

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 949**

51 Int. Cl.:

B01J 2/04 (2006.01)

B01J 2/08 (2006.01)

B01J 2/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2016 PCT/EP2016/081436**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.06.2017 WO17103113**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2016 E 16812959 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3389840**

54 Título: **Proceso y aparato para la producción de micropartículas**

30 Prioridad:

18.12.2015 GB 201522423

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

24.03.2020

73 Titular/es:

**MIDATECH PHARMA (WALES) LIMITED (100.0%)
Oddfellows House, 19 Newport Road
Cardiff, South Glamorgan CF24 0AA, GB**

72 Inventor/es:

**SEAMAN, PAUL;
JONES, HUW y
MCALEER, LIAM**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 749 949 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

Proceso y aparato para la producción de micropartículas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un aparato y un método para la elaboración de micropartículas poliméricas, incluyendo micropartículas que encapsulan una carga farmacéutica.

10 **Antecedentes de la invención**

Se conocen los métodos y el aparato relacionado para la producción de microesferas poliméricas. En los procesos particulares, la formación de microesferas solidificadas se logra mediante la unión entre sí de dos fluidos en parámetros bien controlados, lo que induce un proceso de desolvatación. El fluido 1, conocido como la 'fase dispersa', comprende un polímero biocompatible disuelto en uno o más disolventes. Esta combinación forma una solución en la que, a continuación, se puede disolver una carga, tal como un principio farmacéutico activo (API). Las gotas de la fase dispersa se expulsan en un segundo fluido, conocido como 'la fase continua'. El contacto entre estos inicia un proceso donde el disolvente se extrae del polímero y la carga, produciendo microesferas de polímero que transportan carga precipitadas dentro de lo que después se puede considerar un fluido residual. En determinados procesos, el proceso de expulsión de gotas hace uso del efecto piezoeléctrico, donde un cristal piezoeléctrico se somete a distorsión cuando se aplica un pulso eléctrico. Esta distorsión da como resultado un pulso de presión, que fuerza la expulsión de una gota desde una boquilla y también crea una presión negativa para detener más fluido una vez se expulsa la gota. Muchos dispositivos listos para su uso hacen uso de este principio para generar gotas, en particular, dentro de la industria de la impresión.

El documento US6.998.074 describe un método para la formación de microesferas de polímero en el que el material polimérico se suministra desde un orificio de un cabezal de impresión de chorro de tinta mientras el orificio está sumergido en un líquido.

El documento WO95/13176 describe un proceso y un dispositivo para la producción de partículas de plástico a partir de gotas de plástico.

Los documentos WO2012/042273 y WO2012/042274 describen un aparato y un proceso para la preparación de perlas sólidas que encapsulan agentes bioactivos y que son adecuados para su uso en una liberación sostenida, por ejemplo, a través de una inyección de depósito.

El documento WO2013/014466 describe un dispositivo de recogida de perlas y un método para la separación de las perlas de un fluido de excipiente.

Sigue existiendo la necesidad no satisfecha de un proceso de producción de micropartículas y un aparato relacionado que ofrezcan un mejor rendimiento y/o eficacia en comparación con los métodos de producción antes descritos. La capacidad de producir grandes cantidades de micropartículas de propiedades uniformes de manera controlada, al tiempo que de minimizar los materiales residuales, resultaría deseable, por ejemplo, para el aumento a escala en la industria farmacéutica. La presente invención busca abordar estas y otras necesidades.

Breve descripción de la invención

En términos generales, la presente invención se refiere a un aparato y un método para la producción de micropartículas poliméricas en los que una pluralidad (por ejemplo, una agrupación) de generadores de gotas están configurados para suministrar gotas líquidas a una corriente común de un segundo líquido (la fase continua). Los inventores de la presente han hallado, de manera sorprendente, que la corriente del segundo líquido no necesita estar en contacto con un conducto o canal de flujo, sino que puede adoptar la forma de chorro (es decir, una corriente consistente de fluido proyectado en un medio circundante desde una boquilla). Además, las gotas se pueden suministrar en paralelo, separadas a lo largo de la dirección de flujo de la corriente del segundo líquido. Los métodos antes descritos prevén una relación de 1:1 entre el generador de gotas y el canal de flujo. Sin embargo, a través de la experimentación, los inventores de la presente han hallado que la precipitación de las gotas cuando entran en contacto con el segundo líquido es prácticamente instantánea y que el suministro de gotas directamente a lo largo de la línea de flujo de la corriente del segundo líquido (por ejemplo, tener una placa de boquillas de generador de gotas alineada con la línea de flujo de un chorro del segundo líquido) logra la formación de micropartículas sin una fusión inadecuada y conduce a una reducción significativa en el consumo del segundo líquido (fase continua), lo que, a su vez, reduce el coste y los residuos procedentes del proceso.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un aparato para la producción de micropartículas poliméricas sólidas, comprendiendo el aparato: una pluralidad de generadores de gotas líquidas para la formación de gotas líquidas de un primer líquido, en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas comprende al menos un componente piezoeléctrico que se puede operar para generar gotas; y una boquilla para la

formación de un chorro de un segundo líquido, en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas y la boquilla se disponen uno con respecto al otro de tal manera que, en el uso, las gotas líquidas de la pluralidad de generadores de gotas líquidas pasen a través de un gas a dicho chorro del segundo líquido y en donde, en el uso, la pluralidad de generadores de gotas líquidas se pueden operar para producir gotas líquidas a una frecuencia en el intervalo de 1 a 5 100 kHz por generador de gotas.

Los generadores de gotas pueden operar en un modo de gotas a demanda. El aparato puede comprender, además, un generador de señales que se puede operar para suministrar un campo eléctrico al componente piezoeléctrico. En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas está en forma de cabezal de impresión de chorro de 10 tinta.

En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas comprende, cada uno, salidas de generador de gotas y en donde las salidas de generador de gotas están en una línea o una agrupación. En particular, la línea o agrupación de salidas de generador de gotas pueden estar sustancialmente paralelas a la dirección de chorro de 15 dicha boquilla. En este contexto, sustancialmente paralelas significa una desviación de no más de 30° de la línea paralela, opcionalmente no más de 5° de la línea paralela. El ángulo de desviación se puede determinar, por ejemplo, mediante la observación del aparato desde arriba ("a vista de pájaro") y la consideración de la línea de la dirección de chorro desde la boquilla y la línea formada mediante las salidas de generador de gotas y la extensión hipotética de estas líneas a su punto de intersección. En algunos casos, la dirección de chorro desde la boquilla 20 estará en línea con la línea formada mediante las salidas de generador de gotas, cuando se observa desde arriba (un ejemplo de esta disposición se representa en la Figura 3).

En algunos casos, la cantidad de salidas de generador de gotas líquidas está en el intervalo de 5 a 2.500, opcionalmente 256, 512 o 1.024. En particular, la cantidad de salidas de generador de gotas líquidas puede estar en 25 el intervalo de 100 a 1.024.

En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas se puede operar para generar gotas líquidas que tienen un volumen de gota individual en el intervalo de 1 a 100 pl, opcionalmente en el intervalo de 5 a 50 pl. En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas se puede operar para producir gotas líquidas a una 30 frecuencia en el intervalo de 1 a 10 kHz.

En algunos casos, el aparato comprende, además, un medio receptor de micropartículas para la recepción de micropartículas sólidas dispersas en un chorro de líquido. En particular, el medio receptor de micropartículas puede comprender un conducto que tenga una abertura dispuesta de tal manera que, en el uso, el chorro del segundo líquido entre en dicha abertura corriente abajo de la región del chorro donde las gotas líquidas entran en el chorro 35 del segundo líquido.

En algunos casos, el medio receptor de micropartículas comprende un tubo que tiene una abertura que se orienta a dicha boquilla. El tubo puede estar formado de material flexible o rígido y puede comprender una curva de codo. Normalmente, el medio receptor de micropartículas es capaz de convertir el movimiento generalmente horizontal del chorro que contiene micropartículas en movimiento vertical descendente para la recogida de las micropartículas y/o 40 la separación de las micropartículas del segundo líquido.

