos de un 2% en peso de material no volátil, menos de un 1% en peso de material no volátil, menos de un 0,5% en peso de material no volátil, menos de un 0,25% en peso de material no volátil, o dentro de cualquier intervalo entre estos valores revelados, por ejemplo entre un 0,25% en peso y un 5% en peso de material no volátil, entre un 0,25% en peso y un 4% en peso de material no volátil, entre un 0,25% en peso y un 3% en peso de material no volátil, entre un 0,25% en peso y un 2% en peso de material no volátil, entre un 0,25% en peso y un 1% en peso de material no volátil, entre un 0,25% en peso y un 0,5% en peso de material no volátil, entre un 0,5% en peso y un 5% en peso de material no volátil, entre un 0,5% en peso y un 4% en peso de material no volátil, entre un 0,5% en peso y un 3% en peso de material no volátil, entre un 0,5% en peso y un 2% en peso de material no volátil, entre un 0,5% en peso y un 1% en peso de material no volátil, etc. De forma similar, las micropartículas obtenidas contienen menos de un 5% en peso de disolvente, menos de un 4% en peso de disolvente, menos de un 3% en peso de disolvente, menos de un 2% en peso de disolvente, menos de un 1% en peso de disolvente, menos de un 0,5% en peso de disolvente, menos de un 0,25% en peso de disolvente, o dentro de cualquier intervalo entre estos valores revelados, por ejemplo entre un 0,25% en peso y un 5% en peso de disolvente, entre un 0,25% en peso y un 4% en peso de disolvente, entre un 0,25% en peso y un 3% en peso de disolvente, entre un 0,25% en peso y un 2% en peso de disolvente, entre un 0,25% en peso y un 1% en peso de disolvente, entre un 0,5% en peso y un 5% en peso de disolvente, entre un 0,5% en peso y un 4% en peso de disolvente, entre un 0,5% en peso y un 3% en peso de disolvente, entre un 0,5% en peso y un 2% en peso de disolvente, entre un 0,5% en peso y un 1% en peso de disolvente, etc.

Una vez realizada la etapa de puesta en contacto, opcionalmente puede conducirse o hacerse pasar sobre las micropartículas obtenidas un tercer gas, por ejemplo un gas humidificado tal como nitrógeno humidificado, aire humidificado o gases nobles humidificados, para cambiar convenientemente por agua cualquier disolvente residual que quede en las mismas. Específicamente, las micropartículas se colocan en un elemento de soporte (por ejemplo viales, cubetas, bandejas, platos), que a su vez se coloca en una cámara (por ejemplo caja de secado, liofilizador) bajo una corriente del gas humidificado. La puesta en contacto de las micropartículas con un gas humidificado y una humedad relativa entre el 25% y el 100%, por ejemplo entre el 30% y el 95%, entre el 40% y el 90% o entre el 50% y el 80%, facilita la evaporación del disolvente residual de las micropartículas. Después del proceso de evaporación por humedad elevada, que puede durar desde unas horas (por ejemplo 10, 12, 20 horas) hasta días, dependiendo del volumen o el peso de la composición de micropartículas, es posible reducir aún más el contenido en disolvente residual. Si el disolvente residual no es miscible con agua, puede utilizarse un gas que contenga poca humedad, o que no contenga humedad, para lograr beneficios similares.

Como se ha explicado más arriba, preferentemente, la fase dispersa o como mínimo las micropartículas presentes en la misma son insolubles en el fluido supercrítico o subcrítico, y la fase continua o como mínimo un disolvente o material no volátil presente en la misma son solubles en o miscibles con el fluido supercrítico. Por tanto, la fase continua de la dispersión como un todo, o uno o más de los componentes de la fase continua (tales como un líquido, como agua, y/o un soluto, como un polímero), es(son) preferentemente más soluble(s) en y/o miscible(s) con el fluido supercrítico que las micropartículas. Como tales, los uno o más fluidos supercríticos pueden ser adecuados como sistemas de solubilidad diferencial para separar (por ejemplo extraer, lavar, excluir, desplazar, eliminar) de las micropartículas la fase continua o como mínimo uno o más componentes presentes en la misma. En un ejemplo, la fase continua, que puede ser acuosa, orgánica y/o multicomponente (por ejemplo binaria, ternaria), es parcial o totalmente miscible con el fluido supercrítico. En otro ejemplo, los uno o más solutos (tales como uno o más polímeros no iónicos) de la fase continua tienen una solubilidad en el fluido supercrítico de un 10% en peso o

superior, por ejemplo inferior, igual o superior a valores tales como un 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, o dentro de un intervalo entre cualesquiera dos de tales valores.

Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar la invención, pero sin pretender limitar el alcance de la misma.

Ejemplo 1

- 5 Este ejemplo describe un proceso para eliminar como mínimo una parte de un material no volátil y/o un disolvente de una dispersión que comprende micropartículas, para así recoger micropartículas esencialmente libres de material no volátil y/o disolvente en un único proceso.

10 Específicamente, una dispersión que contenía una fase dispersa de micropartículas de IGIV en una fase continua que comprendía un material no volátil (PEG 300) se cargó en una cesta de extracción de acero inoxidable y se colocó en una cámara recipiente de fluido supercrítico. A continuación, la cámara de FSC se cerró herméticamente y se sometió a una presión de 40 bar con dióxido de carbono. Se cortó la alimentación de CO₂ para aliviar parcialmente la presión de la cámara de FSC (la presión cayó a 20-30 bar) y se abrió ligeramente una válvula de bola en el fondo de la cámara de FSC. En este momento, un líquido, que en general comprendía el material no volátil, se filtró a través de la cesta de extracción bajo la presión de gas elevada de la cámara y se extrajo del sistema a través de la válvula de bola abierta. La presurización por gas subcrítico y la subsiguiente evacuación del líquido se repitieron hasta que al abrir la válvula de bola no se evacuó más líquido del sistema. A continuación se cerró herméticamente la cámara de FSC y se inició un proceso de extracción de FSC/codisolvente para eliminar toda fase continua residual, en las siguientes condiciones: 98% en peso de CO₂ con un 2% en peso de etanol con un caudal de 50 g/min (flujo ascendente), 250 bar y 35°C.

- 20 En este ejemplo se obtuvieron microesferas de IGIV que estaban esencialmente libres de material no volátil.

Ejemplo 2

Este ejemplo también describe un proceso para eliminar como mínimo una parte de un material no volátil y/o un disolvente de una dispersión que comprende micropartículas, para así recoger micropartículas esencialmente libres de material no volátil y/o disolvente en un único proceso.

- 25 Una dispersión que contenía una fase dispersa de micropartículas de IGIV en una fase continua que comprendía un material no volátil (PEG 3350) y agua se cargó en una cesta de extracción de acero inoxidable y se colocó en una cámara recipiente de fluido supercrítico. A continuación, la cámara de FSC se cerró herméticamente y se sometió a una presión de 40 bar con dióxido de carbono. Se cortó la alimentación de CO₂ para aliviar parcialmente la presión de la cámara de FSC (la presión cayó a 20-30 bar) y se abrió ligeramente una válvula de bola en el fondo de la cámara de FSC. En este momento, un líquido, que en general comprendía el material no volátil y agua, se filtró a través de la cesta de extracción bajo la presión de gas elevada de la cámara y se extrajo del sistema a través de la válvula de bola abierta. La presurización por gas subcrítico y la subsiguiente evacuación del líquido se repitieron hasta que al abrir la válvula de bola no se evacuó más líquido del sistema. A continuación se cerró herméticamente la cámara de FSC y se inició un proceso de extracción de FSC/codisolvente para eliminar toda fase continua y/o disolvente residual, en las siguientes condiciones: 70% en peso de CO₂ con un 30% en peso de etanol con un caudal total de 100 g/min (flujo ascendente), 250 bar y 20°C.

En este ejemplo se obtuvieron microesferas de IGIV que estaban esencialmente libres de disolvente y material no volátil.

Ejemplo 3

- 40 Este ejemplo profético describe un proceso para eliminar como mínimo una parte de un material no volátil y/o un disolvente de una dispersión que comprende micropartículas, para así recoger micropartículas esencialmente libres de material no volátil y/o disolvente en un único proceso.

