

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 764 971**

51 Int. Cl.:

**B01J 13/12** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 8/11** (2006.01)

**B01F 5/12** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2010 PCT/US2010/060473**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11087689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10843487 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2019 EP 2516053**

54 Título: **Proceso basado en emulsión para la preparación de micropartículas y conjunto de cabezal de trabajo para su uso con el mismo**

30 Prioridad:

**22.12.2009 US 288973 P**

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

**05.06.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WINCHESTER, GARY y  
MARKLAND, PETER**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 764 971 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**

Proceso basado en emulsión para la preparación de micropartículas y conjunto de cabezal de trabajo para su uso con el mismo

5 Antecedentes  
 El documento WO 2009/044926A1 describe un procedimiento y un aparato para regular el diámetro de partícula y la distribución del diámetro de partícula de partículas emulsionadas en emulsión.

10 El documento WO 95/11009A1 describe un procedimiento para preparar microesferas que comprende una etapa de secado en lecho fluidizado.

15 El documento WO 2006/123359A2 y el documento US 2009/104274A1 describen un proceso para la fabricación de microesferas o microcápsulas.

Freitas et al., JContRel 102 (2005) 313-332, XP027664488) describen la microencapsulación por extracción/evaporación de disolvente.

20 El documento WO2007/0207211A1 describe una composición que comprende una pluralidad de micropartículas preparadas (a) formando una primera fase que comprende un disolvente, uno o más agentes activos y un polímero, (b) formando una segunda fase que comprende un disolvente, (c) haciendo pasar dichas primera y segunda fases a través de un aparato de lecho empaquetado, lo que da como resultado la formación de micropartículas y (d) recogiendo las micropartículas.

25 El documento US 2007/071825A1 describe un dispositivo para la fabricación continua de micropartículas.

El documento US 6291013B1 describe un proceso basado en emulsión para producir micropartículas. El proceso comprende dos fases iniciales que forman una emulsión y una tercera fase de extracción para iniciar el endurecimiento de las micropartículas.

30 El documento EP 1277787A1 describe un procedimiento para preparar micropartículas.

35 Las micropartículas son partículas generalmente de menos de 2 milímetros de diámetro y son típicamente esféricas. Las micropartículas comunes generalmente comprenden un material formador de matriz, tal como un polímero. Con micropartículas pueden encapsularse una diversidad de sustancias. Estas sustancias pueden liberarse de la micropartícula a través de diversos mecanismos, incluidos mecanismos de liberación controlada en los que la sustancia pasa a través de la matriz de micropartículas con el tiempo y también incluyen mecanismos de liberación por ruptura o degradación en los que la matriz de micropartículas se rompe, se degrada o se erosiona a medida que  
 40 pasa el tiempo para liberar la sustancia. Existen varios procesos para preparar micropartículas. Los procesos basados en emulsión para producir micropartículas generalmente comienzan con la preparación de dos fases separadas: una primera fase, denominada generalmente fase dispersa, que normalmente comprende una dispersión o una solución de un agente, que es la sustancia que se va a encapsular, en una dispersión o una solución de polímero en un primer disolvente, y una segunda fase, denominada típicamente fase continua, que generalmente  
 45 comprende un segundo disolvente que es al menos parcialmente inmiscible con el primer disolvente de la fase dispersa. Después de preparar la primera y la segunda fase, estas se combinan utilizando un mezclado dinámico o estático para formar una emulsión, en la que las microgotas de la primera fase están dispersadas en la fase continua. Las microgotas se endurecen para formar micropartículas que contienen el agente. La etapa de endurecimiento se lleva a cabo mediante la eliminación del primer disolvente de las microgotas, generalmente  
 50 mediante un proceso de extracción o evaporación.

La etapa de formación de emulsión a menudo se lleva a cabo utilizando un dispositivo de mezclado. En un ejemplo específico, con referencia a la figura 1A, un dispositivo de mezclado comprende un conjunto de cabezal de trabajo de rotor/estator **1100** que tiene un puerto de entrada **1101** para introducir materiales líquidos y sólidos **1104a**, que constituyen las fases dispersa y continua combinadas, en el conjunto de cabezal de trabajo **1100**. Los materiales líquidos y sólidos **1104a** se introducen en el conjunto de cabezal de trabajo **1100** mediante una succión potente creada por un elemento rotor **1106**, que comprende palas de rotor, que se hace girar por medio de un eje **1102**. Las palas de rotor están dispuestas de forma sustancialmente perpendicular a un elemento estator **1107**. Los materiales salen del conjunto de cabezal de trabajo por el puerto de salida **1103**.

60 Con referencia ahora a la figura 1B, al introducir los materiales líquidos y sólidos **1104a** en el conjunto de cabezal de trabajo **1100**, la fuerza centrífuga creada por el elemento rotor **1106** conduce los materiales hacia el elemento estator **1107**.

65 Con referencia ahora a la figura 1C, los materiales pasan después a través de perforaciones dispuestas en el elemento estator **1107** y se conducen hacia la periferia del conjunto de cabezal de trabajo **1100**. Los materiales se

fuerzan a través de las perforaciones del elemento estator **1107** a una velocidad que somete los materiales a un cizallamiento hidráulico intenso. El material sale después del conjunto de cabezal de trabajo por el puerto de salida **1103**. La acción de mezclado del conjunto de cabezal de trabajo fuerza la fase dispersa al interior de la fase continua para formar una emulsión que comprende microgotas de la fase dispersa en las fases continuas.

5 Una desventaja de utilizar un conjunto de cabezal de trabajo tal como el conjunto mostrado en las figuras 1A-C es que el proceso general de preparación de micropartículas puede ser de bajo rendimiento y puede dar como resultado amplias distribuciones de tamaño de partícula. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevos conjuntos de mezclado y procesos que utilicen los conjuntos de mezclado que superen las desventajas que a menudo se encuentran con los conjuntos de mezclado típicos utilizados en los procesos de producción de micropartículas. Esta necesidad y otras necesidades se satisfacen por medio de la presente invención.

Sumario

15 En un aspecto, se divulga un proceso para producir micropartículas que comprende: (a) proporcionar una corriente de proceso que comprende (i) una fase dispersa que comprende un primer disolvente que tiene un polímero y un agente disuelto o dispersado en el mismo; y (ii) una fase continua que comprende un segundo disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el primer disolvente; (b) hacer pasar la corriente de proceso a través de un tamiz y a un entorno de mezclado; de forma que durante las etapas (a) y (b) o la etapa (b) se formen microgotas de la fase dispersa en la fase continua; y (c) eliminar el primer disolvente de las microgotas para formar las micropartículas.

25 En otro aspecto, se divulga un proceso para fabricar micropartículas que comprende: (a) proporcionar una corriente de proceso que comprende: una emulsión primaria que comprende microgotas de (i) una primera fase dispersa que comprende un primer disolvente que tiene un agente disuelto o dispersado en el mismo, y (ii) una segunda fase dispersa que comprende un segundo disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el primer disolvente y que tiene un polímero disuelto o dispersado en el mismo; y una fase continua que comprende un tercer disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el segundo disolvente; (b) hacer pasar la corriente de proceso a través de un tamiz y a un entorno de mezclado; de forma que durante la etapa (a) o (b) se forme una doble emulsión y (c) eliminar el segundo disolvente de la doble emulsión para formar las micropartículas.

35 En otro aspecto más, se divulga un conjunto de cabezal de trabajo para un mezclador de flujo continuo no estático que comprende: una carcasa que forma una cámara de mezclado y que define un puerto de entrada de fluido en comunicación con la cámara de mezclado y un puerto de salida de fluido en comunicación con la cámara de mezclado; una malla de tamiz que se extiende a través del puerto de entrada; y un rotor ubicado dentro de la carcasa entre el tamiz y el puerto de salida de fluido de forma que, cuando se hace girar el rotor, el fluido se direcciona desde el puerto de entrada, a través de la malla de tamiz, hasta el puerto de salida.

40 Las ventajas de la invención se expondrán en parte en la descripción siguiente y en parte serán obvias a partir de la descripción, o pueden descubrirse mediante la puesta en práctica de los aspectos que se describen a continuación. Las ventajas descritas a continuación se obtendrán y se lograrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son solo a modo de ejemplo y de explicación y no son restrictivas.

45 Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-C son dibujos de un proceso de mezclado que se realiza mediante un cabezal de mezclado convencional en un mezclador de rotor/estator.

50 La figura 2A es un dibujo de un conjunto de cabezal de trabajo de ejemplo según la presente invención. La figura 2B es un dibujo de una parte del cabezal de trabajo, que está conectada a una tubería de entrada. La figura 2C es un dibujo de una forma de realización alternativa de una parte del cabezal de trabajo, que está conectada a una tubería de entrada configurada como un tubo dentro de un tubo.

55 La figura 3 es un gráfico de la distribución del diámetro de partícula derivado de los datos obtenidos a partir de un lote de micropartículas del ejemplo 2 que se describe a continuación.

60 La figura 4 es un gráfico de la distribución del diámetro de partícula derivado de los datos obtenidos a partir de un lote de micropartículas del ejemplo 4 que se describe a continuación.

65 Las figuras 5-12 son gráficos de la distribución del diámetro de partícula derivados de los datos obtenidos a partir de lotes de micropartículas del ejemplo 7 que se describe a continuación.

Descripción detallada

Antes de que se divulguen y se describan los presentes compuestos, composiciones, materiales compuestos, artículos, dispositivos y/o procedimientos, debe entenderse que los aspectos descritos a continuación no se limitan a compuestos, composiciones, materiales compuestos, artículos, dispositivos, procedimientos o usos específicos que, como tales, por supuesto, pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento tiene únicamente el propósito de describir aspectos particulares y no pretende ser limitante.

En la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones siguientes, se hará referencia a una serie de términos que se definen de forma que presenten los significados siguientes:

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

Debe indicarse que, tal como se utilizan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un agente" incluye mezclas de dos o más de dichos agentes, y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia que se describe subsiguientemente puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o la circunstancia y casos en los que no ocurre.

Los intervalos pueden expresarse en el presente documento como de "aproximadamente" un valor particular y/o a "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otro aspecto incluye desde dicho valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", 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 con respecto al otro punto final, como independientemente del otro punto final.

Se divulgan compuestos, composiciones y componentes que pueden utilizarse, pueden utilizarse junto con, pueden utilizarse en la preparación de, o son productos de los procedimientos y las composiciones divulgados. Estos y otros materiales se divulgan en el presente documento, y se entiende que cuando se divulgan combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, aunque puede que la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos no se divulguen explícitamente, cada una se contempla y se describe específicamente en el presente documento. Por ejemplo, si se divulgan y se exponen varios polímeros y agentes diferentes, se contempla específicamente cada combinación y permutación del polímero y el agente a menos que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, si se divulga una clase de moléculas A, B y C, así como una clase de moléculas D, E y F y se divulga un ejemplo de una molécula combinada, A-D, incluso aunque cada una no se mencione individualmente, se contempla cada una individualmente y colectivamente. Por lo tanto, en este ejemplo, cada una de las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F se contemplan específicamente y deben considerarse divulgadas a partir de la divulgación de A, B y C; D, E y F; y la combinación de ejemplo A-D. Asimismo, cualquier subconjunto o combinación de estas también se contempla y se divulga específicamente. Así, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E se contempla específicamente y se debe considerar divulgado a partir de la divulgación de A, B y C; D, E y F; y el ejemplo de combinación A-D. Este concepto se aplica a todos los aspectos de la presente divulgación, incluidos, entre otros, las etapas de los procedimientos de fabricación y de uso de las composiciones divulgadas. Por lo tanto, si existe una diversidad de etapas adicionales que se pueden realizar, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizar con cualquier forma de realización específica o cualquier combinación de formas de realización de los procedimientos divulgados, y que cada una de dichas combinaciones se contempla específicamente y debe considerarse divulgada.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "tamiz" se refiere a un material poroso a través del cual puede pasar la corriente de proceso de la invención. La porosidad del tamiz puede variar ampliamente dependiendo del proceso particular, tal como se expone más adelante.

Tal como se utiliza en el presente documento, "entorno de mezclado" se refiere a condiciones de mezclado en las que se mezclan dos o más fluidos para combinar los fluidos en la corriente del proceso, por ejemplo para forzar una fase dispersa al interior de una fase continua para formar una emulsión.

Tal como se utiliza en el presente documento, un "mezclador de flujo continuo no estático" se refiere a un mezclador que tiene elementos que se mueven dentro de una corriente en movimiento de fluidos y/o sólidos.

En un aspecto, el proceso de la invención comprende (a) proporcionar una corriente de proceso que comprende (i) una fase dispersa que comprende un primer disolvente que tiene un polímero y un agente disuelto o dispersado en

el mismo; y (ii) una fase continua que comprende un segundo disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el primer disolvente; (b) hacer pasar la corriente del proceso a través de un tamiz y a un entorno de mezclado de forma que se formen microgotas compuestas por la fase dispersa dispersadas en la fase continua durante la etapa (a) y (b) o la etapa (b), y (c) eliminar el primer disolvente de las microgotas para formar las micropartículas. En otro aspecto, el proceso de la invención comprende (a) proporcionar una corriente de proceso que comprende: una emulsión primaria que comprende microgotas de (i) una primera fase dispersa que comprende un primer disolvente que tiene un polímero y un agente disuelto o dispersado en el mismo, y (ii) una segunda fase dispersa que comprende un segundo disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el primer disolvente; y una fase continua que comprende un tercer disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el segundo disolvente; (b) hacer pasar la corriente del proceso a través de un tamiz y a un entorno de mezclado de forma que se forme una doble emulsión durante la etapa (a) o (b) que comprende la primera y segunda fases dispersas en la fase continua; y (c) eliminar el primer disolvente de la doble emulsión para formar las micropartículas. Por lo tanto, el proceso de la invención puede utilizarse en procedimientos de microencapsulación basados tanto en emulsión como en doble emulsión.

Sorprendentemente, se ha descubierto que al hacer pasar en primer lugar la corriente de proceso a través de un tamiz poroso y después someter la corriente de proceso a un entorno de mezclado y, en determinados aspectos, sin un tamiz o estator perforado posterior en el entorno de mezclado mismo, se obtienen una serie de ventajas. En contraposición a un proceso que utiliza un cabezal de trabajo de un dispositivo de mezclado en línea típico, tal como los mostrados en las figuras 1A-C, el proceso divulgado hace pasar en primer lugar la corriente de proceso a través de un tamiz poroso que ayuda a la formación de microgotas antes de la etapa de mezclado y/o reduce partículas de un determinado tamaño. En un cabezal de trabajo de mezclado típico, una corriente de proceso penetra en primer lugar en un entorno de mezclado sin haberse tamizado en primer lugar y después es impulsada por la fuerza centrífuga creada por un rotor en el dispositivo de mezclado hacia un estator y a continuación pasa a través de perforaciones presentes en el estator (típicamente macroperforaciones), tal como se ha expuesto anteriormente con referencia a las figuras 1A-C. Esto crea un entorno de alto cizallamiento y, por lo tanto, genera una gran población de partículas finas, lo que puede reducir el rendimiento y aumentar la distribución del tamaño de partícula.

Sin desear vincularse a ninguna teoría, se cree que los procesos de la invención reducen la energía del proceso de mezclado produciendo una población más pequeña de partículas muy finas junto con partículas muy grandes. Así, el proceso es útil para proporcionar una distribución de tamaño de partícula general más estrecha de las micropartículas finales. El proceso de la invención también proporciona mejores rendimientos con respecto al mezclado convencional. Se cree que el entorno de mezclado de la presente invención causa menos cizallamiento que el entorno de mezclado típico de alto cizallamiento creado con mezcladores tales como los representados en las figuras 1A-C.

Según el proceso divulgado, se proporciona en primer lugar una corriente de proceso que comprende o bien la fase dispersa junto con la fase continua o bien una emulsión primaria junto con la fase continua. La corriente de proceso se prepara combinando la fase dispersa o la emulsión conjuntamente con la fase continua. Una vez combinadas, la mezcla de fase dispersa o emulsión primaria y la fase continua se pueden mezclar o no. Del mismo modo, al proporcionar la corriente de proceso, puede comenzar a formarse una emulsión, antes del mezclado.