En algunos casos, el medio receptor de micropartículas comprende un medio de retirada de fluido que se puede operar para retirar fluido del medio receptor de micropartículas y un medio de recogida de micropartículas que se puede operar para retirar micropartículas del medio receptor de micropartículas. 45

En algunos casos, el aparato comprende, además, medios para la generación de un flujo de dicho segundo líquido a través de dicha boquilla. En particular, el medio para la generación de flujo puede comprender un sistema de presión regulada para la producción de un flujo sin pulso del líquido. 50

En determinados casos, los medios para la generación de flujo pueden comprender un depósito para retener el segundo líquido, teniendo dicho depósito una salida en comunicación fluida con dicha boquilla. En algunos casos, la boquilla tiene una reducción en el área de sección transversal en la dirección del flujo a fin de aumentar la velocidad de flujo de un líquido que pasa a través de la boquilla y formar de esa manera un chorro. 55

En algunos casos, el aparato comprende, además, una cámara para el control de las gotas líquidas generadas mediante dicha pluralidad de generadores de gotas líquidas. Como alternativa o de manera adicional, el aparato puede comprender, además, una fuente de luz para la iluminación de las gotas líquidas generadas mediante dicha pluralidad de generadores de gotas líquidas. En particular, la fuente de luz puede comprender un estroboscopio de LED eléctricamente coordinado con la pluralidad de generadores de gotas líquidas de tal manera que, en el uso, la cámara sea capaz de capturar una imagen de gotas líquidas expulsadas de la pluralidad de generadores de gotas líquidas en un período de tiempo predeterminado (pero normalmente ajustable por el usuario) después de la expulsión de dichas gotas líquidas. Por ejemplo, el estroboscopio de LED puede tener un retardo de estroboscopio 60 ajustable, una intensidad de estroboscopio ajustable y/o ajustes de ancho de pulso ajustables, permitiendo de esa manera que se ajuste dicho período de tiempo predeterminado después de la expulsión de dichas gotas. 65

En algunos casos, el aparato comprende, además, al menos un regulador de temperatura para el control de la temperatura del líquido que entra en dicha pluralidad de generadores de gotas líquidas y/o la temperatura del líquido que entra en dicha boquilla. En particular, el al menos un regulador de temperatura puede comprender un primer enfriador para el control de la temperatura del primer líquido que entra en la pluralidad de generadores de gotas líquidas en el intervalo de 5 °C a 30 °C, opcionalmente en el intervalo de 12 °C a 16 °C o de 16 °C a 20 °C. En determinados casos, el al menos un regulador de temperatura comprende un segundo enfriador para el control de la temperatura del segundo líquido que entra en la boquilla en el intervalo de 0 °C a 20 °C, opcionalmente en el intervalo de 2 °C a 8 °C o de 3 °C a 9 °C.

En algunos casos, la boquilla se dispone de tal manera que, en el uso, el chorro se dirige a fin de definir una línea o arco horizontal que pase por debajo de la pluralidad de generadores de gotas líquidas. En particular, la pluralidad de generadores de gotas líquidas se puede disponer de tal manera que, en el uso, las gotas líquidas se expulsan en sentido descendente con una velocidad inicial y/o con la ayuda de la gravedad, a través de dicho gas, a dicho chorro del segundo líquido. La pluralidad de generadores de gotas líquidas se puede disponer de tal manera que, cuando se observe desde arriba, las salidas respectivas de la pluralidad de generadores de gotas líquidas estén en línea con y por encima de la dirección de chorro de dicha boquilla.

En algunos casos, las salidas de los generadores de gotas líquidas están separadas a intervalos iguales. En particular, las salidas de los generadores de gotas líquidas adyacentes pueden estar separadas por entre 0,1 y 0,2 mm, medido desde el centro de la salida hasta el centro de la salida.

En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas se posiciona con respecto a la boquilla de tal manera que la distancia de recorrido de una gota líquida desde la salida de un generador de gotas líquidas hasta el punto más cercano del chorro esté en el intervalo de 2 a 10 mm, opcionalmente de 4 a 6 mm.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la producción de micropartículas sólidas, comprendiendo el proceso:

proporcionar un primer líquido que comprende un soluto y un disolvente, comprendiendo el soluto un polímero biocompatible, siendo la concentración del polímero en el primer líquido de al menos el 10 % en p/v, siendo 'p' el peso del polímero y siendo 'v' el volumen del disolvente,
proporcionar una pluralidad de generadores de gotas líquidas que se puede operar para generar gotas líquidas, en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas comprende al menos un componente piezoeléctrico que se puede operar para generar gotas y en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas se puede operar para producir gotas líquidas a una frecuencia en el intervalo de 1 a 100 kHz por generador de gotas,
proporcionar un chorro de un segundo líquido,
hacer que la pluralidad de generadores de gotas líquidas forme gotas líquidas del primer líquido,
hacer pasar las gotas líquidas a través de un gas para entrar en contacto con el chorro del segundo líquido a fin de hacer que el disolvente salga de las gotas, formando de este modo micropartículas sólidas,
siendo la solubilidad del disolvente en el segundo líquido de al menos 5 g de disolvente por 100 ml del segundo líquido, siendo el disolvente sustancialmente miscible con el segundo líquido.

En algunos casos, el primer líquido comprende, además, al menos un (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o más materiales diana diferentes) material diana (también conocido como "carga") que se desea que se encapsule dentro de las micropartículas, estando el material diana incorporado en el primer líquido como un particulado o en solución. En determinados casos, el material diana comprende un agente farmacéuticamente activo o un precursor de un agente farmacéuticamente activo. En particular, el material diana puede ser un agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un tumor, una afección del sistema nervioso central (SNC), una afección ocular, una infección (por ejemplo, vírica, bacteriana u otro patógeno) o una afección inflamatoria (incluyendo afecciones autoinflamatorias).

En algunos casos, el material diana puede ser un péptido, un agente terapéutico de hormonas, un quimioterapéutico o un inmunosupresor. En particular, el material diana puede comprender octreotida o una sal de la misma (por ejemplo, acetato de octreotida) o ciclosporina A o una sal de la misma.

En algunos casos, el material diana puede comprender una pluralidad de nanopartículas. En particular, las nanopartículas pueden tener un agente farmacéuticamente activo o un precursor de un agente farmacéuticamente activo unido de manera covalente o no covalente (por ejemplo, de manera electrostática) a las mismas (directamente o a través de uno o más enlazadores). Las nanopartículas pueden, por ejemplo, ser tal como se describe en el documento PCT/EP2015/076364 presentado el 11 de noviembre de 2015, publicado como WO 2016/075211 A1 (cuyo contenido completo se incorpora de manera expresa en el presente documento a modo de referencia).

En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas que comprende al menos un componente piezoeléctrico que se puede operar para generar gotas puede operar en un modo de gotas a demanda.

En algunos casos, las salidas respectivas de la pluralidad de generadores de gotas líquidas están sustancialmente

ES 2 749 949 T3

en línea con dicho chorro del segundo líquido de tal manera que las gotas líquidas estén en contacto con el chorro del segundo líquido separadas en paralelo a lo largo del chorro del segundo líquido.

5 En algunos casos, la cantidad de salidas de generador de gotas líquidas está en el intervalo de 5 a 2.500, tal como de 100 a 1.200, opcionalmente 256, 512 o 1.024.

En algunos casos, la frecuencia de la generación de gotas líquidas está en el intervalo de 1 a 10 kHz.

10 En algunos casos, las gotas líquidas tienen un volumen de gota individual en el intervalo de 1 a 100 pl, opcionalmente de 20 a 60 pl.

En algunos casos, la dimensión más grande media (normalmente, el diámetro) de las micropartículas sólidas está en el intervalo de 1 a 200 μm , opcionalmente de 10 a 100 μm o de 15 a 25 μm o de 20 a 40 μm .

15 En algunos casos, el coeficiente de variación de la dimensión más grande de las micropartículas es de 0,1 o menos, siendo el coeficiente de variación la desviación típica de la dimensión más grande de las micropartículas dividida por la dimensión más grande media. Los inventores de la presente han hallado que, a pesar del aumento de la escala de producción del método de la presente invención, las micropartículas resultantes presentan una excelente uniformidad de tamaño y forma, es decir, estas forman una población sustancialmente monodispersa.

20 En algunos casos, la relación de la dimensión más grande respecto a la dimensión más pequeña de las micropartículas está en el intervalo de 2 a 1, opcionalmente de 1,1 a 1,01. En particular, las micropartículas pueden ser sustancialmente esféricas ("microesferas").

25 En algunos casos, el chorro del segundo líquido se genera mediante la provisión de un flujo sin pulso continuo de dicho segundo líquido y el paso de dicho flujo del segundo líquido a través de una boquilla, lo que causa una reducción en el área de sección transversal disponible para el flujo y, de esta manera, aumenta la velocidad de flujo del segundo líquido, terminando dicha boquilla en un orificio a partir del que emerge el chorro del segundo líquido.

