

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 005**

51 Int. Cl.:

A61J 3/07 (2006.01)

A61K 47/42 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2009 E 09171330 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2168557**

54 Título: **Método de producción de partículas de gelatina**

30 Prioridad:

25.09.2008 JP 2008246417

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

21.01.2014

73 Titular/es:

**NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-2, SHIMOHUZUMI 1-CHOME
IBARAKI-SHI, OSAKA 567-8680, JP**

72 Inventor/es:

**KONNO, ERIKO;
ISHIKAWA, TATSUMI y
KASAHARA, TSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 439 005 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

Método de producción de partículas de gelatina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un método de producción de partículas de gelatina usadas para la embolización en terapia embólica de cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de bazo, fibroma uterino y similares, hemostasia de arteriorragia, tratamiento de enfermedad embólica antes de cirugía y similares, que es capaz de controlar el tamaño de partículas con un aparato sencillo y un medio sencillo y adecuado para la producción de alto rendimiento.

Antecedentes de la invención

10 Actualmente se usa un tratamiento de embolización transarterial para el tratamiento del cáncer de hígado, fibroma uterino, cáncer de riñón y similares. El método de tratamiento se basa en el mecanismo en el que un agente anticancerígeno se inyecta en un tejido canceroso (mioma) usando un microcatéter, se bloquean los vasos sanguíneos que llegan al cáncer (mioma) con un material embólico a la vez que se usa un agente de contraste no iónico, de modo que se corta el suministro de nutrición al cáncer (mioma) para producir la necrosis del cáncer (mioma). Este método de tratamiento es un método de tratamiento selectivo de tejido que puede minimizar los efectos secundarios de la necrosis en células normales. Con el reciente progreso de la técnica médica, hay una demanda de materiales embólicos que tengan un tamaño de partículas en el intervalo desde tan pequeño como 40 μm hasta tan grande como 2000 μm , que tengan un tamaño de partículas uniforme y una forma uniforme, de modo que los vasos sanguíneos se puedan embolizar en posiciones tan cerca como sea posible del sitio diana para evitar la influencia adversa en la parte sana, y se pueda seleccionar un material adecuado para el tamaño de los vasos sanguíneos.

15 El documento JP-B-3879018 describe un método de producción de partículas por un método de dispersión en líquido. Para ser precisos, se disuelve una sustancia biocompatible en un buen disolvente y la disolución se añade a un mal disolvente para la sustancia biocompatible y se agita para dar una emulsión. Después, la emulsión obtenida se enfría a una temperatura no superior a la temperatura de gelificación de la sustancia biocompatible para formar las partículas de gel. Las partículas de la sustancia biocompatible se obtienen de las partículas de gel así obtenidas. Además, el documento JP-B-1-17376 describe un método de producción de partículas de gelatina esféricas por un método de dispensación en líquido. Para ser precisos, se sumerge una boquilla en un disolvente hidrófobo, la abertura de la boquilla se oscila en la dirección horizontal (movimiento pendular), y se descarga por presión la disolución de gelatina del tubo de la boquilla al disolvente hidrófobo a una temperatura no inferior a la temperatura de gelificación.

20 Como método para producir partículas de gelatina, el método de dispersión en líquido usado de forma convencional se muestra en la figura 1. De acuerdo con el método de dispersión en líquido, se alimenta una disolución acuosa de gelatina 11 a un baño de disolvente hidrófobo (en lo sucesivo baño de disolvente) 16 que contiene un disolvente hidrófobo 12 tal como aceite y similares (fig. 1A), y la mezcla se agita o dispersa con una pala de agitación 13 para dar una gota de disolución acuosa de gelatina 14 (fig. 1B), después el baño de disolvente 16 se enfría con agua fría 15 y similares (fig. 1C). Aunque el método de dispersión en líquido es conveniente, puesto que la distribución del tamaño de partículas de las partículas obtenidas es muy ancha, desde aproximadamente unos pocos μm a aproximadamente unos pocos miles de μm , el rendimiento de partículas de gelatina que tienen los tamaños de partículas deseados se hace considerablemente bajo. Lo que es más, no está disponible la clasificación completa debido a la coagulación de las sustancias incluso después de una operación de clasificación, y similares. Por lo tanto, el método no es adecuado para producir micropartículas tales como gránulos y similares.

25 Por otra, el método de dispensación en líquido descrito en el documento JP-B-1-17376 mejora el problema en el método de dispensación en líquido convencional que requiere medios de corte de la disolución de gelatina en un disolvente hidrófobo. Sin embargo, en el método descrito en el documento de patente 2 que incluye el movimiento horizontal de la boquilla, las gotas descargadas de la boquilla no se desprendían fácilmente de la misma, y el método era insuficiente para producir partículas de gelatina de 40-2000 μm de forma estable.

30 El documento US 2005/123614 describe un método para producir microcápsulas de gelatina que tienen una distribución del tamaño de partículas uniforme controlada, cuyo método se caracteriza por cargar una primera corriente durante la eyección de la primera corriente de una boquilla y vibrar la primera corriente.

Compendio de la invención

35 La presente invención se ha hecho en vista de dicha situación, y tiene como objetivo proporcionar un método de producción de partículas de gelatina, que sea capaz de producir partículas que tienen un tamaño de partículas fino deseado con un rendimiento alto, y que no requiera una operación de clasificación.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente.

55 (1) Un método de producción de partículas de gelatina, que comprende sumergir un tubo de descarga en una punta

