

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 113**

51 Int. Cl.:

B01J 13/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2011 PCT/US2011/031858**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11127456**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011 E 11766849 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2555752**

54 Título: **Método para formular liposomas multivesiculares**

30 Prioridad:

09.04.2010 US 322814 P

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

27.02.2020

73 Titular/es:

**PACIRA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
10578 Science Center Drive
San Diego, California 92121, US**

72 Inventor/es:

**SCHUTT, ERNEST, GEORGE;
MCGUIRE, RONALD, WARREN;
WALTERS, PETER, ANDREW y
LOS, KATHLEEN, D.A.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 745 113 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 para formular liposomas multivesiculares

5 SOLICITUDES RELACIONADAS**CAMPO DE LA INVENCION**

10 La presente invención se refiere de manera general al campo de las ciencias farmacéuticas. Más específicamente, la presente invención se refiere a un aparato de evaporación y un procedimiento para la preparación de liposomas multivesiculares (LMV) utilizando dicho aparato.

ANTECEDENTES

15 A continuación, se incluye información que puede resultar útil para la comprensión de la presente exposición. No es una admisión de que cualquier información proporcionada en la presente memoria sea técnica anterior, o relevante, a la exposición actualmente descrita o reivindicada, o de que cualquier publicación o documento al que se hace referencia específica o implícita es técnica anterior.

20 Los métodos a gran escala de fabricación de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, tales como los liposomas multivesiculares, con frecuencia requieren grandes cantidades de solventes, etapas urgentes y ajuste de la concentración del producto final bajo condiciones estériles. Además, los métodos actuales de fabricación de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, tales como los liposomas multivesiculares a escala comercial, requieren un compromiso significativo de espacio de fabricación, coste y tiempo. De esta manera, el desarrollo de formulaciones estables de liposomas multivesiculares que contienen un agente terapéutico de un modo eficaz respecto a los costes y de manera puntual sigue constituyendo un reto.

25 El documento nº US 2004/145069 describe un secador de pulverización de tipo válvula de boquilla para preparar unos polvos secos. El documento nº US 2002/190404 describe una cámara de contacto gas/líquido y un sistema de tratamiento de aguas contaminado.

30 El documento nº US 6021635 se refiere a una boquilla atomizadora de doble orificio de combustible líquido y flujo acuoso que presenta una cámara de mezcla interna. El documento nº EP 0116311 A1 se refiere a múltiples cápsulas blandas y a un método para su producción. El documento nº DE 19750679 A1 describe un método para producir microcápsulas de polvos vertibles que contienen agua congeladas o solidificadas, de almacenamiento estable, y un dispositivo para la producción de las mismas. El documento nº US 3301829 describe ésteres solubles en agua de compuestos activos en superficie formadores de micelas que contienen hidroxilo. El documento nº EP 1920765 A1 describe un método de preparación de liposomas en un modo de barrido único. El documento nº EP 0703778 A1 es equivalente al documento nº WO 94/27581 y se refiere a métodos y aparato para producir liposomas.

40 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

En las reivindicaciones adjuntas se definen aspectos de la invención para la que se busca protección.

45 En particular, la presente invención proporciona un aparato de evaporación, que comprende:

50 un recipiente de eliminación de solvente (710) que presenta una tapa (7220), un fondo (7250) y una pared circular (7350) que forman una cámara de eliminación de solvente (7320);
una boquilla atomizadora de tres fluidos (7510) montada en, y que se extiende por, la parte superior del recipiente de eliminación de solvente;
una tubería de entrada de gas (7290) que presenta un orificio de entrada (7280) de gas portador, en donde dicha tubería de entrada de gas está provista de un chorro de rotación de gas (7285);
un orificio de salida de gas de eliminación de solvente, que comprende un tubo de salida de gas (7340) centralmente conectado con la parte superior y que se extiende hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente, y un orificio de salida de producto (7260) conectado con el fondo (7250) del recipiente de eliminación de solvente,
55 en el que el tubo de salida de gas (7340) está provisto de un accesorio cónico (7300) y una salida de gas (7310) del tubo de salida de gas (7340).

60 El accesorio cónico (7300) puede dotarse de un disco o anillo estabilizador del vórtice (7360). La boquilla atomizadora puede inclinarse por lo menos 5 grados medidos respecto al eje central de la pared y en un plano paralelo a la pared más próxima.

El tubo puede extenderse 2/3 del camino hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente. La proporción entre

el diámetro interior del recipiente de eliminación de solvente y el diámetro del cono decreciente del orificio de salida de gas de eliminación de solvente puede ser de entre aproximadamente 20:1 y 60:1.

5 La presente invención proporciona además un procedimiento para preparar una suspensión de liposomas multivesiculares utilizando el aparato de evaporación de la invención, que comprende:

10 introducir pregotas de liposoma multivesicular en el recipiente de eliminación de solvente por la boquilla atomizadora de tres fluidos, en la que las pregotas de liposoma multivesicular comprenden un núcleo de un primer componente y una cáscara de fase acuosa, en donde el primer fluido aplicado en la boquilla atomizadora de tres
15 fluidos comprende el primer componente, el segundo fluido aplicado en la boquilla es un segundo líquido que comprende una segunda fase acuosa y el tercer fluido comprende un gas;
aplicar un gas de eliminación de solvente en una dirección tangencial a la pared circular por el orificio de entrada de gas portador, y
eliminar el gas de eliminación de solvente por el orificio de salida de eliminación de solvente para proporcionar la
suspensión de liposomas multivesiculares.

20 El núcleo de primer componente puede comprender una primera fase acuosa y una primera fase orgánica. El núcleo de primer componente puede ser de gotas de la primera fase acuosa en forma de una suspensión en una primera fase orgánica. El gas portador puede comprender nitrógeno. Los liposomas multivesiculares pueden presentar una estructura que incluye múltiples cámaras no concéntricas y que comprende por lo menos un líquido anfipático y por lo menos un lípido neuro, y puede comprender además bupivacaína. La primera fase orgánica puede comprender un solvente orgánico que es cloruro de metileno. La primera fase orgánica puede comprender un solvente orgánico que es cloroformo.

25 En la presente memoria se describe además un aparato de boquilla atomizadora, que comprende un primer conducto de fluido y un segundo conducto de fluido, presentando cada uno por lo menos un orificio de entrada y por lo menos un orificio de salida, una cámara de contacto de fluidos que presenta una parte superior que comprende por lo menos un orificio de entrada y que presenta un fondo que comprende por lo menos un orificio de salida y que conecta con
30 por lo menos un orificio de salida del primer conducto de fluido, un tercer canal de líquidos, en el que el tercer conducto de fluido circunda anularmente una parte de la cámara de contacto de fluidos. La cámara de contacto de fluidos conecta con por lo menos un orificio de salida del segundo conducto de fluidos. El orificio u orificios de salida de la cámara de contacto de fluidos y el orificio u orificios de salida del tercer conducto de fluidos están enrasados. El orificio u orificios de salida de la cámara de contacto de fluidos y el orificio u orificios de salida del tercer conducto de fluidos están hundidos dentro del orificio u orificios de salida del tercer conducto de fluido. El orificio u orificios de salida de la
35 cámara de contacto de fluidos se extiende más allá del orificio u orificios de salida del tercer conducto de fluidos. El primer conducto de fluido y el segundo conducto de fluido son coaxiales en una primera parte de la longitud del primer conducto de fluido. El segundo conducto de fluido circunda anularmente una segunda parte del primer conducto de fluido. El diámetro de la cámara de contacto de fluidos es mayor que el diámetro del primer conducto de fluido. El diámetro de la cámara de contacto de fluidos se estrecha cónicamente desde la parte superior de la cámara de contacto de fluidos hasta el orificio de salida de la cámara de contacto de fluidos. El diámetro de la cámara de contacto de fluidos se estrecha cónicamente desde un punto por debajo de la parte superior de la cámara de contacto de fluidos hasta el orificio de salida de la cámara de contacto de fluidos.

45 En la presente memoria se describe un procedimiento para preparar gotas utilizando una boquilla atomizadora tal como se da a conocer en la presente memoria que comprende aplicar un primer líquido en el primer conducto de fluidos, aplicar un segundo líquido en el segundo conducto de fluidos, aplicar un gas en el tercer conducto de fluido, en donde el gas que sale del orificio de salida del tercer conducto de fluido entra en el líquido que sale del orificio u orificios de salida de la cámara de contacto de fluidos, proporcionando gotas atomizadas, en donde las gotas presentan un diámetro medio de entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 300 μm . El primer líquido es una emulsión que comprende una primera fase acuosa y una primera fase orgánica que comprende un primer solvente orgánico. El primer solvente orgánico es cloroformo o cloruro de metileno. La primera fase orgánica comprende además por lo menos un líquido anfipático y por lo menos un lípido neutro. El líquido o líquidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositoles, esfingomiélna, lecitina de soja, lecitina de huevo, lisofosfatidilcolinas, lisofosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicerol, fosfatidilserinas, fosfatidilinositoles, ácidos fosfatídicos, cardiolipinas, aciltrimetilamonio propano, diacildimetilamonio propano, estearilamina y etilfosfatidilcolina. El lípido o lípidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-diarquidoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dibehenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoleil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en ésteres de glicerol, ésteres de glicol, ésteres de tocoferol, ésteres de esteroles, hidrocarburos y escualenos. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en trioleína, tripalmitoleína, trimiristoleína, trilinoleína, tributirina, tricaprilina, tricaproína y tricaprina. La primera fase acuosa comprende además un agente terapéutico. El agente terapéutico es bupivacaína. El segundo líquido aplicado al segundo conducto de fluido es una segunda fase acuosa. La gota comprende un núcleo de primer

componente y una cáscara de segunda fase acuosa. El gas es nitrógeno. Las gotas presentan un diámetro medio de entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 60 μm . Las gotas presentan un diámetro medio de entre aproximadamente 35 μm y aproximadamente 45 μm .

5 En la presente memoria se describe además una gota atomizada que comprende un núcleo de emulsión, en el que el núcleo de emulsión comprende: i) una primera fase acuosa e ii) una primera fase orgánica que comprende un primer
 10 solvente orgánico y una cáscara de fase acuosa, en donde dicha gota atomizada se prepara mediante un procedimiento que comprende combinar un primer componente, una fase acuosa y un gas utilizando una boquilla atomizadora tal como se da a conocer y se indica en la presente memoria, comprendiendo dicho procedimiento aplicar
 un primer componente en el primer conducto de fluido, aplicar una fase acuosa en el segundo conducto de fluido y
 aplicar un gas en el tercer conducto de fluido, en donde el gas que sale del orificio de salida del tercer conducto de
 fluido entra en el líquido que sale del orificio u orificios de salida de la cámara de contacto de fluidos, proporcionando
 gotas atomizadas, en donde las gotas presentan un diámetro medio de entre aproximadamente 100 nm y
 aproximadamente 300 μm .

15 En la presente memoria se describe además un aparato de boquilla atomizadora, que comprende un primer conducto de fluido, un segundo conducto de fluido y un tercer conducto de fluido, presentando cada uno por lo menos un orificio de entrada y por lo menos un orificio de salida, una primera cámara de contacto de fluidos que presenta una parte superior que comprende por lo menos un orificio de entrada y que presenta un fondo que comprende por lo menos un
 20 orificio de salida y que conecta con por lo menos un orificio de salida del primer conducto de fluido, en donde el segundo conducto de fluido circunda anularmente una parte de la primera cámara de contacto de fluidos, una segunda cámara de contacto de fluidos que presenta una parte superior que comprende por lo menos un orificio de entrada y que presenta un fondo que comprende por lo menos un orificio de salida y que conecta con por lo menos un orificio de salida de la primera cámara de contacto de fluidos, en donde el tercer conducto de fluido circunda anularmente una
 25 parte de la segunda cámara de contacto de fluidos, y un cuarto conducto de fluido, en donde el cuarto conducto de fluido circunda anularmente una parte de la segunda cámara de contacto de fluidos. La primera cámara de contacto de fluidos conecta con por lo menos un orificio de salida del segundo conducto de fluidos. El orificio u orificios de salida de la segunda cámara de contacto de fluidos y el orificio u orificios de salida del cuarto conducto de fluidos están enrasados. El orificio u orificios de salida de la segunda cámara de contacto de fluidos están hundidos dentro del
 30 orificio u orificios de salida del cuarto conducto de fluidos. El orificio u orificios de salida de la segunda cámara de contacto de fluidos se extienden más allá del orificio u orificios de salida del cuarto conducto de fluidos. El primer conducto de fluido y el segundo conducto de fluido son coaxiales en una primera parte de la longitud del primer conducto de fluido. El segundo conducto de fluido circunda anularmente una segunda parte del primer conducto de fluido. El diámetro de la primera cámara de contacto de fluidos se estrecha cónicamente desde la parte superior de la cámara de contacto de fluidos hasta el orificio de salida de la cámara de contacto de fluidos. El segundo conducto de fluido y el tercer conducto de fluido son coaxiales en una primera parte de la longitud del segundo conducto de fluido. El tercer conducto de fluido circunda anularmente una segunda parte del segundo conducto de fluido. El diámetro de la primera cámara de contacto de fluidos se estrecha cónicamente desde la parte superior de la cámara de contacto de fluidos hasta el orificio de salida de la cámara de contacto de fluidos.

40 En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar gotas utilizando un aparato de boquilla atomizadora tal como se describe en la presente memoria, que comprende aplicar un primer líquido en el primer conducto de fluido, aplicar un segundo líquido en el segundo conducto de fluido, aplicar un tercer líquido en el tercer conducto de fluidos, aplicar un gas en el cuarto conducto de fluido, en donde el gas que sale del orificio de salida del
 45 cuarto conducto de fluido entra en el líquido que sale del orificio u orificios de salida de la segunda cámara de contacto de fluidos, proporcionando gotas atomizadas, en donde las gotas presentan un diámetro medio de entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 300 μm . El primer líquido es una emulsión que comprende: i) una primera fase acuosa, e ii) una primera fase orgánica que comprende un primer solvente orgánico; el segundo líquido es una segunda fase acuosa y el tercer líquido es una segunda fase orgánica. El primer solvente orgánico es clorofórmico o cloruro de metileno. La primera fase orgánica comprende además por lo menos un líquido anfipático y por lo menos un lípido neutro.

