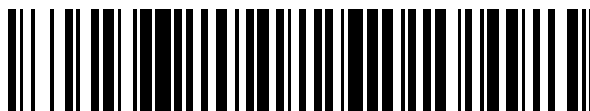


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 019**

51 Int. Cl.:

A61J 3/02 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61J 3/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2014** **PCT/GB2014/050191**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014** **WO14114946**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2014** **E 14706660 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017** **EP 2948131**

54 Título: **Formulación de estructuras de partículas**

30 Prioridad:

26.01.2013 GB 201301385

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

01.08.2017

73 Titular/es:

NDM TECHNOLOGIES LIMITED (100.0%)
Charnwood Building, Holywell Park Ashby Road
Loughborough Leicestershire LE11 3AQ, GB

72 Inventor/es:

CHOWDHURY, DEWAN FAZLUL HOQUE

74 Agente/Representante:

TORNER LASALLE, Elisabet

ES 2 628 019 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

Formación de estructuras de partículas

Campo técnico

5 La invención versa acerca de la preparación de estructuras de partículas con aplicaciones en el campo de administración de fármacos en el cuerpo de un paciente. En particular, versa acerca de procedimientos de preparación de microestructuras angulares irregulares que pueden ser utilizadas para aplicaciones de administración de fármacos incluyendo la inserción directa en la piel de un paciente. Sin embargo, la invención también puede aplicarse a la preparación de estructuras de partículas utilizando formulaciones adecuadas para una amplia gama de otros campos, tales como la preparación de materiales aditivos para materiales compuestos, y en aplicaciones alimentarias.

En aras de la brevedad, se utiliza el término "fármacos" en la presente memoria para hacer referencia a cualquier sustancia química o biológicamente activa que puede ser preciso que sea introducida en el cuerpo de un paciente para proporcionar un efecto terapéutico o cosmético. El paciente puede ser un ser humano o un animal no humano.

Antecedentes de la invención

15 Se han utilizado numerosos procedimientos para producir microagujas fijadas a un sustrato con el fin de su aplicación a través de la piel de un paciente. Estas son estructuras regulares uniformes producidas utilizando diversas técnicas de moldeo. Se ha propuesto que las propias microagujas puedan ser producidas a partir de una formulación del fármaco. Al aplicarse a la piel de un paciente, las agujas rompen la piel y permanecen en ella, en la que la formulación se disuelve y se absorbe la sustancia activa en el torrente sanguíneo.

20 En la bibliografía publicada se conoce que también se han producido partículas tales como plaquetas y otras formas utilizando diversas técnicas incluyendo técnicas litográficas y de micromoldeo, microrreplicación e impresión, para producir partículas de áreas superficiales definidas (y a menudo grandes) para una mayor solubilidad del fármaco, por ejemplo, con una incorporación subsiguiente en inyecciones *depot*, soluciones orales o comprimidas formando comprimidos y metidas en cápsulas.

25 La barrera principal a la administración de fármacos a través de la piel es el estrato córneo, que es una capa externa dura de las células cutáneas muertas. Una vía adicional para la administración de un fármaco en el cuerpo de un paciente, especialmente para el tratamiento de enfermedades oculares, es a través de la superficie de la córnea del ojo. Para el fin de la presente memoria, se incluye esa vía en el término "transdérmico".

30 En formación convencional de comprimidos, se producen los gránulos utilizando un procedimiento complejo de producir una masa húmeda o seca del fármaco y excipientes seguido por una reducción del tamaño utilizando medios mecánicos entre otros, y utilizando una deshidratación por aspersión, una liofilización o un procesamiento adicional según se necesite, tal como el recubrimiento de las partículas, seguido por su almacenamiento subsiguiente bien en forma granular (para una disolución mejorada) o comprimida formando comprimidos (dado que los gránulos proporcionan la densidad volúmica aparente correcta y las propiedades de compresión para ser procesados formando comprimidos).

35 También se describen partículas de fármaco en la solicitud publicada de patente WO 2012/020261, que describe adicionalmente un procedimiento para producir dichas partículas angulares formando una película del fármaco que es secada y reducida en tamaño utilizando alguna forma de técnica de trituración. Las partículas de la formulación del fármaco pueden ser producidas como entidades separadas individuales como se describe en el documento WO 40 2012/020261. Estas partículas pueden ser utilizadas para una inserción directa en la piel o córnea de un paciente, o se pueden utilizar las partículas como un medio para aumentar el área superficial y, por lo tanto, la solubilidad de un fármaco. El procedimiento de preparación de tales partículas mediante la formación de una película seguida por un secado y una molienda dará lugar a una gran gama de tamaños/longitudes de partículas. Puede ser preferible producir tales partículas dentro de perfiles dimensionales estrechos utilizando un procedimiento que da lugar a 45 rendimientos elevados dentro de perfiles de partículas de tamaño más estrecho.

