

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 381**

51 Int. Cl.:

**B01F 3/08** (2006.01)

**B01F 5/06** (2006.01)

**B01J 19/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11813625 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2654934**

54 Título: **Aparato y método para preparar una emulsión**

30 Prioridad:

**23.12.2010 US 201061426705 P**

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

**08.06.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUDSON, BRUCE W.;  
OPPERMAN, GARY W. y  
RAICHE, ADRIAN T.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 537 381 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

Aparato y método para preparar una emulsión

## REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud de patente reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº de serie 61/426.705, titulada "APARATO Y MÉTODOS PARA PREPARAR UNA EMULSIÓN" y presentada el 23 de diciembre de 2010.

## CAMPO

La invención se refiere a un método para preparar una emulsión. Más particularmente, se describe un aparato que es una columna que tiene separadores para dividir un material de empaquetamiento y dirigir el flujo de fluido a través de la columna para producir un producto de emulsión.

## 10 ANTECEDENTES

La encapsulación de productos farmacéuticos en micropartículas poliméricas biodegradables y biocompatibles puede prolongar el mantenimiento de niveles de fármaco terapéuticos relativos a la administración del propio fármaco. La liberación sostenida se puede extender hasta varios meses, dependiendo de la formulación y de la molécula activa encapsulada. Con el fin de prolongar la existencia en el sitio diana, el fármaco se puede formular dentro de una matriz en una formulación de liberación lenta. Después de la administración, el fármaco se libera, a continuación, a través de difusión, o a través de erosión de la matriz. La encapsulación en poliésteres biodegradables y biocompatibles tales como, por ejemplo, copolímeros de lactida y glicolida ha sido utilizada para suministrar productos terapéuticos de moléculas pequeñas que oscilan desde esteroides insolubles a péptidos pequeños. Actualmente, existen en el mercado más de una docena de formulaciones poliméricas de lactida/glicolida, la mayoría de las cuales están en forma de micropartículas. El documento EP 2002882A1 describe un procedimiento para fabricar una emulsión de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1, en el que una alimentación que comprende una fase dispersa, una fase continua y, opcionalmente, un agente emulsionante se hace pasar a través de un lecho empaquetado.

25 Además, la patente de EE.UU. Nº 6.706.289 describe formulaciones de liberación controlada de moléculas biológicamente activas que están acoplados a polímeros hidrófilos tales como polietilenglicol y métodos de su producción. Las formulaciones se basan en micropartículas sólidas formadas de la combinación de polímeros biodegradables tales como poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA) y copolímeros de los mismos.

30 Se han reseñado varias técnicas para la producción de micropartículas que contienen agentes biológicos o químicos mediante una técnica de fabricación basada en la emulsión. En general, los métodos tienen una primera fase que consiste en un disolvente orgánico, un polímero y un agente biológico o químico disuelto o dispersado en el primer disolvente. La segunda fase comprende agua y un estabilizador y, opcionalmente, el primer disolvente. La primera y la segunda fases se emulsionan y, después de formarse una emulsión, el primer disolvente se separa de la emulsión, produciendo micropartículas endurecidas.

35 En una técnica, se añaden dos disoluciones inmiscibles a un lecho empaquetado de perlas esféricas dentro de una columna de emulsión. De manera ideal, las dos disoluciones tienen un caudal másico combinado que crea condiciones de flujo laminar. El flujo de las disoluciones se divide y se recombina repetidamente para crear volúmenes de fluido homogéneos que contienen una porción de cada una de las disoluciones inmiscibles. La porción menor se separa en gotitas esféricas como una fase dispersa en la porción mayor (la fase continua). La repetida división y recombinación es crítica para la formación del producto homogeneizado.

40 Dado que la técnica anterior está ajustada a una escala mayor, existe un aumento paramétrico en la longitud de la trayectoria potencial que debe ser recorrida por cada uno de los elementos de fluido. Esto incrementos en la longitud de la trayectoria conducen a incrementos en el tiempo de permanencia de los elementos de fluido en la columna de emulsión de lecho empaquetado. Los incrementos en el tiempo de permanencia, a su vez, pueden impactar sobre las propiedades físicas del producto de emulsión final.

45 Otro problema que surge durante la ampliación de una columna de emulsión de lecho empaquetado es la formación de canales preferidos para el recorrido de fluido dentro del lecho empaquetado. La formación de canales preferidos conduce a "columnas virtuales", a través de las cuales el flujo se incrementa con respecto a un caudal medio, y a "zonas estáticas", en donde el flujo disminuye respecto al caudal medio. La presencia de estas "columnas virtuales"

y "zonas estáticas" afecta al número de eventos de homogeneización y otros parámetros de la formación de la emulsión.

5 Por lo tanto, se necesitan aparatos y métodos fácilmente ampliables para la formación de micropartículas basadas en emulsión que proporcionan una distribución del tamaño de partículas estrecha y reproducible, capaz de utilizarse con volúmenes tanto grandes como pequeños. Más particularmente, existe la necesidad en la técnica pertinente de una columna que esté configurada para mantener una longitud de la trayectoria coherente y para prevenir la formación de canales preferidos en un lecho empaquetado durante la ampliación de un proceso de emulsión.

## SUMARIO

10 Se describen en esta memoria columnas para recibir un material de empaquetamiento que permita el flujo de fluido a través de la columna. Las columnas tienen una periferia que define una cavidad interior en comunicación fluida con entradas y salidas de la columna. En un aspecto, la entrada de la columna recibe al menos un fluido. En otro aspecto, la columna incluye al menos un separador situado dentro de la cavidad interior. En un aspecto adicional, cada uno de los separadores se extiende a lo largo de al menos una parte del tramo longitudinal de la cavidad interior de la columna. En un aspecto adicional, los separadores están configurados para dividir el material de empaquetado y para dirigir el flujo de fluido a través de la columna. También se describen métodos de preparar emulsiones utilizando las columnas descritas.

15 Ventajas adicionales se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte resultarán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse por la práctica de los aspectos descritos más adelante. Las ventajas descritas más adelante se comprobarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Ha de entenderse que tanto la descripción general que antecede como la siguiente descripción detallada son únicamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos adjuntos, que se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos descritos más adelante.

25 La Figura 1 A es una vista en perspectiva de una columna que tiene una cavidad interior, un eje longitudinal y una entrada y salida según se describe en esta memoria. La Figura 1B es una vista en planta de la columna de la Figura 1A.

30 La Figura 2A es una vista en perspectiva de una columna ilustrativa que tiene separadores según se describe en esta memoria. La Figura 2B es una vista en planta en la cavidad interior de la columna de la Figura 2A. La Figura 2C es una vista en primer plano, parcialmente recortada de un separador de la Figura 2A.

La Figura 3A es una vista en perspectiva de una columna ilustrativa que tiene separadores según se describe en esta memoria. La Figura 3B es una vista en planta en la cavidad interior de la columna de la Figura 3A.

La Figura 4A es una vista en perspectiva de una columna ilustrativa que tiene separadores según se describe en esta memoria. La Figura 4B es una vista en planta en la cavidad interior de la columna de la Figura 4A.

35 La Figura 5A es una vista en perspectiva de una columna ilustrativa que tiene separadores cilíndricos según se describe en esta memoria. La Figura 5B es una vista en planta en la cavidad interior de la columna de la Figura 5A.

La Figura 6 es un diagrama esquemático de un aparato de lecho empaquetado ilustrativo según se describe en esta memoria.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 La presente invención puede entenderse más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada, ejemplos y reivindicaciones, y a su descripción previa y siguiente. Sin embargo, antes de revelar y describir las presentes composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos, se ha de entender que esta invención no se limita a las composiciones, artículos, sistemas y/o métodos específicos descritos, a menos que se especifique lo contrario, dado que los mismos pueden, por supuesto, variar. Se ha de entender también que la terminología utilizada en esta memoria es para el propósito de describir aspectos particulares únicamente y no se pretende que sea limitante.

La siguiente descripción de la invención se proporciona como una enseñanza habilitante de la invención en sus realizaciones actualmente conocidas. Para este fin, los expertos en la técnica relevante reconocerán y apreciarán que se pueden hacer muchos cambios a los diversos aspectos de la invención descrita en esta memoria, obteniéndose todavía los resultados beneficiosos de la presente invención. También resultará evidente que algunos de los beneficios deseados de la presente invención pueden obtenerse mediante la selección de algunas de las características de la presente invención sin utilizar otras características. Por consiguiente, los que trabajan en la técnica reconocerán que son posibles muchas modificaciones y adaptaciones a la presente invención y pueden incluso ser deseables en ciertas circunstancias y son una parte de la presente invención. Por lo tanto, la siguiente descripción se proporciona como ilustrativa de los principios de la presente invención y no en limitación de la misma.

Antes de que se revelen y describan las presentes micropartículas, copolímeros, mezclas de polímeros, compuestos, composiciones y / o métodos, ha de entenderse que los aspectos descritos en esta memoria no se limitan a compuestos específicos, métodos sintéticos o usos, dado que los mismos pueden, por supuesto, variar. También ha de entenderse que la terminología utilizada en esta memoria es con el propósito de describir aspectos particulares únicamente y, a menos que se defina específicamente en esta memoria, no se pretende que sea limitante.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen se hará referencia a un cierto número de términos y expresiones que se definirán para que tengan los siguientes significados:

A lo largo de esta memoria descriptiva, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero indicado o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Debe señalarse que, tal como se utiliza en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un soporte farmacéutico" incluye mezclas de dos o más de tales soportes, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito posteriormente pueden o puede no ocurrir, y que la descripción incluye casos en donde el evento o la circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace.

Los intervalos se pueden expresar en esta memoria como de "aproximadamente" un valor particular y/o "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye desde un valor particular y/o al otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del "aproximadamente" antecedente, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá, además, que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final.

El término "biodegradable" se refiere a polímeros que se disuelven o degradan in vivo dentro de un período de tiempo que es aceptable en una situación terapéutica particular. Este tiempo es típicamente menor que cinco años y, habitualmente, menor que un año después de la exposición a un pH y temperatura fisiológicos tal como un pH que oscila entre aproximadamente 6 y aproximadamente 9 y una temperatura que oscila entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 38°C.

La expresión "aparato de lecho empaquetado" se refiere a cualquier recipiente que contiene material de empaquetamiento capaz de crear una emulsión al entrar en contacto con dos fluidos inmiscibles.

El término "agente activo" se refiere a cualquier agente biológico o químico.

El término "micropartículas" se refiere a partículas que tienen un diámetro de típicamente menos de 1,0 mm, y más típicamente entre 1,0 y 250  $\mu\text{m}$  (micras). Las micropartículas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a microesferas, microcápsulas, microesponjas, microgránulos y partículas en general, con una estructura interna que comprende una matriz de agente y excipiente. Las micropartículas también pueden incluir nanopartículas.

El término "nanopartículas" se refiere a partículas que tienen un diámetro de típicamente entre aproximadamente 20 nanómetros (nm) y aproximadamente 2,0 micras, más típicamente entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 1,0 micras.

Un "inyección" es una preparación destinada a la administración parenteral. Inyecciones incluyen, pero no se limitan a preparaciones líquidas que son sustancias farmacéuticas o disoluciones o suspensiones de las mismas.

