

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir micropartículas revestidas con polímeros que comprende:

combinar polvo proteico y un polímero en un solvente hidrocarburo para formar una primera solución no acuosa, en donde la proteína es una molécula que comprende dos o más residuos aminoácidos unidos entre sí por un enlace péptido;

agregar la primera solución a una segunda solución, en donde la segunda solución comprende un líquido fluorocarburo y un fluorotensioactivo;

agitar las soluciones combinadas para formar una emulsión no acuosa que comprende múltiples gotículas de hidrocarburo de emulsión en el líquido fluorocarburo;

remover el solvente hidrocarburo y

remover el líquido fluorocarburo para aislar las micropartículas, en donde las micropartículas comprenden proteína encapsulada dentro de una matriz de polímero, y en donde el solvente hidrocarburo es acetato de etilo, cloroformo, tolueno, tetrahidrofurano y diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfoxido, acetona, etanol, metanol, pentano, propanol, hexano o una combinación de estos.

2. El método de la reivindicación 1, en donde cada una de las micropartículas comprenden:

(i) una estructura de núcleo y cubierta simple;

(ii) múltiples núcleos dispersos en el polímero; o

(iii) micropartículas que comprenden una combinación de estructuras de núcleo simple encapsuladas por un polímero y micropartículas que comprenden estructuras de núcleos múltiples encapsuladas por un polímero.

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el líquido fluorocarburo comprende un compuesto perfluorado C5-C18 o hidrofluoroéter; opcionalmente en donde el hidrofluoroéter comprende 4-etoxi-1,1,1,2,2,3,3,4,5,6,6,6-didecafluoro-5-(trifluorometil)hexano.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la solución de hidrocarburo se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano o una combinación de estos.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el

fluorotensioactivo comprende perfluoropoliéter-b-poli(etilenglicol)-b-perfluoropoliéter.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polímero comprende poliortoéster (POE) o en donde el polímero se selecciona del grupo que consiste en ácido poliláctico y ácido poli(láctico-co-glicólico).

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la proteína es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este, una proteína de fusión, o una proteína recombinante.

8. El método de la reivindicación 7, en donde la proteína es una proteína VEGF Trap.

9. El método de la reivindicación 7, en donde la proteína es una forma truncada de proteína VEGF Trap.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el solvente hidrocarburo se remueve mientras se agitan las soluciones combinadas para formar las micropartículas con un diámetro de 1 a 200 μm .

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el polvo proteico comprende partículas que comprenden un diámetro de 0,5 a 20 μm de proteína micronizada y/o en donde se microniza el polvo proteico mediante desecado por pulverización, secado por electroaspersión, precipitación reversible, liofilización por pulverización, microtemplado o una combinación de estos.

12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde se remueve el solvente hidrocarburo mientras que se agitan las soluciones combinadas, opcionalmente en donde el solvente hidrocarburo se remueve al vacío para endurecer las micropartículas; y/o en donde el solvente hidrocarburo se remueve mediante evaporación.

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde:

a) La emulsión es formada mediante homogeneización, sonicación, agitación, cavitación, mezcla en vórtice, o una combinación de los mismos; y/o

b) se remueve el líquido fluorocarburo mediante filtración, opcionalmente bajo vacío; y/o

c) un hidrofluoroéter se emplea como un cosolvente para extraer el hidrocarburo.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el hidrofluoroéter se usa como un cosolvente para extraer el hidrocarburo.

15. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde las micropartículas son micropartículas de liberación sostenida.

16. Las micropartículas de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde las micropartículas son micropartículas de liberación sostenida, y en donde las micropartículas están desprovistas de poros o canales en la corteza polimérica.

17. Un método para producir proteínas encapsuladas en microesferas que comprende:
combinar

(1) una fase dispersa que comprende de 1,0 a 30,0 % p/p de proteína desecada por pulverización sólida total suspendida en una solución de hidrocarburo, en donde la solución de hidrocarburo comprende de 5,0 a 35 % p/v de POE, en

(2) una fase continua para formar gotículas de emulsión de la fase dispersa, en donde la fase continua comprende una solución de fluorocarburo que comprende de 0,1 a 5,0 % p/v de fluorotensioactivo;

endurecer las gotículas de emulsión mediante la remoción de líquidos de hidrocarburo para formar proteínas encapsuladas en microesferas, en donde las proteínas encapsuladas en microesferas son proteínas encapsuladas en microesferas de liberación sostenida, en donde las proteínas encapsuladas en microesferas comprenden una corteza polimérica carente de poros o canales.

18. El método de la reivindicación 17, en donde se agita la emulsión no acuosa y se remueve la solución de hidrocarburo mediante evaporación a presión atmosférica ambiental o al vacío mientras que se agita.

19. El método de la reivindicación 18, en donde las proteínas encapsuladas en microesferas endurecidas se recuperan mediante filtración al vacío.

20. Un método para producir proteínas encapsuladas en micropartículas que comprende:

combinar una solución de hidrocarburo que comprende polvo proteico desecado por pulverización y polímero disuelto para producir una fase dispersa,

combinar la fase dispersa con una fase continua para producir gotículas de emulsión de la fase dispersa en la fase continua, en donde la fase continua comprende un líquido fluorocarburo y de 0,1 a 5,0 % p/v de un fluorotensioactivo; y

aislar las proteínas encapsuladas en micropartículas, en donde las proteínas encapsuladas en micropartículas son proteínas encapsuladas en micropartículas de liberación sostenida, en donde las proteínas encapsuladas en micropartículas comprenden una corteza polimérica carente de poros o canales.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la proteína desecada por pulverización es un anticuerpo, una proteína recombinante, una proteína de fusión o un fragmento de estos.

22. El método de la reivindicación 20, en donde la proteína es una proteína VEGF Trap o una proteína VEGF Trap truncada.

23. El método de la reivindicación 20, en donde la solución de hidrocarburo se selecciona del grupo que consiste en diclorometano, cloroformo, tolueno, acetato de etilo, tetrahidrofurano o una combinación de estos.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el líquido fluorocarburo comprende trifluorometil)bis(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil)amina.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde las proteínas encapsuladas en micropartículas se endurecen mediante la remoción de la solución de hidrocarburo con agitación por evaporación o al vacío.

26. El método de la reivindicación 25, que comprende además obtener las proteínas encapsuladas en micropartículas endurecidas.

27. Una composición farmacéutica que comprende las micropartículas de cualquiera de las reivindicaciones 16 o 20 a 26.