30 En algunos casos, el chorro del segundo líquido pasa a través de un gas (por ejemplo, aire).

35 En algunos casos, el chorro del segundo líquido no está en contacto con ninguna pared o canal en al menos parte de su longitud. Esto difiere de los métodos descritos anteriormente, en los que la fase continua se proporciona generalmente como un flujo en un canal o un grupo, tal como un grupo agitado en un recipiente sin tapa. En realizaciones particulares, la parte de la longitud del chorro que no está en contacto con ninguna pared o canal comprende una zona de contacto, siendo dicha zona de contacto la zona del chorro en la que dichas gotas líquidas entran en contacto con dicho chorro.

40 En algunos casos, las gotas líquidas pasan a través de un gas (por ejemplo, aire) en una distancia de 1 a 100 mm, opcionalmente de 2 a 10 mm, antes de entrar en contacto con dicho chorro del segundo líquido.

En algunos casos, el chorro del segundo líquido fluye sustancialmente perpendicular a la dirección de la expulsión de gotas y sustancialmente en paralelo al eje longitudinal de la pluralidad de salidas de generador de gotas líquidas.

45 En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas se posiciona por debajo del chorro del segundo líquido y dichas gotas líquidas se expulsan en sentido descendente hacia el chorro del segundo líquido con una velocidad inicial y/o con la ayuda de la gravedad.

50 En algunos casos, la pluralidad de generadores de gotas líquidas suministra gotas líquidas desde sus salidas respectivas de manera simultánea. En particular, las gotas líquidas pueden pasar a través de un gas en paralelo antes de entrar en contacto con dicho chorro del segundo líquido.

55 En algunos casos, la velocidad de flujo del chorro del segundo líquido y la frecuencia de la generación de gotas líquidas se seleccionan de tal manera que las gotas líquidas y/o las micropartículas sólidas no se fusionen. En particular, el caudal del chorro del segundo líquido puede estar en el intervalo de 10 a 500 ml/min, tal como de 20 a 200 ml/min o de 20 a 100 ml/min.

60 En algunos casos, el proceso se lleva a cabo en condiciones asépticas, opcionalmente dentro de una cabina de flujo laminar. Esto resulta particularmente adecuado cuando el material diana es un producto farmacéutico y/o cuando las micropartículas están destinadas para uso terapéutico u otro uso clínico. En el caso en el que el proceso se lleve a cabo en una cabina de flujo laminar, se pueden elegir la posición relativa de la pluralidad de generadores de gotas líquidas y el chorro del segundo líquido para representar la dirección y la velocidad del flujo de aire de la cabina de flujo laminar, provocando de esa manera que las gotas líquidas entren en contacto con el chorro del segundo líquido.

65 En algunos casos, el proceso de la invención comprende, además, capturar una o más imágenes de al menos una de dichas gotas líquidas en un punto temporal predeterminado después de que se haya generado al menos una gota

líquida. En particular, el proceso puede comprender, además, derivar de dichas una o más imágenes al menos una propiedad de la gota líquida seleccionada del grupo que consiste en: velocidad de la gota, volumen de la gota, radio de la gota y desviación de la gota desde su trayectoria inicial. De esta manera, el control (incluyendo el control continuo en vivo) de las propiedades de las gotas se puede integrar o retroalimentar para ajustar, si es necesario, uno o más parámetros de proceso, tales como la frecuencia de generación de gotas, el caudal del chorro del segundo líquido o la temperatura del primer y/o segundo líquidos con el fin de controlar el tamaño y otras propiedades de las micropartículas producidas.

En algunos casos, la temperatura del primer líquido que entra en la pluralidad de generadores de gotas líquidas está en el intervalo de 5 °C a 30 °C, opcionalmente en el intervalo de 12 °C a 16 °C o de 16 °C a 20 °C.

En algunos casos, la temperatura del segundo líquido que entra en la boquilla está en el intervalo de 0 °C a 20 °C, opcionalmente en el intervalo de 2 °C a 8 °C o de 3 °C a 9 °C.

En algunos casos, el disolvente comprende sulfóxido de dimetilo (DMSO).

En algunos casos, el segundo líquido comprende una mezcla de agua y un alcohol (por ejemplo, *terc*-butanol) o agua y un compuesto orgánico soluble en agua que no sea un alcohol. En particular, el segundo líquido puede ser butanol terciario al 15 % en p/p en agua.

En algunos casos, el polímero comprende una poli(lactida), una poli(glicólido), una policaprolactona, un polianhídrido y/o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico o está en cualquier combinación de dichos polímeros o copolímeros. En particular, el polímero puede comprender Resomer RG752H, Purasorb PDL 02A, Purasorb PDL 02, Purasorb PDL 04, Purasorb PDL 04A, Purasorb PDL 05, Purasorb PDL 05A Purasorb PDL 20, Purasorb PDL 20A; Purasorb PG 20; Purasorb PDLG 5004, Purasorb PDLG 5002, Purasorb PDLG 7502, Purasorb PDLG 5004A, Purasorb PDLG 5002A, Resomer RG755S, Resomer RG503, Resomer RG502, Resomer RG503H, Resomer RG502H, Resomer RG752 o cualquier combinación de los mismos.

En algunos casos, el proceso comprende, además, recoger las micropartículas sólidas mediante la separación de las micropartículas sólidas del segundo líquido. En particular, el proceso puede comprender, además, someter las micropartículas a una o más etapas de tratamiento después de la producción seleccionadas del grupo que consiste en: lavar, calentar, secar, liofilizar y esterilizar.

En algunos casos, el proceso comprende, además, formular o empaquetar las micropartículas en una composición farmacéutica o forma de administración. Por ejemplo, se pueden combinar las micropartículas con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica o forma de administración puede ser una inyección de depósito.

En algunos casos, el proceso del segundo aspecto de la invención emplea un aparato de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

Con la presente invención, resulta posible proporcionar una corriente de líquido que comprenda una pluralidad de micropartículas poliméricas sólidas suspendidas en el líquido, en donde el caudal de la corriente de líquido está en el intervalo de 0,8 cm³/s a 5 cm³/s y la densidad de las micropartículas en la corriente de líquido está en el intervalo de 100.000 micropartículas/cm³ a 750.000 micropartículas/cm³. Esto se puede proporcionar, por ejemplo, teniendo una corriente de líquido con un caudal de entre 50 ml/minuto a 300 ml/min y expulsando en la corriente gotas líquidas a una velocidad de disparo de entre 1.000 Hz y 6.000 Hz desde cada una de las 512 salidas de generador de gotas líquidas. Las gotas líquidas se solidifican mediante el proceso de desolvatación (véase arriba) y proporcionan de 512.000 a 3.072.000 micropartículas/segundo, que se transportan mediante el flujo de la corriente de líquido. La densidad comparativamente alta de las micropartículas en el flujo da como resultado una producción de micropartículas más eficaz con residuos reducidos de la fase continua.

Las micropartículas de la corriente de líquido pueden ser tal como se definen en conexión con el segundo aspecto de la invención. En particular, las micropartículas pueden encapsular un material diana seleccionado del grupo que consiste en:

- (i) un agente farmacéuticamente activo o un precursor de un agente farmacéuticamente activo;
- (ii) un agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un tumor, una afección del sistema nervioso central (SNC), una afección ocular, una infección o una afección inflamatoria;
- (iii) un péptido, un agente terapéutico de hormonas, un quimioterapéutico o un inmunosupresor; y
- (iv) una pluralidad de nanopartículas. Los ejemplos particulares de material diana incluyen: octreotida o una sal de la misma (por ejemplo, acetato de octreotida) o ciclosporina A o una sal de la misma.

En algunos casos, la dimensión más grande media de las micropartículas sólidas está en el intervalo de 1 a 200 µm, opcionalmente de 10 a 100 µm o de 15 a 25 µm o de 20 a 40 µm. El coeficiente de variación de la dimensión más grande de las micropartículas puede ser de 0,1 o menos, siendo el coeficiente de variación la desviación típica de la

dimensión más grande de las micropartículas dividida por la dimensión más grande media. La relación de la dimensión más grande respecto a la dimensión más pequeña de las micropartículas puede estar en el intervalo de 2 a 1, opcionalmente de 1,1 a 1,01. Las micropartículas pueden ser sustancialmente esféricas.

- 5 En algunos casos, la corriente de líquido puede tener forma de chorro. El chorro puede ser tal como se define en conexión con el segundo aspecto de la invención. En algunos casos, la corriente de líquido de este aspecto de la invención se puede producir o es producible usando un aparato de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

10 La presente invención incluye la combinación de los aspectos y las características preferidas descritas, excepto el caso en el que tal combinación claramente no se pueda permitir o se indique que se evite de manera expresa. Estos y otros aspectos y realizaciones de la invención se describen con más detalle más adelante y con referencia a los ejemplos y figuras adjuntos.