Sumario de la invención

La invención proporciona un aparato y un procedimiento para la preparación de estructuras de partículas de una formulación de fármaco.

50 Específicamente, la invención proporciona un procedimiento de fabricación de estructuras de partículas, comprendiendo el procedimiento las etapas de formar una película sobre un sustrato; y estirar el sustrato para fracturar la película formando estructuras de partículas.

La invención proporciona, además, un aparato para fabricar estructuras de partículas, comprendiendo el aparato: un sustrato; medios para depositar una película sobre el sustrato; medios para mover el sustrato por delante de los medios de deposición desde una primera ubicación hasta una segunda ubicación; y un medio para estirar el sustrato

según se mueve desde la primera ubicación hasta la segunda ubicación para fracturar la película formando estructuras de partículas.

Las estructuras formadas según la invención pueden ser solubles o biodegradables en el cuerpo, y las estructuras de partículas pueden ser rígidas, y pueden tener una forma regular o irregular y pueden ser angulares, de forma que sean capaces de penetrar la superficie de la piel o de una córnea del paciente.

Por "irregular", se quiere decir que las estructuras no están formadas para tener una geometría coherente en todos los planos/características superficiales/topografía como ocurriría para un micromoldeo, una microrreplicación o una micro/nanoimpresión, por ejemplo. No es preciso que las partículas sean diseñadas con precisión con una relación de aspecto definida, y pueden ser producidas, en cambio, en un intervalo dimensional estrecho y la coherencia de la gama de tamaños dará lugar a rendimientos elevados, haciendo, de esta manera, que el procedimiento sea económicamente viable desde una perspectiva de producción en serie.

Por "angular" se quiere decir que las estructuras tienen bordes y/o esquinas afilados que pueden alojarse en poros y surcos en la superficie de la piel. Cuando son sometidas a presión, las partículas angulares pueden ser metidas a la fuerza en el estrato córneo de la piel (o la superficie de la córnea) para estar disponibles para una absorción más profunda en el cuerpo. El estrato córneo tiene un grosor de varias decenas de micrómetros, por lo que se colige que las partículas que contienen fármaco solo necesitan salvar esta barrera, por ejemplo, de 40 micrómetros. Según una definición preferente de "angular", al menos un 50% de las partículas tiene al menos una esquina afilada, estando caracterizada una esquina afilada porque para cada par de caras de la partícula que se encuentran en la esquina, el ángulo con el que se encuentran no es mayor de 90°. Por lo tanto, la esquina es al menos tan afilada como la esquina de un cubo. Otro aspecto de la agudeza de las esquinas es su radio de curvatura, que es, preferentemente, mucho menor que el tamaño general de la partícula: normalmente no más de unos micrómetros y en cualquier caso menos que unas decenas de micrómetros. Se prefiere el menor radio o curvatura cuando se conciben las partículas para una inserción directa en la piel, mientras que son adecuados los mayores radios de curvatura cuando se concibe la estructura para su incorporación en otro vehículo tal como un comprimido, una cápsula o un líquido, por lo que las características dimensionales de la partícula pueden contribuir a la disolución del fármaco de la estructura y, por lo tanto, la biodisponibilidad del fármaco.

Preferentemente, la preparación comprende una sustancia biológicamente activa que tiene un efecto terapéutico o cosmético. La preparación puede comprender una formulación que consiste únicamente en el propio fármaco/activo, o contiene al menos un excipiente con la sustancia activa, escogiéndose el excipiente para proporcionar a las partículas las propiedades físicas y químicas. Ejemplos de tales excipientes incluyen hidratos de carbono, polímeros biodegradables y excipientes estándar conocidos en el estado de la técnica utilizados en formas posológicas farmacéuticas.

De forma alternativa, la preparación puede ser una sustancia que es biológicamente inerte (pero aún biocompatible y biodegradable). Su fin sería alterar el estrato córneo del paciente para mejorar la administración transdérmica subsiguiente de una sustancia activa en el cuerpo del paciente, o para actuar como un compuesto intermedio en la preparación de una formulación posológica tal como un comprimido, o partículas portadoras de fármaco para fármacos potentes metidos en cápsulas, por ejemplo.

Según la invención, las partículas que son suficientemente angulares para ser introducidas a presión a través del estrato córneo de la piel de un paciente, o microestructuras irregulares dentro de intervalos definidos de tamaño, pueden ser producidas mediante una fragmentación controlada de una película formada. Las formulaciones, normalmente, de un ingrediente activo combinado con uno o más excipientes y un aglutinante pueden ser producidas primero como una película delgada de áridos vertida sobre un sustrato a la que se hace pasar luego a través de un túnel de secado de forma similar a un procedimiento conocido de fabricación de membranas. La película puede fabricarse con un grosor de menos de 10 micrómetros. Entonces, se estira con cuidado el sustrato sobre el que se produce la película formada para fracturar la película a lo largo de planos naturales de debilidad y producir microestructuras (partículas) que varían en diámetro máximo desde nanómetros hasta cientos de micrómetros. Dependiendo de las propiedades mecánicas de la película, el procedimiento puede formar no solo fracturas que se extienden entre caras opuestas de la película, sino también fracturas en el grosor de la película, creando, de ese modo, partículas con un diámetro máximo menor que el grosor de la película.

