

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 471 216**

51 Int. Cl.:

B01J 2/08 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009** **E 09784609 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014** **EP 2293867**

54 Título: **Dispositivo y método para la fabricación de perlas sólidas**

30 Prioridad:

16.06.2008 GB 0810990

08.01.2009 GB 0900264

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

25.06.2014

73 Titular/es:

Q CHIP LIMITED (100.0%)

36A Park Place

Cardiff CF10 3BB, GB

72 Inventor/es:

PALMER, DANIEL;

CALDER, RICHARD y

SHADICK, OWEN

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 471 216 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).

Dispositivo y método para la fabricación de perlas sólidas**Descripción**

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un dispositivo microfluídico para la fabricación de perlas sólidas (normalmente, pero no de manera limitante, las perlas poliméricas que contienen alguna forma de un agente farmacéuticamente activo) y un método para fabricar dichas perlas.
- 10 **[0002]** Se conocen multitud de métodos para la fabricación de perlas poliméricas pequeñas con alguna forma de un agente farmacéuticamente activo. Estas perlas se emplean, especialmente, pero no de manera limitante, para la administración parenteral de liberación controlada del agente activo en el cuerpo humano o animal. Las áreas terapéuticas ilustrativas en la que la administración parenteral de liberación controlada puede ser aplicable particularmente incluye, por ejemplo, tratamiento de fertilidad, terapia hormonal; terapia proteica, tratamientos para infecciones (antibióticos y antifúngicos), terapia oncológica, tratamiento para el dolor post - operatorio, tratamiento para el dolor crónico, vacunación / inmunización, tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, e inmunodepresión. Las ventajas de la administración parenteral de liberación controlada en estas y otras áreas terapéuticas están bien documentadas y pueden incluir, por ejemplo, una o mas de las siguientes: mejora de la respuesta terapéutica; seguridad mejorada (dado que, en comparación con las formas de dosificación parenteral convencional, se necesitan menos fármacos y el fármaco puede dirigirse *in vivo* al sitio, evitando los niveles sistémicos elevados); y a la adaptabilidad del paciente mejorada (con la posibilidad de disminuir la frecuencia de dosificación y de simplificar los regímenes de dosificación). Normalmente, las perlas poliméricas pueden emplearse para efectuar una liberación controlada de un agente terapéutico durante meses.
- 15 **[0003]** La mayoría de métodos de fabricación de perlas poliméricas para terapéuticos utilizan soluciones o mezclas de polímeros y agentes activos para hacer gotas líquidas a partir de las cuales se fabrican las perlas sólidas. Pueden emplearse numerosas técnicas para generar gotas líquidas, como agitar la solución / mezcla o mezclarla estáticamente. Estas técnicas generan perlas con un amplio rango de tamaños. Otras técnicas incluyen la formación mediante goteo o spray, que también puede dar lugar a la producción de perlas con un amplio rango de tamaños. Las gotas líquidas generadas por estos métodos pueden tratarse a continuación para eliminar el disolvente. Esto se logra normalmente mezclando las gotas con grandes cantidades de antidisolvente o por evaporación. Esto también puede dar lugar a cantidades relativamente grandes de residuos de disolvente en las perlas sólidas y también pueden dar lugar a la generación de perlas con un amplio rango de tamaños.
- 20 **[0004]** La patente WO 2008 / 040959 describe un método para realizar perlas fundibles para su uso en reacciones para la amplificación y / o síntesis de un polinucleótido, como las reacciones PCR. También se describe un dispositivo para utilizar en dichos métodos.
- 25 **[0005]** La patente WO 01 / 81566 presenta un método por cromatografía no HPLC para purificar un polinucleótido diana, que puede incluir, opcionalmente, el uso de perlas.
- 30 **[0006]** La presente invención también se dirige a resolver uno o más de los problemas anteriormente mencionados.
- 35 **[0007]** Según un primer aspecto de la presente invención, se presenta un dispositivo microfluídico que comprende:
- 40 un conducto del fluido portador para la distribución de un fluido portador;
- un conducto del fluido funcional para la distribución de un fluido funcional inmiscible con el fluido portador, coincidiendo el fluido funcional y el fluido portador en una región de unión de manera que, cuando se está utilizando, se forma un flujo de gotas del fluido funcional en el fluido portador en o bajo la región de unión;
- 45 un conducto de enfriamiento dispuesto para recibir el flujo segmentado de la región de unión;
- un enfriador operable para enfriar fluido en el conducto de enfriamiento; y
- 50 un conducto de desolvatación dispuesto para recibir fluido del conducto de enfriamiento, presentándose el dispositivo con un orificio de entrada de antidisolvente para introducir un antidisolvente en el conducto de desolvatación.
- 55 **[0008]** El dispositivo de la presente invención facilita la fabricación de perlas sólidas que tienen características de distribución de tamaño beneficiosas y no más de una pequeña cantidad de disolvente restante en la perla sólida. El fluido funcional comprende, normalmente, una solución con un disolvente y un soluto, el soluto comprende, normalmente, un polímero. Los componentes del fluido funcional son, preferiblemente, elegidos de manera que las gotas de fluido funcional se solidifiquen cuando se enfrían en el conducto de enfriamiento para formar gotas sólidas. Las gotas pueden, por ejemplo, congelarse o estar en forma de gel. Un gel se define en la presente como una sustancia que actúa como un sólido en el dispositivo de la presente invención (es decir; se deforma elásticamente y se recupera, y no fluye como un líquido lo haría). En algunas circunstancias, las gotas de fluido funcional pueden no formar un sólido cuando se enfrían en el conducto de enfriamiento, sino que, en su lugar, puede ser un líquido, normalmente con una alta viscosidad.
- 60
- 65

[0009] Los componentes del fluido funcional puede premezclarse, pero, en su lugar, pueden combinarse en el sustrato, por ejemplo mediante dos conductos convergentes. El polímero tiene, normalmente, una solubilidad baja en el antidisolvente, aunque el disolvente es miscible con el antidisolvente. La adición del antidisolvente suele causar que el disolvente se reparta entre las gotas, produciendo así una perla sólida.

[0010] El dispositivo puede comprender una pluralidad de conductos del fluido portador para la distribución de un fluido portador, el conducto del fluido portador coincide con los conductos del fluido portador en una región de unión de manera que, cuando se está utilizando, se forma un flujo de gotas de fluido funcional en el fluido portador en o bajo la región de unión.

[0011] Los conductos anteriormente mencionados no necesitan ser identificables. Por ejemplo, los conductos de enfriamiento y de fluido portador pueden unirse a otro.

[0012] El enfriador puede comprender un cuerpo de enfriamiento que comprende un material térmicamente conductor (como un metal, por ejemplo acero inoxidable 316 o aluminio). El cuerpo de enfriamiento se enfría, normalmente, cuando el enfriador está operativo. El enfriador del cuerpo de enfriamiento puede utilizarse para enfriar el conducto de enfriamiento mediante conducción térmica. El cuerpo de enfriamiento puede presentarse con un canal de enfriamiento para llevar un fluido de enfriamiento. El paso de un fluido de enfriamiento (normalmente un líquido frío) a través del canal de enfriamiento causa el enfriamiento del cuerpo enfriador. El fluido de enfriamiento tiene, preferiblemente, un punto de fusión inferior a -50°C . El fluido de enfriamiento es, normalmente, enfriado fuera del dispositivo. El fluido de enfriamiento puede enfriarse mediante cualquier dispositivo de refrigeración apropiado, por ejemplo un circulador de refrigeración Julabo.

[0013] El cuerpo de enfriamiento del enfriador puede además estar provisto de un calentador. Dicho calentador se puede utilizar para calentar el cuerpo; esto puede ser útil en la descongelación de cualquier líquido congelado que puede bloquear cualquiera de los conductos del dispositivo, y en el control de la temperatura del antidisolvente y del proceso de desolvatación.

[0014] No es necesario proporcionar un cuerpo de enfriamiento. Por ejemplo, el conducto de enfriamiento puede proporcionarse en un sustrato del dispositivo microfluídico, en el que el sustrato está provisto de un canal de enfriamiento para el transporte de un fluido de enfriamiento, el conducto de enfriamiento está en comunicación térmica con el canal de enfriamiento, de modo que, el fluido en el conducto de enfriamiento puede enfriarse por el fluido de enfriamiento en el canal de enfriamiento.

[0015] El dispositivo puede estar provisto de un segundo cuerpo térmicamente conductor, el segundo cuerpo térmicamente conductor está asociado con el conducto del fluido portador y el conducto del fluido funcional. El segundo cuerpo térmicamente conductor puede estar provisto de un calentador y / o un enfriador operable para regular la temperatura de líquidos en el conducto del fluido portador y en el conducto del fluido funcional.

[0016] Un hueco térmicamente aislante puede presentarse entre el cuerpo del enfriador y el segundo cuerpo térmicamente conductor. El hueco térmicamente aislante puede comprender un material térmicamente aislante, como aire. El hueco ayuda a inhibir el enfriamiento del conducto del fluido portador y del conducto del fluido funcional cuando se utiliza el enfriador para enfriar el conducto de enfriamiento.

[0017] El segundo cuerpo térmicamente conductor puede estar provisto de un orificio de entrada del fluido portador para proporcionar fluido al conducto del fluido portador. El segundo cuerpo térmicamente conductor puede estar provisto de un orificio de entrada del fluido funcional para proporcionar fluido al conducto del fluido funcional.

[0018] Se prefiere que el dispositivo comprenda uno o más conductos de distribución de antidisolvente para la distribución de antidisolvente en el conducto de desolvatación a través del orificio de entrada del antidisolvente.

[0019] Se prefiere que el conducto de enfriamiento dispuesto para recibir el flujo segmentado de la región de unión se proporcione en un sustrato (por ejemplo, mediante la eliminación del material de un sustrato por molturación, o por acción del láser).

[0020] Se prefiere que uno o más conductos del fluido portador, el conducto del fluido funcional, el conducto de desolvatación y el (los) conducto(s) de distribución de antidisolvente (s) se proporcionen en un sustrato.

[0021] Además, se prefiere que el sustrato esté en contacto térmico con una parte de enfriamiento del enfriador. Si el enfriador comprende un cuerpo de material térmicamente conductor, se prefiere que el sustrato esté en contacto íntimo con el cuerpo del material térmicamente conductor.

[0022] Si el enfriador comprende un cuerpo del material térmicamente conductor, el cuerpo puede estar provisto de uno o más orificios de entrada de fluidos para distribuir fluido al conducto de distribución del antidisolvente (si está presente).

[0023] El término "microfluídico" es generalmente bien entendido por los expertos en la técnica. Los conductos de tales dispositivos microfluídicos tienen un ancho menor a 2 mm, preferiblemente menos de 1 mm y más preferiblemente de 0,1 a 0,5 mm. La profundidad de los conductos es menor a 2 mm, preferiblemente menos de 1 mm y más preferiblemente de 0,1 mm a 0,5 mm.

[0024] La velocidad de flujo de los fluidos a través de los diversos conductos dependerá, entre otros, del área de sección transversal de los conductos. La velocidad de flujo, por ejemplo, del fluido funcional a través del conducto del fluido funcional puede ser aproximadamente de 0,01 a 0,2 ml / hora, especialmente de 0,05 a 0,2 ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 0,05 mm x 0,15 mm). La velocidad de flujo, por ejemplo, del fluido funcional a través del conducto del fluido funcional puede ser aproximadamente de 1 a 20 ml / hora, (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 2 mm x 2 mm). Dicha velocidad de flujo se puede utilizar cuando se quiera fabricar partículas más grandes, tales como las que se pueden utilizar en los ensayos. La velocidad de flujo del fluido portador puede ser aproximadamente de 1 a 4 ml / hora, especialmente de 2 a 3 ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 0,3 mm x 0,3 mm). La velocidad de flujo del fluido portador puede ser aproximadamente de 5 a 30 ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 2 mm x 2 mm). Tal velocidad de flujo se puede utilizar cuando se quiera fabricar partículas más grandes, tales como las que se pueden utilizar en los ensayos. La velocidad de flujo del antidisolvente puede ser aproximadamente de 0,25 a 3 ml / hora, especialmente de 0,5 a 2 ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 0,3 mm x 0,3 mm). La velocidad de flujo del antidisolvente se selecciona preferentemente de manera que, en el conducto de desolvatación, el volumen del antidisolvente es menor que el volumen del fluido portador, a pesar de ser suficiente para asegurar que haya una alta probabilidad de contacto entre las gotas enfriadas al unirse el fluido funcional y el fluido portador / antidisolvente. A modo de ilustración, la velocidad de flujo puede en algunas formas de realización, ser tal que el volumen del fluido portador es de 1 a 4 veces el volumen del antidisolvente. La velocidad de flujo del antidisolvente puede ser aproximadamente de 10 a 20 ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal de 1 mm x 1 mm y 2 mm x 2 mm). Dicha velocidad de flujo se puede utilizar cuando se quiera fabricar partículas más grandes, tales como las que pueden ser utilizadas en los ensayos.