La expresión "liberación controlada" se refiere al control de la velocidad y/o la cantidad de moléculas biológicamente activas suministradas de acuerdo con las formulaciones de administración de fármacos de la invención. La cinética de liberación controlada puede ser continua, discontinua, variable, lineal o no lineal. Esto se puede lograr utilizando uno o más tipos de composiciones poliméricas, cargas de fármaco, inclusión de excipientes o potenciadores de la degradación u otros modificadores, administrados solos, en combinación o secuencialmente para producir el efecto deseado. Micropartículas de "liberación controlada" incluyen, pero no se limitan a micropartículas de "liberación sostenida" y micropartículas de "liberación retardada".

La expresión "liberación sostenida" se refiere a la liberación de un agente biológicamente activo en el cuerpo de manera constante, a lo largo de un período prolongado de tiempo. Formulaciones de liberación sostenida ofrecen la capacidad de proporcionar a un sujeto un agente biológicamente activo a lo largo de un período de tiempo mayor que el conseguido por una administración en bolo típica del agente biológicamente activo. Micropartículas de liberación sostenida puede reducir ventajosamente la frecuencia de dosificación de un agente biológicamente activo.

Un "agente biológicamente activo", "agente bioactivo", "resto biológicamente activo" o "molécula biológicamente activa" puede ser cualquier sustancia que puede afectar a cualesquiera propiedades físicas o bioquímicas de un organismo biológico, incluyendo pero no limitado a virus, bacterias, hongos, plantas, animales y seres humanos. Moléculas biológicamente activas pueden incluir cualquier sustancia destinada al diagnóstico, mitigación cura, tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos u otros animales, o de otra manera para mejorar el bienestar físico o mental de los seres humanos o animales.

Por "tratar" se entiende el tratamiento médico de un paciente con la intención de que resulte una cura, mejora, estasis o la prevención de una enfermedad, estado patológico o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, es decir, el tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, estado patológico o trastorno, y también incluye el tratamiento causal, es decir, el tratamiento dirigido a la eliminación de la causa de la enfermedad, estado patológico o trastorno. Además, este término incluye el tratamiento paliativo, es decir, el tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas más que el curado de la enfermedad, estado patológico o trastorno; el tratamiento preventivo, es decir, el tratamiento dirigido a la prevención de la enfermedad, estado patológico o trastorno; y el tratamiento de apoyo, es decir, el tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida a la mejora de la enfermedad, estado patológico o trastorno. El término "tratar" también incluye el tratamiento sintomático, es decir, el tratamiento dirigido a los síntomas constitucionales de la enfermedad, estado patológico o trastorno.

El término "jeringabilidad" se refiere a la absorción y suministro de micropartículas a través de una aguja sin aglutinación sustancial de las partículas ni obstrucción de la aguja.

"Sujeto" se utiliza en esta memoria para referirse a cualquier objetivo de la administración. El sujeto puede ser un vertebrado, por ejemplo un mamífero. Por lo tanto, el sujeto puede ser un ser humano. El término no denota una edad o sexo particular. Por lo tanto, los sujetos adultos y recién nacidos, así como los fetos, ya sean hombres o mujeres, están destinados a ser incluidos. Un "paciente" se refiere a un sujeto aquejado de una enfermedad o trastorno e incluye sujetos humanos y veterinarios.

Se dan a conocer compuestos, composiciones y componentes que se pueden utilizar para, se pueden utilizar en unión con y/o se pueden utilizar en la preparación para el aparato y los métodos descritos. Estos y otros materiales se describen en esta memoria, y se entiende que cuando se dan a conocer combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales que, aun cuando pueda no se describa una referencia específica de cada una de las diversas combinaciones y permutaciones individuales y colectivas de estos compuestos sólo podrá ser divulgada de manera explícita, cada uno se contempla y describe en esta memoria específicamente. Por ejemplo, si se da a conocer y discute un cierto número de diferentes polímeros y agentes, se contemplan específicamente todos y cada una de las combinaciones y permutaciones del polímero y el agente, a menos que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, si se da a conocer una clase de moléculas A, B y C, así como una clase de moléculas D, E y F, y un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, entonces incluso si cada una no se recita individualmente, cada una se contempla individual y colectivamente. Por lo tanto, en este ejemplo, se contempla específicamente cada una de las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F y debe ser considerada divulgada por la divulgación de A, B, y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Igualmente, cualquier subconjunto o combinación de éstos también se contempla y se da conocer específicamente. Así, por ejemplo, se contempla específicamente el subgrupo de A-E, B-F y C-E y debe considerarse divulgado por la divulgación de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta descripción, que incluyen, pero no se limitan a las etapas en los métodos de fabricación y el uso de las

composiciones descritas. Por lo tanto, si hay una gran diversidad de etapas adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizar con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos descritos, y que cada una de dichas combinaciones se contempla específicamente y debe considerarse descrita.

5 En un aspecto amplio de la invención, y con referencia a las Figuras 1A y 1B, se describe una columna 10 para recibir un material de empaquetamiento 40. En un aspecto, la columna 10 puede tener un eje longitudinal 12 y una periferia 14 que define una cavidad interior 16. En este aspecto, la cavidad interior 16 puede tener un tramo longitudinal 13. Se contempla que el material de empaquetamiento 40 se pueda configurar para permitir el flujo de fluido a través de la columna 10 a lo largo del eje longitudinal 12. Se contempla, además, que los huecos formados en el material de empaquetamiento 40 dentro de la cavidad interior 16 pueden funcionar como canales que repetidamente cruzan a medida que el fluido fluye a través de la columna 10.

15 En un aspecto, se contempla que la columna 10 puede ser un recipiente de cualquier forma capaz de ser llenado con el material de empaquetamiento 40. Por ejemplo, se contempla que la sección transversal de la columna 10 pueda ser sustancialmente rectangular, cuadrada, redonda o circular. En un aspecto a modo de ejemplo, tal como se muestra en las Figuras 1A y 1B, la cavidad interior 16 de la columna 10 puede tener un diámetro 17, y la columna puede ser sustancialmente cilíndrica. En otro aspecto, el tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16 de la columna 10 puede oscilar entre aproximadamente 1 cm y aproximadamente 100 cm. En aún otro aspecto, el tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16 de la columna 10 puede oscilar entre aproximadamente 5 cm y aproximadamente 20 cm.

20 La columna (10) utilizada en el método reivindicado comprende una entrada 18 en comunicación de fluido con la cavidad interior 16. En este aspecto, la entrada 18 puede estar configurada para recibir al menos un fluido. La columna (10) también comprende una salida 20 en comunicación de fluido con la cavidad interior 16. En un aspecto a modo de ejemplo, y como se representa en la Figura 1A, la salida 20 puede estar separada de la entrada 18 a lo largo del eje longitudinal 12 de la columna 10.

25 Con referencia a las Figuras 2A-5B, la columna 10 comprende al menos un separador 50 situado dentro de la cavidad interior 16. En este aspecto, se contempla que cada uno de los separadores 50 del al menos un separador se extiende a lo largo de al menos una parte del tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16. El al menos un separador 50 está configurado para dividir el material de empaquetamiento 40 y dirigir el flujo de fluido a través del mismo a la cavidad interior 16 de la columna 10. Se contempla que el al menos un separador 50 puede ser configurado para limitar la formación de vías preferidas y zonas estáticas dentro del material de empaquetamiento 40 y para mantener con ello el flujo laminar a través de la cavidad interior 16 de la columna 10. Se contempla, además, que el al menos un separador 50 puede hacerse a escala de una manera correspondiente a la columna 10 para proporcionar beneficios similares, independientemente del tamaño de la columna.

35 En un aspecto adicional, el al menos un separador 50 puede estar opcionalmente separado de la entrada 18 de la columna. En un aspecto adicional, el al menos un separador 50 puede estar opcionalmente separado de la salida 20 de la columna. Todavía en un aspecto opcional adicional, el al menos un separador 50 puede estar separado tanto de la entrada 18 como de la salida 20 de la columna.

40 Opcionalmente, en un aspecto, el al menos un separador 50 puede fijarse a la periferia 14 de la columna 10. Alternativamente, en otro aspecto, la columna 10 puede comprender, además, un tamiz de entrada fijado a la entrada de la columna y un tamiz de salida fijado a la salida de la columna, y el al menos un separador puede ser asegurado al mismo a al menos uno del tamiz de entrada y el tamiz de salida.

45 En un aspecto adicional, el al menos un separador 50 puede comprender una pluralidad de separadores. En este aspecto, se contempla que la pluralidad de separadores 50 pueda comprender dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce o más separadores. En un aspecto, tal como se representa en las Figuras 2A-4B, se contempla que cada uno de los separadores 50 de la pluralidad de separadores pueda extenderse hacia dentro de, o próximo a la periferia 14 de la columna 10 de forma sustancialmente ortogonal al eje longitudinal 12 de la columna. En un aspecto adicional, al menos dos separadores 50 de la pluralidad de separadores pueden cruzarse dentro de la cavidad interior 16 de la columna 10. En este aspecto, se contempla que toda la pluralidad de separadores 50 pueda cruzarse dentro de la cavidad interior 16 de la columna 10. En un aspecto a modo de ejemplo, tal como se representa en las Figuras 4A-4B, la pluralidad de separadores 50 puede extenderse de forma sustancialmente helicoidal a lo largo del tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16 de la columna 10.

50 Se contempla que el al menos un separador 50 pueda comprender materiales que son similares o idénticos a los materiales de la columna 10. Se contempla, además, que el al menos un separador 50 pueda comprender materiales que son similares o idénticos a los materiales del material de empaquetamiento 40. En algunos aspectos,

la columna 10 y el material de empaquetamiento 40 pueden comprender diferentes materiales. Sin embargo, también se contempla que la columna 10 y el material de empaquetamiento 40 puedan comprender materiales similares o idénticos.

5 En diversos aspectos, y tal como se representa en la Figura 2C, cada uno de los separadores 50 del al menos un separador puede tener un tramo longitudinal 52, una anchura 54 y un espesor 56. En un aspecto a modo de ejemplo, tal como se muestra en la Figura 1B, se contempla que la periferia 14 de la columna 10 pueda tener un espesor 11, y el espesor de la periferia de la columna puede ser sustancialmente igual al espesor 56 de cada uno de los separadores 50 de el al menos un separador. En otro aspecto a modo de ejemplo, la relación del tramo longitudinal 52 de cada uno de los separadores 50 al tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16 de la columna 10 puede oscilar entre aproximadamente 0,1:1,0 y aproximadamente 1,0:1,0, incluyendo 0,2:1,0, 0,3:1,0, 0,4:1,0, 10 0,5:1,0, 0,6:1,0, 0,7:1,0, 0,8:1,0, 0,9:1,0, y todas las relaciones entre estos valores. En un aspecto a modo de ejemplo adicional, la relación de la anchura 54 de cada uno de los separadores 50 al diámetro 17 de la cavidad interior 16 de la columna 10 puede oscilar entre aproximadamente 0,1:1,0 y aproximadamente 1,0:1,0, incluyendo 0,2:1,0, 0,3:1,0, 0,4:1,0, 0,5:1,0, 0,6:1,0, 0,7:1,0, 0,8:1,0, 0,9:1,0, y todas las relaciones entre estos valores.