La corriente de proceso se hace pasar a través de un tamiz, que es poroso. Dependiendo de la naturaleza del proceso, se puede utilizar una diversidad de tamices, que generalmente tendrán un tamaño de poro que varía de 0,1 a 1000  $\mu\text{m}$  o incluso más grande, pero preferentemente de aproximadamente 1 a 400  $\mu\text{m}$ . Por ejemplo, en un aspecto, el tamiz puede comprender un intervalo de tamaños de poro nominales, por ejemplo, un tamiz que tiene un tamaño de malla 14 (1,4 mm) a un tamaño de malla 500 (25 micrómetros) a tamaños de malla incluso mayores (tamaños de poro nominales más pequeños)

El tamiz puede comprender una diversidad de materiales. En un aspecto, el tamiz es un paño o una tela de malla de acero inoxidable que tiene el tamaño de poro deseado. Para producir un tamiz de este tipo, por ejemplo, se puede cortar un material de tamiz de filtro de un tamaño de poro deseado, tal como una criba de ensayo de 75 micrómetros (malla 200) que se utiliza típicamente para cribar partículas. Un ejemplo de dicho material es una criba de ensayo de acero inoxidable estándar FISHERBRAND U.S. Se puede obtener comercialmente una tela de malla de acero inoxidable similar de Small Parts, Inc. (Miami Lakes, FL), que es un filtro de malla de acero inoxidable (malla 120 o malla 200) y tiene un diseño de tejido plano.

Otros materiales de tamiz adecuados incluyen una diversidad de tipos de vidrio, metal, polímeros y materiales inorgánicos, tales como sílice y alúmina. Los ejemplos específicos de dichos tamices incluyen tamices o placas de vidrio sinterizado, tamices o placas de metal sinterizado y tamices de sílice porosa. Los tamices también se pueden preparar a partir de membranas de filtro porosas, tales como las fabricadas de materiales de membrana hidrófobos o hidrófilos, tales como las que comprenden materiales de fluoropolímeros, politetrafluoroetileno, polietileno, PVDF (poli(fluoruro de vinilideno)), PCTE, éster de celulosa, éster de celulosa mixta, nitrocelulosa, nailon, policarbonato, metales, plata, oro, acero inoxidable, sílice y alúmina.

5 En otros aspectos, el tamiz comprende un material metálico que tiene un tamaño de poro que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  o más, de forma más preferida de aproximadamente 10 a aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ . En ejemplos específicos, el tamiz puede tener un tamaño de poro promedio de aproximadamente 50 a aproximadamente 150  $\mu\text{m}$ , por ejemplo 75 o 125  $\mu\text{m}$ . El tamiz se puede seleccionar en función del uso final deseado de la micropartícula. Por ejemplo, para una micropartícula que puede inyectarse en un sujeto vivo, pueden ser deseables tamaños de partícula más pequeños y, por lo tanto, puede utilizarse un tamiz más pequeño.

10 En otros aspectos, el tamiz puede prepararse a partir de una matriz tortuosa, tal como en una membrana fibrosa mixta de éster de celulosa o nailon, una matriz no tejida, o un metal sinterizado, o un disco de vidrio, o puede prepararse a partir de un diseño grabado que tiene poros de diámetro relativamente constante a través de una superficie de la membrana, tal como membranas orgánicas e inorgánicas perforadas con precisión, membranas perforadas con láser, poros inorgánicos (por ejemplo, membrana de alúmina ANOPORE) y membranas grabadas en pista (por ejemplo, membrana NUCLEPORE).

15 La corriente de proceso penetra en un entorno de mezclado en el que la fase dispersa o la emulsión primaria se mezcla con la fase continua. Durante la etapa de mezclado, la fase dispersa o la emulsión primaria se conduce al interior de la fase continua para formar microgotas de la fase dispersa o para formar una doble emulsión. La formación de microgotas se facilita por medio de la etapa de tamizado, tal como se ha expuesto anteriormente. Existe una diversidad de procedimientos para crear un entorno de mezclado. Los dispositivos adecuados que se pueden utilizar en la etapa de mezclado incluyen, entre otros, mezcladores estáticos y mezcladores dinámicos. Dichos mezcladores incluyen, por ejemplo, agitadores, homogeneizadores, dispositivos de sonicación y otros equipos de proceso conocidos en la técnica.

20 En otro aspecto, el mezclado se puede realizar bombeando conjuntamente la fase dispersa o la emulsión primaria y la fase continua a través de la longitud de una tubería o un entubado en condiciones suficientes para crear un mezclado adecuado, es decir, suficiente turbulencia para inducir o potenciar la formación de emulsión.

25 También se pueden utilizar placas de restricción (constrictores de flujo) y filtros para crear el entorno de mezclado requerido. Otros mezcladores adecuados incluyen turbinas no motorizadas e indicadores de flujo, tales como un indicador de bola. Otro ejemplo es el cabezal de trabajo de un mezclador de flujo continuo, tal como los de los mezcladores disponibles comercialmente, por ejemplo un mezclador SILVERSON (SILVERSON Machines Inc., East Longmeadow, Massachusetts, Estados Unidos), o de forma más preferida el cabezal de trabajo divulgado de la invención, que se describe más adelante. El mezclador SILVERSON puede ser un mezclador disponible comercialmente estándar sin tamiz y con un estator después del rotor, o uno que haya sido modificado quitando el estator y colocando un tamiz a través del puerto de entrada, tal como se expondrá más adelante. En un aspecto, una vez que la corriente de proceso pasa en primer lugar a través de un tamiz, no pasa a través de un tamiz posterior después del entorno de mezclado, o en el entorno de mezclado pero después de la primera etapa de tamizado. En otros aspectos, la corriente de proceso pasa a través de dos o más tamices, que pueden ser iguales o diferentes, antes de penetrar en el entorno de mezclado.

30 En el proceso de doble emulsión divulgado, la emulsión primaria se puede formar de forma análoga, es decir, mezclando una fase dispersa y una fase continua conjuntamente. En un aspecto, la emulsión primaria se puede formar en primer lugar utilizando el proceso divulgado, y después se puede formar una doble emulsión utilizando el mismo proceso divulgado. Alternativamente, las emulsiones primaria y doble se pueden crear utilizando diferentes procedimientos de mezclado.

35 En un aspecto, el entorno de mezclado no comprende un tamiz o un estator perforado posterior tal como el que se muestra en los dispositivos de mezclado representados en las figuras 1A-C. Por lo tanto, en algunos aspectos, la corriente de proceso, en primer lugar, se tamiza, después penetra en un entorno de mezclado y no se tamiza ni se hace pasar a través de un estator perforado en el entorno de mezclado en sí, a diferencia de los entornos de mezclado creados con dispositivos de mezclado de tipo rotor/estator, en los que una corriente de proceso penetra en el entorno de mezclado sin haber sido tamizada y después se impulsa a través de un estator perforado por medio de la fuerza centrífuga creada por el rotor.

40 Una vez se forma la emulsión o la doble emulsión, el disolvente para el polímero (primer disolvente en emulsión simple y segundo disolvente en emulsión doble) se elimina para proporcionar las micropartículas. Se puede utilizar prácticamente cualquier procedimiento conocido en la técnica para eliminar el disolvente para proporcionar micropartículas. Los procedimientos adecuados incluyen, pero sin limitación, secado por pulverización, liofilización, secado al aire, secado al vacío, secado en lecho fluidizado, molido, coprecipitación, extracción de disolvente o una combinación de los mismos. En el caso de secado por pulverización, liofilización, secado al aire, secado al vacío, secado en lecho fluidizado y extracción crítica de fluidos. En el caso de molido, los componentes se mezclan en forma seca y se muelen por medio de cualquier procedimiento conocido en la técnica. En el caso de coprecipitación, los componentes se mezclan en condiciones orgánicas y se procesan tal como se describe más adelante. Los componentes se mezclan y se secan utilizando boquillas de precisión para producir gotas extremadamente uniformes en una cámara de secado. Las máquinas de secado por pulverización adecuadas incluyen, pero sin

limitación, secadores por pulverización Buchi, NIRO, APV y Lab-plant. En general, la naturaleza de la etapa de eliminación del disolvente variará ampliamente dependiendo de si el proceso es un proceso en lotes, un proceso continuo o un proceso de combinación en lotes-continuo y si el proceso involucra una emulsión simple o una doble emulsión. En un aspecto, la eliminación del disolvente se realiza mediante extracción, evaporación, o una combinación del protocolo de extracción y de evaporación, tal como se expone más adelante.

En un aspecto, el disolvente se puede eliminar por extracción seguido de evaporación. Según este aspecto, una porción del primer disolvente se elimina por extracción, y después se utiliza la evaporación para eliminar sustancialmente todo el disolvente restante de las microgotas o la doble emulsión para proporcionar las micropartículas. Específicamente, el proceso implica añadir la emulsión o la doble emulsión a una fase de extracción para concentrar la fase o las fases dispersas o para inducir la formación de piel en la interfaz entre la fase dispersa y la fase continua para formar microesferas, preferentemente inyectando la emulsión o la doble emulsión en una corriente en movimiento de la fase de extracción. La fase de extracción generalmente comprende un no-disolvente para el polímero y un disolvente para los componentes de fase continua; y un disolvente limitado para el disolvente de fase dispersa. En un ejemplo, el disolvente de fase dispersa tiene una solubilidad del 0,1% al 25% en peso en la fase de extracción. A continuación, el proceso implica la eliminación adicional del primer disolvente de las microesferas utilizando un proceso de evaporación, preferentemente mientras las microesferas permanecen en la fase de extracción. Las microesferas formadas se pueden recoger, lavar, secar y envasar utilizando técnicas conocidas en la técnica. El proceso también puede incluir el uso de técnicas de separación, o cribado por tamaño, conocidas en la técnica para clasificar las micropartículas por tamaño.

Según este aspecto, el propósito de realizar la extracción y la evaporación secuencialmente es doble. En primer lugar, el proceso puede controlar la velocidad de eliminación del disolvente de las gotas de fase dispersa de tal forma que la superficie y la estructura interna de las micropartículas resultantes proporcionen las propiedades de liberación deseadas. En segundo lugar, el proceso puede proporcionar las propiedades de micropartículas deseadas al tiempo que minimiza la cantidad de fase de extracción necesaria y, por lo tanto, el coste del proceso total. En todas las etapas de eliminación, extracción y evaporación del disolvente, el disolvente se puede repartir desde la gota de fase dispersa o la doble emulsión en el medio circundante. La velocidad de reparto es proporcional al gradiente de concentración del disolvente de la fase dispersa a través de la interfaz que existe entre el disolvente de la fase dispersa y de la fase de extracción y, por lo tanto, puede controlarse controlando la concentración del disolvente de la fase dispersa en la fase de extracción durante todo el proceso. Esto se puede controlar ajustando el volumen total de la fase de extracción, mediante la adición adicional de fase de extracción.

El control de la velocidad de eliminación del disolvente también se puede lograr evaporando el disolvente de la fase de extracción a una velocidad que coincida con la velocidad deseada de eliminación del disolvente durante la última etapa del proceso de encapsulación. En general, una velocidad lenta de eliminación del disolvente producirá micropartículas que tienen una estructura interna densa, mientras que una velocidad rápida de eliminación del disolvente producirá micropartículas que tienen una estructura interna porosa. La relación entre la estructura interna y la velocidad de eliminación del disolvente depende de factores tales como las propiedades fisicoquímicas del agente, el polímero (composición y peso molecular), el disolvente o los disolventes de la fase dispersa y la concentración del agente y el polímero en la fase dispersa.

El objeto de la etapa de extracción de este aspecto es influir en una reducción rápida inicial del disolvente en la fase dispersa para establecer la piel y la estructura interna deseadas. Una vez que se ha determinado la medida y la velocidad de extracción necesarias para una formulación particular, la cantidad mínima de fase de extracción necesaria para lograr la medida de extracción deseada dentro del marco temporal de extracción deseado y con una serie de condiciones dada puede determinarse empíricamente o calcularse utilizando modelos matemáticos conocidos. El objeto de la etapa de evaporación es mantener una fuerza impulsora relativamente alta para el reparto del disolvente de la fase dispersa, minimizando así el tiempo total del proceso. La velocidad de evaporación necesaria para lograr este objetivo puede determinarse mediante procedimientos empíricos o mediante el uso de modelos matemáticos. En un aspecto preferido, entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 90%, y de forma más preferida entre aproximadamente el 20% y el 70%, del disolvente se elimina por extracción.

Según este aspecto, la etapa de evaporación puede realizarse utilizando técnicas conocidas en la técnica. La evaporación puede realizarse en condiciones atmosféricas o de presión reducida, y a temperatura ambiente, o a temperaturas más altas que no dañen al agente. Un ejemplo de un proceso de evaporación continua es aquel en el que la corriente del proceso que sale de la etapa de extracción pasa a través de un evaporador de película descendente o de película renovada.

En otro aspecto, la eliminación del disolvente puede realizarse utilizando un proceso de evaporación continua. Según este aspecto, el disolvente se elimina utilizando solo evaporación en un proceso continuo después de un proceso continuo de emulsificación. No se requiere extracción y, en consecuencia, se requieren menos corrientes de proceso y equipos de proceso que en aquellos que incluyen extracción.

Según este aspecto, la fase o las fases dispersas y la fase continua se preparan tal como se ha descrito anteriormente. Después de la emulsificación, la emulsión o la doble emulsión se transfiere directamente a un

proceso de evaporación. En un aspecto preferido, la emulsión fluye a un tanque grande que se mantiene al vacío o a presión reducida, extrayendo el vapor de disolvente. El tanque se puede calentar, por ejemplo, utilizando un serpentín de vapor interno o una camisa externa, para aumentar la velocidad de evaporación. La presión y/o la temperatura seleccionada dependen del disolvente, el polímero y el agente seleccionado, así como de las cantidades relativas de estos materiales.

En otro aspecto más, la etapa de eliminación del disolvente se puede realizar utilizando una extracción de disolvente mediante un procedimiento de separación con membrana. Según este aspecto, la emulsificación viene seguida en primer lugar de una extracción y después de una etapa de separación con membrana para eliminar el resto del disolvente después de la etapa de extracción formadora de piel. Por ejemplo, se puede utilizar una membrana semipermeable selectiva para el disolvente de fase dispersa, una membrana de ultrafiltración con un corte de peso molecular apropiado o una membrana de microfiltración de tamaño de poro adecuado en lugar de una porción de tubería aguas abajo del punto de inyección de la fase de extracción, es decir el tubo de retardo de la extracción.

Según este aspecto, la velocidad de eliminación del disolvente está controlada por las propiedades de la membrana y la capacidad de la fase fluida para retener el disolvente. Este proceso de eliminación de disolvente se realiza preferentemente de forma continua. El proceso de separación con membrana también proporciona un control fino sobre la velocidad de extracción del disolvente, lo que permite a un experto en la técnica crear un proceso de microencapsulación que tenga un perfil de extracción preciso, que, por ejemplo, puede controlarse y ajustarse por ordenador durante la operación continua, por ejemplo ajustando el caudal del fluido de extracción circundante.

En otro aspecto más, la etapa de eliminación de disolvente se puede realizar utilizando extracción incremental. Según este aspecto, el proceso de eliminación del disolvente implica la introducción de la fase de extracción en la emulsión o la doble emulsión a través de múltiples corrientes de alimentación en lugar de una única corriente de alimentación. La fase de extracción se combina con la emulsión en dos o más ubicaciones a lo largo del tubo de retardo de la extracción en lugar de en una ubicación, preferentemente en un proceso continuo.

En este aspecto, cada adición incremental de fase de extracción puede ser igual en su capacidad para retener disolvente de fase dispersa, o los incrementos pueden diferir. Además, la posición a lo largo del tubo de retardo de la extracción en la que se realizan las adiciones incrementales se puede controlar de forma que el perfil de extracción pueda programarse cuidadosamente. Con un número suficiente de entradas en la fase de extracción, el proceso de extracción se convierte eficazmente en un proceso continuo en el que la velocidad de extracción se determina por la velocidad de adición de fase de extracción, es decir, la dilución de la emulsión.

En este aspecto, la extracción incremental se puede utilizar para eliminar todo el disolvente que se va a eliminar de la micropartícula, o un proceso de extracción parcial puede venir seguido de una etapa de evaporación para eliminar el disolvente restante después de la extracción incremental. La medida de extracción deseada dentro del marco temporal de extracción deseado para una serie de condiciones dada puede determinarse empíricamente o calcularse utilizando modelos matemáticos.

