



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 238**

51 Int. Cl.:
B01J 13/04 (2006.01)
H01M 4/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05715458 .5**
96 Fecha de presentación : **22.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1742729**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.01.2007**

54 Título: **Procedimiento para la producción de microesferas de polisacárido reticulado iónicamente.**

30 Prioridad: **23.02.2004 EP 04003989**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2010

73 Titular/es: **EyeSense AG.**
Elisabethenstrasse 3
4051 Basel, CH

72 Inventor/es: **Kammermeier, Stefan;**
Merkel, Till;
Schmid, Katharina y
Müller, Achim

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Procedimiento para la producción de microesferas de polisacárido reticulado iónicamente.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de microesferas que comprenden un polímero que se puede reticular iónicamente y a un sistema para realizar el procedimiento.

10 En esta solicitud la expresión polímero que se puede reticular iónicamente se refiere a un polímero poli-iónico soluble que es capaz de formar de manera instantánea un gel moderadamente soluble o insoluble en contacto con una solución gelificante que comprende iones divalentes, multivalentes o polivalentes que tienen cargas opuestas a las del polímero que se puede reticular iónicamente.

15 Los polímeros poli-iónicos que pueden emplearse en la presente solicitud comprenden polímeros polianiónicos y policationicos de origen natural o sintético.

20 En una primera realización, los polímeros poli-iónicos son polianiones naturales o sintéticos que pueden reticularse por cationes di-, multi- o polivalentes. Los polianiones naturales son, por ejemplo, polisacáridos que comprenden grupos ácido carboxílico o sulfato (por ejemplo, ácido algínico, algunas formas de carragenina, goma gelano, pectinas, sulfato de celulosa, y sulfato de dextrano). Los polianiones sintéticos son, por ejemplo, ácido poli(met)acrílico, sulfonato de poliestireno y copolímeros de los mismos, o polímeros del grupo de polifosfacenos.

25 En una realización adicional, el polímero que se puede reticular es un polication natural o sintético que puede reticularse por aniones multi- o polivalentes. Los policationes naturales son, por ejemplo, polisacáridos funcionalizados con amino como quitosana, amino-dextrano, o polipéptidos como protamina. Los policationes sintéticos son, por ejemplo, poli(clorhidrato de alilamina), poli(etilenimina), poli(cloruro de dialildimetilamonio) y poliamida-poliamina-epiclorhidrina.

30 Un grupo particularmente preferido de polímeros polianiónicos que se pueden reticular iónicamente son polisacáridos aniónicos que son copolímeros de monosacáridos que comprenden un grupo ácido carboxílico, en este documento mencionados como "polisacáridos aniónicos". Los polisacáridos aniónicos han encontrado amplia aplicación en técnicas de formulación. Una característica particularmente útil de muchos polisacáridos aniónicos es su capacidad de ser fácilmente solubles como ácidos libres y/o sales de cationes monovalentes formando al mismo tiempo geles fuertes en contacto con cationes divalentes o polivalentes. Dentro de la presente solicitud, los polisacáridos aniónicos que forman instantáneamente geles por reacción con cationes divalentes o polivalentes, se llaman "polisacáridos aniónicos que se pueden reticular iónicamente".

35 El ácido algínico es un copolímero binario no ramificado de origen natural de ácido gulurónico (G) y su ácido manurónico epimérico C-5 (M). Se ha descubierto que las unidades G y M se unen juntas en modo de bloques. Las sales de ácidos algínicos generalmente se llaman alginatos. Los alginatos se extraen en grandes cantidades de algas marinas pardas. Las proporciones de G y M en el polímero, y la distribución de bloques G y M en el polímero, dependen de la fuente del alginato (compárese Carbohydrates in Europe 1996, 14, 6-31).