45 Una dispersión que contiene una fase dispersa de micropartículas de insulina en una fase continua que comprende un material no volátil (poloxamer 188 o PEG 300 o tetraglicol) y agua se carga en una cesta de extracción de acero inoxidable y se coloca en una cámara recipiente de fluido supercrítico. A continuación, la cámara de FSC se cierra herméticamente y se somete a una presión de 30 bar con dióxido de carbono. Se corta la alimentación de CO₂ para aliviar parcialmente la presión de la cámara de FSC (la presión cae a 10-20 bar) y se abre ligeramente una válvula de bola en el fondo de la cámara de FSC. En este momento, un líquido, que en general comprende el material no volátil y agua, se filtra a través de la cesta de extracción bajo la presión de gas elevada de la cámara y se extrae del sistema a través de la válvula de bola abierta. La presurización por gas subcrítico y la subsiguiente evacuación del líquido se repiten hasta que al abrir la válvula de bola no se evacua más líquido del sistema. A continuación se cierra herméticamente la cámara de FSC y se inicia un proceso de extracción de FSC para eliminar toda fase continua

residual, en las siguientes condiciones: 90% en peso de CO₂ con un 10% en peso de etanol con un caudal total de 100 g/min (flujo ascendente), 200 bar y 35°C.

En este ejemplo profético se obtienen microesferas de insulina que están esencialmente libres de disolvente y material no volátil.

5 **Ejemplo 4**

Este ejemplo profético también describe un proceso para eliminar como mínimo una parte de un material no volátil y/o un disolvente de una dispersión que comprende micropartículas, para así recoger micropartículas esencialmente libres de material no volátil y/o disolvente en un único proceso.

10 Una dispersión que contiene una fase dispersa de micropartículas que contienen ADN plasmídico (pCMV Promega, WI) en una fase continua que comprende un material no volátil (PEG 3350) y polivinilpirrolidona se carga en una cesta de extracción de acero inoxidable y se coloca en una cámara recipiente de fluido supercrítico. A continuación, la cámara de FSC se cierra herméticamente y se somete a una presión de 40 bar con dióxido de carbono. Se corta la alimentación de CO₂ para aliviar parcialmente la presión de la cámara de FSC (la presión cae a aproximadamente 5 bar) y se abre ligeramente una válvula de bola en el fondo de la cámara de FSC. En este momento, un líquido, que
15 en general comprende el material no volátil y el disolvente, se filtra a través de la cesta de extracción bajo la presión de gas elevada de la cámara y se extrae del sistema a través de la válvula de bola abierta. La presurización por gas subcrítico y la subsiguiente evacuación del líquido se repiten hasta que al abrir la válvula de bola no se evacua más líquido del sistema. A continuación se cierra herméticamente la cámara de FSC y se inicia un proceso de extracción de FSC/codisolvente para eliminar toda fase continua y/o disolvente residual, en las siguientes condiciones: 90% en peso de CO₂ con un 10% en peso de etanol con un caudal total de 100 g/min (flujo ascendente), 250 bar y 20°C.
20

En este ejemplo profético se obtienen microesferas con contenido en ADN que están esencialmente libres de disolvente y material no volátil.

Ejemplo 5

25 Este ejemplo demuestra el éxito en la eliminación de diversos materiales no volátiles utilizando fluidos supercríticos o subcríticos.

Unas muestras que contenían aproximadamente veinte gramos de uno o más materiales líquidos no volátiles (PEG 200, PEG 300, tetraglicol, propilenglicol, o una combinación que comprendía una relación 1:1 de propilenglicol:PLURONIC®L10) se cargaron cada una individualmente en una cesta de extracción de acero inoxidable y se colocaron en una cámara recipiente de fluido supercrítico. A continuación se cerró herméticamente la
30 cámara de FSC y se inició un proceso de extracción de FSC para extraer el material no volátil de la cesta, en las siguientes condiciones: 100% en peso de CO₂ con un caudal total de 50 g/min (flujo ascendente), 250 bar y 35°C. Se redujo la presión de la cámara a razón de 1 bar por minuto. En cada caso se extrajeron 20 gramos de material no volátil en el plazo de una hora.

