MÉTODO Y SISTEMA PARA PRODUCIR PARTÍCULAS SUSTANCIALMENTE MONODISPERSAS DE UNA SUSTANCIA

La presente invención se refiere a un método para producir partículas sustancialmente monodispersas de una sustancia. La invención se refiere además a un sistema para producir estas partículas. Las partículas monodispersas están destinadas a designar una población de partículas con sustancialmente el mismo tamaño de partícula o grano, es decir, que muestran una distribución de tamaño de partícula extremadamente estrecha entre la población. Aunque no exclusivamente, la presente invención se refiere particularmente a un método para producir partículas monodispersas con formulaciones farmacéuticas adecuadas para dirigirse a tejidos y/u órganos particulares en un cuerpo vivo con un ingrediente activo formulado, por ejemplo, cuando se administra hacia arriba del órgano o tejido objetivo en el sistema vascular de un paciente.

La mayoría de los medicamentos/productos farmacéuticos se administran sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, intravenosa, por vacuna, intramuscularmente o similares. Sin embargo, cuando sea apropiado, sería ventajoso poder administrar el producto farmacéutico principalmente a un tejido u órgano enfermo, porque esto reduciría la dosis requerida y también minimizaría los efectos secundarios. Esto podría ser de particular relevancia, por ejemplo, para la administración de factores de crecimiento y citocinas capaces de activar el crecimiento y la diferenciación de células madre residentes en un tejido particular. Debido a la potente actividad biológica de estas moléculas, sería deseable limitar su acción al tejido deseado, con un mínimo o ningún derrame al resto del cuerpo.

También para la administración de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, la administración local de un fármaco citostático apropiado sería más favorable porque si el tejido canceroso pudiera ser dirigido específicamente, entonces podría permitir la administración de dosis más altas a las células objetivo al mismo tiempo que minimiza los terribles efectos secundarios tóxicos de los mismos, por lo menos en gran medida.

En situaciones más agudas, tales como en ataques cardíacos y derrames cerebrales, pueden ser posibles mejores tratamientos, particularmente aquellos dirigidos a regenerar el tejido dañado, si los órganos afectados pudieran ser específicamente dirigidos. En situaciones crónicas, como la enfermedad de Parkinson, diabetes o fibrosis pulmonar, la administración local de agentes capaces de reconstituir los tipos de células deficientes tiene el potencial de mejorar el pronóstico de la enfermedad.

En medicina regenerativa, una estrategia interesante para la regeneración local de tejidos es la administración de microesferas sustancialmente mono dispersas al suministro de sangre del sitio objetivo, dichas microesferas estando cargadas con un factor de crecimiento adecuado. El

objetivo es que las partículas sean de un tamaño promedio tal que se atascarán en el lecho capilar del sitio objetivo, como, por ejemplo, un órgano o músculo, y liberan gradualmente el factor de crecimiento relevante. La distribución del tamaño de las microesferas en cuestión debería ser en ese caso tan estrecha que solo una parte insignificante de las microesferas pueda pasar por el lecho capilar para perderse sistemáticamente, mientras que, lo que es más importante, ninguna microesfera debería ser tan grande que bloqueara los precapilares del sitio objetivo ya que esto puede causar macro infartos.

El objetivo de la presente invención es, entre otras cosas, proporcionar un método y/o sistema que permita que se produzcan partículas con una distribución de tamaño de partícula extremadamente estrecha, lo que hace que estas partículas sean particularmente adecuadas para dicho suministro local de agentes farmacéuticos en un cuerpo humano o animal. Un reconocimiento importante subyacente a la invención es que es de suma importancia que las partículas superiores a un cierto tamaño deben estar absolutamente ausentes en el producto final de dicho método, mientras que el método también debería ser tanto económico como eficiente con respecto al consumo de material fuente. Particularmente en el caso de ciertos medicamentos farmacéuticos y productos biotecnológicos, dicho material fuente puede ser extremadamente valioso o costoso.