[0025] Se prefiere que el conducto de desolvatación tenga una sección transversal mayor que el conducto de enfriamiento. Esto se puede conseguir proporcionando un ensanchamiento, por ejemplo, un ensanchamiento gradual en el conducto de desolvatación. Un conducto de desolvatación en sección transversal relativamente grande hace que la velocidad del flujo de las gotas enfriadas / perlas formadas a través del conducto de desolvatación sea más lenta que el flujo de las gotas a través del conducto de enfriamiento. Esto puede ser beneficioso si el antidisolvente elegido es más lento, lo que puede ser deseable para retener las perlas de tamaño más uniforme.

[0026] De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método de fabricación de perlas sólidas, comprendiendo dicho método:

- (i) proporcionar un dispositivo microfluídico que comprende un conducto del fluido portador y un conducto del fluido funcional que coinciden en una región de unión;
- (ii) proporcionar un flujo laminar de un fluido funcional que comprende un disolvente y un soluto a lo largo del conducto del fluido funcional, y proporcionar un flujo laminar de un fluido portador a lo largo del conducto del fluido portador para formar así gotas de fluido funcional en un flujo del fluido portador;
- (iii) enfriar las gotas de fluido funcional en un conducto del dispositivo microfluídico para formar gotas enfriadas; y
- (iv) producir un fluido antidisolvente en mezcla íntima con las gotas enfriadas para hacer de ese modo que dicho disolvente salga de dichas gotas enfriadas, formando así perlas sólidas.

[0027] Las gotas enfriadas formadas en el paso (iii) tienen una integridad estructural suficiente para que la adición del fluido en el paso (iv) no cause una alteración significativa a la forma de la gota.

[0028] Las gotas enfriadas formadas en el paso (iii) pueden, por ejemplo, congelarse o tener forma de gel. Un gel se define como una sustancia que, en condiciones del presente método, actúa como un sólido (es decir; se deforma, se recupera y no fluye como un líquido lo haría). Se prefiere que las gotas enfriadas formadas en el paso (iii) estén congeladas.

[0029] Las gotas enfriadas formadas en el paso (iii) pueden, por ejemplo, estar en forma de líquido. Dicho líquido tendría una viscosidad tan elevada que el fluido añadido en el paso (iv) no causa un cambio sustancial en la forma de la partícula es decir; la forma de las perlas sólidas es sustancialmente igual a la de las gotas enfriadas.

[0030] Las perlas sólidas formadas en el paso (iv) tienen aproximadamente la misma forma que las gotas enfriadas a partir de la cual se derivan las perlas sólidas. Por ejemplo, las gotas enfriadas pueden ser sustancialmente esféricas en la forma, en el caso de que las perlas sólidas suelen tener forma sustancialmente esférica.

[0031] El paso (iv) puede tener lugar en un conducto del dispositivo microfluídico. El fluido funcional puede comprender un material diana deseado para retenerse dentro de las perlas sólidas. El material diana puede ser un

material que, en el paso (ii), se disuelve o se suspende en el disolvente.

[0032] Se selecciona el fluido añadido en el paso (iv) teniendo en cuenta la identidad del material diana (normalmente un polímero) y el disolvente del fluido funcional, para que sea un antidisolvente. El fluido es un líquido en el que el disolvente es soluble, y en el que el soluto (normalmente el polímero) tiene una baja solubilidad (por ejemplo, es sustancialmente insoluble). Es posible que, en lugar de que el fluido tenga forma gaseosa, por ejemplo, el fluido puede comprender un vapor antidisolvente mezclado con un gas inerte, tal como nitrógeno. Aunque no se desea estar ligado por la teoría, se entiende que la adición de dicho fluido hace que el disolvente en la gota enfriada se disuelva en el líquido, dejando un segmento sólido que comprende una "matriz" de polímero. Si el polímero es soluble en dicho líquido, las perlas desarrolladas se estropearían.

[0033] De este modo, se cree que, en la práctica, el polímero se precipita normalmente en la desolvatación sustancialmente completa de la gota, para formar una matriz sustancialmente esférica del polímero sólido que incorpora el material diana, es decir; especialmente uno o más agentes farmacéuticos. También es posible, mediante la selección apropiada de disolventes, obtener perlas sólidas en forma de gel.

[0034] La forma y tamaño de las perlas sólidas dependerá del método utilizado para fabricar dichas perlas (y dependerá en gran medida del tamaño de los conductos, la velocidad de flujo de los diversos fluidos y la geometría de unión). Las perlas fabricadas por el método de la presente invención son sustancialmente esféricas y pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 0,01 mm a aproximadamente 2 mm. El tamaño de las perlas puede depender del uso previsto de las perlas. Por ejemplo, las perlas sólidas pueden tener un diámetro medio de aproximadamente 0,01 a 0,5 mm. Las perlas de este tamaño normalmente pueden ser para uso farmacéutico. Las perlas pueden tener un diámetro medio de 0,5 mm a 2 mm. Las perlas de este tamaño normalmente se pueden utilizar en ensayos.

[0035] Los expertos en la técnica se darán cuenta de que las perlas sólidas no necesitan estar totalmente libres de disolvente.

[0036] El soluto comprende un polímero, tal como un polímero biocompatible. Los polímeros biocompatibles permiten a las perlas sólidas ser administradas a un paciente para la administración de un agente farmacéuticamente activo (si está presente) al paciente. Ejemplos de polímeros que se pueden utilizar en la presente invención son polilactidas, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico. Otros ejemplos de polímeros adecuados se dan en el documento US2007 / 0196416 (véase, en particular, el párrafo [0013]). Se apreciará que, cuando las perlas sean para uso farmacéutico, el polímero será preferiblemente uno degradable *in vivo*. Si las perlas están destinadas para uso de una parte de un ensayo, entonces puede ser preferible que el polímero sea soluble en agua, preferiblemente agua a una temperatura que no sea perjudicial para cualquiera de los contenidos de la perla (un anticuerpo, por ejemplo), dicha temperatura oscila entre 25 - 37 °C.

[0037] El disolvente puede ser un disolvente orgánico miscible en agua, y puede ser un disolvente polar aprótico. La selección de un disolvente adecuado, teniendo en cuenta el polímero utilizado para su uso en un método de acuerdo con la invención, será una cuestión rutinaria para los expertos en la técnica. Ejemplos ilustrativos de disolventes que pueden utilizarse son, por ejemplo, DMSO, triacetina, glicofuro, PEG2000, N - metil pirrolidona, y hexafluoroisopropanol.

[0038] En o como en el líquido añadido en el paso (iv) se puede utilizar cualquier fluido que sea un antidisolvente para el polímero. Los antidisolventes adecuados pueden incluir, por ejemplo, agua, metanol, etanol, propanol, butanol, pentanol, hexanol, heptanol, octanol y alcoholes de orden superior; dietiléter, éter metil tert - butílico, dimetiléter, dibutil éter, hidrocarburos simples, incluyendo pentano, hexano, heptano, octano e hidrocarburos de orden superior. Si se desea, se puede utilizar una mezcla de disolventes. Otros disolventes, incluyendo disolventes no miscibles en agua adecuados, pueden ser utilizados.

[0039] Se apreciará que la selección del disolvente del fluido funcional y del antidisolvente tendrá que tener en cuenta las condiciones incluyendo, en particular, la temperatura a la que se someten durante el método de la invención.

[0040] En ciertas circunstancias, puede ser preferible que el disolvente sea agua. En este caso, el antidisolvente puede comprender un disolvente orgánico miscible en agua.

[0041] El fluido funcional puede comprender además un material diana que es encapsulado en la perla sólida. El material diana puede ser incorporado en el fluido funcional como partículas o se puede disolver. Ejemplos de partículas incluyen coloides (tal como oro coloidal). El material diana puede comprender uno o más componentes para su uso en un ensayo. El material diana puede comprender un agente farmacéuticamente activo, o puede ser un precursor de un agente farmacéuticamente activo. El agente farmacéuticamente activo puede ser, por ejemplo, cualquier agente adecuado para la administración parenteral, incluyendo, sin limitación, fármacos de fertilidad, terapéuticos hormonales, terapéuticos proteicos, antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, fármacos oncológicos, analgésicos, vacunas, fármacos del SNC, e inmunosupresores. La distribución de fármacos en perlas poliméricas,

especialmente por administración parenteral de liberación controlada, tiene ventajas particulares en el caso de los fármacos que, por ejemplo, tienen una pobre solubilidad en agua, alta toxicidad, características de absorción pobres, aunque la invención no se limita al uso de dichos agentes. El agente activo puede ser, por ejemplo, un pequeño fármaco molecular, o una molécula más compleja, tal como una molécula polimérica. En una realización ventajosa, el agente farmacéuticamente activo puede comprender un agente peptídico. La expresión "agente peptídico" incluye poli (aminoácidos), generalmente se refieren como "péptidos", "oligopéptidos", "polipéptidos" y "proteínas". El término también incluye análogos de agentes peptídicos, derivados, derivados acilados, derivados glicosilados, derivados pegilados, proteínas de fusión y similares. Los agentes peptídicos que se pueden utilizar en el método de la presente invención incluyen (pero no se limitan a) enzimas, citoquinas, anticuerpos, vacunas, hormonas del crecimiento y factores de crecimiento. Otros ejemplos de agentes peptídicos adecuados se dan en el documento US2007 / 0196416 (véanse, en particular, los párrafos [0034] a [0040]). En una realización preferida, el agente farmacéuticamente activo es un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnHR). Por ejemplo, el agonista de la GnRH puede ser leuprolida o una precursora de la misma. Ventajosamente, las perlas que contienen agonistas de GnRH se proporcionan en una forma de administración para la administración dirigida de forma local, por ejemplo, en un implante.

[0042] El fluido funcional puede comprender un soluto que comprende uno o más restos sacarídicos. El soluto puede comprender un monosacárido, un disacárido, un oligosacárido o un polisacárido. El soluto puede comprender un derivado de sacárido, tales como un glicolípido, una glicoproteína, un glucósido, una amina o un ácido. El soluto puede comprender un análogo o mimético de sacárido (tales como los descritos en "*Oligosaccharide mimetics*", Glycoscience, H. P. Wessel y S. D. Lucas, 2079 – 2112, 2008). Por ejemplo, puede reemplazarse un átomo O - interglucosídico con otro grupo, tal como un grupo separador. El fluido funcional puede comprender suficiente soluto sacarídico de manera que, en el paso (iv), se forma una partícula sólida de soluto.

[0043] El fluido funcional puede comprender un soluto que comprende un poliol (un compuesto que comprende dos o más grupos hidroxilo). Ejemplos de tales polioles son alcoholes de azúcar, tales como glicol, manitol, lactitol y sorbitol. Los expertos en la disciplina se darán cuenta de que los compuestos de sacáridos pueden ser polioles (en la medida en que comprendan dos o más grupos hidroxilo), pero no todos los polioles comprenden restos sacarídicos.

[0044] El fluido funcional puede comprender un soluto que comprende un poliol y un soluto que comprende un resto sacarídico (por ejemplo, aquellos compuestos descritos anteriormente).

[0045] Se previó que el uso del sacárido soluble en agua y / o compuestos de poliol facilitaría la encapsulación y la liberación de reactivos tales como las enzimas, sin afectar significativamente a su estructura terciaria.

[0046] El fluido funcional pueden comprender una solución acuosa.

[0047] El material diana puede comprender uno o más oligonucleótidos no marcados, un oligonucleótido marcado, desoxinucleósidos trifosfato marcados, desoxinucleósidos trifosfato no marcados, oxinucleósidos trifosfato marcados, oxinucleótidos trifosfato no marcados, la enzima de amplificación y / o síntesis de polinucleótidos, iones magnesio, iones potasio, iones sodio, un polinucleótido, un tinte o colorante y un compuesto que, cuando se está utilizando, produce un efecto amortiguador. Dichos reactivos son útiles en reacciones de amplificación (tales como reacciones en cadena de la polimerasa [PCR]).

[0048] El material diana puede comprender uno o más anticuerpos, un antígeno, un marcador, un detergente y una fase sólida. Dichos reactivos y componentes son útiles en la realización de ensayos.

[0049] El material diana puede comprender un control interno positivo. Un control interno positivo comprende algo que producirá un resultado positivo si el ensayo funciona correctamente. Por ejemplo, el control interno positivo puede tener forma de ADN exógeno si el ensayo es un ensayo de amplificación (tal como un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa [PCR]).

El material diana puede comprender una enzima, una proteína funcional, partículas, ARN y nanopartículas (partículas que tienen una dimensión inferior a 1000 nm).