El tamaño medio de las partículas puede ser entre 100 nm y 1 mm. Preferentemente, se encuentra entre 1 μ m y 100 μ m. En el extremo inferior de estos intervalos, las partículas son microestructuras mucho menores que los tipos de microagujas que pueden ser fabricados, lo que ayuda a su absorción por el cuerpo. La medida preferente para el tamaño de las partículas es su radio de la punta y el diámetro máximo. Sin embargo, se apreciará que, con los ajustes apropiados a los parámetros de procesamiento, descritos a continuación, es posible producir partículas mayores con longitudes mayores de 1 mm y en el intervalo de 1-5 mm para otras aplicaciones. Una aplicación tal puede ser imitar el rendimiento de gránulos utilizados para la formación de comprimidos.

Normalmente, el procedimiento de preparación de las partículas conlleva cuatro etapas clave: la producción de una mezcla húmeda, el secado de la mezcla, la reducción del tamaño y la separación por tamaños según el intervalo

deseado de tamaño de las partículas. El secado puede llevarse a cabo utilizando aire caliente, un horno de secado, un secado con aire ambiente o un secado por vacío, según las sensibilidades térmicas del fármaco/mezcla. La preparación puede utilizar formulaciones ya documentadas en bibliografía científica y de patente para la producción de microagujas que contienen un ingrediente activo. La formulación puede comprender un único componente, es decir solo el propio fármaco, si el fármaco tiene las propiedades mecánicas correctas tras ser humectado utilizando un disolvente adecuado, secado y fracturado en el intervalo deseado de tamaño de partículas. En el caso más común en el que el fármaco por sí solo no tiene las propiedades adecuadas cuando es procesado de esta forma, puede combinarse con uno o más excipientes que impartirán al mismo tales propiedades mecánicas cuando es procesado según se describe. Uno de los objetivos es producir microestructuras afiladas duras que empapen la piel y se disuelvan al hacer contacto con el líquido intersticial. Sin embargo, para usos alternativos, las partículas fracturadas de un intervalo dimensional definido pueden ser adecuadas para el fin concebido. La rotura dará lugar a estructuras relativamente uniformes con formas y superficies irregulares, lo que dará lugar a una disolución mejorada o controlada del fármaco a partir de la microestructura, debido a las propiedades mejoradas del área superficial y de la densidad de las partículas.

Los excipientes que pueden ser utilizados en combinación con el fármaco para impartir propiedades mecánicas y químicas deseadas que tendrían un número de funciones clave. Sin embargo, para usos alternativos, las partículas fracturadas de un intervalo dimensional definido pueden ser adecuadas para el fin concebido. La rotura dará lugar a estructuras relativamente uniformes con superficies y formas irregulares, que dan lugar a una disolución mejorada o controlada del fármaco a partir de la microestructura, debido al mayor área superficial y a las propiedades de densidad de las partículas.

Los excipientes que pueden ser utilizados en combinación con el fármaco para impartir las propiedades mecánicas y químicas deseadas tendrían varias funciones clave. Una función tal es mejorar el aglutinamiento de las partículas del fármaco, de forma que exista una fuerte unión cohesiva que evite que las partículas se erosionen después de su producción y durante el almacenamiento, es decir, para reducir la friabilidad de las partículas. Se clasifica a esta clase de agentes como aglutinantes. Ejemplos de aglutinantes incluyen goma arábica, ácido algínico, carboximetilcelulosa, azúcar comprimible, gelatina de etilcelulosa, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado, entre otros. Las cantidades de tales agentes que se incorporarían en una mezcla llevan bien establecidas y documentadas desde hace varias décadas de su uso principalmente en la formulación de comprimidos y últimamente en la producción de gránulos.

Otra función clave de cualquier excipiente sería provocar el endurecimiento de las partículas. Ejemplos de agentes de endurecimiento incluyen aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico y silicona. De nuevo, el uso de estos materiales y de sus composiciones está bien establecido en la bibliografía, en particular para producir envolturas y recubrimientos endurecidos sobre comprimidos y cápsulas, para una liberación controlada y una ocultación del sabor del fármaco.