Para lograr dicho objeto, un método para producir partículas sustancialmente monodispersas de una sustancia de acuerdo con la presente invención se caracteriza por comprender los pasos de: disolver dicha sustancia en un disolvente para formar un primer fluido que contiene dicha sustancia; dispersar dicho primer fluido en por lo menos un segundo fluido para formar una emulsión de microgotas que contienen dicho primer fluido en un segundo fluido, dichas microgotas teniendo un tamaño de gota promedio y teniendo una distribución de tamaño relativamente estrecha alrededor de dicho tamaño de gota promedio y por debajo un tamaño máximo de gota; permitiendo que dichas microgotas que contienen dicho primer fluido pierdan dicho disolvente en dicho segundo fluido y se conviertan en microesferas que contienen dicha sustancia en dicho segundo fluido, dichas microesferas muestran una distribución de tamaño relativamente estrecha alrededor de un tamaño de partícula promedio y sustancialmente por completo debajo de un tamaño de partícula máximo permitido; someter dicho segundo fluido que contiene dichas microesferas a un microfiltro que tiene una distribución de tamaño de poro relativamente estrecha alrededor de un tamaño de poro promedio, cuyo tamaño de poro promedio está entre dicho tamaño de partícula promedio y dicho tamaño de partícula máximo permitido; y obtener un filtrado que comprende la mayoría de dichas microesferas y que carece de microesferas que tienen un tamaño de partícula que supera dicho tamaño de partícula máximo permitido.

En otra modalidad de la presente invención, se proporciona un método para producir

microesferas de una sustancia que comprende los pasos de: a. disolver dicha sustancia en un disolvente para formar un primer fluido que contiene dicha sustancia; b. dispersar dicho primer fluido en por lo menos un segundo fluido para formar una emulsión de microgotas de dicho primer fluido en un segundo fluido, dichas microgotas teniendo un tamaño de gota promedio y teniendo una distribución de tamaño de gota alrededor de dicho tamaño de gota promedio y debajo de un tamaño máximo de gota; c. permitir que dichas microgotas de dicho primer fluido pierdan dicho disolvente en dicho segundo fluido y formen microesferas que contengan dicha sustancia en dicho segundo fluido, dichas microesferas teniendo un tamaño de partícula promedio y teniendo una distribución del tamaño de partícula alrededor de dicho tamaño de partícula promedio y debajo de un tamaño de partícula máximo; d. someter dicho segundo fluido que contiene dichas microesferas a un microfiltro que tiene una distribución de tamaño de poro relativamente estrecha alrededor de un tamaño de poro promedio, cuyo tamaño de poro promedio está entre dicho tamaño de partícula promedio y dicho tamaño de partícula máximo para formar un filtrado que comprende una mayoría de dichas microesferas que están sustancialmente desprovistas de microesferas que tienen un tamaño de partícula que supera el tamaño de partícula máximo permitido.

El método de acuerdo con la invención crea en primer lugar una emulsión de microgotas que contienen un primer fluido de dicha sustancia. Este primer fluido proporciona una distribución uniforme y homogénea de dicha sustancia sobre dichas microgotas, es decir, estas gotas contendrán dicha sustancia en la misma concentración. El tamaño de gota puede controlarse a un nivel muy alto mientras se forma dicha emulsión, por ejemplo, aplicando el método que se describe en la solicitud de patente europea publicada EP 1,755,773 del solicitante, cuyo contenido se incorpora en este documento como referencia. Como resultado, la distribución del tamaño puede hacerse extremadamente estrecha en torno a un tamaño de gota promedio. En consecuencia, las microesferas creadas por este método compartirán una distribución similar de tamaño agudo alrededor de un tamaño de partícula promedio que está sustancialmente por debajo de un tamaño de partícula máximo permitido. En general, se logra una distribución de tamaño de partícula relativamente estrecha o aguda de acuerdo con la invención mediante el uso de un dispositivo de generación y filtración que se ha fabricado con la ayuda de fotolitografía o técnicas similares extremadamente precisas y controlables como se aplica en, por ejemplo, la tecnología actual de semiconductores.

En el siguiente paso del proceso, las partículas más grandes que superan dicho tamaño de partícula máximo permitido se eliminan filtrando dichas microesferas sobre un microfiltro que tiene una distribución de tamaño de poro relativamente estrecha alrededor de un tamaño de poro promedio que está entre dicho tamaño de partícula promedio y dicho tamaño de partícula

máximo permitido para producir un filtrado que está desprovisto de partículas que superan dicho tamaño permitido. Debido tanto al paso de creación específico como al paso de filtración específico que se usan en este método para formar partículas, apenas se desperdicia material fuente. Sustancialmente todas las partículas tendrán aproximadamente el mismo tamaño, lo que dará como resultado una eficacia similar, mientras que ninguna partícula tendrá un tamaño de partícula que supere dicho tamaño de partícula máximo permitido.