15 Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra una ilustración (no a escala) del proceso de desolvatación mediante el que el disolvente se dispersa fuera a partir de una gota líquida en contacto con la fase continua, produciendo de esa manera una microesfera sólida.

20 La **Figura 2** muestra un diagrama esquemático de un generador de gotas piezoeléctrico (cabezal de impresión).

La **Figura 3** muestra una ilustración esquemática de una realización de aparato de la invención.

25 Descripción detallada de la invención

En la descripción de la presente invención, se emplearán los siguientes términos y se pretende que se definan tal como se indica a continuación.

30 Micropartículas

Las micropartículas de acuerdo con la presente invención pueden tener forma de perlas sólidas. Tal como se usa en el presente documento, en relación con las micropartículas o perlas, el sólido pretende comprender un gel. Las micropartículas, tal como se usan en el presente documento, incluyen de manera específica cualquier partícula polimérica o perla a escala micrométrica (normalmente, de 1 μm a 999 μm de diámetro). Las micropartículas pueden ser de una geometría sustancialmente esférica (también denominadas en el presente documento "microesferas"). En particular, la relación de la dimensión más larga respecto a la dimensión más corta de las micropartículas puede ser de no más de 5, 4, 3, 2, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,05 o no más de 1,01.

40 Chorro

Tal como se usa en el presente documento, un "chorro" es una corriente consistente de fluido que se proyecta en un medio circundante de una boquilla o abertura. En particular, un chorro del segundo líquido (fase continua) puede ser una corriente consistente del segundo líquido proyectada en un gas (normalmente, aire) de una boquilla. El chorro puede definir un recorrido de flujo, al menos parte del que no está en contacto con ninguna pared sólida, conducto o canal. El chorro puede definir un recorrido de flujo (por ejemplo, una línea o un arco) que se cruza con el recorrido o los recorridos de las gotas líquidas suministradas de la pluralidad de generadores de gotas. Por ejemplo, el chorro puede ser una corriente del segundo líquido que pasa a través de aire por debajo de la pluralidad de generadores de gotas, donde las gotas líquidas suministradas de los generadores de gotas pasan a través del gas con la ayuda de la gravedad en la corriente del segundo líquido y dicha corriente del segundo líquido las transporta. Normalmente, la tensión de superficie del segundo líquido contribuye a que el chorro tenga la forma de corriente consistente. En algunos casos, el chorro tiene una sección transversal sustancialmente circular. Sin embargo, otras formas de sección transversal (por ejemplo, aplanadas u ovaladas) se contemplan de manera específica y se pueden proporcionar, por ejemplo, por medio de boquillas con formas particulares.

55 Polímero biocompatible

El polímero es normalmente un polímero biocompatible. "Biocompatible" significa normalmente compatible con células vivas, tejidos, órganos o sistemas y que implica riesgos un riesgo mínimo o nulo de lesión, toxicidad o rechazo por parte del sistema inmunitario. Los ejemplos de polímeros que se pueden usar son polilactidas (con diversos grupos terminales), tales como Purasorb PDL 02A, Purasorb PDL 02, Purasorb PDL 04, Purasorb PDL 04A, Purasorb PDL 05, Purasorb PDL 05A, Purasorb PDL 20, Purasorb PDL 20A; poliglicólidos (con diversos grupos terminales), tales como Purasorb PG 20; policaprolactonas; polianhídridos y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (con diversos grupos terminales, se pueden incluir las relaciones L:G y su peso molecular), tales como Purasorb PDLG 5004, Purasorb PDLG 5002, Purasorb PDLG 7502, Purasorb PDLG 5004A, Purasorb PDLG 5002A, resomer RG755S, Resomer RG503, Resomer RG502, Resomer RG503H, Resomer RG502H, RG752, RG752H o combinaciones de los mismos. En algunos casos, se prefiere que el soluto sea sustancialmente insoluble en agua

(resulta conveniente usar agua como segundo líquido). Si el segundo líquido comprende agua, se prefiere que el disolvente sea un disolvente orgánico miscible con agua, tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO), pirrolidona de n-metilo, hexafluoro-isopropanol, glicofurol, PEG200 y PEG400.

- 5 El peso molecular promedio en peso (MW) del polímero puede ser de 4 a 700 kDaltons, en particular, si el polímero comprende un ácido de poli(α -hidroxi). Si el polímero comprende un copolímero de ácido láctico y glicólico (con frecuencia denominado "PLGA"), dicho polímero puede tener un peso molecular promedio en peso de 4 a 120 kDaltons, preferentemente de 4 a 15 kDaltons.
- 10 Si el polímero comprende una polilactida, dicho polímero puede tener un peso molecular promedio en peso de 4 a 700 kDaltons.

15 El polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1-2 dl/g, en particular, si el polímero comprende un ácido de poli(α -hidroxi). Si el polímero comprende un copolímero de ácido láctico y glicólico (con frecuencia denominado "PLGA"), dicho polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1 a 1 dl/g y, opcionalmente, de 0,14 a 0,22 dl/g. Si el polímero comprende una polilactida, dicho polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1 a 2 dl/g y, opcionalmente, de 0,15 a 0,25 dl/g. Si el polímero comprende un poliglicólido, dicho polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1 a 2 dl/g y, opcionalmente, de 1,0 a 1,6 dl/g. Se prefiere que el primer líquido comprenda un material diana que se desea que se encapsule dentro de las micropartículas sólidas. Sin embargo, en el presente documento se contempla de manera específica que el proceso de la presente invención pueda, en determinados casos, no incluir un material diana. Por ejemplo, el proceso se puede usar para producir micropartículas de placebo, por ejemplo, para su uso como control negativo en un experimento o ensayo clínico.

Material diana

25 El material diana (también conocido como "carga") se puede incorporar en el primer líquido como un particulado o se puede disolver. El material diana puede comprender un agente farmacéuticamente activo o puede ser un precursor de un agente farmacéuticamente activo. En algunos casos, el material diana comprende un agente farmacéuticamente activo o un precursor (por ejemplo, profármaco) del mismo, para el tratamiento de un tumor, una afección del sistema nervioso central (SNC), una afección ocular, una infección o una afección inflamatoria. En algunos casos, el material diana puede comprender un péptido, un agente terapéutico de hormonas, un quimioterapéutico o un inmunosupresor. En determinados casos, dicho material diana comprende una pluralidad de nanopartículas (por ejemplo, nanopartículas de oro). Cuando están presentes, tales nanopartículas pueden tener un agente farmacéuticamente activo o un precursor del mismo unido de manera covalente o no covalente a las mismas.

30 Los ejemplos de agente farmacéuticamente activo incluyen, por ejemplo, cualquier agente que sea adecuado para la administración parenteral, incluyendo, sin limitación, fármacos para la fertilidad, agentes terapéuticos de hormonas, agentes terapéuticos de proteínas, antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, fármacos contra el cáncer, analgésicos, vacunas, fármacos para el SNC e inmunosupresores. Los ejemplos particulares incluyen octreotida o una sal de la misma (por ejemplo, acetato de octreotida) y ciclosporina A o una sal de la misma.

45 La administración de fármacos en micropartículas de polímeros, en especial, mediante administración parenteral, intravítrea o intracraneal de liberación controlada, tiene ventajas particulares en el caso de fármacos que, por ejemplo, tienen poca solubilidad en agua, alta toxicidad, características de poca absorción, si bien la invención no está limitada al uso de tales agentes. El agente activo puede ser, por ejemplo, un fármaco de moléculas pequeñas o una molécula más compleja, tal como una molécula polimérica. El agente farmacéuticamente activo puede comprender un agente peptídico. El término "agente peptídico" incluye poli(aminoácidos), con frecuencia denominados "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 usar en el método de la presente invención incluyen (pero sin limitación) enzimas, citocinas, anticuerpos, vacunas, hormonas de crecimiento y factores de crecimiento.

50 El material diana (en especial, en el caso de un agente farmacéuticamente activo o un precursor del mismo) se puede proporcionar en una cantidad del 2-60 % en p/p en comparación con el peso del polímero, opcionalmente del 5 al 40 % en p/p, opcionalmente, además, del 5 al 30 % en p/p y más opcionalmente del 5-15 % en p/p.