55 En la presente memoria se describe además un aparato de evaporación, que comprende por lo menos un aparato de boquilla atomizadora tal como se indica en la presente memoria y medios para evaporar un solvente orgánico.

60 En la presente memoria se describe además un aparato de evaporación, que comprende un recipiente de eliminación de solvente que presenta una parte superior, un fondo y una pared circular, por lo menos una boquilla atomizadora conectada con la pared circular, un orificio de entrada de gas portador conectado con la pared circular, un orificio de salida de gas de eliminación de solvente conectado centralmente con la parte superior, y un orificio de salida de producto conectado con el fondo del recipiente. Por lo menos parte del recipiente de eliminación de solvente presenta una camisa. La boquilla atomizadora está montada en, y que se extiende por, el recipiente de eliminación de solvente. La parte superior del recipiente de eliminación de solvente comprende una tapa. El aparato comprende además una boquilla de enjuague montada en, y que se extiende por, el recipiente de eliminación de solvente. La pared circular presenta un eje central y el orificio de salida de gas de eliminación de solvente comprende además un tubo que se
 65 extiende hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente, residiendo a lo largo del eje central. La boquilla

atomizadora puede inclinarse por lo menos 5 grados medidos respecto al eje central de la pared y en un plano paralelo a la pared más próxima. El orificio de entrada de gas portador se combina con la boquilla atomizadora. El orificio de salida de eliminación de solvente comprende además un tubo que se extiende hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente, en el que el tubo se acopla con un cono decreciente y un anillo anular. El tubo se extiende entre aproximadamente 1/3 y aproximadamente 4/5 del camino hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente. El tubo se extiende 2/3 del camino hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente. La punta inferior del cono decreciente del diámetro del orificio de salida de gas de eliminación de solvente es de entre aproximadamente 1/1000 y aproximadamente 1/5 del diámetro del interior del recipiente de eliminación de solvente. El diámetro del orificio de salida de gas de eliminación de solvente es inferior a 1/10 del diámetro del interior del recipiente de eliminación de solvente. La boquilla o boquillas atomizadoras son un aparato de boquilla atomizadora tal como se indica en la presente memoria. La proporción entre el diámetro interior del recipiente de eliminación de solvente y el diámetro de la punta inferior del cono decreciente del orificio de salida de gas de eliminación de solvente puede ser de entre aproximadamente 5:1 y 100:1. La proporción entre el diámetro interior del recipiente de eliminación de solvente y el diámetro de la punta inferior del cono decreciente del orificio de salida de gas de eliminación de solvente puede ser de entre aproximadamente 20:1 y 60:1.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar vesículas membranales sintéticas de gran diámetro utilizando un aparato de evaporación tal como se indica en la presente memoria, que comprende introducir pregotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro en el recipiente de eliminación de solvente, en el que las pregotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro comprenden un núcleo de primer componente y una cáscara de fase acuosa, aplicar un gas portador en una dirección tangencial a la pared circular por el orificio de entrada de gas portador y eliminar un gas de eliminación de solvente por el orificio de salida de gas de eliminación de solvente, proporcionando las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro. El núcleo de primer componente comprende una primera fase acuosa y una primera fase orgánica. La primera fase orgánica comprende un primer solvente orgánico continuo. El primer solvente orgánico es cloroformo o cloruro de metileno. La primera fase orgánica comprende además por lo menos un líquido anfipático y por lo menos un lípido neutro. El núcleo de primer componente puede ser de gotas de primera fase acuosa en forma de una suspensión en una primera fase orgánica. Las gotas de primera fase acuosa presentan un diámetro medio de entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 µm, de entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 5 µm o de entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 2 µm. Las gotas de primera fase acuosa presentan un diámetro medio de aproximadamente 1 µm. El gas portador comprende nitrógeno. El gas portador comprende nitrógeno y vapor de agua. El gas de eliminación de solvente comprende nitrógeno y solvente orgánico. El gas portador y el gas de eliminación de solvente viajan en un vórtice en el recipiente de eliminación de solvente. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares que presentan una estructura que incluye múltiples cámaras no concéntricas y que comprende por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro. El líquido o líquidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositoles, esfingomielina, lecitina de soja, lecitina de huevo, lisofosfatidilcolinas, lisofosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicerol, fosfatidilserinas, fosfatidilinositoles, ácidos fosfatídicos, cardiolipinas, aciltrimetilamonio propano, diacildimetilamonio propano, estearilamina y etilfosfatidilcolina. El lípido o lípidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-diarauquidil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dibehenoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en ésteres de glicerol, ésteres de glicol, ésteres de tocoferol, ésteres de esteroil, hidrocarburos y escualenos. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en trioleína, tripalmitoleína, trimiristoleína, trilinoleína, tributirina, tricaprilina, tricaproína y tricaprina. Los liposomas multivesiculares comprenden además un agente terapéutico. El agente terapéutico es bupivacaína. Los liposomas multivesiculares comprenden una capa de superficie externa cuya composición es diferente de la composición de la estructura interna.

En la presente memoria se describe además un aparato de evaporación, que comprende por lo menos un aparato de boquilla atomizadora tal como se indica en la presente memoria y medios para eliminar un solvente orgánico de una gota.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar vesículas membranales sintéticas de gran diámetro utilizando un aparato de evaporación tal como se indica en la presente memoria, que comprende introducir pregotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro en el recipiente de eliminación de solvente, en el que las pregotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro comprenden un núcleo de primer componente y una cáscara de fase acuosa, aplicar un gas portador en una dirección tangencial a la pared circular por el orificio de entrada de gas portador, eliminar el gas de eliminación de solvente por el orificio de salida de gas de eliminación de solvente, proporcionando vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pre-tratamiento térmico; introducir las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pre-tratamiento térmico en una línea de salida; poner en contacto las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pre-tratamiento térmico con una solución caliente en la línea de salida, en la que la solución caliente presenta una temperatura comprendida entre aproximadamente 30°C y aproximadamente

100°C, para proporcionar vesículas membranales sintéticas de gran diámetro post-tratamiento térmico; transferir las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro post-tratamiento térmico en un sistema de concentración de partículas de flujo continuo o sistema de intercambio de fases continuo; enfriar las vesículas membranales sintéticas e gran diámetro post-tratamiento térmico a una segunda temperatura, proporcionando las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro; y aislar las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro. El núcleo de primer componente comprende una primera fase acuosa y una primera fase orgánica. La primera fase orgánica comprende un primer solvente orgánico continuo. El primer solvente orgánico es cloroformo o cloruro de metileno. La primera fase orgánica comprende además por lo menos un líquido anfipático y por lo menos un lípido neutro. El núcleo de primer componente es una suspensión de gotas de primera fase acuosa en una primera fase orgánica. Las gotas de primera fase acuosa presentan un diámetro medio de entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 µm, de entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 5 µm o de entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 2 µm. Las gotas de primera fase acuosa presentan un diámetro medio de aproximadamente 1 µm. El gas portador comprende nitrógeno. El gas de eliminación de solvente comprende nitrógeno y solvente orgánico. El gas portador y el gas de eliminación de solvente viajan en un vórtice en el recipiente de eliminación de solvente. Las vesículas de membrana sintética de gran diámetro son liposomas multivesiculares que presentan una estructura que incluye múltiples cámaras no concéntricas y que comprende por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro. El líquido o líquidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositales, esfingomiélinea, lecitina de soja, lecitina de huevo, lisofosfatidilcolinas, lisofosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicerol, fosfatidilserinas, fosfatidilinositales, ácidos fosfatídicos, cardiolipinas, aciltrimetilamonio propano, diacildimetilamonio propano, estearilamina y etilfosfatidilcolina. El lípido o lípidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-diarquidolil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dibehenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoleil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en ésteres de glicerol, ésteres de glicol, ésteres de tocoferol, ésteres de esteroles, hidrocarburos y escualenos. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en trioleína, tripalmitoleína, trimiristoleína, trilinoleína, tributirina, tricaprilinea, tricaproína y tricaprina. Los liposomas multivesiculares comprenden además un agente terapéutico. El agente terapéutico es bupivacaína.

También se describe en la presente memoria una composición que comprende liposomas multivesiculares que presentan una estructura que incluye múltiples cámaras no concéntricas y que comprende por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, en el que dichos liposomas multivesiculares se preparan mediante un procedimiento que comprende eliminar el solvente orgánico de las pregotas de liposomas multivesiculares utilizando un aparato de evaporación tal como se indica en la presente memoria, comprendiendo dicho procedimiento introducir pregotas de liposomas multivesiculares en el recipiente de eliminación de solvente, en el que las pregotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro comprenden un núcleo de primer componente y una cáscara de fase acuosa; aplicar un gas portador en una dirección tangencial a la pared circular por el orificio de entrada de gas portador, y eliminar el gas de eliminación de solvente por el orificio de salida de gas de eliminación de solvente, proporcionando las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro.

En la presente memoria se describe además una composición que comprende vesículas membranales sintéticas de gran diámetro preparadas mediante un procedimiento descrito en la presente memoria. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares que presentan una estructura que incluye múltiples cámaras no concéntricas y que comprende por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro. El líquido o líquidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositales, esfingomiélinea, lecitina de soja, lecitina de huevo, lisofosfatidilcolinas, lisofosfatidiletanolaminas, fosfatidilglicerol, fosfatidilserinas, fosfatidilinositales, ácidos fosfatídicos, cardiolipinas, aciltrimetilamonio propano, diacildimetilamonio propano, estearilamina y etilfosfatidilcolina. El lípido o lípidos anfipáticos se seleccionan del grupo que consiste en 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-diarquidolil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dibehenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoleil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol y 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en ésteres de glicerol, ésteres de glicol, ésteres de tocoferol, ésteres de esteroles, hidrocarburos y escualenos. El lípido o lípidos neutros se seleccionan del grupo que consiste en trioleína, tripalmitoleína, trimiristoleína, trilinoleína, tributirina, tricaprilinea, tricaproína y tricaprina. Los liposomas multivesiculares comprenden además un agente terapéutico. El agente terapéutico es bupivacaína.

En la presente memoria se describe además un sistema de emulsificación de flujo continuo, que comprende un mezclador, que comprende un rotor y un estator; un bucle de recirculación, que comprende una o más líneas de recirculación; un intercambiador de calor; una o más líneas de salida; una o más líneas de entrada de fase continua; y una línea de entrada de fase discontinua, en la que el intercambiador de calor y el mezclador están conectados entre sí en el bucle de recirculación mediante una o más líneas de recirculación; además, en la que la línea o líneas de salida y una o más líneas de entrada de fase continua están conectadas con el bucle de recirculación; en el que,

además, el extremo de la línea de entrada de la fase discontinua está situado en aproximadamente 1/3 del diámetro del rotor desde el rotor y aproximadamente 1/3 del diámetro del rotor del eje de rotación del rotor y se encuentra en comunicación de fluidos con el rotor. Una línea de entrada de la fase continua está conectada con el bucle de recirculación antes del mezclador y después del intercambiador de calor y una línea de salida está conectada con el bucle de recirculación después del mezclador y antes del intercambiador de calor. El sistema de emulsificación de flujo continuo comprende además una emulsión, la cual recircula por la línea de recirculación de vuelta al mezclador de media por lo menos 5 o más veces. El sistema de emulsificación de flujo continuo comprende además gotas de emulsión producidas en el mezclador, que de media presentan un diámetro inferior a 10 micras.

En la presente memoria se describe además un sistema de procesamiento continuo, que comprende una o más unidades concentradoras, comprendiendo cada unidad un recipiente de retenido, una línea de entrada de suspensión de partículas, conectada con el recipiente de retenido; una primera línea de salida, que conecta con el recipiente de retenido y un dispositivo concentrador de partículas; una bomba situada a lo largo de la primera línea de salida entre el recipiente de retenido y el dispositivo concentrador de partículas, y una segunda línea de salida, que conduce a otra unidad concentradora o al recipiente final de recolección de producto, y medios para eliminar o intercambiar el solvente. Los medios para eliminar o intercambiar el solvente se seleccionan, cada uno independientemente, del grupo que consiste en una unidad de filtración de flujo tangencial, una unidad de hidrociclón y un separador centrífugo. El sistema de procesamiento continuo comprende además una nueva línea de entrada de suspensión de medio conectada con el recipiente de retenido. Los medios para eliminar o intercambiar solvente son, cada uno, una unidad de filtración de flujo tangencial. Los medios para eliminar o intercambiar solvente son, cada uno, un separador centrífugo. El sistema comprende por lo menos una unidad de filtración de flujo tangencial y por lo menos un separador centrífugo. El sistema de procesamiento continuo es un sistema de concentración de partículas de flujo continuo o un sistema de intercambio de fase continua.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar liposomas multivesiculares utilizando el aparato de boquilla atomizadora tal como se indica en la presente memoria, que comprende aplicar un primer líquido al primer conducto de fluido, en el que el primer líquido comprende un solvente orgánico; aplicar un segundo líquido al segundo conducto de fluido; aplicar un gas presurizado al tercer conducto de fluido, proporcionando gotas atomizadas, en donde el gas presurizado que sale del orificio de salida del tercer conducto de fluido entra en el líquido que sale del orificio de salida de la cámara de contacto de fluidos, y eliminar el solvente orgánico de las gotas atomizadas, en donde quedan 4000 ppm del solvente orgánico en las gotas atomizadas. El primer líquido es una emulsión que comprende una fase acuosa discontinua y una primera fase orgánica continua que comprende un solvente orgánico. El solvente orgánico es cloruro de metileno. La fase orgánica continua comprende además un agente terapéutico. El agente terapéutico es bupivacaína o una sal de la misma. El segundo líquido aplicado al segundo conducto de fluido es una solución acuosa. La solución acuosa comprende además dextrosa y lisina. El gas es un gas esterilizado. El gas es nitrógeno. El procedimiento comprende además introducir gotas atomizadas en un aparato de evaporación tal como se indica en la presente memoria; introducir un gas portador presurizado tangencialmente a la pared circular hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente por el orificio de entrada del gas portador; eliminar el gas de eliminación de solvente, en donde el gas de eliminación de solvente elimina más de 90% del solvente orgánico en las gotas atomizadas, dando como resultado la formación de liposomas multivesiculares. El gas portador se calienta y se humidifica. El procedimiento comprende además pulverizar una solución de enjuague de paredes en el recipiente de eliminación de solvente utilizando una boquilla de enjuague, en el que la solución de enjuague de paredes evita la acumulación de partículas en el aparato de evaporación. Las gotas atomizadas contienen solvente orgánico en el intervalo de entre aproximadamente 400 ppm y aproximadamente 3500 ppm.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una emulsión utilizando un sistema de emulsificación tal como se indica en la presente memoria, que comprende alimentar una fase discontinua orgánica en el sistema de emulsificación por la línea de entrada de fase discontinua y alimentar una fase continua acuosa en el sistema de emulsificación por una o más líneas de entrada de fase continua.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una emulsión utilizando un sistema de emulsificación tal como se indica en la presente memoria, que comprende alimentar una fase discontinua orgánica en el sistema de emulsificación por la línea de entrada de fase discontinua y alimentar una fase continua orgánica en el sistema de emulsificación por una o más líneas de entrada de fase continua. La fase continua orgánica comprende un solvente orgánico y un lípido neutro. El solvente orgánico es cloruro de metileno. La fase discontinua acuosa comprende un ácido y un agente terapéutico. El ácido es ácido fosfórico. El agente terapéutico es bupivacaína. Una parte de la emulsión se alimenta por una o más líneas de salida al conducto de fluido interno de una boquilla atomizadora tal como se indica en la presente memoria. Una parte de la emulsión se alimenta por una o más líneas de salida a un aparato de evaporación tal como se indica en la presente memoria.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar vesículas membranales sintéticas de gran diámetro utilizando un aparato de evaporación tal como se indica en la presente memoria.