Una tercera clase importante de excipientes que puede incorporarse en tal sistema son los agentes espesantes. En algunos casos, el agente espesante serviría múltiples funciones, y también puede impartir algunas propiedades aglutinantes y de endurecimiento. Estos son principalmente hidratos de carbono tales como maltosa, dextrosa, fructosa, glucosa, trehalosa, almidón y celulosa. También se pueden utilizar polímeros biodegradables, en particular los semejantes a los hidrogeles.

Excipientes adicionales pueden incluir disolventes, lubricantes para contribuir al flujo de polvo, agentes modificadores de la viscosidad, agentes de dispersión, agentes solubilizantes, polímeros para modificar las propiedades de liberación y de absorción del fármaco y conservantes.

Se ha descubierto experimentalmente que la sacarosa es un excipiente particularmente eficaz para la formación de partículas conformadas de forma adecuada según la presente invención. Se mezcló la sacarosa con un ingrediente activo tal como ibuprofeno o diclofenaco, junto con suficiente agua como un aglutinante, y fue preparado según el procedimiento de película delgada descrito anteriormente. Con relaciones de sacarosa:fármaco mayores de 60:40, se produjeron partículas muy angulares. Las partículas permanecieron duras durante el almacenamiento, con poca tendencia a absorber humedad. Es claramente deseable utilizar no más excipiente del necesario, por lo que se contempla una relación máxima de 20:1.

El sustrato utilizado para formar la película desempeña un papel fundamental en la presente invención. El sustrato puede tener las siguientes propiedades: la textura superficial puede ser áspera o lisa. La superficie puede estar modelada, de forma que los planos de rotura den lugar a estructuras de partículas de un tipo deseado de geometría y/o un control sobre la longitud de las estructuras resultantes, mientras que la deformación por fractura junto con una adhesividad relativa entre la película formada y el sustrato, y el grado de estiramiento del sustrato subyacente dictarán la anchura de la estructura fracturada. Los materiales de construcción serán tales que permitan que el sustrato sea estirado en al menos un alargamiento porcentual, preferentemente de manera uniforme a través del área superficial en sección transversal, de forma que pueda fracturar la película subyacente; cuanto mayor sea el alargamiento porcentual, menores serán las estructuras fracturadas.

El tamaño de las estructuras fracturadas también está dictado por el grado de sequedad de la película formada, por lo que un pequeño porcentaje de humedad/disolvente en la película junto con un grado muy elevado de estiramiento (hasta 100%, o más, de deformación) dan lugar a las estructuras más pequeñas y finas (mayor relación de aspecto). Se colige que también hay un equilibrio entre la adhesividad de la película formada con el sustrato y la capacidad del sustrato de estirarse alejándose de la película formada. Por lo tanto, las referencias a una película sólida incluyen una película sólida que puede estar completamente seca o parcialmente seca antes de la rotura de la película. La relación es que la fuerza de adhesión de la película formada al sustrato debería ser mayor que la deformación por tracción requerida para fracturar la película formada para un tamaño dado de estructura. Más específicamente, en el caso de una película formada completamente seca, la resistencia de la unión adhesiva entre la película formada y el sustrato sobre el que se forma será tal que la película no pueda ser quitada raspando la superficie del sustrato si la cara opuesta del sustrato estaba adherida a un material sólido no estirable. En el caso de una película parcialmente seca, las fuerzas de adhesión, aunque no se requiere que sean tan elevadas como para la película completamente seca, la fuerza de rozamiento entre la película formada y el sustrato deben ser mayores que las fuerzas de deformación aplicadas sobre el sustrato con un estiramiento porcentual bajo para dar lugar a planos de rotura que producirán estructuras de partículas del intervalo de menor tamaño en vez de simplemente permitir que la película formada se deslice sobre el sustrato.

Ejemplos de materiales utilizados para el sustrato son láminas de película de silicona que son muy elásticas con posibles deformaciones por tracción de más de varios centenares porcentuales. Un material muy plástico con elasticidad casi nula/muy baja que también ha sido utilizado para esta aplicación es la película plástica Parafilm®. Además, también se utilizó Hostaphan® RN23 (de películas Mitsubishi), una membrana de soporte de poliéster. Esta exhibe muy poca elasticidad, un límite elástico con deformación plástica muy reducido y tiene una fuerza de rotura muy elevada, $> 100 \text{ N/mm}^2$.

El otro parámetro clave que debe ser controlado es la tasa y el grado de estiramiento del sustrato. Se comprenderá que el estiramiento puede ser en una o más direcciones, bien en serie o bien simultáneamente, y el grado de estiramiento puede ser variable a lo largo de distintos ejes, o longitudes de la película formada.

También se comprenderá que, aunque el objeto principal de la invención versa acerca de la preparación de partículas para aplicaciones en el campo mencionado anteriormente, el procedimiento también puede ser aplicado a la preparación de estructuras de partículas utilizando formulaciones adecuadas para una amplia gama de otros campos, tal como la preparación de materiales aditivos para materiales compuestos, y aplicaciones alimentarias.