40 En la mayoría de las aplicaciones la formación de gel de alginato se consigue con iones calcio. Sin embargo, el alginato forma geles con la mayoría de los cationes di- y multivalentes. Los cationes monovalentes y los iones Mg^{2+} no inducen la gelación mientras que iones como Ba^{2+} y Sr^{2+} producirán geles de alginato más fuertes que Ca^{2+} . La fuerza del gel depende del contenido de ácido gulurónico y también de la cantidad promedio de unidades G en los bloques G.

45 Los alginatos reticulados se usan, por ejemplo, como aditivos de control de la reología, como vendajes para heridas o para inmovilizar materiales tales como células vegetales, células de mamífero, levaduras, bacterias, vacunas o productos alimenticios. La formación del gel de alginato se consigue con iones calcio en la mayoría de las aplicaciones.

50 Se han desarrollado varios procedimientos diferentes para la inmovilización de biomateriales en perlas de alginato. Un modo habitualmente usado para formar perlas de gel de alginato es añadiendo una solución de alginato gota a gota a una solución de iones gelificantes, por ejemplo, cloruro de calcio. El tamaño de gota determinará el tamaño de las esferas. Se ha usado una aguja de jeringa para la formación de gotas de alginato. Sin embargo, la reducción en el tamaño de perla está limitada por el diámetro de la aguja de jeringa y la viscosidad de la solución. Como resultado, perlas con un diámetro de menos de 1 mm son difíciles de producir. La reducción en el tamaño de perla se ha intentado por chorros de aire que inciden sobre la aguja (Miyawaki y col., Agric. Biol. Chem. 1980, 44, 2865), pulsos electrostáticos (documento EP 0 167 690 B1) o agujas vibrantes (Hulst y col., J. Chem. Technol. Biotechnol. 1985, 35B, 198).

65 Existe una demanda de microesferas con un diámetro medio de aproximadamente $10\ \mu m$, ya que pueden prepararse suspensiones que no sedimentan estables que comprenden microesferas de este tamaño, y porque microesferas que tienen un diámetro de $10\ \mu m$ o menos pueden captarse por las células lo que permite una liberación de fármaco más eficaz en el interior de las células (D. T. O'Hagan, J. Anat. 189, 1996, 477-482).

Pueden generarse gotas finas de una solución de alginato usando un cabezal de pulverización, como se describe, por ejemplo, en los documentos US 5.387.522 y US 6.465.226. Se han obtenido partículas de alginato que tienen un diámetro de aproximadamente 200 μm a aproximadamente 300 μm por el procedimiento anterior.

5 También pueden obtenerse microesferas de Ca-alginato usando procedimientos de emulsificación.

Poncelet, y col., Appl. Microbiol. Biotechnol. 1995, 43, 644 han descrito la producción de microesferas de alginato por emulsificación/gelación interna de sol de alginato dispersado dentro de aceite vegetal. La gelación se inició dentro del sol de alginato por reducción en el pH que libera el calcio del complejo insoluble. Se obtuvieron microesferas de alginato con diámetros medios que variaban de 50 μm a 1000 μm .

Se han obtenido microesferas de alginato incluso más finas que tienen un diámetro de aproximadamente 10 μm optimizando adicionalmente los efectos de diversos factores operativos y de formulación en la técnica de emulsificación (D. Lemoine, y col., International Journal of Pharmaceutics 1998, 176, 9).

15 Las técnicas de emulsificación para la generación de microesferas de alginato están usando aceites y/o disolventes orgánicos. Las biomoléculas sensibles (proteínas, enzimas) pueden ser incompatibles con aceites y/o disolventes orgánicos. La eliminación de aceites y/o disolventes orgánicos de microesferas de alginato es un procedimiento tedioso e incompleto.

20 Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento para la fabricación de microesferas compuestas por un polisacárido aniónico que se puede reticular que tengan un tamaño de aproximadamente 3 - 20 μm y que estén desprovistas de trazas de aceites y/o disolventes orgánicos.

