



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 867**

51 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00991722 .0**

86 Fecha de presentación : **03.11.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1231898**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.08.2002**

54 Título: **Aparato y método para preparar micropartículas.**

30 Prioridad: **12.11.1999 US 438659**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

73 Titular/es: **Alkermes, Inc.**
88 Sidney Street
Cambridge, Massachusetts 02139, US

72 Inventor/es: **Lyons, Shawn, L. y**
Wright, Steven, G.

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 277 867 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato y método para preparar micropartículas.

5 Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

10 La presente invención se relaciona con la preparación de micropartículas. Más particularmente, la presente invención se relaciona con un método y un aparato para preparar micropartículas que tienen una distribución de tamaño de partícula más controlado y simétrico.

Estado del arte relacionado

15 Se conocen una variedad de métodos por medio de los cuales se pueden encapsular compuestos en la forma de micropartículas. Es particularmente conveniente encapsular un agente biológicamente activo o farmacéuticamente activo con un material que forme una pared biodegradable y biocompatible (por ejemplo, un polímero) para proveer una liberación demorada o sostenida de drogas o de otros agentes activos. En estos métodos, el material que va a ser encapsulado (drogas u otros agentes activos) generalmente se disuelve, se dispersa o se emulsiona, utilizando 20 agitadores, revolvedores, u otras técnicas dinámicas de mezcla, en un solvente que contiene al material formador de pared. Se remueve después el solvente de las micropartículas luego de lo cual se obtiene la micropartícula de producto.

25 El desarrollo de un proceso de microencapsulación adecuado para la producción a escala comercial requiere típicamente llevar a escala industrial, por medio de múltiples factores, a un proceso en escala de laboratorio y/o a un proceso a escala piloto. El proceso de llevar a escala industrial casi siempre requerirá de tubería más larga y de velocidades de flujo más altas, particularmente cuando el factor de escalamiento es muy grande o de si se desea o se necesita mantener similares los tiempos de transferencia del proceso a los de los procesos a una escala menor. El proceso de llevar a escala industrial en un equipo nuevo y mayor es a menudo impredecible y se logra en gran medida a través de ensayo y error. Sin embargo, los costos económicos de los experimentos de ensayo a gran escala y error pueden ser 30 prohibitivos.

Una aproximación para ayudar al proceso de llevar a escala industrial es utilizar una mezcla estática para formar una emulsión, como se divulga en la patente estadounidense No. 5.654.008. En el método divulgado en la patente estadounidense No. 5.654.008, una primera fase, que comprende al agente activo y al polímero, y una segunda fase se 35 bombean a través de una mezcla estática dentro de un líquido de apagado para formar micropartículas que contiene al agente activo. El uso de un mezclador estático para formar la emulsión tiende a hacer al proceso de escalamiento más predecible y confiable que el proceso de escalamiento de otros procesos dinámicos de mezcla para la elaboración de micropartículas. Sin embargo, se requieren aún numerosos ensayos y experimentos para llevar a nivel industrial en forma precisa y segura, tal como a una escala comercial o por medio de un factor de 20 o más, a un proceso como el 40 divulgado en la patente estadounidense No. 5.654.008.

Para un proceso a escala comercial, es particularmente importante controlar la distribución del tamaño de las micropartículas para minimizar la pérdida en rendimiento. Por ejemplo, micropartículas, particularmente las micropartículas para liberación controlada que contienen un agente activo u otro tipo de sustancia para ser liberada, pueden 45 estar en un rango de tamaño aproximadamente desde 25 μm aproximadamente hasta 250 μm en diámetro. Para un producto comercial particular el rango de tamaño útil o deseado de micropartícula puede ser, por ejemplo, de 25-150 μm . Aún en un proceso eficiente de producción comercial, algún porcentaje de las micropartículas producidas será mayor que el límite superior de tamaño, y algún porcentaje de las micropartículas producidas será menor al límite inferior de tamaño, dando como resultado pérdidas en la producción. Típicamente, entre más estrecho o ajustado el 50 rango de tamaño deseado de las micropartículas, mayor será la pérdida de rendimiento resultante. Estas pérdidas de rendimiento se podrían evitar o minimizar si se pudiera lograr una distribución más estrecha del tamaño de partícula. Al hacer más estrecha la distribución en el tamaño de partícula se elimina o se reduce significativamente la pérdida resultante de micropartículas que caen por fuera del rango de tamaño de micropartícula deseado.

55 Por lo tanto, existe la necesidad en el estado del arte de un método y un aparato mejorados para la preparación de micropartículas. Existe la necesidad particular en el estado del arte por un proceso mejorado que pueda controlar la distribución del tamaño de partícula, y lograr una distribución más estrecha en el tamaño de partícula. Existe una necesidad adicional en el estado del arte por un proceso mejorado que pueda ser más rápido, más confiable y preciso para llevar a una escala comercial un proceso de laboratorio o de planta piloto. La presente invención, cuya descripción se 60 expone más adelante, resuelve la necesidad en el estado del arte por tales métodos y aparatos mejorados.

La presente invención se relaciona con un aparato y con un método para la preparación de micropartículas. En un aspecto de la invención, se suministra un método para la preparación de micropartículas. El método comprende:

- 65 preparar una primera fase, comprendiendo esta primera fase a un agente activo y a un polímero;
preparar una segunda fase;

preparar un líquido de apagado;

bombear la primera fase y la segunda fase a través de un primer mezclador estático para formar una emulsión; y

5 hacer fluir la emulsión a través de un colector múltiple que incluye una pluralidad de mezcladores estáticos dentro del líquido de apagado con lo cual las gotitas de la emulsión forman micropartículas.

El método del primer aspecto puede comprender además controlar la distribución del tamaño de partícula de las micropartículas.

10

La distribución del tamaño de partícula de las micropartículas se puede controlar por medio del ajuste del tiempo de residencia de la emulsión en el primer mezclador estático y el colector múltiple para obtener una distribución predeterminada en el tamaño de partícula de las micropartículas resultantes, en donde el tiempo de residencia es igual a la longitud del primer mezclador estático y el colector múltiple dividido por una velocidad promedio de la emulsión a través del primer mezclador estático y del colector múltiple y en donde el colector múltiple está en comunicación fluida con el primer mezclador estático.

15

En un segundo aspecto de la presente invención, se provee un sistema para preparar micropartículas, que comprende:

20

una primera bomba;

una segunda bomba;

25

un primer mezclador estático en comunicación fluida con dicha primera bomba y con dicha segunda bomba, en donde dicha primera bomba se configura para bombear una fase orgánica dentro de dicho primer mezclador estático, y dicha segunda bomba se configura para bombear una fase continua dentro de dicho primer mezclador estático;

30

un colector múltiple en comunicación fluida con dicho primer mezclador estático, dicho colector múltiple comprendiendo una pluralidad de mezcladores estáticos; y

35

un vaso de extracción en comunicación fluida con dicho colector múltiple, en donde una descarga de dicho primer mezclador estático fluye a través de dicho colector múltiple dentro de dicho vaso de extracción.

40

La pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple se puede configurar en paralelo o en serie. El sistema puede comprender además un primer vaso en comunicación fluida con dicha primera bomba y un segundo vaso en comunicación fluida con la segunda bomba. Preferiblemente, la primera bomba se configura para operar con una primera velocidad de flujo y la segunda bomba se configura para operar a una segunda velocidad de flujo mayor a la primera velocidad de flujo.

Características y ventajas

45

Una característica de la presente invención es que puede ser utilizada para preparar micropartículas, incluidas las micropartículas que tienen un agente activo.

50

Una ventaja significativa de la presente invención es que provee un método para controlar la distribución del tamaño de partícula. Por medio del control de la distribución del tamaño de partícula, se puede reducir sustancialmente o eliminar la pérdida de rendimiento resultante de las micropartículas que caen por fuera de un rango deseado de tamaño de micropartícula. Esto hace a la presente invención particularmente útil para productos comerciales.

55

La presente invención también permite en forma conveniente el uso de un rango más estrecho o ajustado del tamaño objetivo de micropartícula que en procesos convencionales. Estrechando el límite para el rango del tamaño de micropartícula típicamente resulta en mayores pérdidas de rendimiento. Estas pérdidas de rendimiento se pueden evitar o minimizar logrando una distribución más estrecha del tamaño de micropartícula a través del proceso de la presente invención.

60

La presente invención provee un método y un aparato que son particularmente convenientes para escalamiento. La ruta paralela del colector múltiple de la presente invención permite el incremento en la capacidad a partir de un sistema establecido (ruta única) sin la necesidad de experimentos de ensayo y error en escala completa en un equipo nuevo y diferente. La velocidad total de flujo se puede incrementar a partir del sistema de ruta única con base en el número de corrientes de flujo en el colector múltiple.

Breve descripción de las figuras

65

La presente invención se describe con referencia a los dibujos acompañantes. En los dibujos, los números de referencia similares indican elementos idénticos o similares funcionalmente.

La Figura 1 ilustra el flujo a través de un mezclador estático;

La Figura 2 muestra un mezclador estático adecuado para ser usado con la presente invención;

5 Las Figuras 3A-3C muestran diferentes tipos o diseños de elementos para mezcla estática;

La Figura 4 describe un gráfico del diámetro medio de la masa (micrones) de la distribución del tamaño de partícula como una función de la velocidad de la velocidad promedio de emulsión (cm/min);

10 La Figura 5 describe un gráfica del ancho de la distribución del tamaño de micropartícula, como el expresado por CoV_m , para diferentes mezcladores estáticos como una función del tiempo de residencia de la emulsión (seg) en el mezclador estático;

15 La Figura 6 describe un gráfico de la asimetría de distribución del tamaño de micropartícula para diferentes mezcladores estáticos como una función del tiempo de residencia de la emulsión (seg) en el mezclador estático; y

La Figura 7 muestra un ejemplo de una modalidad de una configuración de un equipo para la preparación de micropartículas de acuerdo con la presente invención.

20 Descripción detallada de las modalidades preferidas

Compendio

25 La presente invención provee un método y aparato mejorados para preparar micropartículas. El máximo rendimiento dentro de un rango deseado de tamaño de micropartículas es un aspecto importante de cualquier proceso o método para preparar micropartículas. El tamaño de las micropartículas resultantes es principalmente controlado durante la etapa de emulsificación del proceso de la presente invención. Como se explicará en más detalle más adelante, la etapa de emulsificación utiliza un mezclador inmóvil o estático en línea para crear una emulsión a partir de una primera fase, que comprende un polímero y una droga u otro agente activo, y una segunda fase, preferiblemente una solución acuosa. Los inventores de la presente invención han encontrado inesperadamente que la característica de influencia más dominante que controla la dispersión del tamaño de micropartícula es el tiempo de residencia de la emulsión en el mezclador estático antes de introducir la emulsión al líquido de apagado o al líquido para extracción con solvente. Un mayor tiempo de residencia en el mezclador estático para la formación de la emulsión disminuye la polidispersidad, y resulta en una distribución más simétrica del tamaño de partícula.

35 Los métodos de la presente invención utilizan un mezclador estático para combinar una primera fase, que comprende un agente activo y un polímero con una segunda fase para formar una emulsión. El mezclador estático en el cual la primera y segunda fases se combinan para formar la emulsión puede mencionarse aquí como un “mezclador estático de premezcla”. Un proceso para formar una emulsión utilizando un mezclador estático es descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5.654.008, que se incorpora en su totalidad aquí como referencia. La fase que contiene al agente activo y al polímero se pueden mencionar aquí como la “fase orgánica”. La otra fase se puede mencionar aquí como la “fase continua”.

