

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 023**

51 Int. Cl.:

B01J 2/06 (2006.01)

B01J 2/08 (2006.01)

B01J 2/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2011 PCT/GB2011/051859**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12042274**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2011 E 11767292 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 2632581**

54 Título: **Método de fabricación de perlas sólidas**

30 Prioridad:

30.09.2010 GB 201016436

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

17.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PALMER, DANIEL y
SHADICK, OWEN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 794 023 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de fabricación de perlas sólidas

5 La presente invención se refiere a un método para fabricar perlas sólidas particularmente, pero no exclusivamente, perlas sólidas que incorporan polímeros biocompatibles y uno o más ingredientes farmacéuticamente activos.

Se conocen perlas sólidas que comprenden uno o más agentes farmacéuticamente activos (o precursores de los mismos). Tales perlas pueden usarse en lo que se conoce como "inyección de depósito" para administrar el agente farmacéuticamente activo a un paciente durante un período de tiempo. Tales perlas a menudo son polidispersas y, por tanto, el perfil de liberación del fármaco es difícil de predecir y/o controlar.

Además, puede ser difícil modificar el procesamiento de las perlas para controlar el perfil de liberación de las perlas de manera deseable y predecible.

15 Las perlas sólidas se han producido utilizando muchas técnicas. Los documentos US 3 845 179, US 5 500 162 y WO 2010004253 desvelan métodos para fabricar perlas sólidas. Por ejemplo, se conoce la generación de perlas utilizando dispensadores piezoeléctricos, mediante la que se usa un dispensador piezoeléctrico para producir una gotita de un líquido que comprende un polímero disuelto en un disolvente. El disolvente se extrae de las gotitas líquidas depositando las gotitas en un líquido en el que es soluble el disolvente (pero no el polímero), dejando así una perla sólida. Muchos de estos métodos enseñan que la extracción del disolvente ocurre lentamente (por ejemplo, durante un período de horas). En otros métodos conocidos, la formación de una perla sólida puede ocurrir mediante un mecanismo de evaporación y extracción simultáneas. Las perlas sólidas también se han fabricado usando dispositivos microfluídicos. Pueden formarse gotitas líquidas que comprenden un polímero en un conducto. Estas gotitas se congelan en el conducto y se ponen en contacto con un antidisolvente en un conducto, disolviendo el antidisolvente al disolvente en la gotita congelada para producir una perla sólida. Aunque esta técnica puede usarse para producir con éxito perlas de tamaño constante, puede ser difícil ampliar dicho dispositivo o técnica para la producción comercial. La presente invención busca mitigar uno o más de los problemas de la técnica anterior mencionados anteriormente.

30 La presente invención proporciona un método para formar perlas sólidas, comprendiendo el método:

Proporcionar un primer líquido que comprende un soluto, un disolvente y un material objetivo que se desea encapsular dentro de las perlas sólidas, comprendiendo el soluto un polímero;

35 Proporcionar un generador (3) de gotitas líquidas operable para generar gotitas líquidas,

Hacer que el generador de gotitas líquidas forme gotitas líquidas del primer líquido;

Hacer pasar las gotitas líquidas a través de un gas en contacto con un segundo líquido para hacer que el disolvente salga de las gotitas, formando así perlas sólidas;

siendo la solubilidad del disolvente en el segundo líquido al menos 5 g de disolvente por 100 ml de segundo líquido, siendo el disolvente sustancialmente miscible en el segundo líquido,

40 en donde el segundo líquido se proporciona como un flujo y el método comprende poner en contacto las gotitas líquidas con el flujo del segundo líquido,

caracterizado por que

la concentración de polímero en el primer líquido es al menos 10 % p/v, siendo 'p' el peso del polímero y siendo 'v' el volumen del disolvente;

45 el material objetivo comprende un agente farmacéuticamente activo, o es un precursor de un agente farmacéuticamente activo; y

el generador (3) de gotitas líquidas comprende un componente piezoeléctrico operable para generar gotitas líquidas.

50 La solubilidad del disolvente con el segundo líquido se evalúa a la temperatura a la que el disolvente y el segundo líquido se ponen en contacto.

La solubilidad del disolvente en el segundo líquido puede ser al menos 10 g/100 ml y opcionalmente al menos 20 g/100 ml. Las perlas pueden tener un coeficiente de variación de la dimensión máxima de las perlas de 0,1 o menos (y opcionalmente de 0,06 o menos), siendo el coeficiente de variación la desviación estándar de la dimensión máxima de las perlas dividida por la dimensión máxima media.

Según una primera realización ilustrativa, se proporciona un método para formar perlas sólidas que tienen un coeficiente de variación de la dimensión máxima de 0,1 o menos, comprendiendo el método:

60 Proporcionar un primer líquido que comprende un soluto y un disolvente

Formar gotitas líquidas del primer líquido

65 Poner en contacto las gotitas líquidas con un segundo líquido para hacer que el disolvente salga de las gotitas, formando así perlas sólidas,

comprendiendo el soluto un polímero, siendo la concentración de polímero en el primer líquido al menos 7 % p/v.

5 El peso ('p') mencionado anteriormente es el peso del polímero y el volumen ('v') referido en el cálculo de "% p/v" es el volumen del disolvente. El coeficiente de variación de la dimensión máxima media puede ser 0,06 o menos. El coeficiente de variación es la desviación estándar de la mayor dimensión dividido por la dimensión máxima media.

10 En el método de la primera realización ilustrativa, la solubilidad del disolvente en el segundo líquido puede ser al menos 5 g de disolvente por 100 ml de segundo líquido, opcionalmente al menos 10 g/100 ml y opcionalmente al menos 20 g/100 ml. El disolvente puede ser sustancialmente miscible en el segundo líquido.

15 En los métodos de la primera realización ilustrativa, el método puede comprender proporcionar un generador de gotitas líquidas que comprende un componente piezoeléctrico operable para generar gotitas y hacer que el generador de gotitas líquidas forme gotitas del primer líquido.

Según una segunda realización ilustrativa, se proporciona un método para formar perlas sólidas, comprendiendo el método:

20 Proporcionar un primer líquido que comprende un soluto y un disolvente

Proporcionar un generador de gotitas líquidas que comprende un componente piezoeléctrico operable para generar gotitas. Hacer que el generador de gotitas líquidas forme gotitas del primer líquido

25 Poner en contacto las gotitas líquidas con un segundo líquido para hacer que el disolvente salga de las gotitas, formando así perlas sólidas,

comprendiendo el soluto un polímero, siendo la concentración de polímero en el primer líquido al menos 7 % p/v.

30 El peso ('p') mencionado anteriormente es el peso del polímero y el volumen ('v') mencionado en el cálculo de "% p/v" es el volumen del disolvente.

35 En el método del tercer aspecto de la presente invención, la solubilidad del disolvente en el segundo líquido puede ser al menos 5 g de disolvente por 100 ml de segundo líquido, opcionalmente al menos 10 g/100 ml y opcionalmente al menos 20 g/100 ml. El disolvente puede ser sustancialmente miscible en el segundo líquido. Además, las perlas pueden tener un coeficiente de variación de la dimensión máxima de las perlas de 0,1 o menos (opcionalmente 0,06 o menos), siendo el coeficiente de variación la desviación estándar de la dimensión máxima de las perlas dividida por la dimensión máxima media.

40 En los métodos de la invención y la primera y segunda realizaciones ilustrativas, la concentración del polímero en el primer líquido puede ser opcionalmente al menos 15 % p/v, opcionalmente al menos 20 % p/v, opcionalmente de 15 a 35 % p/v, opcionalmente de 20 a 45 % p/v y además opcionalmente de 30 a 45 % p/v. El peso ('p') mencionado anteriormente es el peso del polímero y el volumen ('v') mencionado en el cálculo de "% p/v" es el volumen del disolvente.

45 Además, en los métodos de la invención y la primera y segunda realizaciones ilustrativas, el disolvente puede ser no acuoso.

Según una tercera realización ilustrativa, se proporciona un método para formar perlas sólidas, comprendiendo el método:

50 Proporcionar un primer líquido que comprende un soluto y un disolvente. Formar gotitas líquidas del primer líquido

Poner en contacto las gotitas líquidas con un segundo líquido para hacer que el disolvente salga de las gotitas, formando así perlas sólidas,

55 comprendiendo el soluto un polímero,

60 siendo el disolvente no acuoso y teniendo una solubilidad de al menos 5 g por 100 ml de segundo líquido. El disolvente puede tener una solubilidad en el segundo líquido de al menos 10 g/100 ml y opcionalmente al menos 20 g/100 ml. El disolvente puede ser sustancialmente miscible en el segundo líquido.

65 Los disolventes no acuosos pueden comprender una pequeña cantidad (hasta 10 % en volumen) de agua, pero opcionalmente comprenden hasta 5 % en volumen, opcionalmente comprenden hasta 2 % en volumen de agua. El disolvente no acuoso puede estar sustancialmente desprovisto de agua.