25 Sorprendentemente, se ha descubierto que microesferas de polisacáridos aniónicos reticulados que tienen un diámetro de aproximadamente 3 a 20 μm que están completamente libres de aceites y/o disolventes orgánicos pueden obtenerse generando gotas de aerosol líquidas finas a partir de una solución de un polisacárido aniónico soluble en agua en una corriente de un gas e introduciendo posteriormente la corriente de gas que comprende estas gotas en una solución gelificante que comprende cationes que forman gel.

30 Por lo tanto, en un aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar microesferas que comprenden un polímero reticulado iónicamente, comprendiendo el procedimiento:

35 (a) producir gotas de aerosol líquidas (13) a partir de una solución (3) que comprende un polímero poli-iónico que se puede reticular iónicamente en una corriente continua de gas usando un nebulizador ultrasónico;

(b) transferir la corriente de gas en una solución gelificante (10) que comprende iones di-, multi- o polivalentes, por lo cual se forman microesferas de polímero reticulado (14),

40 (c) separar las microesferas de la solución gelificante, y

(d) opcionalmente, filtrar las microesferas a través de un tamiz.

45 En otro aspecto, la invención se refiere a un sistema para preparar microesferas que comprenden un polímero reticulado iónicamente, comprendiendo el sistema:

(a) un generador de ultrasonidos (1) situado en una cámara de nebulización (2) que está cargada con una solución (3) que comprende un polímero que se puede reticular iónicamente;

50 (b) una bobina de radiador (4) unida a la cámara de nebulización;

(c) opcionalmente, un medio (6) para mantener el nivel de gas-fluido (5) en la cámara de nebulización (2) a un nivel constante predeterminado;

55 (d) una entrada de gas (7) unida a la cámara de nebulización (2);

(e) un recipiente para la solución gelificante (9), equipado con un medio de agitación (11); y

60 (f) un tubo de transferencia (8) unido a la cámara de nebulización, que conecta la cámara de nebulización y el recipiente, en el que el tubo está adaptado para sumergirse en la solución gelificante (10).

65 El medio de agitación (11) se selecciona entre herramientas que se conocen de la formación de dispersiones o emulsiones. El medio de agitación preferido es ultrasonidos.

Corta descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una imagen esquemática del sistema para la producción de microesferas de acuerdo con la invención.

La Fig. 2 es una distribución de tamaños de microesferas de alginato fabricadas por el procedimiento de la invención.

La Fig. 3 es una imagen de microesferas de alginato fabricadas de acuerdo con el procedimiento de la invención en la que se ha determinado el diámetro de microesferas seleccionadas.

La parte clave del sistema es un nebulizador ultrasónico. Puede usarse un dispositivo que se está usando en sistemas de aire acondicionado para humidificar el aire. Un nebulizador adecuado es, por ejemplo, el dispositivo humidificación del aire SCA 1000, fabricado por Stulz GmbH, D-22457 Hamburgo.

Preferiblemente, la bobina de radiador (4) está conectada al medio para mantener la temperatura de la solución a nebulizar en un intervalo predeterminado.

Los intervalos de temperatura preferidos de la solución a nebulizar son de 15 a 50°C, en particular de 25 a 35°C.

Se prefiere sumergir el tubo que conecta la cámara de nebulización (2) y el recipiente (9) tan profundo como sea posible en el baño de la solución gelificante (10) para permitir que las gotas de aerosol (13) que comprenden polímero que se puede reticular interaccionen con los contraiones di-, multi- o polivalentes de la solución gelificante para formar microesferas reticuladas (14).

Se prefiere adicionalmente que la parte inferior del tubo que se sumerge en la solución gelificante comprenda orificios de dosificación (12).

Como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento de la invención puede realizarse con diferentes polímeros que se pueden reticular iónicamente.

Los polianiones naturales que se pueden reticular preferidos se seleccionan entre el grupo constituido por un ácido algínico, una carragenina, un sulfato de celulosa, un sulfato de dextrano, un gelano, una pectina y sales solubles en agua de los mismos. El polisacárido aniónico más preferido es ácido algínico o una sal soluble en agua del mismo.