[0050] El fluido portador será un líquido inerte que permanecerá líquido en las temperaturas que se alcanzarán durante el proceso, y que es inmiscible con el disolvente del fluido funcional. El fluido portador puede ser inmiscible con el fluido que se añade en el paso (iv). Ejemplos ilustrativos de los fluidos portadores que pueden ser utilizables incluyen varios aceites de silicona viscosidad, aceite mineral, triglicéridos, y escualeno.

[0051] Se prefiere que el dispositivo comprenda un conducto de enfriamiento dispuesto para recibir el flujo segmentado de la región de unión. Se prefiere además que el dispositivo esté provisto de un enfriador operable para enfriar el fluido en el conducto de enfriamiento.

[0052] El dispositivo puede comprender un conducto de desolvatación dispuesto para recibir el fluido desde el conducto de enfriamiento.

5 **[0053]** El dispositivo puede comprender un orificio de entrada de antidisolvente para la introducción de un antidisolvente en el conducto de desolvatación.

[0054] Los conductos mencionados anteriormente no requieren ser conductos identificables. Por ejemplo, el conducto de enfriamiento y el conducto del fluido portador pueden fusionarse uno en el otro.

10 **[0055]** El enfriador puede comprender un cuerpo que comprende un material térmicamente conductor (tal como un metal, por ejemplo, acero inoxidable 316 o aluminio). El cuerpo se enfría cuando el enfriador está operativo. El enfriamiento del cuerpo puede utilizarse para enfriar el conducto de enfriamiento. El cuerpo puede estar provisto de un canal de enfriamiento para el transporte de un fluido de enfriamiento. El paso de un fluido de enfriamiento (normalmente un líquido frío) a través del canal de enfriamiento hace que el cuerpo se enfríe. El fluido de enfriamiento tiene preferiblemente un punto de fusión inferior a - 50 °C. El fluido de enfriamiento se enfría en general fuera del dispositivo, por ejemplo, mediante un dispositivo de refrigeración.

15 **[0056]** El cuerpo del enfriador puede asimismo estar provisto de un calentador. Dicho calentador se puede utilizar para calentar el cuerpo; esto puede ser útil en la descongelación de líquidos congelados que pueden bloquear cualquiera de los conductos del dispositivo.

20 **[0057]** El dispositivo puede estar provisto de un segundo cuerpo térmicamente conductor, el segundo cuerpo térmicamente conductor está asociado con el conducto del fluido portador y el conducto del fluido funcional. El segundo cuerpo térmicamente conductor puede estar provisto de un calentador y / o enfriador operable para regular la temperatura de líquidos en el conducto del fluido portador y en conducto del fluido funcional.

25 **[0058]** Un hueco térmicamente aislante puede presentarse entre el cuerpo del enfriador y el segundo cuerpo térmicamente conductor. El hueco térmicamente aislante puede comprender un material térmicamente aislante, como aire. El hueco ayuda a inhibir el enfriamiento del conducto del fluido portador y del conducto del fluido funcional cuando se utiliza el enfriador para enfriar el conducto de enfriamiento.

30 **[0059]** El segundo cuerpo térmicamente conductor puede estar provisto de un orificio de entrada del fluido portador para proporcionar fluido al conducto del fluido portador. El segundo cuerpo térmicamente conductor puede estar provisto de un orificio de entrada del fluido funcional para proporcionar fluido al conducto del fluido funcional.

35 **[0060]** Se prefiere que el dispositivo comprenda uno o más conductos de distribución de antidisolvente para la distribución de antidisolvente en el conducto de desolvatación a través del orificio de entrada del antidisolvente.

40 **[0061]** Se prefiere que el conducto de enfriamiento dispuesto para recibir el flujo segmentado de la región de unión se proporcione en un sustrato (por ejemplo, mediante la eliminación de material de un sustrato por molturación o por acción del láser).

45 **[0062]** Se prefiere que uno o más conductos del fluido portador, el conducto del fluido funcional, el conducto de desolvatación y el (los) conducto(s) de antidisolvente estén dentro de un sustrato.

[0063] Además, se prefiere que el sustrato esté en contacto térmico con el enfriador. Si el enfriador comprende un cuerpo de material térmicamente conductor, se prefiere que el sustrato esté en contacto íntimo con el cuerpo del material térmicamente conductor.

50 **[0064]** Si el enfriador comprende un cuerpo del material conductor, el cuerpo puede estar provisto de uno o más orificios de entrada de fluidos para distribuir fluido al conducto de distribución del antidisolvente (si está presente).

55 **[0065]** El término "microfluídico" es generalmente bien entendido por los expertos en la técnica. Los conductos de tales dispositivos microfluídicos tienen un ancho menor a 2 mm, preferiblemente menos de 1 mm y más preferiblemente de 0,1 a 0,5 mm. La profundidad de los conductos es menor a 2 mm, preferiblemente menos de 1 mm y más preferiblemente de 0,1 mm a 0,5 mm.

60 **[0066]** La velocidad de flujo de los fluidos a través de los diversos conductos dependerá, entre otros, del área de sección transversal de los conductos. La velocidad de flujo, por ejemplo, del fluido funcional a través del conducto del fluido funcional puede ser aproximadamente de 0,05 a 0,2 ml / hora, (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 0,05 mm x 0,15 mm). La velocidad de flujo, por ejemplo, del fluido funcional a través del conducto del fluido funcional puede ser aproximadamente de 1 a 20 ml / hora, (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 2 mm x 2 mm). Dicha velocidad de flujo se puede utilizar cuando se quiera fabricar partículas más grandes, tales como las que se pueden utilizar en ensayos. La velocidad de flujo del fluido portador puede ser aproximadamente de 2 a 3ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 0,3 mm x 0,3 mm). La velocidad de flujo del fluido portador puede ser aproximadamente de 5 a 30 ml / hora (si el

conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 2 mm x 2 mm). Dicha velocidad de flujo se puede utilizar cuando se quiera fabricar partículas más grandes, tales como las que se pueden utilizar en los ensayos. La velocidad de flujo del antidisolvente puede ser aproximadamente de 0,5 a 2 ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal de aproximadamente 0,3 mm x 0,3 mm). La velocidad de flujo del antidisolvente puede ser aproximadamente de 10 a 20 ml / hora (si el conducto tiene una sección transversal entre 1 mm x 1 mm y 2 mm x 2 mm). Dicha velocidad de flujo se pueden utilizar cuando se quiera fabricar partículas más grandes, tales como las que pueden ser utilizadas en ensayos.

[0067] Se prefiere que el conducto de desolvatación tenga una sección transversal mayor que el conducto de enfriamiento. Esto se puede conseguir proporcionando un ensanchamiento en el conducto de desolvatación. Un conducto de desolvatación en sección transversal relativamente grande hace que la velocidad de flujo de las partículas a través del conducto de desolvatación sea más lenta que a través del conducto de enfriamiento. Esto puede ser beneficioso si el antidisolvente elegido es más lento, lo que puede ser deseable para retener las perlas de tamaño más uniforme.

[0068] El dispositivo microfluídico puede ser preferiblemente un dispositivo de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención.

[0069] La geometría de la unión puede ser una de las muchas geometrías diferentes conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el documento EP1358931 revela una unión en forma de Y, y el documento WO0164332 da a conocer una unión en forma de T.

[0070] En ciertas circunstancias, se ha descubierto que el antidisolvente no debería actuar demasiado rápido. Si el antidisolvente es un antidisolvente fuerte, la morfología de las partículas de las perlas puede verse afectada negativamente y / o la porosidad puede ser indeseablemente alta.

[0071] Se ha descubierto que ciertos antidisolventes dan lugar a una mejor encapsulación del material diana en el segmento sólido. Con el fin de lograr esto, el antidisolvente no debería ser un buen disolvente para el material diana. De esta manera, la adición del antidisolvente no provoca la eliminación significativa del material diana de los segmentos. Por ejemplo, usando acetato de leuprolida como agente activo, un polímero de lactida / glicólido como polímero de la perla, y diversos alcoholes C3 a C8 como antidisolventes, se ha logrado la retención de aproximadamente el 60 - 95 % de la sustancia activa.

[0072] Se puede fabricar una pluralidad de perlas con el método del segundo aspecto de la presente invención.

[0073] Una primera realización meramente ilustrativa proporciona una pluralidad de perlas que tiene una dimensión media mayor de aproximadamente 0,01 mm a 0,5 mm (preferiblemente de 0,01 mm a 0,2 mm) y una desviación estándar de la dimensión máxima menor al 5 % (preferiblemente menor al 3 %) de la dimensión media mayor, las perlas comprenden un polímero biocompatible y un agente farmacéuticamente activo, (o precursor del mismo).

[0074] Una segunda realización meramente ilustrativa proporciona una pluralidad de perlas que tiene una dimensión media mayor de 0,5 mm a 2 mm (preferiblemente de 0,8 mm a 1,5 mm) y una desviación estándar de la dimensión máxima menor al 5 % (preferiblemente menor al 3 %) de la dimensión media mayor, las perlas comprenden uno o más componentes para su utilización en un ensayo. Se prefiere que las perlas sean fácilmente solubles en agua a 25 - 37 °C. Se prefiere además, que las perlas comprendan un sacárido soluble en agua y / o un compuesto de poliol. Se prefiere también que las perlas comprendan una matriz o estructura de soporte del sacárido soluble en agua y / o un compuesto de poliol. Además, se prefiere que las perlas comprendan uno o más anticuerpos, un antígeno, una o más partículas, un marcador, un detergente y una fase sólida. Dichas perlas pueden utilizarse en ensayos.

[0075] Otra realización meramente ilustrativa proporciona un método para realizar un ensayo que comprende proporcionar una pluralidad de perlas mencionadas anteriormente. El procedimiento puede comprender otros pasos, tal como la colocación de la pluralidad de perlas en una mezcla íntima con un líquido adecuado para la liberación del material incorporado en las perlas. Dicho material puede ser el material diana mencionado al que se hace referencia en los aspectos primero - quinto de la presente invención. Se puede producir la liberación del material de las perlas, por ejemplo, disolviendo o disolviendo parcialmente las perlas. Alternativamente, el líquido puede aumentar las perlas.

[0076] La invención se describirá ahora, a modo de ejemplo, sólo con referencia a las siguientes figuras en las que:

La Figura 1 es una vista en planta de un ejemplo de una realización de un dispositivo microfluídico de acuerdo con la presente invención;

La Figura 2 es una vista en planta del cuerpo de enfriamiento subyacente utilizado en el dispositivo de la Figura 1;

La Figura 3 es una vista en sección transversal a lo largo de AA del dispositivo de la Figura 1;
 La Figura 4 es una vista esquemática en sección transversal a lo largo de AA del sustrato del dispositivo de la Figura 1, que muestra con más detalle las disposiciones relativas de los conductos;
 La Figura 5 es una vista en planta de un cuerpo de enfriamiento adicional;
 La Figura 6 es una vista esquemática de la desolvatación de una gota en un método de la invención;
 La Figura 7 es un gráfico que ilustra el enfriamiento en el dispositivo de la invención;
 La Figura 8 es un gráfico que ilustra las características de calentamiento - enfriamiento de diferentes partes de un dispositivo de acuerdo con una realización de la invención;
 La Figura 9 es una vista en planta de un ejemplo adicional de una realización de un dispositivo microfluídico de acuerdo con la presente invención;
 La Figura 10 es una vista en planta del cuerpo de enfriamiento subyacente utilizado en el dispositivo de la Figura 9; y
 La Figura 11 muestra que un anticuerpo conserva su actividad cuando se incorpora a las perlas sólidas utilizando el dispositivo de las Figuras 9 y 10.

[0077] Un ejemplo de una realización de un dispositivo de la presente invención se describirá ahora con referencia a las Figuras 1 a 4. El dispositivo se indica generalmente por el número de referencia 300, y comprende un sustrato 200 puesto en contacto íntimo con un cuerpo de enfriamiento 100. El sustrato es de politetrafluoroetileno y está formado en un conducto del fluido portador 201 para el transporte de un fluido portador y un conducto del fluido funcional 202 para el transporte del fluido funcional. El conducto del fluido portador 201 tiene aproximadamente 0,3 mm de ancho y 0,3 mm de profundidad. En el punto en el que el conducto del fluido funcional 202 coincide con el conducto del fluido portador 201, el conducto del fluido funcional 202 tiene una sección transversal circular con un diámetro de aproximadamente 50 a 150 μm . El conducto del fluido portador 201 y el conducto del fluido funcional 202 coinciden en una región de unión 210 (véase mejor en las Figuras 3 y 4). En uso, se forman inmediatamente las gotas de fluido funcional dentro de un flujo de fluido portador bajo la unión. Un conducto de enfriamiento 203 se extiende bajo la región de unión 210. El conducto de enfriamiento tiene aproximadamente 0,3 mm de profundidad y 0,3 mm de ancho. Cuando se está utilizando, un flujo segmentado de gotas de fluido funcional transportado en el fluido portador pasa de la región de unión 210 al conducto de enfriamiento que está enfriado por el cuerpo de enfriamiento 100 tal y como se describe a continuación para formar gotas enfriadas (normalmente sólidas). Las gotas pueden, por ejemplo, congelarse o tener forma de gel.