La concentración de polímero en el primer líquido puede ser al menos 7 % p/v, opcionalmente al menos 10 % p/v,

opcionalmente al menos 15 % p/v, opcionalmente al menos 20 % p/v, opcionalmente de 15 a 35 %, opcionalmente puede ser de 20 a 45 % p/v y además opcionalmente de 30 a 45 % p/v. El peso ('p') mencionado anteriormente es el peso del polímero y el volumen ('v') mencionado en el cálculo de "% p/v" es el volumen del disolvente. Además, las perlas pueden tener un coeficiente de variación de la dimensión máxima de las perlas de 0,1 o menos (opcionalmente 0,06 o menos), siendo el coeficiente de variación la desviación estándar de la dimensión máxima de las perlas dividida por la dimensión máxima media.

El método puede comprender proporcionar un generador de gotitas líquidas que comprende un componente piezoeléctrico operable para generar gotitas y hacer que el generador de gotitas líquidas forme gotitas del primer líquido.

En los métodos de la invención y la primera, segunda y tercera realizaciones ilustrativas, el tiempo necesario para la formación de perlas sólidas desde el contacto inicial de la gotita líquida con el segundo líquido puede ser menos de 15 minutos, opcionalmente menos de 5 minutos, además opcionalmente menos de 2 minutos y además opcionalmente menos de 1 minuto. Es relativamente sencillo determinar si se han formado perlas sólidas; puede observarse claramente que son sólidas, debido a un cambio significativo en la opacidad al microscopio óptico. No se fusionan como se fusionan las gotitas líquidas, y se pueden manipular sin fusionarse.

Según una cuarta realización ilustrativa, se proporciona un método para formar perlas sólidas, comprendiendo el método:

Proporcionar un primer líquido que comprende un soluto y un disolvente. Formar gotitas líquidas del primer líquido

Poner en contacto las gotitas líquidas con un segundo líquido para hacer que el disolvente salga de las gotitas, formando así perlas sólidas,

comprendiendo el soluto un polímero, siendo la concentración de polímero en el primer líquido al menos 7 % p/v, en donde el tiempo necesario para la formación de perlas sólidas desde el contacto inicial de la gotita de líquido con el segundo líquido puede ser menos de 15 minutos.

El peso ('p') mencionado anteriormente es el peso del polímero y el volumen ('v') mencionado en el cálculo de "% p/v" es el volumen del disolvente.

Es preferente que el tiempo necesario para la formación de perlas sólidas desde el contacto inicial de la gotita de líquido con el segundo líquido sea opcionalmente menos de 5 minutos, además opcionalmente menos de 2 minutos y además opcionalmente menos de 1 minuto.

Además, las perlas pueden tener un coeficiente de variación de la dimensión máxima de las perlas de menos de 0,1, siendo el coeficiente de variación la desviación estándar de la dimensión máxima de las perlas dividida por la dimensión máxima media.

El método puede comprender proporcionar un generador de gotitas líquidas que comprende un componente piezoeléctrico operable para generar gotitas y hacer que el generador de gotitas líquidas forme gotitas del primer líquido.

La concentración de polímero en el primer líquido puede ser al menos 10 % p/v, opcionalmente al menos 15 % p/v, opcionalmente al menos 20 % p/v, opcionalmente de 15 a 35 %, opcionalmente puede ser de 20 a 45 % p/v y además opcionalmente de 30 a 45 % p/v. El peso ('p') mencionado anteriormente es el peso del polímero y el volumen ('v') mencionado en el cálculo de "% p/v" es el volumen del disolvente.

Para evitar confusiones, las siguientes afirmaciones se refieren a los métodos de la invención y a las realizaciones ilustrativas primera a cuarta.

Aunque sin el deseo de unirse a teoría alguna, se cree que el disolvente se disuelve en el segundo líquido para tratar de alcanzar un equilibrio. Como el disolvente es sustancialmente miscible en el segundo líquido, y el segundo líquido está en un gran exceso volumétrico, el disolvente se equilibra rápidamente en el segundo líquido, y lejos del soluto.

El método puede comprender expulsar dichas gotitas líquidas a través de un gas en contacto con el segundo líquido. El método puede comprender además o alternativamente hacer pasar gotitas líquidas a través de un gas bajo la influencia de la gravedad en contacto con el segundo líquido. Por ejemplo, un dispensador piezoeléctrico expulsa las gotitas hacia abajo con una velocidad inicial distinta de cero. Las gotitas también caen bajo la influencia de la gravedad si el dispensador piezoeléctrico está dispuesto para dispensar gotitas hacia abajo.

Las gotitas pueden pasar a través de 1-50 mm de gas (típicamente aire), opcionalmente de 1 a 30 mm, además opcionalmente de 2 a 25 mm y más opcionalmente de 3 a 20 mm.

Los métodos de la presente invención pueden usarse típicamente para fabricar perlas sólidas que tienen una dimensión máxima media de 10 a 200 μm , preferentemente 20 a 150 μm y más preferentemente 40 a 120 μm . Es preferente que las perlas sólidas sean sustancialmente esféricas.

5 La relación del diámetro medio de las gotitas líquidas a la dimensión máxima media de las perlas (típicamente el diámetro medio, si las perlas son sustancialmente esféricas) puede ser inferior a aproximadamente 4:1, opcionalmente menos de aproximadamente 3:1, además opcionalmente menos de aproximadamente 2:1 y opcionalmente menos de aproximadamente 1,5:1. Se puede medir el tamaño de las gotitas, por ejemplo, usando una cámara de alta velocidad.

10 El polímero es típicamente un polímero biocompatible. "Biocompatible" se considera típicamente compatible con células vivas, tejidos, órganos, o sistemas, y sin riesgo de lesión, toxicidad o rechazo por el sistema inmune. Ejemplos de polímeros que pueden usarse son polilactidas (con una variedad de grupos terminales), tales como Purasorb PDL 02A, Purasorb PDL 02, Purasorb PDL 04, Purasorb PDL 04A, Purasorb PDL 05, Purasorb PDL 05A Purasorb PDL 20, Purasorb PDL 20A; poliglicólidos (con una variedad de grupos terminales), tales como Purasorb PG 20; policaprolactonas; polianhídridos y copolímeros de ácido láctico y ácido glicólico (con una variedad de grupos terminales, pueden incluirse relaciones L:G y peso molecular), tales como Purasorb PDLG 5004, Purasorb PDLG 5002, Purasorb PDLG 7502, Purasorb PDLG 5004A, Purasorb PDLG 5002A, resomer RG755S, Resomer RG503, Resomer RG502, Resomer RG503H, Resomer RG502H, RG752, RG752H, o sus combinaciones. En algunos casos, es preferente que el soluto sea sustancialmente insoluble en agua (es conveniente usar agua como segundo líquido).

Si el segundo líquido comprende agua, es preferente que el disolvente sea un disolvente orgánico miscible en agua, tal como dimetilsulfóxido (DMSO), n-metilpirrolidona, hexafluoroisopropanol, glicofurol, PEG200 y PEG400.

25 El peso molecular promedio en peso (MW) del polímero puede ser de 4 a 700 kDaltons, particularmente si el polímero comprende un poli(a-hidroxi)ácido. Si el polímero comprende un copolímero de ácido láctico y glicólico (a menudo denominado "PLGA"), dicho polímero puede tener un peso molecular promedio en peso de 4 a 120 kDaltons, preferentemente de 4 a 15 kDaltons.

30 Si el polímero comprende una polilactida, dicho polímero puede tener un peso molecular promedio en peso de 4 a 700 kDaltons.

El polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1-2 dl/g, particularmente si el polímero comprende un poli(a-hidroxi)ácido. Si el polímero comprende un copolímero de ácido láctico y glicólico (a menudo denominado "PLGA"), dicho polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1 a 1 dl/g, y opcionalmente de 0,14 a 0,22 dl/g. Si el polímero comprende una polilactida, dicho polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1 a 2 dl/g, y opcionalmente de 0,15 a 0,25 dl/g. Si el polímero comprende un poliglicólido, dicho polímero puede tener una viscosidad inherente de 0,1 a 2 dl/g, y opcionalmente de 1,0 a 1,6 dl/g. El material objetivo puede incorporarse en el primer líquido como particulado o puede disolverse. El agente farmacéuticamente activo puede ser, por ejemplo, cualquier agente que sea adecuado para suministro parenteral, incluyendo, sin limitación, medicamentos para fertilidad, hormonas terapéuticas, proteínas terapéuticas, antiinfecciosos, antibióticos, antifúngicos, medicamentos contra el cáncer, analgésicos, vacunas, medicamentos del SNC, e inmunosupresores. El suministro de medicamentos en perlas de polímero, especialmente por suministro parenteral de liberación controlada, tiene ventajas particulares en el caso de medicamentos que, por ejemplo, tienen poca solubilidad en agua, alta toxicidad, malas características de absorción, aunque la invención no se limita al uso con tales agentes. El agente activo puede ser, por ejemplo, un fármaco molecular pequeño, o una molécula más compleja tal como una molécula polimérica. El agente farmacéuticamente activo puede comprender un agente peptídico. La expresión "agente peptídico" incluye poli(aminoácidos), a menudo denominados generalmente "péptidos", "oligopéptidos", "polipéptidos" y "proteínas". La expresión también incluye análogos de agentes peptídicos, derivados, derivados acilados, derivados glicosilados, derivados pegilados, proteínas de fusión y similares. Los agentes peptídicos que pueden usarse en el método de la presente invención incluyen (pero sin limitación) enzimas, citocinas, anticuerpos, vacunas, hormonas de crecimiento y factores de crecimiento. Se dan ejemplos adicionales de agentes peptídicos adecuados en el documento US2007/0196416 (véanse, en particular, los párrafos [0034] a [0040]). El agente farmacéuticamente activo puede ser un agonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHR). Los agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina a menudo son conocidos por los expertos en la técnica como agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Por ejemplo, el agonista de GnRHR puede ser leuporelina (comúnmente conocida como leuprolide) o un precursor de la misma.