Cabe señalar que, aunque la invención se refiere a microesferas que se crean en el segundo fluido, estas microesferas no necesitan ser matemáticamente esféricas. Además, las microesferas pueden residir en forma líquida o sólida en el segundo fluido después de que el disolvente ha sido expulsado de las microgotas. El término “microesfera”, como se usa en el presente documento, es intercambiable con “partícula”, “micropartícula” o “partícula microesférica” y se refiere a partículas en el rango de tamaño (longitud, anchura o diámetro promedio) de submicras a milímetros. Los métodos de análisis de tamaño de partícula conocidos son adecuados para determinar el tamaño de partícula, por ejemplo, usando el contador Coulter, el analizador de tamaño de partículas por difracción láser o la centrífuga de disco CPS.

Aunque las microesferas obtenidas por el método de acuerdo con la invención pueden mantenerse en un estado suspendido, o por lo menos húmedo, una modalidad preferida del método de acuerdo con la invención se caracteriza además porque dichas microesferas comprenden microesferas sólidas, porque dicho filtrado se secó para eliminar dicho segundo fluido de dichas micropartículas, y porque dichas micropartículas se recolectan para obtener un polvo seco de micropartículas sólidas. Como resultado de dicho paso de secado, las partículas microesféricas sólidas se transforman en una forma de polvo seco monodisperso que presentará una larga vida útil del material relevante junto con un bajo peso y volumen.

Las partículas obtenidas por este método califican específicamente para la administración local de fármacos *in vivo*. Con ese fin, una modalidad específica del método de acuerdo con la invención se caracteriza porque dicha sustancia comprende un agente farmacéuticamente activo. Dicho producto farmacéutico puede estar en forma pura o unido, integrado o de otro modo cargado en un portador. Como tal, otra modalidad específica del método de acuerdo con la invención se caracteriza porque dicha sustancia comprende un polímero. El polímero puede emplearse como una matriz portadora que captura, encapsula, une o contiene el agente real que se va a liberar en el sitio o, como alternativa, puede ser el agente farmacéuticamente activo en sí. En cualquier caso, una liberación *in vivo* controlada y prolongada a lo largo del tiempo del producto farmacéutico en cuestión puede efectuarse mediante una modalidad específica adicional del método de acuerdo con la invención que se caracteriza porque dicho polímero es

biocompatible y/o biodegradable. Los ejemplos de polímero incluyen ácido poli(glicólico), ácido poli (d,l-láctico), ácido (poli l-láctico), copolímeros de los anteriores y similares.

Una vez que se forman las microgotas en el segundo fluido, es importante evitar que se agreguen. Con ese fin, una modalidad preferida adicional del método de acuerdo con la invención se caracteriza porque dicho segundo fluido que comprende un surfactante impide sustancialmente que dichas microgotas se agreguen. Como resultado, la naturaleza monodispersa de las gotas se mantiene en el segundo fluido. Una modalidad específica del método de acuerdo con la invención, a este respecto, se caracteriza porque dicho surfactante es alcohol polivinílico, y porque dicho segundo fluido es una solución acuosa.

Hay diferentes formas de producir una emulsión de microgotas. Sin embargo, de acuerdo con la invención, una modalidad preferida del método de acuerdo con la invención se caracteriza porque dichas microgotas se generan inyectando dicho primer fluido en por lo menos un microcanal de un dispositivo de microcanal, dicho microcanal tiene un diámetro transversal de un tamaño específico y que tiene una salida, y al expulsar gotas que emergen en dicha salida de dicho por lo menos un microcanal en dicho segundo fluido. En la solicitud de patente europea EP 1755773 del solicitante que se incorpora aquí como referencia, se describen modalidades específicas de dispositivos de microcanales que pueden emplearse de esta manera para la formación de microgotas.