45 La emulsión que fluye fuera del mezclador estático de premezcla fluye a través de un colector múltiple que contiene una pluralidad de mezcladores estáticos dentro de un líquido de apagado por medio del cual las gotitas de la emulsión forman micropartículas. Alternativamente, la descarga del mezclador estático de premezcla se puede dividir para formar al menos dos corrientes de flujo. Cada una de las corrientes de flujo fluye entonces a través de otro mezclador estático separado. Las corrientes de flujo se combinan nuevamente corriente abajo, y se combinan con el líquido de apagado por medio del cual las gotitas de la emulsión forman micropartículas.

50 En una modalidad particularmente preferida, el diámetro del primer mezclador estático es mayor que el diámetro de los mezcladores estáticos en el colector múltiple, esto es, mayor que el diámetro de los mezcladores estáticos a través de los cuales fluyen las corrientes divididas de flujo. Cuando se utiliza un mezclador estático para formar una emulsión, una variedad de factores determinan el tamaño de las gotitas de la emulsión. El tamaño de las gotitas de la emulsión determina el tamaño de las micropartículas resultantes. Estos factores incluyen la densidad y la viscosidad de las diferentes soluciones o fases que van a ser mezcladas, la relación de volumen de las fases, la tensión interfacial entre las fases, los parámetros del mezclador estático (el diámetro del conducto; la longitud de los elementos de mezcla; el número de los elementos de mezcla), y la velocidad de flujo a través del mezclador estático. La variable primaria de control es la velocidad del fluido. El tamaño de las gotitas disminuye mientras se incrementa la velocidad de flujo. En forma similar, el tamaño de la gotita se incrementa mientras la velocidad del fluido (y la caída de la presión) disminuyen. Por lo tanto, el primer mezclador estático es preferiblemente mayor en diámetro que cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple con el propósito de manejar el flujo total a partir de las corrientes alimentadoras (fase orgánica y fase continua) a una velocidad menor que los mezcladores estáticos de diámetro menor en el colector múltiple.

65 En la presente invención, se utiliza un primer mezclador estático para combinar la fase orgánica y la fase acuosa para formar la emulsión. La emulsión se puede dividir en una pluralidad de corrientes de flujo para el flujo a través del colector múltiple. El uso del primer mezclador estático antes del colector múltiple es particularmente conveniente

debido a que la fase orgánica y la fase acuosa no son inmediatamente miscibles u homogéneas, haciendo problemática la división de la corriente combinada de flujo. Para las corrientes multifase (por ejemplo, aceite/agua), el uso del colector múltiple sin el mezclador estático de premezcla podría resultar en composiciones diferentes en cada mezclador estático en el colector múltiple. Debido a que las fases orgánica y acuosa combinadas no son homogéneas, no se dividirían igualmente en una tubería convencional.

La configuración del colector múltiple de la presente invención es particularmente conveniente para el escalamiento. El colector múltiple de la ruta paralela de los mezcladores estáticos de diámetro menor permite el incremento de la capacidad a partir de un sistema establecido (ruta única) sin la necesidad de experimentos de ensayo y error en escala completa en un equipo nuevo y diferente. La velocidad total de flujo se puede incrementar a partir del sistema de ruta única con base en el número de corrientes de flujo en el colector múltiple.

El primer aspecto de la presente invención provee convenientemente un método para controlar la distribución del tamaño de partícula de las micropartículas. La distribución del tamaño de partículas de las micropartículas se controla por medio del ajuste de un tiempo de residencia de la emulsión en el ensamblaje de la mezcla de la mezcla estática, se puede obtener una distribución predeterminada del tamaño de partícula de las micropartículas resultantes. El tiempo de residencia es igual a una longitud del montaje de mezcla estática dividido por una velocidad promedio de la emulsión a través del montaje de mezcla estática. La distribución del tamaño de partícula se puede limitar incrementando el tiempo de residencia. La distribución del tamaño de partícula se puede ampliar disminuyendo el tiempo de residencia. El tiempo de residencia se ajusta preferiblemente cambiando la longitud del montaje de mezcla estática.

Para garantizar claridad en la descripción que sigue a continuación, se suministran las siguientes definiciones. Por “micropartículas” o “microesferas” se entiende partículas sólidas que contienen un agente activo u otra sustancia dispersa o disuelta dentro de un polímero que sirve como matriz o enlazador de la partícula. El polímero es preferiblemente biodegradable y biocompatible. Por “biodegradable” se entiende un material que debe degradarse por medio de procesos orgánicos hasta productos fácilmente disponibles por el organismo y que no se acumulan en el mismo. Los productos de la biodegradación deben ser también biocompatibles con el organismo. Por “biocompatible” se entiende no tóxico para el organismo, ser aceptable farmacéuticamente, no carcinógeno, y no inducir una inflamación significativa en los tejidos corporales. Como se lo utiliza aquí, “organismo” se refiere preferiblemente al organismo humano, pero se debe entender que organismo se puede referir también a un organismo animal no humano. Por “peso en %” o “% en peso” se entiende partes en peso por el peso total de la micropartícula. Por ejemplo, 10% en peso de agente activo significaría 10 partes de agente activo en peso y 90 partes de polímero en peso. A menos que se indique otra cosa en contrario, los porcentajes (%) reportados aquí son en peso. Por “micropartícula de liberación controlada” o “micropartícula de liberación sostenida” se entiende una micropartícula a partir de la cual se libera un agente activo u otro tipo de sustancia en función del tiempo. Por “diámetro promedio de masa” se entiende el diámetro al cual la mitad de la distribución (porcentaje en volumen) tiene un diámetro mayor y la otra mitad tiene un diámetro menor.

Método y ejemplos

Se suministran los siguientes ejemplos para explicar la invención, y para describir los materiales y métodos utilizados para la realización de la invención. Los ejemplos no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplo 1

Ensayos del Mezclador Estático

Se llevó a cabo un programa de ensayos utilizando una variedad de mezcladores estáticos. Un mezclador estático o inmóvil consiste de un conducto o tubo en el cual están contenidos un número de elementos estáticos de mezcla. Los mezcladores estáticos proporcionan una mezcla uniforme en un conducto de longitud relativamente corta, y en un período de tiempo relativamente corto. Con los mezcladores estáticos, el fluido se mueve a través del mezclador, en lugar de que alguna parte del mezclador, tal como una paleta, se mueva a través del fluido. El flujo a través de un tipo de mezclador estático se ilustra en la Figura 1. Una bomba (no se muestra) introduce una corriente de uno o más fluidos dentro de un mezclador estático (10), como se muestra en (1). La corriente se divide y se la fuerza hacia las paredes exteriores opuestas, como se muestra generalmente en (2). Se crea un vórtice axial a la línea central del mezclador estático (10), como se muestra generalmente en 3. Se corta el vórtice y se repite nuevamente el proceso, pero con rotación opuesta, como se muestra generalmente en (4). El movimiento en el sentido de las manecillas del reloj/contrario a las manecillas del reloj asegura un producto homogéneo.

Un ejemplo de un mezclador estático es mostrado en la Figura 2. Un mezclador estático (10) incluye un cierto número de elementos estacionarios o estáticos de mezcla (14) dispuestos en serie dentro de un conducto o tubería (12). El número de elementos estáticos de mezcla puede estar en el rango de 4 a 32 o más. El conducto (12) es de sección transversal circular y está abierto en los dos extremos (18) y (20) para la introducción y el retiro de fluidos. El elemento de mezcla (14) comprende los segmentos (142). Cada segmento (142) consiste de una pluralidad de palas o paletas (144). Los dos segmentos sustancialmente idénticos (142) son preferiblemente escalonados en forma axial entre sí. Un mezclador estático como el mostrado en la Figura 2 es descrito más completamente en la patente estadounidense No. 4.511.258, que se incorpora aquí completamente como referencia.

ES 2 277 867 T3

Cada uno de los mezcladores estáticos ensayados mostró diferencias características en diseño, longitud, diámetro, y número de elementos por longitud. Un aspecto clave para el diseño de un mezclador estático es la geometría de los elementos estáticos de mezcla. Los ocho mezcladores estáticos ensayados utilizaron tres tipos diferentes de elementos estáticos de mezcla: elementos de corte tipo tijera; elementos helicoidales; y elementos en capas. Un elemento de mezcla de corte tipo tijera, mostrado en la Figura 3A, tiene dos filas de reguladores de flujo unidos en forma perpendicular entre sí, creando la impresión de un par de tijeras abiertas. Un elemento helicoidal de mezcla, mostrado en la Figura 3B, utiliza un plano helicoidal de 180° con un desfase de 90° y dirección alternante de elementos secuenciales. Un elemento en capas, mostrado en la Figura 3C, utiliza laminas corrugadas soldadas entre sí para formar canales abiertos.

Las características de los ocho mezcladores estáticos ensayados se muestran más adelante en la Tabla 1. Los mezcladores en el rango de tamaño desde 6,4 cm (2 ½ pulgadas) de longitud con 5 elementos de mezcla hasta 24,8 cm (9 ¾ pulgadas) de longitud con 24 elementos de mezcla. Disponiendo mezcladores estáticos idénticos en serie, se incrementó la longitud y el número de elementos de mezcla; sin embargo, el número de elementos de mezcla por unidad de longitud permaneció constante. El diámetro de los mezcladores estáticos ensayados estaba en el rango desde 0,6 cm (¼ de pulgada) hasta 1,3 cm (½ pulgada).

TABLA 1

Características de los Mezcladores Ensayados						
Mezclador #	Diámetro (cm)	Longitud (cm)	# de Elementos	Diseño del Elemento	Material	Fabricante
1	0,6 (¼")	15,2 (6")	24	Helicoidal	Plástico	Cole Palmer
2	0,6 (¼")	24,8 (9 ¾")	24	Helicoidal	Acero Inox.	TAH
3	1 (3/8")	12,1 (4 ¾")	12	Helicoidal	Plástico	Cole Palmer
4	1 (3/8")	22,9 (9")	12	Helicoidal	Acero Inox.	Kenics
5	1 (3/8")	6,4 (2 ½")	5	En capas	Acero Inox.	Koch
6	1,3 (½")	12,7 (5")	12	Helicoidal	Plástico	TAH
7	1,3 (½")	15,2 (6")	12	Helicoidal	Plástico	Cole Palmer
8	0,8 (5/16")	7,3 (2 7/8")	12	Forma de Tijeras	Plástico	Omega

Se utilizaron lotes de cien gramos de micropartículas de risperidona cargadas teóricamente al 40% para probar a los mezcladores estáticos. Se preparó una solución de polímero al 16,7% disolviendo 60 gramos de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) en acetato de etilo. Se preparó una solución de droga al 28,6% disolviendo 40 gramos de base de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en alcohol bencílico. Se preparó la fase orgánica mezclando la solución de la droga dentro de la solución del polímero. La fase acuosa o continua era una solución de polivinil alcohol (PVA) al 1% que contenía acetato de etilo al 6,5%. La temperatura de las fases orgánica y acuosa era de 25°C. La relación de la fase acuosa a la fase orgánica era de 5:1. El líquido de apagado o la solución de extracción era una solución acuosa que contenía acetato de etilo al 2,5% a 25°C. La relación del volumen de la solución de extracción al tamaño del lote era de 0,25 litros/gramo.