60 El material objetivo (especialmente en el caso de un agente farmacéuticamente activo o un precursor del mismo) puede proporcionarse en una cantidad de 2-60 % p/p en comparación con el peso del polímero, opcionalmente de 5 a 40 % p/p, además opcionalmente de 5 a 30 % p/p y más opcionalmente de 5-15 % p/p.

Si el material objetivo comprende un agente peptídico, el primer líquido puede comprender uno o más inhibidores de alteración de la estructura terciaria. Ejemplos de inhibidores de alteración de la estructura terciaria son: sacáridos, compuestos que comprenden restos de sacárido, polioles (tales como glicol, manitol, lactitol y sorbitol), agentes tamponantes sólidos o disueltos (tales como carbonato de calcio y carbonato de magnesio) y sales metálicas (tales

como CaCl_2 , MnCl_2 , NaCl y NiCl_2). El primer líquido puede comprender hasta 25 % p/p de inhibidores de alteración de estructura terciaria, calculándose el porcentaje en peso del inhibidor de alteración de estructura terciaria como porcentaje del peso del polímero. Por ejemplo, el primer líquido puede comprender de 0,1 a 10 % p/p (opcionalmente de 1 a 8 % p/p y además opcionalmente de 3 a 7 % p/p) de sal metálica y de 0,1 a 15 % p/p (opcionalmente de 0,5 a 6 % p/p y además opcionalmente de 1 a 4 % p/p) de poliol.

El segundo líquido puede comprender cualquier líquido en el que el soluto (típicamente un polímero) sea sustancialmente insoluble. Dicho líquido a veces se denomina "antidisolvente". Los líquidos adecuados pueden incluir, por ejemplo, agua, metanol, etanol, propanol (por ejemplo, 1-propanol, 2-propanol), butanol (por ejemplo, 1-butanol, 2-butanol o *terc*-butanol), pentanol, hexanol, heptanol, octanol y alcoholes superiores; dietil éter, metil *terc*-butil éter, dimetil éter, éter dibutílico, hidrocarburos simples, incluyendo pentano, ciclopentano, hexano, ciclohexano, heptano, cicloheptano, octano, ciclooctano e hidrocarburos superiores. Si se desea, puede usarse una mezcla de líquidos.

Poner en contacto las gotitas con un flujo de segundo líquido es ventajoso porque el flujo del segundo líquido transporta gotitas desde el sitio en el que las gotitas impactan inicialmente en el segundo líquido, separando eficazmente de ese modo las gotitas entre sí (y las perlas formadas a partir de las mismas). Esto disminuye la posibilidad de que las gotitas puedan coalescer. La separación de gotitas/perlas adyacentes en el flujo del segundo líquido puede ser al menos dos veces (opcionalmente al menos 3 veces, opcionalmente menos de 5 veces, y opcionalmente menos de 10 veces) el diámetro medio de las gotitas. Esto puede conseguirse mediante la correlación adecuada de la frecuencia de descarga de un mecanismo de dispensación y el caudal del segundo líquido. El caudal del segundo líquido puede ser al menos 50 ml/min.

Por tanto, es preferente que el método comprenda inicialmente poner en contacto las gotitas líquidas con el segundo fluido en una primera posición y recoger las perlas sólidas corriente abajo de la primera posición.

El método de la presente invención puede comprender separar las perlas sólidas del segundo líquido.

El segundo líquido comprende preferentemente agua, opcionalmente con uno o más agentes tensioactivos, por ejemplo, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol (por ejemplo, 1-propanol, 2-propanol), butanol (por ejemplo, 1-butanol, 2-butanol o *terc*-butanol), alcohol isopropílico, Polisorbato 20, Polisorbato 40, Polisorbato 60 y Polisorbato 80. Los agentes tensioactivos, tales como alcoholes, reducen la tensión superficial del segundo líquido que recibe las gotitas, que reduce la deformación de las gotitas cuando impactan en el segundo líquido, disminuyendo así la probabilidad de que se formen gotitas no esféricas. Esto es particularmente importante cuando la extracción del disolvente de la gotita es rápida.

Si el segundo líquido comprende agua y uno o más agentes tensioactivos, el segundo líquido puede comprender un contenido de agente tensioactivo de 1 a 95 % v/v, opcionalmente de 1 a 30 % v/v, opcionalmente de 1 a 25 % v/v, además opcionalmente de 5 % a 20 % v/v y además más opcionalmente de 10 a 20 % v/v. El % de volumen del agente tensioactivo se calcula en relación con el volumen del segundo líquido.

Es posible que la composición del segundo líquido varíe en función de la distancia desde el punto en el que las gotitas líquidas entran en contacto por primera vez con el segundo líquido. Por ejemplo, la concentración de agente tensioactivo en el segundo líquido puede variar en función de la distancia desde el punto en el que las gotitas líquidas entran en contacto por primera vez con el segundo líquido. Por ejemplo, en el punto en el que las gotitas entran en contacto con el segundo líquido, la concentración del agente tensioactivo puede ser relativamente alta (por ejemplo, 30-50 % v/v) para facilitar la formación de perlas esféricas. Corriente abajo del punto en el que las gotitas entran en contacto por primera vez con el segundo líquido, la concentración de agente tensioactivo puede ser menor. Esto se puede lograr, por ejemplo, introduciendo más de ese líquido que constituye la mayoría del segundo líquido (como el agua) en el flujo del segundo líquido. La introducción de dicho líquido puede aumentar la velocidad a la que se extrae el disolvente de las gotitas para formar perlas.

Por tanto, el método de la presente invención puede comprender, después del contacto de dichas gotitas con el segundo líquido, reducir la concentración de agente tensioactivo en el segundo líquido que rodea dichas gotitas.

Por tanto, la concentración de agente tensioactivo en el segundo líquido corriente abajo del punto en el que las gotitas se ponen en contacto por primera vez con el segundo líquido puede ser menor que la concentración del agente tensioactivo en el segundo líquido en el punto en el que las gotitas se ponen en contacto por primera vez con el segundo líquido.

Es preferente que el segundo líquido comprenda agua (es decir, sea acuoso) y tenga una tensión superficial de menos de 60 mNm^{-1} , opcionalmente menos de 50 mNm^{-1} , opcionalmente menos de 40 mNm^{-1} y opcionalmente menos de 35 mNm^{-1} .

Si se proporciona un material objetivo en el primer líquido, el segundo líquido puede estar provisto de uno o más agentes que alteran la osmolaridad, tales como sales y/o polioles. Los agentes que alteran la osmolaridad se añaden al segundo líquido para producir una osmolaridad que ayuda a retener el material objetivo dentro de las perlas, una

vez formadas, inhibiendo una cantidad significativa de difusión del material objetivo en el segundo líquido. El agente que altera la osmolaridad puede comprender sales metálicas (tales como cloruros de sodio y magnesio) y polioles, tales como glicol, manitol, lactitol y sorbitol.

5 La concentración total de agentes que alteran la osmolaridad puede ser de 0,1 a 2 M, típicamente de 0,2 a 1 M y opcionalmente de 0,3 a 0,8 M. Por ejemplo, un segundo líquido puede comprender una solución de NaCl 0,4 M y una solución de sorbitol 0,4 M, comprendiendo por tanto el segundo líquido una concentración total de agentes que alteran la osmolaridad de 0,8 M.

10 La temperatura del segundo líquido que se pone en contacto por primera vez con las gotitas puede ser la temperatura ambiente o superior. Generalmente no hay necesidad en el método de la presente invención de enfriar el segundo líquido para enfriar las gotitas. A veces puede ser deseable que el segundo líquido esté a menos de la temperatura ambiente. La temperatura del segundo líquido cuando se pone en contacto con las gotitas puede ser de 0 a 25 °C, opcionalmente de 5 a 20 °C, opcionalmente de 5 a 15 °C y opcionalmente de 5 a 10 °C. Se ha descubierto que la

15 temperatura del segundo líquido puede afectar a una o más características de las perlas así producidas. Por ejemplo, se ha descubierto que cuando el segundo líquido está a una temperatura inferior, entonces las perlas fabricadas pueden contener una mayor cantidad de carga (tal como un producto farmacéutico), pueden ser menos porosas y liberar la carga en una escala de tiempo mayor.

