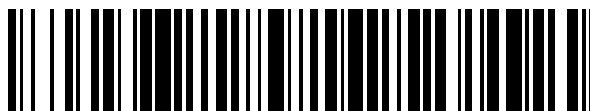


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 144**

51 Int. Cl.:

**B01J 13/22** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 49/04** (2006.01)

**A61K 49/18** (2006.01)

**A61K 49/22** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2012** **PCT/GB2012/050276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012** **WO12107760**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2012** **E 12708151 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 2673079**

54 Título: **Cuerpos en capas, composiciones que los contienen y procesos para producirlos**

30 Prioridad:

**08.02.2011 GB 201102148**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.09.2020**

73 Titular/es:

**UCL BUSINESS LTD (100.0%)**  
**The Network Building, 97 Tottenham Court Road**  
**London W1T 4TP, GB**

72 Inventor/es:

**EDIRISINGHE, MOHAN;**  
**CHANG, MING WEI y**  
**STRIDE, ELEANOR**

74 Agente/Representante:

**VIDAL GONZÁLEZ, Maria Ester**

ES 2 784 144 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

Cuerpos en capas, composiciones que los contienen y procesos para producirlos

- 5 La presente invención se refiere a cuerpos en capas, que pueden estar en forma de cápsula o rosca, que típicamente tienen un tamaño en la escala de micro o nanómetros.

## Antecedentes

- 10 Las partículas, cápsulas y fibras de múltiples capas a escala micro o nanométrica son de creciente interés en varios campos, que incluyen las aplicaciones de diagnóstico y terapéuticas. Ellas pueden usarse, por ejemplo, para administrar agentes terapéuticos, agentes de contraste, células vivas y otras especies a los sitios deseados *in vivo*. Debido a su pequeño tamaño, es un desafío considerable crear partículas, cápsulas y fibras de múltiples capas a escala micro o nanométrica con propiedades específicas. Algunos métodos de fabricación de las especies de micro o nanoescala, aunque parecen inicialmente prometedores, han tenido como requisito usar tensioactivos o ciertos aditivos. Sería conveniente producir partículas, cápsulas y fibras de múltiples capas a escala micro o nanométrica sin tensioactivos o aditivos potencialmente dañinos.

- 20 Uno de los usos convenientes de las cápsulas y fibras de múltiples capas a escala micro o nanométrica es como portadores de un agente específico, por ejemplo, un agente terapéutico o de diagnóstico. Los portadores convencionales, por ejemplo, los usados en aplicaciones para la administración de fármacos a macroescala, tienen un rendimiento limitado por varias razones, y pueden no ser adecuados para su uso en las técnicas para fabricar partículas, cápsulas y fibras de múltiples capas a escala micro o nanométrica. La deposición de capa por capa requiere comúnmente seleccionar materiales apropiados para las capas adyacentes para que interactúen y se adhieran entre sí, por ejemplo, tener capas adyacentes que comprendan especies de cargas opuestas o capas adyacentes que dependan del enlace de hidrógeno. Las técnicas de deposición de capa por capa se describen, por ejemplo, en los documentos US 2005/0208100 y US 2005/0163714. Una desventaja de la deposición de capa por capa es el tiempo considerable que lleva producir las especies de múltiples capas, y el uso requerido de cierto material para producir la adherencia entre las capas adyacentes. Adicionalmente, usan típicamente un material cristalino como núcleo, lo que conduce a un núcleo no esférico en la especie final de varias capas.

- 35 Los desarrollos recientes en la producción de cápsulas y fibras de múltiples capas a escala micro o nanométrica se hacen a través del uso de procesos electrohidrodinámicos. Un ejemplo de dicho proceso se describe en J.R. Soc. Interface (2008) 5, 1255-1261, escrito por Ahmad y otros. Tales procesos usan típicamente un medio fluido que está sometido a un campo eléctrico aplicado. El proceso da como resultado la formación de un chorro, que después se rompe en gotas finas o permanece intacto para producir una fibra o rosca. El artículo escrito por Ahmad y otros, mencionado anteriormente, describe un proceso electrohidrodinámico que emplea tres agujas concéntricas. Las agujas típicamente tienen un diámetro que es mucho mayor (por ejemplo, mayor de 0,1 mm) que las cápsulas o fibras que pueden producir (que tienen diámetros en la escala de micrómetros y/o nanómetros). Aunque el proceso de Ahmed y otros ofreció ventajas sobre la técnica anterior, fue limitado en los tipos de estructuras de múltiples capas que puede producir.

- 45 M.-W. CHANG y otros: "Stimulus-responsive liquids for encapsulation storage and controlled release of drugs from nano-shell capsules", JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY INTERFACE, vol. 8, núm. 56, 13 de octubre de 2010 (2010-10-13), páginas 451-456 describe una cápsula que comprende un núcleo de PFH parcialmente evaporado y una cubierta de PMSQ. Las cápsulas tienen un diámetro de 1,2 mm. Dado que el núcleo de PFH de las cápsulas se evapora parcialmente, es inevitable que las cápsulas comprendan una capa intermedia dispuesta alrededor del núcleo de PFH restante, en donde dicha capa intermedia comprende un gas.

- 50 Las partículas huecas de escala micro o nanométrica, a veces denominadas microburbujas, también se han encontrado útiles en ciertas aplicaciones. A veces ellas se usan como agentes de contraste en ultrasonido. Se han realizado investigaciones recientes sobre el uso de microburbujas para el tratamiento y la evaluación del cáncer. Esto se logra al cargar un agente deseado en la superficie de la burbuja o cavidad, que se colapsa con la aplicación de ultrasonido en el sitio deseado, lo que activa la liberación del agente en el sitio específico.

- 55 Sería conveniente proporcionar métodos y productos alternativos a los descritos en la técnica anterior, idealmente métodos y productos que superen o mitiguen al menos un problema asociado con la técnica anterior, ya sea que se mencione o no expresamente en la presente descripción.

- 60 Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un cuerpo en capas que comprende:

- 65 una región central;  
al menos dos capas intermedias dispuestas alrededor de la región central; y una capa externa dispuesta alrededor de las al menos dos capas intermedias,

en donde al menos una de las capas intermedias comprende un gas, el cuerpo en capas tiene al menos una dimensión, medida a través del cuerpo y a través de la región central, de 100 mm o menos,

en donde la región central comprende un primer gas, la capa intermedia dispuesta adyacente a la región central comprende un medio sólido o líquido, al menos una de las capas intermedias adicionales dispuestas exteriormente comprende un segundo gas, que puede ser igual o diferente del primer gas, y la capa externa comprende un medio sólido o líquido.

En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener la forma de una cápsula. En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener la forma de una rosca. En el presente contexto, "intermedia" indica que una capa está dispuesta entre la región central y la capa externa. La capa externa típicamente abarcará la totalidad de la región central, al menos en una sección transversal del cuerpo, y la capa o capas intermedias estarán dispuestas entre la capa externa y la región central.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un cuerpo en capas que comprende:

una región central que tiene una sección transversal sustancialmente circular;  
al menos dos capas intermedias dispuestas alrededor de la región central;  
una capa exterior dispuesta alrededor de al menos dos capas intermedias,

el cuerpo en capas tiene al menos una dimensión, medida a través del cuerpo y a través de la región central, de 100 mm o menos, en donde la región central comprende un primer gas, la capa intermedia dispuesta adyacente a la región central comprende un medio sólido o líquido, al menos una de las capas intermedias adicionales dispuestas exteriormente comprende un segundo gas, que puede ser el mismo o diferente del primer gas, y la capa externa comprende un medio sólido o líquido. En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener la forma de una cápsula. En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener la forma de una rosca. En el presente contexto, "intermedia" indica que una capa está dispuesta entre la región central y la capa externa. La capa externa típicamente abarcará la totalidad de la región central, al menos en una sección transversal del cuerpo, y la capa o capas intermedias estarán dispuestas entre la capa externa y la región central. "Sustancialmente circular" puede incluir una forma circular y formas no circulares, tal como una forma ovalada.

En la presente descripción también se describe un dispositivo electrohidrodinámico (que se denominará 'dispositivo electrohidrodinámico A') para producir uno o más cuerpos en capas, el dispositivo comprende:

al menos cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente, las agujas juntas definen un canal central, al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente, y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente; y  
un medio para aplicar una tensión a las agujas. En el presente contexto, "intermedio" indica que un canal está dispuesto concéntricamente entre el canal central y el canal externo. "Concéntricamente", en el presente contexto, indica que los canales intermedios rodean el canal central y, a su vez, el canal externo rodea los canales intermedios; en una modalidad, todos los canales pueden compartir el mismo centro geométrico o eje, pero este no necesariamente tiene que ser el caso.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir uno o más cuerpos en capas, el proceso comprende:

proporcionar un dispositivo electrohidrodinámico, el dispositivo que comprende al menos cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente, las agujas juntas definen un canal central, al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente, y un medio para aplicar una tensión a las agujas,  
proporcionar un primer medio fluido que comprende un líquido que comprende un componente no volátil  
proporcionar un segundo medio fluido que comprende o consiste en un líquido volátil,  
pasar el segundo medio fluido a través del canal central y un canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente y, al mismo tiempo,  
pasar el primer medio fluido a través de cada uno de la pluralidad de canales dispuestos adyacentes al canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente a través del cual pasa el segundo medio fluido, y aplicar una tensión a las agujas,  
de manera que, al salir de las agujas, uno o más cuerpos en capas se forma o se forman de conformidad con el primer aspecto. El dispositivo de este aspecto comprende al menos cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente, las agujas juntas definen un canal central, al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente, y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente, y el medio fluido atraviesa al menos uno de los al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente es el segundo medio fluido, y el medio fluido que pasa a través del canal central es el segundo medio fluido; y opcionalmente el medio fluido que pasa a través de los canales restantes se selecciona del primer medio fluido y el segundo medio fluido y es preferentemente el primer medio fluido. En el presente contexto, "intermedio" indica que un canal está dispuesto concéntricamente entre el canal central y el canal externo. "Concéntricamente", en el presente contexto, indica que

los canales intermedios rodean el canal central y, a su vez, el canal externo rodea los canales intermedios; en una modalidad, todos los canales pueden compartir el mismo centro geométrico o eje, pero este no necesariamente tiene que ser el caso. La presente invención proporciona además un cuerpo en capas que se puede obtener mediante el proceso de conformidad con el tercer aspecto.

5

En la presente descripción también se describe un proceso para producir uno o más cuerpos en capas, el proceso comprende:

proporcionar el dispositivo electrohidrodinámico descrito anteriormente ('dispositivo electrohidrodinámico A'), pasar medios fluidos a través del centro hueco, los al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente, y el canal tubular externo dispuesto concéntricamente, y aplicar una tensión a las agujas, de manera que, al salir de las agujas, uno o más cuerpos en capas se forma o se forman de conformidad con el segundo aspecto. En el presente contexto, "intermedio" indica que un canal está dispuesto concéntricamente entre el canal central y el canal externo. Los medios fluidos se seleccionan de un primer medio fluido que comprende un líquido que comprende un componente no volátil y un segundo medio fluido que comprende o consiste en un líquido volátil. "Concéntricamente", en el presente contexto, indica que los canales intermedios rodean el canal central y, a su vez, el canal externo rodea los canales intermedios; en una modalidad, todos los canales pueden compartir el mismo centro geométrico o eje, pero este no necesariamente tiene que ser el caso.

10

15

20

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende una pluralidad de cuerpos del primer aspecto y/o una pluralidad de cuerpos del segundo aspecto.

25

30

35

40

45

Los presentes inventores han encontrado que los cuerpos en capas del primer aspecto tienen ventajas sobre la técnica anterior. Ellos encuentran su uso en muchas aplicaciones, tales como la administración de fármacos, la catálisis y la protección de agentes sensibles. Por ejemplo, se considera que ellos pueden usarse en ultrasonido y pueden aumentar el efecto no lineal de un diagnóstico por ultrasonido. También ellos pueden tener muchas capas, que podrían tener diferentes propiedades, y una región central que contiene un gas y una capa intermedia que contiene un gas, que activa la destrucción selectiva de las capas, que pueden usarse para liberar diferentes agentes activos, por ejemplo, terapéuticos o agentes de diagnóstico, en diferentes momentos. Los cuerpos en capas del segundo aspecto tienen ventajas sobre la técnica anterior, especialmente los cuerpos de múltiples capas que se producen mediante el uso de las técnicas capa por capa. Los cuerpos en capas del segundo aspecto pueden formarse mucho más rápido que los de las técnicas capa por capa, por ejemplo en procesos electrohidrodinámicos, por ejemplo, un proceso del tercer aspecto. La eliminación de la región central en cuerpos formados capa por capa también implica técnicas que pueden ser perjudiciales para los cuerpos y/o implica agentes que podrían ser dañinos si el cuerpo en capas se usa como un producto farmacéutico, considerando que los cuerpos en capas se producen de conformidad con la presente invención se pueden evitar tales dificultades. Los presentes inventores también han encontrado que los procesos descritos en la presente descripción permiten un mayor control del grosor de las diversas capas y, por lo tanto, del volumen de material en las diversas capas, que al menos algunos de los procesos descritos en la técnica anterior. Esto puede ser importante cuando se pretende estandarizar el contenido de los cuerpos en capas que se producen de conformidad con los procesos de la presente invención, que tiene una importancia particular en el uso farmacéutico de los cuerpos en capas, de manera que la velocidad de degradación y liberación de cualquier agente terapéutico o de diagnóstico pueden predecirse con mayor precisión. El control del grosor de las capas también es ventajoso para poder controlar más de cerca las características de absorción de energía de los cuerpos en capas, que pueden ser útiles en aplicaciones de ultrasonido.