Se produjeron lotes de 100 gramos por medio de la formación de una emulsión de aceite en agua, y luego se extrae el solvente de la gotita de emulsión para formar una micropartícula endurecida de polímero/droga. Dos microbombas calibradas alimentaron al mezclador estático bajo ensayo, una microbomba para la fase orgánica y una microbomba para la fase acuosa. Las microbombas fueron calibradas monitoreando el volumen total bombeado durante un período de tiempo antes que el lote que se está corriendo. Se utilizó una conexión en "Y" corriente arriba del mezclador estático bajo ensayo para introducir la fase orgánica dentro de la fase acuosa.

El mezclador estático bajo ensayo descargó la emulsión resultante directamente dentro de una solución agitada para extracción. La emulsión permaneció en la solución para extracción durante quince minutos hasta endurecerse en micropartículas. Se analizó una muestra de las micropartículas resultantes utilizando un analizador de tamaños de partícula Coulter LS230 Small Module para determinar la distribución del tamaño de partículas. Se ajustaron las velocidades de flujo a un diámetro medio de masa objetivo de aproximadamente entre 30 µm y 90 µm. Los resultados experimentales para los ocho mezcladores estáticos ensayados son mostrados más abajo en la Tabla 2.

Tabla 2

Resumen de los Resultados del Experimento														
No.	Mezclador		Condiciones del Proceso				Datos de la Partícula							
	Geometría	Diámetro cm (pulgadas)	Elementos (#)	Longitud cm (pulgadas)	Flujo total (ml/min)	Veloc. Calculada (cm/min)	Tiempo de Residencia Calculado (scc)	Mediana (um)	@84% (um)	@16% (um)	CoV _m Media (um)	Asimetría		
1	Helicoidal	0,6 (0,250)	24	15,2 (6,00)	971	3068	0,298	26,40	43-88	6-70	1,54	25,45	0,666	0,259
1	Helicoidal	0,6 (0,250)	24	15,2 (6,00)	464	1467	0,623	54,36	92,01	18,83	1,34	55,85	0,606	0,260
1	Helicoidal	0,6 (0,250)	24	15,2 (6,00)	329	1039	0,880	87,76	159,10	33,30	1,43	97,33	0,667	0,846
2	Helicoidal	0,6 (0,250)	24	24,8 (9,75)	960	3033	0,490	57,28	120,80	16,65	1,82	67,37	0,748	0,751
3	Helicoidal	1 (0,375)	12	12,1 (4,75)	1140	1600	0,452	43,20	88,64	13,59	1,74	50,01	0,723	0,737
3	Helicoidal	1 (0,375)	12	12,1 (4,75)	1213	1703	0,425	47,93	89,66	18,40	1,49	53,2	0,627	0,590
3	Helicoidal	1 (0,375)	12	12,1 (4,75)	1215	1706	0,424	47,13	90,58	15,14	1,60	52,11	0,677	0,532
3	Helicoidal	1 (0,375)	60	59,7 (23,50)	1133	1591	2,251	53,25	85,31	18,70	1,25	52,8	0,577	0,127
3	Helicoidal	1 (0,375)	144	145 (57,00)	1036	1455	5,971	54,11	90,86	19,86	1,31	55,71	0,593	0,326

Tabla 2

(continuación)

Resumen de los Resultados del Experimento											
No.	Mezclador		Condiciones del Proceso				Datos de la Partícula				
	Geometría	Diámetro cm (pulgadas)	Elementos	Longitud cm (pulgadas)	Flujo	Veloc. Calculada (cm/min)	Tiempo de Residencia Calculado (scc)	Mediana (um)	@84% (um)	@16% (um)	CoV _m Media (um)

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

	cm (pulgadas)	(#)	cm (pulgadas)	total (ml/min)	Calculada (cm/min)	Residencia Calculado (scc)	(um)	(um)	16% (um)	(um)		
4	Helicoidal 1 (0,375)	12	22,9 (9,00)	2792	3920	0,350	70,62	150,60	24,41	85,34	0,745	0,911
4	Helicoidal 1 (0,375)	12	22,9 (9,00)	3527	4952	0,277	53,28	105,90	21,45	61,93	0,654	0,754
4	Helicoidal 1 (0,375)	12	22,9 (9,00)	3703	5199	0,264	43,40	98,83	15,00	55,7	0,781	1,075
4	Helicoidal 1 (0,375)	12	22,9 (9,00)	3487	4896	0,280	52,11	113,70	17,34	64,37	0,789	1-150
4	Helicoidal 1 (0,375)	36,6	68,6 (27,00)	2888	4055	1,015	181-66	131-20	31,68	82,36	0,556	0,226
5	En capa 1 (0,375)	5	6,4 (2,50)	1166	1637	0,233	109,60	248,20	29,14	133,5	0,769	0,682
5	En capa 1 (0,375)	5	6,4 (2,50)	2423	3402	0,112	29,37	511,21	6,71	32,89	0,743	0,730
6	Helicoidal 1,3 (0,500)	12	12,7 (5,00)	2764	2183	0,349	42-25	82,85	13-19	47,27	0,693	0,577

Tabla 2
(continuación)

Resumen de los Resultados del Experimento														
No.	Geometría	Mezclador Diámetro cm (pulgadas)	Elementos (#)	Longitud cm (pulgadas)	Condiciones del Proceso		Datos de la Partícula							
					Flujo total (ml/min)	Veloc. Calculada (cm/min)	Tiempo de Residencia Calculado (scc)	Mediana (um)	@84% (um)	@ 16% (um)	CoV _m Media (um)	CoV _m Asimetría		
7	Helicoidal	1,3 (0,500)	12	15,2 (6,00)	3929	3103	0,295	21,51	43,89	4,75	1-82	24,22	0,731	0,546
7	Helicoidal	1,3 (0,500)	12	15,2 (6,00)	3507	2770	0,330	29,67	57,92	7-59	1-70	32,68	0,705	0,499
7	Helicoidal	1,3 (0,500)	12	15,2 (6,00)	2684	2120	0-431	40,03	71,89	12,50	1,48	42,05	0,638	0,283

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

7	Helicoidal	(0,500)	36	(6,00)	2779	2195	1-250	48,37	83,19	15,68	1,40	49,52	0,614	0,199
8	Tijeras	1,3 (0,500)	12	45,7 (18,00)	909	1838	0,238	23,66	48,68	4,88	1,85	26,75	0,742	0,579
8	Tijeras	0,8 (0,313)	12	7,3 (2,88)	620	1254	0,350	58,77	104-90	20,11	1,44	62,83	0,650	0,574
		0,8 (0,313)		7,3 (2,88)										

ES 2 277 867 T3

La velocidad promedio de la emulsión y el tiempo de residencia a través de un mezclador estático se puede calcular a partir de la velocidad de flujo dentro del mezclador estático y la longitud y diámetro del mezclador estático como sigue:

$$5 \quad \text{Velocidad Promedio} = \text{velocidad de flujo/área de la sección transversal del mezclador estático vacío} \quad (1)$$

$$10 \quad \text{Tiempo de Residencia} = \text{longitud del mezclador estático/Velocidad Promedio} \quad (2)$$

Para caracterizar la distribución del tamaño de partícula, se midieron estos parámetros: mediana, coeficiente de variación de la mediana y asimetría. Se utilizó el coeficiente de variación de la mediana (CoV_m) para caracterizar el tramo de la distribución.

$$15 \quad \text{CoV}_m = \frac{(\text{diámetro de } u\theta \text{ al } 84\% - \text{diámetro de } u\theta \text{ al } 16\%)}{\text{MMD}} \quad (3)$$

En la medida en que CoV_m se aproxima a cero, la distribución se hace más monodispersa. Se determinó la simetría de la distribución utilizando el coeficiente de asimetría. El método del analizador de Coulter para determinar la asimetría es como sigue.

$$25 \quad \text{Asimetría} = \frac{\sum(n_c - (X_c - X_a)^3)}{\text{SD}^3 \sum n_c}$$

n_c = # de partículas en el canal c^{avo}

X_a^{xx} media aritmética de la distribución

X_c = volumen medio en el c^{avo} canal

SD = desviación estándar de la distribución

En la medida en que la distribución se hace más simétrica, la asimetría se aproxima a cero. Para distribuciones sesgadas hacia la derecha (el tamaño de partícula del valor que ocurre con mayor frecuencia es menor que la media) el coeficiente es positivo, para distribuciones sesgadas hacia la izquierda, el coeficiente es negativo.

35 La Figura 4 muestra el efecto de la velocidad promedio de emulsión (cm/min) sobre el diámetro medio de la masa (MMD, micrones) de la distribución por tamaño para los diferentes mezcladores estáticos bajo ensayo. Como se muestra en la Figura 4, los datos de MMD para el mezclador plástico con diseño helicoidal indican una relación inversa consistente de buen comportamiento entre MMD y la velocidad promedio, independiente del diámetro del mezclador, la longitud, y del número de elementos por unidad de longitud. El mezclador de capa de acero inoxidable (SS) y el mezclador plástico con forma de tijeras demostraron también una relación inversa entre MMD y la velocidad promedio. La Figura 4 muestra los datos de MMD para un mezclador helicoidal de acero inoxidable (SS) utilizado para producir micropartículas en la escala de 1 kilogramo, en una forma análoga a aquella descrita anteriormente para la escala de 100 gramos. La relación inversa entre MMD y la velocidad promedio no se manifestó fácilmente a partir de los datos experimentales obtenidos con el mezclador helicoidal de acero inoxidable en la escala de un kilogramo. 45 Notablemente, este mezclador estático tenía la menor cantidad de elementos por unidad de longitud, 0,5 elementos por cm (1,33 elementos por pulgada) de todos los mezcladores estáticos ensayados.

La Figura 5 muestra el efecto del tiempo de residencia de la emulsión (seg) en el mezclador estático sobre el ancho de la distribución por tamaños de las micropartículas (CoV_m) utilizando los diferentes mezcladores estáticos bajo ensayo. Un incremento en el tiempo de residencia de la emulsión que fluye a través del mezclador estático causa una disminución en el ancho de la distribución por tamaños de las micropartículas, hasta que se alcanza un mínimo. Los datos con tiempos de residencia extremadamente bajos (menores a un segundo) tienen gran variabilidad, pero muestran consistentemente un incremento en el ancho de la distribución por tamaño de partícula mientras que el tiempo de residencia disminuye por debajo de un segundo.

55 La Figura 6 muestra el efecto del tiempo de residencia de la emulsión (seg) en el mezclador estático sobre la asimetría de la distribución por tamaños de partícula. Como se muestra en la Figura 6, en la medida en que se incrementa el tiempo de residencia, disminuye la asimetría de la distribución por tamaño de partícula. Todas las distribuciones estaban sesgadas a la derecha.

60 También se realizaron experimentos en escala de un kilogramo, en forma análoga a aquella descrita anteriormente para la escala de 100 gramos. Sin embargo, para los experimentos de un kilogramo, el número de mezcladores estáticos fue variado, utilizando uno, dos, cuatro y ocho mezcladores estáticos dispuestos en serie. Los resultados de los experimentos en escala de un kilogramo son mostrados más abajo en la Tabla 3.