60 Si el material diana comprende un agente peptídico, el primer líquido puede comprender uno o más inhibidores de alteración de estructuras terciarias. Los ejemplos de inhibidores de alteración de estructuras terciarias son: sacáridos, compuestos que comprenden restos sacáridos, polioles (tales como glicol, manitol, lactitol y sorbitol), agentes de tampón sólidos o disueltos (tales como carbonato de calcio y carbonato de magnesio) y sales metálicas (tales como CaCl_2 , MnCl_2 , NaCl y NiCl_2). El primer líquido puede comprender hasta el 25 % en p/p de inhibidores de alteración de estructuras terciarias, siendo el porcentaje en peso del inhibidor de alteración de estructuras terciarias calculado como porcentaje del peso del polímero. Por ejemplo, el primer líquido puede comprender del 0,1 al 10 % en p/p (opcionalmente del 1 al 8 % en p/p y opcionalmente, además, del 3 al 7 % en p/p) de sal metálica y del 0,1 al 65 15 % en p/p (opcionalmente del 0,5 al 6 % en p/p y opcionalmente, además, del 1 al 4 % en p/p) de poliol.

Segundo líquido

El segundo líquido (también denominado en el presente documento “fase continua”) puede comprender cualquier líquido en el que el soluto (normalmente, un polímero) sea sustancialmente insoluble. Tal líquido a veces se denomina “antisolvente”. Los líquidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, agua, metanol, etanol, propanol (por ejemplo, 1-propanol, 2-propanol), butanol (por ejemplo, 1-butanol, 2-butanol o terc-butanol), pentanol, hexanol, heptanol, octanol y alcoholes superiores; éter de dietilo, terc-butil éter de metilo, éter de dimetilo, éter de dibutilo, hidrocarburos simples, incluyendo pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, heptano, ciclopentano, octano, ciclooctano, e hidrocarburos superiores. Si se desea, se puede usar una mezcla de los líquidos.

El segundo líquido comprende preferentemente agua, opcionalmente con uno o más agentes tensioactivos, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol (por ejemplo, 1-propanol, 2-propanol), butanol (por ejemplo, 1-butanol, 2-butanol o terc-butanol), alcohol isopropílico, Polisorbato 20, Polisorbato 40, Polisorbato 60 y Polisorbato 80. Los agentes tensioactivos, tales como alcoholes, reducen la tensión de la superficie del segundo líquido que recibe las gotas, lo que reduce la deformación de las gotas cuando estas impactan en el segundo líquido, disminuyendo de esa manera la probabilidad de que se formen gotas no esféricas. Esto resulta particularmente importante cuando la extracción de disolvente de la gota es rápida. Si el segundo líquido comprende agua y uno o más agentes tensioactivos, el segundo líquido puede comprender un contenido de agente tensioactivo del 1 al 95 % en v/v, opcionalmente del 1 al 30 % en v/v, opcionalmente del 1 al 25 % en v/v, opcionalmente, además, del 5 % al 20 % en v/v y opcionalmente, además, del 10 al 20 % en v/v. El % de volumen de agente tensioactivo se calcula con respecto al volumen del segundo líquido.

Cabezal de impresión

Tal como se usa en el presente documento, el “cabezal de impresión” o “cabezal de impresión de chorro de tinta” puede ser un componente, normalmente empleado en la impresión a chorro de tinta o sedimentación de material de chorro de tinta, que comprende una o más cámaras que actúan como depósitos para un fluido a expulsar y al menos dos boquillas a través de las que se expulsan las gotas del fluido en virtud de la fuerza aplicada por un material piezoeléctrico que opera en modo de gotas a demanda. Las boquillas del cabezal de impresión de chorro de tinta se pueden disponer en un patrón regular, tal como una sola fila o una agrupación que tiene más de una fila. El cabezal de impresión de chorro de tinta puede ser un cabezal de impresión de chorro de tinta “listo para su uso” disponible en el mercado usado “tal como está” o se puede adaptar para su uso en los métodos de generación de micropartículas de la presente invención o se puede elaborar a medida para su uso en los métodos de generación de micropartículas de la presente invención. Un ejemplo de un cabezal de impresión para su uso de acuerdo con la presente invención es el cabezal de impresión Konica Minolta 512LH, por ejemplo, KM512LH-010532.

El contenido completo de los documentos WO2012/042274, WO 2012/042273 y WO 2013/014466 se incorpora de manera expresa en el presente documento a modo de referencia a todos los efectos.

Lo siguiente se presenta a modo de ejemplo y no ha de considerarse como limitación del alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo

Ejemplo 1 - Generación de microesferas

La presente invención tiene como objetivo proporcionar una encapsulación consistente y precisa de compuestos de fármacos activos dentro de las microesferas de polímero diseñadas para liberar el fármaco en el cuerpo de manera controlada durante un período de tiempo prolongado.

El presente ejemplo emplea una tecnología de chorro de tinta de gotas a demanda para producir gotas en el intervalo de picolitros (pl). La tecnología se ha probado para producir gotas separadas y repetibles a frecuencias de varios kHz en múltiples boquillas. La optimización del pulso de presión se logra mediante el ajuste de la magnitud y la duración del campo eléctrico suministrado. La temperatura en la placa de boquillas también se puede controlar con el fin de alterar la viscosidad del fluido en el punto de expulsión.

La formación de gotas se rastrea usando un sistema de observación avanzado (“JetXpert”) suministrado por ImageXpert. El sistema incluye una cámara y un estroboscopio de LED que se activa cada vez que una señal de disparo (onda cuadrada P-P de 5 voltios con el 50 % de ciclo de trabajo) se envía al accionador del generador de gotas. El resultado es una imagen estática y monocromática de la gota expulsada en un período de tiempo predeterminado después de la expulsión, que se actualiza durante un tiempo predeterminado, lo que permite el control de las gotas que se apartan potencialmente de la memoria descriptiva. Este período de tiempo se conoce como retardo de estroboscopio y pueden ser datos para el software introducidos mediante un operador del proceso. El retardo es variable y, por tanto, el período de formación de gotas completo se puede rastrear. El sistema permite la observación de las gotas “en movimiento” mediante la asignación de un valor de inicio, un valor final y un tamaño de etapa en nanosegundos que, a su vez, se inicia de manera automática aumentando el retardo de estroboscopio

para seguir el recorrido de la formación y expulsión de gotas hasta el punto de terminación predeterminado.

El sistema de observación se puede calibrar para permitir que el usuario compruebe propiedades importantes de las gotas expulsadas; a saber, la velocidad (metros por segundo), el volumen (pl), el radio (μm) y su desviación de su trayectoria original (los valores se proporcionan como media, desviación típica, mínimo y máximo). Estos datos se pueden registrar de manera automática en una hoja de cálculo que actúa como registro de lotes. Las imágenes y los videos también se pueden tomar cuando no se están registrando los datos.

El segundo fluido pasa a través del lado inferior del generador. Las gotas se expulsan al aire, inicialmente, antes de ser capturadas por el flujo transversal horizontal de fluido (es decir, el chorro), recogiendo todas las gotas de todas las boquillas en una corriente.

El flujo debajo del generador de gotas es laminar (es decir, el chorro del segundo líquido define una línea o un arco generalmente horizontal que pasa por debajo del generador de gotas), tal como se observa en la Figura 3. Los inventores de la presente han diseñado una boquilla que contiene una reducción abrupta del área de sección transversal circular disponible para el flujo. Esta sirve para aumentar la velocidad de flujo en la región inmediatamente por debajo del generador, con el objetivo de garantizar que las gotas expulsadas no se fusionen. La velocidad del chorro es tal que las gotas se retiran inmediatamente del recorrido de aquellas que están detrás de las mismas. Se proporciona un flujo continuo y sin pulso mediante un sistema de presión regulada.

La lógica sugiere que la manera óptima de evitar la fusión sería proporcionar un canal de flujo amplio a 90° de la placa de boquillas del generador. Sin embargo, a través de la experimentación, los inventores de la presente han hallado que la precipitación es prácticamente instantánea y que el disparo directamente a lo largo de la línea de la placa de boquillas conduce a una reducción significativa en el consumo de la fase continua, lo que, a su vez, reduce el coste y los residuos del proceso.

La boquilla de la fase continua se monta sobre un soporte personalizado diseñado por parte de los inventores de la presente que se conecta a un armazón listo para el aspecto personalizado listo al que, a su vez, se conectan los periféricos de JetXpert. Directamente frente a la boquilla en el otro lado del generador de gotas, hay un codo receptor para capturar la corriente que ahora contiene esferas solidificadas.