15 En un aspecto a modo de ejemplo y no limitativo, la pluralidad de separadores 50 puede comprender al menos un separador que se extiende a lo largo de sustancialmente todo el tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16 de la columna 10. En este aspecto, se contempla que la pluralidad de separadores 50 puede comprender, además, al menos un separador que se extiende a lo largo de sólo una parte del tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16 de la columna 10. En otro aspecto a modo de ejemplo y no limitativo, la pluralidad de separadores 50 puede 20 escalonarse a lo largo del tramo longitudinal 13 de la cavidad interior 16 de la columna 10.

En un aspecto adicional, tal como se muestra en las Figuras 5A-5B, cuando la columna 10 es sustancialmente cilíndrica, el al menos un separador 10 puede comprender al menos un separador cilíndrico 50 que tiene un eje longitudinal y un diámetro 58. En este aspecto, el diámetro 58 de cada uno de los separadores cilíndricos 50 del al menos un separador cilíndrico puede ser menor que el diámetro 17 de la cavidad interior 16 de la columna 10. Se 25 contempla que cada uno de los separadores cilíndricos 50 pueda ser asegurado dentro de la cavidad interior 16 de la columna 10 de tal manera que el eje longitudinal del separador cilíndrico está sustancialmente alineado con el eje longitudinal 12 de la columna 10. Se contempla, además, que el eje longitudinal del al menos un separador cilíndrico 50 pueda coincidir y pueda ser común con el eje longitudinal 12 de la columna 10.

30 En un aspecto a modo de ejemplo, y con referencia a las Figuras 5A y 5B, el al menos un separador cilíndrico 50 puede comprender una pluralidad de separadores cilíndricos que tienen diámetros incrementalmente decrecientes. En este aspecto, la pluralidad de separadores cilíndricos 50 se puede asegurar dentro de la cavidad interior 16 de tal manera que los separadores cilíndricos están espaciados radialmente uno del otro con respecto al eje longitudinal 12 de la columna.

35 En otro aspecto a modo de ejemplo, se contempla que el al menos un separador 50 pueda comprender al menos un separador cilíndrico y al menos un separador que se extienda hacia dentro desde la periferia 15 de la columna 10, según se describe en esta memoria.

40 En un aspecto, el material de empaquetamiento 40 puede comprender al menos uno de metal, cerámica, plástico y vidrio. En otro aspecto, el material de empaquetamiento 40 se puede formar como al menos uno de esferas, perlas, gránulos, virutas, fibras, esponjas y almohadas convencionales. En un aspecto a modo de ejemplo, el material de empaquetamiento 40 puede ser uno de vidrio y un metal no reactivo tal como acero inoxidable. En otro aspecto a modo de ejemplo, el material de empaquetamiento 40 puede ser uno de perlas de vidrio de boro-silicato y perlas de 45 acero inoxidable. En un aspecto adicional, cuando el material de empaquetamiento 40 comprende perlas, las perlas pueden tener un diámetro que oscila entre aproximadamente 20 micras y aproximadamente 2.000 micras. Aún en otro aspecto, las perlas pueden tener un diámetro que oscila entre aproximadamente 50 micras y aproximadamente 1.000 micras. Todavía en otro aspecto, las perlas pueden tener un diámetro que oscila entre aproximadamente 300 micras y aproximadamente 800 micras.

En funcionamiento, las columnas descritas pueden emplearse en un método para preparar una emulsión de acuerdo con la reivindicación 1.

50 Tal como se utiliza aquí, la expresión "producto de emulsión" puede referirse a cualquier emulsión resultante de la mezcla de la pluralidad de fluidos, incluyendo emulsiones que comprenden una fase continua que rodea una fase dispersa que contiene agentes activos. En un aspecto a modo de ejemplo no limitante, el producto de emulsión puede comprender un agente activo disuelto en la fase dispersa. En otro aspecto a modo de ejemplar no limitante, el producto de emulsión puede comprender un agente activo suspendido en la fase dispersa. En un aspecto adicional a modo de ejemplo no limitante, el producto de emulsión puede comprender un agente activo dispersado en la fase

dispersa. En un aspecto, se contempla que el producto de emulsión pueda comprender una microsuspensión que contiene el agente activo.

5 En aspectos a modo de ejemplo, se contempla que la pluralidad de fluidos pueda comprender una primera fase y una segunda fase. Las primera y segunda fases de la pluralidad de fluidos pueden ser cualquiera de dos fluidos que son inmiscibles uno con el otro. En un aspecto, se contempla que la primera fase pueda servir como una fase dispersa, mientras que la segunda fase pueda servir como una fase continua que rodea a la primera fase. Si se utiliza una tercera fase en la producción de micropartículas, el producto resultante de la primera y segunda fases se combina con la tercera fase. En este caso, el producto de la combinación de las primera y segunda fases y la tercera fase puede ser cualquiera de dos fluidos que son inmiscibles uno con el otro.

10 En estos aspectos, se contempla que la primera fase pueda comprender un disolvente y un agente activo. Disolventes para la primera fase pueden ser cualesquiera disolventes orgánicos o acuosos. Ejemplos de disolventes incluyen, pero no se limitan a agua, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo, metil-etil-cetona y mezclas de los anteriores. En un aspecto a modo de ejemplo, el disolvente es acetato de etilo o cloruro de metileno. En un aspecto, la primera fase puede comprender una disolución de un polímero biodegradable y un agente biológico o químico en forma de una disolución o suspensión. Alternativamente, se contempla que el agente biológico o químico se pueda disolver o suspender en la segunda fase.

20 Además, se contempla que la segunda fase pueda comprender un disolvente. El disolvente para la segunda fase puede ser cualquier fluido orgánico o acuoso que es inmiscible con la primera fase. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a agua, una disolución a base de agua, un disolvente orgánico, y similares. En un aspecto a modo de ejemplo, la segunda fase puede contener agua, un estabilizador de la emulsión y, opcionalmente, un disolvente. En otro aspecto a modo de ejemplo, la segunda fase puede contener agua, uno o más agentes biológicos o químicos y, opcionalmente, un polímero soluble en agua. Todavía en otro aspecto a modo de ejemplo, la segunda fase puede contener un segundo disolvente orgánico, uno o más agentes biológicos o químicos y un polímero.

25 Todavía se contempla, además, que, cuando se utiliza una tercera fase dentro del alcance de los métodos descritos, la tercera fase puede comprender un disolvente. En un aspecto, el disolvente de la tercera fase puede ser cualquier disolvente orgánico o agua.

En un aspecto, los disolventes de la primera fase y la segunda fase se pueden seleccionar del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo, metil-etil-cetona, y agua.

30 Agentes activos de la invención pueden ser cualquier agente biológico o químico. Ejemplos de agentes biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a anticuerpos, péptidos, proteínas, enzimas, proteínas de fusión, porfirinas, ácidos nucleicos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, ARN, ADN, ARNsi, ARNi, aptámeros, y fármacos de moléculas pequeñas. Otros agentes biológicamente activos incluyen, pero no se limitan a colorantes, lípidos, células y virus. Agentes biológicos de uso en la invención pueden ser cualquier agente capaz de tener un efecto cuando se administra a un animal o ser humano. En un aspecto, incluyen, pero no se limitan a una molécula orgánica, una molécula inorgánica, agentes anti-infecciosos, agentes citotóxicos, antihipertensivos, agentes antifúngicos, agentes anti-ansiedad, agentes antiinflamatorios, agentes anti-tumorales, agentes anti-tubulina, antipsicóticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, agentes antidiabéticos, inmunostimulantes, inmunosupresores, antibióticos, agentes antivirales, anticonvulsivos, antihistamínicos, agentes cardiovasculares, anticoagulantes, hormonas, agentes anti-malaria, analgésicos, anestésicos, ácidos nucleicos, esteroides, aptámeros, factores de coagulación de la sangre, factores hematopoyéticos, citoquinas, interleuquinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento, análogos de factores de crecimiento, fragmentos de los mismos y similares. En otro aspecto, los agentes biológicos incluyen agentes bioactivos PEGilados. En un aspecto adicional, una molécula biológicamente activa se conjuga con un polímero no tóxico, de cadena larga, hidrófilo, hidrófobo o anfifílico. En un aspecto adicional, un agente bioactivo tal como insulina está conjugado a polietilenglicol.

45 Ejemplos de agentes químicos pueden ser cualquier agente sintético o natural, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, antioxidantes, potenciadores de porosidad, disolventes, sales, cosméticos, aditivos de alimentos, textiles-productos químicos, productos agroquímicos, plastificantes, estabilizantes, pigmentos, opacificantes, adhesivos, plaguicidas, fragancias, agentes anti-incrustaciones, colorantes, aceites, tintas, catalizadores, detergentes, agentes de curado, sabores, alimentos, combustibles, herbicidas, metales, pinturas, agentes fotográficos, biocidas, pigmentos, plastificantes, propulsores, disolventes, estabilizadores, aditivos de polímeros y similares.

Por lo tanto, se contempla que el agente activo de la primera fase se pueda seleccionar del grupo que consiste en antioxidantes, potenciadores de la porosidad, disolventes, sales, cosméticos, aditivos alimentarios, textiles-químicos, productos agroquímicos, plastificantes, estabilizantes, pigmentos, opacificantes, adhesivos, plaguicidas, fragancias, agentes anti-incrustación, colorantes, sales, aceites, tintas, cosméticos, catalizadores, detergentes, agentes de

curado, sabores, alimentos, combustibles, herbicidas, metales, pinturas, agentes fotográficos, biocidas, pigmentos, plastificantes, propelentes, disolventes, estabilizadores, aditivos de polímeros, una molécula orgánica, una molécula inorgánica, agentes anti-infecciosos, citotóxicos, antihipertensivos, agentes antifúngicos, antipsicóticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, agentes antidiabéticos, estimulantes inmunes, inmunosupresores, antibióticos, antivíricos, anticonvulsivos, antihistamínicos, agentes cardiovasculares, anticoagulantes, hormonas, agentes anti-malaria, analgésicos, anestésicos, ácidos nucleicos, esteroides, aptámeros, hormonas, esteroides, factores de coagulación de la sangre, factores hematopoyéticos, citoquinas, interleuquinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento, análogos de factores de crecimiento, y fragmentos de los mismos. En un aspecto, se contempla que el producto de emulsión pueda comprender una microsuspensión que contiene micropartículas según se describe en esta memoria. En este aspecto, se contempla, además, que la microsuspensión del producto de emulsión pueda contener el agente activo de la primera fase.

En un aspecto adicional, la segunda fase puede comprender, además, un estabilizador de la emulsión. Opcionalmente, se contempla que la primera fase pueda comprender un estabilizador de la emulsión. Se contempla que el estabilizador de la emulsión se pueda seleccionar del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), polisorbato, proteína y poli(vinilpirrolidona). En un aspecto, la concentración del estabilizador de la emulsión puede variar de aproximadamente 0% a aproximadamente 20% de cualquiera o tanto de la primera fase como de la segunda fase. En otro aspecto, la concentración del estabilizador de la emulsión puede variar de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% de cualquiera o tanto de la primera fase como de la segunda fase.