[0078] Un conducto de desolvatación 205 que se extiende bajo el conducto de enfriamiento del orificio de salida del dispositivo 206, de manera que, cuando se está utilizando, el flujo segmentado del fluido portador y las gotas enfriadas pasan al conducto de desolvatación. Los dos conductos antidisolventes 207, 208 (cada uno con una profundidad de 0,3 mm y una anchura de 0,3 mm) convergen con el conducto de desolvatación para así ser capaces de distribuir antidisolvente al conducto de desolvatación. Este antidisolvente provoca que el disolvente (aunque no el soluto polimérico) salga de la gota enfriada, formando, de este modo, perlas sólidas. La desolvatación se ilustra esquemáticamente en la Figura 6, en la que el flujo de avance del fluido portador que transporta una gota sustancialmente esférica del fluido funcional (a) pasa desde una parte arriba del conducto de enfriamiento 203 a una parte del conducto de desolvatación 205, más allá de los conductos antidisolventes convergentes 207, 208. El antidisolvente que entra a través de los conductos 207, 208, forma un flujo laminar en el que el flujo segmentado está contenido por el flujo de antidisolvente. Las gotas enfriadas (b) se ponen en contacto al unirse el fluido portador y el antidisolvente. Debido a que al menos un componente de la gota tiene afinidad por (preferiblemente es soluble en) el antidisolvente, existe una tendencia para que la gota enfriada (c) pase al flujo del antidisolvente. Como resultado del contacto entre la gota enfriada y el antidisolvente, la desolvatación se lleva a cabo y se precipita el polímero. Debido a eso, la desolvatación, en el método de la invención, se lleva a cabo a una velocidad en cierto modo limitada por las condiciones en las que la desolvatación se realiza, la precipitación del polímero puede producirse de tal manera que se obtiene una matriz con una morfología deseable, un rango más estrecho del tamaño de partículas y una porosidad deseable. Las perlas con una morfología relativamente uniforme con un tamaño de partícula en un rango relativamente reducido ofrecen la ventaja de que, cuando se utilizan en la distribución de fármacos, puedan proporcionar mejores características de liberación de fármacos en comparación con las perlas que tienen una morfología y un tamaño de partícula menos uniforme. El tamaño y la distribución de tamaño de las perlas pueden afectar al número de características de la distribución del fármaco, incluyendo la velocidad de liberación, la eficacia del objetivo, las propiedades de suspensión en una dispersión, y la inyectabilidad. Así, la distribución del tamaño relativamente reducido de las partículas obtenidas según la invención puede, en una variedad de productos terapéuticos, influir de manera favorable en una o más de estas características. Son adecuadas las formas de administración en las que las perlas de la invención pueden utilizarse, incluyen cualquier administración de un agente terapéutico en las perlas porosas (también referidas como microesferas). Dichas formas de administración pueden ser fármacos para uso sistémico o de administración dirigida local, y en particular, aunque no de forma limitante, incluyen formulaciones inyectables e implantes.

[0079] En el método de la presente invención, el disolvente es en general soluble (y miscible con) el antidisolvente. El soluto polimérico es soluble en el disolvente, pero insoluble en el antidisolvente.

[0080] El conducto de desolvatación comprende un ampliación o ensanchamiento 209. Bajo la ampliación, el conducto de desolvatación tiene una profundidad y una anchura de 0,5 mm.

[0081] El fluido portador se transfiere al conducto del fluido portador a través del orificio de entrada del fluido funcional 102 formado en el cuerpo térmicamente conductor 113. El antidisolvente se transfiere a los conductos antidisolventes 207, 208 a través de dos orificios de entradas del antidisolvente 106, 107 formados en el cuerpo de enfriamiento 100. Esta disposición de pasos del orificio de entrada se forma a través del cuerpo de enfriamiento 100 y el cuerpo térmicamente conductor 113 que facilita la sencilla introducción de fluidos en el sustrato 200.

[0082] El cuerpo de enfriamiento 100 está provisto de un canal de enfriamiento 101 para el paso a través del líquido refrigerante. El líquido refrigerante utilizado en el presente ejemplo es aceite de silicona. El aceite se enfría fuera del dispositivo y se bombea en el canal de enfriamiento 101. El paso del líquido refrigerante a través del canal de enfriamiento provoca que el cuerpo de enfriamiento se vuelva frío. Además, el líquido refrigerante provoca que la región del cuerpo de enfriamiento adyacente al conducto del líquido refrigerante se vuelva especialmente fría. Cuando se está utilizando, esta región del cuerpo de enfriamiento está adyacente a la parte del sustrato 200 provista del conducto de enfriamiento 203, provocando, de este modo, que cualquier gota del fluido funcional presente en el conducto de enfriamiento 203 se congele.

[0083] Un hueco aislante 109 está presente entre el cuerpo de enfriamiento 100 y el cuerpo del material térmicamente conductor 113. El hueco comprende material aislante (como aire).

[0084] La elección de la temperatura del fluido de enfriamiento debería seleccionarse para producir gotas suficientemente enfriadas del líquido funcional pese a que el fluido portador permanezca líquido. Por ejemplo, la elección de temperatura del fluido de enfriamiento puede seleccionarse para producir gotas congeladas del fluido funcional.

[0085] El antidisolvente puede enfriarse también ("enfriado" significa una temperatura inferior a la temperatura ambiente).

[0086] Los conductos en el sustrato 200 se producen mediante la eliminación de material por una microfresadora utilizando una grabadora Roland EGX – 300, o por perforación por láser. Los conductos más pequeños (aquellos que poseen un diámetro entre 50 – 100 micrones) tienen forma de aberturas que pueden producirse utilizando, por ejemplo, la perforación por láser.

[0087] Los expertos en la técnica se darán cuenta de que el tamaño de las perlas producidas por el dispositivo y el método de la presente invención depende de la velocidad de flujo de los fluidos portadores y funcionales, y de los tamaños del conducto del fluido portador y el conducto del fluido funcional.

[0088] Las superficies en contacto con los fluidos deberían tener una energía baja y formarse mediante el mecanizado de un sustrato de material de energía reducida (por ejemplo, politetrafluoroetileno [PTFE, por ejemplo, Teflon®]), o por mecanizado de un sustrato de elevada energía y revestimiento con material de energía reducida (por ejemplo, mediante deposición de vapor).

[0089] Los expertos en la técnica se darán cuenta de que pueden utilizarse enfriadores alternativos. Por ejemplo, podrían utilizarse enfriadores Peltier. Los enfriadores Peltier están disponibles, por ejemplo, en UWE Electronic GMBH, Unterhaching, Alemania.

[0090] Los expertos en la técnica se darán cuenta de que la disposición de la unión utilizada anteriormente puede reemplazarse mediante disposiciones de unión diferentes a las conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el documento EP1358931 revela una unión en forma de Y y el documento WO0164332 revela una unión en forma de T.

[0091] Se muestra en la Figura 5 un cuerpo de enfriamiento 100' de un dispositivo similar a las Figuras 1 – 4. El cuerpo de enfriamiento está construido de manera similar en muchos aspectos al cuerpo de enfriamiento de las Figuras 1 – 4. En el cuerpo de enfriamiento de la Figura 5, sin embargo, se proporciona adicionalmente un termopar 400 para medir la temperatura del enfriador en la región del conducto del fluido portador y del conducto del fluido funcional, y un termopar 500 para medir la temperatura del cuerpo de enfriamiento en la región del conducto de enfriamiento.

[0092] En el ejemplo de la realización del dispositivo, el polímero y el agente activo se mezclan y se introducen a través de un conducto en el dispositivo. Es posible introducir el agente activo a través de un conducto diferente al polímero, por ejemplo, proporcionando un conducto del fluido activo que coincide con el conducto del fluido funcional arriba de la unión entre el conducto del fluido funcional y el conducto del fluido portador. La mezcla de una gota puede lograrse utilizando un perfil de velocidad de mezcla como se indujo por el flujo segmentado.

[0093] El conducto de desolvatación se muestra en el presente ejemplo como una recta. El conducto de desolvatación puede retorcerse (por ejemplo, estando curvado, por ejemplo como una espiral) para asegurar que el efecto antidisolvente se produzca a lo largo de periodos prolongados.

[0094] Según la presente invención, se describirá a continuación el uso del dispositivo de las Figuras 1 – 3 en varios ejemplos de realizaciones de un método.

5 Método general

[0095] Se introduce el fluido portador (aceite de silicona), utilizando una bomba, en el conducto del fluido portador 201 a través de un orificio de entrada del fluido portador 103. El fluido portador, por ejemplo, un aceite de silicona de 100 cst (que es, aceite de silicona con una viscosidad de 100 mPa · s a 20 °C) pasa a través del conducto del fluido portador 201, a través del conducto de enfriamiento 203 y fuera del orificio de salida 206 a través del conducto de desolvatación 205. Se permite que el fluido portador fluya a través del dispositivo durante un breve periodo de tiempo. El fluido de enfriamiento se transfiere luego a través del conducto de enfriamiento 101 del cuerpo de enfriamiento 100. El antidisolvente (por ejemplo, un alcohol orgánico, como pentanol) se introduce entonces en los conductos antidisolventes 207, 208 a través de los orificios de entradas del antidisolvente 106, 107. El antidisolvente penetra en el conducto de desolvatación y se desplaza hacia la salida.

[0096] Una vez que el cuerpo de enfriamiento haya alcanzado la temperatura deseada, el fluido funcional se introduce en el conducto del fluido funcional 202 a través del orificio de entrada del fluido funcional 102. El fluido funcional puede, por ejemplo, comprender una solución de un material polimérico biocompatible y un material farmacéuticamente activo. La velocidad de flujo del fluido funcional y del fluido portador es tal, que se forma un flujo segmentado de gotas de fluido funcional en el fluido portador inmediatamente bajo la región de unión 210. En general, la velocidad de flujo del fluido portador y del fluido funcional es de 1 – 4 ml / hora (con frecuencia 2,5 ml / hora) y 10 – 200 microl / hora (con frecuencia 50 microl / hora), respectivamente. Tanto el fluido portador como el fluido funcional se estabilizan a una temperatura predeterminada (por ejemplo, a 20 °C) antes de introducirse en el dispositivo.

[0097] Las gotas de líquido funcional están suficientemente frías en el conducto de enfriamiento 203, en el que el disolvente utilizado en el fluido funcional está suficientemente enfriado (preferiblemente solidificado [por ejemplo, congelado o formado en un gel]). Las gotas están suficientemente frías en los primeros 20 – 30 mm del conducto de enfriamiento (siendo especialmente el caso si las gotas se congelan, en lugar de si forman un gel). El líquido refrigerante pasa a través del canal de enfriamiento 101 que se encuentra a – 25 °C. El flujo segmentado de las gotas enfriadas en el fluido portador se transfiere a continuación al conducto de desolvatación 205. El antidisolvente hace que el disolvente salga de las gotas enfriadas, formando así, normalmente, las perlas sólidas que salen del dispositivo a través del orificio de salida 206. La velocidad de flujo del antidisolvente es de 1 – 4 ml / hora (0,5 – 2 ml / hora a través de cada uno de los conductos del antidisolvente 207, 208), con 0,8 – 1 ml / hora, siendo esta una velocidad de flujo utilizada con frecuencia.

[0098] Es variable la temperatura del fluido de enfriamiento en el conducto de enfriamiento 101. La temperatura en el cuerpo de enfriamiento 100 en la región del conducto de enfriamiento puede controlarse, por ejemplo, por el termopar 500 tal y como se muestra en la Figura 5. Se muestran cuatro curvas de enfriamiento ilustrativas en la Figura 7, en las que el dispositivo se enfría a partir de la temperatura ambiente utilizando un fluido de enfriamiento a – 40 °C, – 25 °C, – 22,5 °C o – 20 °C. La temperatura del cuerpo de enfriamiento se mide mediante el termopar 500 y se reduce de acuerdo con la respectiva curva de enfriamiento en la Figura 7.

[0099] El dispositivo de la invención permite el control independiente de la temperatura en el conducto de enfriamiento y en las áreas de arriba del dispositivo respectivamente, como se ilustra con referencia a la Figura 8.

[0100] Se muestran en la Figura 8 las medidas de las temperaturas ilustrativas por los termopares 400 y 500 durante un régimen de calentamiento / enfriamiento, tal como se describe a continuación.