Polianiones naturales que se pueden reticular particularmente preferidos son sales Na^+ , K^+ , NH_4^+ , y Mg^{2+} de ácido algínico y sales Na^+ , K^+ , y NH_4^+ de gelano, carragenina y sulfato de celulosa.

Preferiblemente, el líquido a nebulizar (3) comprende el polímero polianiónico en una concentración del 0,1% al 5,0% en peso.

Un líquido particularmente preferido a nebulizar comprende del 0,75% al 1,5% en peso de alginato sódico de baja viscosidad.

Los polianiones sintéticos que se pueden reticular preferidos se seleccionan entre el grupo constituido por ácido poliacrílico lineal o ramificado, ácido poli(met)acrílico, sulfonato de poliestireno, polianiones del grupo de polifosfocenos, y copolímeros y sales soluble en agua de los mismos.

Los policationes naturales que se pueden reticular preferidos se seleccionan entre el grupo constituido por polisacáridos funcionalizados con amino como quitosana, amino-dextrano, polipéptidos como protamina y sales solubles en agua de los mismos.

Los policationes sintéticos que se pueden reticular preferidos se seleccionan entre el grupo constituido por polialilamina, poli(etilenimina), poli(cloruro de dialildimetilamonio), poliamida-poliamina-epiclorhidrina, (amino)dextranos, polipéptidos y sales solubles en agua de los mismos.

La corriente de gas puede generarse por aire presurizado. Sin embargo, también son muy adecuados otros gases, en particular gases inertes, por ejemplo, nitrógeno o argón. El gas debe purificarse antes de su uso.

La solución gelificante comprende una sal de un catión o anión di- o multivalente que forma gel, un catión o anión polivalente, por ejemplo sales solubles en agua de policationes o polianiones, dependiendo de la naturaleza del polímero que se puede reticular.

La solución gelificante para polianiones naturales o sintéticos comprende una sal de un catión di-, multi- o polivalente que forma gel en una concentración del 0,1% en peso a soluciones saturadas.

Concentraciones preferidas de la sal que comprende un catión di- o multivalente que forma gel son del 0,5 al 5% en peso. Cationes di- o multivalentes que forman gel son, por ejemplo, Pb^{2+} , Be^{2+} , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} y Sn^{4+} .

ES 2 334 238 T3

En el caso de la formación de microesferas de alginato por el presente procedimiento, se prefiere aplicar un catión que forma gel seleccionado entre el grupo constituido por Ba^{2+} , Sr^{2+} , y Ca^{2+} . El catión más preferido para reticular alginato es Ca^{2+} .

5 Cationes polivalentes que forman gel son, por ejemplo, poli(clorhidrato de alilamina), poli(etilenimina), poli(cloruro de dialildimetilamonio), poliamida-poliamina-epiclorhidrina, quitosana, amino-dextrano, y sulfato de protamina.

La solución gelificante para policationes naturales o sintéticos comprende una sal de un anión multi- o polivalente que forma gel en una concentración del 0,1% en peso a soluciones saturadas.

10 Aniones multivalentes que forman gel son, por ejemplo, fosfato, sulfato, citrato, oxalato, borato. Aniones polivalentes que forman gel son, por ejemplo, ácido poli(met)acrílico, sulfonato de poliestireno, sulfato de dextrano.

Se entiende que la solución gelificante tiene que adaptarse de acuerdo con las características gelificantes de un polímero que se puede reticular específico. Un especialista en la técnica sabe cómo seleccionar cationes o aniones divalentes o polivalentes adecuados.

20 La solución gelificante es preferiblemente esencialmente acuosa, pero puede comprender hasta el 25% en peso, preferiblemente del 0 al 10% en peso de uno o más codisolventes. Los codisolventes adecuados incluyen alcoholes, por ejemplo, etanol, isopropanol, glicoles, y glicerina; ésteres, por ejemplo, acetato de etilo; o amidas, por ejemplo, dimetilformamida.