Se comprenderá que, aunque la formación de la anterior película hace referencia a una única película, puede ser deseable producir una o más capas que tienen distintas formulaciones que están unidas entre sí gracias a las propiedades químicas de las capas, o utilizando un medio físico de unión, tal como radiación óptica o energía ultrasónica, o utilizando medios químicos tales como adhesivos químicos, antes de que se fracture la película. Esto puede ser deseable, por ejemplo, cuando se pretende que se intercale un fármaco entre dos capas que actúan como una superficie de control de la velocidad para permitir una disolución o liberación controlada del fármaco de la partícula formada finalmente, o cuando dos o más componentes son incompatibles o dan lugar a problemas de estabilidad si se combinan en una única película.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra de forma esquemática una línea de producción para llevar a cabo un procedimiento de fabricación según la invención.

La Figura 2 muestra una sección transversal a través de la línea de producción de la Figura 1.

La Figura 3 muestra una vista en planta de un sustrato adecuado para ser utilizado en un procedimiento según la invención.

La Figura 4 muestra una vista en planta del sustrato de la Figura 3 para ilustrar cómo se estira cuando es utilizado en un procedimiento según la invención.

La Figura 5 es una imagen de un primer ejemplo de una formulación preparada utilizando un procedimiento según la invención.

La Figura 6 es una imagen de un segundo ejemplo de una formulación preparada utilizando un procedimiento según la invención.

La Figura 7 es una imagen adicional que muestra las estructuras de partículas de las Figuras 5 y 6 lado a lado.

Descripción detallada de la invención

La Figura 1 muestra de forma esquemática una línea de recubrimiento mediante la cual se recubre la mezcla 3 sobre un sustrato 9 para formar una película 10. La película 10 puede ser un árido sólido de una formulación (que puede

ser soluble o biodegradable en el cuerpo, dependiendo del procedimiento previsto de aplicación). Se disuelven el agente activo y el excipiente en un medio adecuado, estando definido el medio como un vehículo, para producir la mezcla 3 como un líquido, una pasta o una solución. La mezcla 3 será una mezcla homogénea o heterogénea de los diversos componentes, de la cual el mínimo número de componentes será el agente activo y un medio de solución solubilizante o medio de dispersión. El medio puede ser de naturaleza orgánica o no orgánica incluyendo, sin limitación, agua desionizada, solución tampón (tal como un tampón de fosfato o de citrato) o etanol, acetato de etilo u otro disolvente orgánico.

Se vierte la mezcla 3 como una película delgada 10, por lo que se define la película como una cantidad de la mezcla esparcida sobre un sustrato o superficie en el que el grosor de la mezcla vertida varía desde unos micrómetros hasta algunos milímetros. El vehículo se evaporará parcial o completamente para dejar la masa sólida como una película esparcida sobre el sustrato hasta un grosor inferior al grosor de la mezcla vertida original. El procedimiento de vertido puede ser un vertido simple con cuchilla sobre rodillo que se utiliza como un procedimiento estándar en la producción de parches transdérmicos de fármacos, por ejemplo (tales como parches de nicotina). La película 10 puede ser extrudida, de forma alternativa, como una masa sólida para crear una película esparcida sobre el sustrato 9. Después de secar se puede alterar mínimamente la masa de la película, siendo por lo tanto el grosor de la película final comparable con el grosor de la masa extrudida. De forma alternativa, la película 10 puede ser vertida pulverizando la mezcla directamente sobre un sustrato adecuado 9 de forma controlada para proporcionar el perfil deseado de grosor de la película vertida, seguido del secado.

El sustrato 9 es alimentado desde un rodillo 1, deformado utilizando una varilla 2 de tensión, y se desplaza a lo largo de un transportador 14 accionado por medio de rodillos 5A, 5B, en los que es secado utilizando uno o más medios 15, incluyendo, sin limitación, secado al aire, secado con calor, secado por aire a presión, secado por infrarrojos, secado por microondas o una combinación de estos. Se restringe el sustrato para que se mueva a la velocidad del transportador 14 por medio de bloques 6 de compresión por encima del rodillo 5B y, entonces, es estirado desde el rodillo 5B hacia el rodillo 8 haciendo girar el rodillo 8 a una velocidad que es mayor que la velocidad de tránsito de la película 10 a lo largo del transportador 14. Esto provoca que se estire el sustrato 9 según sale del sistema transportador y acelere entre los rodillos 5B y 8, lo que provoca que se fracture la película formada 10 creando estructuras de partículas. Se proporcionan medios 7 para que las estructuras de partículas sean raspadas/cepilladas/eliminadas por chorro de aire 7 subsiguientemente del sustrato 9 y sean recogidas en una cámara 11 de recogida.