En un aspecto adicional, al menos una de la primera fase y la segunda fase puede comprender un polímero tal como, por ejemplo y sin limitación, un polímero biodegradable. En este aspecto, se contempla que el polímero se puede seleccionar del grupo que consiste en poli(ácido d,l-láctico), poli(ácido l-láctico), poli(ácido glicólico), poli(d,l-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(caprolactona), poli(ortoésteres), poli(acetales), y poli(hidroxibutirato). En aspectos a modo de ejemplo, cuando el polímero es PLGA, se contempla que el polímero pueda tener una relación de monómero de lactida:glicolida que oscila entre aproximadamente 40:60 y aproximadamente 100:0. En un aspecto, se contempla que el polímero puede tener una relación de monómeros de lactida:glicolida que oscila entre aproximadamente 45:55 y aproximadamente 100:0. En otro aspecto, el polímero puede comprender copolímeros de bloques de polímeros hidrófilos e hidrófobos. En un aspecto adicional, se contempla que la viscosidad inherente del polímero puede oscilar entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 2,0 dL/g. Aún en otro aspecto, se contempla que la viscosidad inherente del polímero puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0 dL/g, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, 0,15 dL/g, 0,30 dL/g, 0,60 dL/g y 0,90 dL/g. En aún un aspecto adicional, se contempla que la concentración del polímero en la primera y/o la segunda fase puede oscilar entre aproximadamente 1% y aproximadamente 50% p/p. Aún en otro aspecto, se contempla que la concentración del polímero en la primera y/o la segunda fase pueda oscilar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 20% p/p.

Más descripciones particulares de métodos a modo de ejemplo para la producción de emulsiones se exponen a continuación. En un aspecto, el método para producir una emulsión para la producción de micropartículas incluye (1) formar una primera fase que contiene típicamente un disolvente orgánico, un polímero y uno o más agentes biológicamente activos y/o productos químicos; (2) formar una segunda fase que contiene típicamente agua en calidad del segundo disolvente, un estabilizador de la emulsión y opcionalmente un disolvente; y (3) hacer pasar la primera y segunda fases a través de la columna para formar una emulsión del tipo de "aceite en agua".

En otro aspecto, el método para la producción de una emulsión incluye (1) formar una primera fase que contiene típicamente un disolvente orgánico y un estabilizador de la emulsión; (2) formar una segunda fase que contiene típicamente agua como el segundo disolvente, uno o más agentes biológicamente activos y/o productos químicos, y un polímero soluble en agua; y (3) hacer pasar la primera y la segunda fases a través de la columna para formar una emulsión del tipo de "agua en aceite".

En un tercer aspecto, la invención proporciona métodos para producir emulsiones (1) formando una primera fase que contiene un disolvente orgánico y, opcionalmente, un estabilizador de la emulsión; (2) formando una segunda fase que contiene un segundo disolvente orgánico, uno o más agentes biológicamente activos y/o productos químicos, y un polímero; y (3) haciendo pasar la primera y la segunda fases a través de la columna para formar una emulsión orgánica.

En aún otro aspecto, la invención proporciona métodos para producir emulsiones (1) formando una primera fase que contiene típicamente agua, uno o más agentes biológicamente activos y/o productos químicos y un estabilizador de la emulsión; (2) formando una segunda fase que contiene típicamente un disolvente orgánico y un polímero; (3) formando una tercera fase que contiene típicamente agua y que contiene opcionalmente un estabilizador; (4) haciendo pasar la primera y la segunda fases a través de una primera columna para formar una emulsión del tipo de "agua en aceite"; y (5) haciendo pasar la primera emulsión y la tercera fase a través de una segunda columna para formar una emulsión del tipo de "agua en aceite en agua".

5 Se contempla que el uso de las columnas descritas para crear una emulsión proporcione gotitas uniformes y una distribución del tamaño de micropartículas resultante, así como las condiciones adecuadas para muchos agentes químicos o biológicos. Adicionalmente, se contempla que los métodos de la invención puedan producir fácilmente resultados escalables. Se contempla, además, que los lotes deseables de micropartículas producidas en el laboratorio a pequeña escala pueden ser fácilmente reproducidos a una escala de fabricación mayor simplemente utilizando el mismo material de empaquetamiento en una columna con un diámetro mayor. Por lo tanto, se contempla que la columna permita una escalada barata y eficiente del proceso de producción una vez que las micropartículas deseadas se producen a una pequeña escala en el laboratorio.

10 En un aspecto a modo de ejemplo, los métodos de la invención proporcionan un proceso continuo para la fabricación de una emulsión para la producción de micropartículas en una amplia gama de caudales y volúmenes. En algunos aspectos, los métodos implican un proceso para la fabricación de micropartículas con una distribución de tamaño predeterminada. En aspectos alternativos, los métodos proporcionan un proceso continuo para la fabricación de micropartículas a caudales muy bajos.

15 Las columnas y los métodos de utilizar las columnas para producir micropartículas no dependen de un flujo turbulento. Más bien, los métodos de fabricación de micropartículas de la presente invención trabajan a caudales laminares. Se contempla que las micropartículas con una distribución estrecha y repetidamente precisa del tamaño de partícula se pueden producir usando los métodos descritos. Adicionalmente, se contempla que las micropartículas se puedan producir a pequeña escala y se pueda aumentar fácilmente la escala hasta el tamaño de fabricación simplemente alterando el diámetro de la columna.

20 A través de la aplicación de los métodos descritos, las emulsiones se hacen a medida que los dos fluidos o fases (típicamente aceite y agua) fluyen a través de los huecos en el interior del material de empaquetamiento. A medida que las dos fases fluyen a través del lecho de material de empaquetamiento, cruzan repetidamente la trayectoria de cada una de ellas, y la fase continua (habitualmente el agua) divide la fase discontinua (habitualmente el aceite) en gotitas, creando así una emulsión. El tamaño de gotita de la fase discontinua se reduce repetidamente hasta que se logra un tamaño final de las gotitas. Una vez que las gotitas discontinuas han alcanzado un cierto tamaño, no se reducirán aún más incluso si continúan fluyendo a través del material de empaquetamiento. Los métodos descritos permiten la formación de una emulsión de tamaño preciso en condiciones de flujo laminar.

25 La dinámica muy singular del material de empaquetamiento permite la producción continua de micropartículas a caudales muy bajos. Estos caudales bajos permiten una producción consistente de micropartículas de alta calidad en lotes tan pequeños como 0,1 gramos que mantienen la distribución consistente del tamaño de partícula. Adicionalmente, esta dinámica singular de flujo también proporciona el aumento de escala a lotes de tamaño de laboratorio a de fabricación.

30 Las columnas y los métodos descritos de utilizar las columnas proporcionan un proceso basado en la emulsión para la fabricación de micropartículas que es insensible a los caudales dentro de la región de flujo laminar. A diferencia de procesos basados en un mezclador de turbulencia, los métodos de la invención no son sensibles a los cambios en los caudales cuando se opera dentro de una región de flujo laminar. El caudal de uso en la invención puede ser cualquier caudal laminar. En un aspecto ejemplar, el caudal de los fluidos a través de la columna puede oscilar entre aproximadamente 10 ml/minuto y aproximadamente 50 litros/minuto. En otro aspecto a modo de ejemplo, el caudal de los fluidos a través de la columna puede oscilar entre aproximadamente 20 ml/minuto y aproximadamente 5 litros/minuto.

35 Las columnas y los métodos de uso de las columnas descritos proporcionan un proceso basado en la emulsión para la fabricación de micropartículas que es fácilmente aumentable en escala desde lotes de tamaño de laboratorio a de fabricación. Un lote típico puede demostrar un aumento en escala de 10.000 veces. En un lote particular, el tamaño del lote puede seleccionarse entre uno o más de, pero no limitado a, 0,1 gramos, 1 gramo, 10 gramos, 50 gramos, 100 gramos, 250 gramos, 0,5 kilogramos, 1 kilogramo, 2 kilogramos, 5 kilogramos, 10 kilogramos, 15 kilogramos, 20 kilogramos, 25 kilogramos, 30 kilogramos y similares. Un método de aumentar la escala de un lote de micropartículas es aumentar el diámetro del recipiente. Un aumento de este tipo funcionará para aumentar el volumen de la emulsión a través del recipiente, lo cual aumenta directamente el tamaño del lote producido.

40 Las columnas y los métodos de uso de las columnas descritos proporcionan un proceso basado en emulsión para la fabricación de micropartículas que proporciona un control estricto de la distribución del tamaño de partícula. La distribución del tamaño de micropartícula puede ser manipulado alterando el tamaño, la forma y el tipo de material de empaquetamiento; reordenando los recintos de entrada o salida; alterando las propiedades físicas de las primera, segunda o tercera fases; alterando la longitud o el diámetro/anchura de la columna y similares. Por ejemplo, el tamaño final de micropartículas se puede determinar por el tamaño del material de empaquetamiento tal como el

diámetro de una perla de vidrio. Además, se contempla que la longitud de la columna pueda afectar directamente a la distribución del tamaño de partícula.

5 Se contempla que las fases pueden ser introducidas en la columna por cualquier método. En un aspecto, las fases se introducen a través de tuberías o tubos y se pueden bombear, forzar mediante gas u otro tipo de fuente de presión, alimentar por gravedad o extraer mediante un vacío en comunicación con la entrada de la columna. Las fases líquidas pueden ser transportadas por tuberías que comprenden acero inoxidable, vidrio o plástico compatible con los disolventes y temperaturas utilizados. Las fases de fluido pueden estar a temperatura ambiente o a cualquier temperatura requerida entre aproximadamente la congelación y aproximadamente la ebullición para el fluido particular. Se contempla que la columna y los métodos descritos de uso de la columna descrita se pueden utilizar a cualquier presión compatible con el equipo utilizado. Se contempla, además, que la presión se puede ajustar a una presión necesaria para superar la resistencia del material de empaquetamiento y para proporcionar un caudal en la región de flujo laminar de la columna.

15 Las micropartículas que contienen un agente biológico o químico se recogen del producto de emulsión del aparato de lecho empaquetado a través de extracción con disolvente. Tales técnicas son conocidas en la técnica. La extracción con disolventes puede hacerse con, pero no se limita a los métodos de secado por pulverización, extracción en un baño de agua u otro líquido, liofilización, evaporación y similares.

20 En diversos aspectos, tal como se representa esquemáticamente en la Figura 6, las columnas 10 descritas se pueden emplear como parte de un aparato de lecho empaquetado. En un aspecto a modo de ejemplo, el aparato de lecho empaquetado puede comprender uno o más tanques de retención o recipientes de alimentación convencionales para retener las primera o segunda fases. Los tanques de retención o recipientes de alimentación pueden estar provistos de una camisa o equipados de otra manera para proporcionar un control de la temperatura de las primera o segunda fases. Un tubo puede discurrir desde cada tanque de retención o recipiente de alimentación a través de una bomba y después fundirse con el tubo de otros tanques de retención o recipientes de alimentación próximo a la entrada 18 de la columna 10. Adicionalmente, se contempla que el aparato de lecho empaquetado pueda incluir bombas u otros medios de desplazar las fases en y a través de la columna 10. En algunos aspectos, las fases pueden fluir desde los tanques de retención o recipientes de alimentación a la columna 10 sin bombas, por simple gravedad, por presión, o por un vacío desde el otro extremo del aparato de lecho empaquetado, y similares. Los tubos pueden incluir, además, la adición de caudalímetros, control de la retroalimentación, programación del caudal a través de un control de la lógica programada, y similares.