25 Preferiblemente, la solución gelificante comprende hasta el 1,0% en peso, en particular del 0,02 al 1,0% en peso, preferiblemente del 0,05 al 0,15% en peso de un tensioactivo. Tensioactivos adecuados son, por ejemplo, polioxietilen-sorbitanos (por ejemplo, TWEEN®), monoéteres de glicol polioxietilados, o tensioactivos que comprenden un copolímero de bloque de óxido de etileno y/u óxido de propileno (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas). Un tensioactivo particularmente preferido es monolaurato de poli(oxietilen)20-sorbitán (TWEEN® 20).

30 La solución gelificante puede comprender adicionalmente polielectrolitos que estabilizan las microesferas reticuladas por un revestimiento superficial.

35 Las microesferas de alginato preparadas por el procedimiento descrito en la invención son las primeras microesferas en el intervalo micrométrico inferior que se producen sin usar un procedimiento de emulsión. Por tanto, no se necesita aceite o disolvente orgánico no polar que puede interferir con biomoléculas o células vivas. Por lo tanto, no se requieren etapas de purificación tediosas posteriores para eliminar ningún aceite o disolvente orgánico no polar residual. Pueden añadirse pequeñas microesferas de alginato a soluciones (por ejemplo, zumo, gotas medicinales) sin sedimentación. Por tanto, puede prepararse una suspensión homogénea de un fármaco inmovilizado en una microesfera de alginato.

40 Además, como se ha mencionado anteriormente, microesferas con un diámetro medio por debajo de $10\ \mu\text{m}$ pueden captarse por una célula lo que permite una liberación de fármaco más eficaz en el interior de las células.

45 Además, la distribución de tamaños de las microesferas producidas por el presente procedimiento es muy estrecha y reproducible (generalmente de aproximadamente 2 a $15\ \mu\text{m}$, con un diámetro promedio de aproximadamente $8\ \mu\text{m}$) en comparación con otros procedimientos descritos en la bibliografía. Preferiblemente, $\geq 95\%$ de las microesferas producidas por el presente procedimiento tienen un diámetro de 3 a $20\ \mu\text{m}$. Esta estrecha distribución de tamaños de las microesferas de alginato garantiza una carga y liberación más homogéneas de fármacos o biomoléculas.

50 Para una liberación controlada de fármaco es muy importante tener una velocidad de liberación constante para evitar la sobre- o infradosificación. Para conseguir esto, es necesario un estricto control de la proporción superficie a volumen de las microesferas. La proporción superficie a volumen se determina por la distribución de tamaños. Por tanto, una estrecha distribución de tamaños provoca una proporción superficie a volumen reproducible y finalmente una liberación controlada de fármaco.

55 Ejemplo

Preparación de Microesferas de Alginato

60 Se carga una solución al 1% en peso de alginato sódico (Sigma, de algas pardas *Macrocystis pyrifera* (quelpo), baja viscosidad) en agua ultra pura en la cámara de nebulización (2) de un sistema de acuerdo con la Fig. 1. La temperatura de la bobina de radiador (4) se ajusta para mantener una temperatura de 25 a 30°C en la cámara de nebulización. El tubo de transferencia (8) se sumerge en un baño de ultrasonidos (35 kHz) que está cargado con 1500 ml de una solución gelificante del 5% en peso de CaCl_2 y el 0,1% en peso de TWEEN 20 (monolaurato de poli(oxietilen)20-sorbitán) en agua. El aire presurizado se ajusta para producir una ligera corriente de burbujas de aire a través del baño de CaCl_2 .
65 Después, se enciende el generador de ultrasonidos durante 30 min. El baño de precipitación se vuelve turbio lo que indica la formación de esferas de alginato. Para eliminar las partículas muy grandes que se generan por condensación de gotas de aerosol sobre las paredes del tubo de transferencia, la mezcla alginato - CaCl_2 se filtra a través de una tela de tamiz de $50\ \mu\text{m}$.