En la presente memoria se describen además vesículas membranales sintéticas de gran diámetro preparadas mediante un procedimiento tal como se indica en la presente memoria.

5 En la presente memoria se describe además una pluralidad de partículas de LMV preparadas mediante la utilización del procedimiento que utiliza la boquilla atomizadora indicada en la presente memoria.

En la presente memoria se describe además una pluralidad de partículas de LMV preparadas mediante la utilización del procedimiento que utiliza el sistema de emulsificación y la boquilla atomizadora indicados en la presente memoria.

10 En la presente memoria se describe además una pluralidad de partículas de LMV preparadas mediante la utilización del procedimiento que utiliza el aparato de evaporación y la boquilla atomizadora indicados en la presente memoria.

15 En la presente memoria se describe además una pluralidad de partículas de LMV preparadas mediante la utilización del procedimiento que utiliza el sistema de emulsificación, el aparato de evaporación y la boquilla atomizadora indicados en la presente memoria.

20 En la presente memoria se describe además una pluralidad de partículas de LMV preparadas mediante la utilización del procedimiento que utiliza el aparato de evaporación, la boquilla atomizadora y el sistema de concentración de partículas indicados en la presente memoria.

25 En la presente memoria se describe además una pluralidad de partículas de LMV preparadas mediante la utilización del procedimiento que utiliza el sistema de emulsificación, el aparato de evaporación, la boquilla atomizadora y la concentración de partículas indicados en la presente memoria.

En la presente memoria se describe además una pluralidad de partículas de LMV preparadas mediante cualquiera de las descripciones de producto por procedimiento en la presente memoria, en donde la LMV contiene bupivacaína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Estos objetos y otros objetos y características de la presente exposición resultarán todavía más evidentes a partir de la descripción siguiente y reivindicaciones adjuntas, consideradas junto con los dibujos a continuación, en los que los números de referencia indican elementos idénticos o funcionalmente similares.

35 La FIG. 1A es un diagrama esquemático de componentes significativos utilizados en uno de los sistemas de la invención para la preparación de vesículas membranales sintéticas.

La FIG. 1B es un diagrama esquemático de componentes significativos utilizados en otro sistema para la preparación de vesículas membranales sintéticas.

40 La FIG. 1C es un esquema de una exposición de un sistema de tratamiento térmico continuo que incluye un tanque de temperatura controlada y un tubo en espiral de retención utilizado en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

La FIG. 2 es un esquema de una exposición de un sistema de emulsificación utilizado en el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

45 La FIG. 3A es una vista esquemática de una exposición es una boquilla atomizadora de tres canales utilizada en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

La FIG. 3B es una vista en sección transversal de la boquilla atomizadora de la FIG. 3A, vista a lo largo de la línea B de la FIG. 3A.

50 La FIG. 3C es una vista ampliada de la punta cilíndrica de la boquilla atomizadora de la FIG. 3A, mostrada como posición C en la FIG. 3A.

La FIG. 3D es una vista ampliada de una gota atomizada producida por la boquilla atomizadora de la FIG. 3A, mostrada como posición D en la FIG. 3A.

La FIG. 3E es una vista esquemática de una exposición es una boquilla atomizadora de cuatro canales utilizada en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

55 La FIG. 3F es una vista en sección transversal de la boquilla atomizadora de la FIG. 3E, vista a lo largo de la línea F de la FIG. 3E.

La FIG. 3G es una vista ampliada de la punta cilíndrica de la boquilla atomizadora de la FIG. 3E, mostrada como posición G en la FIG. 3E.

60 La FIG. 3H es una vista ampliada de una gota atomizada producida por la boquilla atomizadora de la FIG. 3E, mostrada como posición H en la FIG. 3E.

La FIG. 3I es una vista esquemática de otra exposición es una boquilla atomizadora de cuatro canales utilizada en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

La FIG. 3J es una vista en sección transversal de la boquilla atomizadora de la FIG. 3I, vista a lo largo de la línea J de la FIG. 3I.

La FIG. 3K es una vista ampliada de la punta cilíndrica de la boquilla atomizadora de la FIG. 3I, mostrada como posición K en la FIG. 3I.

La FIG. 3L es una vista ampliada de una gota atomizada producida por la boquilla atomizadora de la FIG. 3I, mostrada como posición L en la FIG. 3I.

5 La FIG. 4A es una vista esquemática de una exposición es una boquilla atomizadora utilizada en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

La FIG. 4B es una vista en sección transversal de la boquilla atomizadora de la FIG. 4A, vista a lo largo de la línea B de la FIG. 4A.

10 La FIG. 4C es una vista ampliada de la punta cilíndrica de la boquilla atomizadora de la FIG. 4A, mostrada como posición C en la FIG. 4A.

La FIG. 4D es una vista ampliada de una gota atomizada producida por la boquilla atomizadora de la FIG. 4A, mostrada como posición D en la Fig. 4A.

La FIG. 5 es una vista esquemática de una exposición es una boquilla atomizadora utilizada en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

15 La FIG. 6 es una vista de despiece de los componentes individuales de la boquilla atomizadora de la FIG. 5.

La FIG. 7 es un esquema de una exposición de un recipiente de eliminación de solvente utilizado para evaporar solvente de partículas atomizadas en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

20 La FIG. 8 es una vista esquemática de una exposición de un sistema de concentración de partículas utilizado en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

La FIG. 9A y la FIG. 9B proporcionan vistas en sección transversal de una gota, una vista más detallada de una gota y una partícula vesícula membranal sintética de gran diámetro. La partícula vesícula membranal sintética de gran diámetro puede ser una partícula de LMV. La partícula de vesícula membranal sintética de gran diámetro puede formarse mediante eliminación del solvente orgánico de la gota en emulsión.

25 La FIG. 10 es una vista esquemática de una exposición de un sistema de concentración de partículas que incluye una pluralidad de unidades de filtración y por lo menos una unidad de centrifuga en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

La FIG. 11 es una vista esquemática de una exposición de un sistema de concentración de partículas que incluye una pluralidad de unidades de centrifuga utilizados en un sistema de fabricación, tal como el sistema de fabricación de la FIG. 1A o de la FIG. 1B.

30 La FIG. 12 es un gráfico de un estudio de liberación *in vitro* de formulaciones de liposomas multivesiculares.

La FIG. 13 es un gráfico de un estudio farmacocinético (FC) *in vivo* de formulaciones de liposomas multivesiculares.

35 La FIG. 14 es un gráfico de un estudio de perfil de estabilidad acelerado de una formulación multivesicular preparada con el sistema de fabricación de la invención con y sin tratamiento térmico. La baja osmolalidad es más estable que la muestra sin tratamiento térmico y la muestra tratada térmicamente es la más estable.

La FIG. 15 es un gráfico de un estudio de perfil de liberación *in vivo* de una formulación multivesicular preparada con y sin tratamiento térmico.

40 Los métodos a gran escala de fabricación de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, tales como los liposomas multivesiculares, con frecuencia requieren grandes cantidades de solventes, etapas urgentes y ajuste de la concentración del producto final bajo condiciones estériles, por ejemplo tal como se indica en el documento nº WO99/25319. Además, los métodos actuales de fabricación de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, tales como los liposomas multivesiculares a escala comercial, requieren un compromiso significativo de espacio de fabricación, coste y tiempo. De esta manera, el desarrollo de formulaciones estables de liposomas multivesiculares que contienen un agente terapéutico de un modo eficaz respecto a los costes y de manera puntual sigue constituyendo un reto.

45 La fabricación a gran escala de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, tal como se indica en la presente memoria, requiere menos agua para inyección (WFI), espacio, tiempo y energía para producir una cantidad equivalente de las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro que bajo las condiciones de fabricación a gran escala anteriormente indicadas. Como resultado, se reduce la eliminación de residuos y los costes globales. Por ejemplo, tal como se indica en la presente memoria, existen sistemas que pueden alojarse en una sala de una planta (p.ej., una sala de 5 x 5 m), mientras que los sistemas anteriormente descritos requieren una sala multiplanta con un incremento de por lo menos 10 veces de la superficie de la sala. Además, en la presente memoria se describen sistemas que están particularmente bien adaptados al procesamiento continuo para la producción más rápida de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro y que permite una implementación más eficiente de protocolos de limpieza *in situ* (CIP, por sus siglas en inglés) y protocolos de esterilización *in situ* (SIP). Requisitos de utilidad muy reducidos para la implementación de protocolos CIP y SIP.

60 Los dispositivos descritos en las FIGS. 1A y 1B resultan particularmente idóneos para producir liposomas multivesiculares (LMV). Los liposomas multivesiculares (LMV), informados por primera vez por Kim, et al. (Biochim. Biophys. Acta, 728:339-348, 1983), son diferentes de una manera única respecto a otros sistemas de administración de fármaco a base de lípidos (Huang, Biochemistry, 8:334-352, 1969; Kim, et al., Biochim. Biophys. Acta, 646:1-10, 1981) y liposomas multilamelares (Bangham, et al., J Mol. Bio., 13:238-252, 1965). Por ejemplo, los liposomas multivesiculares preparados mediante los procedimientos descritos en la presente memoria típicamente pueden

presentar diámetros comprendidos entre aproximadamente 10 y 100 μm , y más típicamente comprendidos entre aproximadamente 20 y 55 μm . En contraste, los liposomas multilamelares habitualmente presentan diámetros de entre 0,2 y 5 μm y los liposomas unilamelares habitualmente presentan diámetros de entre 0,02 y 0,5 μm .

- 5 Adicionalmente, los liposomas multivesiculares (LMV) contienen múltiples cámaras acuosas en cada partícula y las múltiples cámaras acuosas son no concéntricas. En contraste, los liposomas unilamelares (también conocidos como vesículas unilamelares) y los liposomas multilamelares (también conocidos como vesículas multilamelares) contienen una única cámara por partícula. Además, los lípidos neutros resultan necesarios para formar liposomas multivesiculares (LMV). En contraste, los liposomas unilamelares (también conocidos como vesículas unilamelares) y los liposomas multilamelares (también conocidos como vesículas multilamelares) no requieren la inclusión de lípidos neutros para formarse.

15 Los liposomas multivesiculares (LMV) son totalmente diferentes de los liposomas unilamelares y de los liposomas multilamelares. Las características estructurales y funcionales de los liposomas multivesiculares no son directamente predecibles a partir del conocimiento actual sobre los liposomas unilamelares y los liposomas multilamelares. Tal como se indica en la obra editada por Jean R. Philippot y Francis Schuber (Liposomes as Tools in Basic Research and Industry, CRC Press, Boca Raton, Fla., 1995, página 19), los liposomas multivesiculares (LMV) se encuentran unidas mediante una cáscara de membrana bicapa externa pero presentan una morfología interna muy clara, que puede aparecer como resultado del método especial utilizado en la preparación. Topológicamente, los liposomas multivesiculares (LMV) se definen como liposomas que contienen múltiples cámaras no concéntricas dentro de cada partícula de liposoma, presentando la apariencia de una matriz «de tipo espuma», mientras que las vesículas multilamelares contienen múltiples cámaras concéntricas dentro de cada partícula de liposomas, presentando la apariencia de «capas de una cebolla».

25 La presencia de membranas internas distribuidas como una red en todo el liposoma multivesicular (LMV) puede servir para proporcionar una resistencia mecánica incrementada a la vesícula, manteniendo simultáneamente una elevada relación de volumen:lípido en comparación con las vesículas multilamelares. La naturaleza multivesicular de los liposomas multivesiculares (LMV) indica además que, al contrario que los liposomas unilamelares, una sola brecha en la membrana externa de un liposoma multivesicular (LMV) no resultará en una liberación total del contenido acuoso interno. De esta manera, tanto estructural como funcionalmente, los liposomas multivesiculares (LMV) no son habituales, nuevos y diferentes de todos los demás tipos de liposoma. En consecuencia, las propiedades funcionales de los liposomas multivesiculares (LMV) no son predecibles basándose en la técnica anterior relacionada con los liposomas convencionales, tales como los liposomas unilamelares y los liposomas multilamelares.

35 Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

40 Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, dextrosa, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

50 Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, dextrosa, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

55 Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

60 Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, morfina, citarabina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como el agente terapéutico. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, sulfato de morfina o HCl de citarabina.