30 Se contempla que los métodos descritos sean funcionales a cualquier temperatura dentro del intervalo de funcionamiento del equipo, disolventes y agentes activos. Factores que determinan la temperatura apropiada para un proceso particular incluyen la temperatura óptima para las dos fases a transportar a través de la columna. Si se utiliza una tercera fase, se contempla que la temperatura de la primera columna pueda ser la misma o diferente que la de la segunda columna. Se contempla, además, que la temperatura necesita ser tal que las dos fases se mantengan a una viscosidad deseable. Adicionalmente, la solubilidad del polímero y la molécula activa puede requerir un aumento en la temperatura con el fin de producir una disolución completa. La temperatura puede verse adicionalmente afectada por el límite de estabilidad de cualesquiera agentes biológicos o químicos presentes en las diferentes fases. En diversos aspectos, temperaturas típicas de funcionamiento pueden variar de aproximadamente 0 a 50 grados Celsius. En un aspecto, temperaturas típicas de funcionamiento pueden oscilar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 grados Celsius. En otro aspecto, temperaturas típicas de funcionamiento pueden oscilar entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 grados Celsius. Aún en otro aspecto, temperaturas típicas de funcionamiento pueden variar desde aproximadamente 18 a aproximadamente 25 grados Celsius.

45 Se contempla que las micropartículas producidas por los métodos descritos se puedan utilizar para cualquier propósito. En un aspecto, se administran a un sujeto. En este aspecto, se contempla que puedan administrarse a sujetos en dosis únicas o múltiples. Se contempla, además, que las micropartículas también pueden ser administradas en una forma de dosis única que funciona para liberar adicionalmente el agente biológico o químico a lo largo de un período prolongado de tiempo, eliminando la necesidad de múltiples administraciones.

50 Se contempla, además, que las micropartículas producidas por los métodos descritos se puedan almacenar como un material seco. En el caso de administración a un sujeto, antes de dicho uso, las micropartículas secas se pueden suspender en un vehículo de inyección. Tras la suspensión, las micropartículas se pueden inyectar a continuación en el sujeto o utilizar de otra manera.

55 Tal como se utiliza en esta memoria, un vehículo de inyección ("diluyente", "medio de inyección", "solución de inyección", "vehículo líquido farmacéutico", "medio de suspensión", "excipiente", "soporte") es un líquido acuoso o no acuoso para suspender e inyectar micropartículas. Vehículos para inyección acuosos comprenden agua y al menos

uno de un tampón, sales, compuestos de tonicidad no iónicos, potenciadores de la viscosidad, estabilizantes, agentes antimicrobianos y tensioactivos. En un aspecto, las micropartículas pueden ser suspendidas en una disolución de inyección que comprende SDS, Tween 20 o manitol. En un aspecto a modo de ejemplo, el vehículo de inyección puede ser carboximetilcelulosa de sodio al 0,5%-2,5% en agua. En otro aspecto a modo de ejemplo, el vehículo de inyección puede ser carboximetilcelulosa de sodio al 0-1,5% (p/p), Tween-80 o Tween-20 al 0-0,5% (p/p), NaCl 0-330 mM, fosfato sodio 0-10 mM en agua, pH 5-9. En otro aspecto, se contempla que las micropartículas pueden ser suspendidas en una disolución de inyección que comprende SDS al 0,5%. En un aspecto adicional, se contempla que el vehículo de inyección puede comprender Tween-20 al 0,2% en agua.

Se contempla que las micropartículas pueden variar en tamaño, oscilando los diámetros desde submicras a milímetros. El tamaño de las micropartículas viene parcialmente determinado por el tamaño y la forma de partículas individuales de material de empaquetamiento dentro de la columna. Materiales grandes e inadaptados de empaquetamiento empaquetan generalmente de manera menos estrecha que partículas de material de empaquetamiento más pequeñas y producen huecos más grandes para los líquidos que fluyen a su través. Por lo tanto, se contempla que los huecos más grandes en el material de empaquetamiento producen micropartículas mayores y huecos más pequeños en el material de empaquetado producen micropartículas más pequeñas. Se contempla, además, que el caudal no afecta al tamaño de las micropartículas producidas a partir de una columna particular. En un aspecto, se contempla que los diámetros de las micropartículas producidas por los métodos descritos pueden oscilar entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 200 micras, facilitando con ello la administración a un sujeto a través de una aguja de jeringa.

En otro aspecto, los diámetros de las micropartículas producidas por los métodos descritos pueden oscilar entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 100 micras. En un aspecto adicional, los diámetros de las micropartículas pueden ser menores que aproximadamente 90 micras. En un aspecto a modo de ejemplo, los diámetros de las micropartículas producidas por los métodos descritos pueden oscilar entre aproximadamente 25 micras y aproximadamente 125 micras. En otro aspecto a modo de ejemplo, los diámetros de las micropartículas puede variar desde aproximadamente 25 micras a aproximadamente 80 micras. En un aspecto adicional, las micropartículas producidas por los métodos descritos pueden tener un diámetro medio que oscila entre aproximadamente 25 micras y aproximadamente 80 micras. Aún en otro aspecto, las micropartículas pueden tener un diámetro medio que oscila entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 50 micras. En un aspecto a modo de ejemplo, los diámetros de las micropartículas producidas por los métodos descritos pueden ser menores que o iguales a aproximadamente el 75% del diámetro interior de una aguja a ser utilizada para inyectar las micropartículas en un sujeto. En otro aspecto, los diámetros de las micropartículas pueden ser menores que o iguales a aproximadamente el 50% del diámetro interior de la aguja. Aún en otro aspecto, los diámetros de las micropartículas pueden ser menores que o iguales a aproximadamente el 35% del diámetro interior de la aguja. Aún en otro aspecto, los diámetros de las micropartículas pueden ser menores que o iguales a 25% del diámetro interior de la aguja. Todavía en otro aspecto, los diámetros de las micropartículas pueden ser menores que o iguales a 10% del diámetro interior de la aguja.

Para aplicaciones médicas, se contempla que el diámetro de las micropartículas producidas por los métodos descritos puede oscilar entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 200 micras. En otro aspecto, se contempla que el diámetro de las micropartículas puede oscilar entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 100 micras. Aún en otro aspecto, se contempla que el diámetro de las micropartículas puede oscilar entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 50 micras. La distribución del tamaño de micropartícula puede medirse por varios métodos, que incluyen, pero no se limitan a difracción de luz láser, microscopía electrónica de barrido, microscopía de luz visible y los métodos convencionales de zona de detección eléctrica. Los resultados se pueden expresar como un valor promedio (media o modo), una desviación estándar o anchura mitad, los diámetros por debajo de los cuales se encuentra el 10%, 50% y 90% de las partículas ( $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$ ), y la fracción de las micropartículas dentro de un intervalo dado, entre otros. Además, los datos pueden ser expresados en estadísticas ponderadas en volumen o ponderadas en número. Para la presente descripción, se utilizan mediciones de difracción de láser, se emplean estadísticas ponderadas en volumen, la media se expresa como un valor medio, y  $d_{10}$ ,  $d_{50}$ ,  $d_{90}$ , etc., así como una fracción dentro de un intervalo, se utilizan para describir las distribuciones en tamaño de las partículas.

Se contempla que el uso de las columnas descritas para formar micropartículas puede proporcionar una distribución de tamaño estrecha centrada en un diámetro medio deseado, estando la mayoría de las partículas contenidas en un intervalo deseado. Durante las etapas finales de la fabricación de micropartículas, la filtración se utiliza típicamente para excluir partículas con diámetros inferiores o superiores a los puntos de corte deseados. Con la fabricación tradicional de micropartículas que implica una mezclado turbulenta, la distribución del tamaño de partícula es amplia, y el rendimiento en un intervalo estrecho puede ser demasiado bajo para ser económico por lo que se necesita un amplio intervalo de tamaños de partículas. A través del uso de las columnas descritas, hechas funcionar como se describe, se contempla que se pueden obtener distribuciones de tamaño de partícula estrechas, y la filtración final (tamizado) para lograr los diámetros de corte deseados puede producir un alto rendimiento de

micropartículas. Se contempla, además, que la estrecha distribución del tamaño de partícula obtenido a través del uso de las columnas descritas puede conducir a un paso más eficaz por la jeringa de las micropartículas a través de pequeñas agujas.

5 En algunos aspectos, los diámetros de las micropartículas producidas utilizando los métodos descritos pueden oscilar entre aproximadamente 1 micra y aproximadamente 6 micras. En otros aspectos, los diámetros de las micropartículas producidas utilizando los métodos descritos pueden oscilar entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 25 micras. Todavía en otros aspectos, los diámetros de las micropartículas producidas utilizando los métodos descritos pueden oscilar entre aproximadamente 25 micras y aproximadamente 80 micras. En un aspecto a modo de ejemplo, las micropartículas pueden tener un diámetro medio menor que aproximadamente 45 micras. Aún en otro aspecto, las micropartículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 30 micras. En un aspecto adicional, el diámetro de las micropartículas puede oscilar entre aproximadamente 10 micras y aproximadamente 30 micras. En aún un aspecto adicional, más de aproximadamente el 80% de las micropartículas puede tener un diámetro que oscile entre aproximadamente 25 y aproximadamente 63 micras. Aún en otro aspecto, más de aproximadamente el 90% de las micropartículas puede tener un diámetro que oscile entre aproximadamente 25 micras y aproximadamente 63 micras.

20 En un aspecto, se contempla que las micropartículas pueden ser de un tamaño y morfología adecuados para permitir para el suministro a través de una aguja que tiene un pequeño diámetro interno tal como una aguja de calibre 25 o más estrecho. A las micropartículas se las alude aquí como "jeringables", si son capaces de ser recogidas y suministradas a través de una aguja sin aglutinación sustancial de las micropartículas ni la obstrucción de la aguja. En un aspecto a modo de ejemplo, las micropartículas son jeringables a través de una aguja de calibre 25 o más estrecho. A las micropartículas se las alude aquí como "inyectables" si se pueden inyectar consistentemente en un lugar deseado de un sujeto a través de una aguja. En un aspecto a modo de ejemplo, las micropartículas son inyectables a través de una aguja de calibre 25 o más estrecho.

25 En un aspecto particularmente adecuado para aplicaciones médicas, las micropartículas pueden ser jeringables a través de una aguja que tiene un calibre de al menos 25 y que tiene un diámetro interior nominal de 0,0095 pulgadas (241 micras) o menos. En otro aspecto, las micropartículas pueden ser jeringables a través de una aguja que tiene un calibre de al menos 27 y que tiene un diámetro interior nominal de 0,0075 pulgadas (190 micras) o menos. En un aspecto adicional, las micropartículas pueden ser jeringables a través de una aguja que tiene un calibre de al menos 29 y que tiene un diámetro interior nominal de 0,0065 pulgadas (165 micras) o menos. En un aspecto adicional, las micropartículas pueden ser jeringables a través de una aguja que tiene un calibre de al menos 30 y que tiene un diámetro interior nominal de 0,0055 (140 micras) pulgadas o menos. En un aspecto a modo de ejemplo, cuando se suspenden en un vehículo de inyección a una concentración que oscila entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 600 mg/ml, las micropartículas pueden ser jeringables a través de una aguja que tiene un calibre de 25, 27, 29 ó 30. En otro aspecto a modo de ejemplo, cuando se suspenden en un vehículo para inyección en una concentración que oscila entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 200 mg/ml, las micropartículas pueden ser jeringables a través de una aguja que tiene un calibre de 25, 27, 29 ó 30. En un aspecto a modo de ejemplo adicional, cuando se suspenden en un vehículo para inyección a una concentración que oscila entre aproximadamente 100 mg/ml y aproximadamente 600 mg/ml, las micropartículas pueden ser jeringables a través de una aguja que tiene un calibre de 25 ó 27.