65

TABLA 3

Lote	# de Mezcladores	Velocidad de Flujo (ml/min)	Velocidad Calculada (cm/min)	Tiempo de Residencia Calculado (seg)	Mediana (um)	@84% (um)	@16% (um)	CoV _m	@25 um %	@ 125 um %	@ 150 um %	Rendimiento* en % 25-125	Rendimiento* en % 25-150
1 kg-0210-7	1	3060	4297	0,319	74,85	135,1	24,98	1,47	17,94	78,31	88,85	60,37	70,91
-0218-7	1	3050	4283	0,320	79,95	135,4	29,85	1,32	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
-0319-7	1	3050	4283	0,320	70,57	141	26,27	1,63	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
-0325-7	1	3000	4212	0,326	71,51	122,3	24,95	1,36	14,96	77,11	85,88	62,15	70,92
-0506-7	2	3560	4999	0,549	67,4	113,1	22,38	1,35	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
-0708-7	4	3260	3325	1,650	59,38	97,22	24,99	1,22	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R
-0908-7	8	3140	3202	3,426	70,73	102,6	30,39	1,02	12,3	96,69	99,86	84,39	87,56
-1014-7	8	3030	3090	3,551	80,57	121	30,37	1,12	13	86,3	95,96	73,3	82,96
Promedio Desviación Estándar	1	3040	4268	0,321	74,22	133,5	26,51	1,44	16,45	77,71	87,37	61,26	70,92
Promedio Desviación Estándar	8	27	38	0,003	4,24	7,9	2,31	0,14	2,11	0,85	2,10	1,26	0,01
Promedio Desviación Estándar	8	3085	3146	3,489	75,65	111,80	30,38	1,07	12,65	91,50	97,91	78,85	85,26
* Rendimiento teórico con base en el análisis de tamaño de partícula		78	79	0,088	6,96	13,01	0,01	0,07	0,49	7,35	2,76	7,84	3,25

ES 2 277 867 T3

En forma consistente con los experimentos en escala de 100 gramos, los resultados en la Tabla 3 muestran que el ancho de la distribución del tamaño de micropartícula disminuye con el tiempo de residencia creciente de la emulsión en la serie de mezcladores estáticos. Como se muestra en la Tabla 3, el tiempo promedio de residencia para un mezclador estático fue de 0,321 seg, resultando en un CoV_m de 1,44. Incrementando el tiempo promedio de residencia a 3,489 seg a través del uso de ocho mezcladores, disminuyó el CoV_m hasta 1,07. Entre mayor el tiempo promedio de residencia se incrementó también el rendimiento promedio en un rango deseado de tamaño de micropartícula de 25-125 μm en 28,71%, y en un rango deseado de tamaño de micropartícula de 25-150 μm en 20,22%.

Los experimentos y datos descritos anteriormente demuestran que el diámetro medio de la masa de las micropartículas es inversamente proporcional a la velocidad promedio de la emulsión a través del mezclador estático. Los experimentos y los datos también demuestran que el ancho de la distribución por tamaño de las micropartículas (CoV_m), y su simetría, se pueden controlar por medio del tiempo de residencia de la emulsión en el mezclador estático, o en la serie de mezcladores estáticos. Los mezcladores estáticos de diseño helicoidal, los mezcladores estáticos con diseño en forma de tijeras, y los mezcladores estáticos con diseño de capa parecen comportarse todos en forma similar con respecto a los cambios en velocidad o en tiempo de residencia.

Ejemplo 2

Preparación de Micropartículas de Risperidona Utilizando un Colector Múltiple

Se prepararon micropartículas que contienen risperidona en escala de 20 kilogramos. El proceso con 20 Kg (8 Kg de agente activo y 12 kg de polímero) proporciona una carga teórica de droga de las micropartículas del 40% (8 Kg/20 Kg x 100%).

Se preparó la solución de polímero disolviendo 12,0 Kg de polímero MEDISORB® 7525 DL (Alkermes, Inc., Blue Ash, Ohio) en 60 Kg de acetato de etilo (Merck). Se añadió el polímero al solvente a 25°C en un reactor de acero inoxidable. Se elevó la temperatura del tanque a 37°C para facilitar la disolución. Se agitó el vaso al menos durante 16 horas para disolver el polímero. Una vez disuelto, se redujo la temperatura de la solución a 25°C.

Se preparó la solución de la droga disolviendo 8,0 Kg de base de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en 25,3 Kg de alcohol bencílico (Merck) a 25°C en un reactor de acero inoxidable. Se preparó la fase orgánica por medio de la adición de la solución de la droga a la solución del polímero a 25°C en un reactor de acero inoxidable y mezclando al menos durante 15 minutos.

Se preparó una fase acuosa o continua por medio de la disolución de 6,0 Kg de polivinil alcohol (PVA) (DuPont) en 594,0 Kg de agua caliente (>60°C) por inyección (WFI) en un vaso de acero inoxidable para formar una solución al 1%. Se agitó el vaso al menos durante 6 horas para disolver al PVA. Una vez disuelto el PVA, se redujo la temperatura hasta 25°C y se añadieron 42,0 Kg de acetato de etilo (Merck), y se mezcló al menos durante 30 minutos para disolver al acetato de etilo.

Utilizando bombas de desplazamiento positivo, se bombearon las fases orgánica y acuosa a través de un montaje de mezcla estática para formar una emulsión de aceite en agua. En la Figura 7 se muestra un sistema preferido para llevar a cabo este proceso. Se bombea una fase orgánica (710) (solución de polímero/droga) por medio de una bomba (712). Se bombea una fase continua (720) (solución de PVA) por medio de una bomba (722). Se bombean las fases orgánica y continua dentro de un montaje de mezcla estática (730). Preferiblemente, el montaje de mezcla estática (730) comprende un mezclador estático de premezcla (732) y un colector múltiple (734). El colector múltiple (734) comprende preferiblemente una pluralidad de mezcladores estáticos individuales (736) configurados para proveer una pluralidad de corrientes paralelas de flujo (738). Aunque la Figura 7 muestra dos corrientes paralelas de flujo en el colector múltiple (734), la presente invención no se limita al uso de dos corrientes de flujo, y más o menos las corrientes de flujo podrían ser utilizadas en el colector múltiple (734), como sería fácilmente evidente para alguien capacitado en el arte. En forma similar, la Figura 7 muestra tres mezcladores estáticos individuales (736) dispuestos en serie para formar corrientes de flujo (738). Debe ser fácilmente evidente para alguien entrenado en el arte que otros números, más o menos, de mezcladores estáticos (736) podrían ser utilizados para formar corrientes de flujo (738).

El tamaño de la gotita de emulsión, y el tamaño de la micropartícula resultante, se controlan principalmente por medio de la velocidad de flujo y del tiempo de residencia a través del montaje de mezcla estático. El montaje de mezcla estático utilizado en el proceso con 20 Kg de risperidona consistió de un mezclador estático de premezcla de dos pulgadas de diámetro corriente arriba de un colector múltiple doble de corriente de flujo. Cada corriente de flujo en el colector múltiple se formó por medio de tres mezcladores estáticos de dieciocho pulgadas de largo y una pulgada de diámetro dispuestos en serie. El diámetro mayor del mezclador estático de premezcla es importante para acomodar el flujo total de las corrientes de alimentación de fase orgánica y acuosa a una velocidad menor que los mezcladores estáticos de diámetro menor en el colector múltiple.

Las velocidades de flujo se establecen por medio de los ajustes nominales de la velocidad de la bomba. La velocidad total de flujo era aproximadamente de 20-22 Kg/min, dividido entre las dos corrientes de flujo en el colector múltiple. La velocidad total de flujo se puede dividir por la mitad para cada corriente de flujo en el colector múltiple, o en cualquier otra forma como sería fácilmente evidente para alguien capacitado en el arte.

ES 2 277 867 T3

Las velocidades de flujo para siete lotes de 20 Kg de micropartículas se muestran más adelante en la Tabla 4. En los lotes 03098, 03168 y 03238, la droga (risperidona) no estaba presente, resultando en la producción de micropartículas “placebo”.

TABLA 4

Resumen de la velocidad de flujo de la emulsión de 20 Kg

Lote	Relación agua:aceite	Velocidad del agua	Velocidad del aceite	Velocidad total
	p/p	kg/min	kg/min	kg/min
-03098	4,84	16,8	3,47	20,3
-03168	4,84	16,8	3,47	20,3
-03238	4,86	16,8	3,47	20,3
-03308	4,70	16,8	3,57	20,3
-04068	4,67	17,0	3,63	20,6
-04138	4,50	16,9	3,75	20,7
-04208	4,46	16,8	3,78	20,6
Promedio	4,7	16,8	3,6	20,4
Desviación Estándar	0,2	0,1	0,1	0,2

Después de sacar el montaje de mezcla estático, se transfiere la emulsión de aceite en agua a un tanque grande agitado para la extracción del solvente o el apagado (vaso de extracción 740 en la Figura 7). El apagado acuoso consistió de 4875 Kg de WFI y 125 kg de acetato de etilo a 6°C. Se extraen los solventes de las gotitas de la emulsión, con lo cual se endurecen en micropartículas. Se hizo un muestreo de las micropartículas a partir del vaso de extracción y se las analizó utilizando un analizador de tamaño de partículas Coulter LQ100. El tamaño de las partículas resultante de estos experimentos se muestra a continuación en la Tabla 5.

TABLA 5

Lote #	Características del Tamaño de Partícula		
	Media (um)	Desviación Estándar	% < 150 um
0309-8	83,03	40,44	95,7
0316-8	80,14	43,79	94,5
0323-8	80,81	40,81	95,8
0330-8	82,24	36,9	97,7
0406-8	78,21	34,53	99
0413-8	80,47	35,31	98,5
0420-8	79,55	35,75	98,5
Promedio	80,64	38,22	97,10
Desviación Estándar	1,62	3,48	1,75

Como se puede observar a partir de la Tabla 5, el porcentaje de micropartículas dentro del rango deseado de tamaño de micropartícula menor a 150 μm está en el rango entre 94,5% y 99%, con un promedio de 97,1%. A través del uso del montaje de mezcla estático, se podrían controlar las características del tamaño de partícula para proveer un rango deseado de tamaño de micropartícula.

Alguien capacitado en el arte comprenderá que la presente invención no se limita al uso de un mezclador estático individual para cualquiera de los elementos descritos como mezcladores estáticos individuales en las Figuras. Como sería fácilmente evidente para alguien capacitado en el arte, se podrían utilizar una pluralidad de mezcladores estáticos individuales dispuestos en serie, o se podrían utilizar también un colector múltiple que contenga una pluralidad de mezcladores estáticos individuales dispuestos en serie, o dispuestos en paralelo para suministrar una pluralidad de corrientes de flujo paralelas.

Ejemplo 3

Métodos para Preparar Micropartículas

5 Como se ejemplificó por medio de los ejemplos discutidos anteriormente, los métodos para preparar micropartículas de acuerdo con la presente invención serán descritos ahora con más detalle. En una modalidad de la presente invención, la primera fase se prepara por medio de la disolución del agente activo en un primer solvente para formar una solución con el agente activo. Se disuelve el polímero en un segundo solvente para formar una solución con el polímero. La solución con el agente activo y la solución con el polímero se mezclan para formar la primera fase.
10 En una modalidad particularmente preferida, el agente activo se selecciona del grupo que consiste de risperidona, 9-hidroxisperidona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una modalidad así, un primer solvente preferido es el alcohol bencílico, y un segundo solvente preferido es acetato de etilo.

15 En otra modalidad de la presente invención, la primera fase se prepara disolviendo al agente activo y al polímero en un solvente para formar una solución. En una modalidad particularmente preferida, el agente activo es bupivacaína, y el solvente es acetato de etilo. Se debe entender que la presente invención no se limita a ningún método particular o proceso por medio del cual se prepara la primera fase, y otros procesos adecuados serían fácilmente evidentes para alguien capacitado en el arte.