El sustrato 9 sobre el que se vierte la película 10 puede ser un material sólido o semisólido. En la presente invención es un requisito adicional que se vierta la película sobre un sustrato que pueda ser estirado a lo largo de uno o más ejes. La cantidad de deformación que debería experimentar puede ser inferior al 1%, hasta varias unidades porcentuales y, en algunas aplicaciones, el sustrato puede ser estirable hasta varias veces su tamaño original. Cuando se vierte la mezcla de formación de película sobre este sustrato 9 y es secada de forma adecuada hasta formar una película sólida 10, y luego se estira el sustrato a lo largo de uno o más de sus ejes, la película depositada se fracturará a lo largo de sus planos naturales de rotura. El grado de la deformación garantizará que la película 10 se fracture uniformemente en la totalidad de la misma.

La Figura 2 muestra una sección transversal de las regiones en las que se sujeta el sustrato 9 de recubrimiento entre el rodillo 5B y los bloques 6 de compresión, de forma que se pueda estirar el sustrato 9 entre esta unión y el rodillo final 8 modulando la velocidad del rodillo final, permitiendo que se fracture la película formada 10. Se comprenderá fácilmente que la película 10 también podría ser estirada en la dirección perpendicular al desplazamiento de la película, o en ambas direcciones simultáneamente (no mostrado aquí), y los medios de compresión pueden ser neumáticos, cargados por resorte, sólidos u otros, y el grado de estiramiento puede ser constante o puede ser variable. El estiramiento no necesita estar limitado a un plano. Según pasa el sustrato 9 sobre el rodillo final 8, la película 10 formada sobre su superficie superior experimentará un grado de estiramiento determinado por la curvatura del rodillo 8 y el grosor del sustrato 9. El rodillo 8 también podría estar curvado en la dirección transversal para formar una superficie parcialmente esférica o con forma de barril (no mostrada), que provocaría un estiramiento adicional del sustrato y de la película en la dirección transversal a la dirección de movimiento.

La Figura 3 muestra una vista en planta del sustrato 9 recubierto con la película 10, por lo que el sustrato contiene modelos en relieve 12 (en este caso bandas elevadas) o medios de separación de regiones en el sustrato para permitir que se forme la película con el modelo deseado para permitir que se formen las estructuras deseadas de partículas tras estirar el sustrato subyacente.

La Figura 4 es una representación del sustrato 9 de la Figura 3, mostrando la flecha gruesa la dirección de desplazamiento del transportador; por lo tanto, la dirección de desplazamiento de la película 10 y del sustrato subyacente 9. La Figura indica los modelos en relieve 12 que también se alargan o estiran según se estira la película, lo que da lugar a la rotura progresiva de la película y a la formación de estructuras 13 de partículas. En este caso, la longitud de las estructuras de partículas se controla y define mediante la distancia entre las bandas en relieve 12 sobre el sustrato. Las bandas elevadas 12 pueden estar formadas del mismo material que el sustrato (y pueden ser posiblemente una parte continua del sustrato) o pueden estar formadas de un plástico o caucho distinto

u otro tipo de material que permita que se estiren con el sustrato subyacente bien hasta el mismo grado o bien con alguna diferencia. Una diferencia entre el grado de estiramiento entre el sustrato y la banda puede ayudar a las estructuras de partículas a desalojarse fácilmente del sustrato tras su formación. Estos modelos 12 sobre el sustrato 9 pueden estar diseñados para tener la misma altura que la altura prevista del recubrimiento de la película, y pueden ser desde decenas de micrómetros hasta milímetros en términos de tamaño de la característica. Se comprenderá que aunque se han mostrado aquí bandas longitudinales, estas tienen un fin ilustrativo y se pueden utilizar distintos modelos con distintas direcciones de estiramiento para formar estructuras de partículas de distintas geometrías.

La Figura 5 muestra una imagen de una formulación preparada utilizando la anterior técnica que contiene sacarosa y diclofenaco sódico, preparada utilizando un sustrato que es muy estirable (membrana de polímero de silicona). Se incluye la punta de un bolígrafo para mostrar la escala.

La Figura 6 muestra una imagen de la misma formulación utilizada en la Figura 3, preparada utilizando un sustrato que tiene una resistencia a la tracción superior a 100 N/mm^2 (membrana de soporte de Hostaphan RN23).