40 En un aspecto, se contempla que las micropartículas producidas por los métodos descritos puedan fluir libremente sin la formación de agregados y puedan suspenderse fácilmente en un vehículo de inyección para la inyección. Se contempla que son ventajosos polvos libremente fluyentes y/o polvos no aglomerados porque ruedan sustancialmente sin fricción y se pueden colocar fácilmente en contenedores y/o suspender o incorporarse en una disolución adecuada para la inyección. La fluidez de las micropartículas se puede medir por cualquier medio adecuado tal como un aparato Jenike Shear Tester (Jenike & Johanson, Inc., Westford, Mass.), que mide la resistencia al cizallamiento directo de polvos y otros materiales sólidos a granel. El uso de un aparato Jenike Shear Tester, una célula de cizallamiento (base y anillo) se llena con un material; se aplica una carga vertical a la célula cubierta, utilizando pesos y el soporte de peso; y el anillo de la célula de cizallamiento es empujado horizontalmente a través de la base, con la fuerza requerida medida y registrada. Otros aparatos para medir la fluidez incluyen un reómetro de polvo (Freeman Technology, Worcestershire, Reino Unido), que mide la fuerza de un álabe curvo a lo largo de una trayectoria helicoidal a través de una muestra de polvo, estableciendo de ese modo un caudal requerido y el patrón de flujo. También se pueden medir un orificio crítico y un ángulo de reposo utilizando un proceso de avalancha.

55 Se contempla que las micropartículas producidas utilizando los métodos descritos pueden tener una carga del núcleo suficiente para suministrar un agente biológicamente activo para mantener los niveles terapéuticamente eficaces del agente biológicamente activo durante periodos sostenidos. En aspectos a modo de ejemplo, las micropartículas pueden tener una carga del núcleo que oscila entre aproximadamente 2,5% y aproximadamente 90% en peso del agente biológicamente activo. En un aspecto, las micropartículas pueden tener una carga del

núcleo mayor que o igual a aproximadamente 5% en peso del agente biológicamente activo. En otro aspecto, las micropartículas pueden tener una carga del núcleo mayor que o igual a aproximadamente el 10% en peso del agente biológicamente activo. En un aspecto adicional, las micropartículas pueden tener una carga del núcleo mayor que o igual a aproximadamente el 15% en peso del agente biológicamente activo. En un aspecto adicional, las micropartículas pueden tener una carga del núcleo mayor que o igual a aproximadamente el 20% en peso del agente biológicamente activo. Aún en un aspecto adicional, las micropartículas pueden tener una carga del núcleo mayor que o igual a aproximadamente el 30% en peso del agente biológicamente activo.

En aspectos a modo de ejemplo, se contempla que las micropartículas producidas utilizando los métodos descritos se pueden configurar para liberar un agente biológicamente activo a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 1 mes a aproximadamente 12 meses. En un aspecto, las micropartículas se pueden configurar para liberar un agente bioactivo a lo largo de un periodo de al menos aproximadamente 3 meses a aproximadamente 6 meses. En otro aspecto, las micropartículas se pueden configurar para liberar un agente bioactivo a lo largo de un periodo de aproximadamente 1 semana a aproximadamente 3 meses.

Es bien conocido en la técnica que composiciones de polímeros biodegradables se pueden variar para afectar a la duración de la liberación sostenida de una composición dada. Por ejemplo, PLGA con una relación de lactida:glicolida de 45:55 y una viscosidad inherente de 0,15 dL/g puede liberar fármaco a lo largo de un período de una a dos semanas. El alto contenido en glicolida y el bajo peso molecular, reflejado por el valor de la viscosidad inherente relativamente baja, conducen a una rápida hidrólisis de las cadenas de poliéster con la consiguiente liberación de fármaco. Por otro lado, PLGA con lactida:glicolida de 85:15, con una viscosidad inherente de 0,91, lo que refleja un peso molecular de más de 100.000 dalton, da un perfil de liberación de fármaco mucho más prolongado que puede durar más de 6 meses.

En un aspecto, se contempla que las micropartículas producidas utilizando los métodos descritos puedan tener una alta eficiencia de encapsulación. Se contempla, además, que las micropartículas puedan tener una eficiencia de encapsulación mayor que o igual a aproximadamente 80%. En otro aspecto, las micropartículas pueden tener una eficiencia de encapsulación mayor que o igual a aproximadamente 90%. Aún en otro aspecto, las micropartículas pueden tener una eficiencia de encapsulación mayor que o igual a aproximadamente 95%. Todavía en otro aspecto, las micropartículas pueden tener una eficiencia de encapsulación de aproximadamente el 100%.

En otro aspecto, se contempla que las micropartículas producidas por los métodos descritos puedan tener cualquier morfología adecuada. En un aspecto, las micropartículas pueden ser sólidas. En un aspecto adicional, las micropartículas pueden ser lisas o no picadas. En un aspecto adicional, las micropartículas pueden ser homogéneas o monolíticas. Todavía en un aspecto adicional, se contempla que las micropartículas puedan tener una morfología que permite una alta carga del núcleo, alta eficiencia de encapsulación, bajo estallido, liberación sostenida y jeringabilidad.

Se contempla que las micropartículas producidas utilizando los métodos descritos se puedan administrar a un paciente en necesidad de tratamiento mediante inyección, por vía nasal, pulmonar, oral, vaginal u otros medios de suministro. En un aspecto, los métodos descritos pueden utilizarse para suministrar un agente biológicamente activo a cualquier sitio deseado, que incluye, pero no se limita a los sitios intramuscular, intradérmico, subcutáneo, intraorbital, intraocular, intravítreo, intraaural, intratimpánico, intratecal, intracavitario, peritumoral, intratumoral, intraespinal, epidural, intracraneal, y los sitios intracardíacos de un paciente.

Se contempla que las micropartículas producidas por los métodos descritos puedan liberar un agente biológicamente activo por cualquier medio adecuado para permitir una liberación controlada del agente biológicamente activo. Se contempla además que las micropartículas puedan liberar el agente biológicamente activo por erosión a granel, difusión o una combinación de ambos. Todavía se contempla, además, que las micropartículas pueden ser fácilmente suspendibles y jeringables, al tiempo que también se configuran para proporcionar una mayor duración, mayor estabilidad, un menor estallido y una liberación controlada, sostenida o retardada de agentes biológicamente activos in vivo.

Opcionalmente, se puede utilizar un agente tensioactivo con el fin de proporcionar formulaciones que tengan la jeringabilidad requerida. En un aspecto a modo de ejemplo, se puede utilizar un agente tensioactivo para proporcionar una emulsión estable durante el proceso de formación de las micropartículas según se describe en esta memoria. En otro aspecto, se puede utilizar un agente tensioactivo para prevenir la aglomeración durante el secado de las micropartículas. En un aspecto adicional, se puede utilizar un agente tensioactivo para prevenir la aglomeración en el vehículo de inyección durante el proceso de suministro de las micropartículas. Se contempla que los agentes tensioactivos pueden proporcionar una consistencia de lote a lote de micropartículas mediante la formación de una capa delgada de material alrededor de las micropartículas que ayuda a prevenir la formación de grumos. Se contempla, además, que se puede utilizar cualquier agente tensioactivo adecuado para estos fines.

Agentes tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a compuestos catiónicos, aniónicos y no iónicos tales como poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa (CMC), lecitina, gelatina, poli(vinilpirrolidona), éster de ácido graso de polioxietilensorbitán (Tween 80, Tween 60, Tween 20), dodecil-sulfato de sodio (SDS) y similares.

5 En un aspecto a modo de ejemplo, las micropartículas pueden formarse utilizando una emulsión que comprende poli(alcohol vinílico). Más particularmente, las micropartículas pueden formarse utilizando una emulsión que comprende 1,0% de poli(alcohol vinílico). En diversos aspectos, la concentración de agente tensioactivo en el medio del proceso se establece para que sea una cantidad suficiente para estabilizar la emulsión.

10 En otro aspecto a modo de ejemplo, las micropartículas pueden ser liofilizadas en una disolución que comprende SDS, Tween 20 o manitol. En un aspecto particular, las micropartículas se pueden liofilizar en una disolución que comprende 7,8% de SDS.

15 En un aspecto adicional, los métodos descritos pueden utilizarse para producir micropartículas que comprenden insulina PEGilada. Se contempla que estas micropartículas puedan tener una liberación por estallido in vivo e in vitro de menos de 5%, una carga del núcleo de fármaco mayor que 12% (p/p) y una eficiencia de encapsulación de más del 80%. Se contempla, además, que estas micropartículas pueden tener un diámetro medio menor que 45 micras, y más del 90% (ponderado en volumen) de las micropartículas puede tener un diámetro que oscila entre aproximadamente 25 micras y aproximadamente 63 micras. Todavía se contempla, además, que las micropartículas de esta invención puedan ser capaces de inyectarse en un sujeto a través de agujas de calibre 25, 27 y 29 o más estrecho, con lo que el nivel en plasma de insulina se mantiene durante aproximadamente una semana a  
20 aproximadamente cuatro semanas.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de preparar una emulsión, comprendiendo el método:  
 disponer un material de empaquetamiento (40) dentro de una columna (10), teniendo la columna (10) un eje longitudinal (12) y una periferia (14) que define una cavidad interior (16), teniendo la cavidad interior (16) un tramo longitudinal (13); estando el material de empaquetamiento (40) configurado para permitir el flujo de fluido a través de la columna (10) a lo largo del eje longitudinal (12), comprendiendo la columna:
- i. una entrada (18) en comunicación de fluido con la cavidad interior;
  - ii. una salida (20) en comunicación de fluido con la cavidad interior; e
- introducir una pluralidad de fluidos a través de la entrada (18) de la columna (10), en donde la pluralidad de fluidos se reúnen dentro de la cavidad interior (16) de la columna (10) para formar un producto de emulsión; y recoger el producto de emulsión a través de la salida (20) de la columna (10), caracterizado por que la columna (10) comprende, además
- iii. al menos un separador (50) situado dentro de la cavidad interior (16), extendiéndose cada uno de los separadores (50) del al menos un separador (50) a lo largo de al menos una parte del tramo longitudinal (13) de la cavidad interior (16),
  - iv. en el que el al menos un separador (50) está configurado para dividir el material de empaquetamiento (40) y dirigir el flujo de fluido a través de la cavidad interior (16).
2. El método de la reivindicación 1, en el que el material de empaquetamiento (40) comprende al menos uno de metal, cerámica, plástico y vidrio.
3. El método de la reivindicación 2, en el que el material de empaquetamiento (40) se forma como al menos uno de esferas, perlas, gránulos, virutas, fibras, esponjas y almohadas.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la pluralidad de fluidos comprende:
- a. una primera fase que comprende un disolvente y un agente activo; y
  - b. una segunda fase que comprende un disolvente.
5. El método de la reivindicación 4, en el que los disolventes de la primera fase y la segunda fase se seleccionan del grupo que consiste en cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, alcohol bencílico, carbonato de dietilo, metil-etil-cetona y agua.
6. El método de la reivindicación 4, en el que la segunda fase comprende, además, un estabilizador de la emulsión seleccionado del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), polisorbato, proteína y poli(vinilpirrolidona).
7. El método de la reivindicación 4, en el que el agente activo de la primera fase se selecciona del grupo que consiste en antioxidantes, potenciadores de porosidad, disolventes, sales, cosméticos, aditivos de alimentos, textiles-productos químicos, productos agroquímicos, plastificantes, estabilizantes, pigmentos, opacificantes, adhesivos, plaguicidas, fragancias, agentes anti-incrustaciones, colorantes, aceites, tintas, cosméticos, catalizadores, detergentes, agentes de curado, sabores, alimentos, combustibles, herbicidas, metales, pinturas, agentes fotográficos, biocidas, pigmentos, plastificantes, propulsores, disolventes, estabilizadores, aditivos de polímeros, una molécula orgánica, una molécula inorgánica, agentes anti-infecciosos, citotóxicos, antihipertensivos, agentes antifúngicos, antipsicóticos, anticuerpos, proteínas, péptidos, agentes antidiabéticos, estimulantes inmunes, inmunosupresores, antibióticos, antivíricos, anticonvulsivos, antihistamínicos, agentes cardiovasculares, anticoagulantes, hormonas, agentes anti-malaria, analgésicos, anestésicos, ácidos nucleicos, esteroides, aptámeros, hormonas, esteroides, factores de coagulación de la sangre, factores hematopoyéticos, citoquinas, interleuquinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento, análogos de factores de crecimiento, y fragmentos de los mismos.
8. El método de la reivindicación 4, en el que al menos una de la primera fase y la segunda fase comprende un polímero.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el polímero se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido d,l-láctico), poli(ácido l-láctico), poli(ácido glicólico), poli(d,l-lactida-co-glicolida) (PLGA), poli(caprolactona), poli(ortoésteres), poli(acetales), y poli(hidroxibutirato).
10. El método de la reivindicación 4, en el que el producto de emulsión comprende una microsuspensión que contiene el agente activo de la primera fase.