20 Se prepara una segunda fase, y se la combina con la primera fase en un primer mezclador estático para formar una emulsión. En una modalidad preferida, se bombean las dos fases dentro del mezclador estático, con la segunda fase siendo bombeada a una velocidad de flujo mayor que la velocidad de flujo de la primera fase. En una modalidad preferida, la relación de la velocidad de flujo de la segunda fase con la velocidad de flujo de la primera fase es aproximadamente desde 4:1 hasta aproximadamente 5:1. Sin embargo, alguien capacitado en el arte deberá entender
25 que la presente invención no se limita a dicha relación de velocidad de flujo, y otras relaciones apropiadas de velocidad de flujo serían fácilmente evidentes para alguien capacitado en el arte.

30 La emulsión fluye a través de un colector múltiple que incluye una pluralidad de mezcladores estáticos dentro de un líquido de apagado con lo cual las gotitas de la emulsión forman micropartículas. El líquido de apagado se prepara en una forma bien conocida por aquellos capacitados en el arte. El apagado puede ser con agua, tal como WFI o puede ser una solución acuosa que contenga uno o más solventes.

35 Preferiblemente, el diámetro del primer mezclador estático es mayor que el diámetro de cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple. En una modalidad, la pluralidad de mezcladores estáticos se configura para proveer una pluralidad de corrientes de flujo paralelas. En una modalidad particularmente preferida, la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple es de dos. Sin embargo, alguien capacitado en el arte deberá entender que la presente invención no se limita al uso de dos mezcladores estáticos en una configuración así, y otros números apropiados de mezcladores estáticos serían fácilmente evidentes para alguien capacitado en el arte. Alternativamente, la pluralidad de mezcladores estáticos se puede configurar en serie para proveer una pluralidad de corrientes de flujo
40 secuenciales.

Preferiblemente, el primer mezclador estático comprende una pluralidad de elementos de mezcla estáticos contenidos dentro de un conducto.

45 La etapa de hacer fluir la emulsión a través del colector múltiple se lleva a cabo preferiblemente haciendo fluir una porción de una velocidad de flujo total a través de cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple, siendo la velocidad de flujo total la suma de la velocidad de flujo de la primera fase con la velocidad de flujo de la segunda fase. Por ejemplo, para un colector múltiple configurado con dos mezcladores estáticos, una porción de la velocidad de flujo total fluirá a través de cada uno de los dos mezcladores estáticos. La porción que fluye a través
50 de cada uno de los dos mezcladores estáticos puede ser de la mitad, u otras porciones como sería fácilmente evidente para alguien capacitado en el arte.

Un método alternativo para preparar micropartículas será descrito a continuación.

55 Se prepara una primera fase, que comprende a un agente activo y a un polímero. Se prepara una segunda fase, y se la combina con la primera fase en un primer mezclador estático para formar una emulsión, formando la emulsión una descarga del primer mezclador estático. Los métodos y los procesos adecuados para preparar la primera y la segunda fases, y para combinarlas en el primer mezclador estático, han sido descritos anteriormente y no serán repetidos aquí por brevedad.
60

65 La descarga del primer mezclador estático se divide para formar al menos dos corrientes de flujo. Cada una de las al menos dos corrientes de flujo fluyen a través de un segundo mezclador estático separado. El segundo mezclador estático separado puede ser un mezclador estático individual, uno de una pluralidad de mezcladores estáticos individuales dispuestos en serie, o uno de una pluralidad de mezcladores estáticos individuales configurados para suministrar una pluralidad de corrientes de flujo paralelas. Preferiblemente, el diámetro del primer mezclador estático es mayor que el diámetro de cada segundo mezclador estático separado. Las al menos dos corrientes de flujo pueden tener velocidades de flujo sustancialmente iguales, o cualquier otra velocidad de flujo como sería evidente para alguien capacitado en arte.

Un método para controlar la distribución de tamaño de partículas de acuerdo con el primer aspecto de la primera invención será descrito a continuación. En la forma como se describió anteriormente, se prepara una primera fase, que contiene un agente activo y un polímero. Se prepara una segunda fase, y se la combina con la primera fase en un montaje de mezcla estático para formar una emulsión. La emulsión fluye dentro de un líquido de apagado con lo cual las gotitas de la emulsión forman micropartículas. El tiempo de residencia de la emulsión en el montaje de mezcla estático se ajusta para obtener una distribución determinada de tamaño de partícula de las micropartículas resultantes. El tiempo de residencia es igual a la longitud del montaje de mezcla estático dividido por una velocidad promedio de la emulsión a través del montaje de mezcla estático. Incrementando el tiempo de residencia de la emulsión en el montaje de mezcla estático reduce la distribución del tamaño de partícula. En forma similar, la disminución del tiempo de residencia de la emulsión en el montaje de mezcla estático amplía la distribución del tamaño de partícula. El tiempo de residencia se puede ajustar cambiando la longitud del montaje de mezcla estático. En una modalidad, el tiempo de residencia es aproximadamente de tres segundos hasta aproximadamente cuatro segundos. Sin embargo, alguien capacitado en arte entenderá que la presente invención no se limita a tal tiempo de residencia, y que se pueden utilizar otros tiempos de residencia.

En una modalidad de la presente invención, el montaje de mezcla estático comprende una pluralidad de mezcladores estáticos individuales configurados para que la emulsión fluya en forma secuencial a través de la pluralidad de mezcladores estáticos individuales. En una modalidad alternativa, el montaje de mezcla estático comprende un primer mezclador estático y un colector múltiple, en comunicación fluida con el primer mezclador estático, que incluye una pluralidad de mezcladores estáticos. En una modalidad alternativa así, el diámetro del primer mezclador estático es preferiblemente mayor que el diámetro de cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple. Preferiblemente, la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple se configura para proveer una pluralidad de corrientes de flujo paralelas.

Micropartículas de la Presente Invención

Las micropartículas preparadas por medio del proceso de la presente invención contienen preferiblemente un enlazador polimérico, pero alguien capacitado en el arte entenderá que la presente invención no se limita a la preparación de micropartículas que contengan un enlazador polimérico. Los materiales enlazadores poliméricos apropiados incluyen poli(ácido glicólico), poli-d,1-ácido láctico, poli-1-ácido láctico, copolímeros de los anteriores, poli(ácidos alifáticos carboxílicos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxanona, poli(orto carbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico-caprolactona), poliortoésteres, poli(ácido glicólico-caprolactona), polianhídridos, polifosfazinas, albúmina, caseína, y ceras. La poli(d,1-ácido láctico-co-glicólico) se obtiene comercialmente con Alkermes, Inc. (Blue Ash, OH). Un producto comercialmente disponible con Alkermes, Inc., es un poli(d,1-ácido láctico-co-glicólico) 50:50 conocido como MEDISORBO 5050 DL. Este producto tiene una composición porcentual en moles 50% láctida y 50% glicólida. Otros productos comercialmente disponibles son MEDISORB[®] 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL y poli(d,1-ácido láctico) (100 DL). Los poli(láctido-co-glicólidos) se obtiene también comercialmente con Boehringer Ingelheim (Alemania) bajo su marca Resomer[®], por ejemplo, PLGA 50:50 (Resomer[®] RG 502), PLGA 75:25 (Resomer[®] RG 752) y D,1-PLA (Resomer[®] RG 206), y de Birmingham Polymers (Birmingham, Alabama). Estos copolímeros se encuentran disponibles en un amplio rango de pesos moleculares y proporciones de ácido láctico a ácido glicólico. Preferiblemente, el polímero es poli(d,1-láctido-co-glicólido) que tiene una proporción molar de láctido a glicólido en el rango desde 85:15 hasta 50:50.

Un tipo de micropartícula apropiada para preparación por medio de la presente invención es una micropartícula de liberación sostenida que sea biodegradable. Sin embargo, alguien capacitado en el arte deberá entender que la presente invención no está limitada a micropartículas de liberación sostenida de tipo biodegradable o de otro tipo. Como sería evidente para alguien capacitado en el arte, el peso molecular del material polimérico enlazador para micropartículas biodegradables es de alguna importancia. El peso molecular debe ser lo suficientemente alto para permitir la formación de recubrimientos poliméricos satisfactorios, esto es, el polímero debe ser un buen formador de película. Usualmente, un peso molecular satisfactorio está en el rango entre 5.000 a 500.000 daltons, preferiblemente alrededor de 150.000 daltons. Sin embargo, ya que las propiedades de la película dependen también parcialmente del material del enlazador polimérico particular que está siendo utilizado, es muy difícil especificar un rango apropiado de peso molecular para todos los polímeros. El peso molecular del polímero es también importante desde el punto de vista de su influencia sobre la velocidad de biodegradación del polímero. Para un mecanismo de difusión de liberación de la droga, el polímero debe permanecer intacto hasta que toda la droga sea liberada de las micropartículas y luego degradado. La droga también puede ser liberada de las micropartículas en la medida en que el enlazador polimérico se bioerosiona. Por medio de una selección apropiada de los materiales poliméricos se puede elaborar una formulación en una micropartícula, en la cual las micropartículas resultantes exhiben tanto propiedades de liberación por difusión como propiedades de liberación por biodegradación. Esto es útil de acuerdo con patrones de liberación multifásicos.

Las micropartículas preparadas de acuerdo con la presente invención pueden incluir a un agente activo o a otro tipo de sustancia que sea liberada a partir de las micropartículas dentro del huésped. Tales agentes activos pueden incluir 1,2-benzazoles, más particularmente, 1,2-benzisoxazoles sustituidos con 3-piperidinilo y 1,2-benzisotiazoles. Los agentes activos más preferidos de esta clase son 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona ("risperidona") y 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidín-4-ona ("9-hidroxisperidona") y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La risperidona (cuyo término, como se lo utiliza aquí, tiene por objeto incluir sus sales farmacéuticamente aceptables) es la más preferida. La risperidona se puede preparar de acuerdo con

las enseñanzas de la patente estadounidense No. 4.804.663, que se incorpora aquí completamente como referencia. La 9-hidroxisperidona se puede preparar de acuerdo con las enseñanzas de la patente estadounidense No. 5.158.952, la totalidad de la cual se incorpora aquí como referencia.