65 Cualquiera de las exposiciones anteriormente indicadas puede utilizarse sola o en combinación con una o más cualesquiera de las exposiciones anteriormente indicadas. Por ejemplo, puede utilizarse cualquiera de los anteriormente indicados boquilla atomizadora, aparato de evaporación, sistema de emulsificación de flujo continuo, sistema de diafiltración de flujo continuo, diafiltración de flujo continuo, que comprenden, además, una o más

centrífugas, sistema de emulsificación de flujo continuo o sistema de procesamiento continuo, solos o en combinación. De esta manera, puede utilizarse un aparato de evaporación junto con una boquilla atomizadora de tres fluidos. Este sistema de evaporación/boquilla atomizadora puede utilizarse con un sistema de emulsificación de flujo continuo tal como se ilustra en las FIGS. 1A, 1B y 1C. La combinación de boquilla atomizadora de tres fluidos/aparato de evaporación puede utilizarse junto con un sistema de flujo continuo, tal como se ilustra en las FIGS. 8, 10 y 11. Puede utilizarse cualquiera de estas combinaciones para preparar liposomas multivesiculares. En particular, puede utilizarse cualquiera de las combinaciones para preparar liposomas multivesiculares que contienen bupivacaína o sales de la misma como el agente terapéutico.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las características de la presente exposición resultarán más evidentes a partir de la descripción siguiente y reivindicaciones adjuntas, considerados junto con los dibujos adjuntos. Se entenderá que estos dibujos no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención. Un aparato, sistema o método puede presentar varios aspectos, ninguno de los cuales necesariamente es responsable de los atributos deseables del aparato, sistema o método. Tras considerar dicho comentario, y particularmente tras leer la sección titulada «Descripción detallada de la exposición preferente», se entenderá cómo las características ilustradas sirven para explicar determinados principios de la presente exposición.

En el caso de que haga referencia a que un elemento se encuentra «sobre» otro elemento, puede encontrarse directamente sobre el otro elemento o encontrarse indirectamente sobre el otro elemento con uno o más elementos intermedios interpuestos entre ellos. Además, en el caso de que se haga referencia a un elemento como «conectado» a otro elemento, puede conectarse directamente a otro elemento o conectarse indirectamente al otro elemento con uno o más elementos intermedios interpuestos entre ellos. En lo sucesivo en la presente memoria, números de referencia iguales se refieren a elementos iguales.

Aunque términos tales como «primero», «segundo», etc, pueden utilizarse para describir diversos componentes, tales componentes no deben limitarse a los términos anteriormente indicados. Los términos anteriores se utilizan únicamente para distinguir un componente de otro. Los términos utilizados en la descripción a continuación describen exposiciones específicas y no pretenden ser imitativos de la exposición. La expresión de singularidad incluye el significado de pluralidad, a menos que la expresión de singularidad sea explícitamente diferente en el contexto. Debe entenderse que las expresiones «que comprende», «que presenta», «que incluye» y «que contiene» indican características, números, etapas, operaciones, elementos, partes y/o combinaciones, pero no excluyen una o más características, números, etapas, operaciones, elementos, partes y/o combinaciones o posibilidades adicionales.

Algunas exposiciones proporcionan procedimientos continuos para preparar liposomas multivesiculares. Los métodos anteriores de preparación de liposomas multivesiculares requerían el procesamiento por lotes. Este procesamiento por lotes requería la eliminación del solvente de las gotas de primera emulsión circundada por una segunda fase acuosa mediante el contacto de la suspensión de gotas de primera emulsión en una fase acuosa continua con una fase gaseosa discontinua mediante la inyección (burbujeo) de gas por la fase acuosa o soplando gas sobre un matraz que contiene fase acuosa continua. El procesamiento por lotes tarda decenas de minutos en eliminar el solvente.

Inesperadamente se encontró que formar una primera emulsión circundada por una cáscara acuosa en forma de una gota y ponerla en contacto con una fase gaseosa continua reduce el tiempo necesario para eliminar el solvente orgánico a unos cuantos segundos y posiblemente a una fracción de un segundo. (mucho menos que las decenas de minutos indicadas anteriormente para el procesamiento por lotes).

Ello se debe a la enorme superficie de contacto con el gas de las gotas atomizadas y la difusión mucho más rápida del solvente en gases en comparación con el agua, y las distancias muy cortas que debe atravesar el solvente en la fase acuosa mediante difusión para alcanzar el gas (ahora únicamente micras en lugar de la distancia entre las burbujas inyectadas).

Esta eliminación extremadamente rápida del solvente permite el procesamiento continuo. El solvente se elimina en menos tiempo del que se tarda en que las gotas atomizadas alcancen el fondo del recipiente de eliminación de solvente (unos cuantos segundos como máximo).

Definiciones

Tal como se utiliza en la presente memoria, las abreviaturas se definen del modo siguiente:

aq.	acuoso
CIP	procesamiento de limpieza <i>in situ</i>
°C	temperatura en grados centígrados

5	d10	el diámetro con que el 10% en masa (% en volumen) (de las partículas) de las partículas presenta un diámetro equivalente más pequeño, y el otro 90% en masa (% en volumen) presenta un diámetro equivalente mayor, en μm
	d50	el diámetro con que el 50% en masa (% en volumen) (de las partículas) de las partículas presenta un diámetro equivalente más pequeño, y el otro 50% en masa (% en volumen) presenta un diámetro equivalente mayor, en μm
	d90	el diámetro con que el 90% en masa (% en volumen) (de las partículas) de las partículas presenta un diámetro equivalente más pequeño, y el otro 10% en masa (% en volumen) presenta un diámetro equivalente mayor, en μm
10	DCM	cloruro de metileno
	g	gramo(s)
	h	hora (horas)
	ml	mililitro(s)
	mg	miligramo(s)
15	mOsm/kg	osmolalidad por kilogramo
	pH	medida de la acidez o alcalinidad de un líquido utilizando un pH-ímetro o indicador del pH
	PPV	volumen de partícula empaquetado
	PSD	distribución de tamaños de partícula
	TA, ta	temperatura ambiente
20	SIP	procesamiento de esterilización <i>in situ</i>
	Terc t	terciario
	μl	microlitro(s)
	μg	microgramo(s)
	WFI	agua para inyección

25 En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una composición de vesículas membranales sintéticas e gran diámetro que comprende preparar un primer componente mediante la mezcla de una primera fase acuosa y una fase orgánica, comprendiendo dicha fase orgánica un solvente orgánico, por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro; preparar una o más gotas mediante la mezcla de dicho primer componente y una segunda fase acuosa, comprendiendo dicha gota o gotas una fase acuosa; preparar una vesícula membranal sintética de gran diámetro mediante la eliminación del solvente orgánico de la gota o gotas, en donde la eliminación comprende poner en contacto la gota o gotas con un gas, y recoger las partículas de vesícula membranal sintética de gran diámetro, en donde la vesícula membranal sintética de gran diámetro se suspende en una fase acuosa continua.

35 En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una composición de liposomas multivesiculares, que comprende preparar un primer componente mediante la mezcla de una primera fase acuosa y una fase orgánica, comprendiendo dicha fase orgánica un solvente orgánico, por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, en donde el primer componente comprende un agente terapéutico; preparar una o más gotas mediante la mezcla de dicho primer componente y una segunda fase acuosa, comprendiendo dicha gota o gotas en emulsión una fase acuosa; preparar una partícula de liposoma multivesicular mediante la eliminación del solvente orgánico de la gota en emulsión, en donde la eliminación comprende poner en contacto la gota en emulsión con un gas, y preparar una composición de liposomas multivesiculares mediante la recolección de las partículas de liposoma multivesicular, en donde la composición de liposomas multivesiculares se suspende en una fase acuosa continua.

45 En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una composición de liposomas multivesiculares, que comprende preparar un primer componente mediante la mezcla de una primera fase acuosa y una fase orgánica, comprendiendo dicha fase orgánica un solvente orgánico, por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, en donde el primer componente comprende un agente terapéutico; preparar una emulsión de gotas de primer componente, una gota de segundo componente, mediante la mezcla de dicho primer componente y una segunda fase acuosa, comprendiendo dicha gota de segundo componente una fase acuosa, en donde la gota de segundo componente se prepara utilizando un dispositivo tal como se indica en la presente memoria; preparar una partícula de liposoma multivesicular mediante la eliminación del solvente orgánico de la gota de segundo componente, en donde la eliminación comprende poner en contacto la gota de segundo componente con un gas, y preparar una composición de liposomas multivesiculares mediante la recolección de las partículas de liposoma multivesicular, en donde la composición de liposomas multivesiculares se suspende en una fase acuosa continua.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «lípido anfipático» se refiere a una sustancia que incluye una región hidrofílica y una región hidrofóbica, tal como fosfolípidos. Los lípidos anfipáticos pueden ser fosfolípidos zwitteriónicos, lípidos zwitteriónicos, lípidos que presentan una carga negativa neta y lípidos que presentan una carga positiva neta. Por ejemplo, entre los lípidos anfipáticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fosfatidilcolinas, fosfatidilserinas, fosfatidiletanolaminas, fosfatidilinositoles, esfingomielina, lecitina de soja, lecitina de huevo, lisofosfatidilcolinas, lisofosfatidiletanolaminas, fosfatidilgliceroles, fosfatidilserinas, fosfatidilinositoles, ácidos fosfatídicos, cardiolipinas, aciltrimetilamonio propano, diacildimetilamonio propano, estearilamina, etilfosfatidilcolina y similares. Los fosfolípidos utilizados en los métodos descritos en la presente memoria pueden ser de una única clase

- o de una mezcla de clases. Entre algunas exposiciones se incluyen preparaciones en bruto de fosfolípidos, tales como lecitina de soja y lecitina de huevo. La lecitina de soja es una combinación predominantemente de fosfolípidos naturales, fosfatidilcolina (FC), fosfatidiletanolamina (FE) y fosfatidilinositol (FI). Entre los ejemplos de fosfatidilcolinas y fosfatidilglicerol se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-diarauquidoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dibehenoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol y mezclas de los mismos.
- 5
- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «lípidos neutros» se refiere a aceites, ceras o ésteres de ácido graso que no presentan un grupo de cabeza con carga o hidrofílico. Entre los lípidos neutros se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ésteres de glicerol, ésteres de glicol, ésteres de tocoferol, ésteres de esterol, hidrocarburos y escualenos.
- 15 Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones «ésteres de glicerol», «triglicéridos» y «triacilglicerol» se refieren a triésteres formados de glicerol y ácidos grasos. Entre los ésteres de glicerol se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, trioleína, tripalmitoleína, trimiristoleína, trilinoleína, tributirina, tricaprilina, tricaproína y tricaprina.
- 20 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «solvente orgánico» se refiere a éteres, ésteres, éteres halogenados, hidrocarburos aromáticos o alifáticos, haloalcoholes aromáticos o alifáticos, o freones. Entre los solventes orgánicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, éter dietílico, éter terc-butilmetílico, tetrahidrofurano, sevoflurano, desflurano, isoflurano, enflurano, halotano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, hexano, hexanos, ciclohexano, pentano, ciclopentano, éter de petróleo, tolueno y cualesquiera combinaciones de los mismos.
- 25 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «fase acuosa» se refiere a cualquier solución o mezcla que presenta agua como el componente principal. La fase acuosa puede incluir constituyentes, tales como agentes tamponadores del pH, sales, agentes osmóticos, azúcares simples, aminoácidos, electrolitos, conservantes, otros excipientes solubles en agua, y similares. Entre los constituyentes de fase acuosa pueden incluirse, aunque sin limitarse a ellos, cloruro sódico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, lisina, dextrosa, glucosa y similares.
- 30 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término «fluido» se refiere a una sustancia que presenta la capacidad de fluir. Los fluidos pueden ser un gas, un líquido, un líquido con una o más sustancias suspendidas en todo el líquido, una emulsión, un vapor o una mezcla de gas/vapor.
- 35 Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones «agente terapéutico» y «fármaco» se refieren a un compuesto químico, mezclas de compuestos químicos, o moléculas biológicas, tales como macromoléculas o péptidos biológicos que pueden presentar propiedades terapéuticas. El agente terapéutico puede purificarse, purificarse sustancialmente o purificarse parcialmente.
- 40 El agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que incluye antianginas, antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, antibióticos, antidiabéticos, antifúngicos, antihistamínicos, antihipertensores, antiparasitarios, antineoplásicos, fármacos antitumorales, antivíricos, glucósidos cardiacos, hormonas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, neurotransmisores, ácidos nucleicos, proteínas, agentes de radiocontraste, radionucleidos, sedantes, analgésicos, esteroides, tranquilizantes, vacunas, vasopresores, anestésicos, péptidos y similares. Cualquier sal farmacéuticamente aceptable de un agente terapéutico particular también se encuentra contemplado como útil. El agente terapéutico puede introducirse en una fase acuosa o de solvente, dependiendo de su solubilidad en estas fases. El agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que incluye antibióticos aminoglucósido semisintéticos, tales como amicacina; antidiabético; péptidos, tales como insulina; fármacos antitumorales, tales como paclitaxel; antineoplásicos, incluyendo citarabina, 5-fluorouracilo y floxuridina; analgésicos opiáceos alcaloides, incluyendo morfina e hidromorfina; anestésicos locales, incluyendo bupivacaína; esteroides adrenocorticoides antiinflamatorios sintéticos, incluyendo dexametasona; antimetabolitos, incluyendo metotrexato; antibióticos glucopéptidos, incluyendo bleomicina; vincalécoblastinas y agentes oncolíticos estatmocinéticos, incluyendo vincristina y vinblastina; hormonas, proteínas del plasma, citoquinas, factores de crecimiento, ADN y ARN de una diversidad de organismos, y oligonucleótidos antisentido. El agente terapéutico puede ser un anestésico amida. Entre los anestésicos amida se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, bupivacaína, mepivacaína, ropivacaína, lidocaína, pirrocaína, prilocaína, sus estereoisómeros, y combinaciones de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50
- 55
- 60 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa en un organismo en el que se administra y no anula la actividad y propiedades biológicas del compuesto. La sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse mediante reacción de un compuesto con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrohálico (p.ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. También pueden obtenerse sales farmacéuticas mediante la reacción de un compuesto con un ácido orgánico, tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico.
- 65