35 Específicamente, el material no volátil remanente después de 60 minutos de procesamiento por FSC se pesó y se comparó con la cantidad de polímero inicialmente cargada en la cámara de extracción. La tabla siguiente muestra la cantidad de polímero eliminado utilizando FSC en comparación con el peso original de polímero.

Tabla 1	
Material no volátil	Cantidad de material no volátil eliminada / peso inicial de material no volátil (g/g)
PEG 200	20/20
PEG 300	20/20
Tetraglicol	20/20
Propilenglicol	22/24
Propilenglicol/Pluronic L10 (1:1)	20/20

Así, este ejemplo demuestra el éxito en la eliminación (y casi en todos los casos la eliminación esencialmente total) de diversos materiales no volátiles utilizando fluidos supercríticos o subcríticos.

40

REIVINDICACIONES

1. Método para procesar dispersiones multifásicas que comprende:
 - proporcionar una dispersión multifásica que incluye fases dispersas y continuas, comprendiendo la dispersión micropartículas sólidas y como mínimo un material no volátil,
 - 5 colocar la dispersión multifásica dentro de una cesta de extracción,
 - colocar la cesta de extracción dentro de una cámara apta para ser sometida a presión,
 - someter a presión la cámara con un primer gas hasta una presión inferior a la presión supercrítica del gas, y
 - 10 poner en contacto la dispersión con el primer gas, separando así de la dispersión como mínimo una parte del material no volátil,
 - siendo la fase continua bien acuosa o bien miscible con medios acuosos, y comprendiendo el material no volátil un polímero no iónico soluble en medios acuosos o un polímero no iónico miscible con medios acuosos.
2. Método según la reivindicación 1, caracterizado porque la fase continua comprende además agua.
- 15 3. Método según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque la cámara se somete a una presión superior a 10 bar.
4. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque las micropartículas sólidas comprenden al menos un agente activo.
5. Método según la reivindicación 4, caracterizado porque el agente activo se selecciona del grupo consistente en agentes bioactivos, agentes farmacéuticos, agentes de diagnóstico, suplementos nutricionales y agentes cosméticos.
- 20 6. Método según la reivindicación 4, caracterizado porque el agente activo es un agente bioactivo que comprende como mínimo una macromolécula bioactiva seleccionada del grupo consistente en carbohidratos, péptidos, proteínas, vectores, ácidos nucleicos, complejos de los mismos, conjugados de los mismos y combinaciones de los mismos.
- 25 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la fase continua comprende una solución que contiene al menos uno de un tampón y una sal.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque como mínimo la fase continua comprende el material no volátil.
- 30 9. Método según la reivindicación 8, caracterizado porque el material no volátil se selecciona del grupo consistente en poliéteres no iónicos, copoliéteres no iónicos, poliésteres no iónicos, copoliésteres no iónicos, copolímeros de poliéter-poliéster no iónicos, polímeros vinílicos no iónicos, polímeros con contenido en pirrolidona no iónicos, carbohidratos poliméricos no iónicos, derivados y sales de los materiales anteriores, y combinaciones de los mismos.
- 35 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el primer gas se selecciona entre dióxido de carbono, nitrógeno, aire comprimido y mezclas de los mismos.
11. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el primer gas se calienta hasta una temperatura por debajo de la temperatura supercrítica del gas.
12. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el primer gas comprende dióxido de carbono y la cámara se somete a una presión de entre 25 bar y 65 bar.
- 40 13. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque además comprende reducir la presión de la cámara y evacuar un líquido separado de la dispersión multifásica.
14. Método según la reivindicación 13, caracterizado porque además comprende someter a presión la cámara con un segundo gas hasta una presión superior o igual a la presión supercrítica del segundo gas, calentar el segundo gas para obtener un fluido supercrítico o subcrítico dentro de la cámara y poner en contacto la
- 45

dispersión multifásica con el fluido, eliminando así de la dispersión multifásica el material no volátil residual y/o el disolvente, para obtener micropartículas que están esencialmente libres del material no volátil y/o el disolvente.

- 5
15. Método según la reivindicación 14, caracterizado porque el segundo gas comprende un gas seleccionado del grupo consistente en dióxido de carbono, isopropanol, metanol, etanol, agua, tolueno, etileno, xenón, etano, dimetil éter, óxido nitroso, propano, amoníaco, butano, pentano y mezclas de los mismos.
 16. Método según la reivindicación 15, caracterizado porque el segundo gas comprende dióxido de carbono y la cámara se somete a una presión superior a 100 bar.