- de boquilla de un dispensador en un disolvente hidrófobo, descargar una cantidad predeterminada de una disolución acuosa de gelatina de dicho tubo de descarga al disolvente hidrófobo, después de la descarga levantar el tubo de descarga del disolvente hidrófobo, deshidratar las gotas de la disolución acuosa de gelatina formadas en el disolvente hidrófobo usando un disolvente deshidratante, lavar las partículas de gelatina deshidratadas con un mal disolvente de las partículas de gelatina, secar las partículas de gelatina recogidas, y reticular térmicamente las partículas de gelatina secadas, en donde las gotas de la disolución acuosa de gelatina formadas en el tubo de descarga durante la descarga se desprenden del tubo de descarga durante la elevación.
- 5 (2) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde la etapa de descarga comprende descargar una disolución acuosa de gelatina contenida en un cuerpo de dispensación desde el tubo de descarga al disolvente hidrófobo mediante presión de aire, y el tamaño de partículas de las partículas de gelatina se puede controlar por la presión de aire, el desplazamiento de pistón-aguja, tiempo de descarga o diámetro del tubo de descarga de la boquilla.
- 10 (3) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde el tubo de descarga se sumerge 0,2 mm - 3 mm en el disolvente hidrófobo en la etapa de descarga.
- 15 (4) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde en la etapa de descarga, la amplitud vertical del movimiento de la boquilla es 1 - 5 mm y el número de movimientos hacia arriba y hacia abajo es 1000 ciclos o menos por minuto.
- (5) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde el disolvente hidrófobo se agita.
- 20 (6) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde en la etapa de descarga, la disolución acuosa de gelatina se descarga desde el tubo de descarga al disolvente hidrófobo con una presión no inferior a 0,001 MPa.
- (7) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde la concentración de la disolución acuosa de gelatina es 2% en peso - 20% en peso.
- 25 (8) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde la etapa de descarga se lleva a cabo usando un recipiente en el que se prepara la disolución acuosa de gelatina, una tubería para transportar la disolución acuosa de gelatina desde el recipiente al cuerpo de dispensación, un dispensador con una boquilla para descargar la disolución acuosa de gelatina en el disolvente hidrófobo, y un baño para almacenar el disolvente hidrófobo, y en cada aparato la temperatura se puede controlar para mantener la temperatura de la disolución acuosa de gelatina.
- 30 (9) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde el disolvente hidrófobo es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en aceite animal, aceite vegetal, aceite mineral, aceite de silicona, ácido graso, éster de ácido graso y un disolvente orgánico.
- (10) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde el disolvente deshidratante y el mal disolvente son cada uno al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en acetona, alcohol isopropílico, etanol, metanol, tolueno, acetato de etilo, hexano y un disolvente orgánico halogenado.
- 35 (11) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde las partículas de gelatina y el mal disolvente se separan por al menos un método seleccionado del grupo que consiste en tamizado y centrifugación.
- (12) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde las partículas de gelatina deshidratadas se secan por al menos un método seleccionado del grupo que consiste en secado por ventilación, secado a presión reducida y liofilización.
- 40 (13) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde en la etapa de reticulación térmica, la temperatura de calentamiento es 80°C - 250°C, y el tiempo de calentamiento es 0,5 h - 120 h.
- (14) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde las partículas de gelatina tienen una forma esférica.
- 45 (15) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde las partículas de gelatina después de reticulación térmica tienen un tamaño de partículas no superior a 2000 µm.
- (16) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde en la etapa de descarga, la punta de la boquilla se calienta a 20°C o superior, y el disolvente hidrófobo se puede controlar a 0°C - 60°C.
- 50 (17) El método de producción del punto (1) mencionado antes, en donde se producen una pluralidad de gotas de la disolución acuosa de gelatina repitiendo alternativamente la etapa de descarga y la etapa de elevación una pluralidad de veces.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método de producción que puede producir fácilmente un material que tiene cualquier tamaño de partículas con un alto rendimiento, usando un dispensador. En particular, se

pueden producir de forma estable partículas de gelatina de 40 μm - 2000 μm .

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A - 1C son vistas en perspectiva que explican el método convencional de dispersión en líquido.

5 La figura 2 es una vista en perspectiva que explica el método de dispensación en líquido de una realización de la presente invención.

La figura 3A muestra la constitución de un dispensador.

La figura 3B es una vista en sección de una punta de dispensador.

La figura 4 es un diagrama de flujo que explica el método de producción de una realización de la presente invención.

Las figuras 5A - 5D muestran formas de partículas de las partículas de gelatina.

10 La figura 6 muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas de gelatina preparadas en el ejemplo 1.

La figura 7 muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas de gelatina preparadas en el ejemplo 2.

La figura 8 muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas de gelatina preparadas en el ejemplo comparativo 1.

15 La figura 9 muestra la distribución del tamaño de partículas de las partículas de gelatina preparadas en el ejemplo comparativo 2.

Descripción de la invención

A continuación se explica con detalle una realización de la presente invención con referencia a los dibujos, en donde la explicación se simplifica acordando símbolos similares para los mismos elementos que en la figura 1.

20 Como se muestra en la figura 2 y las figuras 3A y 3B, una disolución acuosa de gelatina 11 en un recipiente de preparación de disolución acuosa de gelatina 20, se envía a un cuerpo de dispensación 23 por una tubería 21. Se conecta aire presurizado 22 al cuerpo 23. La disolución acuosa de gelatina 11 en el cuerpo 23 es presurizada mediante el aire presurizado 22 conectado a un controlador del dispensador 27, y se descarga desde un tubo de descarga 26 en una aguja 25 de una punta de boquilla 24 conectada a un mecanismo de descarga de líquido 30 en la parte inferior del cuerpo 23, a un disolvente hidrófobo 12 contenido en un baño de disolvente 16. Lo que es importante durante la descarga es que la disolución acuosa de gelatina sea descargada en el disolvente hidrófobo 12 cuando el tubo de descarga 26 está sumergido en el disolvente hidrófobo 12, y después la boquilla 24 se mueve hacia arriba de modo que el tubo de descarga 26 sale fuera del disolvente hidrófobo 12 y después se mueve hacia abajo dentro del disolvente hidrófobo 12 para repetir la serie de operaciones. En las figuras 3A, 3B, se usa para la explicación una boquilla de aguja para dispensar una pequeña cantidad, por ejemplo, una boquilla de aguja de polipropileno (boquillas de aguja GP 30G, 32G, fabricadas por SAN-EI TECH Ltd.). Sin embargo, la forma de la boquilla no está limitada a una boquilla de aguja.

35 Como se ha mencionado antes, la disolución acuosa de gelatina 11 se descarga cuando el tubo de descarga 26 está sumergido en el disolvente hidrófobo 12, después la boquilla 24 se levanta de modo que el tubo de descarga 26 se sacará del disolvente hidrófobo 12, de modo que la disolución acuosa de gelatina 11 descargada se pueda desenganchar de la aguja 25. Además, puesto que el tubo de descarga 26 está siempre sumergido en el disolvente hidrófobo 12 durante la descarga de la disolución acuosa de gelatina, se puede eliminar el impacto del goteo de gotas de disolución acuosa de gelatina 14 descargadas sobre la superficie del disolvente hidrófobo 12. Como resultado, se puede eliminar la deformación de las partículas de gelatina, y la formación de partículas finas que resultan de la salpicadura de las gotas que explotan. Para lograr los efectos mencionados antes, el tubo de descarga 26 se sumerge de forma conveniente una profundidad de 0,5 - 3 mm en el disolvente hidrófobo 12. Cuando la profundidad es menor de 0,5 mm, el estado de inmersión no se puede asegurar. Aunque la profundidad de la inmersión puede ser mayor, en general los movimientos verticales que superen 3 mm no son preferidos, puesto que producen una amplitud vertical inesperadamente grande. Cuando el tubo de descarga 26 se eleva del disolvente hidrófobo 12, la distancia del tubo de descarga desde la superficie del líquido no está particularmente limitada. Sin embargo, preferiblemente es 1-5 mm. Cuando la distancia desde el nivel del líquido es menor de 1 mm, no se puede asegurar la elevación. Aunque la amplitud vertical innecesariamente grande no es preferible, la distancia de elevación preferiblemente es menor de 5 mm. Cuando el disolvente hidrófobo 12 se agita usando una pala de agitación 13, se puede suprimir la adhesión mutua de las gotas de disolución acuosa de gelatina 14 formadas.