- También pueden obtenerse las sales farmacéuticas mediante la reacción de un compuesto con una base para formar una sal, tal como una sal amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal sódica o potásica, una sal de metal alcalino-térreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. El agente terapéutico puede presentar una baja solubilidad acuosa en forma neutra. La sal farmacéuticamente aceptable de un agente terapéutico puede presentar una solubilidad acuosa más elevada en comparación con un agente terapéutico en forma neutra.
- Pueden incorporarse muchos y variados agentes terapéuticos mediante encapsulado dentro de las vesículas membranales sintéticas. Una lista no limitativa de clases de agente terapéutico incluye, aunque sin limitarse a ellas, antianginas, antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, antibióticos, antidiabéticos, antifúngicos, antihistamínicos, antihipertensores, antiparasitarios, antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antivíricos, otológicos, glucósidos cardiacos, hormonas, inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales, neurotransmisores, sedantes, vacunas, vasopresores, anestésicos, anestésicos amidas, corticoesteroides, antidepresivos tricíclicos, antidepresivos tetracíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, moduladores de receptores de esteroides, fármacos antipsicóticos, fármacos antiprotozoarios, opioides, agentes antiproliferativos, salicilanilidas, fármacos antihelmínticos, alcaloides vinca, agentes antiinflamatorios, antidepresivos, prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa IV, retinoides, esteroides, ligandos de receptores β -adrenérgicos, agentes antimitóticos, inhibidores de microtúbulos, agentes estabilizadores de los microtúbulos, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, inmunosupresores dependientes de inmunofilina no esteroideos, intensificadores inmunosupresores dependientes de inmunofilina no esteroideos, agentes antimalaria, analgésicos, inmunosupresores, expectorantes, fármacos sulfa, fármacos cardiovasculares, depresores del sistema nervioso central (SNC), bloqueantes de H₂, fármacos antiplaquetarios, anticonvulsivos, alfa-bloqueantes, beta-bloqueantes, inhibidores de colinesterasa, bloqueantes de los canales del calcio, antagonistas del receptor H₁ y materiales proteicos. Los agentes terapéuticos listados en la presente memoria pueden utilizarse en la preparación de medicamentos para el tratamiento de una enfermedad para la que el experto en la materia conoce que el agente terapéutico resulta eficaz. Pueden identificarse agentes terapéuticos, y enfermedades para las que resulta eficaz el agente terapéutico, haciendo referencia a, por ejemplo, The Physician's Desk Reference.
- Entre los ejemplos de materiales proteicos que pueden incorporarse en las vesículas membranales sintéticas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ADN, ARN, proteínas de diversos tipos, hormonas proteicas producidas mediante tecnología de ADN recombinante eficaz en el ser humano, factores de crecimiento hematopoyético, monoquinas, linfoquinas, factor de necrosis tumoral, inhibina, factores de crecimiento tumoral alfa y beta, sustancia inhibidora mulleriana, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, hormonas pituitarias e hipofisarias, incluyendo LH y otras hormonas liberadoras.
- Entre los ejemplos de antiarrítmicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, quinidina, procainamida, disopiramida, ajmalina, lidocaína, tocainida, mexiletina, flecainida, propafenona, moricizina, propranolol, esmolol, timolol, metoprolol, atenolol, amodarona, sotalol, ibutilida, dofetilida, verapamilo, diltiazem y digoxina.
- Entre los ejemplos de agentes antiasmáticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, salbutamol, levalbuterol, terbutalina, bitolterol, epinefrina, bromuro de ipratropio, salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol.
- Entre los ejemplos de antibióticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, amikacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paromomicina, geldanamicina, herbimicina, loracarbef, ertapenem, doripenem, imipenem, meropenem, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, ceftiofina, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoren, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, ceftobiprol, teicoplanina, vancomicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomicina, aztreonam, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina, piperacilina, ticarcilina, bacitracina, colistina, polimixina b, ciprofloxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino, esparfloxacino, mafenida, prontosilo, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, arsfenamida, cloramfenicol, clindamicina, lincomicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolid, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoina, platensimicina, pirazinamida, quinupristina, rifampina, tiamfenicol y tinidazol.
- Entre los ejemplos de antidiabéticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, glibúrido, glimepiridina, gliclazida, repaglinida, nateglinida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona, miglitol, acarbose, exenátida, liraglutide, taspoglutide, vildagliptina, sitagliptina, GLP-1 y análogo de GLP-1.
- Entre los ejemplos de antifúngicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, natamicina, rimocidina, filipina, nistatina, anfotericina B, candicina, miconazol, quetoconazol, clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol,

isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol, fluconazol, itraconazol, isavuconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, terconazol, abafungina, terbinafina, amorolfina, naftifina, butenafina, anidulafungina, caspofungina, micafungina, ciclopirox, tolnaftato, ácido undecilénico, 5-fluorocitosina y griseofulvina.

5 Entre los ejemplos de antihistamínicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aceprometazina, alimemazina, astemizol, azatidina, azelastina, benadriol, bepotastina, bisulepina, bromfeniramina, clorciclizina, clorpiramina, clorotén, clorfenamina, cinarizina, clemastina, clemizol, clobencepam, clobenzotropina, clocinizina, ciclizina, ciproheptadina, dacemazina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, drixoral, ebastina, embramina, emedastina, epinastina, etimemazina, fexofenadina, homoclorciclizina, hidroxizina, iproheptina, isoprometazina, quetotifeno, levocabastina, mebhidrolina, mepiramina, metafurileno, metapirileno, metdilazina, moxastina, pmetildifenhidramina, pemirolast, feniramina, feniltoloxamina, resporal, rondec, semprex-d, setastina, sominex, talastina, terfenadna, tenildiamina, tiazinamio y triprolidina.

15 Entre los ejemplos de antihipertensores se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, butemanida, ácido etacrínico, furosemda, torsemidet, epitizida, hidroclorotiazida, clorotiazida, bendroflumetiazida, indapamida, clortalidona, metolazona, amilórido, triamtereno, espirolactona, atenolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, pindolol, propanolol, timolol, doxazosina, fentolamina, indoramina, fenoxibenzamina, prazosina, terazosina, tolazolina, bucindolol, carvedilol, labetalol, clonidina, metildopa, guanfacina, amlodipina, felodipina, isradipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nitrendipina, diltiazem, verapamilo, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril, benazepril, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, eplerenona, espirolactona, nitroprusido sódico, clonidina, guanabenz, metildopa, moxonidina, guanetidina y reserpina.

20 Entre los ejemplos de antiparasitarios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, mebendazol, pamoato de pirantel, tiabendazol, dietilcarbazona, niclosamida, prazicuantel, rifampina, anfotericina B y melarsoprol.

25 Entre los ejemplos de antineoplásicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aclarubicina, altretamina, aminopterina, amrubicina, azacitidina, azatioprina, belotecán, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamido, citarabina, daunorubicina, decitabina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, fluorouracilo, gemcitabina, idarubicina, ifosfamido, irinotecán, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, nedaplatino, oxaliplatino, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, procarbazona, pirimetamina raltitrexed, rubitecán, satraplatino, estreptozocina, tioguanina, tetranitrato de triplatino, tenipósido, topotecán, tegafur, trimetoprim, uramustina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina y zorubicina.

30 Entre los agentes antivíricos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, abacavir, aciclovir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, arbidol, atazanavir, atripla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdina, didanosina, edoxudina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, fomivirsén, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, lamivudina, lopinavir, loviride, maraviroc, moroxidina, nelfinavir, nevirapina, nexavir, oseltamivir, penciclovir, peramivir, pleconarilo, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, stavudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, valaciclovir, valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir y zidovudina.

35 Entre los ejemplos de otológicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, betametasona, cloranfenicol, clorhexidina, cloquinol, dexametasona, gentamicina, hidrocortisona, lidocaína, miconazol, neomicina, nitrofuril, polimixina b, prednisolona, rifamicina y tetraciclina.

Entre los ejemplos de glucósidos cardiacos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, digitoxina, digoxina y deslanósido.

40 Entre los ejemplos de hormona se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, adiponactina, hormona adrenocorticotrópica, aldosterona, androstenediona, angiotensinógeno, angiotensina, hormona antidiurética, hormona antimulleriana, péptido natriurético auricular, péptido natriurético cerebral, 25-hidroxivitamina D3, calcitonina, 1,25-dihidroxivitamina D3, colecistoquinina, hormona liberadora de corticotropina, cortisol, deshidroepiandrosterona, dihidrotestosterona, dopamina, endotelina, encefalina, epinefrina, eritropoyetina, estradiol, estriol, estrona, hormona folículo-estimulante, gastrina, grelina, glucagón, hormona liberadora de gonadotropina, hormona del crecimiento, hormona liberadora de hormona del crecimiento, histamina, gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario humano, inhibina, insulina, factor de crecimiento de tipo insulina, leptina, leucotrienos, lipotropina, hormona luteinizante, hormona estimulante de melanocitos, melatonina, neuropéptido y, norepinefrina, orexina, oxitocina, polipéptido pancreático, hormona paratiroidea, progesterona, prolactina, hormona liberadora de prolactina, prostaciclina, prostaglandinas, relaxina, renina, secretina, serotonina, somatostatina, testosterona, trombopoyetina, tromboxano, hormona estimulante del tiroides, hormona liberadora de tirotrópina, tiroxina y triyodotironina.

45 Entre los ejemplos de inmunomoduladores se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, abatacept, abetimus, adalimumab, afelimomab, aflibercept, afutuzumab, alefacept, anakinra, aselizumab, atlizumab, atorolimumab, azatioprina, basiliximab, belatacept, belimumab, bertilimumab, cedelizumab, clenoliximab, certolizumab pegol, ciclosporina,

5 daclizumab, deforolimus, dorlimomab aritox, dorlixizumab, efalizumab, erlizumab, elsilimomab, etanercept, everolimus, faralimomab, fontolizumab, galiximab, gantenerumab, gavilimomab golimumab, gomiliximab, gusperimus, infliximab, inolimomab, ipilimumab keliximab, lebrilizumab, leflunomida, lenalidomida, lerdelimumab, lumiliximab, maslimomab, mepolizumab, metelimumab, metotrexato, morolimumab, muromonab-cd3, ácido micofenólico, natalizumab, nerelimomab, ocrelizumab, odulimomab, omalizumab, otelixizumab, pascolizumab, pexelizumab, pimecrolimus, reslizumab, rilonacept, rovelizumab, ruplizumab, siplizumab, sirolimus, tacrolimus, talizumab, telimomab aritox, temsirolimus, teneliximab, teplizumab, teriflunomida, talidomida, tocilizumab, toralizumab, tremelimumab, ustekinumab, vapaliximab, vepalimomab, visilizumab, zanolimomab, ziralimomab, zolimomab aritox, zotarolimus y tetraclorodecaóxido.

10 Entre los ejemplos de anticuerpos monoconales se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, abagovomab, abatacept, abciximab, adalimumab, adecatumumab, aflibercept, afutuzumab, alacizumab pegol, alemtuzumab, altumomab, afelimomab, anatumomab mafenatox, anrukinzumab, apolizumab, arcitumomab, aselizumab, atlizumab, atorolimumab, bapineuzumab, basiliximab, bavituximab, bectumomab, belatacept, belimumab, bertilimumab, besilesomab, bevacizumab, biciromab bralobarbital, bivatuzumab mertansina, blinatumomab, briakinomab, canakinumab, cantuzumab mertansina, capromab pendétide, catumaxomab, cedelizumab, certolizumab pegol, cetuximab, citatuzumab bogatox, cixutumumab, clenoliximab, golimumab, ustekinumab, conatumumab, dacetuzumab, dacliximab, daclizumab, denosumab, detumomab, dorlimomab aritox, dorlixizumab, ecomeximab, eculizumab, edobacomab, edrecolomab, efalizumab, efungumab, elsilimomab, enlimomab pegol, epitumomab cituxetan, epratuzumab, erlizumab, ertumaxomab, etanercept, etaracizumab, exbivirumab, fanolesomab, faralimomab, felvizumab, fezakinumab, figitumumab, fontolizumab, foravirumab, galiximab, gantenerumab, gavilimomab, gemtuzumab ozogamicin, golimumab, gomiliximab, ibalizumab, ibalizumab, ibritumomab tiuxetán, igovomab, imciromab, infliximab, intetumumab, inolimomab, inotuzumab ozogamicina, ibalizumab, ipilimumab, iratumumab, keliximab, labetuzumab, lemalesomab, lebrilizumab, lerdelimumab, lexatumumab, libivirumab, lintuzumab, lucatumumab, lumiliximab, mapatumumab, maslimomab, matuzumab, mepolizumab, metelimumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, morolimumab, motavizumab, muromonab, stamulumab, nacolomab tafenatox, naptumomab estafenatox, natalizumab, nebacumab, necitumumab, nerelimomab, nimotuzumab, nofetumomab merpentan, ocrelizumab, odulimomab, ofatumumab, omalizumab, oportuzumab monatox, oregovomab, otelixizumab, pagibaximab, palvizumab, panitumumab, panobacumab, pascolizumab, pentumomab, pertuzumab, pexelizumab, pintumomab, priliximab, pritumumab, rafivirumab, ramucirumab, ranibizumab, raxibacumab, regavirumab, reslizumab, rilonacept, rilotumumab, rituximab, robatumumab, rovelizumab, rozrolimupab, ruplizumab, satumomab, sevirumab, sibrotuzumab, siltuximab, siplizumab, solanezumab, sonepcizumab, sontuzumab, stamulumab, sulesomab, tacatuzumab tetraxetán, tadocizumab, talizumab, tanezumab, taplitumomab paptox, tefibazumab, telimomab aritox, tenatumomab, teneliximab, teplizumab, ticilimumab, tigatuzumab, tocilizumab, toralizumab, tositumomab, trastuzumab, tremelimumab, tucotuzumab celmoleukin, tuvirumab, urtoxazumab, ustekinumab, vapaliximab, vedolizumab, veltuzumab, vepalimomab, visilizumab, volociximab, votumumab, zalutumumab, zanolimomab, ziralimomab y zolimomab aritox.

40 Entre los ejemplos de neurotransmisores se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, acetilcolina, adenosina, adenosín-5'-trifosfato, aspartato, norepinefrina, dopamina, glicina, serotonina, melatonina, histamina, glutamato, ácido gamma-aminobutírico y guanosín-5'-trifosfato.

45 Entre los ejemplos de sedantes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, alprazolam, amobarbital, carisoprodol, clordiazepóxido, clometiazol, clonazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, eszopiclona, etclorvinol, flunitrazepam, gamma-hidroxibutirato, glutetimida, quetamina, lorazepam, metacualona, metiprilon, midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbital, fenobarbitoltriazolam, ramelteon, secobarbital, temazepam, talidomida, zaleplon, zolpidem y zopiclona.

50 Entre los ejemplos de vacunas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vacuna del sarampión, vacuna de la parotiditis, vacuna de la rubeola, vacuna de la varicela, vacuna de la poliomieltis inactivada, vacuna de influenza inactivada, vacuna del virus de influenza A subtipo H1N1, vacuna de toxoide diftérico, vacuna del toxoide tetánico, vacuna de Haemophilus influenza tipo B, vacuna de la hepatitis B, vacuna de la hepatitis A y vacuna de conjugado neumocócico.