En otro aspecto adicional más, el proceso de eliminación de disolvente puede realizarse utilizando una extracción de disolvente de dos fases. Este proceso de extracción de disolvente utiliza solo dos fases, en lugar de las tres fases típicas. La misma fase se utiliza tanto para formar la emulsión o la doble emulsión como para extraer el disolvente. Este proceso requiere menos equipo de proceso que un proceso continuo de tres fases para la microencapsulación. Aunque es inherentemente más simple, el proceso requiere un control cuidadoso de las variables del proceso, ya que generalmente existe solo una ventana de operación estrecha en la que la emulsión o la doble emulsión es lo suficientemente estable como para formar gotas de fase dispersa esféricas antes de que la extracción precipite el polímero.

Según este aspecto, hay dos condiciones de proceso principales que pueden utilizarse en la extracción. La primera condición es operar a niveles de saturación de disolvente, produciendo una condición de evaporación de disolvente, en lugar de extracción de disolvente. El disolvente se elimina desde un tanque de enfriamiento rápido, posiblemente utilizando un vacío auxiliar. La segunda condición es operar a niveles inferiores al de saturación de disolvente, produciendo una condición de extracción de disolvente. Sin embargo, las variables de proceso para esta condición deben ajustarse cuidadosamente para proporcionar una emulsión o doble emulsión metaestable, a fin de formar gotas de fase dispersa que tengan los diámetros y las características de superficie deseadas.

Cuando se elimina el primer disolvente utilizando extracción, por ejemplo utilizando cualquiera de los procedimientos de extracción descritos anteriormente, la fase de extracción generalmente comprende un disolvente para los componentes de fase continua, un disolvente limitado para el disolvente de fase dispersa y un no-disolvente para el polímero. El primer disolvente (o el componente en mayor proporción del primer disolvente si se utiliza una mezcla de disolventes para el primer disolvente) generalmente deberá tener una solubilidad en la fase de extracción de entre aproximadamente el 0,1% y el 25% en peso. Cuando se utilizan polímeros insolubles en agua, la fase de extracción es preferentemente agua desionizada. La fase de extracción puede contener tampones para limitar la solubilidad del agente en la fase de extracción.

Cualquiera de los tampones comunes, tales como fosfato, acetato o tris, son adecuados para su uso con la fase de extracción, siempre que sean compatibles con el sistema tensioactivo elegido. También se pueden utilizar sales, tales como cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares. Cuando se producen micropartículas para aplicaciones farmacéuticas o biomédicas, el tampón también debe ser farmacéuticamente aceptable. El sistema tampón deberá seleccionarse de forma que proporcione un pH en la fase de extracción que proporcione una solubilidad mínima del agente activo.

En otro aspecto, la eliminación del disolvente se puede realizar totalmente o parcialmente utilizando una etapa de extracción criogénica. Este es un proceso en el que se utiliza un medio de extracción frío para congelar el polímero, el disolvente para el polímero, o ambos, en la emulsión o la doble emulsión. El proceso criogénico proporciona una capacidad mejorada para controlar la movilidad del agente, manteniéndolo en la micropartícula sobre la base de la selección adecuada de disolvente y temperaturas. Las temperaturas más bajas también pueden estabilizar el agente, particularmente agentes bioactivos.

La selección del disolvente para la fase dispersa, que incluye el tercer disolvente en el caso de un proceso de doble emulsión, que se utiliza en el proceso generalmente depende del polímero y el agente elegido, así como del medio particular de eliminación del disolvente que se va a emplear. Se puede utilizar más de un disolvente en la fase dispersa, incluidos, por ejemplo, el primer y el tercer disolvente, que pueden ser iguales o diferentes. Se prefieren disolventes orgánicos, tales como acetona, metilacetona, lactato de etilo, acetato de etilo, diclorometano y mezclas de acetato de etilo/alcohol, para su uso con poliésteres tales como poli(láctido), poli(glicólido), poli(láctido-co-glicólido), poli(caprolactona), o combinaciones de los mismos, y éteres de celulosa, ésteres de celulosa y acrílicos. Para otros polímeros, tales como polietilenglicol, poli(alcohol vinílico) y carboximetilcelulosa, puede preferirse el agua como primer disolvente.

El polímero de la fase dispersa puede ser una amplia diversidad de polímeros diferentes. Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros, incluidos copolímeros o terpolímeros en bloque o de bloque, copolímeros o terpolímeros aleatorios, polímeros en estrella o dendrímeros. Se puede utilizar cualquier polímero de peso molecular deseado, dependiendo de las propiedades deseadas de la micropartícula. Si se desea un polímero de alta resistencia, entonces se pueden utilizar polímeros de alto peso molecular, por ejemplo, para cumplir con los requisitos de resistencia. En otros aspectos, pueden utilizarse polímeros de peso molecular bajo o medio, por ejemplo, cuando se desea tiempo de reabsorción para el polímero más que la resistencia de las micropartículas. Preferentemente, los polímeros utilizados en el proceso son biocompatibles y biodegradables.

El peso molecular del polímero puede ser importante para las micropartículas degradables dado que el peso molecular influye en la velocidad de degradación del polímero. Para un mecanismo de liberación por difusión, el polímero deberá permanecer intacto hasta que todo el agente se libere del polímero y después se degradará. El agente también se puede liberar del polímero a medida que el polímero se erosiona. Por medio de una selección apropiada de materiales poliméricos, se puede producir una formulación polimérica de tal forma que el polímero resultante muestre propiedades de liberación por difusión y degradación. Los pesos moleculares pueden medirse mediante procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen cromatografía de permeación en gel, viscosidad, dispersión de la luz, entre otros procedimientos.

El polímero puede formularse de forma que se degrade dentro de un intervalo de tiempo deseado, una vez esté presente en un medio particular. En algunos aspectos, el intervalo de tiempo puede ser de aproximadamente menos de un día a aproximadamente 1 mes. Intervalos de tiempo más largos pueden extenderse hasta 6 meses, incluidos, por ejemplo, polímeros que se degradan de aproximadamente  $\geq 0$  a aproximadamente 6 meses, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses. En otros aspectos, el polímero puede degradarse en intervalos de tiempo más largos, de hasta 2 años o superiores, incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente  $\geq 0$  a aproximadamente 2 años, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 años. Una formulación de liberación mantenida de la micropartícula y el agente puede liberar el agente a lo largo de cualquiera de estos períodos de tiempo y con una amplia diversidad de perfiles de liberación.

El mecanismo de liberación del agente deseado puede influir en la selección del polímero. Se puede seleccionar un polímero biocompatible, por ejemplo, para liberar o permitir la liberación de un agente a partir del mismo en un tiempo transcurrido deseado después de que la micropartícula se haya administrado a un sujeto. Por ejemplo, el polímero puede seleccionarse para liberar o permitir la liberación del agente antes de que el agente comience a disminuir su actividad, cuando el agente comience a disminuir su actividad, cuando el agente haya disminuido parcialmente su actividad, por ejemplo en al menos el 25%, al menos 50% o al menos 75%, cuando el agente haya disminuido sustancialmente su actividad, o cuando el agente haya desaparecido por completo o ya no presente actividad.

Los ejemplos específicos de polímeros adecuados incluyen uno o más de un poli(láctido), un poli(glicólido), un poli(láctido-co-glicólido), una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), un poli(fosfaceno), un poli(hidroxitirato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxitirato), un poli(láctido-co-caprolactona), un policarbonato, una poliésteramida, un polianhídrido, una poli(dioxanona), un poli(alquilato de alquilenos), un copolímero de polietilenglicol y un poliortoéster, un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), una poliamida, una poliésteramida, un

poli(eter-éster), un poliactal, un policianoacrilato, un copolímero de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), poliacetales, policetales, polifosfoésteres, polihidroxivaleratos o un copolímero que contiene un polihidroxivalerato, poli(oxalatos de alquileno), poli(succinatos de alquileno), poli(ácido maleico) y copolímeros, terpolímeros, combinaciones o mezclas de los mismos.

5 Los polímeros basados en láctido pueden comprender cualquier residuo de láctido, incluidas todas las formas racémicas y estereoespecíficas de láctido, que incluyen, pero sin limitación, L-láctido, D-láctido y D,L-láctido, o una mezcla de los mismos. Los polímeros útiles que comprenden láctido incluyen, pero sin limitación, poli(L-láctido), poli(D-láctido) y poli(DL-láctido); y poli(láctido-co-glicólido), incluidos poli(L-láctido-co-glicólido), poli(D-láctido-co-glicólido) y poli(DL-láctido-co-glicólido); o copolímeros, terpolímeros, combinaciones o mezclas de los mismos. Los polímeros de láctido/glicólido pueden prepararse convenientemente mediante polimerización en fundido por medio de apertura de anillo de monómeros de láctido y glicólido. Además, los polímeros racémicos de DL-láctido, L-láctido y D-láctido están disponibles comercialmente. Los polímeros L son más cristalinos y se reabsorben más lentamente que los polímeros DL. Además de los copolímeros que comprenden glicólido y DL-láctido o L-láctido, los copolímeros de L-láctido y DL-láctido están disponibles comercialmente. Los homopolímeros de láctido o glicólido también están disponibles comercialmente.

En un aspecto particular, cuando el polímero biodegradable es poli(láctido-co-glicólido), o una mezcla de poli(láctido) y poli(glicólido), la cantidad de láctido y glicólido en el polímero puede variar. En otro aspecto, el polímero biodegradable contiene del 0 al 100% en moles, del 40 al 100% en moles, del 50 al 100% en moles, del 60 al 100% en moles, del 70 al 100% en moles, o del 80 al 100% en moles de láctido y del 0 al 100% en moles, del 0 al 60% en moles, del 10 al 40% en moles, del 20 al 40% en moles, o del 30 al 40% en moles de glicólido, siendo la cantidad de láctido y glicólido del 100% en moles. En un aspecto adicional, el polímero biodegradable puede ser poli(láctido), poli(láctido-co-glicólido) 95:5, poli(láctido-co-glicólido) 85:15, poli(láctido-co-glicólido) 75:25, poli(láctido-co-glicólido) 65:35 o poli(láctido-co-glicólido) 50:50, siendo las proporciones proporciones molares. De forma similar, una poli(láctido-co-caprolactona) puede tener del 0 al 100% en moles, del 40 al 100% en moles, del 50 al 100% en moles, del 60 al 100% en moles, del 70 al 100% en moles o del 80 al 100% en moles de láctido y del 0 al 100% en moles, del 0 al 60% en moles, del 10 al 40% en moles, del 20 al 40% en moles o del 30 al 40% en moles de caprolactona.

Los procesos divulgados en el presente documento pueden utilizarse para formar micropartículas a partir de una diversidad de materiales, y en algunos aspectos materiales biocompatibles y biodegradables. "Biodegradable", tal como se define en el presente documento, significa que el polímero se degradará o se erosionará *in vivo* para formar especies químicas más pequeñas, pudiendo la degradación ser resultado, por ejemplo, de procesos enzimáticos, químicos y físicos. El término "biocompatible" se utiliza en el presente documento para hacer referencia a un polímero y a cualquier producto de degradación del polímero que no sea tóxico para un receptor y no presente efectos perjudiciales significativos en el cuerpo del receptor. Los ejemplos de polímeros biocompatibles y biodegradables adecuados incluyen muchos de los expuestos anteriormente, tales como poliésteres (polihidroxiácidos), tales como poli(láctido)s, poli(glicólido)s, poli(láctido-co-glicólido)s, poli(ácido láctico)s, poli(ácido glicólico)s, poli(ácido láctico-co-ácido glicólico)s, poli(láctido-co-caprolactona)s, poli(láctido-co-glicólido-caprolactona)s, polianhídridos, polioctoésteres, poliéteres, policaprolactona, poliesteramidas, polifosfazinas, policarbonatos, poliamidas y copolímeros y mezclas de los mismos. Los polímeros biocompatibles no biodegradables adecuados para su uso en los procesos descritos en el presente documento incluyen poliacrilatos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, celulosas modificadas tales como éteres de celulosa y ésteres de celulosa, poliuretanos no degradables, poliestirenos, poli(cloruro de vinilo), poli(fluoruro de vinilo), poli(alcohol vinílico), poli(vinil-imidazol), poliolefinas de clorosulfonato, óxido de polietileno y copolímeros y mezclas de los mismos. Los ejemplos específicos de dichos polímeros se han expuesto anteriormente.

Prácticamente puede utilizarse con la invención cualquier agente que pueda liberarse desde una micropartícula. El agente puede ser un agente bioactivo o un agente no bioactivo. Los ejemplos de agentes no bioactivos que pueden encapsularse por medio de este procedimiento incluyen, sin limitación, adhesivos, plaguicidas, fragancias, agentes antiincrustantes, colorantes, sales, aceites, tintas, cosméticos, catalizadores, detergentes, agentes de curado, sabores, alimentos, combustibles, herbicidas, metales, pinturas, agentes fotográficos, biocidas, pigmentos, plastificantes, propulsores, disolventes, estabilizantes, aditivos poliméricos y similares.

Asimismo, se pueden utilizar diversos tipos de agentes bioactivos, que pueden liberarse a partir del polímero a un medio, por ejemplo un sujeto. Tal como se utiliza en el presente documento, un "agente bioactivo" se refiere a un agente que tiene actividad biológica. En algunos aspectos, el agente biológico puede utilizarse para tratar, diagnosticar, curar, mitigar, prevenir (es decir, profilácticamente), mejorar, modular o tener un efecto favorable de otro tipo sobre una enfermedad, un trastorno o una infección que está presente en un sujeto. Se puede utilizar un agente bioactivo líquido o sólido. Los agentes bioactivos pueden ser solubles o insolubles en agua, dependiendo de la naturaleza del proceso divulgado. En algunos aspectos, el agente bioactivo es al menos muy ligeramente soluble en agua, y preferentemente moderadamente soluble en agua. Los agentes bioactivos pueden incluir sales del ingrediente activo. Como tales, los agentes bioactivos pueden ser sales ácidas, básicas o anfóteras. Pueden ser moléculas no iónicas, moléculas polares o complejos moleculares capaces de unirse por enlaces de hidrógeno. El agente bioactivo puede incluirse en las composiciones en forma de, por ejemplo, una molécula no cargada, un

complejo molecular, una sal, un éter, un éster, una amida, un conjugado de fármaco polimérico u otra forma para proporcionar una actividad biológica o fisiológica eficaz.

Los ejemplos de agentes bioactivos que pueden utilizarse incluyen, sin limitación, moléculas pequeñas, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, conjugados de anticuerpos, ácidos nucleicos tales como aptámeros, ARNi, ARNip, ADN, ARN, ácido nucleico antisentido o similares, análogos de ácido nucleico antisentido o similares, inhibidores de VEGF, lactonas macrocíclicas, agonistas de dopamina, antagonistas de dopamina, compuestos de bajo peso molecular, compuestos de alto peso molecular o agentes bioactivos conjugados. Los agentes bioactivos contemplados para su uso en las composiciones divulgadas incluyen agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes antiolesterolémicos y antilipídicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos, incluidos agentes antibacterianos y agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, incluidos agentes antibacterianos y agentes antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes antiinfecciosos, incluidos agentes antibacterianos y agentes antimicrobianos, agentes antiobesidad, agentes antipiréticos y analgésicos, antiespasmódicos, antitrombóticos, agentes antitúxicos, agentes antiulcerosos, agentes antiangiogénicos, antihistamínicos, supresores del apetito, productos biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, agentes inmunomoduladores, resinas de intercambio iónico, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedantes, estimulantes, agentes tiroideos y antitiroideos, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas o materiales antigénicos.

Otros agentes bioactivos incluyen inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento, hormonas, factores anti-angiogénesis, dextrometorfano, bromhidrato de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, clorhidrato de clofedanol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirlamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, clorhidrato de fenilefrina, clorhidrato de fenilpropanolamina, clorhidrato de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, suplementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, paracetamol, aspirina, ibuprofeno, clorhidrato de fenilpropanolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de magnesio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citocinas y vacunas.

Otros agentes bioactivos más incluyen, pero sin limitación, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, anticuerpos terapéuticos, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, antivirales, antibacterianos, antiparasitarios, sustancias antifúngicas y una combinación de los mismos, antialérgicos, esteroides androgénicos, descongestionantes, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, antipalúdicos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, agentes nutricionales y los alcaloides de benzofenantridina. El agente puede ser además una sustancia capaz de actuar como estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsivo y similares.