Breve descripción de las figuras

50

55

60

65

La Figura 1 muestra una modalidad del dispositivo de la presente descripción, la modalidad comprende un sistema electrohidrodinámico de cuatro agujas.

Las Figuras 2A y 2B muestran el sistema electrohidrodinámico de cuatro agujas de la Figura 1 con más detalle, cuyo uso se describe en la descripción detallada y los Ejemplos más abajo.

Las Figuras 3A y 3B muestran fotografías de las agujas usadas en el sistema electrohidrodinámico de las Figuras 1 y 2, con la Figura 3A que muestra las agujas separadas, y la Figura 3B que muestra las agujas ensambladas.

Las Figuras 4A a 4B muestran vistas esquemáticas en sección transversal de las modalidades de los cuerpos en capas de la presente invención.

La Figura 5 muestra una modalidad de una composición que comprende una pluralidad de cuerpos en capas de la presente invención, en forma de partículas o cápsulas, que se obtienen como se describe en los Ejemplos más abajo.

La Figura 6 muestra una modalidad de una composición que comprende una pluralidad de cuerpos en capas de la presente invención, en forma de partículas o cápsulas, que se obtienen como se describe en los Ejemplos más abajo.

La Figura 7 muestra la sección transversal ya sea de una cápsula o una rosca y cómo se puede medir el diámetro de la cápsula o la rosca, por ejemplo, en el punto más ancho (diámetro horizontal en esta Figura) o en su punto más estrecho (diámetro vertical en esta Figura).

La Figura 8 muestra el cuerpo en capas de la Figura 4B, con la región central  $R^C$  y la capa intermedia circundante  $R^{I1}$  desplazada debido a la gravedad dentro de la capa que contiene gas  $R^{I2}$ , de manera que está en contacto con la

capa externa  $R^o$ .

La Figura 9 muestra el cuerpo en capas de 4C, con la región central  $R^c$  y la capa intermedia circundante  $R^{11}$  desplazada debido a la gravedad dentro de la capa que contiene gas  $R^{12}$ , de manera que está en contacto con la capa externa  $R^o$ .

5

#### Descripción detallada

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un cuerpo en capas que comprende:

10

una región central;  
al menos dos capas intermedias dispuestas alrededor de la región central; y una capa externa dispuesta alrededor de al menos una capa intermedia,  
en donde al menos una de la al menos una capa intermedia comprende un gas,

15

el cuerpo en capas tiene al menos una dimensión, medida a través del cuerpo y a través de la región central, de 100  $\mu\text{m}$  o menos, en donde la región central comprende un primer gas, la capa intermedia dispuesta adyacente a la región central comprende un medio sólido o líquido, al menos una de las capas intermedias adicionales dispuestas exteriormente comprende un segundo gas, que puede ser el mismo o diferente del primer gas, y la capa externa comprende un medio sólido o líquido. La región central puede tener una sección transversal sustancialmente circular. El cuerpo en capas del primer aspecto puede producirse a partir del proceso descrito en la presente descripción. Se ha encontrado típicamente que esto produce una región central que tiene una sección transversal sustancialmente circular. Las al menos dos capas intermedias rodean al menos parcialmente, opcionalmente rodean completamente, la región central. La capa externa rodea al menos parcialmente, opcionalmente rodea completamente, la al menos una capa intermedia. En una modalidad, la capa externa rodea al menos parte de, opcionalmente toda la región central. Típicamente, la al menos una capa intermedia y la capa externa comparten la misma región central. En una modalidad, la al menos una capa intermedia y la capa externa están dispuestas concéntricamente alrededor de la región central. En una modalidad, "dispuesto concéntricamente", indica que la al menos una capa intermedia rodea la región central y la capa externa rodea la al menos una capa intermedia; "dispuesto concéntricamente" cubre modalidades donde la región central es circular en sección transversal y no circular en sección transversal. En una modalidad, "dispuesto concéntricamente" indica que la región central y la al menos una capa intermedia comparten el mismo núcleo, pero no necesariamente tienen que compartir el mismo centro geométrico (por ejemplo, cuando el cuerpo tiene la forma de una cápsula) o eje (por ejemplo, cuando en el cuerpo tiene forma de una rosca).

20

25

30

35

Hay dos o más capas intermedias, preferentemente, la capa intermedia dispuesta más cerca del núcleo está rodeada al menos parcialmente, opcionalmente completamente, por la otra capa o capas intermedias. La capa externa al menos parcialmente, opcionalmente completamente, rodea las capas intermedias.

40

La región central puede tener cualquier forma adecuada. Puede o no tener una sección transversal circular. Puede o no tener una sección transversal ovalada. La región central puede o no ser esférica o de forma aproximadamente esférica. La región central puede tener una forma seleccionada entre esférica, sustancialmente esférica, esferoide, elipsoidal y sustancialmente elipsoide. La región central puede tener forma alargada.

45

En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener la forma de una cápsula. La región central de la cápsula puede tener una forma seleccionada entre esférica, sustancialmente esférica, esferoide, elipsoidal y sustancialmente elipsoide. La cápsula puede tener una región central que está envuelta, por ejemplo, parcial o totalmente, por la menos una capa intermedia, que, a su vez, está o están (si hay más de una capa intermedia) envuelta por la capa externa. La cápsula puede tener una región central sustancialmente esférica, con la al menos una capa intermedia y la capa externa en forma de esferas aproximadas dispuestas alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor, de la región central. Si el cuerpo tiene la forma de una cápsula, la al menos una dimensión medida a través del cuerpo puede ser el diámetro a través de la cápsula, opcionalmente el diámetro más grande. La medición puede realizarse, por ejemplo, mediante la obtención de una imagen de la cápsula mediante el uso de un medio adecuado, tal como la microscopía electrónica de barrido, y medir el diámetro a través de la cápsula. Esto se ilustra en un dibujo esquemático de un cuerpo en capas en la Figura 7. Opcionalmente, el diámetro del cuerpo puede medirse en su punto más ancho (diámetro horizontal en la Figura 7) o en su punto más estrecho (diámetro vertical en la Figura 7).

55

60

65

En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener una forma alargada. El cuerpo puede tener un núcleo alargado, con la al menos una capa intermedia dispuesta alrededor, por ejemplo radialmente alrededor, el núcleo alargado, y la capa externa dispuesta alrededor, por ejemplo radialmente alrededor, de la al menos una capa intermedia. La al menos una capa intermedia puede extenderse a lo largo de al menos parte de, opcionalmente la totalidad de, la longitud de la región central. La capa externa puede extenderse a lo largo de al menos parte de, opcionalmente la totalidad de, la longitud de la región central. Cuando el cuerpo es alargado, puede tener dos extremos opuestos. La al menos una capa intermedia puede o no cubrir uno o ambos extremos de la región central del cuerpo alargado. La capa externa puede o no cubrir uno o ambos extremos del cuerpo alargado. El cuerpo puede tener un núcleo alargado que tiene un eje, y la al menos una capa intermedia y la capa externa están dispuestas alrededor, por ejemplo, radialmente alrededor, del eje, con la capa intermedia dispuesta entre la capa externa y la región central. El cuerpo puede tener una región central alargada que tiene un eje, y la al menos una capa intermedia y la capa externa están dispuestas concéntricamente

alrededor del eje. La forma alargada puede, por ejemplo, tener la forma de una partícula alargada o en la forma de una rosca. Si el cuerpo está en forma alargada con un eje, la al menos una dimensión medida a través del cuerpo puede ser un diámetro de la forma alargada, medida en una dirección perpendicular al eje. Si el cuerpo está en la forma de una rosca, la al menos una dimensión medida a través del cuerpo puede ser el diámetro de la rosca. La medición puede realizarse, por ejemplo, mediante la obtención de una imagen de la rosca mediante el uso de un medio adecuado, tal como una microscopía electrónica de barrido, y medir el diámetro de la rosca.

Al menos dos capas intermedias están dispuestas alrededor, opcionalmente concéntricamente alrededor, de la región central. El núcleo comprende o consiste en un gas. En una modalidad, una capa intermedia dispuesta adyacente a la región central define una región central hueca, y la región central hueca comprende o consiste en un gas. Al menos dos capas intermedias están dispuestas alrededor, opcionalmente concéntricamente alrededor, de la región central, una capa intermedia dispuesta adyacente a la región central define una región central hueca, la región central hueca comprende un gas, y una o más de las otras capas intermedias comprende un gas. El cuerpo en capas puede formarse de conformidad con el proceso del tercer aspecto y el gas en la al menos una capa intermedia, y en la región central, puede comprender (i) un gas del entorno al que pasan los medios fluidos al salir los canales y/o (ii) un gas formado a partir de la vaporización del líquido volátil del segundo medio fluido, que puede ser como se describe en la presente descripción.

La región central comprende o consiste en un primer gas, están dispuestas alrededor al menos dos capas intermedias, opcionalmente concéntricamente alrededor de la región central, la capa intermedia dispuesta adyacente a la región central que comprende un medio sólido o líquido, y al menos una de las capas intermedias adicionales dispuestas exteriormente comprenden un segundo gas. El primer y segundo gas pueden ser iguales o diferentes.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un cuerpo en capas que comprende:

- una región central que tiene una sección transversal sustancialmente circular;
- al menos dos capas intermedias dispuestas alrededor de la región central;
- una capa exterior dispuesta alrededor de al menos dos capas intermedias,

el cuerpo en capas tiene al menos una dimensión, medida a través del cuerpo y a través de la región central, de 100 mm o menos, en donde la región central comprende un primer gas, la capa intermedia dispuesta adyacente a la región central comprende un medio sólido o líquido, al menos una de las capas intermedias adicionales dispuestas exteriormente comprende un segundo gas, que puede ser igual o diferente del primer gas, y la capa externa comprende un medio sólido o líquido. En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener la forma de una cápsula. En una modalidad, el cuerpo en capas puede tener la forma de una rosca. El cuerpo en capas del segundo aspecto puede producirse a partir del proceso descrito en la presente descripción. Se ha encontrado típicamente que esto produce una región central que tiene una sección transversal sustancialmente circular. Una de las capas intermedias rodea al menos parcialmente, opcionalmente rodea completamente, la región central. Opcionalmente, la capa intermedia dispuesta más cerca del núcleo está rodeada al menos parcialmente, opcionalmente completamente, por la otra capa o capas intermedias. La capa externa al menos parcialmente, opcionalmente completamente, rodea las capas intermedias. En una modalidad, la capa externa rodea al menos parte de, opcionalmente toda la región central. En una modalidad, las al menos dos capas intermedias y la capa externa comparten la misma región central. En una modalidad, las al menos dos capas intermedias y la capa externa están dispuestas concéntricamente alrededor de la región central. En una modalidad, “dispuesta concéntricamente”, indica que las al menos dos capas intermedias rodean la región central y la capa externa rodea las al menos dos capas intermedias; “dispuesto concéntricamente” cubre modalidades donde la región central es circular en sección transversal y no circular en sección transversal. En una modalidad, “dispuesto concéntricamente” indica que la región central y las al menos dos capas intermedias comparten el mismo núcleo, pero no necesariamente tienen que compartir el mismo centro geométrico o eje.

La región central comprende o consiste en un gas. En una modalidad, una capa intermedia dispuesta adyacente a la región central define una región central hueca, y la región central hueca comprende o consiste en un gas. Al menos una de las al menos dos capas intermedias comprende un gas. La región central y al menos una de las al menos dos capas intermedias comprende un gas.

Preferentemente, el gas en la al menos una capa intermedia y/o la región central comprenden un gas seleccionado de oxígeno y nitrógeno.

Al menos una de las regiones centrales, la capa o capas intermedias y la capa externa pueden comprender una o más sustancias sólidas o líquidas. Al menos una de las regiones centrales, la capa o capas intermedias y la capa externa pueden comprender una o más sustancias farmacéuticamente aceptables. La una o más sustancias sólidas o líquidas pueden ser sustancias portadoras, adecuadas para actuar como portadores para uno o más agentes activos, opcionalmente agentes seleccionados de agentes de diagnóstico y terapéuticos. La una o más sustancias sólidas o líquidas pueden ser o comprender una sustancia orgánica, opcionalmente un polímero. La una o más sustancias sólidas o líquidas comprenden preferentemente una sustancia portadora biocompatible. La una o más sustancias sólidas o líquidas se pueden seleccionar de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), polimetilsilsesquioxano (PMSQ), perfluorohexano (PFH), perfluoropentano (PFP), poliuretano, almidón, albúmina, óxido de polietileno (PEO),

glicerol y aceite, tal como el aceite de oliva.