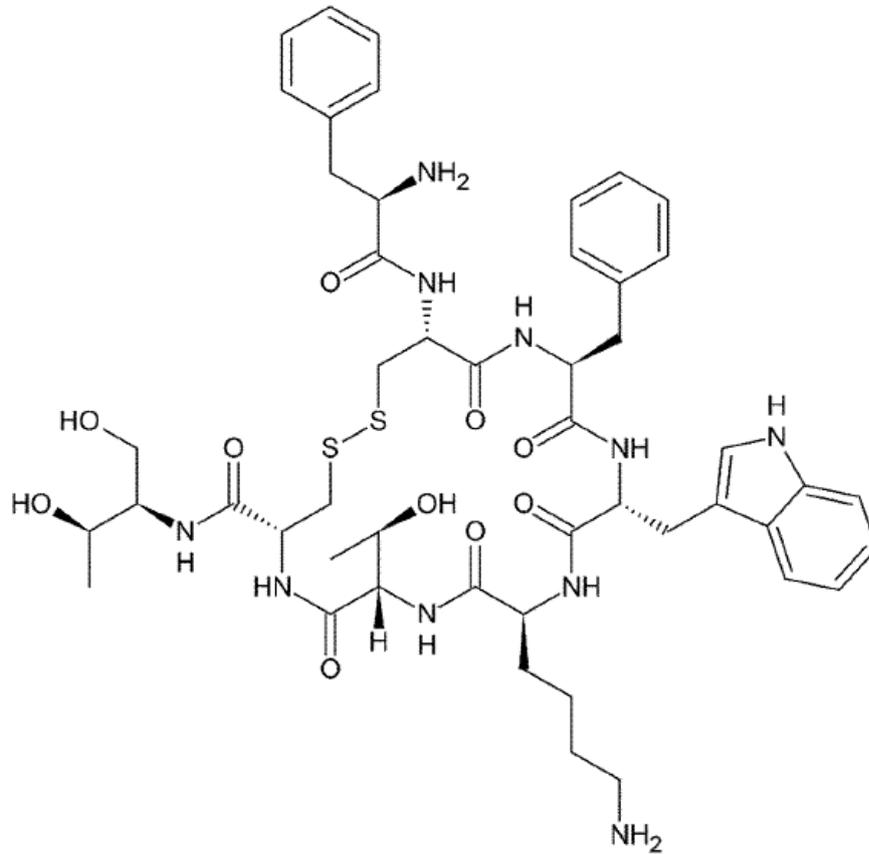
Ambas temperaturas de los fluidos de proceso se controlan mediante sistemas de enfriamiento programables. El antisolvente se enfría en línea corriente arriba de la boquilla de antisolvente. En su punto de contacto, la fase continua es de $3-9^\circ\text{C}$. La fase dispersa se mantiene a aproximadamente 16°C con el fin de mantener la estabilidad de la formulación cargada con fármaco, pero también para evitar la congelación cuando se agita con la imprimación y los cambios de vacío.

Se halló que el método descrito anteriormente de la generación de micropartículas producía una cantidad mayor de micropartículas por unidad de tiempo y fue necesario un volumen relativamente menor de antisolvente por micropartícula producida cuando se comparó con el método de boquillas de generador de gotas individuales por canal descrito en los documentos WO2012/042273 y WO2012/042274. Por ejemplo, cuando un cabezal de impresión de chorro de tinta que tiene 512 salidas de generador de gotas líquidas se emplea con una tasa de disparo de 2.000 a 6.000 Hz, la cantidad de micropartículas producidas está en el intervalo de 1.024.000 a 3.072.000 micropartículas por segundo. El método descrito anteriormente proporciona, por lo tanto, mayor potencial para la producción a escala industrial y mayor eficacia. La corriente de líquido que contiene las micropartículas sólidas formadas tiene una mayor densidad de micropartículas de tal manera que hay un nivel menor de residuos de la fase continua para una cantidad determinada de micropartículas producidas. No obstante, se halló que las micropartículas producidas presentaron una uniformidad excelente, es decir, estas estaban altamente monodispersas.

Ejemplo 2 - Micropartículas cargadas con octreotida

Un ejemplo particular del proceso de producción de micropartículas descrito anteriormente en el Ejemplo 1 es la producción de microesferas cargadas con octreotida (Q-Octreotide™) descrita a continuación.

La octreotida (también conocida con el nombre comercial Sandostatin®, Novartis Pharmaceuticals) es un octapéptido que reproduce la somatostatina de manera farmacológica. La octreotida tiene la siguiente estructura química:



5 La octreotida se usa para el tratamiento de tumores productores de la hormona de crecimiento (acromegalia y gigantismo), tumores pituitarios que secretan la hormona que estimula la tiroides (tirotropinoma), diarrea y episodios de sofoco asociados al síndrome carcinoide y diarrea en personas con tumores que secretan péptidos intestinales vasoactivos (VIPomas).

Materiales

Material	Uso	Proveedor
DMSO anhidro	Disolvente para PLGA y acetato de octreotida	Sigma
Resomer RG752H	Excipiente controlador de tasa Poli(D,L-lactida-co-glicólido) terminado con ácido, lactida:glicólido 75:25	Evonik
Acetato de octreotida	Sustancia activa	PolyPeptide Inc
Agua ultrapura	Enjuague de equipos, antidisolvente, soluciones de lavado, medios de liofilización	Lab water system
Terc-butanol	Antidisolvente	VWR
D-manitol	Medio de lavado y excipiente de liofilización	Sigma
PBS	Medio de lavado	Sigma
CMC	Excipiente de liofilización	Sigma
Tween20	Excipiente de liofilización	Sigma
Equipo	Comentarios	
Cabezal de impresión de agrupación piezoeléctrica	Cabezal de impresión Konica Minolta KM512LH-010532, nuevo, limpiado tal como para lixiviables y extraíbles. Lavado previamente con DMSO antes del inicio del lote	

Metodología

Se elabora una formulación madre:

- 5 Resomer RG752H
- Acetato de octreotida
- DMSO

10 La solución activa se mantiene a 12-16 °C.

Antidisolvente

- 15 Butanol terciario al 15 % en p/p.

Gotas de suministro

El cabezal KM512LH se operó con una frecuencia ajustada a 4 kHz.

- 20 Flujo de antidisolvente

125 ml/min, a 2-8 °C.

- 25 Las microesferas cargadas con octreotida se recogieron usando un recolector de perlas (véase el documento WO2013/014466), se lavaron, se liofilizaron y se esterilizaron terminalmente (por ejemplo, usando rayos gamma o esterilización con haces E).

- 30 Se determinó que las microesferas cargadas con octreotida estaban monodispersas y eran adecuadas para el uso farmacéutico de liberación sostenida.

Las realizaciones específicas descritas en el presente documento se ofrecen a modo de ejemplo, no a modo de limitación. Todos los subtítulos en el presente documento se incluyen para una mayor comodidad y no deben interpretarse como que limitan la divulgación de manera alguna.