Específicamente, el método de acuerdo con la invención abarca una modalidad que se caracteriza porque dicho dispositivo de microcanal (15) comprende una placa de canal (11) que comprende dicho por lo menos un microcanal (15), en el que dicha salida suministra dichas gotitas en una superficie de salida de dicha placa de canal (11), y porque dicha placa de canal (11) comprende por lo menos un canal secundario que se extiende entre un primer extremo debajo de una superficie de entrada y que se abre dentro de dicho microcanal y un segundo extremo que se abre a dicha superficie de salida de dicha placa de canal (11), en donde más particularmente dicho canal secundario extiende el canal desde dicha superficie de entrada hasta debajo de dicha superficie de salida en comunicación abierta con dicho microcanal. Tal dispositivo parece generar microgotas con un diámetro extremadamente estable, es decir, constante y reproducible, dando como resultado una emulsión en la que las gotitas son en un alto grado iguales entre sí. Esta naturaleza monodispersa de la formación de gotas se mejora aún más mediante una modalidad específica del método de acuerdo con la invención que se caracteriza porque dicho canal secundario tiene una pared corrugada que se extiende hacia dicha salida o superficie de salida, particularmente con corrugaciones dentadas.

Específicamente, una modalidad adicional del método de acuerdo con la invención se

caracteriza porque dicho dispositivo de microcanales comprende un micro-tamiz, y más particularmente porque dicho primer fluido se inyecta en dicho segundo fluido a través de un micro-tamiz que tiene poros que definen el microcanal estrictamente definido que se determinan foto-litograficamente. Los poros que definen los microcanales que guían el primer fluido hacia el segundo fluido pueden formarse de varias maneras, como por ejemplo mediante grabado usando técnicas de enmascaramiento fotolitográfico o mediante un proceso de despegado después de la deposición en un patrón fotolitograficamente determinado. Una modalidad específica del método de la invención a ese respecto se caracteriza porque dicho micro-tamiz comprende un sustrato sólido que lleva una capa de tamiz o capa de filtro, dichos poros están grabados en dicha capa de tamiz o capa de filtro, y dicho sustrato sólido tiene por lo menos una ventana debajo de dicha capa de tamiz o capa de filtro que expone un área de dicha capa de tamiz o capa de filtro que comprende por lo menos un número de dichos poros, y más particularmente en que dicho sustrato sólido comprende silicio. De esta manera se puede utilizar tecnología de semiconductores regular para producir un dispositivo de microcanal extremadamente preciso, dentro de las tolerancias factibles para la producción de microgotas monodispersas por el método de acuerdo con la invención.

Al igual que el dispositivo de inyección, también el microfiltrado empleado en el método de acuerdo con la invención comprende preferiblemente una capa de tamiz o capa de filtro que tiene poros estrictamente definidos que se forman usando técnicas de grabado fotolitográfico y/o deposición, por ejemplo, mediante un proceso de grabado o de despegado. Además, la capa de tamiz o la capa de filtro del microfiltro comprende preferiblemente una capa sólida de un material que es compatible con la tecnología de semiconductores fuera de la estantería.

En una configuración práctica, el método de la invención se caracteriza porque dicho segundo fluido se pasa a lo largo de una primera superficie de dicho microfiltro, mientras que dicho filtrado, que comprende dichas microesferas, se recolecta en una segunda superficie opuesta de dicho microfiltro. Esta configuración tiene la ventaja de que el segundo fluido puede mantenerse en una circulación cerrada de un volumen relativamente pequeño de líquido, mientras que las microesferas de un tamaño por debajo de dicho nivel máximo permitido se suministran y extraen constantemente en dicha superficie de salida del filtro. Una modalidad más específica, a ese respecto, del método está de acuerdo con la invención caracterizada porque dicho segundo fluido circula sobre dicha primera superficie por medio de primeros medios de bombeo en una circulación cerrada aséptica y porque dicho filtrado se evacua de dicha segundo superficie mediante segundos medios de bombeo asépticos a través de un filtro adicional que recolecta las microesferas presentes en dicho filtrado, mientras que un filtrado de dicho filtro adicional es alimentable a dicha circulación cerrada. La fase líquida del fluido extraído, en este caso, puede retroalimentarse al circuito primario

después de que las microesferas se hayan eliminado y cosechado de dicho fluido. Para evitar cualquier daño a las microesferas vulnerables, específicamente para no distorsionar su tamaño individual mono-disperso, una modalidad preferida adicional del método de acuerdo con la invención se caracteriza de ese modo porque dichos primero y segundo medios de bombeo son cualquier bomba, incluyendo, entre otras, bomba peristáltica, bomba centrífuga, bomba de engranajes y bomba de pistón. El uso de medios de bomba peristáltica evita el riesgo de impactos mecánicos en las partículas que podrían deteriorar la integridad de las partículas monodispersas en cuestión, mientras que los medios de bomba peristáltica, además, ofrecen un entorno cerrado al flujo de fluido interno que puede mantenerse aséptico como un resultado de lo mismo.