55 Entre los ejemplos de vasopresores se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, epinafrina, fenilefrina, dobutamina, isoproterenol, norepinafrina, aceprometazina, alimemazina, astemizol, azatadina, azelastina, benadril, bepotastina, bisulepina, bromfeniramina, clorciclizina, cloropiramina, clorotén, clorfenamina, cinarizina, clemastina, clemizol, clobenzepam, clobenztropina, clocinizina, ciclizina, ciproheptadina, dacemazina, dexbromfeniramina, dexclorfeniramina, difenhidramina, doxilamina, drixoral, ebastina, embramina, emedastina, epinastina, etimemazina, fexofenadina, homoclorciclizina, hidroxizina, iproheptina, isoprometazina, quetotifeno, levocabastina, mehidrolina, mepiramina, metafurileno, metapirileno, metdilazina, moxastina, p-metilidifenhidramina, pemirolast, feniramina, feniltoloxamina, resporal, rondec, semprex-d, setastina, sominax, talastina, terfenadina, tenildiamina, tiazinamio y triprolidina.

60 Entre los ejemplos de anestésicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, propofol, etomidato, metohexital y tiopental sódico, midazolam, diazepam y quetamina, benzocaína, cloroprocaína, cocaína, ciclométicaína, dimetocaína,

propoxicaína, procaína, proparacaína, tetracaína, articaína, bupivacaína, carticaína, dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, piperocaína, prilocaína, ropivacaína, trimecaína, saxitoxina y tetrodotoxina.

5 Entre los ejemplos de anestésicos amida se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, articaína, bupivacaína, carticaína, dibucaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, piperocaína, prilocaína, ropivacaína y trimecaína.

10 Entre los ejemplos de corticoesteroides se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, acetónido de triamcinolona, alcohol triamcinolona, mmetasona, amcinónido, budesónido, desónido, fluocinónido, acetónido de fluocinolona, halcinónido, betametasona, fosfato de betametasona sódica, dexametasona, fosfato de dexametasona sódica, fluocortolona, hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-valerato, dipropionato de aclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarbato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona y acetato de fluprednido.

15 Entre los ejemplos de antidepresivos tricíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, amitriptilina, butriptilina, clomipramina, dosulepina doxepina, imipramina, lofepramina, trimipramina, desipramina, nortriptilina y protriptilina.

20 Entre los ejemplos de antidepresivos tetracíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, amoxapina, maprotilina, mianserina, mirtazapina y setiptilina.

Entre los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, citalopram, dapoxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, vilazodona y zimelidina.

25 Entre los ejemplos de fármacos antipsicóticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, droperidol, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tiordazina, trifluoperazina, mesoridazina, periciazina, promazina, triflupromazina, levomepromazina, prometazina, pimozide, clorprotixeno, flupentixol, tiothixeno, zuclopentixol, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, asenapina, paliperidona, aripiprazol y bifeprunox.

30 Entre los fármacos antiprotozoarios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, eflornitina, furazolidona, melarsoprol, metronidazol, ornidazol, sulfato de paromomicina, pentamidina, pirimetamina y tinidazol.

35 Entre los ejemplos de opioides se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, endorfinas, encefalinas, dinorfinas, endomorfina, codeína, morfina, tebaína, oripavina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, nicomorfina, oxicodona, oximorfona, fentanilo, alfametilfentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, carfentanilo, ohmefentanilo, petidina, quetobemidona, alilprodina, prodina, propoxifeno, dextropropoxifeno, dextromoramida, bencitramida, piritramida, metadona, dipipanona, acetato de levometadilo, loperamida, difenoxilato, dezocina, pentazocina, fenazocina, buprenorfina, dihidroetorfina, etorfina, butorfanol, nalbufina, levorfanol, levometorfanol, lefetamina, meptazinol, tilidina, tramadol, tapentadol, nalmefeno, naloxona y naltrexona.

40 Entre los ejemplos de agentes antiproliferativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, aclarubicina, altretamina, aminopterina, amrubicina, azacitidina, azatioprina, belotecán, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clofarabina, ciclofosfamido, citarabina, daunorubicina, decitabina, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, etopósido, floxuridina, fludarabina, 5-fluorouracilo, fluorouracilo, gemcitabina, idarubicina, ifosfamido, irinotecán, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, nedaplatino, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, pirarubicina, pixantrona, procarbazona, pirimetamina raltitrexed, rubitecán, satraplatino, sirolimus, estreptozocina, tioguanina, tetranitrato de triplatino, tenipósido, topotecán, tegafur, trimetoprim, uramustina, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina y zorubicina.

50 Entre los ejemplos de salicilanilidas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, niclosamida, oxiclozanida y rafoxanida.

Entre los ejemplos de fármacos antihelmínticos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, abamectina, albendazol, dietilcarbamazina, mebendazol, niclosamida, ivermectina, suramina, tiabendazol, pamoato de pirantel, levamisol, prazicuantil, triclabendazol, flubendazol, fenbendazol, emodépsido y monepantel.

55 Entre los ejemplos de alcaloides vinca se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

60 Entre los ejemplos de agentes antiinflamatorios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilbutazona, mofebutazona, oxifenbutazona, clofezona, quebuzona, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, alclofenac, bumadizona, etodolac, lonazolac, fentiazac, acemetacina, difenpiramida, oxametacina, proglumetacina, quetorolac, aceclofenac, bufexamac, piroxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, meloxicam, ibuprofeno, naproxeno, quetoprofeno, fenoprofeno, fenbufeno, benoxaprofeno, suprofeno, piroprofeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ácido tiaprofénico, oxaprozina, ibuproxam, dexibuprofeno, flunoxaprofeno, alminoprofeno, dexquetoprofeno, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, ácido flufenámico, ácido meclofenámico, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib,

65

etoricoxib, lumiracoxib, nabumetona, ácido niflúmico, azapropazona, glucosamina, bencidamina, polisulfato de glucosaminoglicano, procuazona, orgoteína, nimesúlido, feprazona, diacereína, morniflumato, tenidap, oxaceprol y sulfato de condroitina.

5 Entre los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con un agente anticáncer se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer hepático, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de pulmón (células no pequeñas), cáncer ovárico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, coriocarcinoma (cáncer de pulmón), leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda (mama y vejiga), leucemia mielógena aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin
10 (sarcoma osteogénico, sarcoma de tejidos blandos adulto), leucemia meníngea, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica, eritroleucemia y linfoma de células T.

Entre los ejemplos de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias que pueden tratarse con un agente inflamatorio se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, trastornos de células T, trastornos de células T, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI), esclerosis múltiple (EM), miastenia grave (MG), enfermedad de Graves, soriasis, enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénica inmunológica, escleroderma y enfermedad intestinal inflamatoria (p.ej., enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

El agente terapéutico puede utilizarse individualmente o en combinación, con la limitación de que la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa en la composición farmacéutica resulta suficiente para permitir el diagnóstico, profilaxis o tratamiento de una condición no deseada en un ser vivo. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en un ser vivo mediante cualquier vía deseada, por ejemplo, intramuscular, intraarticular, epidural, intraperitoneal, subcutánea, intralinfática, oral, submucosa, transdérmica, rectal, vaginal, intranasal, intraocular y mediante implantación bajo tipos diferentes de epitelios, incluyendo los epitelios bronquiales, los epitelios gastrointestinales, los epitelios urogenitales y las diversas membranas mucosas del cuerpo. Generalmente, la dosis variará con la edad, condición, sexo y grado de la condición no deseada en el paciente, y podrá ser determinada por el experto en la materia. El intervalo de dosis apropiado para el uso humano incluye un intervalo entre 0,1 y 6.000 mg del agente terapéutico por metro cuadrado de superficie. El intervalo de dosis alternativo puede basarse en el peso en lugar de la superficie. En una exposición, una dosis humana de bupivacaína puede ser de 50 a 1.000 mg, 100 a 600 mg o 100 a 350 mg. Por ejemplo, la dosis humana de bupivacaína puede ser de aproximadamente 300 mg.
Métodos de preparación

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una composición de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, que comprende las etapas de formar un primer componente mediante la mezcla de una primera fase acuosa y una fase orgánica, comprendiendo dicha fase orgánica un solvente orgánico, por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, encapsular dicho primer componente en una segunda fase acuosa para proporcionar un segundo componente utilizando una boquilla atomizadora tal como se da a conocer y se indica en la presente memoria, comprendiendo dicho segundo componente una fase acuosa, eliminar el solvente orgánico del segundo componente para formar una composición de partículas de vesícula membranal sintética de gran diámetro, en donde la eliminación puede llevarse a cabo poniendo en contacto el segundo componente con un gas, opcionalmente calentado y opcionalmente filtrando la composición según la concentración de partículas. Dichas etapas pueden combinarse con otras etapas. La fase lípido puede incluir colesterol. El solvente orgánico puede ser un solvente inmiscible o poco miscible en agua volátil. El primer componente puede ser una primera emulsión. El segundo componente puede ser una segunda emulsión. El segundo componente puede ser una gota. La vesícula o vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pueden ser liposomas multivesiculares.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una composición de una o más vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, que comprende las etapas de formar un primer componente mediante la mezcla de una primera fase acuosa y una fase orgánica, comprendiendo dicha fase orgánica un solvente orgánico, por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, encapsular dicho primer componente en una segunda fase acuosa para proporcionar un segundo componente, comprendiendo dicho segundo componente una fase acuosa, eliminar el solvente orgánico del segundo componente para formar una composición de partículas de vesícula membranal sintética de gran diámetro, en donde la eliminación puede llevarse a cabo mediante la utilización de una cámara de eliminación de solvente tal como se indica en la presente memoria, y opcionalmente filtrando la composición según la concentración de partículas. Dichas etapas pueden combinarse con otras etapas. La fase lípido puede incluir colesterol. El solvente orgánico puede ser un solvente inmiscible o poco miscible en agua volátil. El primer componente puede ser una primera emulsión. El segundo componente puede ser una segunda emulsión. El segundo componente puede ser una gota. La vesícula o vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pueden ser liposomas multivesiculares.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una composición de una o más vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, que comprende las etapas de formar un primer componente mediante la mezcla de una primera fase acuosa y una fase orgánica, comprendiendo dicha fase orgánica un solvente orgánico, por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, encapsular dicho primer componente en una segunda fase acuosa para proporcionar un segundo componente utilizando una boquilla atomizadora tal como se indica y

describe en la presente memoria, comprendiendo dicho segundo componente una fase acuosa, eliminar el solvente orgánico del segundo componente para formar una composición de partículas de vesícula membranal sintética de gran diámetro, en donde la eliminación puede llevarse a cabo mediante la utilización de una cámara de eliminación de solvente tal como se indica y se describe en la presente memoria, y opcionalmente filtrando la composición según la concentración de partículas. Dichas etapas pueden combinarse con otras etapas. La fase lípido puede incluir colesterol. El solvente orgánico puede ser un solvente inmiscible o poco miscible en agua volátil. El primer componente puede ser una primera emulsión. El segundo componente puede ser una segunda emulsión. El segundo componente puede ser una gota. La vesícula o vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pueden ser liposomas multivesiculares.

En la presente memoria se describe además un procedimiento para preparar una composición de liposomas multivesiculares, que comprende las etapas de formar un primer componente mediante la mezcla de una primera fase acuosa y una fase orgánica, comprendiendo dicha fase orgánica un solvente inmiscible o poco miscible en agua volátil, por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, encapsular dicho primer componente en una segunda fase acuosa para proporcionar un segundo componente, comprendiendo dicho segundo componente una fase acuosa, eliminar el solvente inmiscible o poco miscible en agua volátil del segundo componente para formar una composición de partículas LMV, en donde la eliminación puede llevarse a cabo poniendo en contacto el segundo componente con un gas, y opcionalmente filtrando la composición de liposomas multivesiculares según la concentración de partículas. Dichas etapas pueden combinarse con otras etapas. La fase lípido puede incluir colesterol.

Primer componente

El primer componente puede formarse mediante la mezcla de dos fases, tal como una fase orgánica y una primera fase acuosa. Puede añadirse un agente terapéutico a la fase orgánica. Puede añadirse un agente terapéutico a la primera fase acuosa. Puede añadirse un agente terapéutico a tanto la fase orgánica como la primera fase acuosa. La fase orgánica puede incluir por lo menos un líquido anfipático, por lo menos un lípido neutro y un solvente orgánico. El agente terapéutico puede encontrarse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

La mezcla de las dos fases puede llevarse a cabo utilizando ultrasonidos. La mezcla de las dos fases puede llevarse a cabo utilizando la emulsificación a alta presión. Dicha emulsificación utiliza una boquilla atomizadora tal como se da a conocer y se indica en la presente memoria. La mezcla de las dos fases puede llevarse a cabo utilizando procedimientos mecánicos, incluyendo la utilización de dispositivos de tipo alta cizalla, rotor/estator y homogeneizadores, mezclador de tipo cizalla, mezclador estático, impulsor, tubería porosa, cualquiera de los procedimientos mecánicos dados a conocer, opcionalmente en combinación con un intercambiador de calor u otros procedimientos que es conocido que producen emulsiones de agua-en-aceite. La mezcla de las dos fases puede llevarse a cabo utilizando una combinación de ultrasonidos y emulsificación a alta presión. La mezcla de las dos fases puede llevarse a cabo utilizando una combinación de procedimientos mecánicos ejecutados por un dispositivo seleccionado del grupo que consiste en dispositivos de tipo alta cizalla, mezcladores de rotor/estator y homogeneizadores, mezclador de tipo cizalla, mezclador estático, impulsor, tubería porosa, vibración de alta energía, inyección en una corriente de líquido a alta velocidad, tal como en un aspirador, y similares.

El primer componente puede comprender partículas que presentan un diámetro medio en el intervalo de entre aproximadamente 0,1 μm y aproximadamente 100 μm . Por ejemplo, las partículas pueden presentar un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 0,1 μm , 1 μm , 5 μm , 10 μm , 15 μm , 20 μm , 50 μm o 100 μm , o un diámetro comprendido en un intervalo definido por cualquiera de dos de los valores anteriores. Las partículas pueden presentar un diámetro medio en el intervalo de entre aproximadamente 0,2 μm y aproximadamente 100 μm , entre aproximadamente 0,2 μm y aproximadamente 50 μm , entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 30 μm , entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 10 μm , entre aproximadamente 10 μm y aproximadamente 50 μm , entre aproximadamente 15 μm y aproximadamente 45 μm , o entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 40 μm . Las partículas pueden presentar un diámetro medio en el intervalo de entre aproximadamente 0,5 μm y aproximadamente 3 μm .