- Los polímeros particularmente preferidos incluyen, pero no se limitan a, poliestirenosulfonato de sodio (PSS), poliéteres, tales como un óxido de polietileno (PEO), polioxietilenglicol o polietilenglicol (PEG), polietilenimina (PEI), un polímero biodegradable tal como un ácido poliláctico, policaprolactona, ácido poliglicólico, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polimetilsilsesquioxano (PMSQ) y copolímeros, derivados y sus mezclas. Otros polímeros que pueden usarse incluyen aquellos bien conocidos por los expertos en la técnica para usarse en cultivos celulares, implantes, composiciones regenerativas, terapéuticas y farmacéuticas. Uno de tales ejemplos es la polivinilpirrolidona (PVP).
- Opcionalmente, el polímero puede tener una propiedad seleccionada de: ser positivamente cargado (catiónico), ser negativamente cargado (aniónico), ser polietilenglicol (PEG)-ilado, estar cubierto con un ion híbrido, ser hidrofóbico, ser superhidrofóbico (por ejemplo, tener ángulos de contacto con el agua superiores a 150°), ser hidrofílico, ser superhidrofílico (por ejemplo, donde el ángulo de contacto con el agua está cerca o es 0°), ser oleofóbico/lipofóbico, ser oleofílico/lipofílico y/o nanoestructurado, entre otros.
- El polímero puede ser un polímero soluble en agua y/o hidrofílico, que puede seleccionarse de polímeros biocompatibles, que incluyen, pero no se limitan a, polímeros de éter de celulosa, que incluyen los seleccionados del grupo compuesto por hidroxialquilcelulosa, que incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) y sus mezclas.
- El polímero también puede seleccionarse de polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, alcohol polivinílico (PVA), acrilatos y ácido poliacrílico (PAA), que incluyen polímeros de poliácido, polímeros de acrilato de sodio/vinilcaprolactama, metacrilatos, poli(ácido acrílico-co-acrilamida) (PAAm-co-AA), copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poliácido amida, fosfonato de polietileno, fosfonato de polibuteno, poliestireno, fosfonatos de polivinilo, polialquilenos y polímero de carboxivinilo. Las composiciones de fibras multifásicas pueden comprender derivados, copolímeros y también combinaciones adicionales de tales polímeros.
- El polímero puede seleccionarse de polímeros insolubles en agua o hidrofóbicos que incluyen, pero no se limitan a, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, homopolímero de acetato de vinilo, etilcelulosa, butilcelulosa, isopropilcelulosa, goma laca, polímero de silicona hidrofóbico (por ejemplo, dimetilsilicona), metacrilato de polimetilo (PMMA), ftalato de acetato de celulosa y caucho natural o sintético; siloxanos, tales como polidimetilsiloxano (PMDs), celulosa, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretano y nylon, que incluyen copolímeros, derivados y sus combinaciones.
- Los polímeros pueden reticularse, opcionalmente después de la formación del cuerpo, por ejemplo mediante la aplicación de calor, radiación ionizante u otros métodos de curado y tratamiento de polímeros conocidos por los expertos en la técnica.
- Opcionalmente, el polímero puede seleccionarse de alginato de sodio, carragenano, goma de xantano, goma acacia, goma Arábiga, goma guar, pululano, agar, quitina, quitosano, pectina, goma karaya, goma de algarrobbilla, varios polisacáridos; almidones tales como maltodextrina, amilosa, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de guisante, almidón de batata, almidón de cebada, almidón de trigo, almidón modificado (por ejemplo, almidón hidroxipropilado con alto contenido de amilosa), dextrina, levan, elsinan y gluten; y proteínas tales como el colágeno, aislado de proteína de suero, caseína, proteína de leche, proteína de soja, queratina y gelatina.
- El cuerpo en capas puede comprender un agente activo, por ejemplo en una o más de la región central, la capa o capas intermedias o la capa externa. El agente activo en el cuerpo puede seleccionarse de agentes activos farmacéuticos y/o cosméticos, que pueden seleccionarse de factores de crecimiento; receptores de factores de crecimiento; activadores transcripcionales; promotores traduccionales; agentes antiproliferativos; hormonas de crecimiento; fármacos antirrechazo; agentes antitrombóticos; anticoagulantes; terapias con células madre o genéticas; antioxidantes neutralizadores de radicales libres; nutrientes coenzimas; ligandos; péptidos de adhesión celular; péptidos; proteínas; ácidos nucleicos; ADN; ARN; azúcares; sacáridos; nutrientes; hormonas; anticuerpos; agentes inmunomoduladores; inhibidores del factor de crecimiento; antagonistas del receptor del factor de crecimiento; represores transcripcionales; represores traduccionales; inhibidores de replicación; anticuerpos inhibidores; citotoxina; agonistas hormonales; antagonistas hormonales; inhibidores de la biosíntesis y procesamiento de hormonas; antiestrógenos; antiandrógenos; agentes antiinflamatorios; agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE); analgésicos; inhibidores de COX-I y II; agentes antimicrobianos; agentes antivirales; agentes antifúngicos; antibióticos; agentes antiproliferativos; agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimioticos; agentes anestésicos, analgésicos o destructores del dolor; agentes antipiréticos, inhibidores de prostaglandinas; inhibidores de plaquetas; agentes de desmetilación del ADN; agentes reductores del colesterol; agentes vasodilatadores; agentes de interferencia vasoactivos endógenos; sustancias angiogénicas; ingredientes activos de insuficiencia cardíaca; polisacáridos; azúcares; dirigidos a agentes de toxina; aptámeros; puntos cuánticos; nanomateriales; nanocristales; y sus combinaciones.
- El cuerpo en capas puede comprender un agente de diagnóstico, por ejemplo, en una o más de la región central, la capa o capas intermedias o la capa externa. El agente de diagnóstico en el cuerpo puede ser un agente adecuado para su uso en una técnica seleccionada de, pero no se limita a, procedimientos de diagnóstico por imagen médica (por ejemplo, imagen radiográfica (rayos x), espectroscopía de fluorescencia, transferencia de energía de resonancia

fluorescente/Forster (FRET), tomografía computarizada (exploración CT), resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET), otras imágenes nucleares y similares. El agente de diagnóstico puede ser un agente para usar en imágenes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de contraste, tales como sulfato de bario para su uso con MRI, por ejemplo, o isotiocianato de fluoresceína (FITC).

5 Al menos una de la región central, la capa o capas intermedias, y la capa externa pueden comprender un agente activo seleccionado de un agente de diagnóstico y un agente terapéutico. El agente de diagnóstico puede seleccionarse de, por ejemplo, agentes de contraste, por ejemplo, agentes de contraste para su uso en técnicas de MRI, y agentes luminiscentes, por ejemplo, agentes fluorescentes. El agente terapéutico puede ser un fármaco para el tratamiento o  
10 prevención de una enfermedad. Opcionalmente, al menos una o la región central, la capa o capas intermedias y la capa externa pueden comprender un agente seleccionado de un péptido, ADN y ARN.

Los agentes activos adecuados para su uso en tales composiciones farmacéuticamente y/o cosméticamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, a manera de ejemplo no limitante, los descritos en el índice Merck, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Decimotercera edición (2001) por Merck Research Laboratories y el International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Décima edición, 2004 por Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, y las patentes de Estados Unidos núms. 6,589,562, 6,825,161, 6,063,365 y 6,491,902, todas de Shefer y otros.

20 Opcionalmente, al menos una de la región central, la capa o capas intermedias y la capa externa pueden comprender un agente de diagnóstico y otra de la región central, la capa o capas intermedias, y la capa externa comprender un agente terapéutico.

La al menos una dimensión, medida a través del cuerpo y a través de la región central, es de 100  $\mu\text{m}$  o menos, opcionalmente 50  $\mu\text{m}$  o menos, opcionalmente 30  $\mu\text{m}$  o menos, opcionalmente 20  $\mu\text{m}$  o menos, opcionalmente 10  $\mu\text{m}$  o menos, opcionalmente 1  $\mu\text{m}$  o menos, opcionalmente 500 nm o menos, opcionalmente 200 nm o menos. Si el cuerpo está en la forma de una cápsula, la dimensión puede ser el diámetro de la cápsula, opcionalmente el diámetro de la cápsula en su punto más ancho. Si el cuerpo está en la forma de una rosca, la dimensión puede ser el diámetro de la rosca, opcionalmente el diámetro de la rosca en su punto más ancho. La medición de la dimensión puede hacerse, por  
30 ejemplo, mediante la obtención de una imagen del cuerpo mediante el uso de un medio adecuado, tal como la microscopía electrónica de barrido, y medir la dimensión a través del cuerpo.

En la presente descripción también se describe en un tercer aspecto, un dispositivo electrohidrodinámico para producir uno o más cuerpos en capas, el dispositivo comprende:

35 al menos cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente, las agujas juntas definen un canal central, al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente, y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente; y  
40 un medio para aplicar una tensión a las agujas.

Las agujas pueden cargarse al aplicar una tensión a las agujas. Las agujas están hechas preferentemente de un material conductor de electricidad, preferentemente un metal. El metal puede seleccionarse de, por ejemplo, un metal elemental o una aleación metálica. El metal puede, por ejemplo, comprender acero.

45 La aguja más interna del dispositivo, que define el centro hueco, puede tener un diámetro interno de al menos 0,01 mm, preferentemente al menos 0,1 mm. La aguja más interna del dispositivo, que define el centro hueco, puede tener un diámetro interno de 0,01 mm a 2 mm, opcionalmente de 0,05 a 1,5 mm, opcionalmente de 0,15 a 1,0 mm, opcionalmente de 0,15 a 0,25 mm, opcionalmente aproximadamente 0,2 mm.

50 El espacio entre la superficie externa de una aguja y la superficie interna de la aguja adyacente dispuesta exteriormente puede ser de 0,01 mm a 1,5 mm, preferentemente de 0,1 mm a 1 mm, opcionalmente de 0,2 a 0,9 mm, opcionalmente de 0,3 a 0,7 mm, opcionalmente aproximadamente 0,5 mm. Opcionalmente, el espacio entre la superficie externa de cada aguja (excepto la aguja externa) y la superficie interna de la aguja adyacente dispuesta exteriormente puede ser de 0,01 mm a 1,5 mm, preferentemente de 0,1 mm a 1 mm, opcionalmente de 0,2 a 0,9 mm, opcionalmente de 0,3 a 0,7  
55 mm, opcionalmente aproximadamente 0,5 mm.

En un ejemplo, el dispositivo comprende una aguja interna, que define el centro hueco, que tiene un diámetro interno de 0,15 a 1,0 mm, opcionalmente de 0,15 a 0,25 mm, opcionalmente aproximadamente 0,2 mm, al menos tres agujas dispuestas exteriormente de manera concéntrica desde la aguja más interna, en donde el espacio entre la superficie externa de cada aguja (excepto la aguja externa) y la superficie interna de la aguja adyacente dispuesta exteriormente es de 0,01 mm a 1,5 mm, preferentemente de 0,1 mm a 1 mm, opcionalmente de 0,2 a 0,9 mm, opcionalmente de 0,3 a 0,7 mm, opcionalmente aproximadamente 0,5 mm.

60 Los medios para aplicar una tensión a las agujas pueden aplicar cualquier tensión adecuada. La tensión puede ser de 1 kV a 50 kV, preferentemente de 3 kV a 30 kV, con mayor preferencia de 15 kV a 25 kV, opcionalmente aproximadamente 20 kV. Los medios para suministrar una tensión pueden aplicar una tensión de cc o una tensión de

ca. Puede estar presente un electrodo de tierra, que puede estar en o cerca de los medios de recogida. Opcionalmente, el electrodo de tierra es un electrodo de anillo, que puede colocarse de manera que el centro del anillo esté a lo largo del eje formado por la aguja más interna. El electrodo de tierra puede colocarse a cualquier distancia adecuada de las agujas, por ejemplo, una distancia de 1 mm a 1 m, opcionalmente de 1 mm a 50 cm, opcionalmente de 1 mm a 10 cm, opcionalmente de 1 mm a 20 mm, opcionalmente de 5 mm a 15 mm, opcionalmente aproximadamente 12 mm.

El dispositivo comprende además opcionalmente los medios para suministrar un fluido a cada canal. Los medios para suministrar un fluido a cada canal preferentemente pueden suministrar un medio fluido seleccionado del primer y segundo medio fluido. Preferentemente, al menos uno de los canales intermedios dispuestos concéntricamente está en conexión fluida con un medio para suministrar el primer medio fluido; y opcionalmente los canales restantes están en conexión fluida con un medio fluido seleccionado del primer medio fluido y el segundo medio fluido. Los medios para suministrar un fluido a cada canal comprenden preferentemente una bomba de jeringa. Preferentemente, una bomba de jeringa está en conexión fluida con un extremo de cada canal. Cada medio para suministrar un fluido puede suministrar preferentemente un medio fluido a una velocidad de 1  $\mu\text{l/min}$  a 2000  $\mu\text{l/min}$ , opcionalmente de 50 a 1000  $\mu\text{l/min}$ , opcionalmente de 100 a 800  $\mu\text{l/min}$ .