ES 2 334 238 T3

Las microesferas de alginato se separan del baño de CaCl_2 por centrifugación (10 min., 1000 x g) y se decantan del sobrenadante. Se determinó que el tamaño de las microesferas de alginato estaba entre 5 y 10 μm por formación de imágenes en microscopio (véase la Fig. 3).

- 5 La distribución de tamaños de las microesferas de alginato se determina con un analizador de distribución de tamaños de partícula por dispersión láser (LA-910 de Horiba, Ltd. Kyoto, Japón). Se usa un índice de refracción de 1,35 para las microesferas de alginato. Más del 90% de las esferas están en un intervalo de 5 a 13 μm con el promedio en 8 μm (Fig. 2).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar microesferas que comprenden un polímero reticulado iónicamente, comprendiendo el procedimiento:

(a) producir gotas de aerosol líquidas (13) a partir de una solución (3) que comprende un polímero poli-iónico que se puede reticular iónicamente en una corriente continua de gas usando un nebulizador ultrasónico;

(b) transferir la corriente de gas en una solución gelificante (10) que comprende iones di-, multi- o polivalentes, por lo cual se forman microesferas de polímero reticulado (14),

(c) separar las microesferas de la solución gelificante, y

(d) opcionalmente, filtrar las microesferas a través de un tamiz.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero que se puede reticular iónicamente es un polímero polianiónico y en el que la solución gelificante comprende un catión polivalente.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el catión polivalente de la solución gelificante se selecciona entre el grupo constituido por poli(clorhidrato de alilamina), poli(etilenimina), poli(cloruro de dialildimetilamonio), poliamida-poliamina-epiclorhidrina, quitosana, amino-dextrano, y sulfato de protamina.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el polímero que se puede reticular iónicamente es un polímero polianiónico y en el que la solución gelificante comprende cationes di-, multi- o polivalentes.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el polímero polianiónico se selecciona entre el grupo constituido por polisacáridos aniónicos, un ácido poliacrílico lineal o ramificado, y sulfonato de poliestireno.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el polisacárido aniónico se selecciona entre el grupo constituido por ácido algínico, una carragenina, un sulfato de celulosa, un sulfato de dextrano, un gelano, una pectina y sales solubles en agua de los mismos.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el polisacárido aniónico es un ácido algínico o una sal soluble en agua del mismo.

8. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el que, en la etapa (a), el polímero polianiónico está presente en una concentración del 0,1% al 5,0% en peso.

9. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en el que el ión de la solución gelificante es un catión metálico seleccionado entre el grupo constituido por Pb^{2+} , Cu^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Cd^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Be^{2+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} , Sn^{4+} , y Ni^{2+} .

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el catión metálico de la solución gelificante se selecciona entre el grupo constituido por Ba^{2+} , Sr^{2+} , y Ca^{2+} .

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el catión metálico de la solución gelificante es Ca^{2+} .

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la solución gelificante comprende adicionalmente hasta el 1% en peso de un tensioactivo.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el tensioactivo está presente en una cantidad del 0,02 al 1,0% en peso, preferiblemente del 0,05 al 0,15% en peso.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en el que el tensioactivo se selecciona entre el grupo constituido por polioxietilen-sorbitanos y tensioactivos que comprenden un copolímero de bloque de óxido de etileno y/u óxido de propileno.

15. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la temperatura de la solución del polímero poli-iónico que se puede reticular iónicamente de acuerdo con la etapa (a) se mantiene dentro de una temperatura de 15 a 50°C, preferiblemente dentro de 25 a 35°C.

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que, en la etapa (a), la solución comprende del 0,75% al 1,5% en peso de alginato sódico de baja viscosidad, en el que el catión es Ca^{2+} ; y en el que la solución gelificante comprende del 0,05% al 0,15% en peso de monolaurato de poli(oxietilen)20-sorbitán.