50 En general, la temperatura del disolvente hidrófobo que recibe la disolución acuosa de gelatina de las boquillas debe mantenerse a no menos de 20°C, que es la temperatura de gelificación de la gelatina. Cuando la temperatura del disolvente hidrófobo es menor que la temperatura de gelificación de la gelatina, la disolución acuosa de gelatina gelifica en la punta de la boquilla produciendo la obstrucción problemática de la boquilla. Como resultado, la disolución acuosa de gelatina no se puede descargar en una cantidad dada, y el tamaño de partículas puede variar

5 por la falta de desprendimiento suave de la disolución acuosa de gelatina de la punta de la boquilla. Por lo tanto, en una realización de la presente invención, el controlador de temperatura de la boquilla (no se muestra) se instala para calentar la punta de la boquilla incluyendo el tubo de descarga. Calentando la punta de la boquilla a no menos de la temperatura de gelificación de la disolución acuosa de gelatina de esta forma, incluso cuando la temperatura del disolvente hidrófobo es menor que la temperatura de gelificación, se puede suprimir la gelificación de la disolución acuosa de gelatina en la punta de la boquilla y la obstrucción de la boquilla y se puede evitar la variación del tamaño de partícula de las partículas de gelatina.

10 Por otra parte, cuando la temperatura del disolvente hidrófobo no es mayor que la temperatura de gelificación de la gelatina, la disolución acuosa de gelatina solidifica para prevenir la adhesión mutua de las partículas de gelatina. Por lo tanto, como una realización de la presente invención, se pueden obtener efectos superiores de prevención de la obstrucción de la boquilla y de variación del tamaño de partícula de las partículas de gelatina, así como la prevención simultánea de la adhesión mutua de las partículas de gelatina, manteniendo la temperatura del disolvente hidrófobo a una temperatura no superior a la temperatura de gelificación, y calentando la punta de la boquilla a una temperatura no inferior a la temperatura de gelificación de la disolución acuosa de gelatina. En otras palabras, el método de producción de la presente invención puede simplificar las etapas de producción de las partículas de gelatina, así como producir partículas que tienen un tamaño de partículas deseado con un rendimiento alto.

15 El tipo de gelatina al que se puede aplicar el método de producción de la presente invención no está particularmente limitado. Por ejemplo, se pueden producir partículas de gelatina derivada de huesos de ganado, piel de ganado, hueso de cerdo, piel de cerdo y similares.

20 La concentración de la disolución acuosa de gelatina es preferiblemente 2% en peso - 20% en peso, en particular preferiblemente de 5% en peso - 15% en peso. Cuando la disolución acuosa tiene una concentración menor de 2% en peso, no se pueden producir fácilmente partículas esféricas, y cuando tiene una concentración de más de 20% en peso, la disolución acuosa se hace muy viscosa, haciendo difícil la descarga.

25 La forma de las partículas de gelatina preferiblemente es tan esférica como sea posible en lugar de amorfa. Cuando las partículas de gelatina se inyectan en el vaso sanguíneo, las partículas esféricas pueden embolizar el vaso sanguíneo a una posición tan cerca como sea posible del sitio diana y también pueden reducir el dolor del paciente.

30 Para embolizar los vasos sanguíneos en posiciones tan cerca como sea posible del sitio diana y seleccionar partículas adecuadas para el tamaño para los vasos sanguíneos para evitar una influencia adversa en la parte sana, el tamaño de partículas adecuado de las partículas de gelatina está en el intervalo de 40-100 μm , 150-300 μm y 400-800 μm . Un tamaño de partículas pequeño menor de 40 μm no es preferible puesto que dichas partículas embolizan vasos sanguíneos distintos de los que están en la parte objetivo. El método de producción de la presente invención puede producir de forma conveniente partículas de gelatina que tienen los tres intervalos de tamaños de partículas mencionados antes, y también produce una distribución del tamaño de partículas definida donde todas las partículas muestran $\pm 25\%$ del tamaño de partícula central objeto de cada uno de los tres intervalos de tamaños de partículas.

35 El tamaño de partícula de las partículas de gelatina producidas por el método de la presente invención se puede controlar ajustando la presión del aire presurizado (es decir, presión de descarga), el desplazamiento del pistón-boquilla, forma de la boquilla, calibre del tubo de descarga de la boquilla, amplitud vertical, tiempo de descarga y similares. Incluso cuando la forma de la boquilla y el calibre del tubo de descarga de la boquilla son iguales, el tamaño de las partículas de gelatina se puede controlar controlando la velocidad del movimiento vertical de la boquilla (es decir, el número de movimientos hacia arriba y hacia abajo por min) y la presión de descarga. Como se muestra en la figura 3B, el pistón-aguja 28 es un pistón cilíndrico que se puede mover en dirección hacia arriba y hacia abajo y formado en el centro de un mecanismo de descarga de líquido 30. Cuando el pistón-aguja 28 se mueve hacia arriba, se absorbe una cantidad predeterminada de la disolución acuosa de gelatina 11 suministrada desde el puerto de alimentación de líquido 29, al cuerpo cilíndrico que rodea el pistón-aguja 28, y cuando el pistón-aguja 28 se mueve hacia abajo, se descarga una cantidad predeterminada de la disolución acuosa de gelatina 11 absorbida en el mismo, desde el tubo de descarga 26. En este caso, la presión para descargar la disolución acuosa de gelatina de la punta de la boquilla al disolvente hidrófobo preferiblemente no es menor de 0,001 MPa. Cuando es menor de 0,001 MPa, es difícil la descarga de la disolución acuosa de gelatina de la boquilla.

40 Un intervalo óptimo de velocidad de descarga de la disolución acuosa de gelatina depende del tamaño de partículas de las partículas de gelatina deseadas y de la concentración de la disolución acuosa de gelatina. Por ejemplo, cuando se obtienen partículas de 50 μm usando una disolución acuosa de gelatina al 5% en peso, es adecuada una velocidad de descarga de 0,001 ml. Cuando se obtienen partículas de 200 μm y partículas de 500 μm , la velocidad de descarga es aproximadamente 0,08 ml y aproximadamente 1,30 ml, respectivamente.

45 Después, una realización de la presente invención se explica en concreto por cada una de las etapas siguiendo el diagrama de flujo de la figura 4.

En el método de producción de las partículas de gelatina en una realización de la presente invención, la disolución acuosa de gelatina 11 se prepara como sigue. Primero, la gelatina se hincha en agua a aproximadamente 0°C, y se

agita en agua caliente a aproximadamente 40°C - 60°C usando un agitador, una pala agitadora, un oscilador y similar, durante aproximadamente 0,5 h - aproximadamente 1,5 h para disolver completamente la gelatina. La gelatina se puede disolver completamente en un tiempo corto mediante estos procedimientos.

5 En la etapa S1 para el suministro de la disolución acuosa de gelatina al cuerpo de dispensación 23, un recipiente 20, una tubería 21 y el cuerpo de un dispensador 23, se calientan preferiblemente a aproximadamente 40°C - 60°C. Aquí el calentamiento puede prevenir la gelificación en el aparato, permitiendo por lo tanto la descarga estable de la disolución acuosa de gelatina.

10 En la siguiente etapa S2 para la descarga de la disolución acuosa de gelatina 11 en el disolvente hidrófobo 12, la boquilla 24 se calienta preferiblemente a aproximadamente 40°C - 60°C. Aquí el calentamiento puede prevenir la gelificación de la disolución acuosa de gelatina 11, permitiendo así la descarga de una cantidad dada de la disolución acuosa de gelatina de forma continua y durante un tiempo prolongado.