El primer componente puede formarse a una temperatura en el intervalo de entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 99°C , entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C , entre aproximadamente 2°C y aproximadamente 40°C , entre aproximadamente 4°C y aproximadamente 20°C , entre aproximadamente 5°C y aproximadamente 50°C , entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 40°C , o entre aproximadamente 15°C y aproximadamente 35°C , o entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 20°C .

El solvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en éter dietílico, éter terc-butilmetílico, tetrahidrofurano, sevoflurano, desflurano, isoflurano y enflurano. El solvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en halotano, cloroformo y diclorometano. El solvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en acetato de etilo, hexano, hexanos, ciclohexano, pentano, ciclopentano, éter de petróleo y tolueno. El solvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en freones, clorofluorocarburos (CFC) e hidroclofluorocarburos (HCFC) con puntos de ebullición superiores a 15°C . Por ejemplo, el solvente orgánico puede ser diclorometano.

La primera fase acuosa puede seleccionarse del grupo que consiste en soluciones en agua, incluyendo uno o más componentes seleccionados del grupo que consiste en un agente terapéutico, dextrosa, lisina, dextrosa/lisina, cloruro sódico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, un agente de ajuste de la presión osmótica, tal como un azúcar, dextrosa, 5 sacarosa, trehalosa, fructosa, sorbitán, glicerol o manitol, un agente terapéutico, un intensificador de la solubilidad, y agentes modificadores del pH, tales como hidróxido sódico, arginina, histidina, borato sódico, ácidos, bases, (hidroximetil)aminometano o tampones de Good. La concentración de cualquier componente dado en la fase acuosa, aparte del agente terapéutico, puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1 μ M y aproximadamente 1 M, entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 400 mM, entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 300 mM. En una exposición típica, cualquier componente agente terapéutico, en caso de utilizarse en la primera fase acuosa, puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 1 M. Por ejemplo, el componente agente terapéutico puede ser de aproximadamente 200 mM. La concentración de cualquier componente dado en la primera fase acuosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 300 mM. Por ejemplo, la 15 concentración puede ser de 200 mM. La primera fase acuosa puede incluir ácido fosfórico como un componente. La concentración de ácido fosfórico puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1 μ M y aproximadamente 1 M, de entre aproximadamente 10 μ M y aproximadamente 750 mM, de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 500 mM, de entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 250 mM. La concentración de ácido fosfórico puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 300 mM. Por ejemplo, la concentración de ácido fosfórico puede ser de 200 mM.

La fase orgánica puede incluir un lípido anfipático. El lípido anfipático puede seleccionarse del grupo que consiste en lecitina de soja, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-diaraquidil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dibehenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoleil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol y mezclas de los mismos. En una exposición típica, el lípido anfipático puede seleccionarse del grupo que consiste en 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina (DEPC), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (DPPG) y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el lípido anfipático puede ser una mezcla de 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina (DEPC) y 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (DPPG). La proporción de 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina (DEPC) a 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (DPPG) puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 1:10, de entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 1:1, de entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 2:1, de entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 10:1, de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 30:1, o de entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 20:1. Por ejemplo, la proporción de 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfolina (DEPC) a 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (DPPG) puede ser de aproximadamente 1,68:1.

La fase orgánica puede incluir un lípido neutro. El lípido neutro puede seleccionarse del grupo que consiste en trioleína, tripalmitoleína, trimiristoleína, trilinoleína, tributirina, tricaprilina, tricaproína y tricaprina, y mezcla de los mismos. El lípido neutro puede seleccionarse del grupo que consiste en tricaprilina, tricaproína y tricaprina, y mezcla de los mismos. Por ejemplo, el lípido neutro puede ser tricaprilina. La proporción de lípido anfipático a lípido neutro puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 1:5, de entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 1:2, de entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 1:1, de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 2:1, o de entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 3:1. Por ejemplo, la proporción de lípido anfipático a lípido neutro puede ser de aproximadamente 4,4:1.

La fase orgánica puede incluir colesterol. La proporción de lípido anfipático a colesterol puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 1:10, de entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 1:5, de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:2, de entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:1, o de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1,5:1. Por ejemplo, la proporción de lípido anfipático a colesterol puede ser de aproximadamente 1,8:1. La proporción de colesterol a lípido neutro puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 1:10, de entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 1:5, de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:2, de entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:1, o de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 2:1. Por ejemplo, la proporción de colesterol a lípido neutro puede ser de aproximadamente 2,4:1. Cualquier componente agente terapéutico, en caso de utilizarse en la fase orgánica, puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 1 M. Por ejemplo, el componente agente terapéutico puede ser de aproximadamente 200 mM.

La fase acuosa o fase orgánica puede comprender el agente terapéutico. En una exposición típica, el agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que incluye antibióticos aminoglucósido semisintéticos, tales como amicacina; antidiabético; péptidos, tales como insulina; fármacos antitumorales, tales como paclitaxel; antineoplásicos, incluyendo citarabina, 5-fluorouracilo y floxuridina; analgésicos opiáceos alcaloides, incluyendo morfina e hidromorfina; anestésicos locales, incluyendo bupivacaína; esteroideos adrenocorticoides antiinflamatorios sintéticos, incluyendo dexametasona; antimetabolitos, incluyendo metotrexato; antibióticos glucopéptidos, incluyendo bleomicina; vincalécoblastinas y agentes oncolíticos estatmocinéticos, incluyendo vincristina y vinblastina; hormonas, proteínas

del plasma, citoquinas, factores de crecimiento, ADN y ARN de una diversidad de organismos, y oligonucleótidos antisentido. El agente terapéutico puede ser un anestésico amida. El agente terapéutico puede seleccionarse del grupo que consiste en bupivacaína, mepivacaína, ropivacaína, lidocaína, pirrocaína, prilocaína, sus estereoisómeros y combinaciones de los mismos. El agente terapéutico puede ser bupivacaína o una sal terapéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la bupivacaína puede ser una base libre. La fase acuosa puede comprender un ácido en cantidad suficiente para mantener la bupivacaína o una sal terapéutica o farmacéuticamente aceptable de la misma en la primera fase acuosa.

El primer componente puede formarse mediante la mezcla de dos fases. El primer componente puede ser una emulsión. El primer componente puede encontrarse en forma de gotas. Las gotas de primer componente pueden formarse mediante la mezcla de dos fases, tal como una fase orgánica y una primera fase orgánica, en donde la velocidad de mezcla puede controlar el tamaño de las gotas de primer componente. El tamaño de las gotas de primer componente puede ser de un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 0,1 μm , 1 μm , 5 μm , 10 μm , 15 μm , 20 μm , 50 μm o 1000 μm , o un diámetro comprendido en un intervalo definido por cualquiera de dos de los valores anteriores. El tamaño medio de gota de primer componente puede encontrarse preferentemente entre 0,5 μm y 2 μm . Por ejemplo, el tamaño de gota de primer componente puede ser de aproximadamente 1 μm . La gota de primer componente puede ser una gota de emulsión.

Gota de segundo componente

A continuación, puede combinarse el primer componente con una segunda fase acuosa para proporcionar una gota de segundo componente. La gota de segundo componente puede formarse mediante la combinación del primer componente con la segunda fase acuosa utilizando una boquilla de tres fluidos para formar mezcla de primer componente/segunda fase acuosa. El primer fluido aplicado en la boquilla es un primer líquido, constituido de un primer componente; el segundo fluido aplicado en la boquilla es un segundo líquido constituido de una segunda fase acuosa, y el tercer fluido puede considerarse un gas (o una mezcla de gas/vapor), tal como gas nitrógeno (o una mezcla de gas nitrógeno/vapor acoso) o aire despojado de CO_2 , o aire libre, o sustancialmente libre, de CO_2 . La puesta en contacto de la mezcla de primer componente/segunda fase acuosa con el tercer fluido crea las gotas de segundo componente al actuar el gas rompiendo la mezcla de primera emulsión/segunda fase acuosa en gotas. La proporción volumen:volumen de primer componente a segunda fase acuosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1:1000 y aproximadamente 1000:1, en el intervalo de entre aproximadamente 1:500 y aproximadamente 500:1, en el intervalo de entre aproximadamente 1:50 y aproximadamente 50:1, en el intervalo de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 5:1, o en el intervalo de entre aproximadamente 1:5y aproximadamente 5:1. La proporción volumen:volumen de primer componente a segunda fase acuosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 3:1. Alternativamente, la proporción volumen:volumen de primer componente a segunda fase acuosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2. Por ejemplo, la proporción de volumen:volumen de primer componente a segunda fase acuosa puede ser de aproximadamente 1:1. El primer componente puede ser una emulsión.

La segunda fase acuosa puede seleccionarse del grupo que consiste en soluciones en agua, un agente terapéutico, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dextrosa, lisina, dextrosa/lisina, cloruro sódico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, un agente de ajuste de la presión osmótica, tal como un azúcar, dextrosa, sacarosa, trehalosa, fructosa, sorbitán, glicerol o manitol, un intensificador de la solubilidad del agente terapéutico, y agentes modificadores del pH, tales como hidróxido sódico, arginina, histidina, borato sódico, ácidos, bases, (hidroximetil)aminometano o tampones de Good, y mezclas de los mismos. La concentración de cualquier componente dado en la segunda fase acuosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1 μM y aproximadamente 1 M, entre aproximadamente 10 μM y aproximadamente 750 mM, entre aproximadamente 100 μM y aproximadamente 500 mM, 1 mM y aproximadamente 250 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 150 mM, entre aproximadamente 50 mM y aproximadamente 125 mM, entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 200 mM, entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 500 mM, o entre aproximadamente 200 mM y aproximadamente 400 mM. La concentración de cualquier componente dado en la segunda fase acuosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 50 mM y aproximadamente 270 mM.

La segunda fase acuosa puede ser una solución acuosa de dextrosa/lisina. La concentración de dextrosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 500 mM, entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 300 mM, entre aproximadamente 25 mM y aproximadamente 200 mM, o entre aproximadamente 50 mM y aproximadamente 150 mM. La concentración de dextrosa puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 60 mM y aproximadamente 90 mM. Por ejemplo, la concentración de dextrosa puede ser de aproximadamente 80 mM. La concentración de lisina puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 750 mM, de entre aproximadamente 10 mM y aproximadamente 500 mM, de entre aproximadamente 50 mM y aproximadamente 400 mM, o d entre aproximadamente 100 mM y aproximadamente 200 mM. La concentración de lisina puede encontrarse en el intervalo de entre aproximadamente 150 mM y aproximadamente 250 mM. Por ejemplo, la concentración de lisina puede ser de aproximadamente 200 mM.

Puede mezclarse un primer componente con una segunda fase orgánica que comprende uno o más segundos lípidos anfipáticos antes de la combinación con una segunda fase acuosa para proporcionar un segundo componente. El segundo componente puede encontrarse en forma de gotas. Por ejemplo, la segunda fase orgánica puede incluir los mismos o diferentes lípidos anfipáticos que en el primer componente. La gota de segundo componente puede formarse mediante la combinación del primer componente con la segunda fase acuosa utilizando una boquilla de tres fluidos con una entrada adicional para la segunda fase orgánica. La segunda fase orgánica puede alternativamente bombearse en el conducto que alimenta el primer componente a la boquilla de tres fluidos con un mezclador estático opcional en el conducto entre el punto de adición de segunda fase orgánica y la boquilla de tres fluidos. Algunos agentes activos pueden interactuar con los lípidos (p.ej., péptidos o proteínas, ya observado anteriormente, especialmente los lípidos con carga como PG, p.ej., DPPG). Por este motivo y otros motivos, p.ej., la biocompatibilidad, la estabilidad de almacenamiento, la estabilidad frente a las vibraciones o la modificación de la tasa de liberación, puede resultar deseable que la capa externa de la composición de fosfolípidos sea diferente de la composición de la pared interna de la cámara (p.ej., PG únicamente en el exterior, donde proporciona estabilidad de carga al LMV, pero no se encuentra presente durante la mezcla de alta cizalla con la primera fase acuosa agente activo). La capa externa del fosfolípido se añade a la partícula al contactar el primer componente con la segunda fase acuosa, dentro de la boquilla y es seguidamente atomizada y procede de los fosfolípidos que se dejan disueltos en el solvente después de la preparación de la primera emulsión. Los fosfolípidos con la composición externa deseada, disueltos en solvente, pueden inyectarse en el primer conducto de fluido, inmediatamente antes de la boquilla de 3 fluidos e inmediatamente antes de un mezclador estático u otro mezclador opcional, de manera que estos lípidos se encuentren presentes y disueltos en la fase solvente del primer componente. Estos fosfolípidos sólo entrarían en contacto con gotas de primer componente que contienen activo durante segundos bajo la condición de cizalla suave y, de esta manera, no interactuarían apreciablemente con los lípidos de la capa externa. Algunos de dichos lípidos añadidos podrían resultar incorporados entre las cámaras del LMV en formación, lo que evita la boquilla de 4 fluidos.

El segundo lípido o lípidos anfipáticos en la segunda fase orgánica pueden seleccionarse del grupo que consiste en lecitina de soja, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dilauroil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-diarquidolil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dibehenoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoleoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dieicosenoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfocolina, 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol, 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol y mezclas de los mismos. En una exposición típica, el lípido anfipático puede seleccionarse del grupo que consiste en 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DEPC), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (DPPG) y mezclas de los mismos.