35

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para la producción de micropartículas poliméricas sólidas, comprendiendo el aparato:
 - 5 una pluralidad de generadores de gotas líquidas para la formación de gotas líquidas de un primer líquido, en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas comprende al menos un componente piezoeléctrico que se puede operar para generar gotas; y una boquilla para la formación de un chorro de un segundo líquido,
 - 10 en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas y la boquilla están dispuestos entre sí de tal manera que, en el uso, las gotas de líquido de la pluralidad de generadores de gotas líquidas pasen a través de un gas a dicho chorro del segundo líquido, y en donde, en el uso, la pluralidad de generadores de gotas líquidas se puede operar para producir gotas líquidas a una frecuencia en el intervalo de 1 a 100 kHz por generador de gotas.
 - 15 2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas está en la forma de un cabezal de impresión de chorro de tinta.
 - 20 3. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas comprende, cada uno, una salida de generador de gotas y en donde las salidas de generador de gotas están en una línea o una agrupación.
 - 25 4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la línea o la agrupación de salidas de generador de gotas está sustancialmente paralela a la dirección de chorro de dicha boquilla.
 - 30 5. El aparato de acuerdo con la reivindicación 4, en donde sustancialmente paralela significa una desviación de no más de 30° de la línea paralela, opcionalmente de no más de 5° de la línea paralela.
 - 35 6. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, un medio receptor de micropartículas para la recepción de micropartículas sólidas dispersas en un chorro de líquido.
 - 40 7. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, medios para la generación de flujo de líquido a través de dicha boquilla, en donde dichos medios para la generación de flujo comprenden un sistema de presión regulada para la producción de un flujo sin pulso de líquido.
 - 45 8. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además:
 - una cámara para el control de las gotas líquidas generadas mediante dicha pluralidad de generadores de gotas líquidas; y/o
 - 40 una fuente de luz para la iluminación de las gotas líquidas generadas mediante dicha pluralidad de generadores de gotas líquidas.
 9. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, al menos un regulador de temperatura para el control de la temperatura del líquido que entra en dicha pluralidad de generadores de gotas líquidas y/o la temperatura del líquido que entra en dicha boquilla.
 - 50 10. El aparato de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el al menos un regulador de temperatura comprende:
 - un primer enfriador para el control de la temperatura del primer líquido que entra en la pluralidad de generadores de gotas líquidas en el intervalo de 5 °C a 30 °C, opcionalmente en el intervalo de 12 °C a 16 °C o de 16 °C a 20 °C; y/o
 - un segundo enfriador para el control de la temperatura del segundo líquido que entra en la boquilla en el intervalo de 0 °C a 20 °C, opcionalmente en el intervalo de 2 °C a 8 °C o de 3 °C a 9 °C.
 - 55 11. El aparato de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas se posiciona con respecto a la boquilla de tal manera que la distancia de recorrido de una gota líquida desde la salida de un generador de gotas líquidas hasta el chorro esté en el intervalo de 2 a 10 mm.
 - 60 12. Un proceso para la producción de micropartículas sólidas, comprendiendo el proceso:
 - proporcionar un primer líquido que comprende un soluto y un disolvente, comprendiendo el soluto un polímero biocompatible, siendo la concentración del polímero en el primer líquido de al menos el 10 % en p/v, siendo 'p' el peso del polímero y siendo 'v' el volumen del disolvente,
 - proporcionar una pluralidad de generadores de gotas líquidas que se puede operar para generar gotas líquidas,
 - 65 en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas comprende al menos un componente piezoeléctrico que se puede operar para generar gotas y en donde la pluralidad de generadores de gotas líquidas se puede operar

- para producir gotas líquidas a una frecuencia en el intervalo de 1 a 100 kHz por generador de gotas, proporcionar un chorro de un segundo líquido, hacer que la pluralidad de generadores de gotas líquidas forme gotas líquidas del primer líquido, hacer pasar las gotas líquidas a través de un gas para entrar en contacto con el chorro del segundo líquido a fin de hacer que el disolvente salga de las gotas, formando de este modo micropartículas sólidas, siendo la solubilidad del disolvente en el segundo líquido de al menos 5 g de disolvente por 100 ml del segundo líquido, siendo el disolvente sustancialmente miscible con el segundo líquido.
13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el primer líquido comprende, además, un material diana que se desea que se encapsule dentro de las micropartículas, estando el material diana incorporado en el primer líquido como un particulado o en solución.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho material diana comprende un agente farmacéuticamente activo o un precursor de un agente farmacéuticamente activo.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dicho material diana comprende un agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de un tumor, una afección del sistema nervioso central (SNC), una afección ocular, una infección o una afección inflamatoria.
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en donde dicho material diana comprende un péptido, un agente terapéutico de hormonas, un quimioterapéutico o un inmunosupresor.
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicho material diana comprende octreotida o una sal de la misma o ciclosporina A o una sal de la misma.
18. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en donde:
- las respectivas salidas de la pluralidad de generadores de gotas líquidas están sustancialmente en línea con dicho chorro del segundo líquido de tal manera que las gotas líquidas entren en contacto con el chorro del segundo líquido separadas en paralelo a lo largo del chorro del segundo líquido;
- el número de salidas de generador de gotas líquidas está en el intervalo de 5 a 2.500, opcionalmente 256, 512 o 1.204;
- la frecuencia de generación de gotas líquidas está en el intervalo de 1 a 10 kHz por generador de gotas;
- dichas salidas de líquido tienen un volumen de gota individual en el intervalo de 1 a 100 pl, opcionalmente de 20 a 60 pl; y/o
- la dimensión más grande media de las micropartículas sólidas está en el intervalo de 1 a 200 μm , opcionalmente de 10 a 100 μm o de 15 a 25 μm o de 20 a 40 μm .
19. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18; en donde:
- el coeficiente de variación de la dimensión más grande de las micropartículas es de 0,1 o menos, siendo el coeficiente de variación la desviación típica de la dimensión más grande de las micropartículas dividida por la dimensión más grande media; y/o
- la relación de la dimensión más grande respecto a la dimensión más pequeña de las micropartículas está en el intervalo de 2 a 1, opcionalmente de 1,1 a 1,01.
20. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 19, en donde las micropartículas son sustancialmente esféricas.
21. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20, en donde dicho chorro del segundo líquido fluye sustancialmente perpendicular a la dirección de expulsión de gotas y sustancialmente paralelo al eje longitudinal de la pluralidad de salidas de generador de gotas líquidas.
22. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 21, en donde:
- dicha pluralidad de generadores de gotas líquidas suministra gotas líquidas desde sus respectivas salidas de manera simultánea y en donde dichas gotas líquidas pasan a través de un gas en paralelo antes de entrar en contacto con dicho chorro del segundo líquido; y/o
- la velocidad de flujo del chorro del segundo líquido y la frecuencia de generación de gotas líquidas se seleccionan de tal manera que las gotas líquidas y/o las micropartículas sólidas no se fusionen.
23. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 22, que comprende, además, capturar una o más imágenes de al menos una de dichas gotas líquidas en un punto temporal predeterminado después de haberse generado la al menos una gota líquida.
24. El proceso de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende, además, derivar de dichas una o más imágenes

al menos una propiedad de la gota líquida seleccionada del grupo que consiste en: velocidad de la gota, volumen de la gota, radio de la gota y desviación de la gota desde su trayectoria inicial.

25. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 24, en donde:

5 la temperatura del primer líquido que entra en la pluralidad de generadores de gotas líquidas está en el intervalo de 5 °C a 30 °C, opcionalmente en el intervalo de 12 °C a 16 °C o de 16 °C a 20 °C; y/o
la temperatura del segundo líquido que entra en la boquilla está en el intervalo de 0 °C a 20 °C, opcionalmente
10 en el intervalo de 2 °C a 8 °C o de 3 °C a 9 °C.

26. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 25, en donde el polímero comprende una poli(láctida), un poli(glicólido), una policaprolactona, un polianhídrido y/o un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico o es cualquier combinación de dichos polímeros o copolímeros.

15 27. El proceso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el polímero comprende Resomer RG752H, Purasorb PDL 02A, Purasorb PDL 02, Purasorb PDL 04, Purasorb PDL 04A, Purasorb PDL 05, Purasorb PDL 05A, Purasorb PDL 20, Purasorb PDL 20A; Purasorb PG 20; Purasorb PDLG 5004, Purasorb PDLG 5002, Purasorb PDLG 7502, Purasorb PDLG 5004A, Purasorb PDLG 5002A, Resomer RG755S, Resomer RG503, Resomer RG502, Resomer RG503H, Resomer RG502H, Resomer RG752 o cualquier combinación de los mismos.

20 28. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 27, en donde el proceso comprende, además:

25 recoger las micropartículas sólidas mediante la separación de las micropartículas sólidas del segundo líquido;
someter las micropartículas a una o más etapas de tratamiento después de la producción seleccionadas del grupo que consiste en: lavar, calentar, secar, liofilizar y esterilizar; y/o
formular o empaquetar las micropartículas en una composición farmacéutica o forma de administración.