15 En la etapa S3 para elevar el tubo de descarga 26, el tubo de descarga 26 sumergido en el disolvente hidrófobo 12 se levanta del disolvente hidrófobo 12. En la etapa de descarga, la disolución acuosa de gelatina descargada está unida a la punta del tubo de descarga 26. Cuando el tubo de descarga 26 con la disolución acuosa de gelatina unida al mismo se levanta, la disolución acuosa de gelatina unida al tubo de descarga 26 pasa a través de la interfase entre el disolvente hidrófobo 12 y el aire. Como resultado, la disolución acuosa de gelatina se desprende del mismo y gotea en el disolvente hidrófobo 12 para formar la gota de disolución acuosa de gelatina 14. Después, el tubo de descarga 26 se mueve hacia abajo y realiza el siguiente ciclo de descarga.

20 La temperatura del disolvente hidrófobo 12 preferiblemente es 0°C - 60°C. En particular, la temperatura más preferiblemente no es mayor que la temperatura de gelificación de la disolución acuosa de gelatina 11. Fijando la temperatura del disolvente hidrófobo 12 a una temperatura no superior a la temperatura de gelificación, la gota 14 de la disolución acuosa de gelatina solidifica antes, se puede suprimir la colisión de partículas y la deformación o separación de partículas debido a la fuerza de cizalladura durante la agitación del disolvente. Además, también se pueden prevenir la adhesión mutua y coagulación de las gotas de la disolución acuosa de gelatina 14. El disolvente hidrófobo puede ser cualquiera con la condición de que sea farmacéuticamente aceptable y, por ejemplo, se puede usar aceite vegetal tal como aceite de oliva y similares, ácido graso tal como ácido oleico y similares, éster de ácido graso tal como triglicérido caprílico y similares, disolventes hidrocarbonados tales como hexano y similares, aceite animal, aceite mineral, aceite de silicona y similares. De estos se prefieren el aceite de oliva y triglicérido caprílico que es un éster de ácido graso que resiste la oxidación.

30 En la etapa S4 para la deshidratación de la gota de disolución acuosa de gelatina 14, se añade un disolvente deshidratante a una temperatura no superior a la temperatura de gelificación, para separar el agua en las gotas de disolución acuosa de gelatina 14, de modo que la gota de disolución acuosa de gelatina 14 no se disolverá. Por lo tanto, preferiblemente se pone en contacto el disolvente deshidratante con la gota de disolución acuosa de gelatina 14 durante aproximadamente 15 min o más. La temperatura del disolvente deshidratante es en particular preferiblemente no superior a la temperatura de gelificación de la gelatina. Mediante la deshidratación de la gota de disolución acuosa de gelatina 14 de esta forma, se puede prevenir la coagulación de las partículas de gelatina 31 formadas y se hace posible la reticulación uniforme en la última etapa. Como disolvente deshidratante, por ejemplo, se pueden usar disolventes cetónicos tales como acetona y similares, disolventes alcohólicos tales como alcohol isopropílico y similares, disolventes ésteres tales como acetato de etilo y similares, disolventes hidrocarbonados tales como tolueno, hexano y similares, disolventes halogenados tales como dicloroetano y similares.

45 En la etapa S5 para lavar las partículas de gelatina 31, las partículas de gelatina 31 se lavan con un mal disolvente en el que las partículas de gelatina 31 no se disuelven. El mal disolvente se usa preferiblemente a una temperatura no superior a la temperatura de gelificación de la gelatina. Mediante el lavado de acuerdo con un método de tamizado y centrifugación, las partículas de gelatina 31 y el mal disolvente se pueden separar. Como mal disolvente en el que no se disuelve la gota de disolución acuosa de gelatina se pueden usar, por ejemplo, disolventes cetónicos tales como acetona y similares, disolventes alcohólicos tales como alcohol isopropílico y similares, disolventes ésteres tales como acetato de etilo y similares, disolventes hidrocarbonados tales como tolueno, hexano y similares y disolventes halogenados tales como dicloroetano y similares. En la etapa de lavado S5, el lavado de aproximadamente 2-15 g de partículas de gelatina 31 durante 15-30 min usando aproximadamente 200-300 ml de un disolvente, es un ciclo y este ciclo se repite preferiblemente 4-6 veces. Usando una pala agitadora, oscilador, máquina de lavado de ultrasonidos y similares, se puede realizar el lavado de forma más eficaz.

50 En la etapa S6 para secar las partículas de gelatina 31, el disolvente de lavado unido a la gelatina y el agua en las partículas de gelatina 31 se separan a una temperatura a la que las partículas de gelatina 31 no se disuelven, y se pueden usar diferentes métodos tales como secado por ventilación, secado a presión reducida, liofilización y similares. Por ejemplo, se prefiere el secado a 5°C - 25°C durante aproximadamente 12 h o más, y se prefiere en particular el secado a presión reducida.

En la etapa S7, para la reticulación de las partículas de gelatina 31, las partículas de gelatina 31 se calientan a 80°C - 250°C durante 0,5 h - 120 h. Las condiciones de calentamiento se determinan de acuerdo con el tiempo necesario para descomponer completamente las partículas de gelatina en los vasos sanguíneos; en otras palabras, el tiempo

para la embolización de los vasos sanguíneos con las partículas de gelatina 31 hasta la reapertura del flujo sanguíneo. Además, el tiempo de calentamiento depende de la temperatura de calentamiento. Para la necrosis de tumores (cáncer), en general se requieren 2-3 días de embolización del vaso sanguíneo. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el periodo de descomposición de las partículas de gelatina 31 se establece en 3-7 días, las condiciones de reticulación térmica preferiblemente son calentamiento a 100°C - 180°C durante no menos de 1 h y no más de 24 h. Para evitar inconvenientes tales como la oxidación de las partículas de gelatina 31 y similares, la etapa de reticulación S7 preferiblemente se lleva a cabo a presión reducida o en atmósfera de gas inerte.

El método de producción de la presente realización es particularmente adecuado para producir partículas de gelatina no porosas. Cuando se usan partículas de gelatina porosas, las partículas de gelatina se pueden separar parcialmente para formar partículas finas durante la descomposición en los vasos sanguíneos, y dichas partículas finas pueden ser transportadas por el flujo sanguíneo a la embolización de vasos sanguíneos distintos de la parte objetivo. En cambio, las partículas de gelatina no porosas se disuelven gradualmente desde el contorno exterior de las partículas de gelatina. Por lo tanto, la posibilidad de desarrollar dichas finas partículas es ventajosamente bajo.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle por referencia a los ejemplo, que no deben considerarse limitantes.