Temperatura inicial de la unidad de enfriamiento – 40 °C

Temperatura inicial del colector 17,9 °C

Temperatura final del colector – 15,3 °C

Temperatura inicial del termopar 400 = 37 °C

Temperatura final del termopar 400 = 95 °C

Zona A: Curva de enfriamiento – Se inició en primer lugar la unidad de enfriamiento y se registraron al mismo tiempo las temperaturas del colector y de la unidad de enfriamiento. La temperatura de la unidad de enfriamiento fluctuó al inicio y se estabilizó a los 17 minutos. La temperatura del colector disminuyó rápidamente en los primeros 5 minutos, después se redujo de forma gradual a una temperatura de 15,3 °C.

Zona B: Tras el enfriamiento, el colector se calentó en el lateral izquierdo. La temperatura del colector incrementó tras 7 minutos.

Zona C: Curva de interacción de enfriamiento / calentamiento. La temperatura del colector aumentó a los 7 minutos (Zona B) tras la introducción de calor y se estabilizó tras 47 minutos. La temperatura del colector (lateral derecho) aumentó 3 °C en total desde el inicio hasta el fin.

[0101] El régimen anterior muestra que la temperatura de la parte de arriba del dispositivo puede calentarse de forma independiente y con un aislamiento térmico efectivo de la región de enfriamiento.

[0102] El soluto (el polímero) no debería de ser significativamente soluble en el antidisolvente, de lo contrario, los segmentos pueden estropearse en la adición del antidisolvente.

[0103] Como ya se ha expuesto, las partículas tienen una forma sustancialmente esférica. El diámetro medio puede determinarse por cualquier método. Por ejemplo, el diámetro medio de las partículas puede determinarse mediante la observación de una multiplicidad de partículas bajo una microscopia electrónica midiendo el diámetro de una muestra representativa de, por ejemplo, 15 partículas y determinando el diámetro medio de las mismas.

[0104] Los siguientes Ejemplos ilustran la invención:

Ejemplo 1

[0105] Se utilizó la metodología general descrita anteriormente. El fluido funcional introducido en el conducto del fluido funcional comprende un copolímero láctico - glicólico (PLGA) disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de la solución fue del 10 % p / v. El copolímero comprendió el 75 % de unidades de lactida y el 25 % de unidades de glicólico, y tuvo un P_m de 66.000 – 107.000, disponible en Sigma Aldrich como Poli P1941 (DL – láctico – co – glicólico).

[0106] Las velocidades de flujo en el dispositivo fueron las siguientes: Velocidad de flujo del fluido funcional: 0,05 mL / h

Velocidad de flujo del fluido portador: 3 mL / h

Velocidad de flujo del fluido antidisolvente: 0,5 mL / h

La velocidad de flujo del antidisolvente indicada anteriormente se refiere a cada uno de los dos conductos antidisolventes; de ese modo, la velocidad de flujo del antidisolvente combinado teniendo en cuenta ambas transferencias del antidisolvente fue de 1 mL / h.

[0107] Al penetrar en la parte de enfriamiento del dispositivo, el fluido funcional formó gotas congeladas. La desolvatación de las gotas congeladas causó la formación de perlas sólidas. El fluido portador comprendió aceite de silicona de 100 cst. EL antidisolvente comprendió etanol.

[0108] Las perlas producidas así, tenían forma esférica. El tamaño de las esferas se midió utilizando un microscopio electrónico de barrido y un microscopio óptico. Se fabricaron tres grupos de segmentos sólidos utilizando el mismo fluido funcional. Se midió el tamaño de 15 segmentos por cada grupo, proporcionando los diámetros medios con valores de desviación estándar (D.E) enumerados a continuación:

Grupo 1 – 115,1 μm , D.E = 2,0 μm

Grupo 2 – 121,4 μm , D.E = 1,8 μm

Grupo 3 – 108,9 μm , D.E = 1,8 μm

Ejemplo 2

[0109] Se utilizó la metodología general descrita anteriormente. El fluido funcional introducido en el conducto comprende un copolímero láctico - glicólico (PLGA) disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de la solución fue del 10 % p / v. El copolímero comprendió el 65 % de unidades de lactida y el 35 % de unidades de glicólico, y tuvo un P_m de 40.000 – 75.000, disponible en Sigma Aldrich como Poli P2066 (DL – láctico – co – glicólico).

[0110] Las velocidades de flujo fueron las utilizadas en el Ejemplo 1.

[0111] Al penetrar en la parte de enfriamiento del dispositivo, el fluido funcional formó gotas congeladas. La desolvatación de las gotas congeladas causó la formación de perlas sólidas. El fluido portador comprendió aceite de silicona de 100 cst. EL antidisolvente comprendió etanol. Se realizaron tres grupos utilizando las mismas condiciones.

[0112] Las perlas producidas así, tenían forma esférica. El tamaño de las esferas se midió utilizando un microscopio electrónico de barrido y un microscopio óptico. Se fabricaron tres grupos de segmentos sólidos utilizando el mismo fluido funcional. Se midió el tamaño de 15 segmentos por cada grupo, proporcionando los diámetros medios con valores de desviación estándar (D.E) enumerados a continuación:

Grupo 1 – 97,0 μm , D.E = 2,4 μm

Grupo 2 – 101,8 μm , D.E = 2,0 μm

Grupo 3 – 99,2 μm , D.E = 1,7 μm

Ejemplo 3

[0113] Se utilizó la metodología general descrita anteriormente. El fluido funcional introducido en el conducto comprende un copolímero láctico - glicólico (PLGA) disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO). La concentración de la solución fue del 10 % p / v. El copolímero comprendió el 50 % de unidades de lactida y el 50 % de unidades de glicólido, y tuvo un P_m de 40.000 – 75.000, disponible en Sigma Aldrich como Poli P2191 (DL – láctico – co – glicólico).

[0114] Las velocidades de flujo fueron las utilizadas en el Ejemplo 1.

[0115] El fluido portador comprendió aceite de silicona de 100 cst. El antidisolvente comprendió etanol.

[0116] Al penetrar en la parte de enfriamiento del dispositivo, el fluido funcional formó gotas congeladas. La desolvatación de las gotas congeladas causó la formación de perlas sólidas. Las perlas producidas así, tenían forma esférica. El tamaño de las esferas se midió utilizando un microscopio electrónico de barrido y un microscopio óptico. Se fabricaron tres grupos de segmentos sólidos utilizando el mismo fluido funcional. Se midió el tamaño de 15 segmentos por cada grupo, proporcionando los diámetros medios enumerados a continuación:

Grupo 1 – 95,6 μm , D.E = 1,3 μm
 Grupo 2 – 97,1 μm , D.E = 1,8 μm
 Grupo 3 – 98,1 μm , D.E = 1,7 μm

[0117] En los Ejemplos 1, 2 y 3, no se incluyó el llamado ingrediente “activo” en el fluido funcional. Se ha descubierto que la incorporación de ciertos ingredientes “activos” (como el acetato de leuprolida) en el fluido funcional no tiene un efecto apreciable en el tamaño del segmento producido.

[0118] En los Ejemplos 1 – 3, el método de la invención permite obtener perlas poliméricas con una morfología relativamente uniforme y dentro de un rango de tamaño de partícula relativamente reducido. Esto puede ofrecer ventajas particulares en la distribución de fármacos en términos de, por ejemplo, la consistencia y / o previsibilidad de la liberación de una sustancia terapéutica contenida en las perlas.

Ejemplo 4

[0119] La encapsulación del compuesto farmacéuticamente activo se investigó para determinar el efecto del uso de diferentes antidisolventes.

[0120] Se utilizó la metodología general descrita anteriormente. El acetato de leuprolida se disolvió en la mezcla DMSO / PGLA entre 1 – 5 mg / ml de solución. El polímero P2191 de láctico - glicólico 50: 50 utilizado en el Ejemplo 3 se utilizó en este Ejemplo, en una concentración del 10 % p / v.

[0121] Las velocidades de flujo fueron las utilizadas en el Ejemplo 1. Al penetrar en la parte de enfriamiento del dispositivo, el fluido funcional formó gotas congeladas. La desolvatación de las gotas congeladas causó la formación de perlas sólidas.

[0122] Se investigaron varios antidisolventes para determinar el efecto del antidisolvente en la cantidad de agente activo (acetato de leuprolida) retenida en las perlas. Se utilizaron CLAR y / o RMN para determinar la cantidad de acetato de leuprolida retenida.

Antidisolvente	% de agente activo retenido en las perlas sólidas
Etanol y pentanol	63
Pentanol	92
Heptanol (grupo 1)	78
Octanol: etanol (80:20)	76
Octanol: etanol (90:10)	84
Pentano	94

[0123] Estos datos demuestran que la elección del antidisolvente es importante. El antidisolvente no debería ser un buen disolvente para el polímero. Además, el antidisolvente no debería ser un buen disolvente para el ingrediente activo.

[0124] Un ejemplo adicional de una realización de un dispositivo de la presente se describirá ahora con referencia a las Figuras 9 y 10. El dispositivo se indica en general por el número de referencia 600 y comprende un sustrato 800 colocado en contacto íntimo con un cuerpo de enfriamiento 700. El sustrato es un politetrafluoroetileno y está formado en los dos conductos del fluido portador 601 A, 601 B para el transporte del fluido portador y un conducto del fluido funcional 602 para el transporte del fluido funcional. Los conductos del fluido portador 601 A, 601 B y el conducto del fluido funcional 602 son cada uno aproximadamente cuadrados en la sección transversal y tienen 1 mm

de ancho y 1 mm de profundidad. Los conductos del fluido portador 601 A, 602 B y el conducto del fluido funcional 602 coinciden con la región de unión 610. En uso, las gotas de fluido funcional en un flujo del fluido portador se forman inmediatamente bajo la unión. Un conducto de enfriamiento 603 se extiende bajo la región de unión 610. El conducto de enfriamiento tiene 1,4 mm de profundidad y 1,4 de anchura. Cuando se está utilizando, un flujo segmentado de gotas del fluido funcional transportado en el fluido portador pasa de la región de unión 610 al conducto de enfriamiento que se enfría por el cuerpo de enfriamiento 700 para formar gotas sólidas.

[0125] Un conducto de desolvatación 605 (que tiene una sección transversal cuadrada con una anchura y una profundidad de 1, 7 mm) se extiende hacia abajo desde el conducto de enfriamiento al orificio de salida del dispositivo 606, de manera que, en uso, el flujo segmentado del fluido portador y las gotas sólidas pasan al interior del conducto de desolvatación. Los dos conductos del antidisolvente 607, 608 (cada uno con una anchura y una profundidad de 0,7 mm) convergen con el conducto de desolvatación con el fin de distribuir el antidisolvente en el conducto de desolvatación. Este antidisolvente provoca que el disolvente (aunque no el soluto polimérico) salga de la gota sólida, formando así, las perlas sólidas.

[0126] La desolvatación se produce generalmente tal y como se ha descrito anteriormente en relación a las Figuras 1 – 4.

[0127] El fluido portador se transfiere a los conductos del fluido portador a través de los orificios de entrada del fluido portador 703 A, 703 B formados en un cuerpo térmicamente conductor 713. El fluido funcional se transfiere al conducto del fluido funcional a través del orificio de entrada del fluido funcional 702 formado en el cuerpo térmicamente conductor 713. El antidisolvente se transfiere a los conductos del antidisolvente 607, 608 a través de los dos orificios de entrada del antidisolvente 706, 707 formados en el cuerpo de enfriamiento 700. Esta disposición de los pasos de los orificios de entrada se forma a través del cuerpo de enfriamiento 700, y el cuerpo térmicamente conductor 713 facilita la simple introducción de los fluidos en el sustrato 800.

[0128] El cuerpo de enfriamiento 700 está provisto de un canal de enfriamiento 701 para el paso de líquido refrigerante. El líquido refrigerante utilizado en el presente ejemplo es aceite de silicona. El aceite se enfría fuera del dispositivo y se bombea en el canal de enfriamiento 701. El paso del líquido refrigerante a través del canal de enfriamiento provoca que el cuerpo de enfriamiento se vuelva frío. Además, el líquido refrigerante provoca que la región del cuerpo de enfriamiento adyacente al conducto del líquido refrigerante se vuelva especialmente fría. Cuando se está utilizando, esta región del cuerpo de enfriamiento está adyacente a la parte del sustrato 800 provista del conducto de enfriamiento 603, provocando, de este modo, que cualquier gota del fluido funcional presente en el conducto de enfriamiento 603 se solidifique.

[0129] Un hueco aislante 709 está presente entre el cuerpo de enfriamiento 700 y el cuerpo del material térmicamente conductor 713. El hueco comprende material aislante (como aire).

Ejemplo 5

[0130] Se utilizó la metodología general descrita anteriormente en relación a las Figuras 9 y 10. El fluido funcional introducido en el conducto comprende una solución del 12 % p / v de poli (etileno óxido) [181994 poli (etileno óxido), Sigma Aldrich, Reino Unido, P_m– 200.000] en una mezcla de dimetilsulfóxido 55:45 (DMSO) y agua. El fluido funcional se introdujo en el conducto del fluido funcional utilizando una jeringa caliente.