Opcionalmente, el dispositivo comprende además un medio de recogida para la recolección de los medios fluidos que salen de las agujas y/o el cuerpo o cuerpos en capas formados a partir de los mismos. El medio de recogida está preferentemente conectado a tierra. El medio de recogida puede ser un recipiente.

El dispositivo puede comprender además un medio para observar los medios fluidos que salen de las agujas y/o el cuerpo o cuerpos en capas formados a partir de los mismos. Los medios para observar pueden comprender una cámara, opcionalmente conectada a un medio de registro. La cámara puede conectarse opcionalmente a un medio visualizador, para que se puedan observar los medios fluidos que salen de las agujas y/o el cuerpo o cuerpos en capas formados a partir de los mismos que salen de las agujas.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para producir uno o más cuerpos en capas, el proceso comprende:

proporcionar un dispositivo electrohidrodinámico, el dispositivo que comprende cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente, las agujas juntas definen un canal central, al menos un canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente, un medio para aplicar una tensión a las agujas, proporcionar un primer medio fluido que comprende un líquido que comprende un componente no volátil proporcionar un segundo medio fluido que comprende o consiste en un líquido volátil, pasar el segundo medio fluido a través del canal central y un canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente y, al mismo tiempo, pasar el primer medio fluido a través de cada uno de la pluralidad de canales dispuestos adyacentes al canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente a través del cual pasa el segundo medio fluido, y aplicar una tensión a las agujas, de manera que, al salir de las agujas, uno o más cuerpos en capas se forma o se forman. Este método implica pasar el primer medio fluido a través de cada uno de la pluralidad de canales dispuestos adyacentes al canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente a través del cual pasa el segundo medio fluido.

El dispositivo de este aspecto comprende al menos cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente, las agujas juntas definen un canal central, al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente, y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente, y el medio fluido que pasa a través de al menos uno de los al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente es el segundo medio fluido, y opcionalmente el medio fluido que pasa a través del canal central es el segundo medio fluido.

En la presente descripción también se describe un proceso para producir uno o más cuerpos en capas, el proceso comprende:

proporcionar el dispositivo electrohidrodinámico según el tercer aspecto, pasar medios fluidos a través del centro hueco, los al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente, y el canal tubular externo dispuesto concéntricamente, y aplicar una tensión a las agujas, de manera que, al salir de las agujas, uno o más cuerpos en capas se forma o se forman. Los medios fluidos pueden seleccionarse de un primer medio fluido que comprende un líquido que comprende un componente no volátil y un segundo medio fluido que comprende o que consiste en un líquido volátil.

El proceso del tercer aspecto puede ser un proceso electrohidrodinámico. A medida que los medios fluidos salen de las agujas, típicamente se forma un chorro de los medios fluidos, que después se rompe en cápsulas o permanece intacto para producir una rosca.

El primer medio fluido comprende un líquido que comprende un componente no volátil. El líquido del primer medio fluido puede ser el componente no volátil. El líquido puede tener un punto de ebullición de al menos 100 °C, opcionalmente al

menos 150 °C, opcionalmente al menos 200 °C, opcionalmente al menos 250 °C. Todos los puntos de ebullición y fusión dados en la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, se miden a presión estándar (101,325 kPa). El líquido puede comprender un disolvente orgánico. El disolvente orgánico puede comprender un disolvente no polar y/o un disolvente polar. El disolvente orgánico puede comprender un disolvente aprótico y/o un disolvente prótico.

5 Los disolventes no polares incluyen, pero no se limitan a, pentano, ciclopentano, hexano, benceno, tolueno, 1,4-dioxano, cloroformo y éter dietílico. El disolvente puede comprender un disolvente polar aprótico, opcionalmente seleccionado de diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, dimetilformamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo. El disolvente puede comprender un disolvente polar prótico, opcionalmente seleccionado de ácido fórmico, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol y ácido acético. El disolvente orgánico puede comprender un hidrocarburo.

10 hidrocarburo puede comprender un hidrocarburo aromático o alifático. Los hidrocarburos pueden seleccionarse de, pero no se limitan a, pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano y benceno.

El primer medio fluido tiene preferentemente una viscosidad dinámica de 1,5 mPa s o más, opcionalmente una viscosidad dinámica de 1,6 mPa s o más, opcionalmente una viscosidad dinámica de 1,7 mPa s o más. La viscosidad dinámica se mide a temperatura (25 °C) y presión (101,325 kPa) estándar. La viscosidad dinámica del primer medio fluido es preferentemente mayor que la viscosidad dinámica del segundo medio fluido, cuando se miden en las mismas condiciones. Los valores de viscosidad dinámica se pueden medir de conformidad con un método estándar conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de un viscosímetro de tubo en U o un viscosímetro rotacional, tal como un viscosímetro rotacional VISCOEASY disponible comercialmente. El etanol puede usarse como medio de calibración en el equipo de medición correspondiente, si es necesario.

15

20

El primer medio fluido tiene preferentemente una tensión superficial de 20 mNm<sup>-1</sup> o más, opcionalmente de 25 mNm<sup>-1</sup> o más, opcionalmente de 30 mNm<sup>-1</sup> o más. El primer medio fluido tiene preferentemente una tensión superficial de 20 mNm<sup>-1</sup> a 30 mNm<sup>-1</sup>. La tensión superficial del primer medio fluido se mide a temperatura (25 °C) y presión (101,325 kPa) estándar. La tensión superficial del primer medio fluido es preferentemente mayor que la tensión superficial del segundo medio fluido, cuando se mide en las mismas condiciones. La tensión superficial se puede medir de conformidad con un método estándar conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de un tensiómetro, por ejemplo, un tensiómetro Kruss disponible en el mercado. El etanol puede usarse como medio de calibración en el equipo de medición correspondiente, si es necesario.

25

30

La conductividad del primer medio fluido es preferentemente 1 x 10<sup>-8</sup> Sm<sup>-1</sup> o más, opcionalmente de 1 x 10<sup>-7</sup> Sm<sup>-1</sup> o más, opcionalmente de 1 x 10<sup>-6</sup> Sm<sup>-1</sup> o más, opcionalmente de 1 x 10<sup>-5</sup> Sm<sup>-1</sup> o más. La conductividad en este contexto se refiere a la conductividad eléctrica. La conductividad del primer medio fluido se mide a temperatura (25 °C) y presión (101,325 kPa) estándar. La conductividad del primer medio fluido es preferentemente mayor que la conductividad del segundo medio fluido, cuando se miden en las mismas condiciones. La conductividad se puede medir de conformidad con un método estándar conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de una sonda de conductividad, tal como la sonda de conductividad HI-8733 disponible comercialmente, disponible de Sigma-Aldrich. El etanol puede usarse como medio de calibración en el equipo de medición correspondiente, si es necesario.

35

El líquido del primer medio fluido puede ser cualquier líquido adecuado en el que un componente no volátil, por ejemplo, un polímero, pueda disolverse y/o suspenderse. El componente no volátil, por ejemplo, un polímero, puede disolverse completamente en el líquido del primer medio fluido. El componente no volátil puede ser una sustancia orgánica, opcionalmente un polímero. El componente no volátil tiene preferentemente un punto de fusión de al menos 100 °C, opcionalmente al menos 150 °C, opcionalmente al menos 200 °C, opcionalmente al menos 250 °C. El componente no volátil comprende preferentemente un polímero. El componente no volátil, por ejemplo, un polímero, puede estar presente en el líquido del primer medio fluido en una cantidad de al menos 1 % en peso, preferentemente al menos 10 % en peso, opcionalmente al menos 20 % en peso, opcionalmente al menos 40 % en peso, opcionalmente al menos 50 % en peso, opcionalmente al menos 60 % en peso, opcionalmente al menos 70 % en peso, opcionalmente al menos 80 % en peso. Se ha encontrado que si al menos uno de los medios fluidos comprende al menos 60 % en peso de un polímero, particularmente el medio fluido que pasa por el canal exterior dispuesto concéntricamente, promueve la formación de un cuerpo en capas en forma de una rosca. Del mismo modo, se ha encontrado que si al menos uno de los medios fluidos comprende menos del 60 % en peso de un polímero, particularmente el medio fluido que pasa por el canal externo dispuesto concéntricamente, promueve la formación de cuerpos en capas en forma de cápsulas. Por consiguiente, en una modalidad, al menos uno de los medios fluidos, opcionalmente el medio fluido que pasa por el canal exterior dispuesto concéntricamente, comprende un polímero en una cantidad del 60 % en peso o más. Por consiguiente, en una modalidad, al menos uno de los medios fluidos, opcionalmente el medio fluido que pasa por el canal externo dispuesto concéntricamente, comprende un polímero en una cantidad inferior al 60 % en peso.

40

45

50

55

Los polímeros preferidos particularmente para su uso en el primer medio fluido incluyen, pero no se limitan a, poliestirenosulfonato de sodio (PSS), poliéteres, tales como un óxido de polietileno (PEO), polioxietilenglicol o polietilenglicol (PEG), polietilenimina (PEI), un polímero biodegradable tal como un ácido poliláctico, policaprolactona, ácido poliglicólico, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polimetilsilsesquioxano (PMSQ) y copolímeros, derivados y sus mezclas. Otros polímeros que pueden usarse incluyen aquellos bien conocidos por los expertos en la técnica para usarse en cultivos celulares, implantes, composiciones regenerativas, terapéuticas y farmacéuticas. Uno de tales ejemplos es la polivinilpirrolidona (PVP).

60

65

- Opcionalmente, el polímero para su uso en el primer medio fluido puede tener una propiedad seleccionada de: ser positivamente cargado (catiónico), negativamente cargado (aniónico), ser polietilenglicol (PEG), estar cubierto con un ion híbrido, ser hidrofóbico, ser superhidrofóbico (por ejemplo, tener ángulos de contacto con el agua superiores a 150°), ser hidrofílico, ser superhidrofílico (por ejemplo, donde el ángulo de contacto con el agua es cercano o es 0°), ser oleofóbico/lipofóbico, ser olefílico/lipofílico, y/o nanoestructurado, entre otros.
- El polímero para su uso en el primer medio fluido puede ser un polímero hidrofílico y/o soluble en agua, que puede seleccionarse de polímeros biocompatibles, que incluyen, pero no se limitan a, polímeros de éter de celulosa, incluidos los seleccionados del grupo que consiste en hidroxialquilo celulosa, que incluye hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC) y sus mezclas.
- El polímero para su uso en el primer medio fluido también puede seleccionarse de copolímeros de polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, alcohol polivinílico (PVA), acrilatos y ácido poliacrílico (PAA), que incluyen polímeros de poliácido, polímeros de vinilcaprolactama/acrilato de sodio, metacrilatos, poli(acrilamida-ácido co-acrílico) (PAAm-co-AA), copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poliácido, fosfonato de polietileno, fosfonato de polibuteno, poliestireno, fosfonatos de polivinilo, polialquilenos y polímero de carboxivinilo. Las composiciones de fibras multifásicas pueden comprender derivados, copolímeros y también combinaciones adicionales de tales polímeros.
- El polímero para su uso en el primer medio fluido puede seleccionarse de polímeros insolubles en agua o hidrofóbicos que incluyen, pero no se limitan a, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, homopolímero de acetato de vinilo, etilcelulosa, butilcelulosa, isopropilcelulosa, goma laca, polímero de silicona hidrofóbico (por ejemplo, dimetilsilicona), metacrilato de polimetilo (PMMA), ftalato de acetato de celulosa y caucho natural o sintético; siloxanos, tales como polidimetilsiloxano (PMDS), celulosa, polietileno, polipropileno, poliésteres, poliuretano y nylon, que incluyen copolímeros, derivados y sus combinaciones.
- Los polímeros para su uso en el primer medio fluido pueden reticularse, opcionalmente después de la formación del cuerpo, por ejemplo mediante la aplicación de calor, radiación ionizante u otros métodos de curado y tratamiento de polímeros conocidos por los expertos en la técnica.
- Opcionalmente, el polímero para su uso en el primer medio fluido puede seleccionarse de alginato de sodio, carragenano, goma de xantano, goma de acacia, goma Arábica, goma guar, pululano, agar, quitina, quitosano, pectina, goma karaya, goma de algarroba, varios polisacáridos; almidones tales como maltodextrina, amilosa, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de tapioca, almidón de guisante, almidón de batata, almidón de cebada, almidón de trigo, almidón modificado (por ejemplo, almidón hidroxipropilado con alto contenido de amilosa), dextrina, levan, elsinan y gluten; y proteínas tales como colágeno, aislado de proteína de suero, caseína, proteína de leche, proteína de soja, queratina y gelatina.
- Si un primer medio fluido, como se describe en la presente descripción, se pasa a través de dos canales adyacentes, preferentemente, los primeros medios fluidos en uno de estos canales son inmiscibles con el primer medio fluido en el canal adyacente. Los primeros medios fluidos deben ser lo suficientemente inmiscibles para que se formen dos fases distintas en los cuerpos en capas. Una persona experta en las técnicas electrohidrodinámicas podría seleccionar los primeros medios fluidos apropiados.
- El segundo medio fluido comprende o consiste en un líquido volátil. En una modalidad, el líquido volátil es un líquido que tiene un punto de ebullición no superior a 50 °C por encima de la temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales, opcionalmente no superior a 40 °C por encima de la temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales, opcionalmente no más de 35 °C por encima de la temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales, opcionalmente no más de 30 °C por encima de la temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales. Por ejemplo, si la temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales es de 25 °C, preferentemente, el líquido volátil tiene un punto de ebullición de 75 °C o menos. El líquido volátil puede tener un punto de ebullición de menos de 100 °C, opcionalmente menos de 80 °C, opcionalmente menos de 70 °C, opcionalmente menos de 60 °C, opcionalmente menos de 50 °C.
- La temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales puede ser cualquier temperatura adecuada. El proceso puede realizarse de manera que la temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales sea igual o superior al punto de ebullición del líquido del segundo medio fluido. La temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales puede ser superior a 15 °C, opcionalmente superior a 20 °C, opcionalmente superior a 25 °C. La temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales puede ser inferior a 150 °C, opcionalmente inferior a 100 °C, opcionalmente inferior a 80 °C, opcionalmente inferior a 60 °C, opcionalmente inferior a 40 °C. La temperatura del entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales puede ser de 10 a 40 °C, opcionalmente de 20 a 30 °C. Se ha encontrado sorprendentemente que cuando un segundo medio fluido como se describe en la presente descripción se pasa por el canal intermedio (con el primer medio fluido que se pasa por los otros canales como se describe en la presente descripción), se forma un cuerpo en capas que tiene una capa intermedia que comprende un gas.

El entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales puede contener o no un gas. Preferentemente, el entorno en el que pasan los medios fluidos al salir de los canales contiene un gas, que puede comprender un gas seleccionado de nitrógeno, oxígeno y un gas del Grupo 18 de la tabla periódica. El gas del Grupo 18 de la tabla periódica puede seleccionarse de helio, neón y argón. El entorno al que pasan los medios fluidos al salir de los canales puede contener aire.

El entorno en el que pasan los medios fluidos al salir de los canales puede contener un gas y estar a una presión de 80 kPa a 120 kPa, opcionalmente de 90 a 110 kPa, opcionalmente de 95 a 105 kPa, opcionalmente alrededor de la presión estándar (101,325 kPa).

El líquido volátil puede seleccionarse de un líquido no polar, un líquido polar aprótico y disolventes polares próticos. Preferentemente, el líquido volátil comprende o es un perhalocarbono, con mayor preferencia un perfluorocarburo. Los perhalocarbonos son compuestos orgánicos que consisten en átomos de carbono y halógeno. Los perfluorocarbonos son compuestos orgánicos que consisten en átomos de carbono y flúor. Preferentemente, el perhalocarbono, por ejemplo, el perfluorocarburo, contiene 10 átomos de carbono o menos, opcionalmente 9 átomos de carbono o menos, opcionalmente 8 átomos de carbono o menos, opcionalmente 7 carbonos o menos, opcionalmente 6 carbonos o menos, opcionalmente 5 carbonos o menos, opcionalmente 4 carbonos o menos. Preferentemente, el perhalocarbono, por ejemplo, el perfluorocarburo, contiene 3 o más átomos de carbono, opcionalmente 4 o más átomos de carbono. El perfluorocarburo puede seleccionarse, de, pero no se limita a, octafluoropropano, perfluorohexano, perfluoropentano y perfluorodecalina.

El líquido volátil puede comprender un hidrocarburo halogenado, que puede seleccionarse de, pero no se limita a, un alcano halogenado, alqueno halogenado y alquino halogenado. El hidrocarburo puede ser ramificado o lineal, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes distintos de un halógeno. El hidrocarburo halogenado puede tener uno o más halógenos en cada molécula, que puede seleccionarse de flúor, cloro, bromo y yodo. El hidrocarburo halogenado es preferentemente un fluoroalquilo. El hidrocarburo halogenado puede contener 10 carbonos o menos, opcionalmente 9 átomos de carbono o menos, opcionalmente 8 átomos de carbono o menos, opcionalmente 7 carbonos o menos, opcionalmente 6 carbonos o menos, opcionalmente 5 carbonos o menos, opcionalmente 4 carbonos o menos. El hidrocarburo halogenado puede contener 3 o más átomos de carbono, opcionalmente 4 o más átomos de carbono.

Opcionalmente, el líquido volátil comprende un heterofluoroalquilo. Los ejemplos de heterofluoroalquilos incluyen, pero no se limitan a, metoxinafluorobutano y etoxnonofluorobutano.

El disolvente volátil puede comprender un solvente orgánico seleccionado de, pero no se limita a, etanol, acetona, acetato de etilo, acetatos, alcohol, éter, hidrocarburos alifáticos, aromáticos, hidrocarburos clorados, cetonas y cloroformo.

El segundo medio fluido tiene preferentemente una viscosidad dinámica de 1,3 mPa s o menos, opcionalmente una viscosidad dinámica de 1,2 mPa s o menos, opcionalmente una viscosidad dinámica de 1,1 mPa s o menos. La viscosidad dinámica se mide a temperatura (25 °C) y presión (101,325 kPa) estándar. Los valores de viscosidad dinámica se pueden medir de conformidad con un método estándar conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de un viscosímetro de tubo en U o un viscosímetro rotacional, tal como un viscosímetro rotacional VISCOEASY disponible comercialmente. El etanol puede usarse como medio de calibración en el equipo de medición correspondiente, si es necesario.

El segundo medio fluido tiene preferentemente una tensión superficial de 20 mNm<sup>-1</sup> o menos, opcionalmente 18 mNm<sup>-1</sup> o menos, opcionalmente 15 mNm<sup>-1</sup> o menos, opcionalmente 12 mNm<sup>-1</sup> o menos. La tensión superficial del segundo medio fluido se mide a temperatura (25 °C) y presión (101,325 kPa) estándar. La tensión superficial se puede medir de conformidad con un método estándar conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de un tensiómetro, por ejemplo, un tensiómetro Kruss disponible en el mercado. El etanol puede usarse como medio de calibración en el equipo de medición correspondiente, si es necesario.

La conductividad del segundo medio fluido es preferentemente 1 x 10<sup>-8</sup> Sm<sup>-1</sup> o menos, opcionalmente 1 x 10<sup>-9</sup> Sm<sup>-1</sup> o menos, opcionalmente 1 x 10<sup>-10</sup> Sm<sup>-1</sup> o menos, opcionalmente 1 x 10<sup>-11</sup> Sm<sup>-1</sup> o menos. La conductividad del segundo medio fluido se mide a temperatura (25 °C) y presión (101,325 kPa) estándar. La conductividad se puede medir de conformidad con un método estándar conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de una sonda de conductividad, tal como la sonda de conductividad HI-8733 disponible comercialmente, disponible de Sigma-Aldrich. El etanol puede usarse como medio de calibración en el equipo de medición correspondiente, si es necesario.

Preferentemente, el primer y segundo medios fluidos son inmiscibles. Opcionalmente, el líquido volátil tiene una solubilidad en el líquido del primer medio fluido de 100 ppm o menos, opcionalmente 50 ppm o menos, opcionalmente 20 ppm o menos, se mide a temperatura (25 °C) y presión (101,325 kPa) estándar. En una modalidad, el primer medio fluido comprende un disolvente orgánico no halogenado y el segundo medio fluido comprende un perhalocarbono y/o un hidrocarburo halogenado. En una modalidad, el primer medio fluido comprende un disolvente orgánico no halogenado y el segundo medio fluido comprende un perfluorocarbono y/o un hidrocarburo halogenado que tiene uno o más flúor en cada molécula. El disolvente orgánico no halogenado puede seleccionarse, pero no se limita a, un disolvente aprótico y

un disolvente prótico. El disolvente orgánico no halogenado puede seleccionarse de etanol, acetona, acetato de etilo, acetatos, alcohol, éter, hidrocarburos alifáticos, aromáticos, hidrocarburos clorados, cetonas y cloroformo. En una modalidad, el primer medio fluido comprende un disolvente orgánico no halogenado y un polímero, y opcionalmente el segundo medio fluido comprende un perfluorocarbono y/o un hidrocarburo halogenado.

Uno o más de los medios fluidos que pasan por los canales pueden comprender una o más sustancias farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, todos los medios fluidos que pasan por los canales son sustancias farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables pueden ser sustancias portadoras, adecuadas para actuar como portadores para uno o más agentes seleccionados de agentes de diagnóstico y terapéuticos. La especie portadora puede ser una sustancia orgánica, opcionalmente una sustancia polimérica. La especie portadora es preferentemente una especie portadora biocompatible. Las especies portadoras pueden seleccionarse de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), policaprolactona (PCL), polimetilsilsesquioxano (PMSQ), perfluorohexano (PFH), perfluoropentano (PFP), poliuretano, almidón, albúmina, óxido de polietileno (PEO), glicerol y aceite, tal como el aceite de oliva.

El uno o más medios fluidos, preferentemente el primer medio fluido, puede comprender un líquido que tiene una sustancia farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, la sustancia portadora, agente terapéutico y/o agente de diagnóstico como se describe en la presente descripción, disperso en el mismo, por ejemplo disuelto en el mismo o suspendido en el mismo. El líquido puede comprender un disolvente polar o no polar. El líquido puede comprender un disolvente prótico o no prótico. El líquido en el medio fluido puede ser, por ejemplo, como se describió anteriormente.

La velocidad de paso de los medios fluidos a través del dispositivo puede ser cualquier velocidad adecuada. Las velocidades pueden variar de conformidad con la naturaleza del medio fluido y el tipo deseado de cuerpos en capas que se van a formar. La velocidad de paso de los medios fluidos a través del dispositivo puede ser, para cada medio fluido que pasa a través de cada canal, de 1 µl/min a 2000 µl/min, opcionalmente de 50 a 1000 µl/min, opcionalmente de 100 a 800 µl/min.

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran una modalidad del dispositivo electrohidrodinámico de la presente descripción. El dispositivo comprende cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente **A**, **B**, **C** y **D**, las agujas juntas definen un canal central **W**, dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente **X** e **Y**, y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente **Z**; y un medio para aplicar una tensión a las agujas.

Como se muestra en la Figura 1, una bomba de jeringa está conectada de manera fluida a un extremo de cada canal. La superficie interna de la aguja más interna **A** define el canal central **W**. El canal central **W** está conectado de manera fluida a la jeringa **1**, que puede ser a través de cualquier conducto adecuado, tal como un tubo, preferentemente un tubo que comprende silicona.

La aguja adyacente dispuesta exteriormente a la aguja central es la aguja intermedia **B**. Un canal tubular intermedio **X** dispuesto concéntricamente se define por la superficie externa de la aguja más interna **A** y la superficie interna de la aguja **B**. El canal tubular **X** está conectado de manera fluida a la jeringa **2**, que puede ser a través de cualquier conducto adecuado, tal como un tubo, preferentemente un tubo que comprende silicona.

La aguja adyacente dispuesta exteriormente a la aguja intermedia **B** es la aguja intermedia **C**. Un canal tubular intermedio **Y** dispuesto concéntricamente se define por la superficie externa de la aguja **B** y la superficie interna de la aguja **C**. El canal tubular **Y** está conectado de manera fluida a la jeringa **3**, que puede ser a través de cualquier conducto adecuado tal como un tubo, preferentemente un tubo que comprende silicona.

La aguja adyacente dispuesta exteriormente a la aguja intermedia **C** es la aguja más externa **D**. Un canal tubular externo **Z** dispuesto concéntricamente se define por la superficie externa de la aguja más interna **C** y la superficie interna de la aguja **D**. El canal tubular **Z** está conectado de manera fluida a la jeringa **4**, que puede ser a través de cualquier conducto adecuado, tal como un tubo, preferentemente un tubo que comprende silicona.

Como se muestra en las Figuras 1, 2 y 3, todas las agujas tienen un extremo libre a través del cual pueden salir los medios fluidos que pasan a través de las agujas. Los medios fluidos que salen de las agujas se denominarán juntos una composición fluida a partir de aquí. En el extremo de las agujas distales al extremo libre, cada una de las agujas **A**, **B** y **C** está en conexión al ras con la aguja adyacente dispuesta exteriormente.

La Figura 2B muestra una vista en sección transversal de las agujas y los canales que definen a lo largo de la línea A-A de la Figura 2A. La Figura 2B muestra las dimensiones de un ejemplo particular de las agujas, como se usa en los Ejemplos más abajo. Estas dimensiones pueden variar y pueden ser de otra manera como se describe en la presente descripción, que dependen del tamaño deseado de las partículas o roscas que la persona experta desea producir con el dispositivo. En la Figura 2B, ID y OD representan, respectivamente, el diámetro interno y el diámetro externo.

En uso, las agujas pueden estar orientadas para que el eje de las agujas sea sustancialmente vertical.

Como se muestra en la Figura 1, se proporciona un medio de recogida para la recolección del cuerpo o cuerpos en

capas formados a partir de la composición fluida después de salir de las agujas. El medio de recogida está conectado a tierra. El medio de recogida está dispuesto debajo de las agujas. El medio de recogida puede estar en cualquier forma adecuada, por ejemplo, un plato o un recipiente.