ES 2 334 238 T3

17. Un sistema para preparar microesferas que comprenden un polímero reticulado iónicamente, comprendiendo el sistema:

(a) un generador de ultrasonidos (1) situado en una cámara de nebulización (2) que está cargada con una solución (3) que comprende un polímero que se puede reticular iónicamente;

(b) una bobina de radiador (4) unida a la cámara de nebulización;

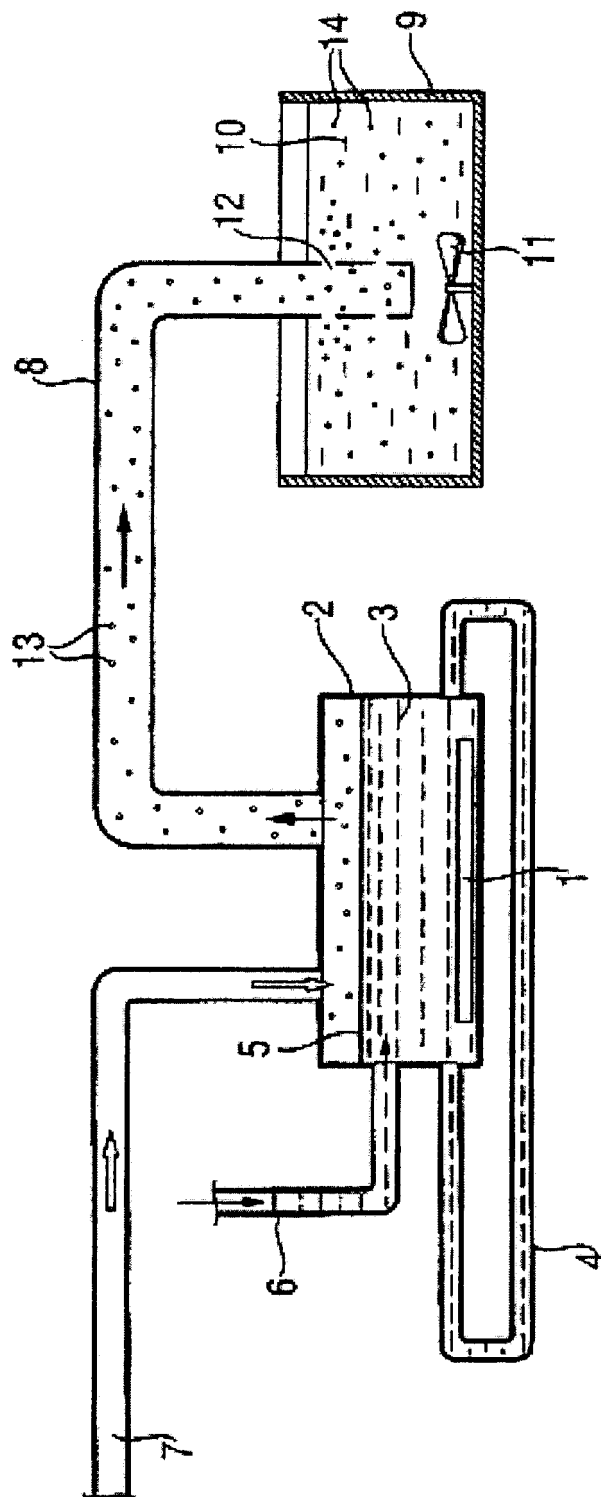
(c) opcionalmente, un medio (6) para mantener el nivel de gas-fluido (5) en la cámara de nebulización (2) a un nivel constante predeterminado;

(d) una entrada de gas (7) unida a la cámara de nebulización (2);

(e) un recipiente para la solución gelificante (9), equipado con un medio de agitación (11); y

(f) un tubo de transferencia (8) unido a la cámara de nebulización, que conecta la cámara de nebulización y el recipiente, en el que el tubo está adaptado para sumergirse en la solución gelificante (10).