[0131] El fluido portador comprendió aceite de silicona de 100 cst. EL antidisolvente comprendió 2 - propanol.

[0132] Las velocidades de flujo en el dispositivo fueron las siguientes:

Velocidad de flujo del fluido funcional: 1 mL / 7 h
Velocidad de flujo del fluido portador: 8 mL / h
Velocidad de flujo del fluido antidisolvente: 8 mL / h

[0133] La velocidad de flujo antidisolvente indicada anteriormente se refiere a cada uno de los dos conductos del antidisolvente; de este modo, la velocidad de flujo del fluido portador combinado teniendo en cuenta ambas transferencias del antidisolvente fue de 16 mL / h.

[0134] Las gotas de la solución de poli (etileno óxido) se enfrían al penetrar en la parte de enfriamiento del dispositivo. Dado que la temperatura del DMSO: solución de agua es de – 40 °C; no se espera que las gotas se congelen, sino más bien que las gotas formen un gel, o bien se enfríen para formar un líquido muy viscoso. El antidisolvente provoca desolvatación de las gotas enfriadas, formando así, las perlas sólidas. Incluso en el caso en que las gotas enfriadas fuesen líquidas (a diferencia del gel), las gotas tuvieron una viscosidad tan elevada que las perlas formadas a partir de las gotas enfriadas tuvieron esencialmente la misma forma que las gotas enfriadas, es decir; la adición del antidisolvente no provocó que las gotas se deformaran.

[0135] Las perlas sólidas se recogieron y se resuspendieron en 2 – propanol para asegurar que las perlas estuviesen sustancialmente libres de disolvente. Las perlas se eliminaron de la suspensión por filtración y luego se secaron.

5 [0136] Se previó que el paso de la suspensión de las perlas en un antidisolvente espeso antes del secado no sería necesario. En el presente caso, este paso se realizó para asegurar que las perlas estuviesen libres de disolvente.

10 [0137] Las perlas producidas así, tenían forma esférica. El tamaño de las esferas se midió utilizando un microscopio óptico. Se fabricaron dos grupos de perlas sólidas. Se midió el tamaño de 30 segmentos por cada grupo, proporcionando los diámetros medios con valores de desviación estándar (D.E) enumerados a continuación:

Grupo 1 – 903 μm , D.E = 12 μm

Grupo 2 – 954 μm , D.E = 11 μm

15 [0138] Esto ilustra que el dispositivo y método de la presente invención pueden utilizarse para producir perlas de naturaleza generalmente monodispersa.

Ejemplo 6

20 [0139] Se repitió el método del Ejemplo 5, pero con un anticuerpo (antiestreptavidina marcada con isotiocianato de fluoresceína, [Abcam plc, Cambridge, reino Unido]) incorporado al fluido funcional.

25 [0140] Las perlas sólidas se analizaron con placas de microtitulos unidas a estreptavidina para demostrar que el anticuerpo contuvo a las perlas a retener su actividad. La Figura 11 muestra la señal fluorescente generada por las perlas en comparación a otros estándares y controles. “Perla en blanco” se refiere a las perlas que no contienen anticuerpos. Los resultados marcados “50 pmol”, “25 pmol”, “12,5 pmol” y “6,25 pmol” se refieren a las respectivas concentraciones de las cuatro soluciones del control de la antiestreptavidina. “Líquido en blanco” se refiere a la solución que no contiene anticuerpo.

30 [0141] Es evidente que el anticuerpo que contuvo a las perlas ha retenido su actividad.

Ejemplo ilustrativo

35 [0142] Pese a que este ejemplo no está dentro del alcance de la presente invención debido a que el método no utiliza un dispositivo microfluídico para producir gotas, el ejemplo ilustra la posibilidad de utilizar el método y el dispositivo de la presente invención para producir gotas sólidas que comprenden un soluto sacárido. Se previó que tales gotas podían utilizarse en ensayos, ya que el sacárido sería fácilmente soluble en agua o en una solución acuosa.

40 [0143] Se prepararon soluciones del 10 % p / v de manitol y dextrano en agua. Las soluciones se añadieron gota a gota a etanol. La solución de dextrano produjo partículas amorfas en etanol. Las partículas amorfas se disolvieron de inmediato en agua tibia. La solución de manitol produjo un precipitado microcristalino que se disolvió en agua tibia.

45 [0144] Se previó que una solución que comprendía manitol y dextrano puede ser beneficiosa, en la que el dextrano parece ser adecuado para formar partículas distintas y el manitol puede ser un agente espesante adecuado. Además, el manitol puede proporcionar a las perlas una consistencia más manejable.

50 [0145] Se intentó fabricar perlas sólidas a partir de soluciones de poliol utilizando el aparato de las Figuras 1 – 4. Las soluciones formaron de manera satisfactoria gotas de líquido, pero estas gotas no se congelaron. Se cree que se requiere un enfriamiento adicional del aparato para congelar las gotas. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mejorando la capacidad de enfriamiento del enfriador.

55 [0146] Se preparó una solución del 10 % p / v de manitol en dimetilsulfóxido (DMSO). Se descubrió que se congeló a 10 °C. Por lo tanto, Se previó que las gotas hechas de esta solución se congelarían utilizando el aparato de las Figuras 1 – 4, y que el disolvente puede extraerse de las gotas congeladas utilizando un antidisolvente, como etanol.

60 [0147] Tal y como se mencionó anteriormente, Se previó que las gotas de base sacárida podían utilizarse en los ensayos. En este caso, sería deseable para una perla tener un diámetro o una dimensión mayor entre 0,5 mm y 2 mm. En este caso, sería deseable adaptar el aparato de las Figuras 1 – 4 para tener conductos más profundos y anchos (normalmente 2 mm x 2 mm).

65 [0148] Es más, las velocidades de flujo utilizadas para producir perlas más grandes serían mayores que las velocidades de flujo analizadas anteriormente en los Ejemplos 1 – 4. Por ejemplo, la velocidad de flujo del fluido funcional a través del conductos del fluido funcional puede ser aproximadamente de 1 a 20 ml / h. La velocidad de flujo del fluido portador puede ser aproximadamente de 5 a 30 ml / h.

Reivindicaciones

1. Un método para fabricar perlas sólidas, dicho método comprende:
 - (i) proporcionar un dispositivo microfluídico (300, 600) que comprende un conducto del fluido portador (201, 601A, 601B) y un conducto del fluido funcional (202, 602) que coincide con una región de unión (210, 610);
 - (ii) proporcionar un flujo laminar de un fluido funcional que comprende un disolvente y un soluto a lo largo del conducto del fluido funcional, y proporcionar un flujo laminar de un fluido portador a lo largo del conducto del fluido portador para formar gotas de fluido funcional en un flujo del fluido portador;
 - (iii) enfriar los segmentos del fluido funcional en un conducto del dispositivo microfluídico para formar gotas enfriadas; y
 - (iv) producir un fluido antidisolvente en una mezcla íntima con las gotas enfriadas para que dicho disolvente salga de dichas gotas enfriadas, formándose así, las perlas sólidas.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que las gotas enfriadas formadas en el paso (iii) están líquidas, congeladas o en forma de gel, preferiblemente congeladas.
3. Un método según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el fluido funcional comprende un material diana que se desea retener en la perla sólida.
4. Un método según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que el soluto comprende un polímero.
5. Un método según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que el disolvente comprende un disolvente orgánico miscible en agua y el fluido añadido en el paso (iv) es agua o un disolvente orgánico soluble en agua.
6. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente comprende agua, y el fluido añadido en la etapa (iv) es un disolvente orgánico soluble en agua.
7. Un método según la reivindicación 6, en el que el fluido funcional comprende un soluto que comprende un poliol y / o un soluto que comprende un resto sacarídico.
8. Un método según la reivindicación 3 y cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, cuando dependen de la reivindicación 3, en el que el material diana comprende un agente farmacéuticamente activo.
9. Un método según la reivindicación 8, en el que el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo formado por fármacos de fertilidad, terapéuticos hormonales, terapéuticos proteicos, antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, fármacos oncológicos, analgésicos, vacunas, fármacos del SNC, e inmunosupresores.
10. Un método según las reivindicaciones 8 o 9, en el que el agente farmacéuticamente activo es un péptido.
11. Un método según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que el paso (iv) tiene lugar en un conducto del dispositivo microfluídico.
12. Un método según cualquiera de las reivindicaciones previas, en el que el dispositivo comprende un conducto de enfriamiento (203, 603) dispuesto para recibir el flujo segmentado de la región de unión.
13. Un método según la reivindicación 12, en el que el dispositivo comprende un conducto de desolvatación (205, 605) dispuesto para recibir fluido del conducto de enfriamiento.
14. Un método según las reivindicaciones 12 o 13, en el que el dispositivo está provisto de un enfriador operable para enfriar el fluido en el conducto de enfriamiento, el enfriador comprende un cuerpo (100, 100') que comprende un material térmicamente conductor, el dispositivo está provisto de un segundo cuerpo térmicamente conductor, el segundo cuerpo térmicamente conductor se asocia al conducto del fluido portador y al conducto del fluido funcional, el segundo cuerpo térmicamente conductor está provisto de un calentador / y o enfriador operable para regular la temperatura de los líquidos en el conducto del fluido portador y en el conducto del fluido funcional.
15. Un dispositivo microfluídico (300, 600) que comprende:
 - un conducto del fluido portador (201, 601 A, 601 B) para la distribución de un fluido portador;
 - un conducto del fluido funcional (202, 602) para la distribución de un fluido funcional que es inmisible con el fluido portador;

coincidiendo el conducto del fluido funcional con el conducto del fluido portador en una región de unión (210, 610) de manera que, cuando se está utilizando, se forma un flujo de gotas del fluido funcional en el fluido portador en o bajo la región de unión;
 un conducto de enfriamiento (203, 603) dispuesto para recibir el flujo segmentado de la región de unión;
 un enfriador operable para enfriar el fluido en el conducto de enfriamiento; y
 un conducto de desolvatación (205, 605) dispuesto para recibir fluido del conducto de enfriamiento, presentándose el dispositivo con un orificio de entrada del antidisolvente para introducir un antidisolvente en el conducto de desolvatación.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