30 29. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 28, en donde el proceso emplea un aparato tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

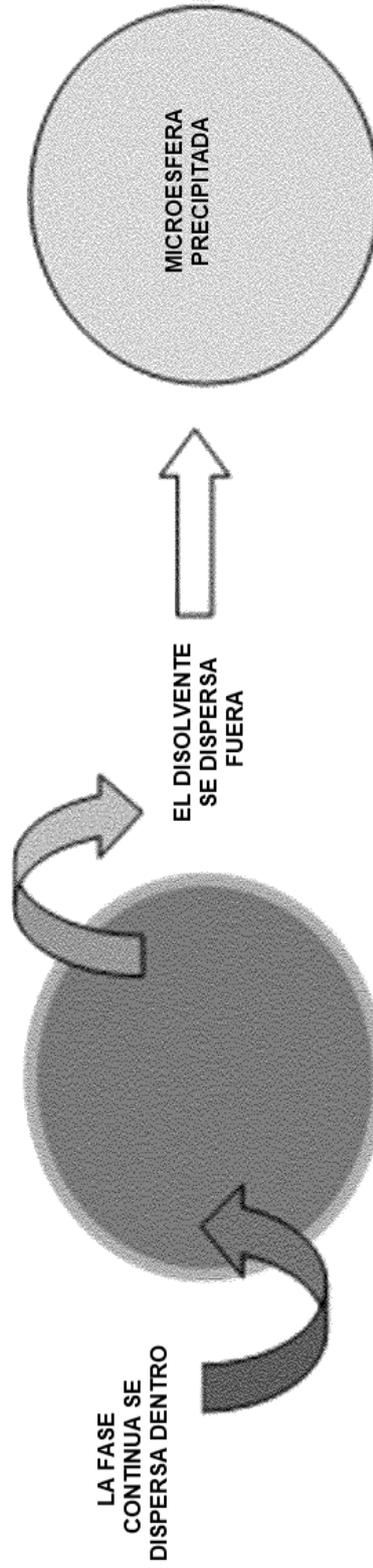


Figura 1

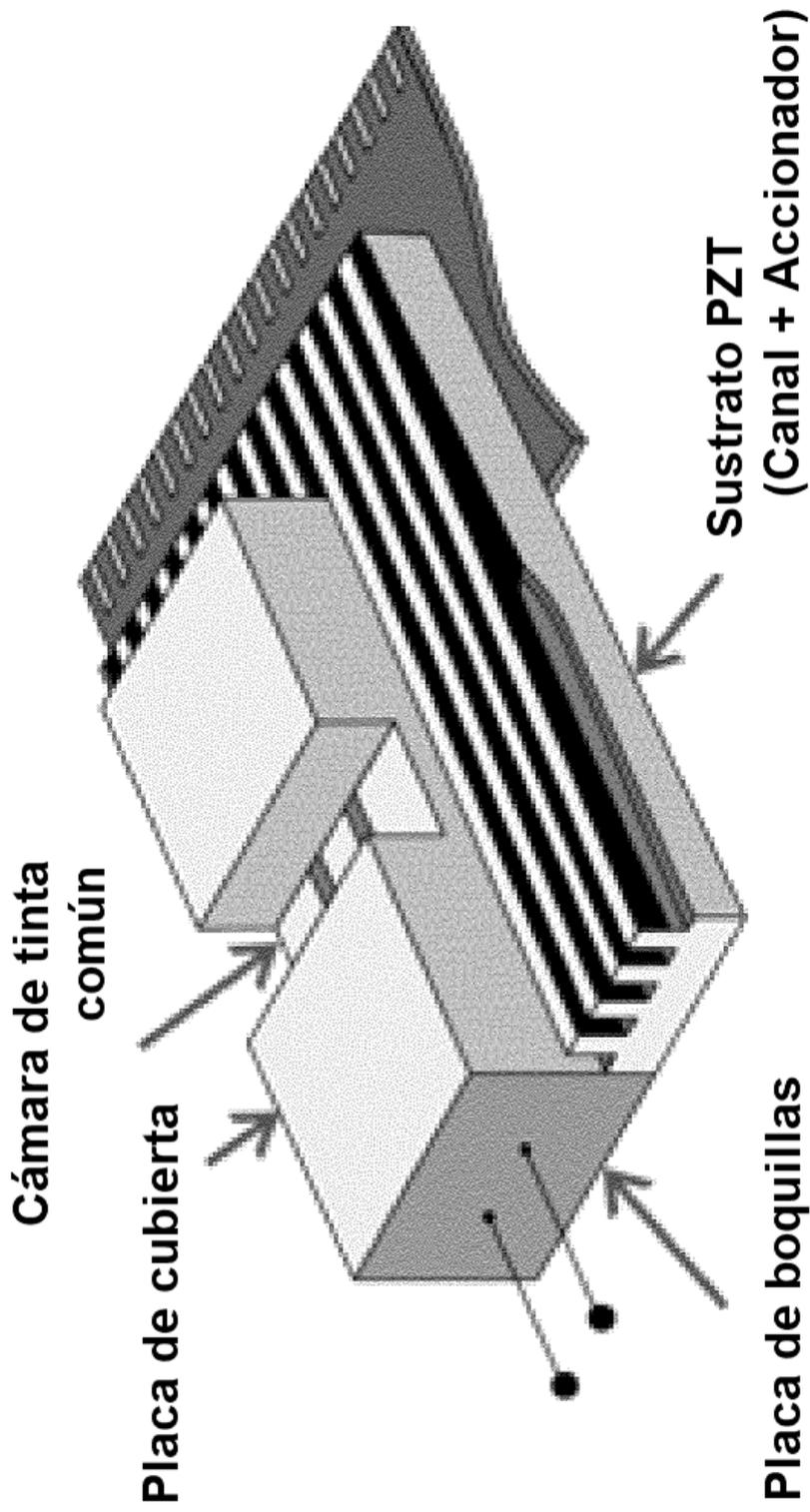


Diagrama esquemático del cabezal de impresión

Figura 2

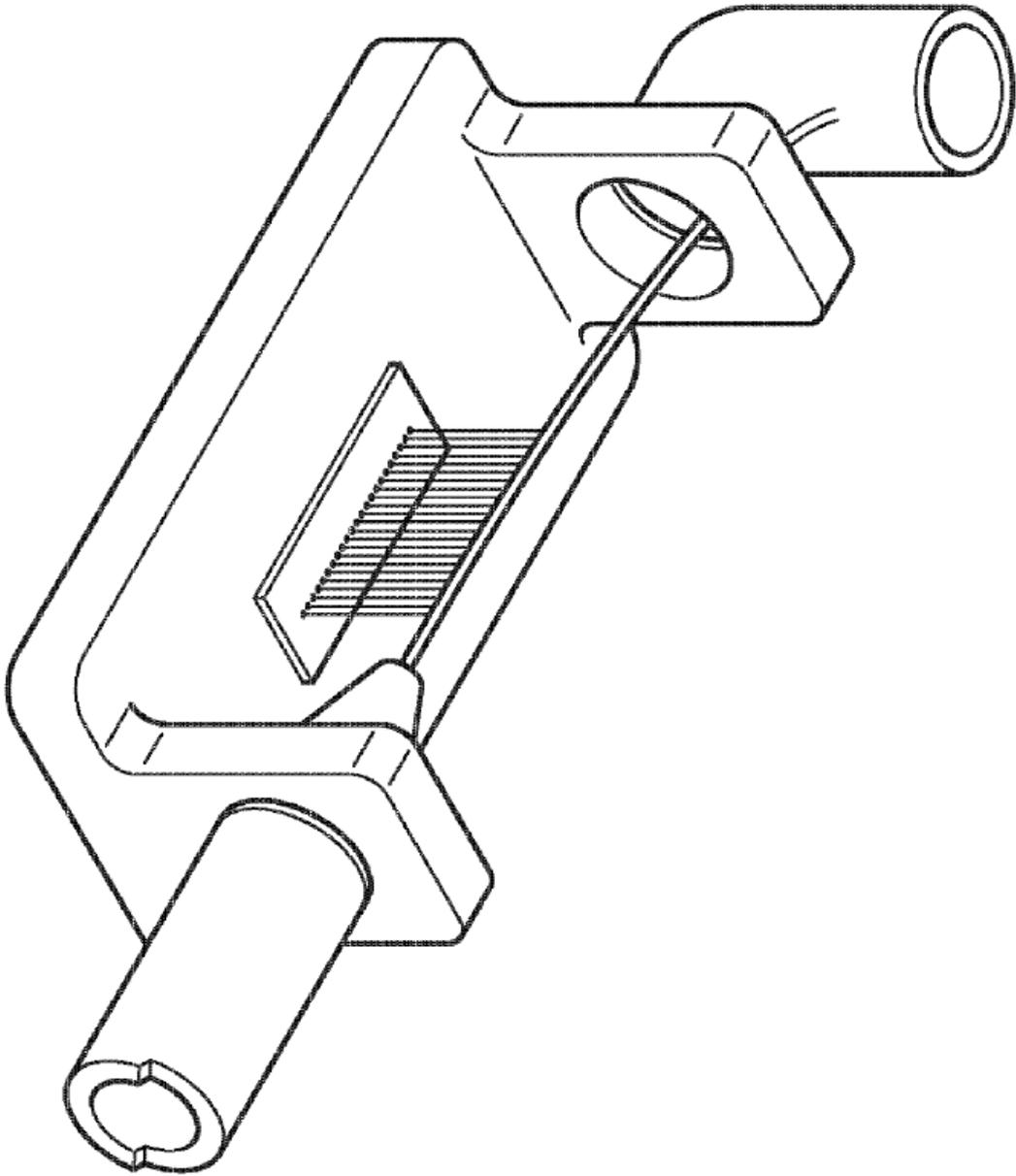


Figura 3