Otros agentes bioactivos más incluyen, pero sin limitación, analgésicos tales como paracetamol, ácido acetilsalicílico y similares; anestésicos tales como lidocaína, xilocaína y similares; anoréxicos tales como dexadrina, tartrato de fendimetrazina y similares; antiartríticos tales como metilprednisolona, ibuprofeno y similares; antiasmáticos tales como sulfato de terbutalina, teofilina, efedrina y similares; antibióticos tales como sulfisoxazol, penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, amikacina, gentamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, isoniacida, rifampicina y similares; antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, ketoconazol y similares; antivirales tales como aciclovir, amantadina y similares; agentes anticancerosos tales como ciclofosfamida, metotrexato, etretinato y similares; anticoagulantes tales como heparina, warfarina y similares; anticonvulsivos tales como fenitoína sódica, diazepam y similares; antidepresivos tales como isocarboxazida, amoxapina y similares, antihistamínicos tales como difenhidramina HCl, maleato de clorfeniramina y similares; hormonas tales como insulina, progestinas, estrógenos, corticoides, glucocorticoides, andrógenos y similares; tranquilizantes tales como torazina, diazepam, clorpromazina HCl, reserpina, clordiazepóxido HCl y similares; antiespasmódicos tales como alcaloides de belladona, clorhidrato de dicitolmina y similares; vitaminas y minerales tales como aminoácidos esenciales, calcio, hierro, potasio, cinc, vitamina B12 y similares; agentes cardiovasculares tales como prazosina HCl, nitroglicerina, propranolol HCl, hidralazina HCl, panrelipasa, ácido succínico deshidrogenasa y similares; péptidos y proteínas tales como LHRH, somatostatina, calcitonina, hormona del crecimiento, péptidos similares al glucagón, factor liberador de crecimiento, angiotensina, FSH, EGF, proteína morfogénica ósea (BMP), eritropoyetina (EPO), interferón, interleucina, colágeno, fibrinógeno, insulina, Factor VIII, Factor IX, Enbrel®, Rituxan®, Herceptin®, alfa-glucosidasa, Cerazyme/Ceredose®, vasopresina, ACTH, albúmina sérica humana, gammaglobulina, proteínas estructurales, proteínas de productos sanguíneos, proteínas complejas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales y similares; prostaglandinas; ácidos nucleicos; carbohidratos; grasas; narcóticos tales como morfina, codeína y similares, psicoterapéuticos; antipalúdicos, L-dopa, diuréticos tales como furosemina, espironolactona y similares; medicamentos antiulcerosos tales como rantidina HCl, cimetidina HCl y similares.

El agente bioactivo también puede ser un inmunomodulador, que incluye, por ejemplo, citocinas, interleucinas, interferón, factor estimulante de colonias, factor de necrosis tumoral y similares; alérgenos tales como caspa de gato, polen de abedul, ácaros del polvo domésticos, polen de pasto y similares; antígenos de organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyrogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinns*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitides*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni* y similares; antígenos de dichos virus tales como viruela, influenza A y B, sicial respiratorio, parainfluenza, sarampión, VIH, SARS, varicela-zoster, herpes simplex 1 y 2, citomegalivirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, papilomavirus, poliovirus, paperas, rabia, rubéola, virus coxsackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B y similares; antígenos de hongos, protozoos y organismos parásitos tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas vaginalis*, *Schistosoma mansoni* y similares. Estos antígenos pueden estar en forma de organismos muertos completos, péptidos, proteínas, glucoproteínas, carbohidratos o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto específico, el agente bioactivo comprende un antibiótico. El antibiótico puede ser, por ejemplo, uno o más de amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paromomicina, ansamicinas, geldanamicina, herbimicina, carbacefem, loracarbef, carbapenemas, ertapenem, doripenem, imipenem/cilastatina, meropenem, cefalosporinas (primera generación), cefadroxilo, cefazolina, cefalotina o cefalotina, cefalexina, cefalosporinas (segunda generación), cefaclor, cefamandol, cefoxitina, cefprozilo, cefuroxima, cefalosporinas (tercera generación), cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefalosporinas (cuarta generación), cefepima, cefalosporinas (quinta generación), ceftobiprol, glicopéptidos, teicoplanina, vancomicina, macrólidos, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomina, monobactamas, aztreonam, penicilinas, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, polipéptidos, bacitracina, colistina, polimixina B, quinolonas, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, sulfonamidas, mafenida, prontosil (arcaico), sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida (arcaico), sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol) (TMP-SMX), tetraciclina, incluidas demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, y otros; arsfenamina, cloranfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazid, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoina, platensimicina, pirazinamida, quinupristina/dalfopristina, rifampicina (rifampina en Estados Unidos), tinidazol, ropinerol, ivermectina, moxidectina, afamelanotido, cilengitida, o una combinación de los mismos. En un aspecto, el agente bioactivo puede ser una combinación de rifampicina (rifampina en Estados Unidos) y minociclina.

Las micropartículas preparadas por medio del proceso divulgado pueden utilizarse en una diversidad de aplicaciones, tales como cosméticos, agricultura, productos farmacéuticos, entre otras. En un aspecto específico, las micropartículas pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas. Para composiciones farmacéuticas, el agente generalmente será un agente bioactivo, pero no es necesario que lo sea. Por ejemplo, el agente liberable puede ser una sustancia no bioactiva y aún así utilizarse en una composición farmacéutica. Pueden prepararse una diversidad de composiciones farmacéuticas que comprenden la micropartícula convenientemente en una forma de dosificación deseada, incluidas, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria o una forma de dosificación de liberación controlada, y prepararse por medio de cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan asociando de forma uniforme e íntima la micropartícula con un vehículo o un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, si es necesario. En algunos aspectos, la micropartícula en sí misma puede ser el vehículo y/o puede combinarse con otros vehículos o aditivos. También se pueden utilizar otros vehículos farmacéuticos. Los ejemplos de vehículos sólidos distintos del polímero (si es sólido) incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los ejemplos de vehículos líquidos distintos del polímero (si es líquido) son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno. Otros vehículos o componentes farmacéuticamente aceptables que se pueden mezclar con el agente bioactivo pueden incluir, por ejemplo, un ácido graso, un azúcar o una sal.

La fase continua al menos comprende un disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible con el disolvente utilizado en la fase dispersa. Generalmente, el disolvente para la fase continua es acuoso cuando la fase dispersa es orgánica, y la fase continua es no acuosa cuando la fase dispersa es acuosa. Por lo tanto, la emulsión puede ser una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Del mismo modo, la doble emulsión puede comprender una doble emulsión de agua en aceite en agua o una doble emulsión de aceite en agua en aceite.

La fase continua puede ser, en algunos aspectos, acuosa y puede comprender además al menos un agente tensioactivo o emulsionante. El poli(alcohol vinílico) (PVA) es un tensioactivo preferido cuando se utiliza agua como

disolvente de fase continua. Otros emulsionantes o tensioactivos que pueden utilizarse incluyen muchos emulsionantes, por ejemplo lecitina de huevo o lecitina de soja, o lecitinas sintéticas tales como lecitinas sintéticas saturadas, por ejemplo dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina o diestearoilfosfatidilcolina o lecitinas sintéticas insaturadas, tales como dioleilfosfatidilcolina o dilinoleilfosfatidilcolina. Los emulsionantes también incluyen

5 tensioactivos tales como ácidos grasos libres, ésteres de ácidos grasos con compuestos de polioxialquileno tales como polioxipropilenglicol y polioxietilenglicol; éteres de alcoholes grasos con polioxialquilenglicoles; ésteres de ácidos grasos con sorbitán polioxialquilado; jabones; estearato de glicerina-polialquileno; ricinoleato de glicerina-polioxietileno; homopolímeros y copolímeros de polialquilenglicoles; aceite de soja y aceite de ricino polietoxilados, así como derivados hidrogenados; éteres y ésteres de sacarosa u otros carbohidratos con ácidos grasos, alcoholes

10 grasos, estando estos opcionalmente polioxialquilados; mono-, di- y tri-glicéridos de ácidos grasos saturados o insaturados, glicéridos o aceite de soja y sacarosa. Otros emulsionantes incluyen formas naturales y sintéticas de sales biliares o ácidos biliares, tanto conjugados con aminoácidos como no conjugados, tales como taurodesoxicolato, y ácido cólico.

15 Cuando la fase continua comprende un tensioactivo, el tensioactivo deberá estar presente en una concentración suficiente como para formar una emulsión estable con la fase dispersa utilizando los medios de mezclado seleccionados. Por ejemplo, si el proceso se basa en una emulsificación de baja intensidad, tal como turbulencia del tubo de retardo de la emulsión (descrito a continuación), entonces deberá estar presente suficiente tensioactivo como para disminuir la tensión superficial de la fase continua. Preferentemente, el tensioactivo deberá constituir de

20 aproximadamente el 0,1 al 20% en peso de la fase continua.

La fase continua también incluye preferentemente disolvente de fase dispersa, que reduce o elimina el reparto del disolvente de la fase dispersa en la fase continua durante la emulsificación. La cantidad de disolvente de fase dispersa añadida a la fase continua puede variar dependiendo de la combinación específica de polímero/agente

25 utilizada. Generalmente, la cantidad de disolvente de fase dispersa se encuentra entre aproximadamente el 5% y el 100% de la cantidad necesaria para saturar la fase continua, por ejemplo aproximadamente el 7,5%. Tal como se expuso anteriormente, la fase continua, como la fase de extracción, opcionalmente puede comprender además tampones o sales, tal como se expuso anteriormente. La fase continua puede manipularse adicionalmente mediante un ajuste del pH de la fase.

30 La invención también se refiere a conjuntos de cabezal de trabajo que pueden utilizarse en mezcladores de flujo continuo no estáticos, por ejemplo, para mezclar dos o más corrientes de fluidos y/o sólidos, y pueden utilizarse con el proceso de la invención. Con referencia a la figura 2A, un conjunto de cabezal de trabajo **3000** preferido para un mezclador de flujo continuo no estático comprende una carcasa **3100** que forma una cámara de mezclado **3150** y define un puerto de entrada de fluido **3201** en comunicación con la cámara de mezclado **3150** y un puerto de salida de fluido **3250** en comunicación con la cámara de mezclado **3150**. El conjunto de cabezal de trabajo **3100** comprende una malla de tamiz **3300** que se extiende a través del puerto de entrada **3201**. A medida que el fluido se introduce en el puerto de entrada de fluido **3201**, pasará en primer lugar a través del tamiz **3300** que se extiende a través del puerto de entrada de fluido **3201** antes de penetrar en la cámara de mezclado **3150**. En la cámara de

35 mezclado **3150** se encuentra un rotor **3350** dispuesto dentro de la carcasa **3100** y entre el tamiz **3350** y el puerto de salida de fluido **3250**, de forma que cuando el rotor **3350** se hace girar, el fluido se direcciona desde el puerto de entrada **3201**, a través de la malla de tamiz **3300**, al puerto de salida **3250**. Tal como se muestra en la figura 2A, y a diferencia de los dispositivos mostrados en las figuras 1A-C, el cabezal de trabajo no tiene un estator perforado o un tamiz dispuesto en la propia cámara de mezclado, después del rotor, o un tamiz dispuesto entre el rotor y el puerto de salida de fluido.

40 La malla de tamiz **3300** puede fabricarse de cualquier material deseado, tal como se expuso anteriormente, pero es preferentemente un material que no se corroerá cuando se encuentre con el fluido entrante. Por lo tanto, se puede utilizar una diversidad de tipos de materiales en el tamiz, pero generalmente estos estarán limitados por el proceso de mezclado particular. El tamiz del cabezal de trabajo puede comprender cualquiera de los materiales expuestos anteriormente con respecto a la etapa de tamizado del proceso.

45 La porosidad del tamiz puede variar ampliamente dependiendo del proceso de mezclado en el que se utiliza el conjunto de cabezal de trabajo. Por ejemplo, cuando el conjunto de cabezal de trabajo se utiliza para mezclar las fases continua y dispersa del proceso divulgado, el tamiz tiene preferentemente una porosidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ , y más preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500  $\mu\text{m}$ . En ejemplos específicos en los que el conjunto de cabezal de trabajo se utiliza con el proceso divulgado, el tamiz tiene una porosidad de aproximadamente 125  $\mu\text{m}$  o de aproximadamente 75  $\mu\text{m}$ .

50 En funcionamiento, haciendo de nuevo referencia a la figura 2A, a medida que el fluido penetra en el puerto de entrada de fluido **3201**, y pasa a través del tamiz **3300** que se extiende a través del puerto de entrada **3201**, se encuentra con el rotor giratorio **3350** que generalmente tendrá palas de rotor. El rotor **3350** actúa creando succión a través del puerto de entrada **3201**, mezcla el fluido y conduce el fluido hacia el puerto de salida **3250**. El rotor puede comprender un eje giratorio **3351** para hacer girar el rotor a la velocidad deseada. Dicho rotor **3350** generalmente puede hacerse funcionar a una gran cantidad de revoluciones por minuto, dependiendo de la fuente que impulsa el rotor. Por ejemplo, cuando el conjunto de cabezal de trabajo se utiliza con el proceso divulgado, las velocidades del

55

60

65

rotor **3350** pueden variar generalmente de aproximadamente 10 revoluciones por minuto (rpm) a aproximadamente 12.000 rpm, y preferentemente son de aproximadamente 500 rpm a aproximadamente 1200 rpm. El rotor giratorio **3350** crea lo que se ha denominado anteriormente un entorno de mezclado.

5 Los puertos de entrada **3201** y de salida **3250** de fluido se pueden conectar a una tubería que puede contener el fluido que fluye hacia dentro y hacia fuera de la cámara de mezclado **3150** y que puede conectar la etapa de mezclado con otra etapa en un proceso particular. Con referencia ahora a la figura 2B, el puerto de entrada de fluido **3201** puede estar en comunicación con una tubería de entrada de fluido **3200**. La tubería de entrada de fluido **3200** se puede dividir en, o comprender, una o más tuberías que pueden contener otro fluido de proceso. Por ejemplo, con  
10 referencia a la figura 2B, en comunicación con la tubería de entrada principal **3200** se encuentra una tubería de entrada lateral **3202**. Dependiendo del proceso, la ubicación de la tubería de entrada lateral **3202** puede ser importante, ya que la ubicación de la tubería de entrada lateral **3202** afecta a cuándo y cómo se combinarán dos o más fluidos con el fluido que fluye a través de la tubería de entrada principal **3200**. Por ejemplo, cuando el conjunto de cabezal de trabajo se utiliza en un proceso de microencapsulación, tal como el proceso divulgado, el tubo de  
15 entrada lateral se puede disponer a una distancia **3353** que varía de aproximadamente 0 a aproximadamente 20 cm, preferentemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 5,5 cm, y más preferentemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,6 cm, incluidos, por ejemplo, 0,32 cm y 0,64 cm.

Con referencia ahora a la figura 2C, el puerto de entrada de fluido **3201** puede estar en comunicación con una tubería de entrada de fluido **3200** y también en comunicación con una tubería de entrada interior **3260** a través de la cual se puede introducir un fluido como la fase dispersa. La tubería de entrada interior **3260** está ubicada dentro de la tubería de entrada de fluido exterior **3200**. La tubería interior **3260** se puede asegurar a la tubería exterior por medio de cualquier medio apropiado, tal como por medio de puntales que sostienen la tubería interior dentro de la tubería exterior. En esta forma de realización, la tubería de entrada interior **3260** se puede disponer a una distancia  
20 **3355** con respecto al tamiz. Esta distancia puede variar generalmente de 0 a 20 cm, preferentemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 5,5 cm, y de forma más preferida de aproximadamente 0 a aproximadamente 0,6 cm, incluidos, por ejemplo, 0,32 cm y 0,64 cm. La distancia **3355** se puede cambiar deslizando la tubería interior **3260** más cerca o más lejos del tamiz. La posición de la tubería interior, tal como la posición del tubo de entrada lateral, generalmente afectará el punto en el que dos fluidos, tal como una fase dispersa y una fase  
25 continua, se mezclan y, por lo tanto, se puede ajustar de forma apropiada.