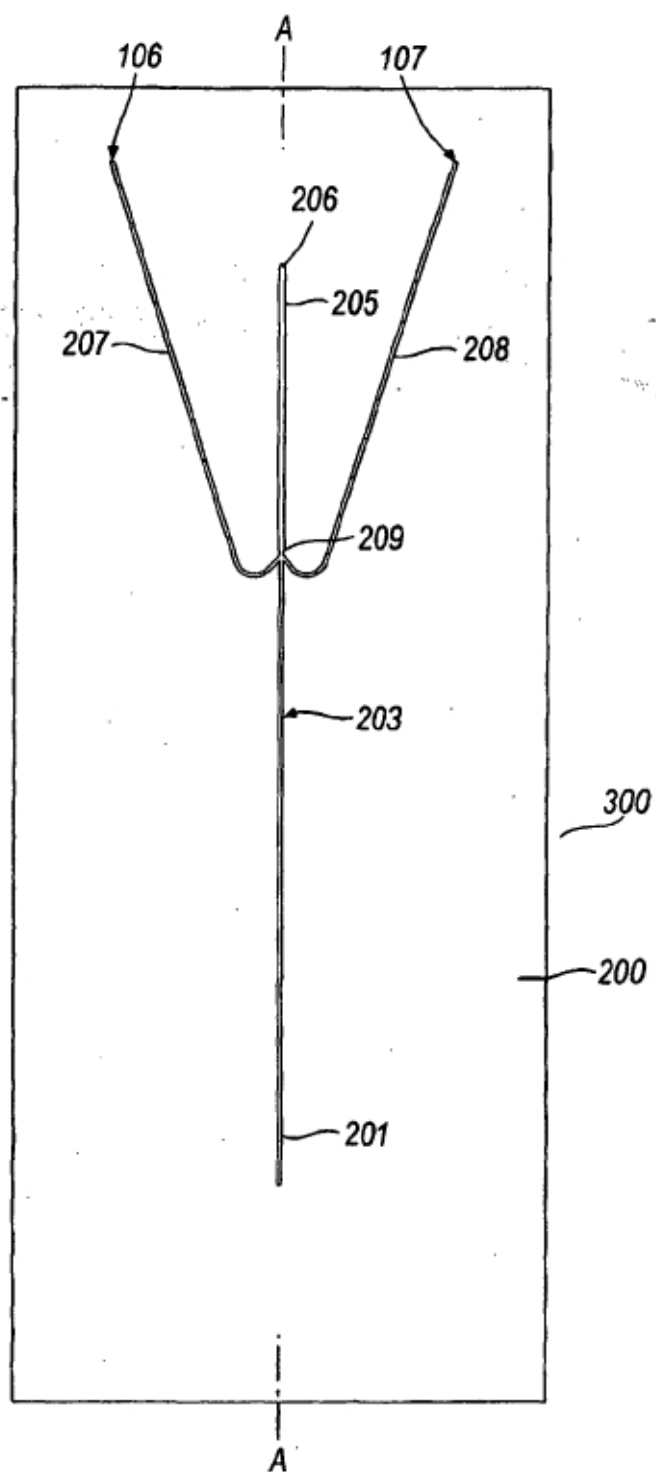


Fig. 1

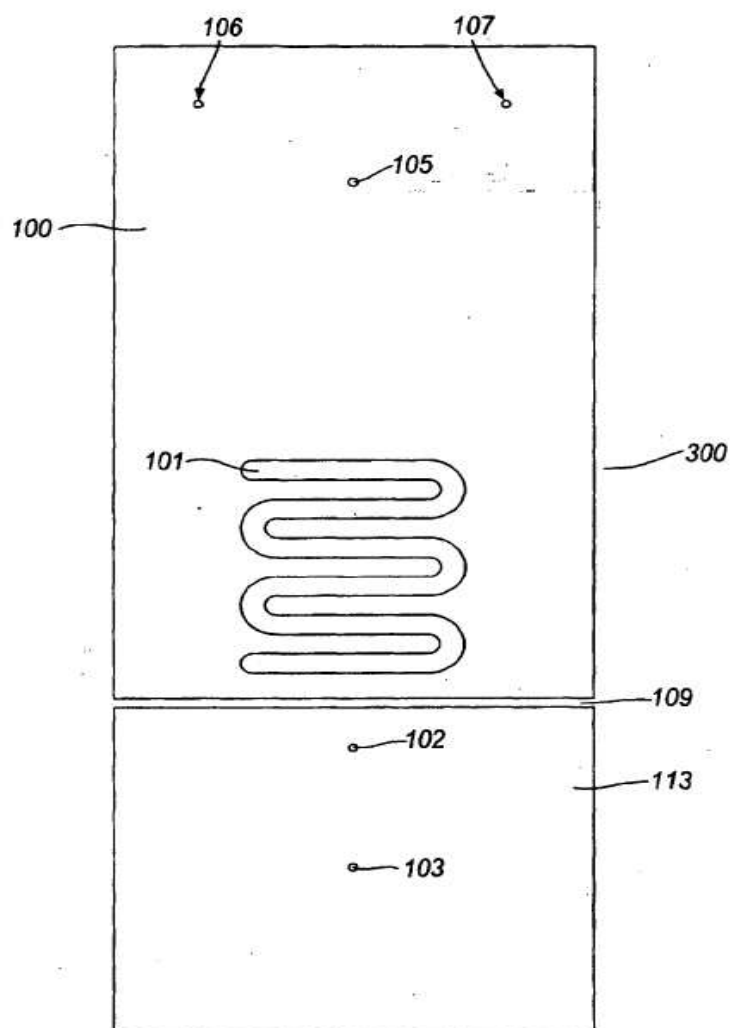
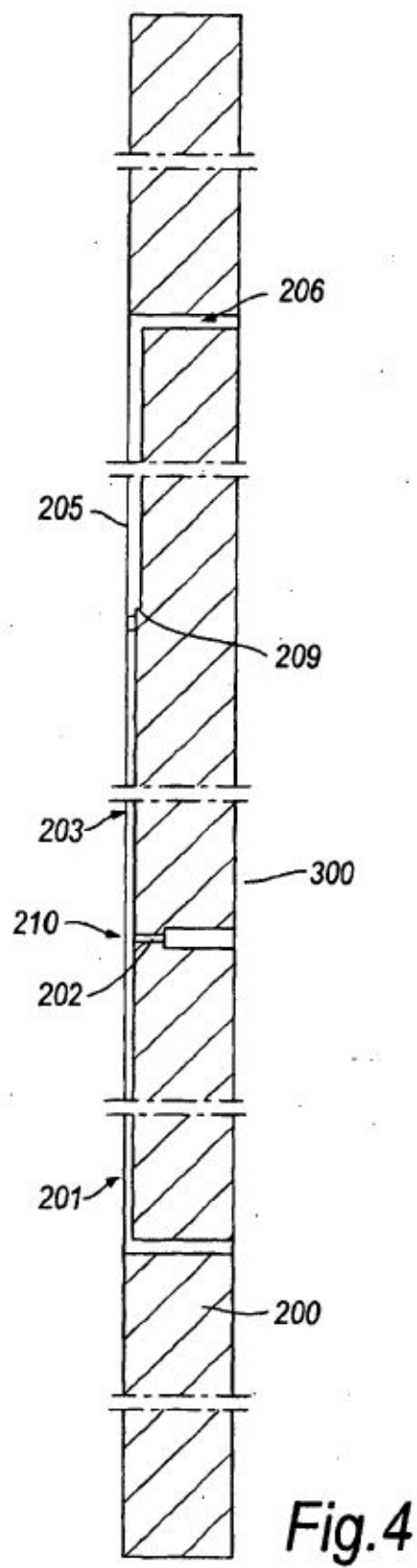
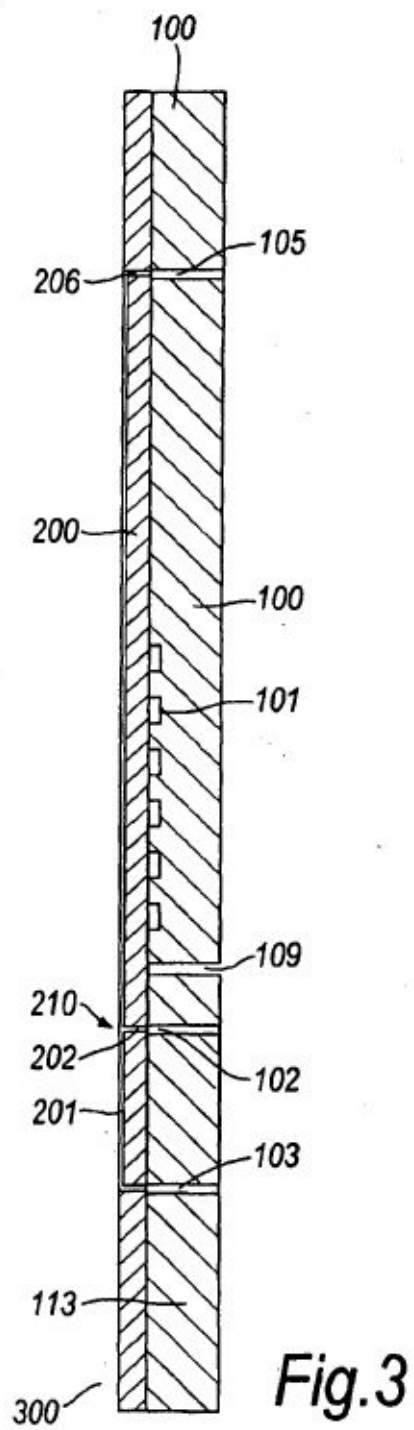