Fig. 1



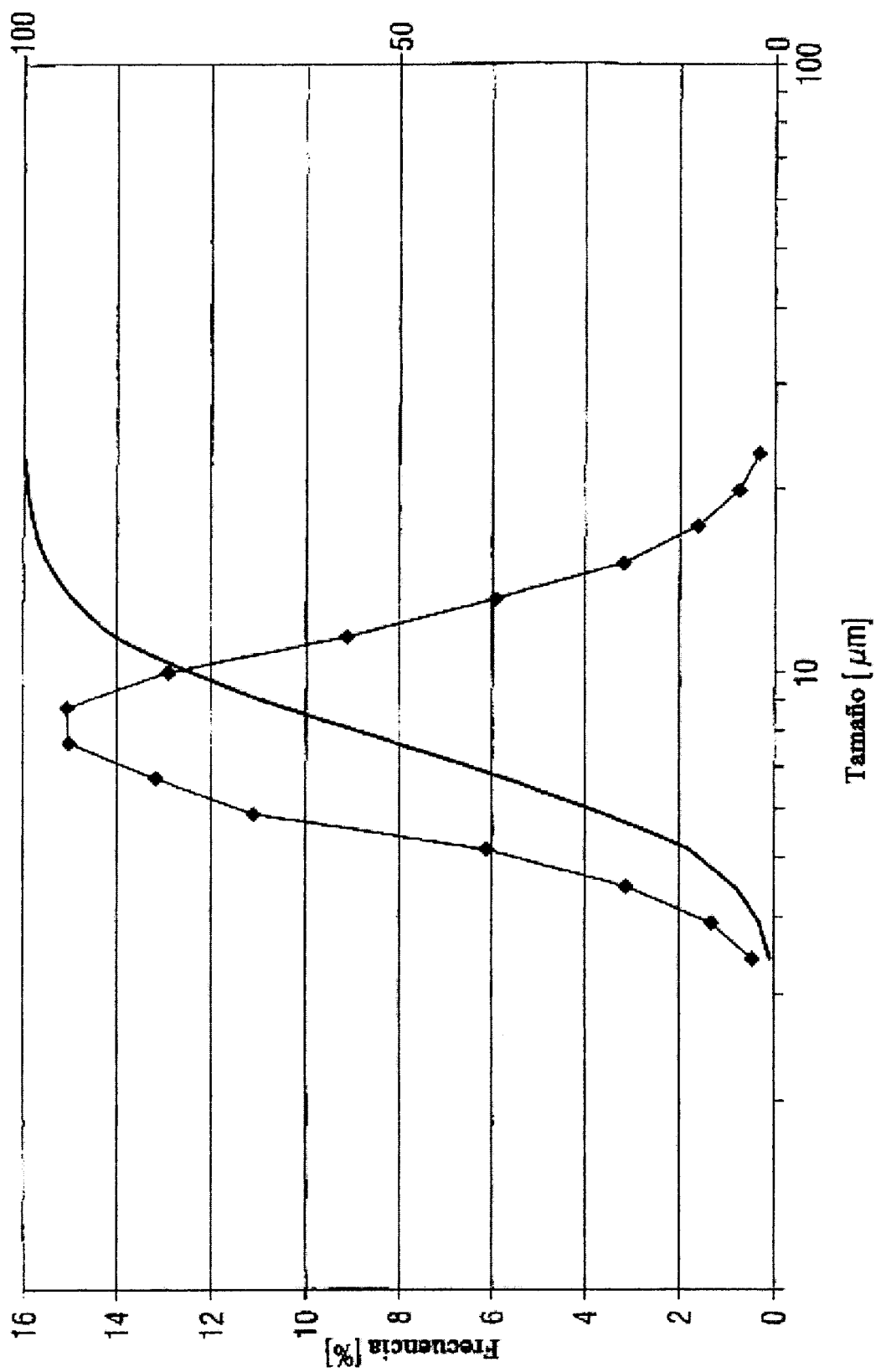


Fig. 2

Fig. 3