La Figura 7 muestra las estructuras de partículas preparadas en las Figuras 5 y 6, respectivamente, lado a lado. Esto demuestra que cuanto menor sea la deformación porcentual del sustrato 9, para una formulación dada de película de fármaco, mayores serán las estructuras fragmentadas resultantes. Se ha demostrado que los sustratos que se estiran fácilmente, que exhiben un comportamiento bien plástico o bien elástico, permiten la formación de estructuras con diámetros inferiores a $10 \mu\text{m}$. Los sustratos 9 que se estiran fácilmente permiten que la película formada 10 sea fracturada en distancias muy pequeñas, dado que, cuanto mayor sea el grado de extensión del sustrato subyacente, más regiones habrá donde se pueda fracturar la película formada. Además, si no se seca completamente la película formada y tiene algo de humedad/disolvente residual, entonces se ha descubierto que la película puede fracturarse con un grado elevado de uniformidad, para producir fragmentos más uniformes de las estructuras de partículas, que pueden ser secados subsiguientemente con más intensidad para proporcionar la resistencia mecánica correcta/deseada.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de estructuras de partículas, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
formar una película (10) sobre un sustrato (9); y
- 5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se estira el sustrato (9) únicamente a lo largo de un primer eje.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se estira el sustrato (9) a lo largo de un primer eje y es estirado simultáneamente o subsiguientemente a lo largo de un segundo eje que es transversal al primer eje.
- 10 4. Un procedimiento según la reivindicación 2 o 3, que comprende, además, mover continuamente el sustrato (9) mientras se forma la película (10).
5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el primer eje es paralelo a la dirección de movimiento del sustrato (9).
- 15 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que la etapa de estiramiento del sustrato (9) comprende acelerar el movimiento del sustrato desde una primera velocidad en una primera ubicación hasta una segunda velocidad más rápida en una segunda ubicación corriente abajo de la primera ubicación.
7. Un procedimiento según la reivindicación 6, que comprende, además, sujetar el sustrato (9) para restringir su velocidad en la primera ubicación.
- 20 8. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la etapa de formación de la película (10) comprende:
preparar una mezcla fluida (3);
verter la mezcla sobre el sustrato (9) para formar una película fluida; y
- 25 9. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la película (10) comprende una pluralidad de capas que tienen distintas formulaciones.
10. Un aparato para fabricar estructuras de partículas, comprendiendo el aparato:
un sustrato (9);
- 30 11. Un aparato según la reivindicación 10, en el que los medios para el estiramiento comprende un primer rodillo (5B), que impulsa el sustrato (9) para moverlo a una primera velocidad en la primera ubicación, y un segundo rodillo (8), que impulsa el sustrato (9) para moverlo a una segunda velocidad más rápida en la segunda ubicación.
- 35 12. Un aparato según la reivindicación 10 u 11, que comprende, además, medios (15) para secar la película (10) según se mueve desde los medios (3, 4) de deposición hasta la primera ubicación.
13. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el sustrato (9) comprende una superficie con modelos en relieve (12).
- 45 14. Un aparato según la reivindicación 13, en el que los modelos en relieve (12) comprenden bandas elevadas longitudinales.
15. Un aparato según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el sustrato (9) está formado de un polímero de sílicona.