Fig.2



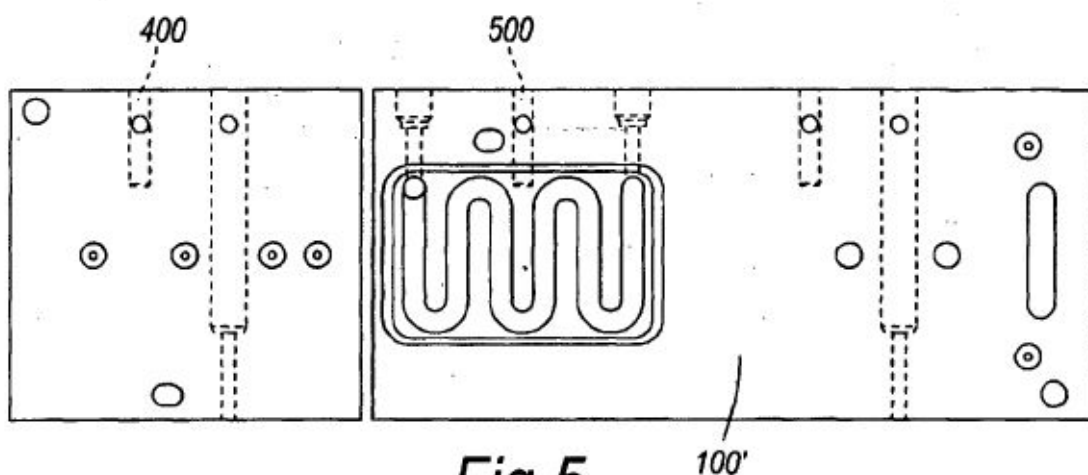


Fig. 5

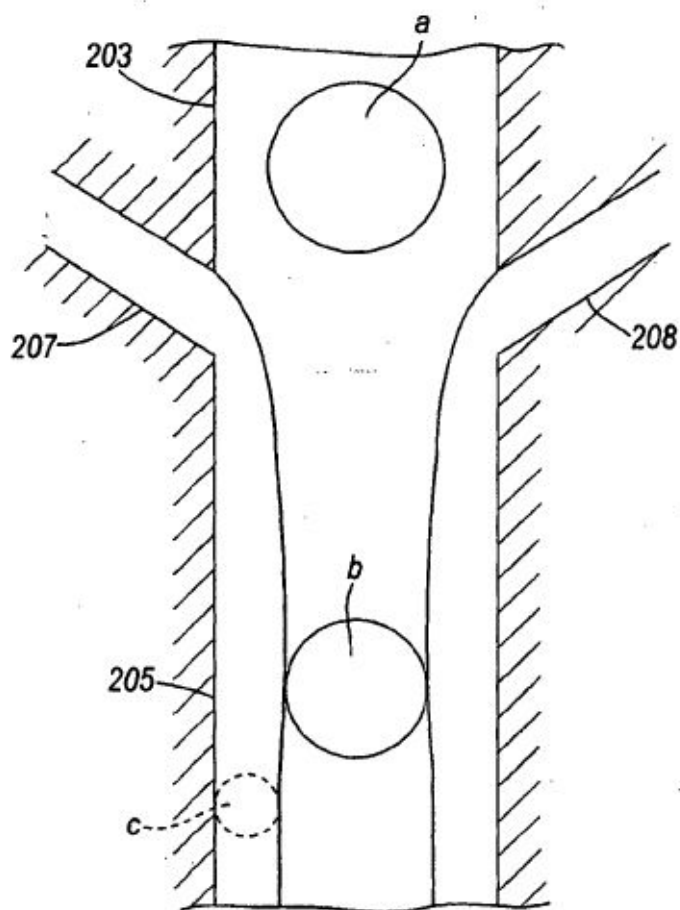


Fig. 6

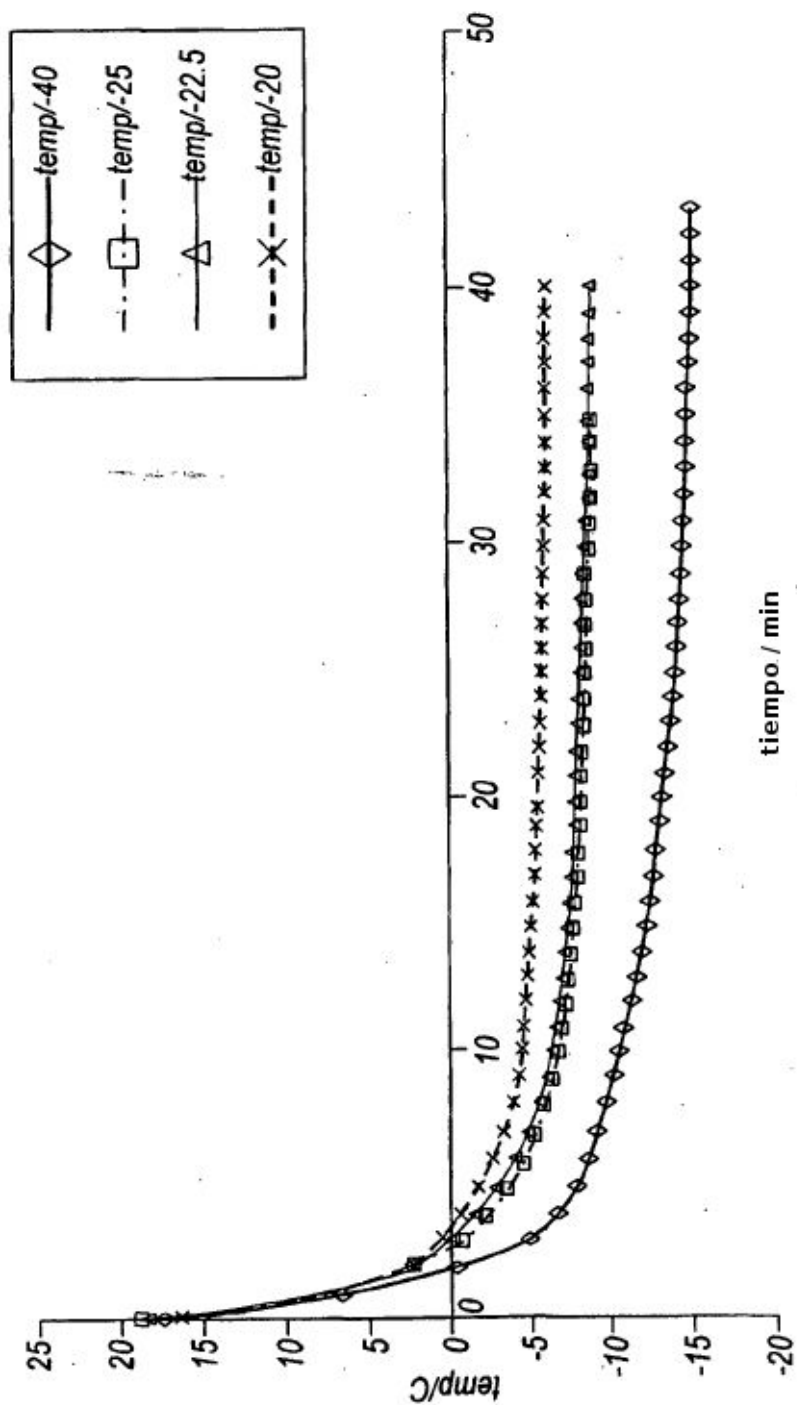


Fig.7

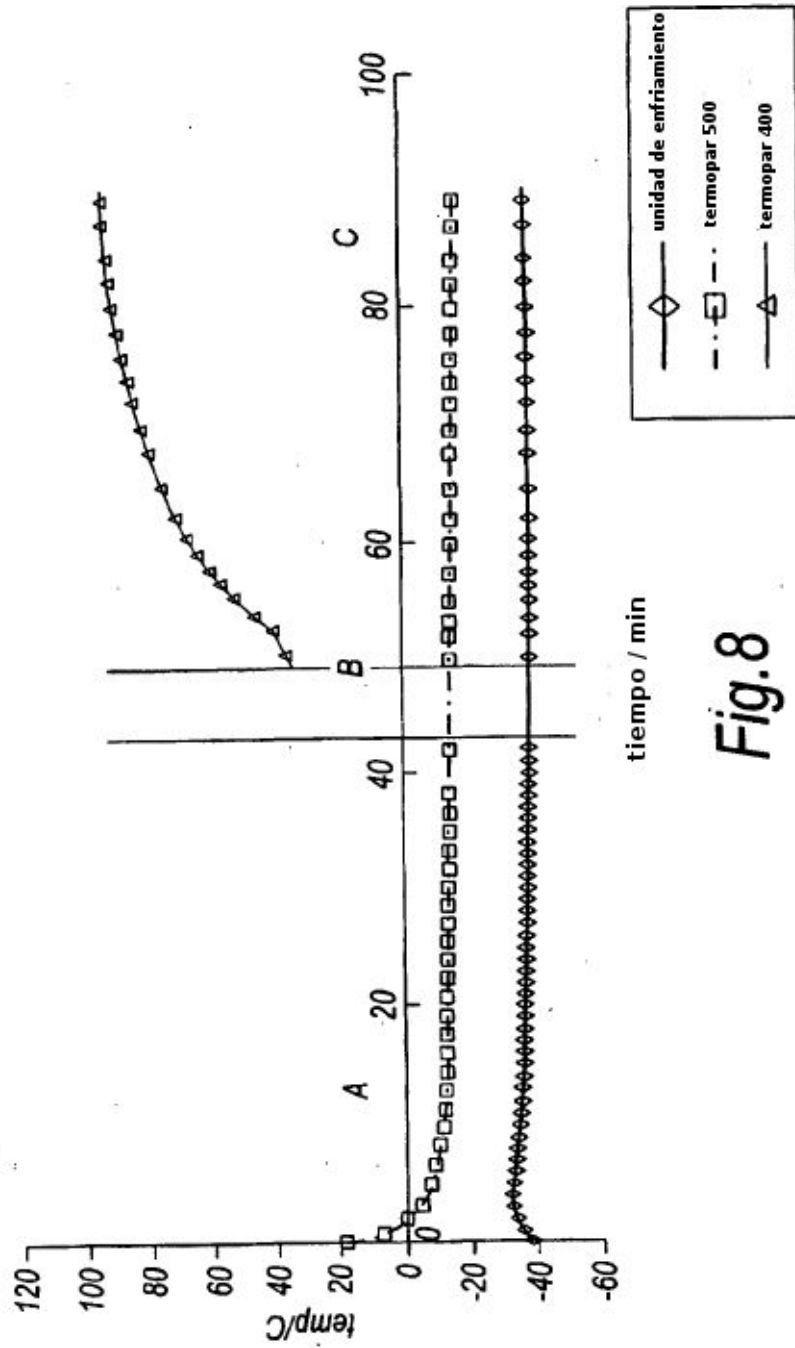


Fig.8

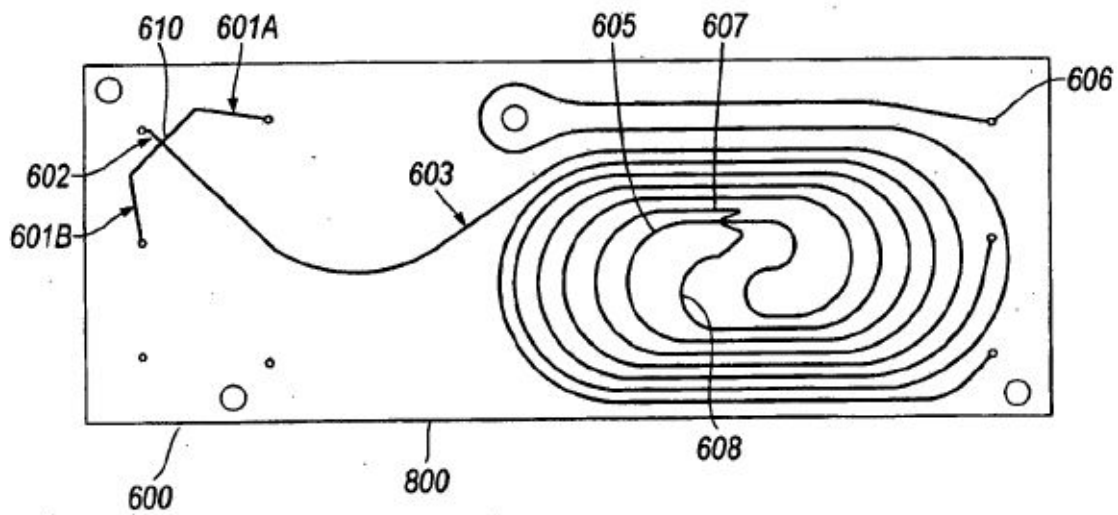


Fig. 9

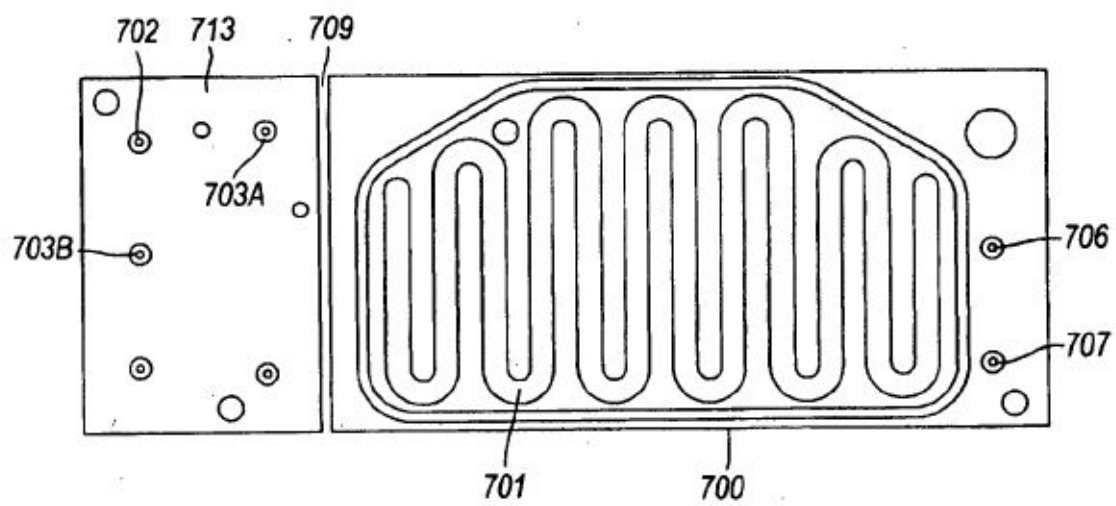


Fig. 10

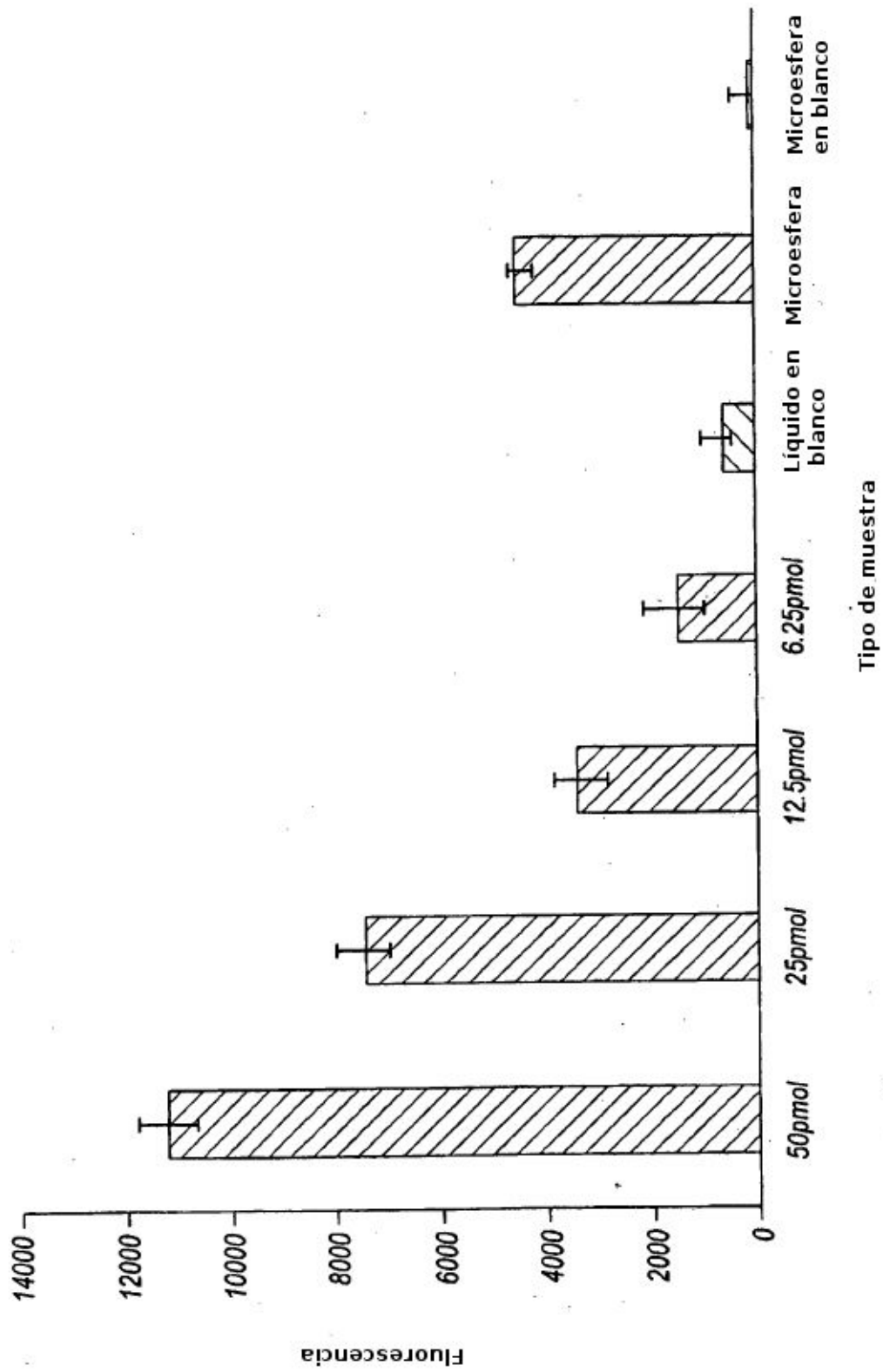


Fig.11