11. El método de la reivindicación 1, en el que el producto de emulsión comprende una microsuspensión que contiene un agente activo.

12. El método de la reivindicación 1, en el que el producto de emulsión comprende una fase continua que rodea a una fase dispersa que contiene un agente activo.

5 13. El método de la reivindicación 12, en el que el agente activo se disuelve dentro de la fase dispersa.

14. El método de la reivindicación 12, en el que el agente activo se suspende dentro de la fase dispersa.

15. El método de la reivindicación 12, en el que el agente activo se dispersa dentro de la fase dispersa.

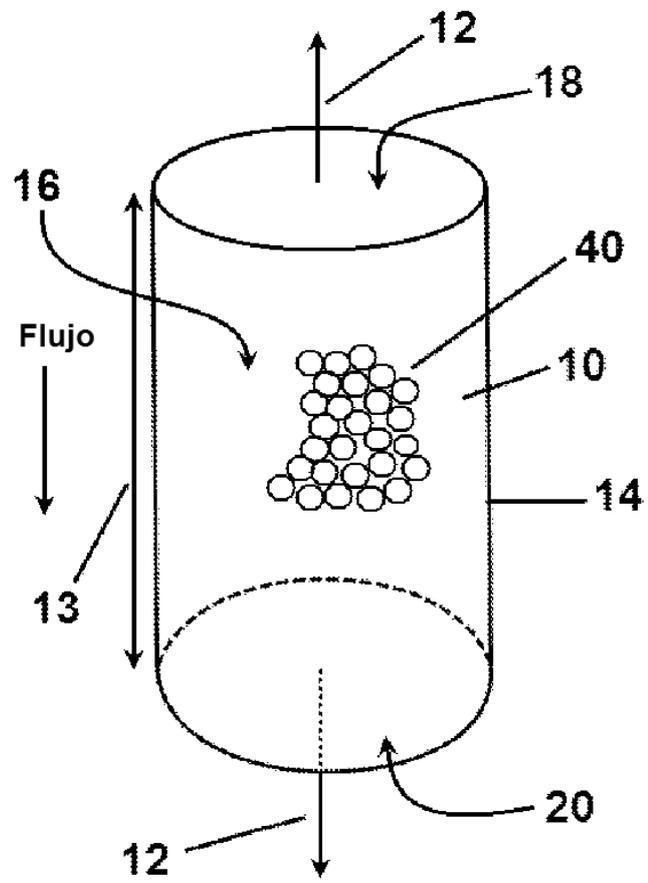


FIG. 1A

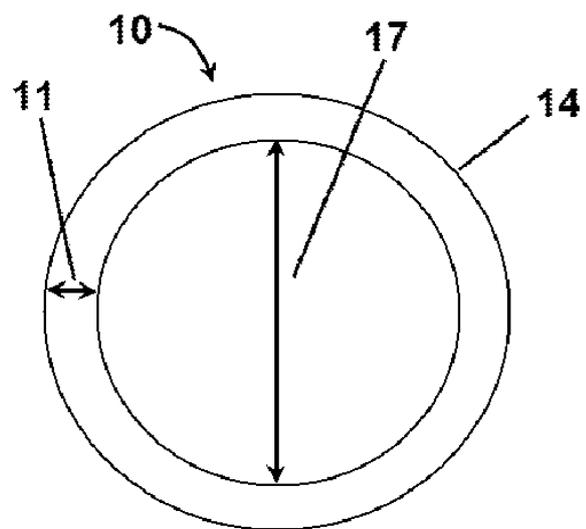


FIG. 1B

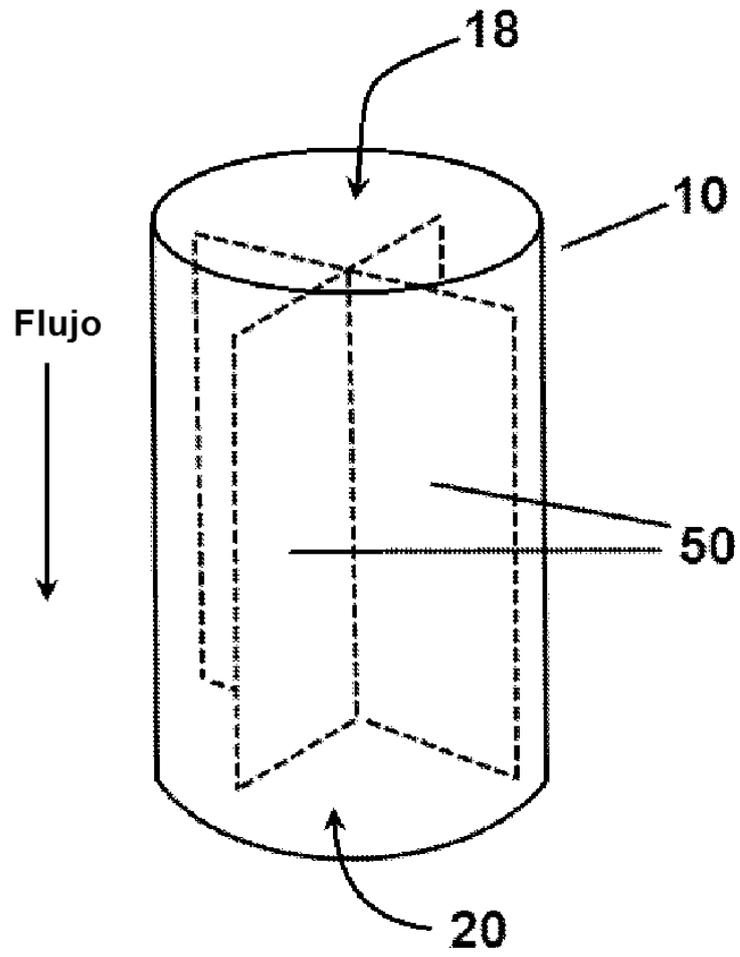


FIG. 2A

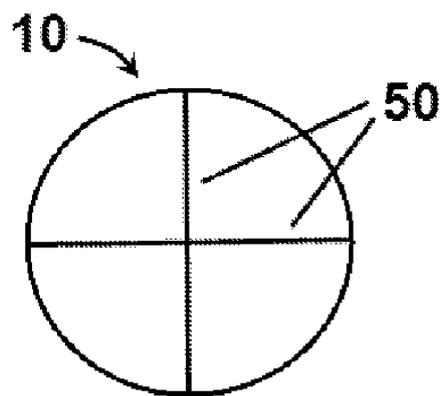
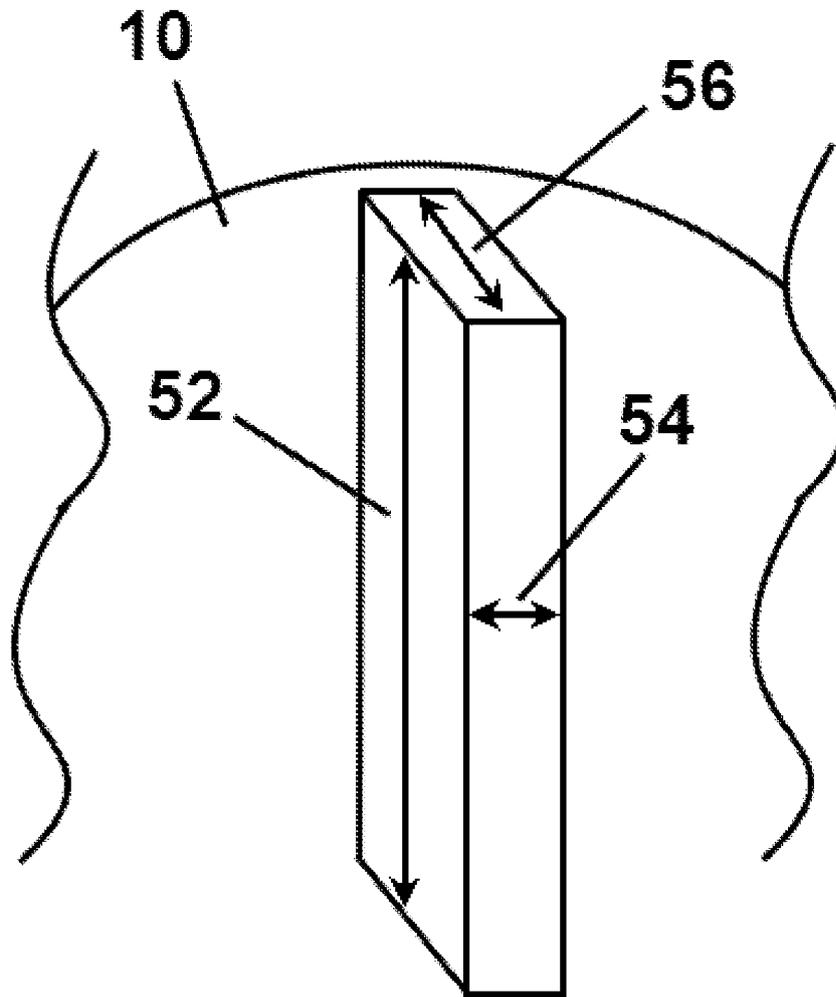