20 El pH del segundo líquido puede ser de 3 a 10, por ejemplo. Se ha descubierto que el pH del segundo líquido puede tener un efecto en la morfología de la superficie de la perla.

En la región del segundo líquido en la que las gotitas entran en contacto con el segundo líquido, el segundo líquido puede tener una profundidad de al menos 0,1 mm, opcionalmente al menos 0,3 mm, y además opcionalmente una

25 profundidad de 0,3 a 3 mm.

En la región del segundo líquido en la que las gotitas entran en contacto con el segundo líquido, el segundo líquido puede tener una profundidad de al menos el doble de la dimensión máxima media de las gotitas, opcionalmente al menos tres veces la dimensión máxima media de las gotitas y, además opcionalmente una profundidad entre tres y

30 cincuenta veces la dimensión máxima media de las gotitas.

Si la etapa de generar gotitas se realiza utilizando un componente piezoeléctrico, entonces la etapa de generar gotitas líquidas puede comprender aplicar una señal eléctrica al componente piezoeléctrico. La frecuencia de la señal eléctrica puede ser de 200 a 10000 Hz, opcionalmente de 400 a 6000 Hz y además opcionalmente de 500 a 4000 Hz. La forma de señal puede ser cuadrada, por ejemplo. La señal puede tener una longitud de pulso de 3 a 50 µs, opcionalmente

35 de 5 a 30 µs y además opcionalmente de 7 a 20 µs. La separación entre pulsos puede ser de 400 a 2000 µs. Por ejemplo, si la frecuencia de la señal eléctrica es de 500-800 Hz, la separación entre pulsos puede ser típicamente de 1200 a 1600 µs. Por ejemplo, si la frecuencia de la señal eléctrica es de 1700-2300 Hz, la separación entre pulsos puede ser típicamente de 400 a 600 µs. El voltaje de la señal puede ser de 30 a 100 V y opcionalmente de 40 a 80 V.

40 El método puede comprender calentar el primer líquido antes de la formación de gotitas líquidas. El primer líquido puede calentarse a una temperatura de 50 a 100 °C y opcionalmente de 50 a 80 °C. Calentar el primer líquido reduce la viscosidad, facilitando así la formación de gotitas.

45 El método puede comprender calentar el segundo líquido, opcionalmente antes de poner en contacto las gotitas líquidas con el segundo líquido.

El método puede comprender opcionalmente enfriar el segundo líquido, opcionalmente antes de poner en contacto las gotitas líquidas con el segundo líquido. Se ha descubierto que la temperatura del segundo líquido puede afectar a una o más características de la perla sólida formada a partir de la gotita líquida (tal como porosidad de la perla, por ejemplo). Por ejemplo, la temperatura del segundo líquido puede afectar a uno o más de tamaño, porosidad y eficacia con que la perla encapsula cualquier carga, tal como un producto farmacéutico.

50 El método puede comprender proporcionar uno o más de:

55 Uno o más canales de flujo en los que fluya el segundo líquido;

Uno o más generadores de gotitas líquidas para generar gotitas del primer líquido;

60 Uno o más medios para producir el flujo del segundo líquido;

Uno o más soportes para soportar el generador de gotitas líquidas; y

65 Uno o más generadores de señales para controlar la operación del generador de gotitas líquidas.

Las dimensiones de un canal de flujo en el que fluya el segundo líquido pueden variar según las condiciones

experimentales típicas. Por ejemplo, la longitud de un canal de flujo puede estar determinada en cierta medida por la velocidad de desolvatación de una gotita líquida y el caudal del segundo líquido a través de un canal de flujo. Típicamente, la longitud de un canal de flujo puede ser de 10 a 1000 mm, opcionalmente de 20 a 200 mm y más opcionalmente de 30 a 100 mm.

5 Al menos un canal de flujo (opcionalmente más de uno, además opcionalmente la mayoría y además más opcionalmente cada uno) puede tener una sección transversal sustancialmente uniforme.

10 Al menos un canal de flujo (opcionalmente más de uno, además opcionalmente la mayoría de y además más opcionalmente cada uno) puede tener una sección transversal sustancialmente en forma de U. La forma es sencilla de fabricar. La forma de U puede ser una forma de U de fondo redondo o de fondo plano.

15 Al menos un canal de flujo (opcionalmente más de uno, además opcionalmente la mayoría y además más opcionalmente cada uno) puede tener sustancialmente forma de V en sección transversal.

La profundidad de al menos un canal de flujo (opcionalmente más de uno, además opcionalmente la mayoría y además más opcionalmente cada uno) puede ser mayor que su ancho. Tal disposición puede proporcionar protección para las gotitas (que típicamente tienen masa baja) de cualquier movimiento de aire ambiente.

20 El ancho de al menos un canal de flujo (opcionalmente más de uno, además opcionalmente la mayoría y además más opcionalmente cada uno) puede ser de 0,5 a 20 mm, opcionalmente de 1 a 10 mm y además opcionalmente de 2 a 6 mm. Tal canal es suficientemente ancho para permitir una configuración relativamente sencilla del aparato sin requerir grandes volúmenes de segundo líquido. Por ejemplo, la alineación de un generador de gotitas y un canal de flujo se simplifica al tener un canal de flujo de tal ancho.

25 La profundidad de al menos un canal de flujo (opcionalmente más de uno, además opcionalmente la mayoría y además más opcionalmente cada uno) puede ser de 0,5 a 20 mm, opcionalmente de 1 a 10 mm y además opcionalmente de 2 a 10 mm. Tal canal es lo suficientemente profundo para proporcionar cierta protección contra cualquier movimiento de aire ambiente que pueda tener un efecto no deseado en las gotitas.

30 Es preferente que la longitud del canal de flujo corriente abajo del punto en el que una gotita entra en contacto por primera vez con el segundo líquido sea al menos 1 vez (opcionalmente al menos 2 veces y además opcionalmente al menos 3 veces) mayor que la longitud del canal de flujo corriente arriba de dicho punto de introducción de gotitas.

35 El canal de flujo puede formarse en un portador de canal de flujo.

40 El canal de flujo puede ser lateralmente móvil. Esto puede ayudar a alinear el canal de flujo y el generador de gotitas líquidas entre sí (esto es importante para garantizar que las gotitas generadas por el generador de gotitas líquidas caigan en el canal de flujo). A este respecto, el portador de canal de flujo (si estuviera presente) puede montarse para movimiento lateral.

45 El canal de flujo puede ser pivotablemente móvil. Esto puede ayudar a alinear el canal de flujo y el generador de gotitas líquidas entre sí (esto es importante para garantizar que las gotitas generadas por el generador de gotitas líquidas caigan en el canal de flujo). A este respecto, El soporte de canal de flujo (si estuviera presente) puede montarse para movimiento pivotante.

50 El método puede comprender proporcionar un medio para alinear el canal de flujo y el generador de gotitas líquidas entre sí para asegurar que el generador de gotitas líquidas sea operable para dispensar gotitas en el segundo líquido en el canal de flujo.

55 Los medios para alinear el canal de flujo y el generador de gotitas líquidas pueden comprender una o más superficies de alineación para contacto con el portador de canal de flujo (si estuviera presente), contacto de una o más superficies de alineación con el portador de canal de flujo que causa el flujo, portador de canal que se alineará para recibir gotitas del generador de gotitas líquidas. Los medios para alinear el canal de flujo y el generador de gotitas líquidas pueden comprender dos superficies de alineación, típicamente una a cada lado del portador de canal de flujo. Al menos parte de al menos una de las superficies de alineación puede ser curva. Las dos superficies de alineación pueden definir un espacio entre ellas. El espacio entre las dos superficies de alineación puede ser mayor en un extremo de las superficies de alineación que en el otro extremo. Esto facilita la alineación sencilla del canal de flujo respecto al generador de gotitas.

60 La una o más superficies de alineación pueden estar asociadas al generador de gotitas líquidas. El aparato puede estar provisto de un soporte de generador de gotitas líquidas, en cuyo caso las una o más superficies de alineación pueden ser integrales, o estar unidas, al soporte de generador de gotitas líquidas. Tal disposición facilita la alineación del canal de flujo con respecto al generador de gotitas líquidas. Típicamente, El movimiento de traslación del generador de gotitas líquidas y las dos superficies de alineación hace que el portador de canal de flujo se reciba en el espacio entre las dos superficies de alineación. El espacio entre las dos superficies de alineación es tal que, cuando el portador

de canal de flujo está en su posición final, el canal de flujo y el generador de gotitas líquidas están alineados correctamente para que las gotitas puedan dispensarse en el centro del canal de flujo.