5 Otros agentes biológicamente activos incluyen agentes no esteroideos antifertilidad; agentes parasimpatomiméticos; agentes psicoterapéuticos; tranquilizantes mayores tales como el clorhidrato de clorpromazina, clozapina, mesoridazina, metiapina, reserpina, tioridazina y similares; tranquilizantes menores tales como clordiazepoxida, diazepam, meprobamato, temazepam y similares; descongestionantes rinológicos; hipnóticos sedantes tales como codeína, fenobarbital, pentobarbital sódico, secobarbital sódico y similares; esteroides tales como testosterona y propionato de testosterona; sulfonamidas; agentes simpatomiméticos; vacunas; vitaminas y nutrientes tales como los aminoácidos esenciales; grasas esenciales y similares; agentes contra la malaria tales como 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, pirimetamina y similares, agentes contra la migraña tales como mazindol, fentermina y similares; agentes contra el Parkinson tales como L-dopa; antiespasmódicos tales como atropina, bromuro de metescopolamina y similares; agentes antiespasmódicos y anticolinérgicos tales como terapia biliar, digestivos, enzimas y similares; antitusivos tales como dextrometorfano, noscapina y similares; broncodilatadores; agentes cardiovasculares tales como compuestos antihipertensivos, alcaloides de la Rauwolfia, vasodilatadores coronarios, nitroglicerina, nitratos orgánicos, pentaeritritotetranitrato y similares; reemplazos de electrolitos tales como cloruro de potasio; alcaloides del ergot tales como ergotamina con y sin cafeína, alcaloides hidrogenados del ergot, dihidroergocristina metansulfato, dihidroergocornina metansulfonato, dihidroergocriptina metansulfato y combinaciones de los mismos; alcaloides tales como sulfato de atropina, Belladona, bromhidrato de hioscina y similares; analgéticos, narcóticos tales como codeína, dihidrocodiona, meperidina, morfina y similares; agentes no narcóticos tales como salicilatos, aspirina, acetaminofén, d-propoxifeno y similares; antibióticos tales como salicilatos, aspirina, acetaminofén, d-propoxifeno y similares; antibióticos tales como las cefalosporinas, cloranfenicol, gentamicina, Kanamicina A, Kanamicina B, las penicilinas, ampicilina, estreptomicina A, antimicina A, cloropamteniol, metromidazol, oxitetraciclina penicilina G, las tetracilinas, y similares, agentes contra el cáncer; anticonvulsivos tales como mefenitoina, fenobarbital, trimetadiona; antieméticos tales como tietilperazina; antihistaminas tales como clorfinazina, dimenhidrinato, difenhidramina, perfenazina, tripeleennamina y similares; agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, aspirina, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas; drogas citotóxicas tales como tiotepa; clorambucil, ciclofosfamida, melfalán, mostaza nitrogenada, metotrexato y similares; antígenos de microorganismos tales como *Neisseria gonorrhoea*, *Mycobacterium tuberculosis*, virus del Herpes (homonis, tipos 1 y 2), *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Haemophilus vaginalis*, *Streptococcus coli* del Grupo B, *Mycoplasma hominis*, *Haemophilus ducreyi*, *Granuloma inguinale*, *Lymphopathia venereum*, *Treponema pallidum*, *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella canis*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter fetus intestinalis*, *Leptospira pomona*, *Listeria monocytogenes*, *Brucilla ovis*, virus de herpes Equino 1, virus de arteritis Equina, virus IBR-IBP, virus BVD-MB, *Chlamydia psittaci*, *Trichomonas foetus*, *Toxoplasma gondii*, *Escherichia coli*, *Actinobacillus equuli*, *Salmonella abortus ovis*, *Salmonella abortus equi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium equi*, *Corynebacterium pyogenes*, *Actinobacillus seminis*, *Mycoplasma bovigenitalium*, *Aspergillus fumigatus*, *Absidia ramosa*, *Trypanosoma equiperdum*, *Babesia caballi*, *Clostridium tetani*, y similares; anticuerpos que neutralizan a los microorganismos anteriores; y enzimas tales como ribonucleasa, neuramidinasa, tripsina, glicogeno fosforilasa, deshidrogenasa láctica de esperma, hialuronidasa de esperma, adenosinatrifosfatasa, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina esterasa, amino peptidasa, tripsina, quimotripsina, amilasa, muramidasa, proteinasa acrosomal, diesterasa, ácido glutámico deshidrogenasa, ácido succínico deshidrogenasa, beta-glicofosfatasa, lipasa, ATP-asa alfa-peptato gama-glutamilo-transpeptidasa, esterol-3-beta-ol-deshidrogenasa, y DPN-di-aprorasa.

45 Otros agentes activos adecuados incluyen estrógenos tales como dietil estilbestrol, 17-beta-estradiol, estrona, etinil estradiol, mestranol, y similares; progestinas tales como noretindrona, norgestrel, etinodiol diacetato, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, dimestisterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, norgestimato, noretisterona, etisterona, melengestrol, noretinodrel y similares; y los compuestos espermicidas tales como nonilfenoxipolioxietileno glicol, cloruro de benzetonio, clorindanol y similares.

50 Aún otros agentes activos adecuados incluyen antimicóticos, antivirales, anticoagulantes, anticonvulsivos, anti-depresivos, antihistaminas, hormonas, vitaminas y minerales, agentes cardiovasculares, péptidos y proteínas, ácidos nucleicos, agentes inmunológicos, antígenos de tales organismos bacteriales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus mutans*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium leprae*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, antígenos de virus as tales como viruela, influenza A y B, sincitio respiratorio, parainfluenza, sarampión, VIH, varicela-zoster, herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, virus de papiloma, poliovirus, paperas, rabia, rubéola, virus Coxsackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B, antígenos de tales protozoos micóticos, 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*. Estos antígenos pueden estar en forma de organismos completamente muertos, péptidos, proteínas, glicoproteínas, carbohidratos, o combinaciones de los mismos.

ES 2 277 867 T3

Aún otros agentes macromoleculares bioactivos que pueden ser escogidos para incorporación incluyen, pero no se limitan a, factores de coagulación de la sangre, factores homeopáticos, citoquinas, interleuquinas, factores de estimulación de colonias, factores de crecimiento, y análogos y fragmentos de los mismos.

5 Las micropartículas se pueden mezclar por tamaño o por tipo. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no se limita al uso de tipos de micropartículas biodegradables o de otro tipo que contienen un agente activo. En una modalidad, las micropartículas se mezclan en una forma que mantenga el suministro de agente activo al paciente en una forma comportamental y/o en una forma que provea diferentes agentes activos al paciente en diferentes momentos, o una mezcla de agentes activos al mismo tiempo. Por ejemplo, antibióticos secundarios, vacunas, o cualquier agente activo deseado, ya sea en forma de una micropartícula o en forma no encapsulada convencional, se pueden
10 mezclar con un agente activo primario y ser suministrados al paciente.

Conclusión

15 Mientras que diferentes modalidades de la presente invención han sido descritas anteriormente, se debe entender que ellas han sido presentadas a manera de ejemplo únicamente, y no limitantes. La presente invención no se limita a la preparación de micropartículas de liberación controlada, ni se limita a un agente activo en particular, polímero o solvente, ni la presente invención se limita a una escala particular o tamaño de lote. La presente invención no se limita a ningún tipo o diseño de mezclador estático. Por lo tanto, la envergadura y alcance de la presente invención no se debe
20 limitar a ninguno de los ejemplos de las modalidades descritas anteriormente, sino que se debe definir únicamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar micropartículas, que comprende:

5 preparar una primera fase, comprendiendo esta primera fase a un agente activo y a un polímero;

preparar una segunda fase;

10 preparar un líquido de apagado;

bombear la primera fase y la segunda fase a través de un primer mezclador estático para formar una emulsión; y

15 hacer fluir la emulsión a través de un colector múltiple que incluye una pluralidad de mezcladores estáticos dentro del líquido de apagado con lo cual las gotitas de la emulsión forman micropartículas.

2. El método de la reivindicación 1, en donde un diámetro del primer mezclador estático es mayor que un diámetro de cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple.

20 3. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa de bombeo se lleva a cabo en donde la primera fase se bombea a una primera velocidad de flujo y la segunda fase se bombea a una segunda velocidad de flujo mayor que la primera velocidad de flujo.

25 4. El método de la reivindicación 3, en donde una relación de la segunda velocidad de flujo a la primera velocidad de flujo está entre 4:1 a 5:1.

30 5. El método de la reivindicación 3 o de la reivindicación 4, en donde la siguiente etapa se lleva a cabo haciendo fluir una porción de la velocidad total de flujo a través de cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple, en donde la velocidad total de flujo es la suma de la primera velocidad de flujo y de la segunda velocidad de flujo.

35 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple es dos.

7. El método de la reivindicación 6, en donde la porción de la velocidad total de flujo que fluye a través de cada uno de los dos mezcladores estáticos es la mitad.

40 8. El método de la reivindicación 1, en donde el primer mezclador estático comprende una pluralidad de elementos de mezcla estáticos contenidos dentro de un conducto.

9. El método de la reivindicación 8, en donde cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple comprende una pluralidad de elementos de mezcla estáticos contenidos dentro de un conducto.

45 10. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa de preparar la primera fase comprende:

disolver al agente activo en un primer solvente para formar una solución con el agente activo;

disolver al polímero en un segundo solvente para formar una solución con el polímero; y

50 mezclar la solución con el agente activo y la solución con el polímero.

11. El método de la reivindicación 10, en donde el agente activo se selecciona del grupo que consiste de risperidona, 9-hidroxisperidona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 12. El método de la reivindicación 10 o de la reivindicación 11, en donde el primer solvente es alcohol bencílico.

13. El método de la reivindicación 10, 11 ó 12, en donde el polímero es poli(d,l-láctido-co-glicólido) que tiene una proporción molar de láctido a glicólido en el rango entre 85:15 y 50:50.

60 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el segundo solvente es acetato de etilo.

65 15. El método de la reivindicación 1, que comprende además: controlar la distribución del tamaño de partícula de las micropartículas por medio del ajuste de un tiempo de residencia de la emulsión en el primer mezclador estático y en el colector múltiple para obtener una distribución predeterminada del tamaño de partícula de las micropartículas resultantes, en donde el tiempo de residencia es igual a una longitud del primer mezclador estático y el colector múltiple dividido por una velocidad promedio de la emulsión a través del primer mezclador estático y el colector múltiple y en donde el colector múltiple está en comunicación fluida con el primer mezclador estático.

ES 2 277 867 T3

16. El método de la reivindicación 15, en donde se lleva a cabo la etapa de ajuste para incrementar el tiempo de residencia, con lo cual se estrecha la distribución del tamaño de partícula.

5 17. El método de la reivindicación 15, en donde la etapa de ajuste se realiza para disminuir el tiempo de residencia, ampliando así la distribución de tamaño de partícula.

18. El método de la reivindicación 15, 16 ó 17, en donde la pluralidad de mezcladores estáticos se configura para que la emulsión fluya en forma secuencial a través de la pluralidad de mezcladores estáticos.

10 19. El método de la reivindicación 15, en donde un diámetro del primer mezclador estático es mayor que un diámetro de cada uno de la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple.

15 20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, en donde el tiempo de residencia es de tres segundos a cuatro segundos.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, en donde la etapa de ajuste se realiza por medio del cambio de la longitud del montaje de mezcla estático.

20 22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde la pluralidad de mezcladores estáticos en el colector múltiple se configuran para proveer una pluralidad de corrientes de flujo paralelas.

23. Un sistema para preparar micropartículas, que comprende:

25 una primera bomba;

una segunda bomba;

30 un primer mezclador estático en comunicación fluida con dicha primera bomba y con dicha segunda bomba, en donde dicha primera bomba se configura para bombear una fase orgánica dentro de dicho primer mezclador estático, y dicha segunda bomba se configura para bombear una fase continua dentro de dicho primer mezclador estático;

35 un colector múltiple en comunicación fluida con dicho primer mezclador estático, dicho colector múltiple comprendiendo una pluralidad de mezcladores estáticos; y

un vaso de extracción en comunicación fluida con dicho colector múltiple, en donde una descarga de dicho primer mezclador estático fluye a través de dicho colector múltiple dentro de dicho vaso de extracción.

40 24. El sistema de la reivindicación 23, en donde dicha primera bomba se configura para operar a una primera velocidad de flujo, y dicha segunda bomba se configura para operar a una segunda velocidad de flujo mayor que dicha primera velocidad de flujo.

45 25. El sistema de la reivindicación 24, en donde una proporción de dicha segunda velocidad de flujo a dicha primera velocidad de flujo está entre 4:1 y 5:1.

50 26. El sistema de la reivindicación 23, 24 ó 25, en donde un diámetro de dicho primer mezclador estático es mayor que un diámetro de cada uno de dicha pluralidad de mezcladores estáticos en dicho colector múltiple.

55 27. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en donde dicha pluralidad de mezcladores estáticos en dicho colector múltiple es dos.

28. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 27, que comprende además:

55 un primer vaso en comunicación fluida con dicha primera bomba; y

un segundo vaso en comunicación fluida con dicha segunda bomba.