Con referencia al proceso divulgado y las figuras 2A-2C, la fase dispersa puede fluir a través de la tubería de entrada principal **3200** (o tubería interior **3260**), mientras que la fase continua puede fluir a través de la tubería de entrada lateral **3202**. A medida que la fase continua fluye a través de la tubería de entrada lateral **3202** (o tubería interior **3260**), la fase dispersa (o la emulsión primaria) y la fase continua se combinan, aunque no necesariamente se mezclan. Las fases combinadas se refieren a lo denominado anteriormente corriente de proceso. La corriente de proceso pasa después al puerto de entrada **3201** y a través del tamiz **3300**, que puede facilitar la formación de microgotas en la emulsión. La corriente de proceso se encuentra después con el rotor **3350** y se mezcla en el entorno de mezclado creado por el rotor **3350**. La emulsión o la doble emulsión se fuerza a través del puerto de salida de fluido **3250** y continúa a lo largo del proceso de microencapsulación. En algunos aspectos, la siguiente etapa según el proceso descrito será la etapa de extracción o de secado en la que el disolvente se elimina parcialmente o completamente de las microgotas o la doble emulsión para proporcionar de este modo las micropartículas.

45 El conjunto de cabezal de trabajo se puede fabricar según cualquier procedimiento deseado. En un aspecto preferido, el conjunto de cabezal de trabajo se fabrica modificando un cabezal de trabajo convencional o disponible comercialmente de un dispositivo de mezclado de flujo continuo, tal como un mezclador SILVERSON. La modificación implica quitar el estator del cabezal de trabajo (por ejemplo, el elemento **1107** en las figuras 1A-C) e instalar el tamiz a través del puerto de entrada de fluido.

## 50 Ejemplos

Los ejemplos siguientes se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y una descripción completas de cómo los compuestos, las composiciones, los artículos, los dispositivos y/o los procedimientos reivindicados en el presente documento se fabrican y se evalúan, y se pretende que sean puramente a modo de ejemplo de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deben tener en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, la temperatura se indica en °C o como temperatura ambiente, y la presión se encuentra en o cerca de la atmosférica. El análisis del tamaño de partícula se realizó por difracción láser y los tamaños comunicados se basan en estadísticas promedio en volumen.

### Ejemplo 1. Preparación de un conjunto de cabezal de trabajo

65 Se preparó un conjunto de cabezal de trabajo para un mezclador de flujo continuo no estático modificando un cabezal mezclador en línea SILVERSON L4R-TA disponible comercialmente (SILVERSON Machines Inc., East

Longmeadow, Massachusetts, Estados Unidos) de la forma siguiente. El estator se retiró del cabezal mezclador en línea SILVERSON L4R-TA y se dispuso un tamiz con un tamaño de poro de 75 µm o 125 µm en la abertura del puerto de admisión (entrada) sobre la placa inferior del cabezal mezclador. El estator (por ejemplo, el componente 1107 en la figura 1A) se retiró del cabezal mezclador. Se dispuso un tubo de inyección para la fase dispersa antes del tamiz. El tubo de inyección se dispuso antes del tamiz de forma que la distancia entre el tubo de inyección y el tamiz se encontrara entre 0 pulgadas y 0,125 pulgadas o aproximadamente 0,25 pulgadas. Estas distancias se midieron desde el lado del tamiz más cercano al tubo de inyección hasta la punta del tubo de inyección más cercano al tamiz. El diámetro del tubo para la fase dispersa era de 0,125 pulgadas o de 0,25 pulgadas. Se dispuso un tubo de inyección para la fase continua en línea con el puerto de entrada del conjunto de cabezal de trabajo.

**Ejemplo 2. Micropartículas de placebo preparadas utilizando un tamiz de 125 µm**

Se prepararon lotes de micropartículas en un proceso que utiliza los conjuntos de cabezal de trabajo con un tamiz de 125 µm tal como se describe en el ejemplo 1. El caudal de fase dispersa (FD) promedio fue de aproximadamente 25 g/min y el caudal de fase continua (FC) promedio fue de aproximadamente 200 g/min, de tal forma que el caudal total a través del tamiz (caudal FD + FC, g/min) era de aproximadamente 225 g/min. Donde se indicó, el caudal total (caudal FD + FC) se redujo al 75% del inicial (a aproximadamente 170 g/min) o al 50% del inicial (a aproximadamente 112 g/min) mientras se mantenía una relación fija del caudal FC con respecto al caudal FD. El caudal promedio de la fase de extracción fue de aproximadamente 1500 g/min. La concentración de polímero en la fase dispersa para todos los lotes fue del 20% en acetato de etilo. El polímero utilizado fue poli(D,L-láctido) que tenía una viscosidad intrínseca (IV) de aproximadamente 0,36 dl/g. La fase continua era una solución de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 2% en peso saturada con acetato de etilo al 7,5%. Los datos del tamaño de partícula que se muestran en la tabla 1 se tomaron desde un baño de endurecimiento. Las micropartículas se recogieron en un tamiz de 20 µm, y después se liofilizaron. Los rendimientos se basan en la entrada inicial de polímero y el peso de las micropartículas recogidas después del cribado en un tamiz de 20 micrómetros y liofilización. No se utilizó una criba móvil de 125 µm. La tabla 1 muestra los resultados. Estas micropartículas eran micropartículas "placebo" y no contenían ningún agente. La amplitud de una distribución de tamaño de partícula se caracterizó utilizando no solo el parámetro D<sub>50</sub>, para el que el 50% de las partículas son más grandes o más pequeñas que el valor D<sub>50</sub>, sino también D<sub>10</sub>, que designa el tamaño de partícula para el que el 10% de las partículas son más pequeñas que D<sub>10</sub>. Del mismo modo, D<sub>90</sub> designa el tamaño de partícula para el que el 90% de las partículas son más pequeñas que el valor D<sub>90</sub>. La amplitud de la distribución del tamaño de partícula se puede caracterizar por la fórmula siguiente: Amplitud = (D<sub>90</sub>-D<sub>10</sub>)/D<sub>50</sub>. Cuanto menor es el valor de la amplitud, más estrecha es la distribución del tamaño de partícula.

Tabla 1

Lote N°	Tamaño de tamiz (µm)	Velocidad del cabezal de trabajo (rpm)	D <sub>10</sub> (µm)	D <sub>50</sub> (µm)	D <sub>90</sub> (µm)	D <sub>90</sub> /D <sub>10</sub>	Amplitud	Flujo FD + FC	Tamaño de lote (g)	Rendimiento (%)
00210-116	125	1200	22	62	109	4,9	1,40	225	10	73
00210-138	125	900	39	79	120	3,1	1,03	225	20	91,5
00210-119	125	500	74	113	153	2,1	0,70	225	10	69
00210-150	125	0	174	464	890	5,1	1,54	225	20	64
00210-141	125	1200	36	83	127	3,5	1,10	170	20	91
00210-144	125	900	53	87	122	2,3	0,79	112	20	92,5

Un diagrama de distribución de diámetro de partícula derivado de los datos obtenidos del Lote N° 00210-119-00 se muestra en la figura 3.

**Ejemplo 3. Micropartículas de placebo preparadas utilizando un tamiz de 75 µm**

Se prepararon lotes de micropartículas en un proceso que utiliza los conjuntos de cabezal de trabajo con un tamiz de 75 µm tal como se describe en el ejemplo 1. El caudal de fase dispersa (FD) promedio fue de aproximadamente 25 g/min. El caudal de fase continua (FC) promedio fue de aproximadamente 200 g/min, y el caudal de fase dispersa (FD) promedio fue de 25 g/min. Donde se indicó, el caudal total (caudal FD + FC) se redujo al 75% de la inicial (a aproximadamente 170 g/min) o al 50% de la inicial (a aproximadamente 112 g/min) mientras se mantenía una relación fija de caudal FC con respecto al caudal FD. El caudal promedio de la fase de extracción fue de aproximadamente 1500 g/min. La concentración de polímero en la fase dispersa para todos los lotes fue del 20% en acetato de etilo. El polímero utilizado fue poli(D,L-láctido) que tenía una viscosidad intrínseca (IV) de aproximadamente 0,36 dl/g. La fase continua era una solución de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 2% en peso saturada con acetato de etilo al 7,5%. Los datos del tamaño de partícula que se muestran en la tabla 2 se tomaron desde un baño de endurecimiento. Las micropartículas se recogieron en un tamiz de 20 µm, y después se liofilizaron. Los rendimientos se basan en la entrada inicial de polímero y el peso de las micropartículas recogidas después del

cribado en un tamiz de 20 micrómetros y liofilización. No se utilizó una criba móvil de 125  $\mu\text{m}$ . La tabla 2 muestra los resultados. Estas micropartículas eran micropartículas "placebo" y no contenían ningún agente activo.

Tabla 2

Lote N°	Tamaño de tamiz ( $\mu\text{m}$ )	Velocidad del cabezal de trabajo (rpm)	D <sub>10</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> /D <sub>10</sub>	Amplitud	Flujo FD + FC	Tamaño de lote (g)	Rendimiento (%)
00210-123	75	1200	10	40	66	6,6	1,40	225	20	88
00210-129	75	900	32	88	136	4,2	1,18	225	20	91
00210-125	75	500	30	75	118	3,9	1,17	225	10	91
00210-132	75	1200	24	39	56	2,3	0,82	170	20	86
00210-135	75	900	27	48	74	2,7	0,98	112	20	83

**Ejemplo 4. Micropartículas de placebo comparativas preparadas utilizando un cabezal de trabajo de rotor/estator con respecto a un cabezal de trabajo de tamiz/rotor (lote 00277-039)**

Se prepararon lotes de micropartículas en un proceso que utiliza un conjunto de cabezal de trabajo de rotor/estator estándar en un mezclador en línea SILVERSON L4R-TA disponible comercialmente tal como se describe en el ejemplo 1 (SILVERSON L4R-TA no modificado). El caudal de la fase dispersa (FD) promedio fue de aproximadamente 50 g/min, y el caudal de la fase continua (FC) promedio fue de aproximadamente 250 g/min. El caudal promedio de la fase de extracción fue de aproximadamente 1500 g/min. La concentración de polímero en la fase dispersa para todos los lotes fue del 20% en acetato de etilo. El polímero utilizado fue poli(D,L-láctido) que tenía una viscosidad intrínseca (IV) de aproximadamente 0,36 dl/g. La fase continua era una solución de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 2% en peso saturada con acetato de etilo al 7,5%. Los datos del tamaño de partícula que se muestran en la tabla 3 se tomaron desde un baño de endurecimiento. Las micropartículas se recogieron en un tamiz de 20  $\mu\text{m}$ , y después se liofilizaron. Los rendimientos se basan en la entrada inicial de polímero y el peso de las micropartículas recogidas después del cribado en un tamiz de 20 micrómetros y liofilización. No se utilizó una criba móvil de 125  $\mu\text{m}$ . La tabla 3 muestra los resultados. Estas micropartículas eran micropartículas "placebo" y no contenían ningún agente activo. Para comparación, las micropartículas "placebo" se prepararon mediante un procedimiento de la presente invención que utiliza un tamiz de 125 micrómetros y una velocidad de rotor de 500 rpm. El caudal FD era de aproximadamente 50 g/min, el caudal FC era de aproximadamente 250 g/min y el caudal FE era de aproximadamente 2500 g/min (lote 00277-039-00).

Tabla 3

Lote N°	SILVERSON velocidad (rpm)	D <sub>10</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> /D <sub>10</sub>	Tamaño de lote (g)	Rendimiento (%)
00277-039-00	NA, tamiz de 500 y 125 micrómetros	30	65	110	3,7	20	90
00277-090-00	1200	16	43	73	4,6	20	50
00277-093-00	900	43	80	122	2,8	20	72
00277-096-00	500	49	101	142	2,9	20	75

En la figura 4 se muestra un diagrama de distribución del diámetro de partícula derivado de los datos obtenidos del lote N° 00277-090-00.

**Ejemplo 5. Micropartículas cargadas con goserelina preparadas utilizando un tamiz de 125  $\mu\text{m}$**

Se prepararon lotes de micropartículas cargadas con goserelina en un proceso que utiliza los conjuntos de cabezal de trabajo con un tamiz de 125  $\mu\text{m}$  tal como se describe en el ejemplo 1. La carga teórica de goserelina fue del 10% en peso, y la carga real de goserelina fue del 4,2%. El caudal de la fase dispersa (FD) promedio fue de aproximadamente 25 g/min. El caudal de la fase continua (FC) promedio fue de aproximadamente 200 g/min. El caudal promedio de la fase de extracción fue de aproximadamente 1500 g/min. La concentración de polímero en la fase dispersa para todos los lotes fue del 20% en acetato de etilo. El polímero utilizado fue poli(D,L-láctido) que tenía una viscosidad intrínseca (IV) de aproximadamente 0,36 dl/g. La fase continua era una solución de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 2% en peso saturada con acetato de etilo al 7,5%. Los datos del tamaño de partícula se tomaron desde un baño de endurecimiento. Las micropartículas se recogieron en un tamiz de 20  $\mu\text{m}$ , y después se liofilizaron. Los rendimientos se basan en la entrada inicial de polímero y el peso de las micropartículas recogidas después del cribado en un tamiz de 20 micrómetros y liofilización. No se utilizó una criba móvil de 125  $\mu\text{m}$ . La tabla 4 muestra los resultados.

Tabla 4

Lote N°	Tamaño de tamiz ( $\mu\text{m}$ )	Velocidad del cabezal de trabajo (rpm)	D <sub>10</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> /D <sub>10</sub>	Amplitud	Tamaño de lote (g)	Rendimiento (%)
00210-147	125	900	36,9	68,8	100,8	2,73	0,93	10	88

#### 5 Ejemplo 6. Micropartículas cargadas con naltrexona preparadas utilizando un tamiz de 125 $\mu\text{m}$

Se prepararon lotes de micropartículas cargadas con naltrexona en un proceso que utiliza los conjuntos de cabezal de trabajo con un tamiz de 125  $\mu\text{m}$  tal como se describe en el ejemplo 1. La carga teórica de naltrexona fue del 25% en peso, y la carga real de naltrexona fue del 20% en peso. El caudal de la fase dispersa (FD) promedio fue de aproximadamente 52 g/min. El caudal de la fase continua (FC) promedio fue de aproximadamente 249 g/min. El caudal promedio de la fase de extracción fue de aproximadamente 2500 g/min. La concentración de polímero en la fase dispersa fue del 20% en acetato de etilo. El polímero utilizado fue poli(D,L-láctido) que tenía una viscosidad intrínseca (IV) de aproximadamente 0,36 dl/g. La fase continua era una solución de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 2% en peso saturada con acetato de etilo al 7,5%. Los datos del tamaño de partícula se tomaron desde un baño de endurecimiento. Las micropartículas se recogieron en un tamiz de 20  $\mu\text{m}$ , y después se liofilizaron. Los rendimientos se basan en la entrada inicial de polímero y el peso de las micropartículas recogidas después del cribado en un tamiz de 20 micrómetros y liofilización. No se utilizó una criba móvil de 125  $\mu\text{m}$ . La tabla 5 muestra los resultados.

Tabla 5

Lote	Velocidad del cabezal de trabajo (rpm)	D <sub>10</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>50</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> ( $\mu\text{m}$ )	D <sub>90</sub> /D <sub>10</sub>	Amplitud	Tamaño de lote (g)	Rendimiento (%)
Cargado de naltrexona (lote 00277-044)	500	43	78	125	2.91	1.05	25	85

#### 25 Ejemplo 7. Parámetros variables en proceso utilizando conjuntos de cabezal de trabajo

Se hicieron variar determinados parámetros del proceso en los procesos que utilizan los conjuntos de cabezal de trabajo modificados descritos en el ejemplo 1. Las micropartículas se prepararon a partir de un poli(láctido-co-glicólido) 75:25 (75% de láctido, 25% de glicólido) que tenía una viscosidad intrínseca de aproximadamente 0,4 dl/g (disponible de LAKESHORE BIOMATERIALS, 756 Tom Martin Drive Birmingham, AL 35211). La fase dispersa comprendía el 20% en peso del polímero en acetato de etilo. La fase continua comprendía el 1% en peso de poli(alcohol vinílico) en una solución saturada tal como acetato de etilo al 7,5%. El tamaño del lote fue de 10 gramos. Las micropartículas se recogieron en un tamiz de 20  $\mu\text{m}$ , y después se liofilizaron. Los rendimientos se basan en la entrada inicial de polímero y el peso de las micropartículas recogidas después del cribado en un tamiz de 20 micrómetros y liofilización. No se utilizó una criba móvil de 125  $\mu\text{m}$ . En el conjunto de experimentos, el caudal de fase continua, la relación FC/FD, la velocidad del rotor, el tamaño de poro del tamiz, el diámetro del tubo de fase dispersa y la posición del tubo de fase dispersa, con respecto al tamiz, se hicieron variar en diferentes procesos. Los parámetros del proceso se muestran en las tablas 6 y 8, y las propiedades de las partículas observadas en las partículas preparadas utilizando estos parámetros del proceso se muestran en las tablas 7 y 9, respectivamente. El tamiz utilizado con los parámetros del proceso que se muestran en la tabla 6 fue de 125  $\mu\text{m}$ . El tamiz utilizado con los parámetros del proceso que se muestran en la tabla 8 fue de 75  $\mu\text{m}$ . Para los parámetros del proceso que se muestran en la tabla 8, la posición del tubo de fase dispersa se dispuso a una distancia corta del tamiz.