5 El canal de flujo puede estar inclinado. Inclinarse el canal de flujo ayuda al movimiento de las perlas a lo largo del canal y ayuda a evitar que las perlas se adhieran al final del canal. Esto puede ser un problema si el canal se forma en un material que no tiene una energía superficial baja, tal como material que es acero. El ángulo de inclinación puede ser de 0,5 a 30° y opcionalmente de 1 a 20°.

10 El ángulo de inclinación puede ser variable, por ejemplo, de 0,5 a 30° y opcionalmente de 1 a 20°.

15 El método puede comprender proporcionar un medio para inclinar el canal de flujo. Los medios para inclinar el canal de flujo comprenden típicamente un medio para inclinar el portador de canal de flujo (si el aparato comprende un portador de canal de flujo). Los medios para inclinar el canal de flujo pueden ser operables para variar el ángulo de inclinación. Los medios para inclinar el canal de flujo pueden comprender una o más (y típicamente dos) primeras superficies asociadas con el canal de flujo y una o más (y típicamente dos) segundas superficies asociadas con el generador de gotitas líquidas, acoplándose cada primera superficie con una segunda superficie correspondiente para inclinar el canal de flujo. Una o más (y típicamente cada una) de las primeras superficies típicamente están orientadas sustancialmente hacia abajo. Una o más (y típicamente cada una) de las segundas superficies típicamente están orientadas hacia arriba. Al menos una (y típicamente cada una) de las primeras superficies puede proporcionarse mediante una pestaña que se proyecta lateralmente, que puede proyectarse hacia adentro o hacia afuera. El aparato comprende típicamente dos de tales pestañas, una a cada lado del canal de flujo. Al menos una de las primeras superficies puede estar inclinada con respecto al canal de flujo. Al menos una (y típicamente cada una) de las segundas superficies puede proporcionarse mediante una proyección. Dichas proyecciones pueden proyectarse opcionalmente hacia el exterior.

25 Típicamente, el movimiento del generador de gotitas líquidas provoca el movimiento de al menos una segunda superficie, causando el movimiento de la al menos una segunda superficie con respecto a la primera superficie que cambie el grado de inclinación del canal de flujo.

30 El generador de gotitas (si estuviera presente) puede comprender un orificio generador de gotitas. El espacio más cercano entre el orificio generador de gotitas y la superficie de un flujo de segundo líquido puede ser típicamente de 1 a 50 mm, opcionalmente de 1 a 30 mm, además opcionalmente de 2 a 25 mm y más opcionalmente de 3 a 20 mm.

35 Típicamente, un flujo de segundo líquido puede tener una profundidad de 0,5 a 2 mm, y por eso la menor separación entre el orificio generador de gotitas y el fondo de un canal de flujo puede ser de 3 a 50 mm, opcionalmente de 3 a 30 mm, además opcionalmente de 4 a 25 mm y más opcionalmente de 4 a 20 mm.

40 El método puede comprender proporcionar un calentador operable para calentar el segundo líquido. El método puede comprender proporcionar un enfriador operable para enfriar el segundo líquido.

45 Para disipar cualquier duda, las perlas sólidas pueden estar en forma de geles.

50 Es posible que el primer líquido no necesite comprender un soluto disuelto en un disolvente. Puede ser posible que el primer líquido comprenda un líquido portador en el que están dispersas partículas sólidas. Asimismo, el líquido dispensado por el generador de gotitas líquidas en el aparato mencionado anteriormente puede comprender un líquido portador en el que están dispersas partículas sólidas.

55 Según una quinta realización ilustrativa, se proporcionan una o más perlas fabricadas o fabricables mediante un método según el método del primer, segundo, tercer, cuarto o quinto aspecto de la presente invención.

La presente invención se describirá ahora a modo de ejemplo solo por referencia a las siguientes figuras, de las que:

55 La Figura 1 muestra una vista en sección transversal de un ejemplo de una realización de un aparato usado en el método de la presente invención;

60 Las Figuras 2A y 2B son imágenes de micrografías electrónicas de perlas fabricadas usando el aparato de la Figura 1;

65 La Figura 3 es un histograma que muestra la distribución del tamaño de las perlas fabricadas usando el aparato de la Figura 1;

La Figura 4 muestra otro ejemplo de una realización de un aparato según la presente invención;

La Figura 5 es una vista despiezada de parte de otro ejemplo de un aparato usado en un ejemplo de un método según la presente invención;

La Figura 6 es una vista en perspectiva de la parte del aparato que se muestra en la Figura 5; y

La Figura 7 es una vista en perspectiva de otro ejemplo profético de un aparato para nosotros en un ejemplo de un método según la presente invención.

La Figura 1 muestra un ejemplo de un aparato usado en el método de la presente invención. La Figura 1 muestra una sección transversal lateral a través del aparato y una vista de extremo de parte del aparato. El aparato se indica generalmente con el número de referencia 1, y comprende un canal de flujo 2 en relación separada con un generador de gotitas piezoeléctrico 3 [Microdrop Technologies GmbH, Norderstedt, Alemania]. El canal 2 está formado por acero inoxidable 316 y tiene dos partes; una primera parte "abierta" indicada generalmente por el número de referencia 6, teniendo esta parte del canal 6 mm de profundidad y 12 mm de ancho, y una segunda parte (cerrada) 5. Se inserta una boquilla (no mostrada) en la cavidad 13 y una bomba (no mostrada) suministra un líquido 4 al canal de flujo 2. La bomba es una bomba de engranajes anular, pero puede ser cualquier dispositivo de flujo sin pulso. La distancia entre la boquilla dispensadora (no mostrada) del generador piezoeléctrico de gotitas y la superficie del líquido 4 es de 12 mm. El líquido en el presente caso es alcohol *terc*-butílico al 15 % v/v (Sigma Aldrich, Reino Unido) en agua. La profundidad del líquido está determinada por la altura de la parte cerrada 5 del canal de flujo 2. En el presente caso, la profundidad del líquido 4 es de aproximadamente 0,5 mm. El caudal del líquido 4 fue aproximadamente 60 ml/min. Esto se calcula a partir del caudal volumétrico y la sección transversal del perfil de flujo.

Las gotitas de polímero disuelto en un disolvente se dispensaron mediante el generador piezoeléctrico de gotitas 3 como sigue. Se preparó una solución al 20 % p/v de un copolímero de ácidos láctico y glicólico (Resomer RG752H, Boehringer Ingelheim, Alemania) en dimetilsulfóxido (DMSO). También se disolvió leuprolide en DMSO, siendo la cantidad de leuprolide de 12,5 % p/p en comparación con el peso del polímero. El generador piezoeléctrico de gotitas 3 se usó para dispensar gotitas de la solución de polímero aplicando una señal eléctrica de una frecuencia de 2000 Hz, una longitud de pulso de 7 microsegundos y un voltaje de 82 V al generador piezoeléctrico de gotitas 3. La boquilla dispensadora del generador piezoeléctrico de gotitas 3 se calentó a una temperatura de 70 °C para facilitar la dispensación del líquido. Las gotitas de solución de polímero se dispensaron en el flujo de líquido 4 a una distancia de aproximadamente 80 mm desde el extremo del canal de flujo 2. El líquido que fluye continuamente 4 aseguró que las gotitas y las perlas en el líquido que fluye estuvieran separadas entre sí para no unirse. Se cree que el DMSO se disuelve en el líquido 4, para generar una perla sólida. DMSO es miscible en la mezcla agua/alcohol (líquido 4), pero el polímero PLGA es insoluble en la mezcla agua/alcohol.

El líquido 4 se recogió al salir del canal de flujo 2. Se descubrió que las gotitas ya habían formado perlas sólidas cuando salieron del canal de flujo 2, indicando que la desolvatación de las gotitas había sido rápida. Las Figuras 2A y 2B muestran imágenes de microscopía electrónica de las perlas fabricadas como se ha descrito. Esas figuras muestran la esfericidad de las perlas y su naturaleza monodispersa. En la Figura 3 se muestra un histograma que muestra la distribución de tamaños de las perlas de las Figuras 2A y 2B. El diámetro medio de la perla fue 45 µm, con un coeficiente de variación de 5 %. Las perlas, una vez aisladas del líquido 4, eran un polvo blanco fino de flujo libre. Las perlas pueden resuspenderse en un vehículo líquido y hacerse pasar a través de una aguja hipodérmica de tamaño adecuado (tal como una aguja 23G o 27G).