El método se realiza preferiblemente como un proceso continuo sin interrupciones notables. Esto, entre otras cosas, requiere de un funcionamiento adecuado del microfiltro durante todo el proceso. Con ese fin, una modalidad preferida adicional del método de acuerdo con la invención se caracteriza porque dicho microfiltro está provisto de medios de retrolavado. Estos medios de retrolavado se pueden diseñar de muchas maneras. Una modalidad específica del método de acuerdo con la invención que ha demostrado ser exitosa a este respecto se caracteriza porque dichos medios de retrolavado están acoplados a dicha segunda superficie opuesta de dicho microfiltro y comprenden una válvula controlable que se usa para liberar un gas presurizado, particularmente un gas inerte como un gas noble o gas nitrógeno, sobre dicha segunda superficie opuesta de dicho microfiltro, mientras que una modalidad alternativa del método de acuerdo con la invención se caracteriza porque dichos medios de retrolavado comprenden una bomba peristáltica que se usa para crear un flujo desde dicha segunda superficie opuesta a través de dicho microfiltro.

El método de acuerdo con la invención ofrece una amplia ventana de proceso en lo que respecta al tamaño objetivo de las partículas monodispersas. Se puede obtener un amplio rango de partículas mono-dispersas de tamaño micro a submicro adaptando las dimensiones de los medios de inyección, que suministrarán las microgotas y las dimensiones de los poros en el microfiltro entre sí y para sintonizar estas dimensiones con el tamaño objetivo deseado de las partículas en cuestión. A este respecto, pero sin limitación, una modalidad específica del método de acuerdo con la invención se caracteriza porque dicho microfiltro tiene un tamaño de poro promedio de entre 5 y 200 micras junto con una distribución del tamaño de poro dentro de una desviación estándar de entre 0,1 y 5 micras alrededor de dicho tamaño de poro promedio, y porque dichas microesferas tienen un tamaño de partícula promedio de entre 5 y 150 micras, preferiblemente entre 10 y 125 micras, más preferiblemente entre 12,5 y 100 micras, junto con una distribución del tamaño de partícula dentro de una desviación estándar de como máximo 25%, preferiblemente como máximo 15%, incluso más preferiblemente como máximo 10%, y dicha distribución de tamaño de partículas es de

85%, preferiblemente más del 90%, incluso más preferiblemente más del 95% por debajo del tamaño de poro promedio de dicho microfiltro.

La invención se refiere además a un sistema para producir partículas de una sustancia que podría usarse, entre otras cosas, para implementar el método de acuerdo con la invención en una o más de sus modalidades descritas anteriormente. De acuerdo con la invención, un sistema para producir partículas sustancialmente monodispersas de una sustancia se caracteriza porque comprende medios para formar una emulsión de microgotas substancialmente monodispersas que contienen un primer fluido en un segundo fluido, dichas microgotas muestran una distribución de tamaño relativamente estrecha alrededor de un tamaño promedio y sustancialmente por debajo de un tamaño de partícula máximo permitido, los medios de filtración tienen poros de filtro de distribución de tamaño de poro sustancialmente estrecho que está entre dicho tamaño de partícula promedio y dicho tamaño de partícula máximo permitido, y por medios de recolección para recolectar una fracción de dichas microesferas en dicha emulsión que tiene un tamaño de partícula por debajo de dicho tamaño de partícula máximo permitido.

La invención se describirá a continuación en más detalle con referencia a algunos ejemplos y a lo largo de las líneas de un dibujo. En los dibujos:

La Figura 1 es una representación esquemática de un dispositivo de inyección que puede usarse en el método de acuerdo con la invención para la formación de una emulsión de microesferas sustancialmente mono-dispersas;

La Figura 2 es una representación esquemática de un dispositivo de microfiltro que puede usarse en el método de acuerdo con la invención para hacer una recolección de microesferas sustancialmente monodispersas que están todas por debajo de un tamaño de partícula máximo permitido;

La Figura 3 es una distribución ejemplar del tamaño de partícula de las microesferas obtenidas por el dispositivo de inyección de la Figura 1;

La Figura 4A es una distribución ejemplar del tamaño de partícula de micropartículas obtenidas después de la filtración con el dispositivo de microfiltro de la Figura 2;

La Figura 4B es una comparación de la distribución del tamaño de partícula de micropartículas;

La Figura 5 es una representación esquemática de una configuración práctica en el arranque de un sistema de acuerdo con la invención que es particularmente adecuada para llevar a cabo el método de acuerdo con la invención;

La Figura 6 es una representación esquemática de la configuración de la Figura 5 después de llevar a cabo el método de acuerdo con la invención.