5 Las Figuras 3A y 3B muestran fotografías de las agujas usadas en el sistema electrohidrodinámico de las Figuras 1 y 2, con la Figura 3A que muestra las agujas separadas, y la Figura 3B que muestra las agujas ensambladas. En la Figura 3A, la aguja de la izquierda es la aguja A, con las agujas B, C y D mostradas en orden a la derecha.

10 En uso, la jeringa 1 puede proporcionar un líquido 1 al canal W, preferentemente un segundo medio fluido como se describe en la presente descripción. En uso, la jeringa 2 puede proporcionar un líquido 2 al canal X, preferentemente un primer medio fluido como se describe en la presente descripción. En uso, la jeringa 3 puede proporcionar un líquido 3 al canal Y, preferentemente un segundo medio fluido como se describe en la presente descripción. En uso, la jeringa 4 puede proporcionar un líquido 4 al canal Z, preferentemente un primer medio fluido como se describe en la presente descripción. Cada una de las jeringas suministra preferentemente un medio fluido, por ejemplo, el primer o segundo  
15 medio fluido como se describe en la presente descripción, a una velocidad adecuada, por ejemplo, una velocidad de 1 ml/min a 2000 ml/min, al canal al que está conectada de forma fluida. La velocidad de suministro del medio fluido para cada canal puede ser igual o diferente a uno o más de los otros canales, por ejemplo, el canal adyacente dispuesto exteriormente o interiormente.

20 Las Figuras 4A a 4D muestran modalidades de los cuerpos en capas de la presente invención. En las Figuras 4A a 4C, los cuerpos en capas están en la forma de una cápsula. En la Figura 4C, el cuerpo en capas está en la forma de una rosca.

25 El cuerpo en capas en la Figura 4A está en la forma de una cápsula y comprende: una región central  $R^C$ ; dos capas intermedias,  $R^{I1}$  y  $R^{I2}$ , dispuestas alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor de la región central; una capa externa  $R^O$  dispuesta alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor, de las dos capas intermedias. El diámetro de la cápsula es típicamente de 100  $\mu$ m o menos. En la modalidad mostrada en la Figura 4A, la región central es sustancialmente esférica. Las capas intermedias y la capa externa están en forma de esferas aproximadas. En la modalidad que se muestra en la Figura 4A, la región central  $R^C$  está en forma de una partícula aproximadamente  
30 esférica que tiene un recubrimiento de capa intermedia  $R^{I1}$  que rodea la partícula. La región central, las capas intermedias  $R^{I1}$  y  $R^{I2}$ , y la capa externa  $R^O$  comprenden todos materiales líquidos o sólidos. Esta es una modalidad del segundo aspecto de la invención. El cuerpo que se muestra en la Figura 4A puede producirse mediante el uso del dispositivo que se muestra en las Figuras 1 a 3B. En el proceso, el primer medio fluido se pasa por cada uno de los cuatro canales y se aplica una tensión apropiada a las agujas, de manera que, cuando los medios fluidos salen de las  
35 agujas, forman un chorro que se rompe en gotas, las gotas están en la forma de la cápsula que se muestra en la Figura 4A. Las gotas se recogen sobre o en los medios de recolección conectados a tierra.

40 El cuerpo en capas en la Figura 4B está en la forma de una cápsula y comprende: una región central  $R^C$ ; dos capas intermedias,  $R^{I1}$  y  $R^{I2}$  dispuestas alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor de la región central; una capa externa  $R^O$  dispuesta alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor, de las dos capas intermedias. El diámetro de la cápsula es típicamente de 100  $\mu$ m o menos. En la modalidad mostrada en la Figura 4B, la región central es sustancialmente esférica. Las capas intermedias y la capa externa están en forma de esferas aproximadas. En la modalidad mostrada en la Figura 4B, la región central  $R^C$  está en forma de una partícula aproximadamente esférica que  
45 tiene un recubrimiento de capa intermedia  $R^{I1}$  que rodea la partícula. La región central, las capas intermedias  $R^{I1}$  y la capa exterior  $R^O$  todas comprenden materiales líquidos o sólidos. La capa intermedia  $R^{I2}$  es una región sustancialmente hueca que comprende un gas, por ejemplo aire. Esta es una modalidad del primer y segundo aspectos de la invención. El cuerpo que se muestra en la Figura 4B puede producirse mediante el uso del dispositivo que se muestra en las Figuras 1 a 3B. En el proceso, el primer medio fluido como se describe en la presente descripción se pasa por cada uno de los canales W, X y Z, un segundo medio fluido como se describe en la presente descripción, se pasa por el canal Y y se aplica una tensión apropiada a las agujas, de manera que, cuando los medios fluidos salen de las agujas, forman un  
50 chorro que se rompe en gotas, las gotas están en la forma de la cápsula que se muestra en la Figura 4B. Las gotas se recogen sobre o en los medios de recolección conectados a tierra. El núcleo y las capas intermedias pueden alterar posiciones en pequeña medida, de manera que la región central  $R^C$  y la capa intermedia circundante  $R^{I1}$  cambian, por ejemplo, debido a la gravedad, dentro de la capa que contiene gas  $R^{I2}$ , de manera que la capa intermedia  $R^{I1}$  está en contacto con la capa externa  $R^O$ . Esto se muestra en la Figura 8. Sin embargo, el cuerpo en capas de la Figura 8 se abarca por los aspectos primero y segundo de la invención.

55 El cuerpo en capas de la Figura 4C está en la forma de una cápsula y comprende: una región central  $R^C$ ; dos capas intermedias,  $R^{I1}$  y  $R^{I2}$  dispuestas alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor de la región central; una capa externa  $R^O$  dispuesta alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor, de las dos capas intermedias. El diámetro de la cápsula es típicamente de 100  $\mu$ m o menos. En la modalidad que se muestra en la Figura 4C, la región central es sustancialmente esférica. Las capas intermedias y la capa externa están en forma de esferas aproximadas. La capa intermedia  $R^{I1}$  y la capa externa  $R^O$  comprenden todos materiales líquidos o sólidos. La región central  $R^O$  y la capa intermedia  $R^{I2}$  son regiones sustancialmente huecas que comprenden un gas, por ejemplo aire. Esta es una modalidad  
60 del primer y segundo aspectos de la invención. El cuerpo que se muestra en la Figura 4C puede producirse mediante el uso del dispositivo que se muestra en las Figuras 1 a 3B. En el proceso, el primer medio fluido como se describe en la

- presente descripción se pasa por cada uno de los canales X y Z, el segundo medio fluido como se describe en la presente descripción se pasa por los canales W e Y y se aplica una tensión apropiada a las agujas, de manera que, cuando los medios fluidos salen de las agujas, forman un chorro que se rompe en gotas, las gotas tienen la forma de la cápsula que se muestra en la Figura 4C. Las gotas se recogen sobre o en los medios de recolección conectados a tierra. El núcleo y las capas intermedias pueden alterar posiciones en pequeña medida, de manera que la región central  $R^C$  y la capa intermedia circundante  $R^{I1}$  cambian, por ejemplo, debido a la gravedad, dentro de la capa que contiene gas  $R^{I2}$ , de manera que la capa intermedia  $R^{I1}$  está en contacto con la capa externa  $R^O$ . Esto se muestra en la Figura 9. Sin embargo, el cuerpo en capas de la Figura 9 se abarca por los aspectos primero y segundo de la invención.
- El cuerpo en capas de la Figura 4D tiene la forma de una rosca y comprende: una región central; dos capas intermedias, dispuestas alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor, de la región central; una capa externa dispuesta alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor, las dos capas intermedias. El núcleo es alargado y tiene un eje, y las dos capas intermedias y la capa externa están dispuestas alrededor, por ejemplo, concéntricamente alrededor del eje. Como se puede ver en la Figura 4D, el núcleo forma un núcleo sustancialmente cilíndrico. Las dos capas intermedias y la capa externa también están en forma de cilindros aproximados. El contenido de la región central, las capas intermedias y la capa externa de la rosca puede ser como se describe para las partículas que se muestran en las Figuras 4A, 4B y 4C. Las roscas de conformidad con la Figura 4D pueden producirse mediante el uso del dispositivo que se muestra en las Figuras 1 a 3B. Se ha encontrado que la formación de roscas puede promoverse al disolver o suspender un material adecuado en un medio fluido en una concentración apropiada, este medio fluido se pasa por uno de los canales del dispositivo. Por ejemplo, se ha encontrado que las roscas se promueven si al menos uno de los medios fluidos que se pasa por los canales contiene un material polimérico en una cantidad de 60 % o más en peso. Por ejemplo, se ha encontrado que las roscas se promueven si al menos uno de los medios fluidos que se pasa por los canales contiene un material no polimérico en una cantidad de 50 % o más en peso.
- La presente invención proporciona además una composición que comprende una pluralidad de cuerpos del primer aspecto y/o una pluralidad de cuerpos del segundo aspecto. La pluralidad de cuerpos puede contener una colección de cuerpos, todos de conformidad con el primer aspecto o el segundo aspecto, pero que, sin embargo, tienen características diferentes, por ejemplo, de diferentes diámetros y/o diferentes composiciones.
- La presente invención proporciona además una pluralidad de cuerpos que pueden obtenerse por un método de conformidad con el tercer aspecto. La pluralidad de cuerpos puede contener una colección de cuerpos, todos pueden obtenerse por un método de conformidad con el tercer aspecto, pero que, sin embargo, tienen características diferentes, por ejemplo, de diferentes diámetros y/o diferentes composiciones.
- La presente invención se describirá ahora en los siguientes Ejemplos no limitantes.

### Ejemplos

- Los siguientes ejemplos ilustran un proceso de producción de cuerpos en capas de conformidad con la presente invención.
- El dispositivo electrohidrodinámico de cuatro agujas que se usa en los Ejemplos fue como se muestra en las Figuras 1 a 3B, y como se describió anteriormente. Las dimensiones de las agujas fueron como se muestra en la Figura 2B, y la conectividad de cada aguja y canal como se muestra en las Figuras 1 y 2A. Las velocidades de flujo de los medios fluidos suministrados a los canales donde fueron controladas por cuatro bombas de jeringa de alta precisión programables (disponibles en Harvard PHD 4400, Apparatus, Edenbridge, Reino Unido), etiquetadas como Jeringa 1, 2, 3 y 4 en la Figura 1.
- Un campo eléctrico entre las agujas y un electrodo de tierra en forma de anillo (no se muestra en las Figuras, diámetros externo e interno de 20 y 15 mm, respectivamente) fue controlado por un generador de alta tensión (obtenido de Glassman Europe Limited, Bramley, Reino Unido). La distancia desde la salida de la aguja exterior al electrodo de tierra (la distancia de trabajo) se fijó en 12 mm en todos los experimentos. El flujo de los líquidos bajo la influencia del campo eléctrico se visualizó mediante el uso de una cámara de video (color LEICA S6D JVC).
- Las propiedades de los medios fluidos usados en los Ejemplos se ofrecen más abajo en la Tabla 1.

Tabla 1

| Medio fluido                             | Densidad $\text{kgm}^{-3}$ | Viscosidad $\text{mPa s}$ | Tensión superficial $\text{mNm}^{-1}$ | Conductividad eléctrica $\text{Sm}^{-1}$ |
|------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| Perfluorohexano                          | 1710                       | 1,1                       | 12                                    | $<1 \times 10^{-11}$                     |
| Etanol que contiene 18 % en peso de PMSQ | 805                        | 1,8                       | 23                                    | $9 \times 10^{-5}$                       |

- El perfluorohexano representa un ejemplo de un segundo medio fluido como se describe en la presente descripción. El etanol que contiene 18 % en peso de PMSQ representa un ejemplo de un primer medio fluido como se describe en la

presente descripción.

Para la medición de la densidad, la viscosidad, la tensión superficial y la conductividad eléctrica, se usó etanol como medio de calibración en el equipo usado de medición correspondiente. La densidad de cada medio fluido se midió mediante el uso de una botella de 25 ml de densidad estándar. Los valores de tensión superficial de cada medio fluido se midieron mediante el uso de un tensiómetro Kruss. Los valores de viscosidad se determinaron mediante el uso de un viscosímetro de tubo en U y un viscosímetro rotacional VISCOEASY. Los valores de conductividad eléctrica se estimaron mediante el uso de una sonda de conductividad HI-8733.

#### Ejemplo 1

En este ejemplo,

la jeringa 1 del dispositivo se cargó con el compuesto PFH (perfluorohexano), obtenido de F2 Chemicals Ltd. Este se suministró al canal W a una velocidad de 300  $\mu$ l por minuto.

La jeringa 2 se cargó con etanol que contenía 18 % en peso del polímero polimetilsilsesquioxano (PMSQ), obtenido de Wacker Chemie AG, GmbH. Esto se suministró al canal X a una velocidad de 600  $\mu$ l por minuto.

La jeringa 3 se cargó con PFH. Esto se suministró al canal Y a una velocidad de 300  $\mu$ l por minuto.