Ejemplo 1

Se añadió aceite de oliva (aproximadamente 100 ml) a un baño de disolvente, y se colocó un tubo de descarga del dispensador de modo que estaba sumergido aproximadamente 1 mm en el aceite de oliva. Se hinchó gelatina (2 g) por adelantado en agua fría (aproximadamente 18 ml) durante 30 min, y la gelatina hinchada se disolvió en agua caliente a 40-50°C mientras se calentaba durante aproximadamente 1 h para dar una disolución acuosa de gelatina. La disolución acuosa de gelatina preparada se desespumó y se cargó en el cuerpo de un dispensador (741MD-SS, fabricado por SAN-EI TECH Ltd.). El cuerpo se presurizó con aire presurizado a 0,01 MPa y la disolución acuosa de gelatina se descargó desde una boquilla de aguja de polipropileno (diámetro interno 0,10 mm, boquilla de aguja GP 32G, fabricada por SAN-EI TECH Ltd.) al aceite de oliva mientras la boquilla de aguja vibraba con una amplitud hacia arriba y abajo de aproximadamente 3 mm a través de la superficie del aceite de oliva. En este caso, la disolución acuosa de gelatina se descargó en una cantidad dada del tubo de descarga sumergido en el aceite de oliva y, cuando el tubo de descarga se levantó del aceite de oliva, la disolución acuosa de gelatina descargada se desprendió del tubo de descarga y se dispersó en el aceite de oliva. El tubo de descarga, una vez levantado, se sumergió en el aceite de oliva otra vez durante la siguiente acción de descarga. Esta serie de etapas (inmersión - descarga - elevación) se realizaron a una velocidad de 400 veces/min en el ejemplo 1. Durante estas etapas, el aceite de oliva se agitó. Mediante la agitación del aceite de oliva, las gotas de la disolución acuosa de gelatina descargada podían ser dispersadas por cada gota sin formar sedimentos en el aceite de oliva. Después, el aceite de oliva se enfrió desde el contorno con agua fría, de modo que las gotas de disolución acuosa de gelatina formadas en el aceite de oliva solidificaron por el enfriamiento. Después, se añadió acetona enfriada con hielo al aceite de oliva para deshidratar las gotas de la disolución acuosa de gelatina, de modo que se obtuvieron las partículas de gelatina. Las partículas de gelatina obtenidas se separaron y lavaron con acetona enfriada con hielo para dar partículas de gelatina sin aceite de oliva residual. Después, las partículas de gelatina se secaron a vacío durante 12 - 24 h, y se sometieron secuencialmente a reticulación térmica a presión reducida a 140°C durante 24 h, para dar las partículas de gelatina insolubles en agua.

Ejemplo 2

Usando aparatos y condiciones similares a los del ejemplo 1 excepto que el interior del cuerpo se presurizó con aire presurizado a 0,30 MPa y se usó una boquilla de aguja de polipropileno (diámetro interno 0,20 mm), se prepararon partículas de gelatina insolubles en agua.

Ejemplo comparativo 1

Se añadió aceite de oliva (aproximadamente 700 ml) a un matraz en posición vertical de 1000 ml, y se colocó una pala agitadora. Se hinchó gelatina (2 g) por adelantado en agua fría (aproximadamente 18 ml) durante 30 min, y la gelatina hinchada se disolvió en agua caliente a 40-50°C mientras se calentaba durante aproximadamente 1 h para dar una disolución acuosa de gelatina. La pala agitadora se rotó a 200 rpm para agitar el aceite de oliva, durante lo cual se añadieron 20 g de disolución acuosa de gelatina usando un embudo de adición. La mezcla se agitó sucesivamente durante aproximadamente 10-30 min para dar gotas de disolución acuosa de gelatina. Después, el aceite de oliva se enfrió desde el contorno con agua fría, de modo que las gotas de disolución acuosa de gelatina formadas en el aceite de oliva solidificaron por enfriamiento. Después, se añadió acetona enfriada con hielo al aceite de oliva para deshidratar las gotas de la disolución acuosa de gelatina, de modo que se obtuvieron las partículas de gelatina. Las partículas de gelatina obtenidas se separaron y lavaron con acetona enfriada con hielo para dar partículas de gelatina sin aceite de oliva residual. Después, las partículas de gelatina se secaron a vacío durante 12 - 24 h, y se sometieron secuencialmente a reticulación térmica a presión reducida a 140°C durante 24 h, para dar las partículas de gelatina insolubles en agua.

Ejemplo comparativo 2

5 Se añadió aceite de oliva (700 ml) a un matraz en posición vertical de 1000 ml, y se colocó una pala agitadora. Se hinchó gelatina (2 g) por adelantado en agua fría (aproximadamente 11 ml) durante 30 min, y la gelatina hinchada se disolvió en agua caliente a 40-50°C mientras se calentaba durante aproximadamente 1 h para dar una disolución acuosa de gelatina. La pala agitadora se rotó a 100 rpm para agitar el aceite de oliva, durante lo cual se añadieron 13 g de disolución acuosa de gelatina usando un embudo de adición. La mezcla se agitó sucesivamente durante aproximadamente 10-30 min para dar gotas de disolución acuosa de gelatina. En lo sucesivo se siguió el ejemplo comparativo 1 para dar partículas de gelatina insolubles en agua.

10 Los resultados de medición y los resultados de evaluación de las partículas de gelatina insolubles en agua obtenidas en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2, se explican a continuación.

Forma de las partículas

15 Las partículas de gelatina insolubles en agua obtenidas en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2, se observaron con un microscopio con un aumento de 100 veces y los resultados se muestran en las figuras 5A-D. La figura 5A muestra la forma de las partículas de las partículas de gelatina preparadas por el método del ejemplo 1, la figura 5B muestra la forma de las partículas de las partículas de gelatina preparadas por el método del ejemplo 2, la figura 5C muestra la forma de las partículas de las partículas de gelatina preparadas por el ejemplo comparativo 1, y la figura 5D muestra la forma de las partículas de las partículas de gelatina preparadas por el ejemplo comparativo 2. A partir de la figura 5, se confirmó que todas las partículas de gelatina eran aproximadamente esféricas.

Distribución del tamaño de partículas

20 El tamaño de partículas de las partículas de gelatina obtenidas en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2, se midió para 100 partículas por cada ejemplo con un microscopio. La distribución del tamaño de partículas se muestra en las figura 6-figura 9. Las figuras 6, 7, 8 y 9 corresponden al ejemplo 1, ejemplo 2, ejemplo comparativo 1 y ejemplo comparativo 2, respectivamente. El eje horizontal en las figuras muestra el tamaño de partículas y el eje vertical muestra la frecuencia (%) de las partículas que tienen el tamaño de partícula correspondiente. Por ejemplo, una frecuencia de 6% en el tamaño de partícula de 50 µm significa que 6 partículas en 100 partículas tienen un tamaño de partícula de 50 µm. Como se muestra en las figuras 8 y 9, en las partículas obtenidas en los ejemplos comparativos 1 y 2, el intervalo del tamaño de partículas era ancho desde unos pocos µm a varios miles de µm. Por otra parte, como se muestra en las figuras 6 y 7, las partículas obtenidas en los ejemplos 1 y 2 mostraron una distribución del tamaño de partículas extremadamente definida.

30 Rendimiento de las partículas

Las partículas de gelatina obtenidas en los ejemplos 1 y 2 y los ejemplos comparativos 1 y 2, se clasificaron usando tamices con aberturas de 600, 425, 250, 150, 106 y 53 µm, y el rendimiento se calculó midiendo el peso de las partículas con el tamaño de partículas objetivo y que quedaban en los tamices. Los resultados se muestran en la tabla 1.