Cabe señalar que las figuras son puramente esquemáticas y no están dibujadas a escala. En particular, algunas dimensiones pueden ser más o menos exageradas para mejorar la inteligibilidad general. En el dibujo, las partes similares se designan con un mismo número de referencia.

Ejemplo I:

Una sustancia se disuelve, en forma sólida o líquida, en un disolvente para obtener un primer fluido homogéneo de dicha sustancia. En este ejemplo, la sustancia comprende policarbonato y dicha sustancia se disuelve en diclorometano (DCM o cloruro de metileno) como disolvente. Usando un dispositivo de inyección, por ejemplo, como se muestra en la Figura 1, dicho primer fluido se inyecta posteriormente en un segundo fluido para formar una emulsión de dicho primer fluido en dicho segundo fluido. En este ejemplo, se usa agua desmineralizada como dicho segundo fluido. Esto creará microgotas de solución de policarbonato (primer fluido) que se dispersan en agua. Las microgotas perderán el disolvente mientras se sumergen en agua para formar microesferas de policarbonato idénticas prácticas.

Aunque en principio se puede usar una amplia variedad de dispositivos para el anterior paso de emulsificación, preferiblemente se hace uso de un dispositivo de inyección como se describe en la solicitud de patente mencionada anteriormente por el solicitante. El contenido de esa solicitud se incorpora aquí como referencia y proporciona más detalles sobre cómo obtener una emulsión monodispersa de microgotas en un (segundo) fluido.

El dispositivo de inyección usado en este ejemplo comprende un dispositivo de microcanales que comprende una capa de micro-tamiz sobre un sustrato de silicio (10) que tiene varios canales de inyección (11) que se definen fotolitográficamente mediante una máscara de grabado y se graban usando dicha máscara en dicha capa de tamiz usando técnicas regulares de producción de semiconductores con las que se supone que un experto está familiarizado. Esto creará microcanales (15) con un diámetro estrictamente definido que sean idénticos entre sí dentro de tolerancias extremadamente pequeñas como las asociadas con la tecnología de semiconductores. La capa de tamiz puede comprender un material semiconductor tal como silicio o un material como nitruro de silicio u óxido de silicio, todos los cuales son compatibles con las técnicas avanzadas de procesamiento de semiconductores actuales.

Dicha alta precisión de dicho dispositivo de microcanal se traduce en la generación de una recolección de microgotas (20) que también son sustancialmente idénticas entre sí, es decir, que tienen aproximadamente el mismo tamaño y forma. Después de que las microgotas hayan perdido su disolvente, las microesferas de policarbonato resultantes compartirán igualmente tal

distribución de tamaño de partícula relativamente aguda y bien definida alrededor de un tamaño de partícula promedio y casi completamente por debajo de un tamaño de partícula máximo permitido. En este ejemplo, todos los microcanales tienen un diámetro de 15 micras para generar microesferas sólidas de policarbonato que tienen, casi todos, el mismo tamaño de entre 10 y 40 micras alrededor de un tamaño promedio de aproximadamente 15-16 micras como se ilustra en la distribución de tamaños que se muestra en la Figura 3. El tamaño de partícula máximo permitido es de 30 micras en este ejemplo.

Inevitablemente también se producirán algunas microgotas (20) que tienen un tamaño mayor que dicho tamaño objetivo de aproximadamente 15 micras, como se ilustra por la cola de la distribución del tamaño de partículas de la Figura 3 que comprende aproximadamente el 4% de todas las microgotas que se produjeron. Para evitar que las partículas en el producto final objetivo que tienen un tamaño de partícula que excede el tamaño de partícula máximo permitido de 30 micras, la emulsión que contiene dichas microesferas se somete a un proceso de microfiltración con un microfiltro como el que se muestra en Figura 2. Al igual que el dispositivo de inyección que se usa de acuerdo con la invención, tal como el que se muestra en la Figura 1, también se ha producido el microfiltro utilizando técnicas de alta precisión que dan como resultado una capa de filtro que tiene poros de filtro definidos y configurados con precisión. Como tal, el microfiltro puede comprender una capa de micro-tamiz como la que se usa como un dispositivo de inyección enmarcada en un soporte (30) o, como en este ejemplo, una capa de metal con perforaciones o aberturas casi idénticas que ha sido creada por un proceso de despegado luego del procesamiento de semiconductores de un molde apropiado.