Tabla 6. Parámetros del proceso

Lote N°	Caudal FC (g/min)	FC/FD	Velocidad del cabezal de trabajo (rpm)	Diámetro del tubo FD (pulgadas)	Posición del tubo FD
00339-006	125	10	800	0,25	0,25
00339-009	200	10	1200	0,25	0,25
00339-015	125	5	800	0,125	0,25
00300-140	200	10	800	0,125	0
00339-040	200	5	800	0,25	0
00339-027v	200	5	1200	0,125	0,25

Lote N°	Caudal FC (g/min)	FC/FD	Velocidad del cabezal de trabajo (rpm)	Diámetro del tubo FD (pulgadas)	Posición del tubo FD
00339-033	125	5	1200	0,25	0
00300-143	125	10	1200	0,125	0

Tabla 7. Resultados obtenidos del proceso utilizando los parámetros enumerados en la tabla 6

Lote N°	% de partículas > 20 micrómetros	D <sub>10</sub> (μm)	D <sub>50</sub> (μm)	D <sub>90</sub> (μm)	D <sub>90</sub> /D <sub>10</sub>
00339-006	9,3	40,3	90,2	158,6	3,9
00339-009	9,8	33,6	54,2	115,9	3,4
00339-015	8,6	54,6	105,3	152,4	2,8
00300-140	9	83	117,6	151,9	1,8
00339-040	7,8	32,3	56,6	125,3	3,9
00339-027v	9,8	49,5	85,2	130,2	2,6
00339-033	7,7	46,8	86,5	158	3,4
00300-143	9,2	83,17	117,9	152,9	1,8

5 Los gráficos de la distribución del tamaño de partícula para los números de lote 00339-006 y 00339-027 se muestran en las figuras 5 y 6, respectivamente. Estos lotes se prepararon con el tubo de fase dispersa a 0,25 pulgadas del tamiz. Los gráficos de la distribución del tamaño de partícula para los números de lote 00339-033 y 00339-143 se muestran en las figuras 7 y 8, respectivamente. Estos lotes se prepararon con el tubo de fase dispersa aproximadamente en la posición del tamiz, o aproximadamente a 0 cm de distancia del tamiz.

10 Los resultados de la tabla 7 muestran que utilizando un tamaño de tamiz de 125 micrómetros al cambiar el caudal FC, la posición del tubo, el diámetro del tubo, la velocidad del rotor y la relación FC/FD, se podrían generar varios tamaños de partículas. En general, velocidades de flujo más rápidas y diámetros de tubo más pequeños generaron tamaños de partícula más pequeños. En 4 de las 8 formulaciones, se generaron tamaños de partículas de menos de 130 micrómetros con el tamiz de 125 micrómetros. Todos los lotes mostraron rendimientos excepcionalmente altos superiores al 80%.

Tabla 8. Parámetros del proceso

Lote N°	Caudal (g/min)	FC	FC/FD	Velocidad del cabezal de trabajo (rpm)	Diámetro del tubo FD (pulgadas)
00339-051	200	5	600	0,125	
00339-098	200	10	800	0,25	
00339-054	200	10	800	0,125	
00339-116	125	10	800	0,25	
00339-113	125	5	600	0,25	
00339-057	125	5	800	0,125	
00339-072	200	5	800	0,125	
00339-110	200	10	600	0,25	
00339-063	125	10	600	0,125	
00339-101	200	5	800	0,25	
00300-069	125	10	800	0,125	
00339-104	200	5	600	0,25	
00339-107	125	10	600	0,25	
00339-066	125	5	600	0,125	
00339-119	125	5	800	0,25	
00339-095	200	10	600	0,125	

Tabla 9. Resultados obtenidos del proceso utilizando los parámetros enumerados en la tabla 8

Lote N°	% de partículas > 20 micrómetros	D <sub>10</sub> (µm)	D <sub>50</sub> (µm)	D <sub>90</sub> (µm)	D <sub>90</sub> /D <sub>10</sub>
00339-051	9,75	37,78	78,68	234,4	6,2
00339-098	9,7	36,48	89,78	434,3	11,9
00339-054	9,88	28,79	67,21	165,8	5,7
00339-116	8,3	25,71	38,94	68,87	2,7
00339-113	8,4	26,25	41,12	79,11	3,0
00339-057	8,2	26,22	39,18	71,39	2,7
00339-072	9,9	31,26	62,66	141	4,5
00339-110	9,5	40,75	123,5	205,8	5,0
00339-063	8,43	27,3	41,26	69,23	2,5
00339-101	9,7	38,73	98,19	251,3	6,5
00300-069	9,27	22,99	45,01	88,76	3,9
00339-104	8,67	26,13	54,68	195	7,5
00339-107	9,5	23,9	40,55	119	5,0
00339-066	8,8	26,35	41,62	83,76	3,1
00339-119	8,6	27,72	45,38	87,25	3,1
00339-095	9,63	36,89	63,11	171,9	4,6

- 5 Los gráficos de distribución del tamaño de partícula para los números de lote 00339-107 y 00339-063 se muestran en las figuras 9 y 10, respectivamente. Estos lotes se prepararon con el tubo de fase dispersa a 0,25 pulgadas del tamiz. Los gráficos de la distribución del tamaño de partícula para los números de lote 00339-116 y 00339-069 se muestran en las figuras 11 y 12, respectivamente. Estos lotes se prepararon con el tubo de fase dispersa aproximadamente en la posición del tamiz, o aproximadamente a 0,125 pulgadas de distancia del tamiz.
- 10 Los resultados de la tabla 9 muestran que caudales FC superiores y un diámetro de tubo FD más grande tienden a generar tamaños de partículas más grandes. El cambio de la velocidad del rotor, la relación FC/FD o el caudal FC tendieron a compensar la influencia del diámetro del tubo. En general, lotes con baja relación de tamaño D<sub>90</sub>/D<sub>10</sub> tenían tamaños D<sub>90</sub> de aproximadamente 70 micrómetros. Aquí se muestra la influencia del tamiz de 75 micrómetros que genera partículas menores que su tamaño de poro. El uso del tamiz de 75 micrómetros ayudó a generar
- 15 tamaños de partículas deseables que podrían utilizarse en un producto de micropartículas inyectables.
- Tal como se muestra en la tabla 7 y la tabla 9, los rendimientos del producto de micropartículas fueron superiores al 75%. En algunos casos, se obtuvieron rendimientos superiores al 90% teniendo un tamaño de partícula aceptable. En ningún caso en la recogida se utilizó una etapa de tamizado de 125 micrómetros para eliminar partículas de mayor tamaño. El análisis del tamaño de partícula mostró en algunos casos una ausencia de partículas con un
- 20 tamaño superior a 125 micrómetros, mientras que se obtuvo un rendimiento excepcionalmente alto, por ejemplo con el número de lote 00339-063.
- 25 Se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones en los compuestos, los materiales compuestos, los kits, los artículos, los dispositivos, las composiciones y los procedimientos descritos en el presente documento. Otros aspectos de los compuestos, los materiales compuestos, los kits, los artículos, los dispositivos, las composiciones y los procedimientos descritos en el presente documento serán evidentes a partir de la consideración de la especificación y la puesta en práctica de los compuestos, los materiales compuestos, los kits, los artículos, los dispositivos, las composiciones y los procedimientos divulgados en el presente documento. Se pretende que la
- 30 especificación y los ejemplos se consideren solo de forma ejemplar.

**REIVINDICACIONES**

1. Un proceso para producir micropartículas que comprende:
  - 5 (a) proporcionar una corriente de proceso que comprende (i) una fase dispersa que comprende un primer disolvente que tiene un polímero y un agente disuelto o dispersado en el mismo; y (ii) una fase continua que comprende un segundo disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el primer disolvente;
  - 10 (b) hacer pasar la corriente de proceso a través de un tamiz y a un entorno de mezclado; de tal forma que durante la etapa (a) y (b) o la etapa (b), se forma una emulsión que comprende microgotas de la fase dispersa en la fase continua; y
  - (c) eliminar el primer disolvente de las microgotas para formar las micropartículas.
- 15 2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el primer disolvente es un disolvente orgánico.
3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de eliminación del disolvente se realiza mediante liofilización o extracción criogénica.
- 20 4. Un proceso para producir micropartículas que comprende:
  - 25 (a) proporcionar una corriente de proceso que comprende: una emulsión primaria que comprende microgotas de (i) una primera fase dispersa que comprende un primer disolvente que tiene un agente disuelto o dispersado en el mismo, y (ii) una segunda fase dispersa que comprende un segundo disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el primer disolvente y que tiene un polímero disuelto o dispersado en el mismo; y una fase continua que comprende un tercer disolvente que es parcialmente o totalmente inmiscible en el segundo disolvente;
  - 30 (b) hacer pasar la corriente de proceso a través de un tamiz y a un entorno de mezclado; de tal forma que durante las etapas (a) o (b) se forma una doble emulsión que comprende la primera y la segunda fase dispersa en la fase continua; y
  - (c) eliminar el segundo disolvente de la doble emulsión para formar las micropartículas.
- 35 5. El proceso de la reivindicación 4, en el que el primer disolvente es un disolvente acuoso.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que el segundo disolvente es un disolvente orgánico.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que el tercer disolvente es un disolvente acuoso.
- 40 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en el que la fase continua comprende además un tensioactivo.
9. Un conjunto de cabezal de trabajo para un mezclador de flujo continuo no estático, que comprende:
  - 45 una carcasa que forma una cámara de mezclado y que define un puerto de entrada de fluido en comunicación con la cámara de mezclado y un puerto de salida de fluido en comunicación con la cámara de mezclado;
  - una malla de tamiz que se extiende a través del puerto de entrada; y
  - 50 un rotor ubicado dentro de la carcasa entre la malla de tamiz y el puerto de salida de fluido de forma que, cuando se gira el rotor, el fluido se direcciona desde el puerto de entrada, a través de la malla de tamiz, al puerto de salida.
- 55 10. El conjunto de cabezal de trabajo de la reivindicación 9, en el que no hay ningún tamiz ubicado entre el rotor y el puerto de salida de fluido.
11. El conjunto de cabezal de trabajo de la reivindicación 9 o 10, en el que no hay ningún estator perforado ubicado entre el rotor y el puerto de salida de fluido.
- 60 12. El conjunto de cabezal de trabajo de cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que la malla de tamiz tiene un diámetro de tamaño de poro promedio de 0,1 a 1000  $\mu\text{m}$ .
- 65 13. El conjunto de cabezal de trabajo de cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en el que la malla de tamiz tiene un diámetro de tamaño de poro promedio de aproximadamente 1 a 500  $\mu\text{m}$ .

## ES 2 764 971 T3

14. El conjunto de cabezal de trabajo de cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en el que la malla de tamiz tiene un diámetro de tamaño de poro promedio de 10 a 200  $\mu\text{m}$ .

5 15. El conjunto de cabezal de trabajo de cualquiera de las reivindicaciones 9-14, en el que el puerto de entrada de fluido está en comunicación con una tubería de entrada de fluido.

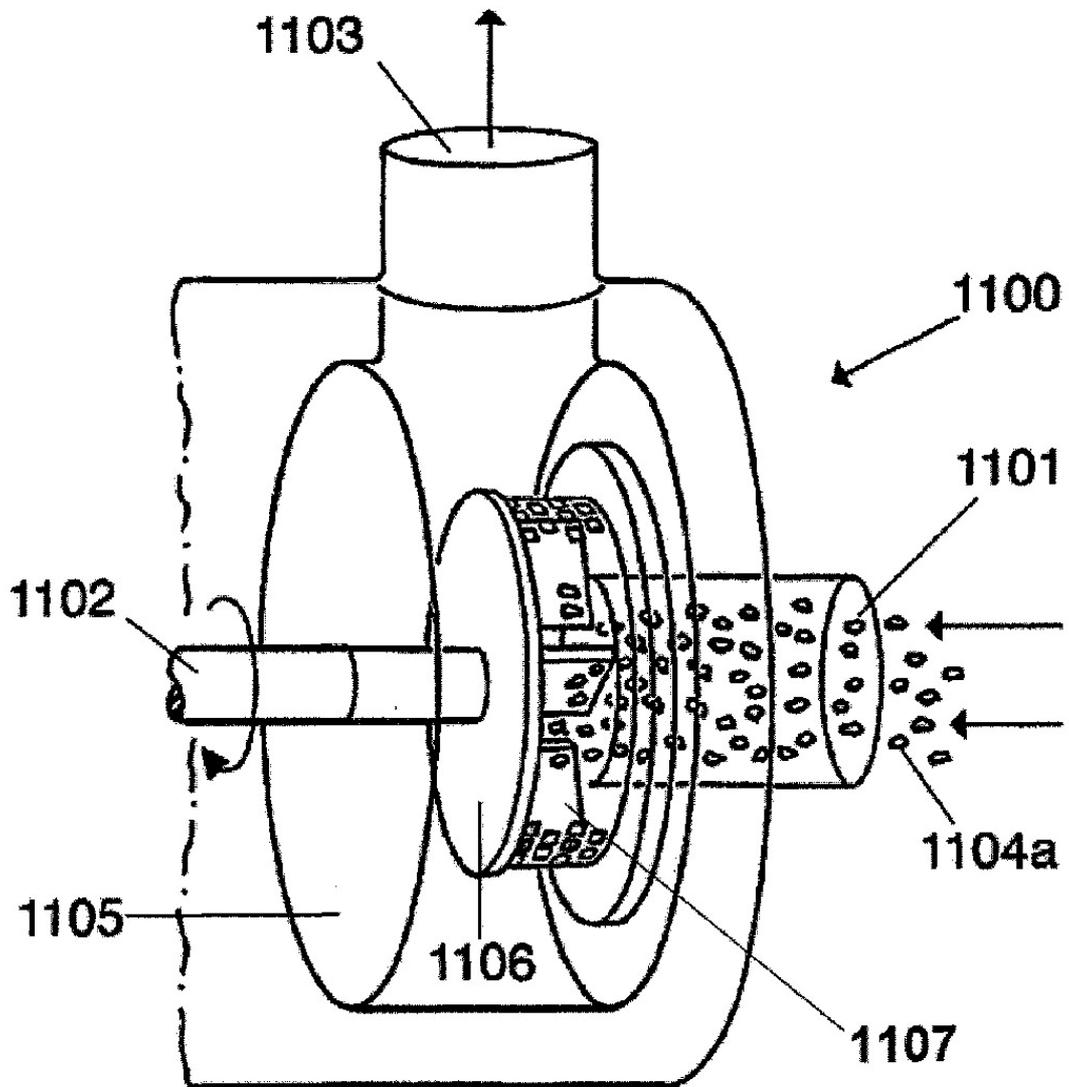


FIG. 1A (TÉCNICA ANTERIOR)