La jeringa 4 se cargó con etanol que contenía 18 % en peso del polímero polimetilsilsesquioxano (PMSQ). Esto se suministró al canal Z a una velocidad de 600  $\mu$ l por minuto.

La tensión aplicada a las agujas fue de 20 kV.

Se encontró que se formó un chorro, que se rompió para formar gotas o cápsulas, es decir, una modalidad de los cuerpos en capas de la invención. Se considera que la sección transversal de las cápsulas puede representarse esquemáticamente por la Figura 4C. Una colección de las cápsulas se muestra en la Figura 5. Se usó la microscopía electrónica de barrido (microscopio electrónico de barrido de emisión de campo SEM, JEOL JSM-6301F) para obtener esta imagen y estudiar el tamaño de los productos tal como se formaron. Se analizaron 200 microesferas a partir de las imágenes SEM para calcular el diámetro medio de las cápsulas, siendo esta la media del número. Se encontró que el diámetro medio de las cápsulas era de 510 nm. Se encontró que el diámetro máximo de las cápsulas era 1350 nm. Se encontró que el diámetro mínimo de las cápsulas era de 35 nm.

#### Ejemplo 2

En este ejemplo,

la jeringa 1 del dispositivo se cargó con el compuesto PFH (perfluorohexano), obtenido de F2 Chemicals Ltd. Este se suministró al canal W a una velocidad de 300  $\mu$ l por minuto.

La jeringa 2 se cargó con etanol que contenía 18 % en peso del polímero polimetilsilsesquioxano (PMSQ), obtenido de Wacker Chemie AG, GmbH. Esto se suministró al canal X a una velocidad de 300  $\mu$ l por minuto.

La jeringa 3 se cargó con PFH. Esto se suministró al canal Y a una velocidad de 300  $\mu$ l por minuto.

La jeringa 4 se cargó con etanol que contenía 18 % en peso del polímero polimetilsilsesquioxano (PMSQ). Esto se suministró al canal Z a una velocidad de 300  $\mu$ l por minuto.

La tensión aplicada a las agujas fue de 20 kV.

Se encontró que se formó un chorro, que se rompió para formar gotas o cápsulas, es decir, una modalidad de los cuerpos en capas de conformidad con la invención. Se considera que la sección transversal de las cápsulas puede representarse esquemáticamente por la Figura 4C. Una colección de las cápsulas se muestra en la Figura 6. Se usó la microscopía electrónica de barrido (microscopio electrónico de barrido de emisión de campo SEM, JEOL JSM-6301F) para obtener esta imagen y estudiar el tamaño de los productos tal como se formaron. Se analizaron 200 microesferas a partir de las imágenes SEM para calcular el diámetro medio de las cápsulas, siendo esta la media del número. Se encontró que el diámetro medio de las cápsulas era 590 nm. Se encontró que el diámetro máximo de las cápsulas era 1062 nm. Se encontró que el diámetro mínimo de las cápsulas era de 233 nm.

## REIVINDICACIONES

1. Un cuerpo en capas que comprende:  
una región central;  
5 al menos dos capas intermedias dispuestas alrededor de la región central; y  
una capa externa dispuesta alrededor de las al menos dos capas intermedias, en donde al menos una de las capas intermedias comprende un gas, el cuerpo en capas que tiene al menos una dimensión, medida a través del cuerpo y a través de la región central, de 100  $\mu\text{m}$  o menos, en donde la región central comprende un primer gas, la capa intermedia dispuesta adyacente a la región central comprende un medio sólido o líquido, al menos una de las capas intermedias adicionales dispuestas exteriormente comprende un segundo gas, que puede ser igual o diferente del primer gas, y la capa externa comprende un medio sólido o líquido.
2. El cuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el cuerpo está en forma de una cápsula o en la forma de una rosca.
3. El cuerpo de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde al menos una de la región central, capa o capas intermedias, y la capa externa comprende un agente seleccionado de un agente terapéutico y un agente de diagnóstico.
4. El cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa intermedia dispuesta adyacente a la región central y la capa externa comprenden un polímero.
5. El cuerpo de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el polímero se selecciona de poliestirenosulfonato de sodio (PSS), poliéteres, polietilenimina (PEI), ácido poliláctico, policaprolactona, ácido poliglicólico, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polimetilsilsesquioxano (PMSQ) y copolímeros, derivados y sus mezclas.
6. El cuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el gas en la región central y en la al menos una de las capas intermedias adicionales dispuestas exteriormente comprende un gas seleccionado de nitrógeno y oxígeno.
7. Un proceso para producir uno o más cuerpos en capas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, el proceso comprende:  
proporcionar un dispositivo electrohidrodinámico, el dispositivo que comprende cuatro agujas huecas separadas dispuestas concéntricamente, las agujas juntas que definen un canal central, al menos dos canales tubulares intermedios dispuestos concéntricamente y un canal tubular externo dispuesto concéntricamente, un medio para aplicar una tensión a las agujas, proporcionar un primer medio fluido que comprende un líquido que comprende un componente no volátil, proporcionar un segundo medio fluido que comprende o consiste en un líquido volátil, pasar el segundo medio fluido a través del canal central y un canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente, y, al mismo tiempo, pasar el primer medio fluido a través de cada uno de la pluralidad de canales dispuestos adyacentes al canal tubular intermedio dispuesto concéntricamente a través del cual pasa el segundo medio fluido, y aplicar una tensión a las agujas, de manera que, al salir de las agujas, se forman uno o más cuerpos en capas.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el componente no volátil comprende un polímero.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el primer medio fluido comprende un disolvente líquido no halogenado y un polímero y el segundo medio fluido comprende un perfluorocarburo que tiene 10 carbonos o menos y/o un hidrocarburo halogenado que tiene 10 carbonos o menos.
10. Una composición que comprende una pluralidad de cuerpos en capas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