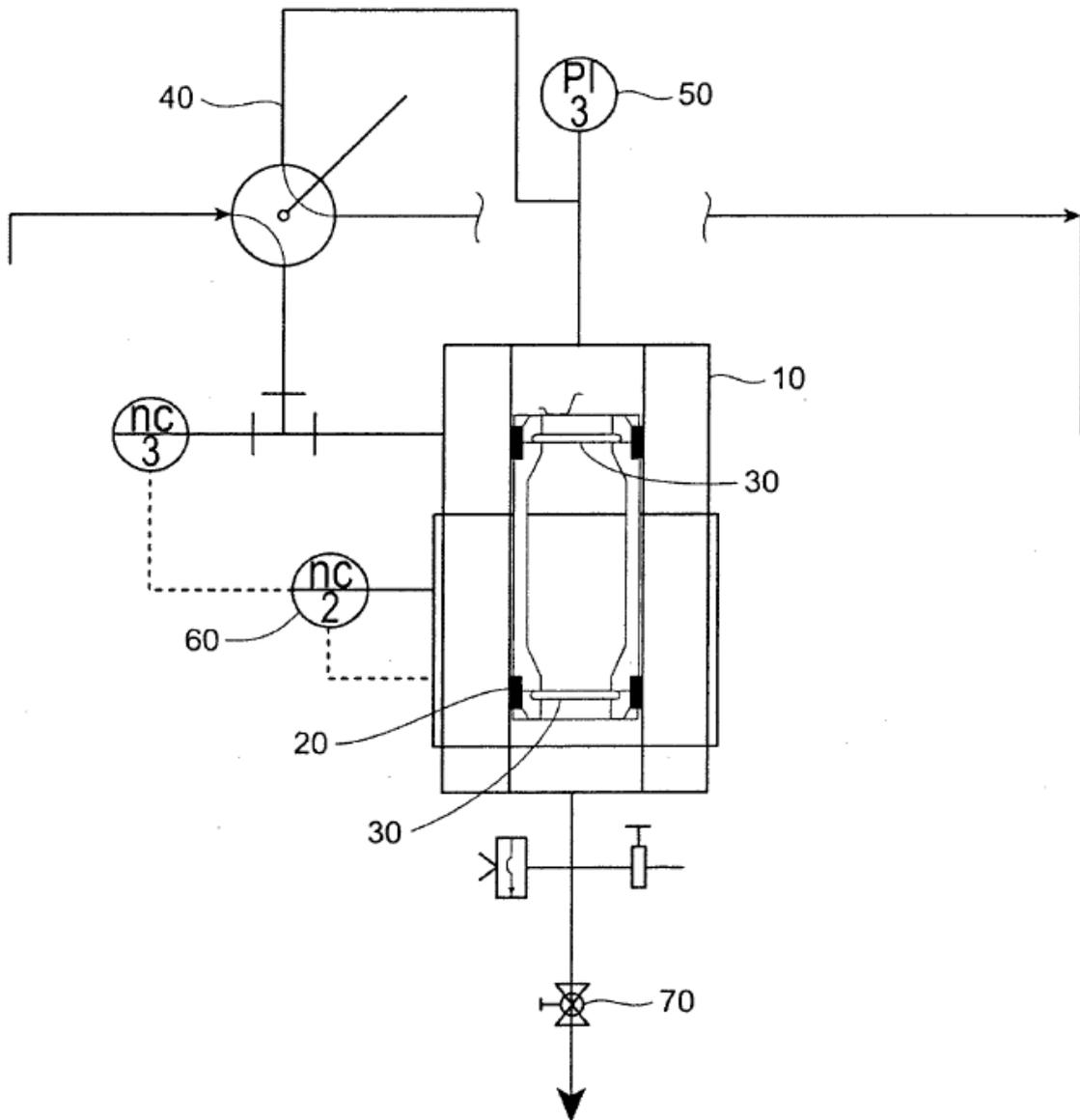


FIG. 1