Como resultado de la alta precisión de su formación, la capa de filtro muestra una distribución de tamaño de poro de filtro extremadamente estrecha alrededor de un tamaño de poro promedio, cuyo tamaño de poro promedio está entre dicho tamaño de partícula promedio y dicho tamaño de partícula máximo permitido. En este ejemplo, los poros o perforaciones en la capa metálica comparten un diámetro promedio de aproximadamente 20 micras. Este microfiltro se utiliza como filtro cruzado para procesar el fluido que contiene las microesferas de policarbonato que se creó mediante el dispositivo de inyección de la Figura 1. Después de 15 minutos de filtración, el filtrado/permeado resultante que se recolecta de dicho microfiltro presenta una distribución de tamaño de partículas como se muestra en la Figura 4A. Este producto no contiene partículas que tengan un tamaño de partícula que exceda dicho tamaño de partículas máximo permitido de 30 micras ya que cada partícula de ese tamaño no habrá pasado el filtro, mientras que casi todas las partículas que se han producido se retienen en el filtrado final debido a la estrecha distribución del tamaño de la formación de partículas en combinación con la distribución estrecha del tamaño de la

filtración de partículas. En la práctica, se logra un rendimiento o eficiencia de más del 99% a este respecto en términos de uso práctico del producto fuente. En la Figura 4B se muestra una comparación de la distribución del tamaño de partícula de las micropartículas, obtenida por el dispositivo de inyección (es decir, antes de la microfiltración), obtenida después de la microfiltración (es decir, permeado y retentado).

Ejemplo II:

Una configuración práctica y ejemplar para llevar a cabo el método de acuerdo con la invención se muestra en las Figuras 5 y 6. En este ejemplo, esta configuración se utilizará para la formación de micropartículas biodegradables. Más particularmente, estas partículas biodegradables comprenden un polímero biodegradable que se carga o se une con un agente farmacéuticamente activo. Se puede tomar un polímero biodegradable y bioabsorbible adecuado de una amplia variedad de polímeros y copolímeros basados en poli (L y/o D) lactida. Este polímero se degradará y se disolverá lentamente mientras se encuentre en un ambiente acuoso como se experimentará en el cuerpo vivo y, además, ha demostrado ser biocompatible para evitar la respuesta inflamatoria. Al cargar o unir un agente farmacéutico en dicho polímero (matriz) biodegradable, se puede realizar una liberación local gradual de dicho agente en un sitio específico en el cuerpo, lo que hace que estas partículas biodegradables sean particularmente útiles para tratar lesiones locales, tal como en la medicina regenerativa. Sin embargo, el factor de crecimiento utilizado en dichos tratamientos es extremadamente costoso, por lo que las pérdidas materiales de tales sustancias deben mantenerse al mínimo, si es que se llegan a desperdiciar. El método y la configuración de la invención abordan específicamente estos y otros requisitos.

Una cantidad apropiada del material polimérico biodegradable inicial que se carga con el agente activo se disuelve en diclorometano como un disolvente, aunque también se pueden aplicar otros disolventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) y acetato de etilo-butilo. El primer fluido se inyecta en agua como una fase de fluido secundario usando un dispositivo de inyección (10) como se describió anteriormente para crear una emulsión de microgotas casi monodispersas (20) que tienen un tamaño de gota promedio de aproximadamente 15 micras y una distribución de tamaño agudo alrededor de ese tamaño promedio. Se ha agregado un pequeño porcentaje de alcohol polivinílico (PVA) al agua como surfactante que evitará la agregación de las microgotas que se recolectan en esta fase de agua. El disolvente de las microgotas se extrae luego para obtener microesferas de polímero libres de disolvente cargadas con el agente activo. Una vez finalizada la extracción, las microesferas ya no son gotas sino micropartículas sólidas. La emulsión de micropartículas (casi) monodispersas se crea y, si es necesario, se mantiene temporalmente en

un contenedor (51) y puede transferirse a un recipiente de proceso (50) mediante la operación de una válvula de control (53). El recipiente de proceso (50) es parte de una configuración práctica de acuerdo con la invención que puede usarse para llevar a cabo el método de acuerdo con la invención y que se explicará más adelante a continuación.