La tensión superficial del líquido 4 que recibe las gotitas se midió en aproximadamente 30,5 mNm⁻¹ utilizando un método de placa Wilhelmy. El experimento descrito anteriormente se repitió usando agua como líquido 4, es decir, sin ningún tipo de alcohol *terc*-butílico. Las gotitas formaron perlas lenticulares, es decir, perlas en forma de lente. Las perlas parecían tener un diámetro grande en comparación con las perlas esféricas generadas cuando se usaba el alcohol. Además, las perlas no parecían ser tan monodispersas como las perlas esféricas fabricadas cuando se usaba el alcohol. La tensión superficial medida del agua fue 68 mNm⁻¹. Aunque sin el deseo de unirse a teoría alguna, se cree que la mayor tensión superficial del agua (cuando se usa sin alcohol) causa una mayor deformación de la gotita cuando impacta en la superficie del líquido. Además, el DMSO puede abandonar la gotita de líquido más rápidamente cuando se sumerge solo en agua que cuando se sumerge en una mezcla de agua y alcohol *terc*-butílico. Por tanto, el DMSO puede abandonar la gotita, cuando se sumerge en agua sola, antes de que la gotita pueda recuperar su forma esférica anterior.

Se investigó el efecto de cambiar la concentración de polímero en el disolvente utilizando el método general descrito anteriormente en relación con las Figuras 1, 2A, 2B y 3. El líquido que recibió las gotitas fue una solución de alcohol *terc*-butílico al 15 % v/v en agua. El disolvente fue DMSO y el polímero fue Resomer RG752H (Boehringer Ingelheim, Alemania). El diámetro medio de la perla, coeficiente de variación y eficacia de encapsulación media se muestran en la Tabla 1 en función de la concentración de la solución de polímero utilizada para hacer las gotitas.

Tabla 1

Conc. de polímero (% p/v)	Diámetro medio (µm)	Coefficiente de variación	Eficacia media de encapsulación (%)
10	34,9	0,072	33,3
20	39,1	0,069	43,5
30	47,6	0,041	56,6
40	49,6	0,056	59,5

La eficacia de encapsulación media se midió usando análisis de HPLC. Una técnica que podría usarse para medir la eficacia de encapsulación media es la técnica de la farmacopea británica, como conoce bien el experto en la materia.

5 Las perlas mostraron una alta esfericidad. Además, en cada caso, se estima que las perlas se formaron (es decir, las gotitas se desolvataron) en cuestión de 5-15 segundos.

Se hicieron intentos para fabricar perlas usando un líquido que comprende 5 % p/v de polímero en disolvente. Las perlas fabricadas con esta solución estaban mal definidas y polidispersas y se formaron con bajo rendimiento.

10 Los datos de la Tabla 1 demuestran que es posible hacer perlas sólidas monodispersas rápidamente con una eficacia de encapsulación adecuada, y ajustar las características de las perlas adaptando el método utilizado para fabricar las perlas.

15 Las perlas se fabricaron depositando gotitas que comprendían 20 % p/v de PLGA en disolvente DMSO y 10 % p/p de acetato de leuprolide (10 % en peso de péptido en relación con el peso del polímero) en una mezcla de agua y *tert*-butanol (85 %:15 %) que actuó como antidisolvente como se describió anteriormente. El efecto de la temperatura del líquido receptor de gotitas en la estructura física de las perlas así producidas se estudió utilizando microscopía electrónica de barrido (SEM). Cuando la temperatura del líquido receptor de gotitas fue aproximadamente 18 °C, las imágenes SEM indicaron que las perlas tenían una morfología de superficie lisa y una estructura interna altamente porosa. Cuando la temperatura del líquido receptor de gotitas fue aproximadamente 12 °C, las perlas tenían una estructura interna más densa, y los poros dentro de la perla eran de menor tamaño. Cuando la temperatura del líquido receptor de gotitas fue aproximadamente 5 °C, las imágenes SEM indicaron que las perlas tenían una estructura interna más densa. Se anticipa que la estructura interna de la perla tiene efecto en la escala de tiempo durante el que se libera cualquier carga dentro de la perla. Por tanto, es posible usar la temperatura del líquido receptor de gotitas para alterar la característica de liberación de carga de la perla.

20 Se fabricaron perlas adicionales depositando gotitas que comprenden 40 % p/v de PLGA en DMSO y 20 % de leuprolide en una mezcla de agua y *tert*-butanol (85 %:15 %) que actuó como antidisolvente como se describió anteriormente. Se investigó el efecto de la temperatura del líquido receptor de gotitas en el diámetro medio de la perla y la eficacia de encapsulación, y los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2

Temperatura del antidisolvente (°C)	Diámetro medio (µm)	Eficacia de encapsulación (%)
20	53	41
9,6	42	59
4,9	36	68

35 La Tabla 2 indica que es posible cambiar el tamaño y eficiencia de encapsulación cambiando la temperatura del antidisolvente.

La Figura 4 muestra otro ejemplo de una realización de un aparato según la presente invención. El aparato, indicado generalmente con el número de referencia 101, comprende ocho generadores piezoeléctricos de gotitas 103a-h, cada uno situado directamente encima de un canal de flujo correspondiente 102a-h. Cada generador piezoeléctrico de gotitas 103a-h y canal de flujo 102a-h es operable para generar perlas sólidas sustancialmente como se describió anteriormente en relación con la Figura 1. Se proporciona un canal receptor de perlas 107 para recibir perlas de todos los canales de flujo 102a-h. Ocho recipientes para desechos (solo dos de los cuales están etiquetados para mayor claridad, 105a, 105b) se proporcionan para recibir los desechos de los generadores piezoeléctricos de gotitas 103a-h durante el arranque y la limpieza. Se proporciona una cámara de video (no mostrada) sobre cada canal de flujo 102a-h para facilitar la monitorización del proceso de producción de perlas. Se proporciona un soporte 108 que soporta los generadores piezoeléctricos de gotitas 103a-h en relación separada con los canales de flujo respectivos 102a-h.

50 El canal 107 puede reemplazarse con una pluralidad de canales individuales, estando dispuesto cada canal individual para recibir perlas de un (y solo un) canal de flujo.

Ahora se describirá una realización adicional de un aparato para uso en un método según la presente invención por referencia a las Figuras 5 y 6. El aparato se indica generalmente con el número de referencia 200. El aparato 200 comprende una base 208, un portador de canal de fluido 204 y un soporte de generador de gotitas líquidas 201. El portador de canal de fluido 204 está provisto de un canal 205 que, en uso, transporta un fluido en el que se depositan gotitas líquidas utilizando el generador de gotitas líquidas 201. El portador de canal de fluido 204 está unido de manera pivotante a la base 208. El pasador 207 provisto en el portador de canal de fluido 204 se inserta en la abertura 210 formada en la base 208. El pasador 209 provisto en la base 208 se inserta en la ranura 206 provista en el portador de canal de fluido 204. La ranura 206 está arqueada y permite el movimiento pivotante del portador de canal de fluido 204 alrededor del eje pivotante formado por el pasador 207 y la abertura 210. El movimiento pivotante del portador del canal de fluido 204 facilita la alineación del canal de fluido 205 y el generador de gotitas líquidas 203 como se describirá

ahora. El generador de gotitas líquidas 203 está montado en un soporte del generador de gotitas líquidas 201. El soporte está provisto de dos partes laterales, 202a, 202b. Estos se muestran que están separados del resto del soporte 201 en la Figura 5, pero esto es solo con fines ilustrativos. Cuando el aparato 200 se está configurando, el portador de canal de fluido 204 se sitúa encima de la base 208. El soporte de generador de gotitas líquidas (con el generador de gotitas líquidas 203 en su lugar) se coloca en la parte superior del portador de canal de fluido 204, con el extremo (E) del portador de canal de fluido 204 colocado entre las partes más delanteras de las partes laterales 202a, 202b, indicándose las partes más delanteras con F. La separación entre las partes más delanteras de las partes laterales es mayor que el ancho del portador de canal de fluido 204. El soporte del generador de gotitas líquidas 201 se mueve luego a través del portador de canal de fluido 204 (en este caso, de derecha a izquierda en las Figuras 5 y 6) de modo que el portador de canal de fluido 204 se encuentra entre las partes laterales 202a, 202b como se muestra en la Figura 6. La separación entre las partes laterales 202a, 202b en la parte posterior de las partes laterales (indicándose la parte posterior R) es esencialmente la misma que el ancho del portador de canal de fluido 204 de modo que el portador de canal de fluido 204 se ajusta perfectamente entre las partes traseras de las partes laterales 202a, 202b. Este ajuste perfecto asegura que el canal de fluido 205 esté alineado correctamente con el dispensador de gotitas líquidas 203 cada vez que se configura el aparato 200.

Ahora se describirá un ejemplo profético de una realización adicional en un aparato adecuado para su uso en un método según la presente invención con referencia a la Figura 7.