35 Tabla 1

	Tamaño de partícula objetivo	Rendimiento
Ejemplo 1	150-200 µm	86%
Ejemplo 2	425-500 µm	90%
Ejemplo comparativo 1	150-200 µm	38%
Ejemplo comparativo 2	425-500 µm	30%

40 A partir de los resultados de la tabla 1, en los ejemplos comparativos 1 y 2, las partículas de gelatina en el intervalo objetivo de tamaño de partículas, mostraron un rendimiento bajo no superior a 40% de las partículas totales. En cambio, en el ejemplo 1, 86% de todas las partículas mostraron un intervalo estrecho de 150 µm - 200 µm, incluso en las partículas que tenían un diámetro pequeño de 150 - 200 µm. Además, en las partículas de aproximadamente 500 µm, 90% de todas las partículas mostró un intervalo estrecho de 425 µm - 500 µm, y además mostró características de distribución del tamaño de partículas definido.

Números de referencia

- 11 disolución acuosa de gelatina
- 45 12 disolvente hidrófobo
- 13 pala agitadora
- 14 gota de disolución acuosa de gelatina

- 15 agua de enfriamiento
 - 16 baño de disolvente
 - 20 recipiente para preparar la disolución acuosa de gelatina
 - 21 tubería
 - 5 22 aire presurizado
 - 23 cuerpo de dispensación
 - 24 boquilla
 - 25 aguja
 - 26 tubo de descarga
 - 10 27 controlador del dispensador
 - 28 pistón-aguja
 - 29 puerto de alimentación de líquido
 - 30 mecanismo de descarga de líquido
 - 31 partículas de gelatina
- 15

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método de producción de partículas de gelatina, que comprende sumergir un tubo de descarga en una punta de boquilla de un dispensador en un disolvente hidrófobo, descargar una cantidad predeterminada de una disolución acuosa de gelatina desde dicho tubo de descarga al disolvente hidrófobo, después de la descarga levantar el tubo de descarga del disolvente hidrófobo, deshidratar las gotas de la disolución acuosa de gelatina formadas en el disolvente hidrófobo usando un disolvente deshidratante, lavar las partículas de gelatina deshidratadas con un mal disolvente de las partículas de gelatina, secar las partículas de gelatina recogidas, y reticular térmicamente las partículas de gelatina secadas, en donde las gotas de la disolución acuosa de gelatina formadas en el tubo de descarga durante la descarga se desprenden del tubo de descarga durante la elevación.
- 5
- 2.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde la etapa de descarga comprende descargar una disolución acuosa de gelatina contenida en un cuerpo de dispensación desde el tubo de descarga al disolvente hidrófobo mediante presión de aire, y el tamaño de partícula de las partículas de gelatina se puede controlar por la presión de aire, el desplazamiento de pistón-aguja, tiempo de descarga o diámetro del tubo de descarga de la boquilla.
- 10
- 3.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde el tubo de descarga se sumerge 0,2 mm - 3 mm en el disolvente hidrófobo en la etapa de descarga.
- 15
- 4.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde en la etapa de descarga, la amplitud vertical del movimiento de la boquilla es 1 - 5 mm y el número de movimientos hacia arriba y hacia abajo es 1000 ciclos o menos por minuto.
- 20
- 5.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde el disolvente hidrófobo se agita.
- 6.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde en la etapa de descarga, la disolución acuosa de gelatina se descarga desde el tubo de descarga al disolvente hidrófobo con una presión no inferior a 0,001 MPa.
- 7.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde la concentración de la disolución acuosa de gelatina es 2% en peso - 20% en peso.
- 25
- 8.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde la etapa de descarga se lleva a cabo usando un recipiente en el que se prepara la disolución acuosa de gelatina, una tubería para transportar la disolución acuosa de gelatina desde el recipiente al cuerpo de dispensación, un dispensador con una boquilla para descargar la disolución acuosa de gelatina en el disolvente hidrófobo, y un baño para almacenar el disolvente hidrófobo, y en cada aparato la temperatura se puede controlar para mantener la temperatura de la disolución acuosa de gelatina.
- 30
- 9.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde el disolvente hidrófobo es al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en aceite animal, aceite vegetal, aceite mineral, aceite de silicona, ácido graso, éster de ácido graso y un disolvente orgánico.
- 10.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde el disolvente deshidratante y el mal disolvente son cada uno al menos un tipo seleccionado del grupo que consiste en acetona, alcohol isopropílico, etanol, metanol, tolueno, acetato de etilo, hexano y un disolvente orgánico halogenado.
- 35
- 11.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde las partículas de gelatina y el mal disolvente se separan por al menos un método seleccionado del grupo que consiste en tamizado y centrifugación.
- 12.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde las partículas de gelatina deshidratadas se secan por al menos un método seleccionado del grupo que consiste en secado por ventilación, secado a presión reducida y liofilización.
- 40
- 13.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde en la etapa de reticulación térmica, la temperatura de calentamiento es 80°C - 250°C, y el tiempo de calentamiento es 0,5 h - 120 h.
- 14.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde las partículas de gelatina tienen una forma esférica.
- 15.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde las partículas de gelatina después de reticulación térmica tienen un tamaño de partículas no superior a 2000 µm.
- 45
- 16.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde en la etapa de descarga, la punta de la boquilla se calienta a 20°C o superior, y el disolvente hidrófobo se puede controlar a 0°C - 60°C.
- 17.- El método de producción de la reivindicación 1, en donde se producen una pluralidad de gotas de la disolución acuosa de gelatina repitiendo alternativamente la etapa de descarga y la etapa de elevación una pluralidad de veces.
- 50