60 29. El sistema de cualquiera de las reivindicaciones 23 a 28, en donde dicha pluralidad de mezcladores estáticos se configuran en paralelo o en serie.

65

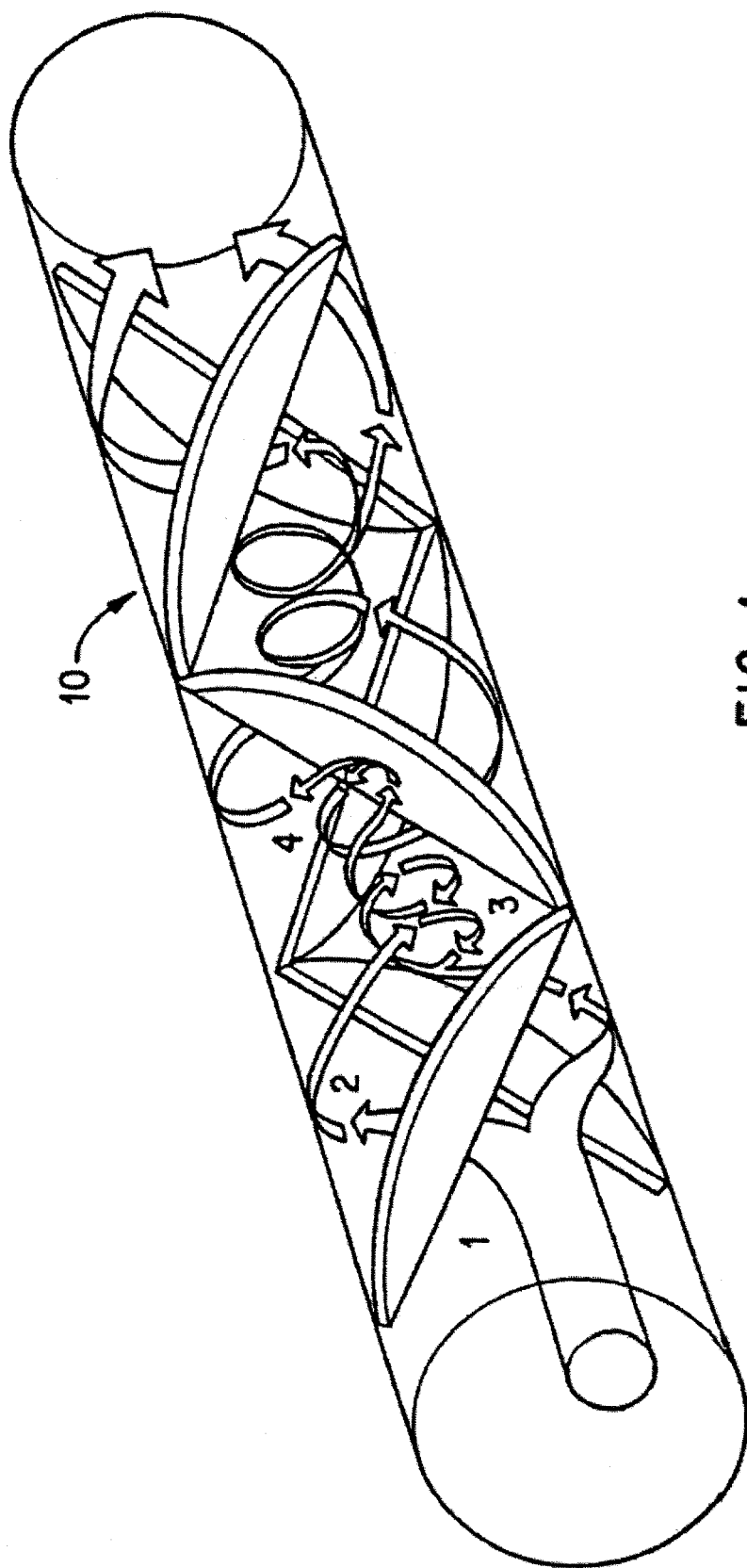


FIG. 1

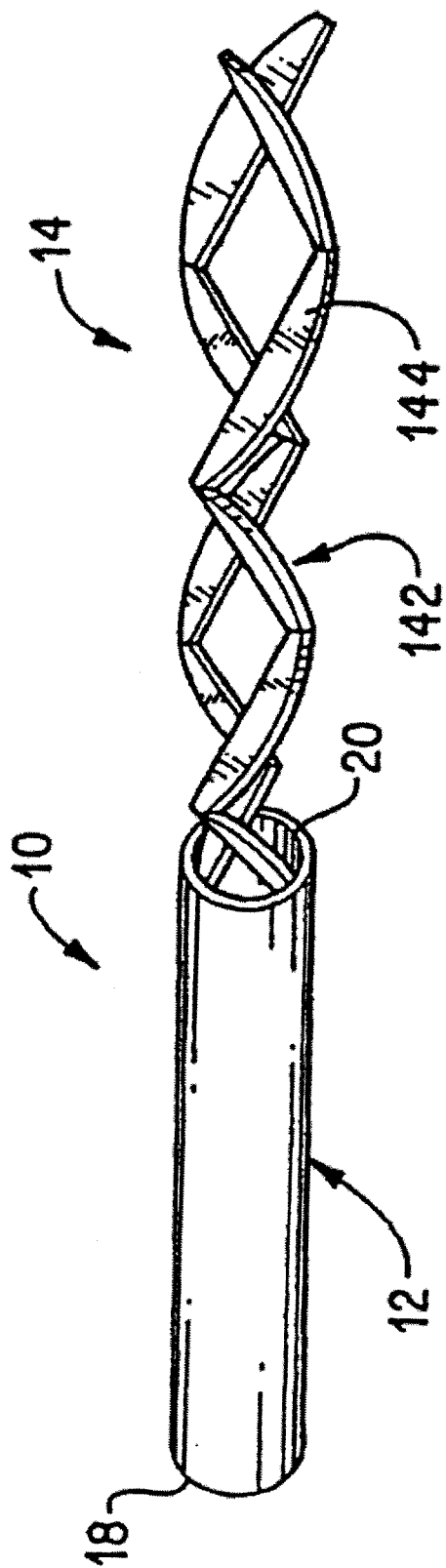


FIG. 2

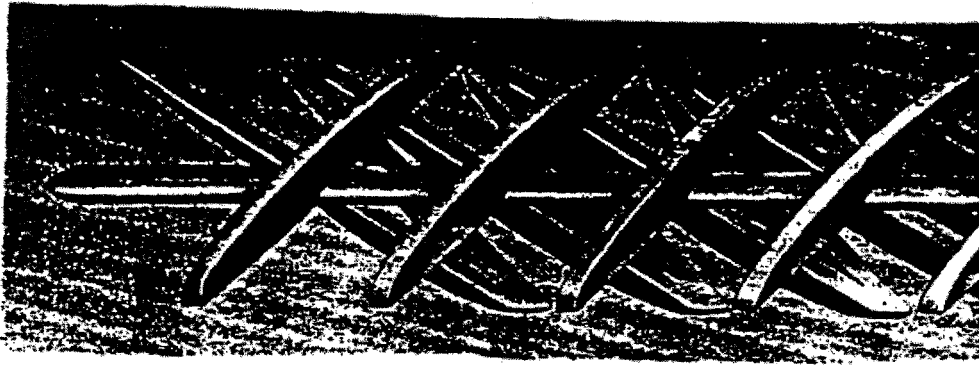


FIG. 3A



FIG. 3B



FIG. 3C

El Efecto de la Velocidad Promedio de la Emulsión sobre el Diámetro Medio de la Masa de la Distribución por Tamaño