El aparato se indica generalmente con el número de referencia 300. El aparato 300 comprende un dispensador de gotitas líquidas 308 situado encima de un canal de fluido 306 de modo que las gotitas líquidas pueden dispensarse desde el dispensador 308 en un líquido provisto en el canal de fluido 306. El dispensador de gotitas líquidas 308 está soportado por un soporte de dispensador de gotitas líquidas 307. El soporte 307 está provisto de dos partes 309, 310 de ala que se proyectan hacia afuera. La superficie superior de cada parte 309, 310 de ala contacta con la superficie inferior de las pestañas 304, 305 que se proyectan hacia dentro unidas al soporte del canal de fluido 301 con las patas 302, 303. Las pestañas 304, 305 están en ángulo como se muestra en la Figura 7. El movimiento del soporte 307 en relación con el soporte del canal de fluido 301 hace que las partes 309, 310 de ala se muevan a lo largo de las pestañas 304, 305 respectivamente. Este movimiento, junto con la naturaleza en ángulo de las pestañas 304, 305, hace que el portador del canal de fluido 301 se incline, inclinándose el portador del canal de fluido 301 alrededor de la rótula 311. La inclinación del canal de fluido ha demostrado ser beneficiosa para ayudar a evitar que las perlas se adhieran al final del canal 306, que puede suceder si el canal 306 está formado en un material que no tiene una energía superficial baja.

Se han producido perlas que contienen ingredientes activos distintos de leuprolide. Por ejemplo, se han fabricado perlas que encapsulan acetato de leuprolide, acetato de octreotida, acetato de exenatida y calcitonina de salmón. Por ejemplo, los expertos en la materia sabrán que las perlas pueden usarse para encapsular materiales farmacéuticamente activos (o precursores de los mismos) que no comprenden péptidos.

Se han producido perlas a partir de gotitas usando un disolvente distinto de DMSO. Por ejemplo, se han utilizado N-metilpirrolidona (a menudo conocida como NMP) y mezclas de glicofulol y poli(etilenglicol). Los expertos en la materia sabrán que pueden usarse otros líquidos para formar gotitas.

Se han producido perlas depositando gotitas en una variedad de líquidos receptores de gotitas. Por ejemplo, se han utilizado diversas mezclas de agua y alcoholes. Los alcoholes utilizados incluyen alcohol *tert*-butílico y alcohol isopropílico.

El efecto del pH en la morfología de las perlas se ha investigado formando perlas en general como se mencionó anteriormente y depositándolas en un líquido a un pH dado (el pH elegido es típicamente de 3 a 9). La morfología superficial de las perlas se determinó utilizando SEM. Los datos cualitativos indican que un pH bajo puede causar la formación de una morfología de superficie lisa. Por tanto, puede ser posible adaptar el pH del líquido en el que se depositan las gotitas para cambiar la morfología de la perla a producir.

Es deseable retirar las perlas del líquido. Las perlas pueden filtrarse, por ejemplo, utilizando una malla (por ejemplo, PharmaSep, Sweco, EE. UU.), que puede disponerse para vibrar. También pueden usarse otros sistemas o dispositivos de filtración al vacío apropiados. Alternativamente, las perlas pueden separarse mediante separación por densidad (por ejemplo, permitiendo que se hundan en el fondo de un receptáculo de forma adecuada).

REIVINDICACIONES

1. Un método de formación de perlas sólidas, comprendiendo el método:
- 5 Proporcionar un primer líquido que comprende un soluto, un disolvente y un material objetivo que se desea encapsular dentro de las perlas sólidas, comprendiendo el soluto un polímero;
 Proporcionar un generador (3) de gotitas líquidas operable para generar gotitas líquidas;
 Hacer que el generador de gotitas líquidas forme gotitas líquidas del primer líquido;
 Hacer pasar las gotitas líquidas a través de un gas en contacto con un segundo líquido para hacer que el disolvente
 10 salga de las gotitas, formando así perlas sólidas;
 siendo la solubilidad del disolvente en el segundo líquido al menos 5 g de disolvente por 100 ml de segundo líquido,
 siendo el disolvente sustancialmente miscible en el segundo líquido;
 en donde el segundo líquido se proporciona como un flujo y el método comprende poner en contacto las gotitas
 15 líquidas con el flujo del segundo líquido;
caracterizado por que:
- la concentración de polímero en el primer líquido es al menos 10 % p/v, siendo "p" el peso del polímero y siendo
 "v" el volumen del disolvente,
 el material objetivo comprende un agente farmacéuticamente activo, o es un precursor de un agente
 20 farmacéuticamente activo, y
 el generador (3) de gotitas líquidas comprende un componente piezoeléctrico operable para generar gotitas
 líquidas.
2. Un método según la reivindicación 1 en donde la concentración del polímero en el primer líquido es al menos 20 %
 25 p/v.
3. Un método según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en donde la concentración del polímero en el primer líquido
 es de 20 a 45 % p/v.
- 30 4. Un método según cualquier reivindicación precedente en donde las perlas sólidas tienen una dimensión máxima
 media de 10 a 200 μm .
5. Un método según cualquier reivindicación precedente en donde la relación del diámetro medio de las gotitas líquidas
 respecto a la dimensión máxima media de las perlas es menos de aproximadamente 2:1.
 35 6. Un método según cualquier reivindicación precedente en donde el polímero es un polímero biocompatible.
7. Un método según cualquier reivindicación precedente en donde el segundo líquido comprende agua y el disolvente
 es un disolvente orgánico miscible en agua.
 40 8. Un método según la reivindicación 7 en donde el segundo líquido comprende uno o más agentes tensioactivos.
9. Un método según la reivindicación 7 u 8 en donde el segundo líquido tiene una tensión superficial de menos de 35
 45 mNm^{-1} .
10. Un método según cualquier reivindicación precedente, en donde el material objetivo comprende un agente
 peptídico, y el primer líquido comprende uno o más inhibidores de alteración de estructura terciaria.
11. Un método según cualquier reivindicación precedente en donde el polímero es una polilactida, un poliglicólido, una
 50 policaprolactona; un polianhídrido, un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico o un poli(alfa-hidroxi)ácido.
12. Un método según cualquier reivindicación precedente, en donde la temperatura del segundo líquido durante el
 primer contacto con las gotitas es la temperatura ambiente o superior, o de 5 a 15 $^{\circ}\text{C}$.
- 55 13. Un método según cualquier reivindicación precedente, en donde el material objetivo se proporciona en una
 cantidad de 5-30 % p/p en comparación con el peso del polímero.
14. Un método según cualquier reivindicación precedente, en donde el componente piezoeléctrico dispensa las gotitas.
- 60 15. Un método según cualquier reivindicación precedente en donde el polímero comprende una polilactida, un
 poliglicólido, un copolímero de ácido láctico y ácido glicólico o un poli(alfa-hidroxi)ácido.