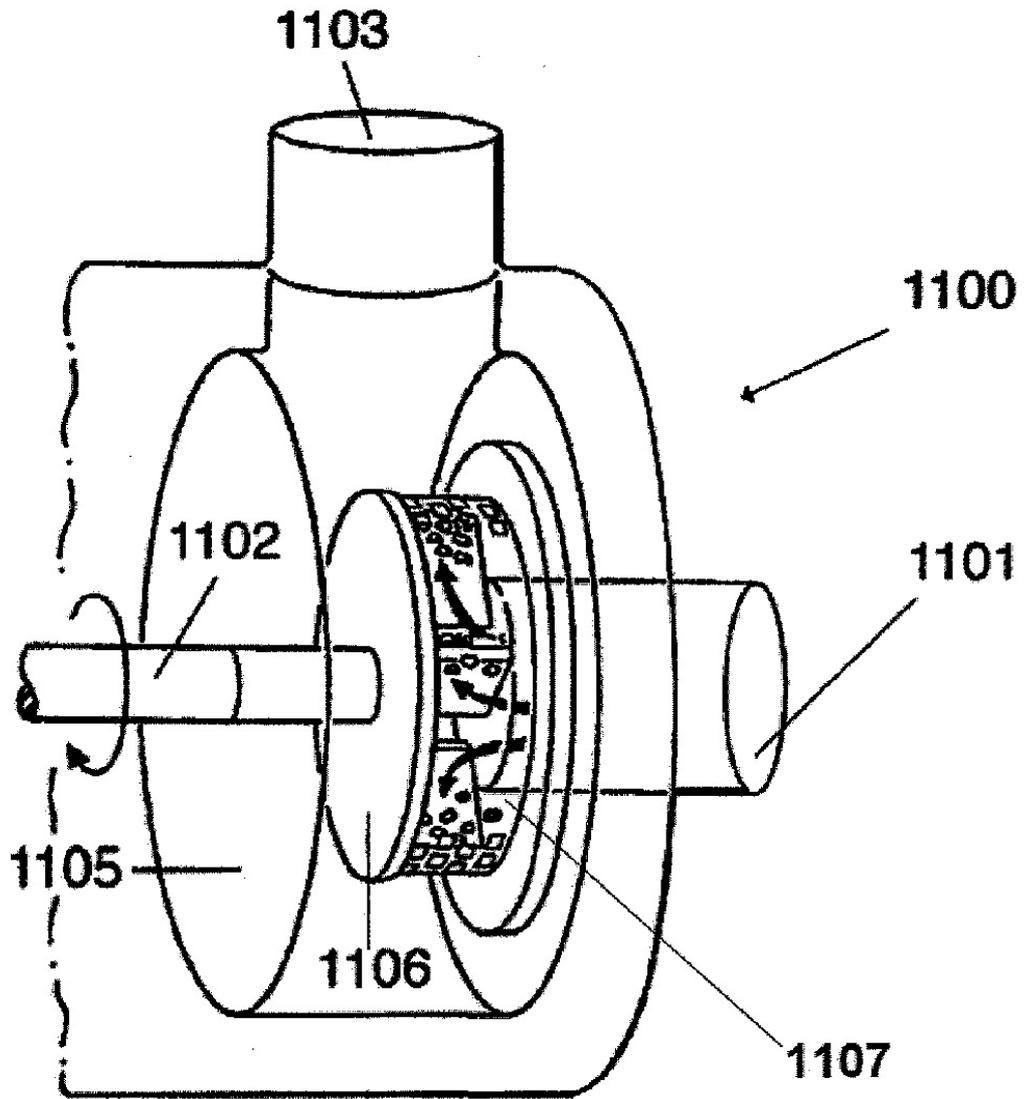


FIG. 1B (TÉCNICA ANTERIOR)

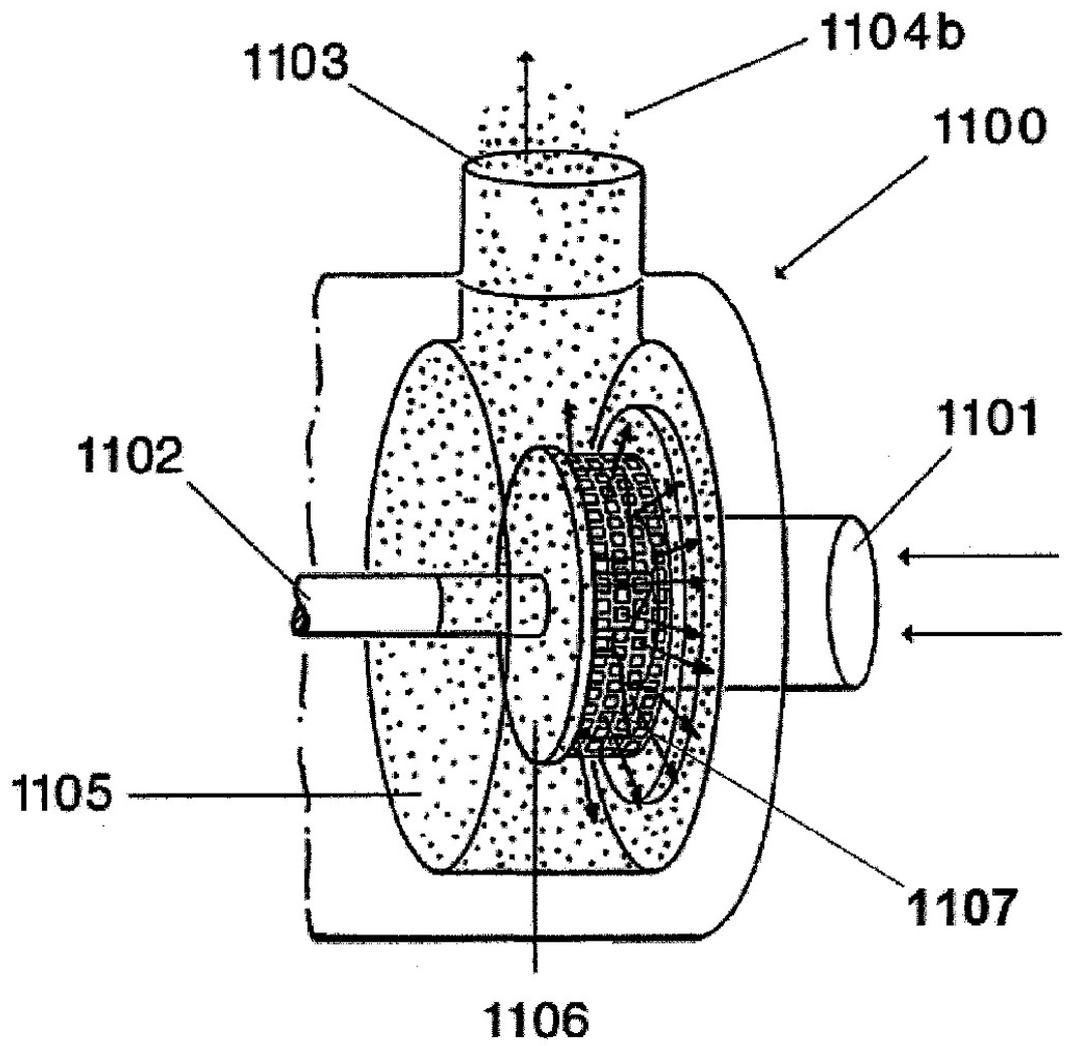


FIG. 1C (TÉCNICA ANTERIOR)