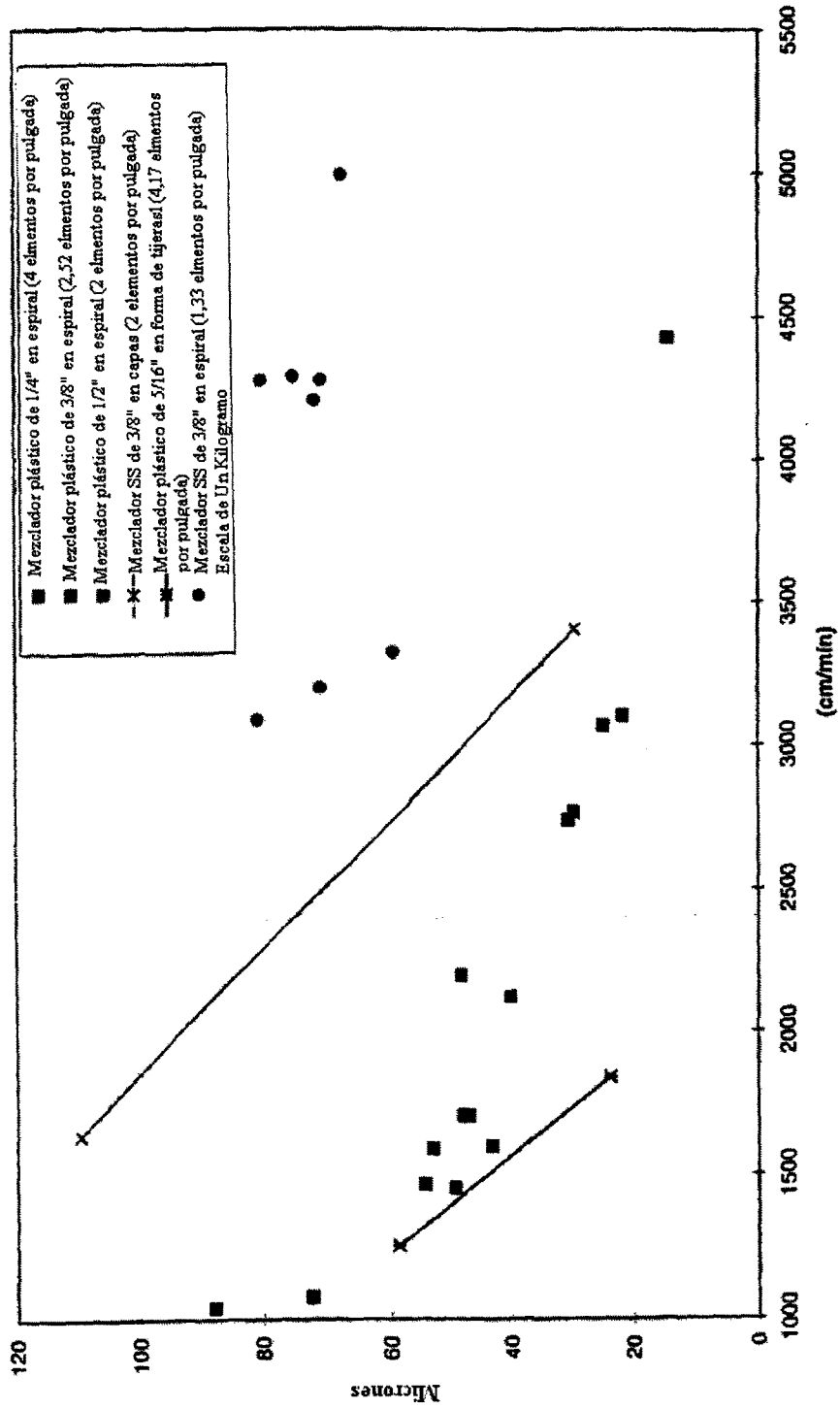


FIG. 4

**El Efecto del Tiempo de Residencia sobre el Ancho de la Distribución por Tamaño Utilizando
Diferentes Mezcladores**

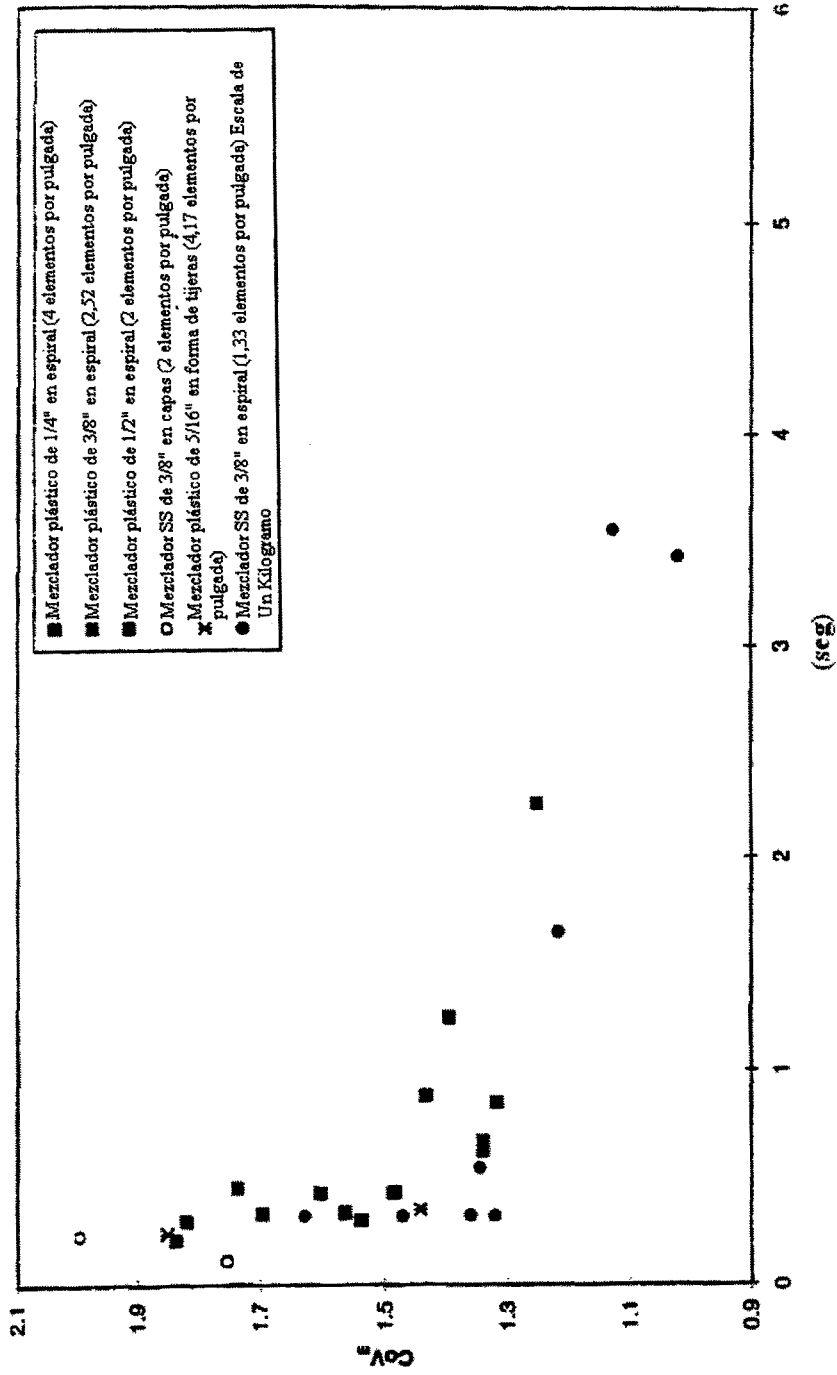


FIG. 5

El Efecto del Tiempo de Residencia de la Emulsión en el Mezclador Estático sobre la Asimetría de la Distribución por Tamaño

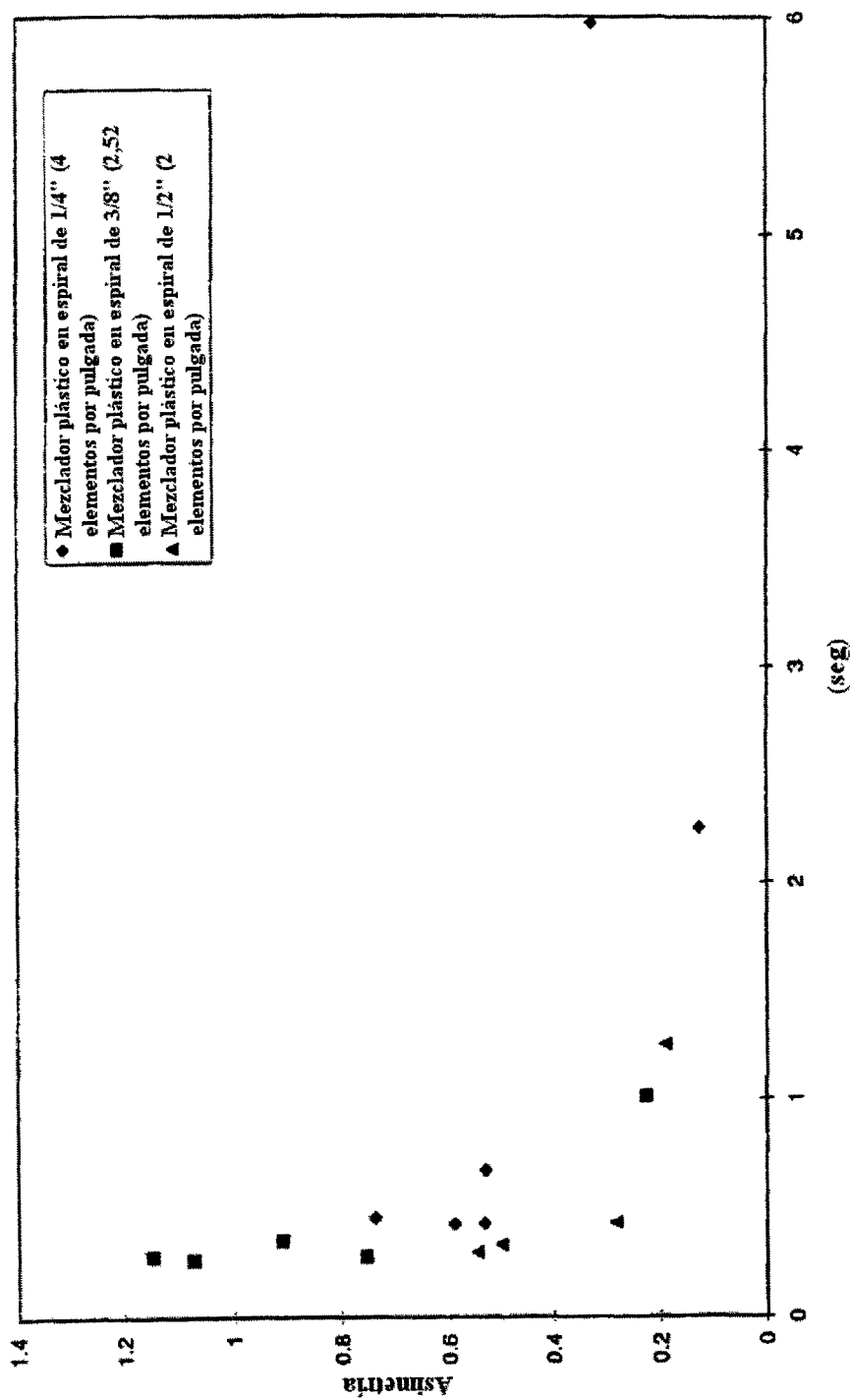


FIG. 6

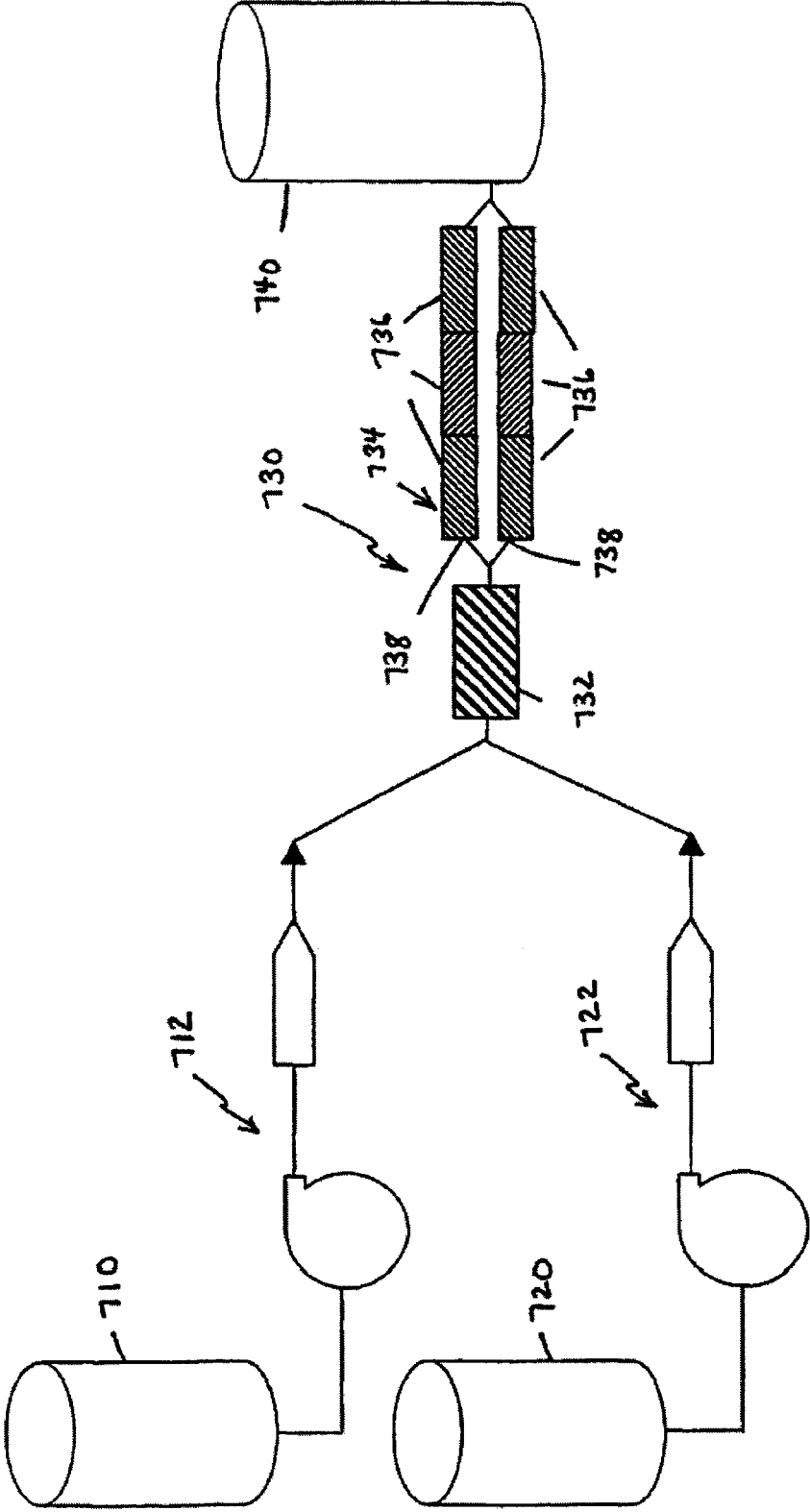


FIG. 7