Fig.1A

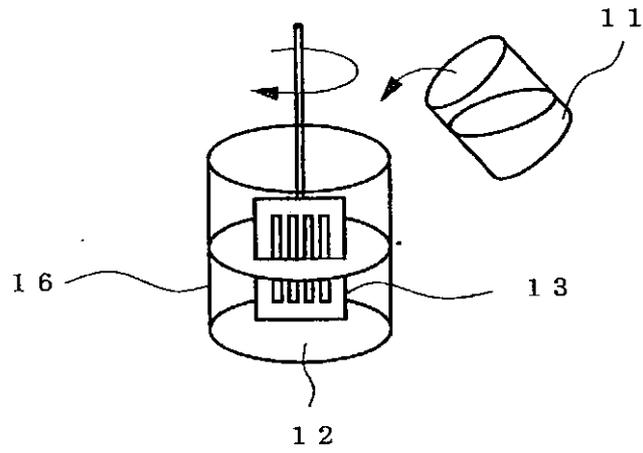


Fig.1B

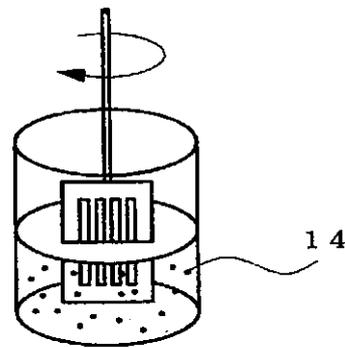


Fig.1C

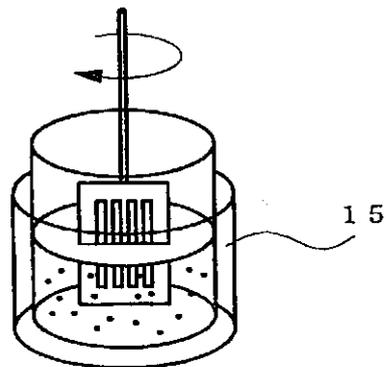


Fig.2

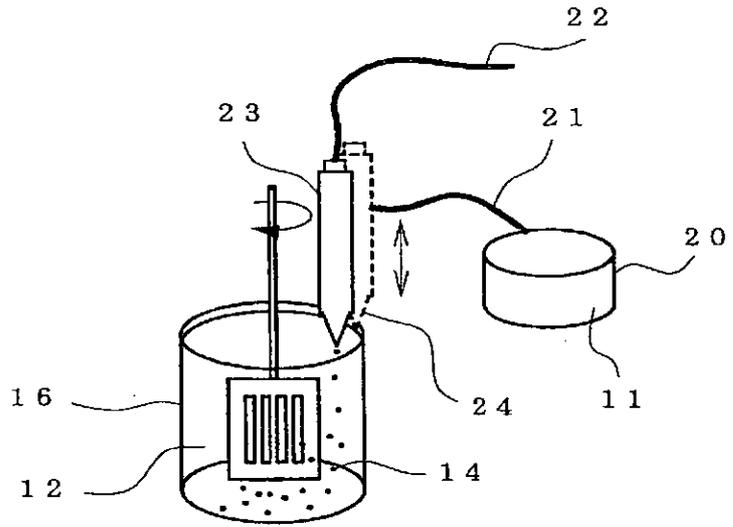


Fig.3A

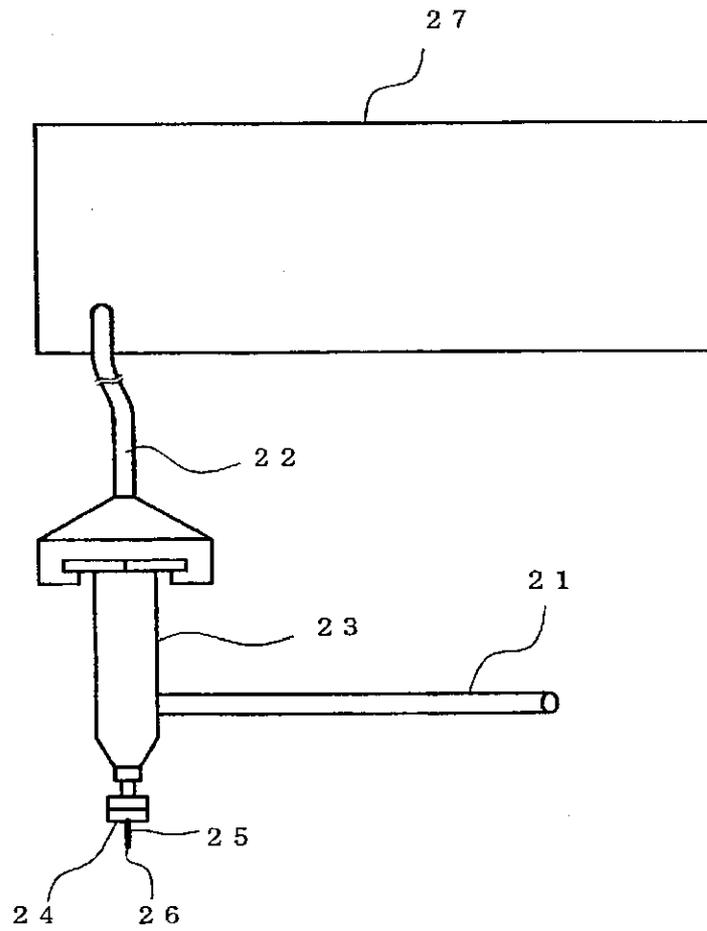


Fig.3B

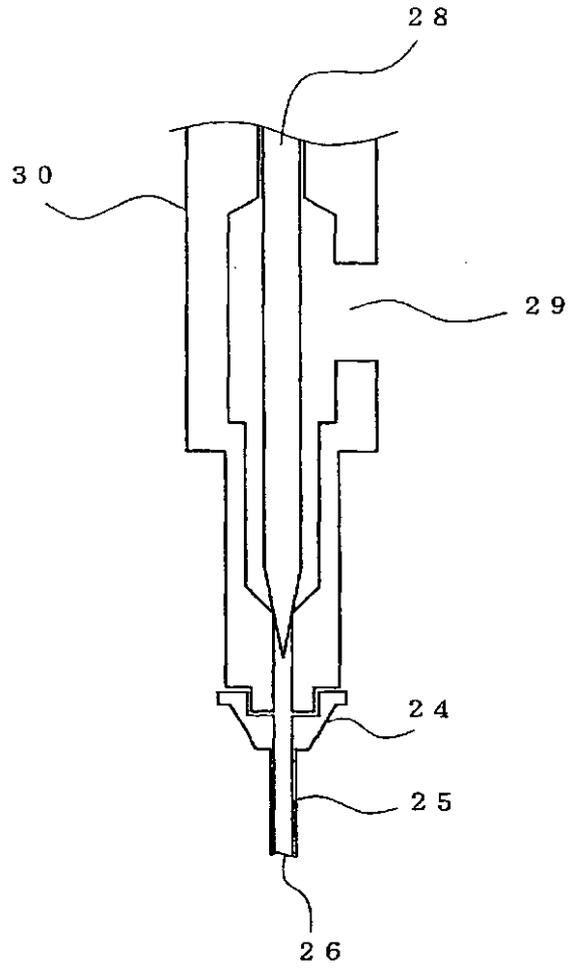


Fig.4

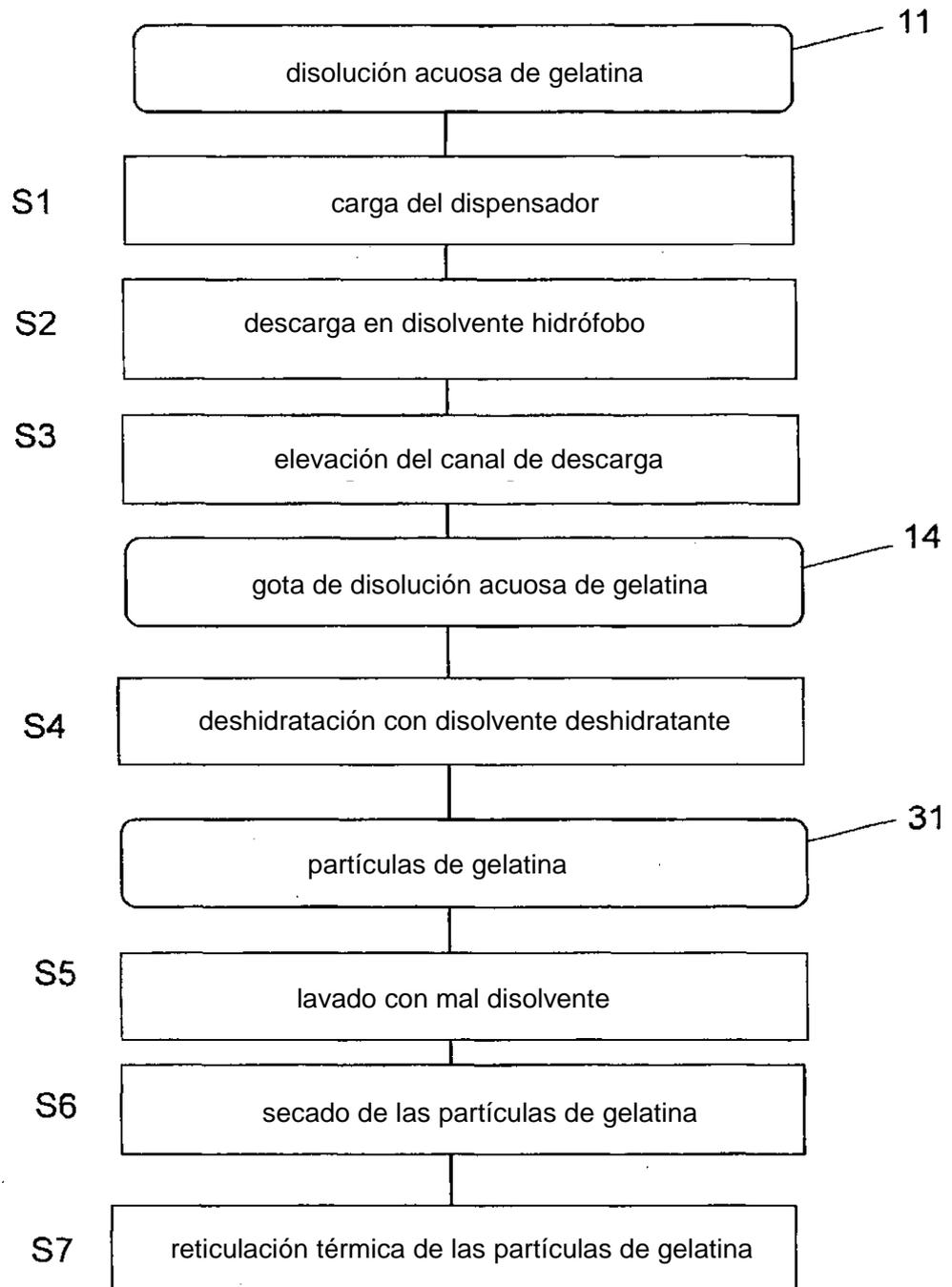