FIG. 2B



**FIG. 2C**

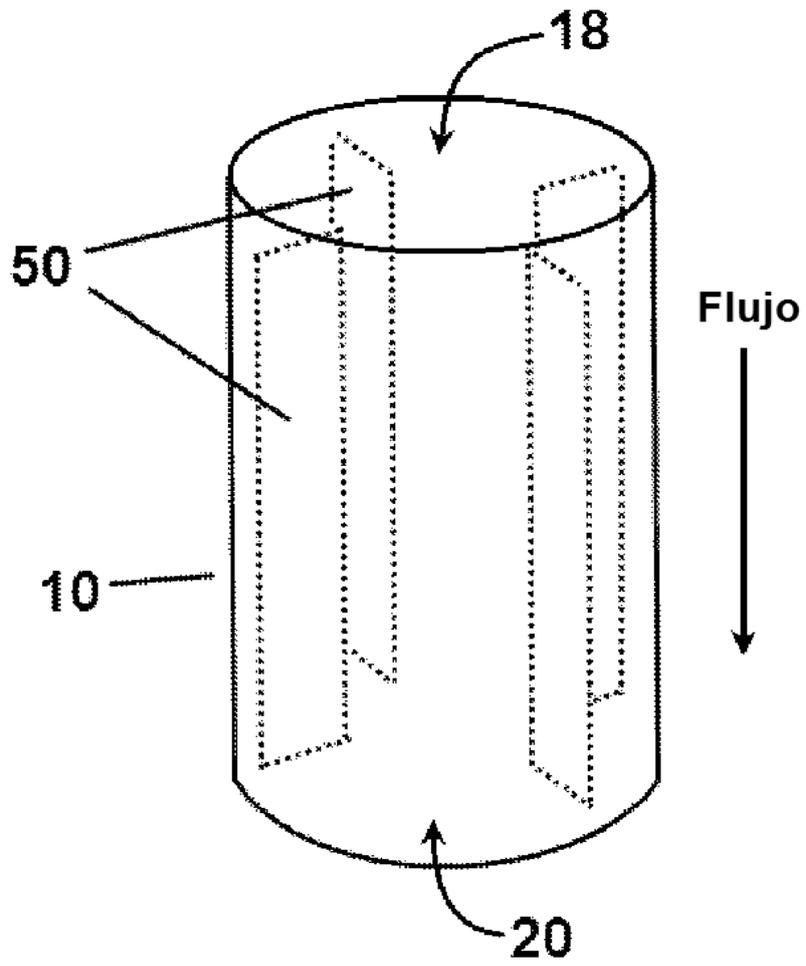


FIG. 3A

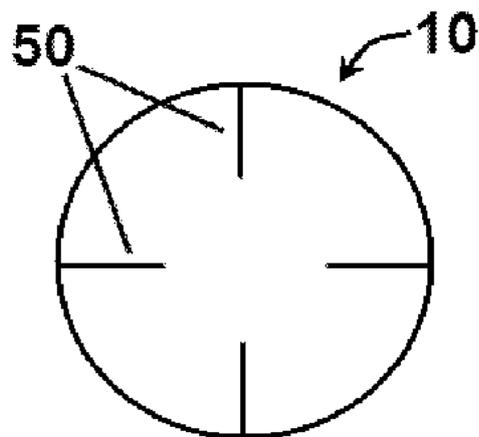


FIG. 3B

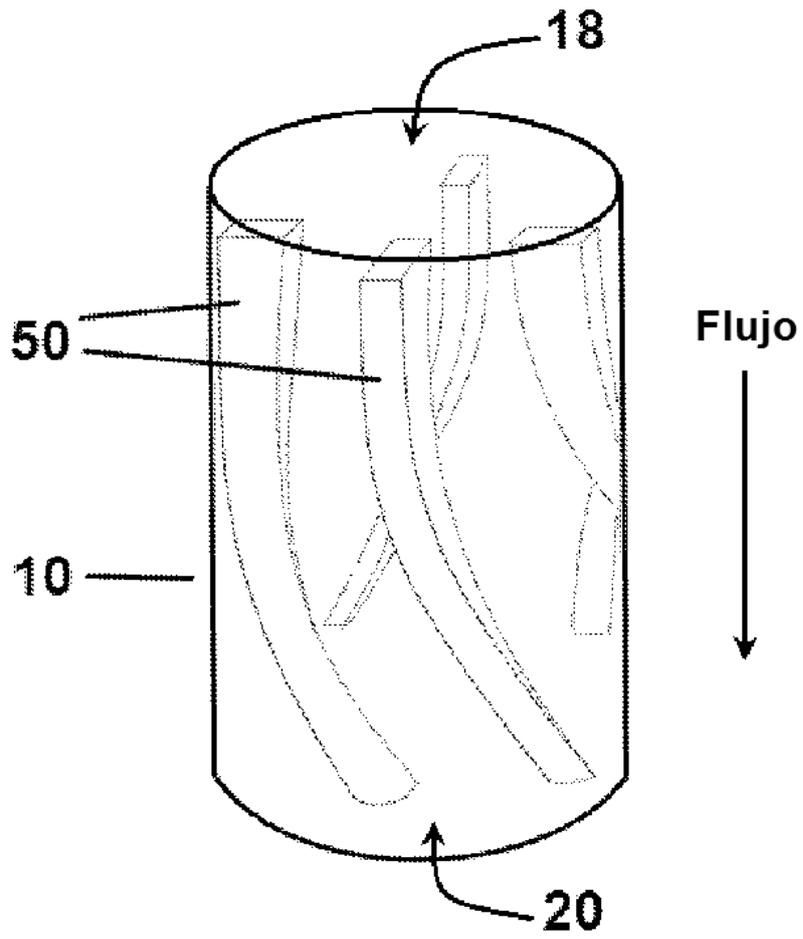


FIG. 4A

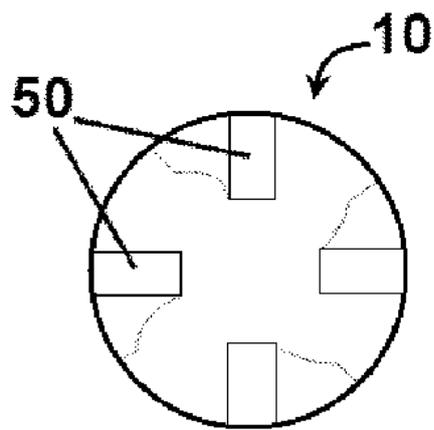


FIG. 4B

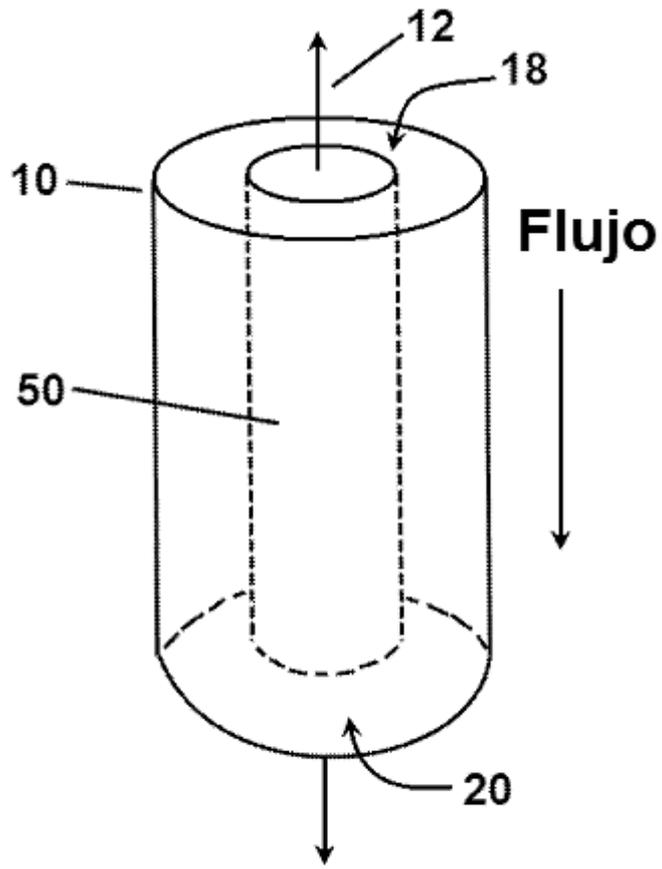


FIG. 5A

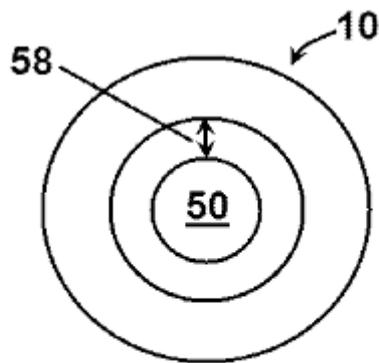


FIG. 5B

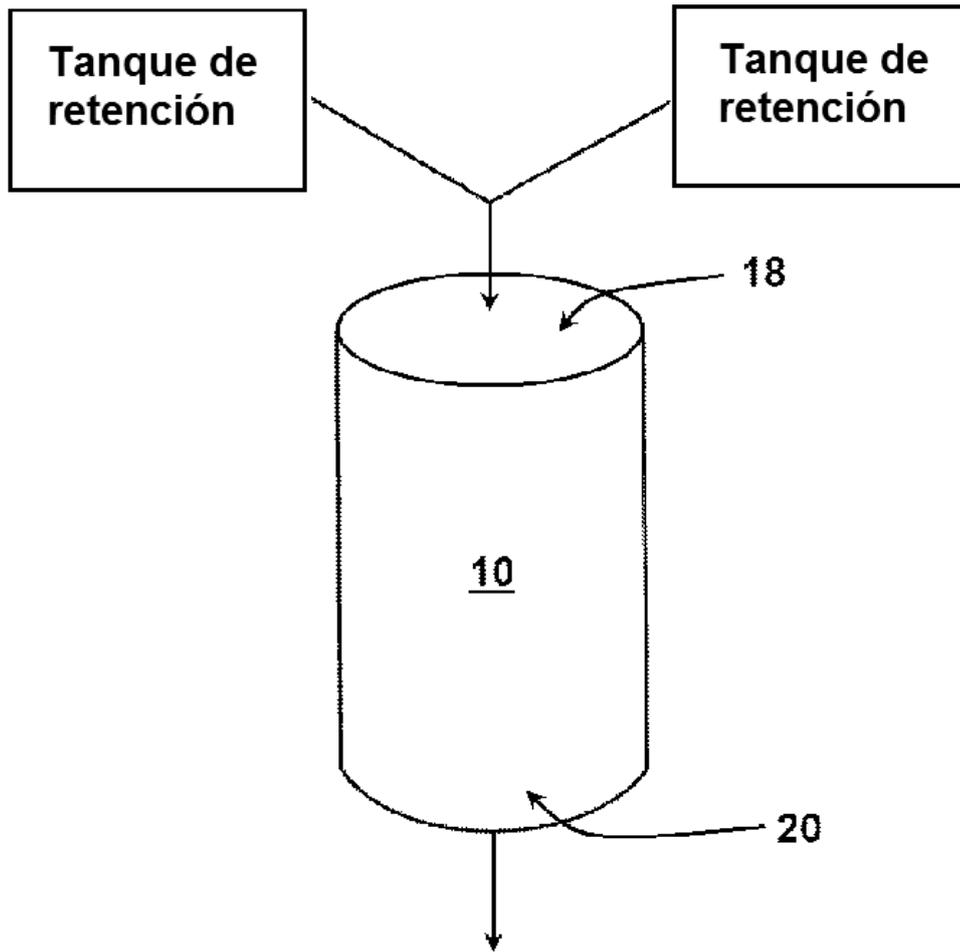


FIG. 6