Figura 1

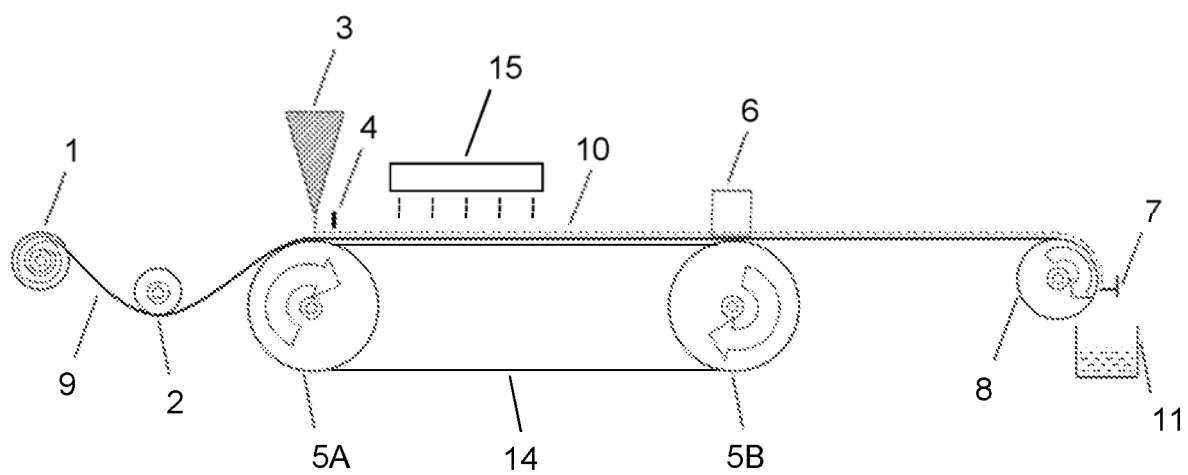


Figura 2

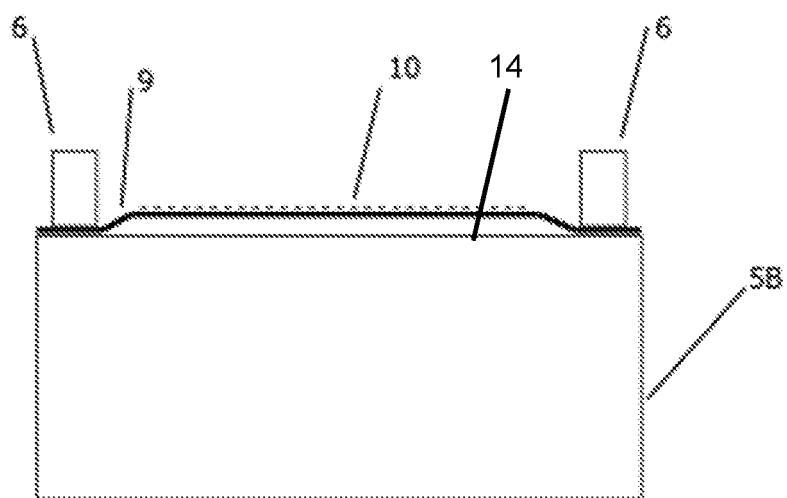


Figura 3

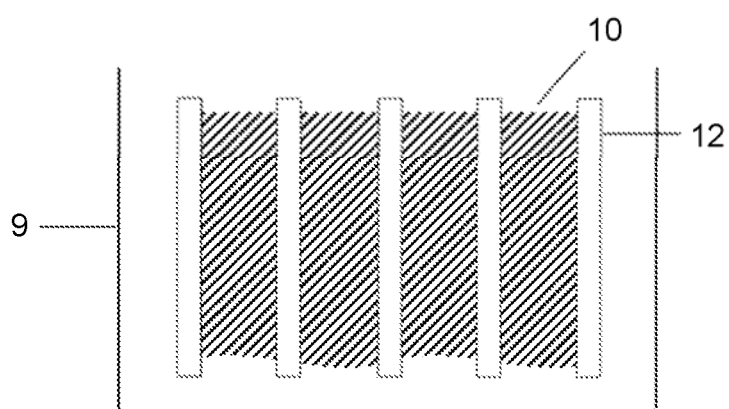


Figura 4

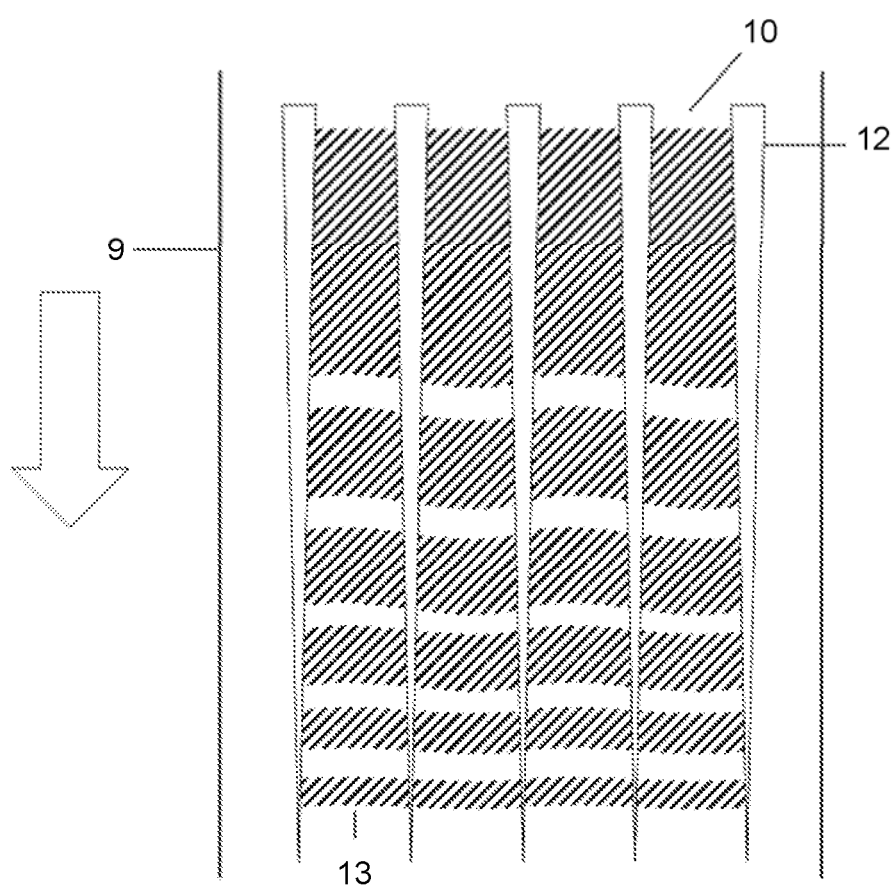


Figura 5



Figura 6



Figura 7