El recipiente de proceso (50) comprende medios de agitación, ilustrados por el timón (54) en la Figura 5, para mantener la emulsión de micropartículas suspendida. Con el fin de mantener un ambiente acuoso suficiente, se puede agregar agua o una solución de polisorbato 20 al 0,05% (Tween®20) en agua a esta emulsión, según lo requiera un recipiente auxiliar (55) abriendo una válvula de control (56) que se ha provisto para este fin.

Conectada al recipiente de proceso (50) se encuentra una bomba peristáltica (52) que circulará la emulsión sobre un lado primario de un filtro cruzado (60) y de vuelta al recipiente (50) nuevamente. El filtro cruzado comprende un microfiltro (31) del tipo descrito anteriormente en este documento con un tamaño de poro de corte de 17 micras. Después de 90 minutos de filtración, el filtrado de este filtro muestra una distribución de tamaño de partículas, que no contiene partículas que excedan un tamaño de partículas máximo permitido de 20 micras, mientras que más del 99% del producto/sustancia inicial se retiene en dicho filtrado. Las pérdidas económicas debidas al desperdicio accidental de un costoso producto polimérico se reducen al mínimo.

Para evitar que el microfiltro se bloquee debido a las partículas de gran tamaño atrapadas en los poros del filtro, se proporcionan medios de retrolavado. Los medios de retrolavado comprenden un cilindro (70) de gas presurizado que puede liberarse sobre la segunda superficie opuesta del microfiltro haciendo funcionar una válvula de control (75). Aunque se pueden usar muchos gases para este propósito, incluyendo los gases regulares como el dióxido de carbono y el aire, es preferible usar un gas inerte tal como el nitrógeno o un gas noble tal como el helio o el argón para evitar cualquier reacción con el producto. La válvula de control (75) se abre periódicamente durante un breve período de tiempo para ejercer un impulso de gas a través de los poros del filtro que elevará cualesquiera partículas que se adhieran al filtro de modo que sean absorbidas por la corriente de líquido principal que fluye sobre el otro lado del filtro para ser devueltas al recipiente.

El filtrado del filtro cruzado (60) se concentra mediante un filtro adicional (80) para capturar y recolectar todas las micropartículas del filtrado del microfiltro (31). En este ejemplo, este filtro adicional (80) comprende un filtro de micro membrana que capturará virtualmente todas las partículas sólidas residentes en el filtrado del microfiltro (31). Cualquier filtro apropiado que esté disponible comercialmente se puede utilizar para este propósito, como por ejemplo la gama de ultrafiltros Amicon® de Merck Millipore. En un modo normal de operación, una válvula de control (59) a una segunda bomba peristáltica (58) está en la posición cerrada y una válvula (95) a un

recipiente de residuos (90) está abierta. La salida de filtrado acuoso del filtro (80) se recolecta en el recipiente de residuos (90). Finalmente, mediante el ajuste apropiado de las válvulas (57), (59), (95), se da un impulso de retrolavado utilizando una segunda bomba peristáltica (58) para forzar el valioso retentado que se acumuló en la superficie del filtro (80) en un contenedor de producto (100).

El retentado del ultrafiltro contiene las micropartículas preciosas. Este producto se liofiliza para formar un polvo monodisperso de partículas sólidas del polímero biodegradable que contiene el agente farmacéutico activo, tal como por ejemplo un factor de crecimiento o un agente citostático. Debido a la elección selectiva de los medios de inyección para crear una emulsión que contiene estas partículas como microesferas sustancialmente mono-dispersas, así como los medios de filtración para el procesamiento posterior de esto, el producto resultante está en gran medida mono-disperso exento en que prácticamente todas las partículas tienen el mismo tamaño y, lo que es más importante, el producto resultante es seguro porque (prácticamente) ninguna partícula tendrá un tamaño que supere un tamaño máximo permitido.

Aunque la invención se ha descrito con más detalle con referencia únicamente a estas modalidades, se entenderá que la presente invención no se limita en modo alguno a las modalidades dadas. Por el contrario, un experto puede concebir muchas más alternativas, variaciones y modalidades adicionales sin apartarse del alcance y el espíritu de la presente invención.