Fig.5A

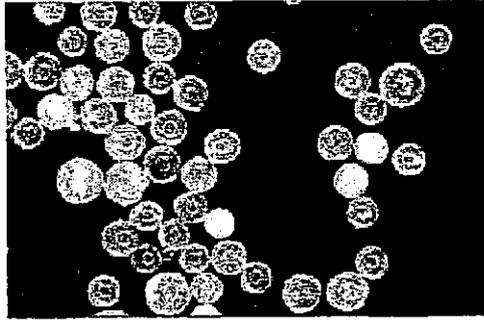


Fig.5B

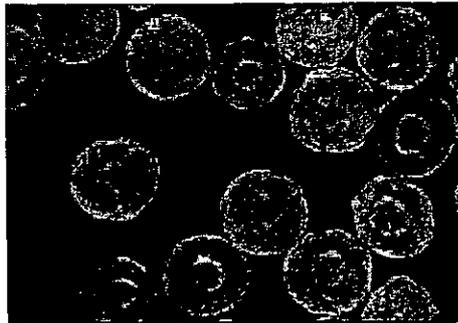


Fig.5C

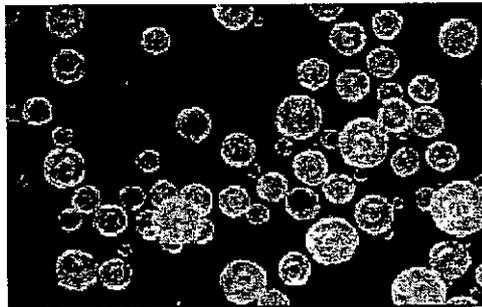


Fig.5D

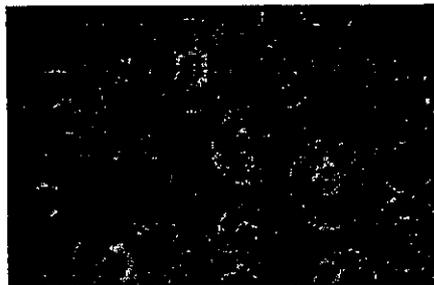


Fig.6

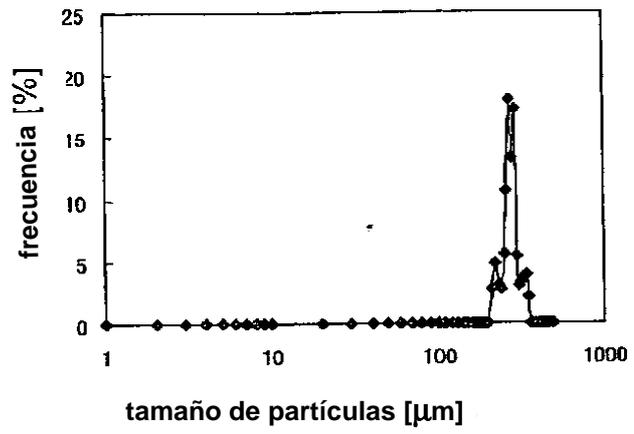


Fig.7

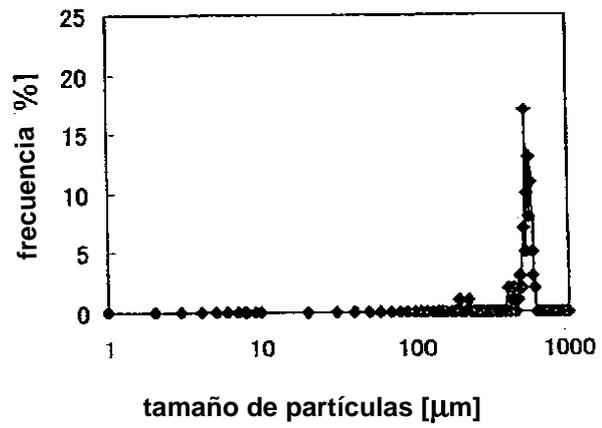


Fig.8

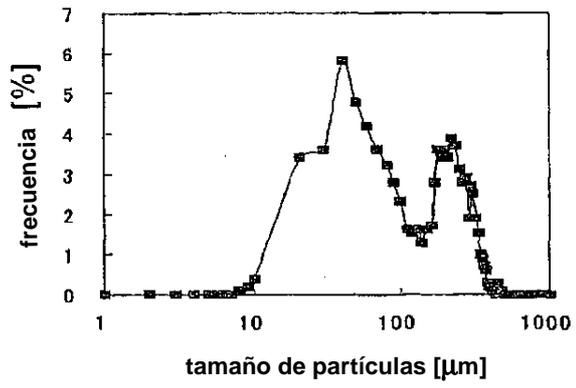


Fig.9