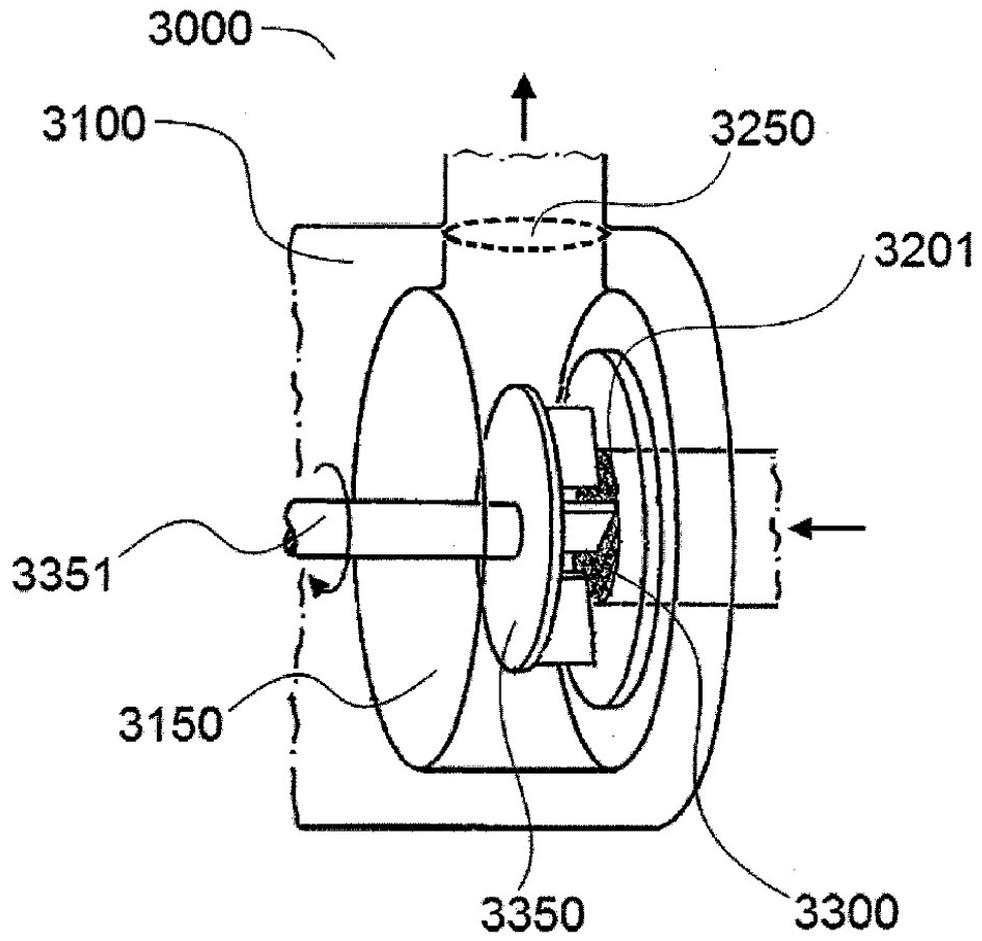


FIG. 2A

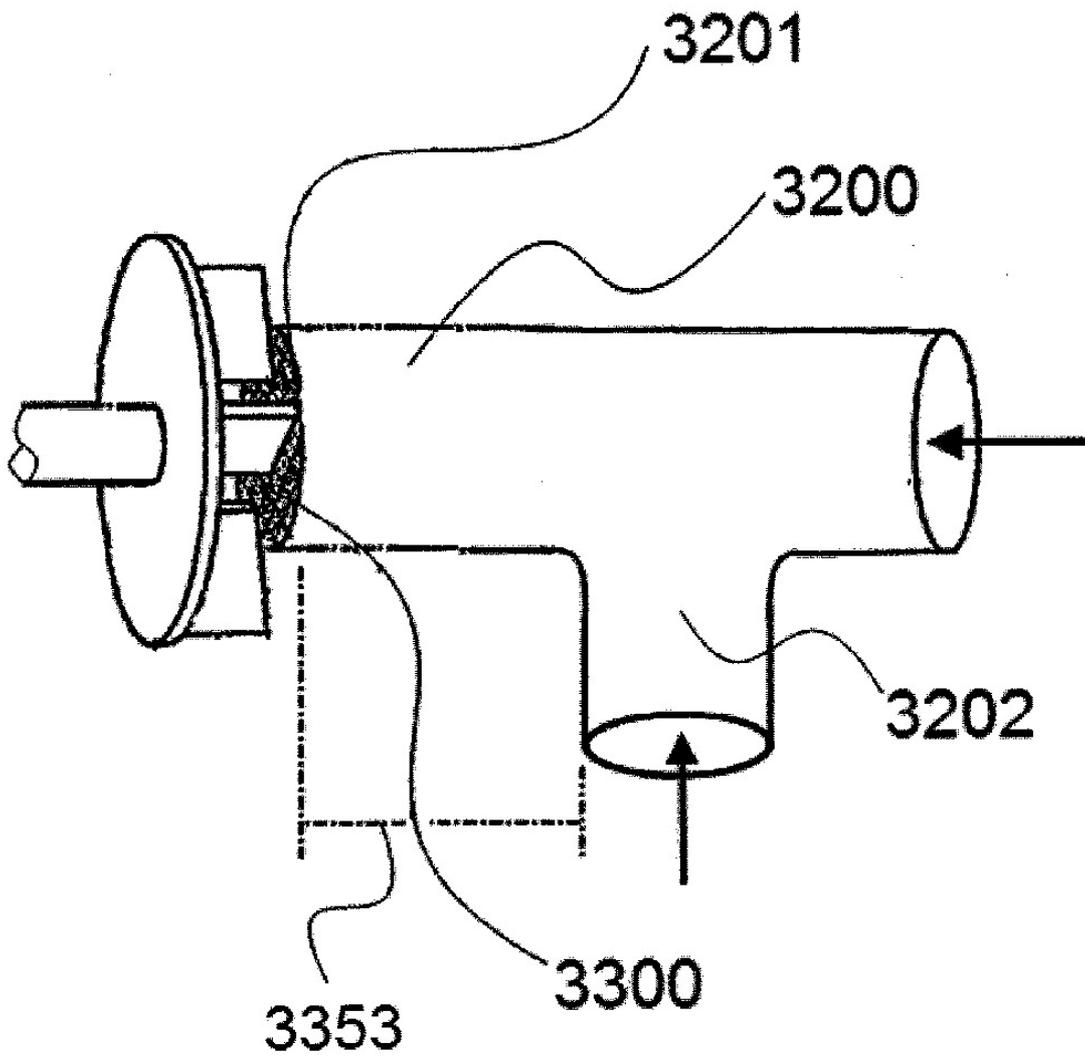


FIG. 2B

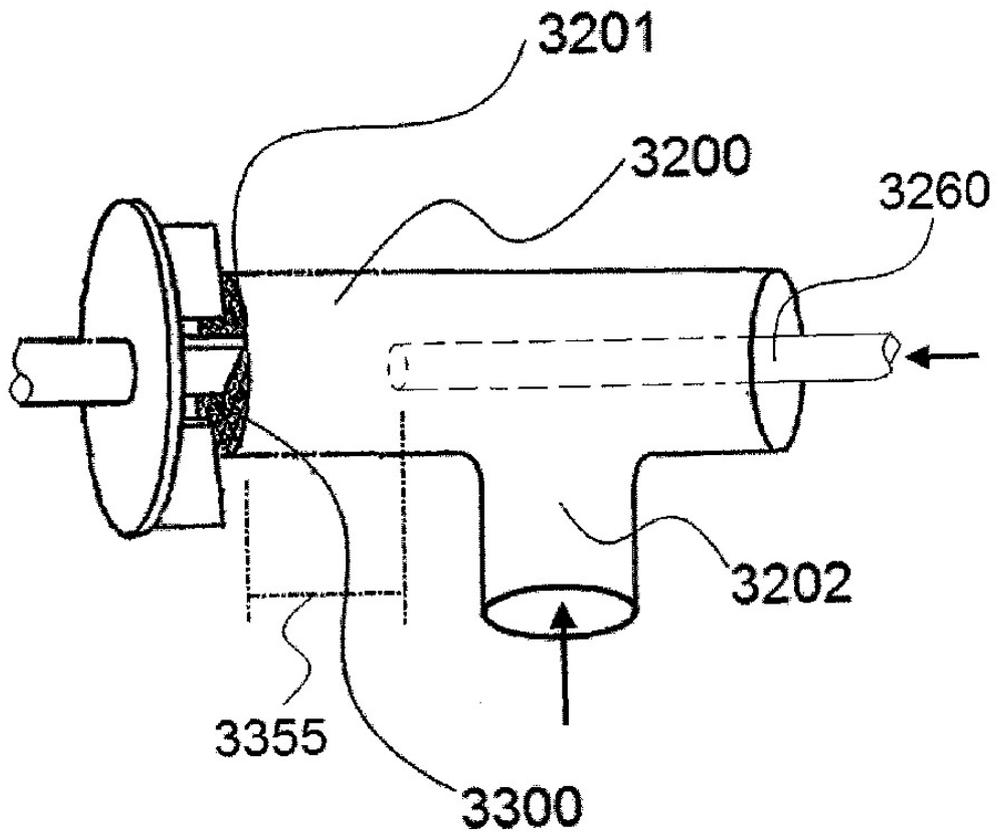


FIG. 2C

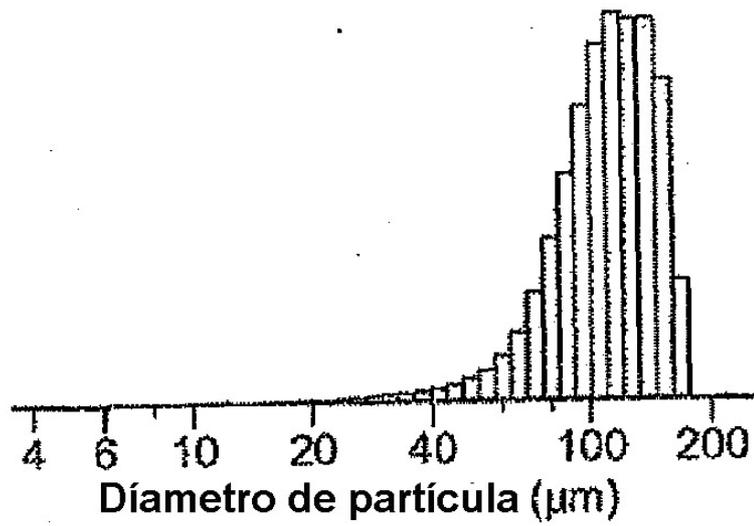


FIG. 3

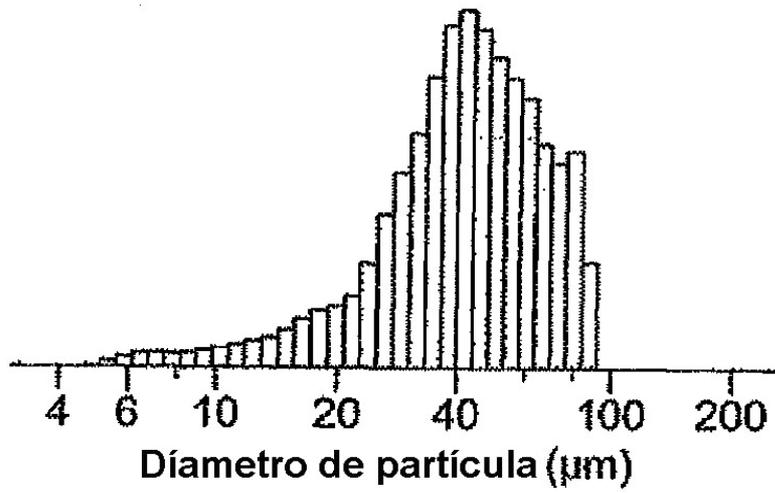


FIG. 4

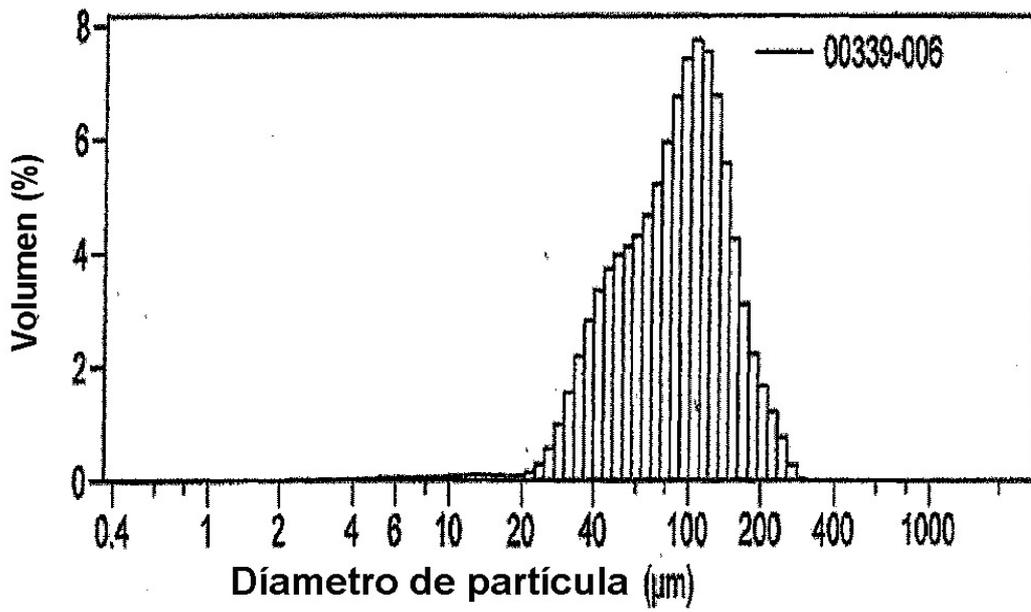


FIG. 5

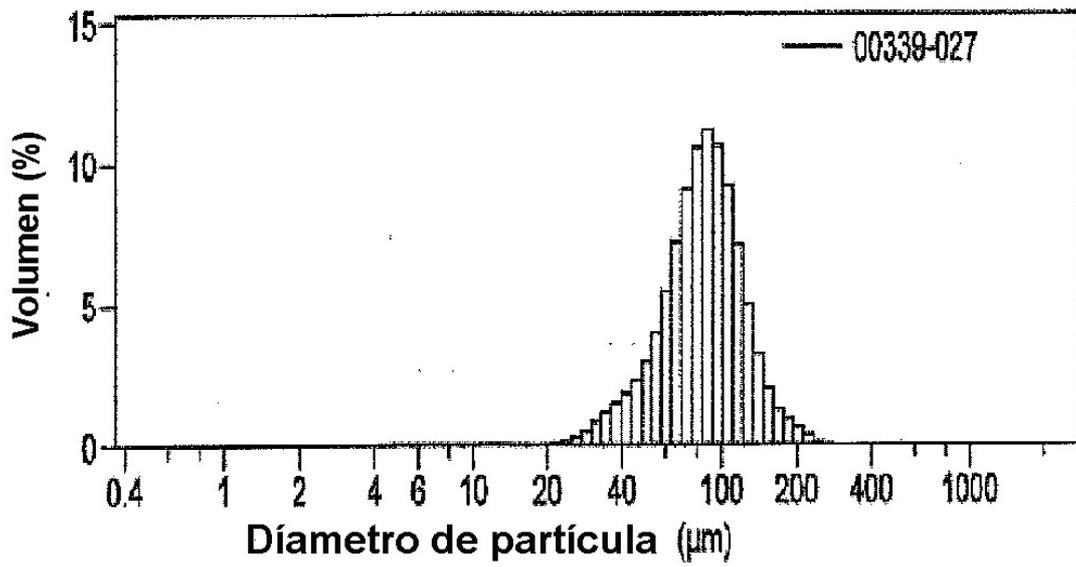


FIG. 6

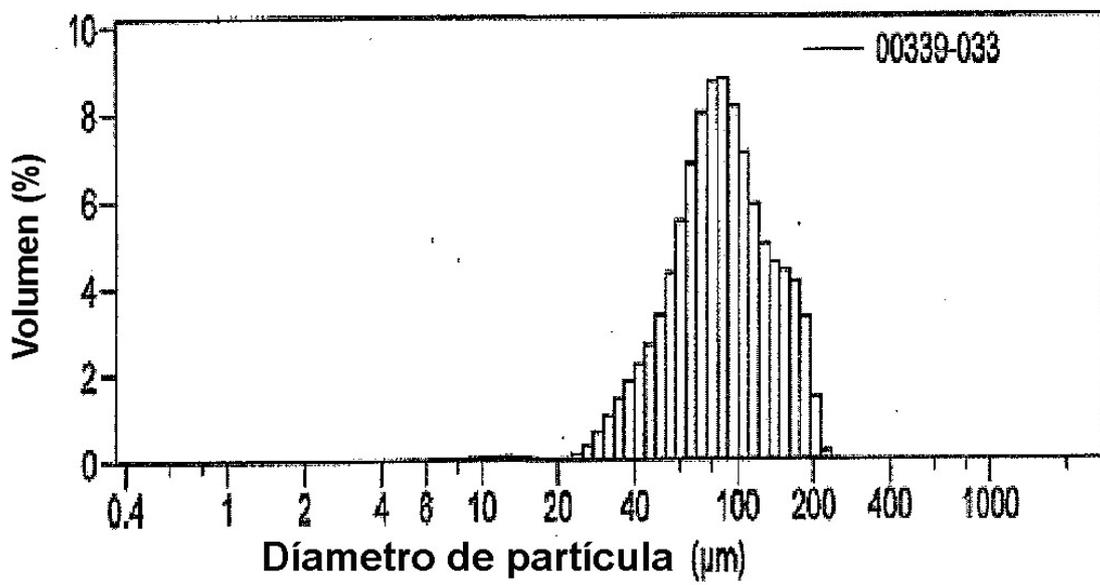


FIG. 7

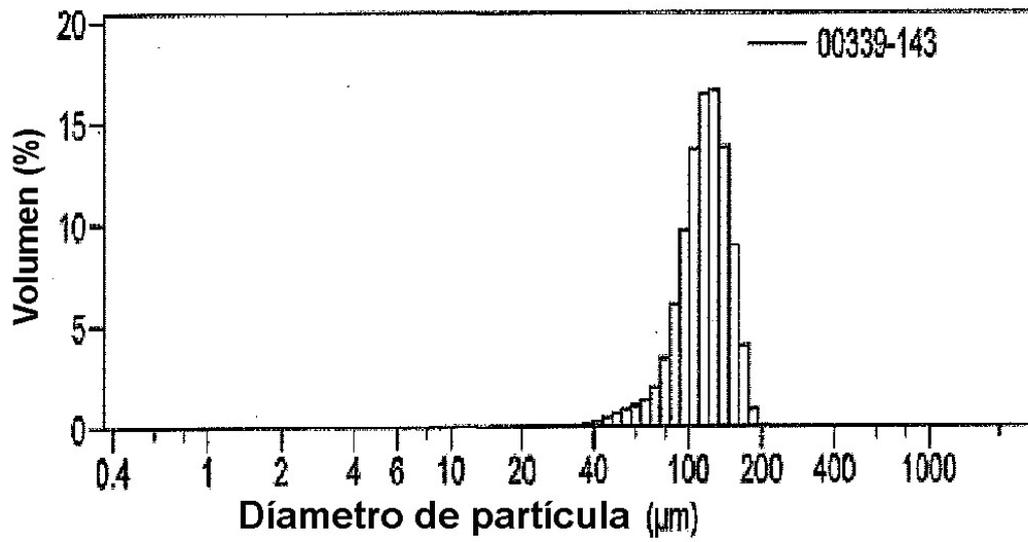


FIG. 8

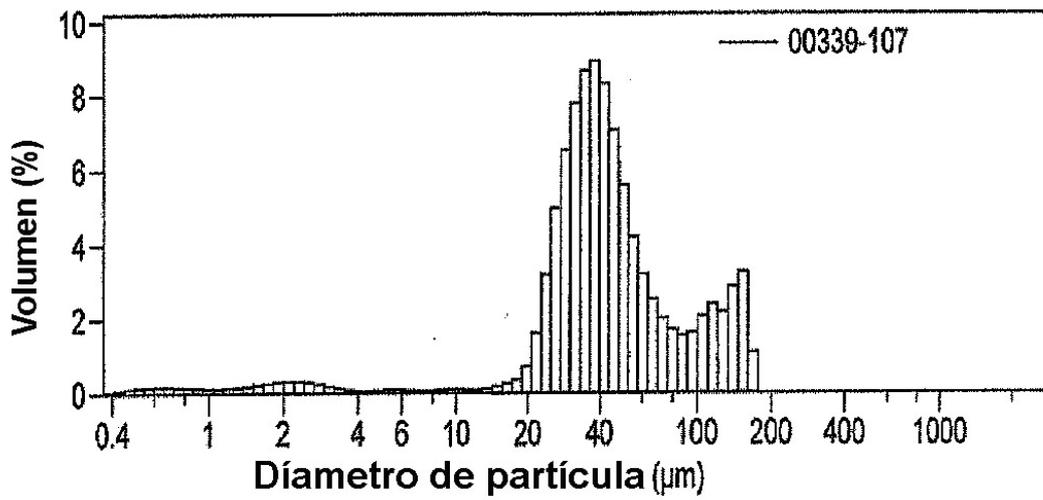
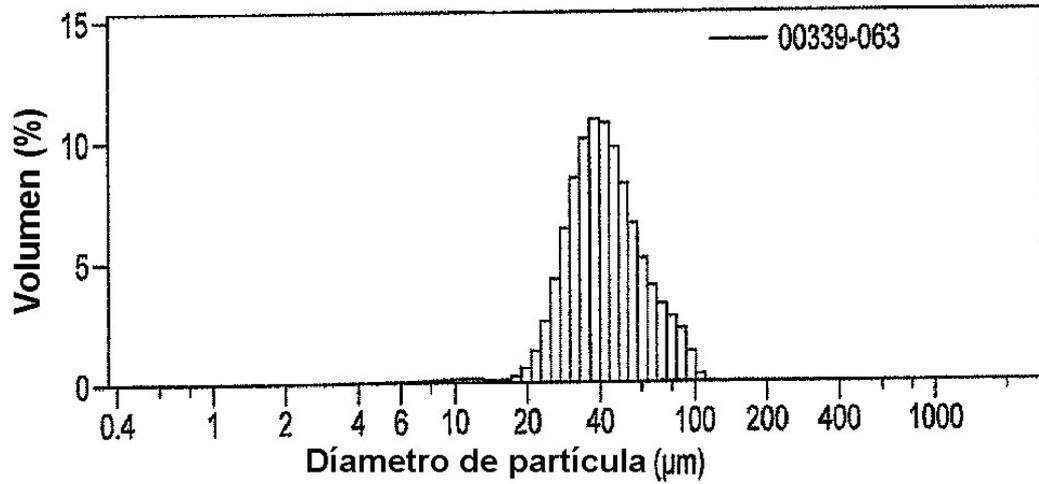
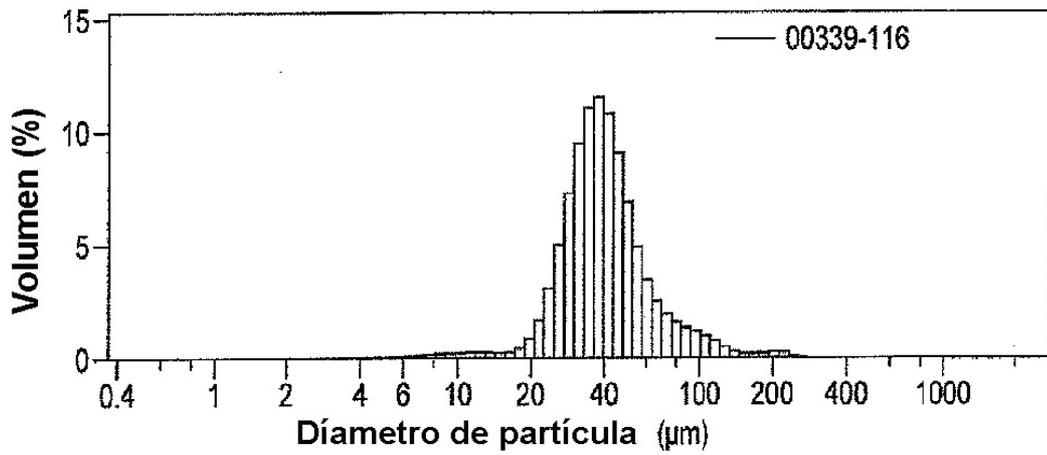


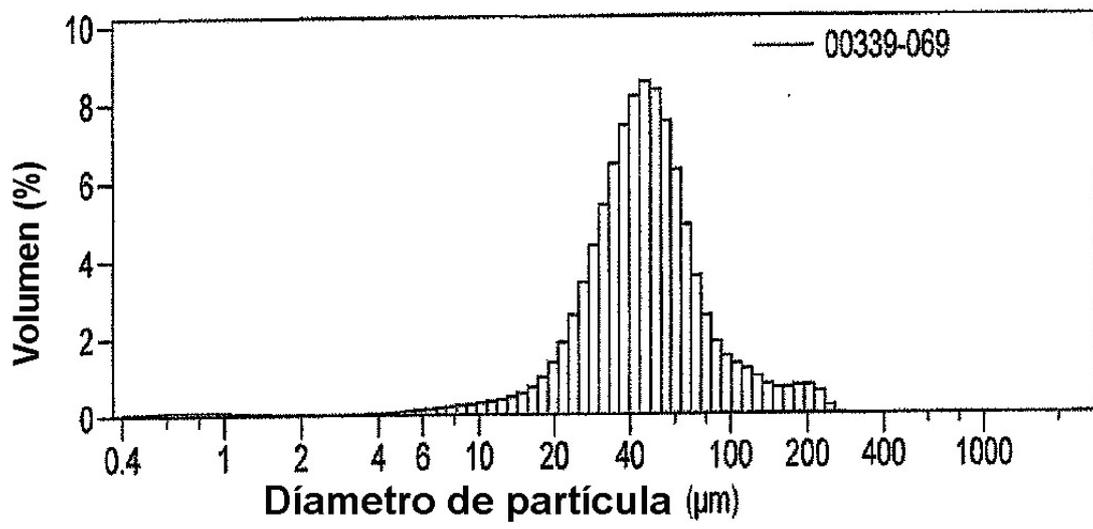
FIG. 9



**FIG. 10**



**FIG. 11**



**FIG. 12**