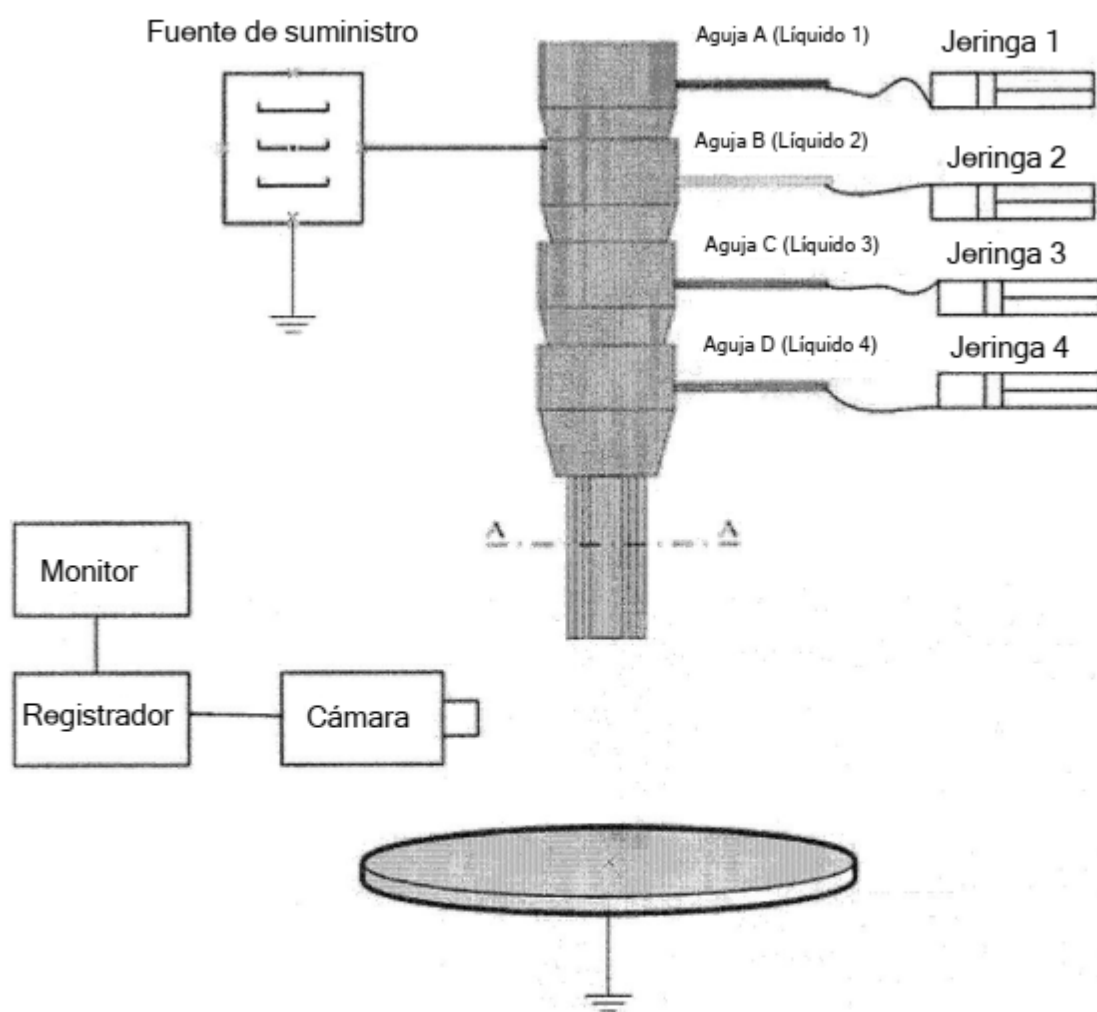


Figura 1

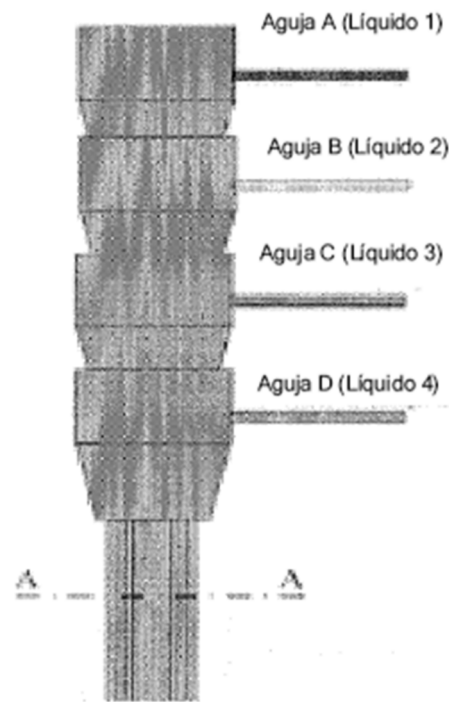


Figura 2A

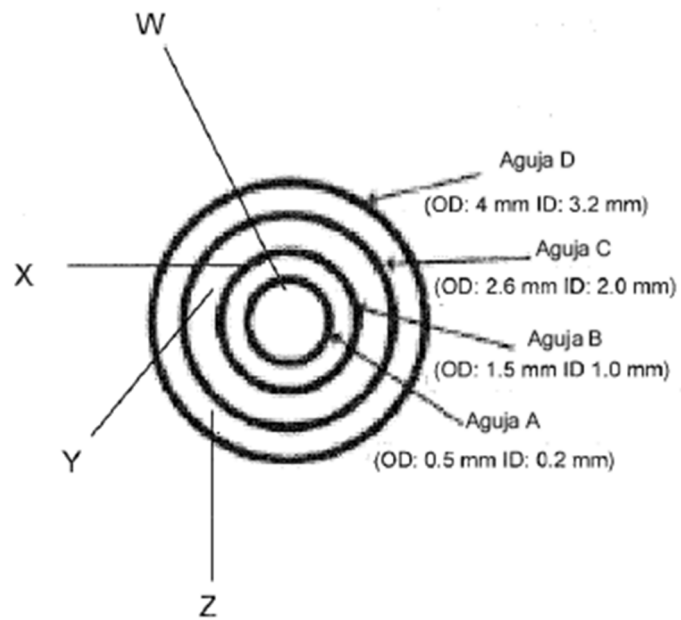


Figura 2B

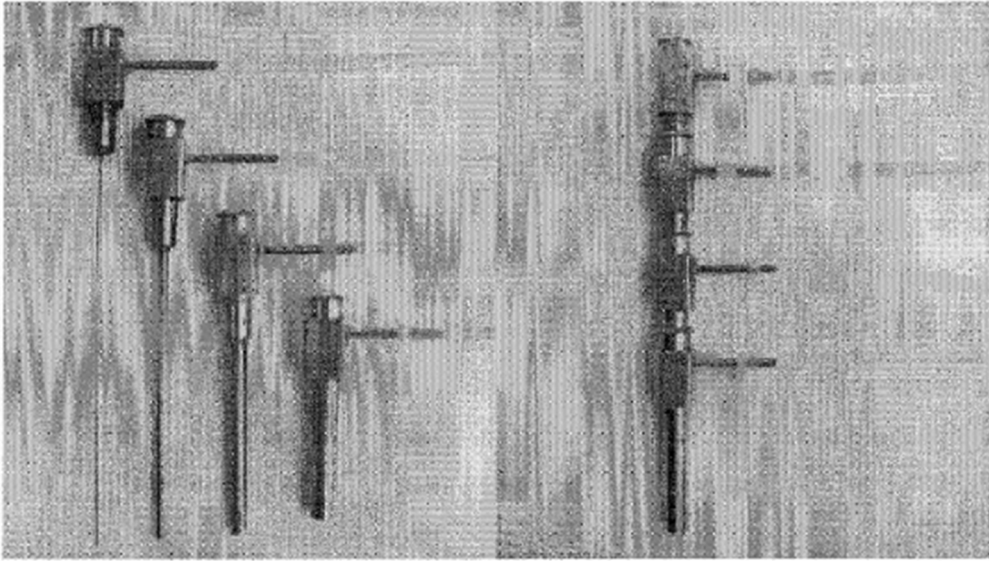


Figura 3A y 3B

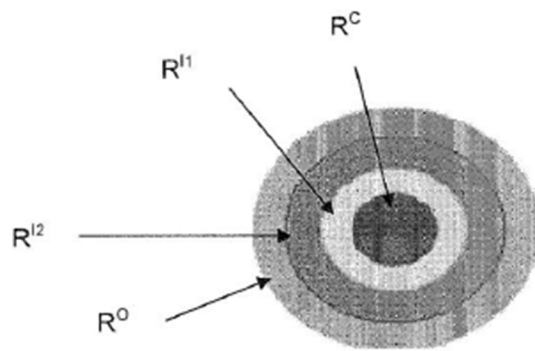


Figura 4A

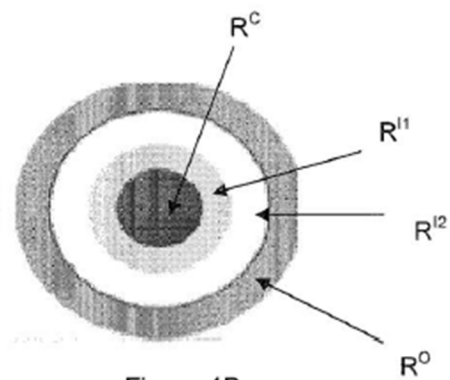


Figura 4B

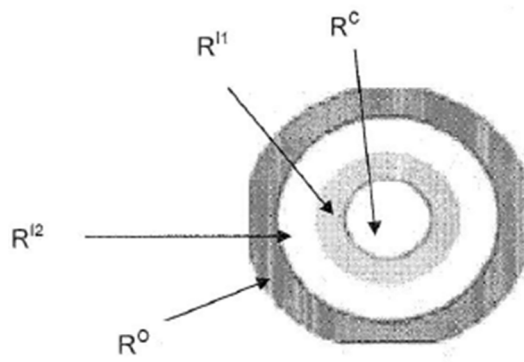


Figura 4C

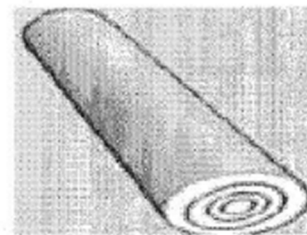


Figura 4D

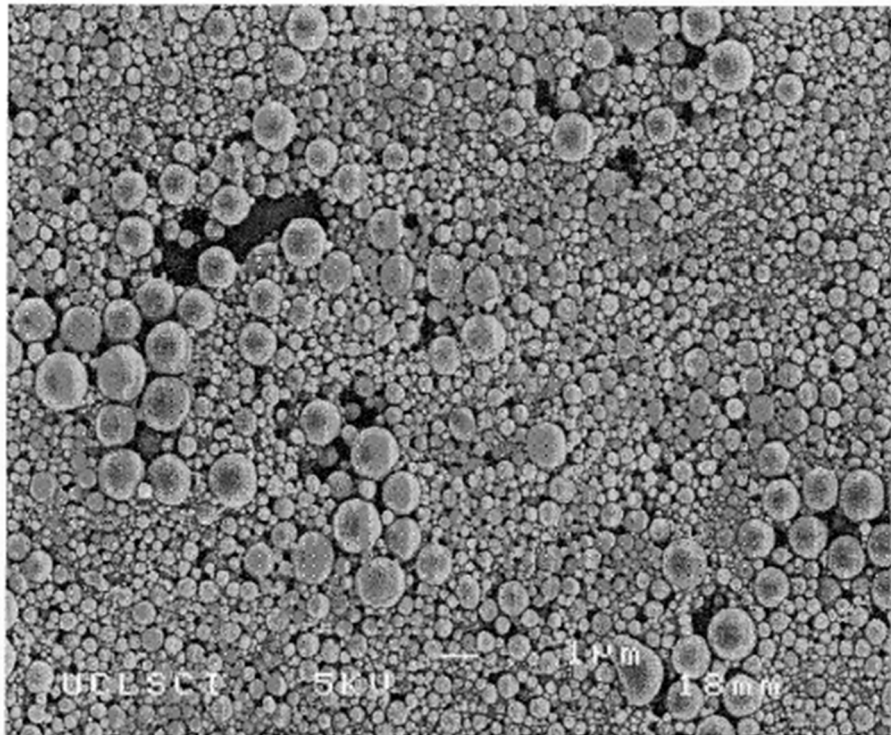


Figura 5

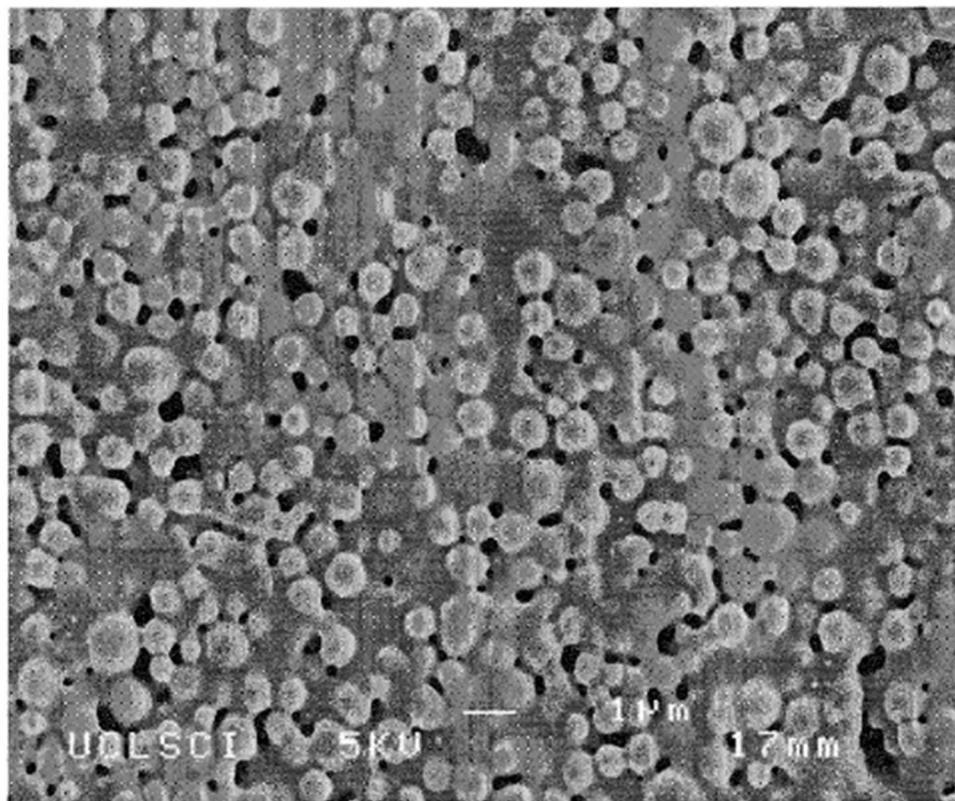


Figura 6

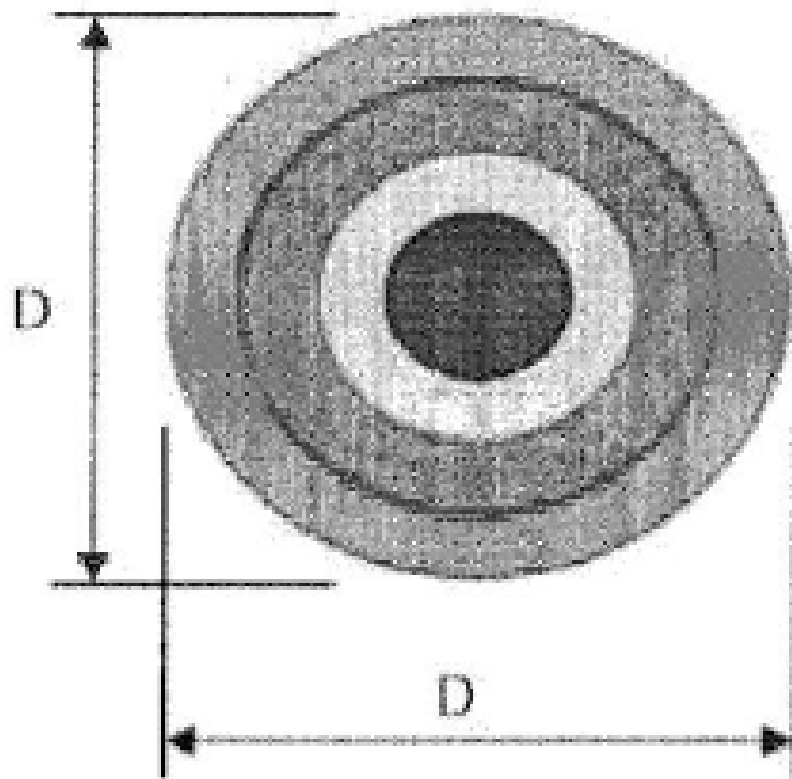


Figura 7

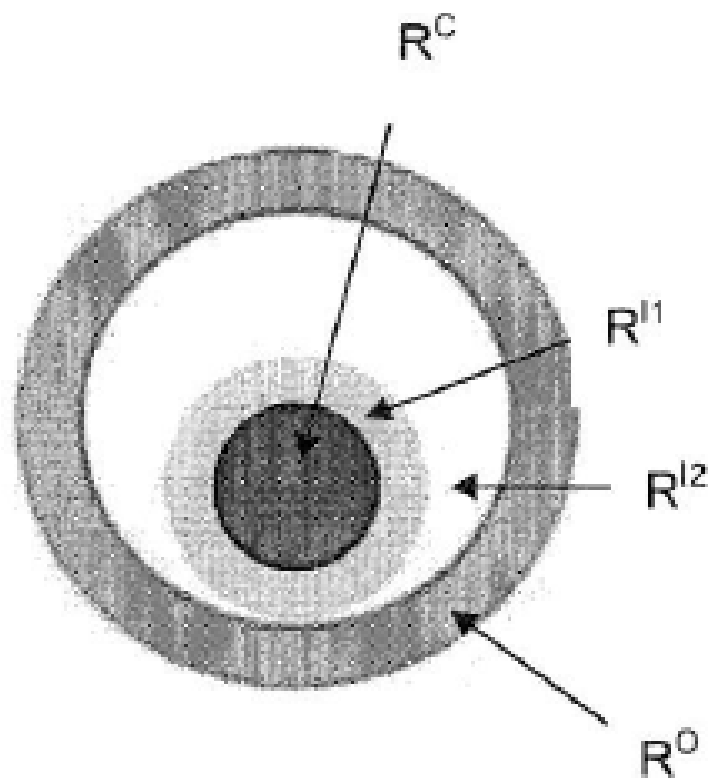


Figura 8

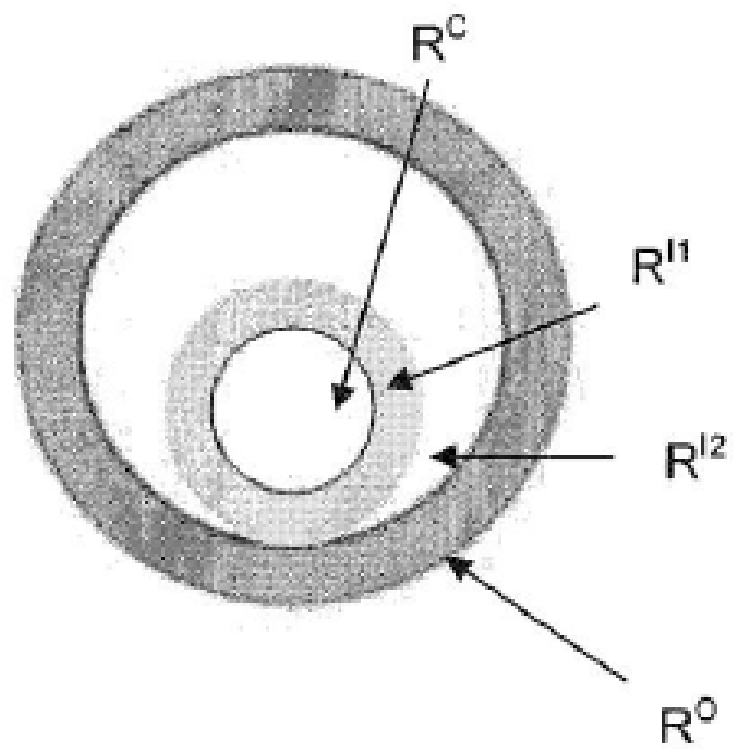


Figura 9