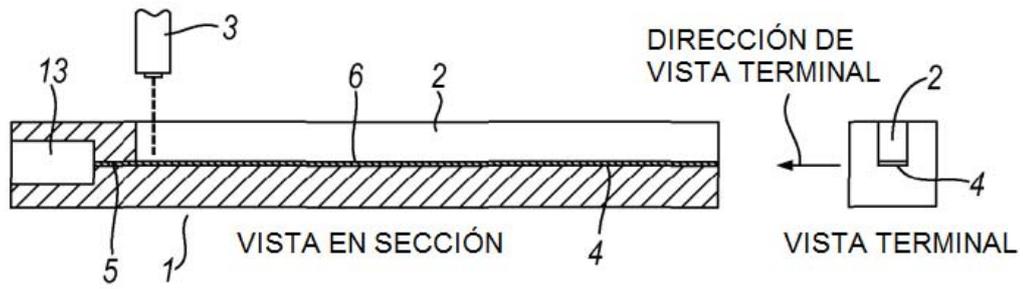


Fig.1

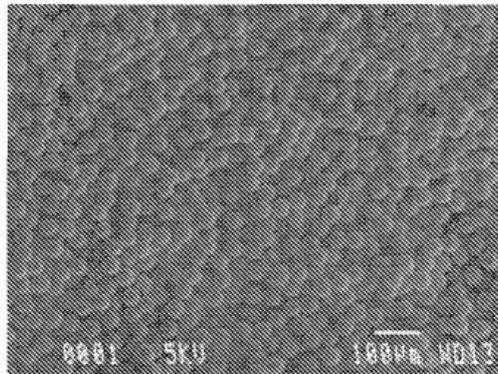


Fig.2A

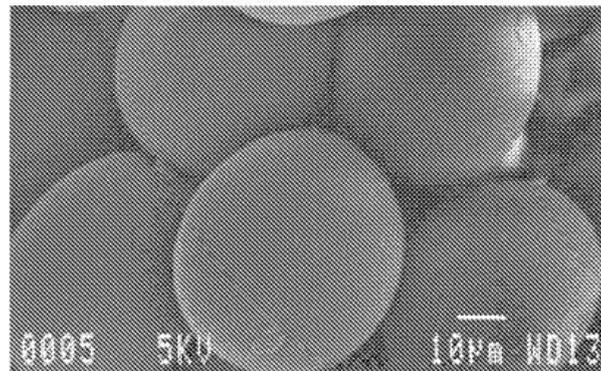


Fig.2B

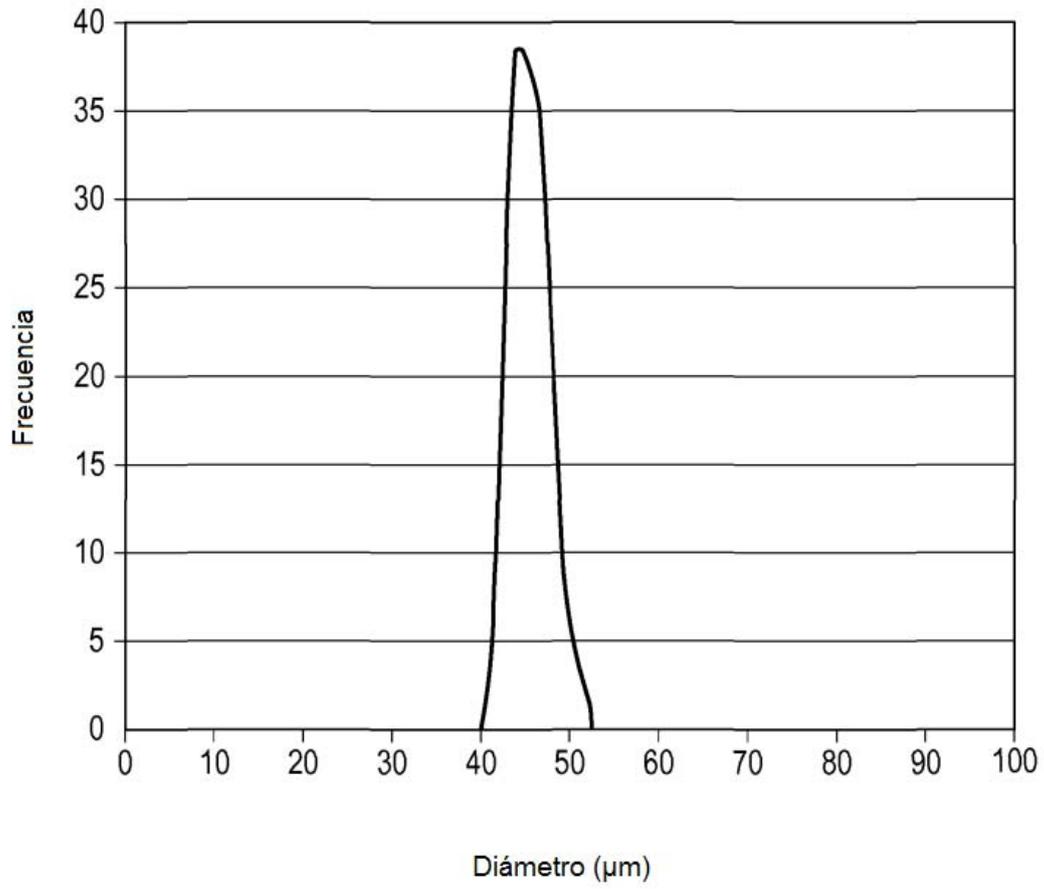


Fig.3

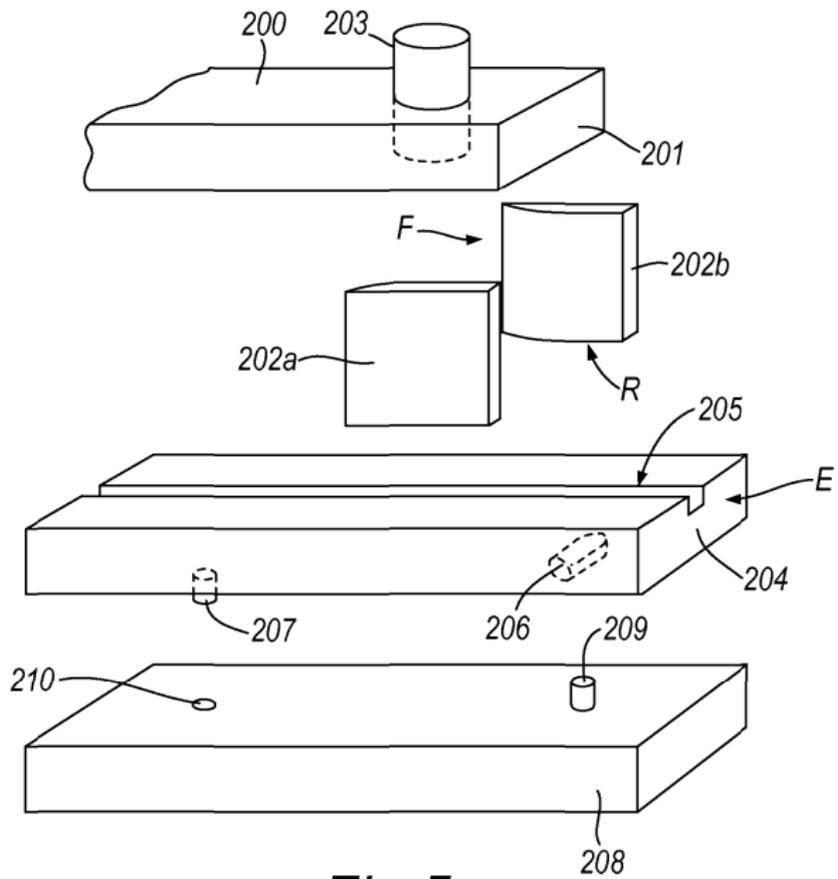


Fig.5

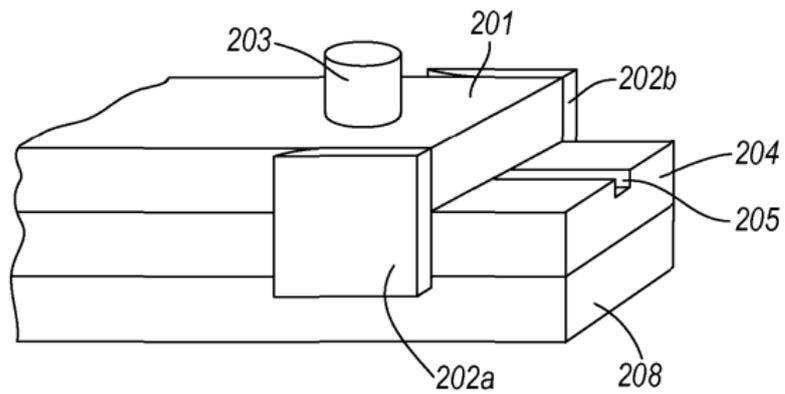


Fig.6

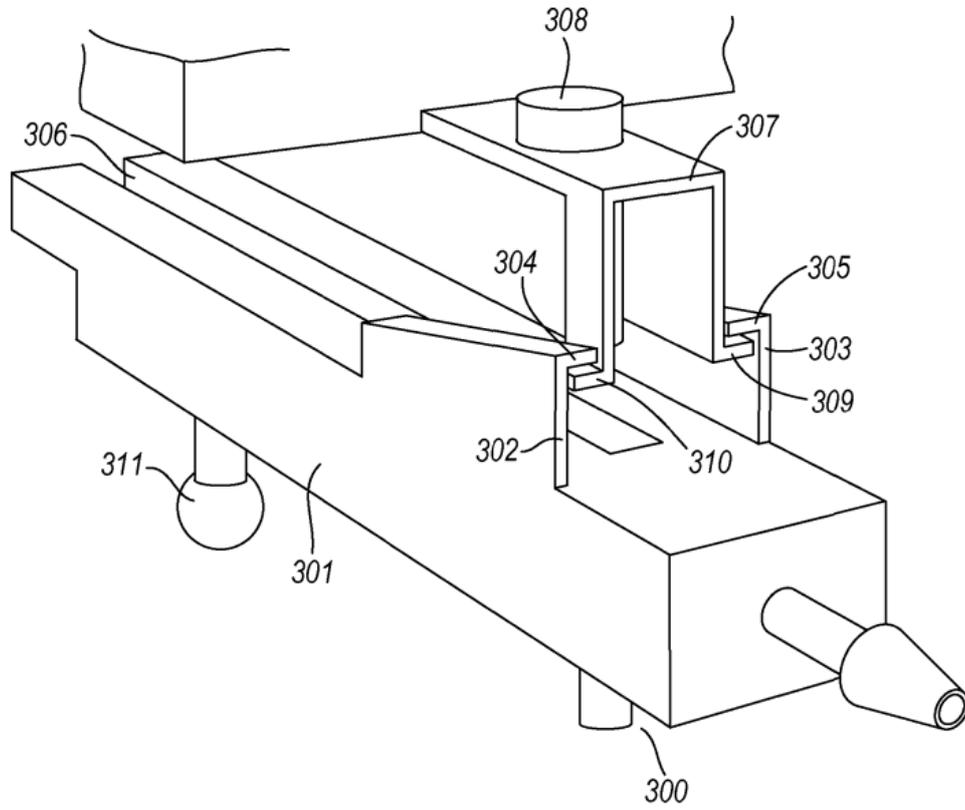


Fig.7