35 Eliminación de solvente

El solvente orgánico, tal como cloruro de metileno, puede ser práctica o totalmente eliminado de una gota mediante el contacto adicional de la gota con un gas (o un gas con cierto grado de fase acuosa en vapor), tal como gas nitrógeno, o aire despojado de CO₂, o aire sustancialmente libre de CO₂ en una cámara de eliminación de solvente. Tal como se indica posteriormente, el gas puede presentar una humedad relativa de 50% a 100%. Por ejemplo, la humedad puede ser de 100%. La gota puede permanecer suspendida en el gas dentro de la cámara de eliminación de solvente hasta que prácticamente la totalidad del solvente orgánico ha sido eliminado, creando de esta manera una partícula de vesícula membrana sintética de gran diámetro. La eliminación de solvente puede llevarse a cabo en una cámara de eliminación de solvente tal como se comenta en la presente memoria. La partícula de vesícula membranal sintética de gran diámetro a continuación puede recogerse junto con múltiples otras partículas de vesícula membranal sintética de gran diámetro, formando vesículas membranales sintéticas de gran diámetro suspendidas en una fase acuosa continua. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro suspendidas en una fase acuosa continua pueden someterse a procesamiento adicional.

50 Concentración de partículas

Opcionalmente, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro suspendidas en la solución acuosa continua pueden procesarse para modificar/intercambiar la solución acuosa continua mediante un sistema de concentración de partículas. En el presente documento, la expresión unidad de concentración, aparato de concentración, sistema de concentración, sistema de concentración de partículas, dispositivo concentrador de partículas y concentrador de partículas pretenden comprender unidades y procedimientos que eliminan parte del medio de suspensión de las partículas de una suspensión de partículas y, por lo tanto, concentrar la concentración de partículas, así como comprender el intercambio del medio de suspensión con un nuevo medio de suspensión, realizado en una etapa o en incrementos. Estos dos procedimientos están estrechamente relacionados, ya que el intercambio de medio de suspensión puede llevarse a cabo mediante concentración de la suspensión y adición de un nuevo medio de suspensión. Estas expresiones se refieren a concentrar la suspensión de partículas e intercambiar el medio de suspensión que deben realizarse por separado o simultáneamente. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

65 La solución acuosa continua puede modificarse/intercambiarse mediante diafiltración o filtración de flujo cruzado. La

diafiltración puede conseguir varios objetivos, incluyendo: intercambiar una solución acuosa por una solución isotónica, concentrar las partículas de vesículas de membrana sintética de gran diámetro, eliminando el fármaco no encapsulado y eliminando el solvente orgánico residual. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

5 La concentración de partículas, tal como mediante diafiltración, puede ser un método utilizado para la filtración, purificación y separación de las partículas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro de mezclas complejas en virtud de las características físicas de las partículas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro. Por ejemplo, la característica física más común utilizada es el tamaño. Esta filtración puede implicar la
10 filtración de flujo cruzado, diferente de la filtración en línea. En la filtración de flujo cruzado, puede hacerse circular una suspensión bajo presión y en contacto con un filtro, de manera que un permeado (el material que pasa a través del filtro) abandona el sistema, y un retenido (el material que no pasa por el filtro) se deja atrás y sale de la carcasa del filtro por un puerto diferente del permeado y puede hacerse recircular a través del filtro. A continuación, la suspensión se concentra en el material que no pasa a través del filtro. En procedimientos en los que debe intercambiarse una
15 primera solución por una segunda solución, la segunda solución se introduce en el lado de retenido del filtro, hasta que el permeado consista gradualmente en la segunda solución. Llegado este tiempo, la primera solución se ha enjuagado de la suspensión. Una consecuencia adicional del intercambio del medio de suspensión es eliminar adicionalmente cualquier solvente orgánico residual, tal como cloruro de metileno, que presenta una solubilidad en agua pequeña aunque apreciable y, de esta manera, se elimina del flujo de permeado. De manera similar, el agente
20 terapéutico liberado durante la formación de las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro también puede eliminarse del permeado. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

Pueden incluirse métodos asepticos con cualquiera de los métodos y aparato descritos en la presente memoria.

25 Aunque la esterilización de un recipiente lleno final como forma de administración con frecuencia es un procedimiento preferente en la preparación farmacéutica para garantizar el mínimo riesgo de contaminación microbiana en un lote, las vesículas membranas sintéticas de gran diámetro preparadas en los presentes procedimientos pueden ser susceptibles de daños inaceptables al someterlas a algunas técnicas de esterilización terminal, tales como el autoclavado y la radiación gamma. En ausencia de esterilización terminal no dañina validada, algunas exposiciones
30 de la invención utilizan técnicas asepticas, en las que se prepara el producto de acuerdo con una serie cuidadosamente diseñada de etapas asepticas. Estas se diseñan para evitar la introducción de microorganismos viables en componentes, en caso de ser estériles, o una vez un procedimiento intermedio ha liberado al producto en masa o sus componentes de microorganismos viables. Los productos definidos como procesados asepticamente pueden consistir en componentes que han sido esterilizados por medios asepticos. Por ejemplo, los productos en masa que son líquidos
35 filtrables pueden esterilizarse mediante filtración. Los componentes de recipiente vacío finales pueden esterilizarse mediante calor; el calor seco para los viales de vidrio y el autoclavado para los componentes de sellado de goma. Los requisitos para instalaciones de llenado y procesado correctamente diseñadas, validadas y mantenidas se dirigen a: un medio de aire libre de microorganismos viables y diseñado para permitir un mantenimiento eficaz de las unidades de suministro de aire; la formación de personal que está adecuadamente equipado y protegido. Entre los estándares
40 publicados disponibles para las superficies controladas de trabajo se incluyen: Federal Standard nº 209B, Clean Room and Work Station Requirements for a Controlled Environment, April 24, 1973; NASA Standard for Clean Room and Work Stations for Microbially Controlled Environment, publication NHB5340.2, agosto, 1967, y Contamination Control of Aerospace Facilities, U. S. Air Force, T. O. 00-25-203, 1 de diciembre, 1972, cambio 1, 1 de octubre, 1974. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

45 En el procesamiento aseptico, uno de los controles de laboratorio más importantes es el establecimiento de un programa de monitorización ambiental. Pueden recogerse muestras de superficies en las que se exponen componentes y producto a medio, incluyendo salas de mezcla y zonas de preparación de componentes. La calidad microbiológica de las zonas de procesamiento aseptico se monitoriza para determinar si se mantienen o no las condiciones asepticas durante las actividades de llenado y cierre. Se realiza el muestreo y ensayo rutinario del aire, suelos y paredes de la sala, y de las superficies de los equipos. Este programa establece la eficacia de los equipos de limpieza y desinfección y de las superficies de contacto de producto, y garantiza que los potenciales contaminantes se mantienen en un nivel aceptable. Se comprueban los desinfectantes para garantizar que se mantiene su eficacia
50 contra la flora microbiana normal. Los programas de muestreo, incluyendo las localizaciones y frecuencia de muestreo, se mantienen. También se utilizan muestreadores pasivos de aire, tales como placas de sedimentación (placas Petri).

Las operaciones de ensamblaje aseptico pueden validarse mediante la utilización de un medio nutritivo de crecimiento microbiológico para simular las operaciones de llenado de producto estériles, conocidas como «llenados de medios estériles». El medio nutritivo puede manipularse y exponerse a los operadores, equipos, superficies y condiciones ambientales a fin de simular estrechamente la misma exposición a la que se expondrá el producto mismo. Los
60 recipientes de producto fármaco sellados llenos con los medios a continuación se incuban para detectar el crecimiento microbiano y se evalúan los resultados para determinar la probabilidad de que cualquier unidad dada de producto fármaco pueda resultar contaminada durante las operaciones mismas de llenado y cierre. El llenado con medio, junto con una monitorización ambiental completa, pueden resultar particularmente valiosos para validar el procesamiento aseptico de soluciones, suspensiones y polvos estériles. El llenado de medios líquidos, como parte de la validación
65

del procesamiento de polvos, puede exigir la utilización de equipos y/o etapas de procesamiento que de otro modo no se aplicarían a las operaciones rutinarias con polvos.

5 Pueden utilizarse procedimientos de limpieza *in situ* (CIP) y de esterilización *in situ* (SIP) mediante métodos generalmente conocidos de la técnica. Por ejemplo, la monitorización de la temperatura en purgadores de vapor. Según este procedimiento, a medida que se admite vapor en los recipientes y se llenan líneas para llevar a cabo la esterilización, se monitoriza la temperatura en los puntos de salida hasta garantizar la eliminación bacteriana. En este punto, pueden cerrarse los sellos y el sistema puede esterilizarse para la utilización posterior. A continuación, los equipos pueden utilizarse asépticamente en un medio de sala no estéril. Los sistemas indicados en la presente memoria pueden comprender además componentes adicionales (p.ej., válvulas, líneas de vapor, drenajes de condensado) para facilitar la esterilización mediante vaporización *in situ*.

15 Puede llevarse a cabo el ensayo de esterilidad de lotes de producto directamente después de la preparación del lote como ensayo de control de calidad final del producto. Los ensayos pueden llevarse a cabo de acuerdo con diversos procedimientos presentes en la Farmacopea US (U.S.P.) y en regulaciones de la FDA.

20 La filtración estéril de todos los fluidos que entran en el sistema de fabricación resulta esencial para un procedimiento aséptico, tal como se contempla en determinadas exposiciones de la presente solicitud. La puntuación de los tamaños de poro de las membranas de filtración es mediante una puntuación nominal que refleja la capacidad de la membrana de retener microorganismos del tamaño representado por cepas específicas, no por la determinación de un tamaño de poro medio y la indicación de la distribución de tamaños.

25 Entre las membranas de filtración esterilizante se incluyen las capaces de retener 100% de un cultivo de 10^7 organismos de una cepa de *Pseudomonas diminuta* (ATTC 19146) por cuadrado cm de superficie de membrana bajo una presión no inferior a 206,8 MPa (30 psi). Dichas membranas de filtración pueden valorarse nominalmente como de 0,22 μm o 0,2 μm , según el fabricante. Las membranas de filtración bacteriana capaces de retener sólo los microorganismos más grandes (incluyendo *Serratia marcescens* (ATTC 14756)) se marcan con una valoración nominal de 0,45 μm . Las membranas de filtración utilizadas en los presentes procedimientos pueden ser del tipo 0,2 μm y pueden utilizarse en todas las líneas que alimentan a partir de tanques de almacenamiento de solución líquida y de gas a recipientes y líneas de transferencia utilizadas en los métodos dados a conocer en la presente memoria.

35 El aparato de procedimiento se esteriliza antes de la utilización y se aísla del medio mediante la utilización de filtros esterilizantes en todas las entradas y salidas del aparato, en donde el aparato incluye el recipiente de producto esterilizado. En la presente exposición, puede producirse producto estéril de una manera aséptica, en un medio no estéril.

Descripción de los dispositivos de la invención y métodos de utilización de los mismos

40 Las presentes exposiciones se describen a continuación en mayor detalle en términos de características y operaciones en referencia a los dibujos adjuntos.

FIG. 1A

45 Una exposición de la presente solicitud es un sistema de flujo continuo para la preparación de formulaciones farmacéuticas. Un ejemplo de dicho sistema de flujo continuo se presenta en la FIG. 1A. La FIG. 1A es un diagrama esquemático de los componentes y subsistemas significativos utilizados en un sistema para la preparación de formulaciones farmacéuticas. Cada uno de los componentes y subsistemas pueden incluirse y operarse como parte del sistema de fabricación más grande o puede, alternativamente, operarse autónomamente de manera continua para llevar a cabo el objetivo de cada subsistema indicado en la presente memoria. Adicionalmente, cada subsistema puede operarse de una manera de flujo continuo utilizando entradas por lotes y generando una producción por lotes.

55 El sistema de fabricación 100 comprende un tanque 5, que puede contener un primer fluido; el primer fluido puede bombearse mediante una bomba de desplazamiento positivo 2 a través de un filtro esterilizante hidrofílico 15 y hacia el interior de un mezclador de alta cizalla 25. El primer fluido puede ser una solución acuosa.

60 El primer fluido puede ser un primer líquido. El primer líquido puede ser una solución acuosa. De manera similar, el tanque 10 puede alimentar un segundo fluido, mediante una bomba de desplazamiento positivo 12 a través de un filtro esterilizante hidrofóbico 20 hacia el interior del mezclador de alta cizalla 25. El segundo fluido puede ser un segundo líquido. El segundo líquido puede ser un solvente orgánico. El mezclador de alta cizalla 25, un intercambiador de calor 30 y línea de entrada asociada 96 y línea de salida 97 comprenden una exposición de un primer subsistema. El primer subsistema puede ser un primer subsistema de emulsificación. El mezclador de alta cizalla 25 puede crear una primera dispersión de partículas acuosas (la «fase discontinua») suspendida en una fase continua orgánica. La primera dispersión puede ser un primer componente. Una mayoría del primer componente a continuación puede alimentarse a partir del mezclador de alta cizalla 25 hacia el interior del intercambiador de calor 30 y el primer componente enfriado puede fluir de vuelta al mezclador de alta cizalla 25. Sin embargo, una parte de la emulsión que sale del mezclador de

alta cizalla 25 puede forzarse hacia una boquilla 75, por ejemplo mediante la adición de solvente orgánico y solución acuosa adicionales al primer subsistema de emulsificación.

5 La emulsión que sale de mezclador de alta cizalla 25 puede transferirse a un aparato de evaporación o subsistema de evaporación. El aparato de evaporación, o subsistema de evaporación, comprende un recipiente de eliminación de solvente 50, boquilla atomizadora 75, entrada de gas 115 y salida de gas 80. La boquilla 75 actúa pulverizando gotas atomizadas del primer componente dentro del recipiente de eliminación de solvente 50. La boquilla 75 puede combinar el primer componente con un fluido de un tanque 60 y pulverizar la mezcla de primer componente/líquido hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente 50 en forma de gotas atomizadas. El fluido del tanque 60 es un líquido.
10 El líquido del tanque 60 es una solución tampón. La solución tampón puede alimentarse mediante una bomba de desplazamiento positivo 22 a partir del tanque 60 a través de un filtro estéril hidrofílico 65 hacia el interior de la boquilla 75. El gas procedente del suministro de gas puede pasarse a través de un regulador de presión 11 y un sistema de filtración de gas esterilizante 35 antes de entrar en la boquilla 75. El gas actúa atomizando la mezcla de primer componente/líquido a medida que sale de la boquilla 75 hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente 50.

15 Puede suministrarse un gas portador al recipiente de eliminación de solvente 50 desde el suministro de gas y entrar en el recipiente de eliminación de solvente a través de la entrada de gas 115. El gas portador puede ser, por ejemplo, gas nitrógeno (o una mezcla de gas nitrógeno/vapor acuoso) o aire despojado de CO₂. La presión del gas portador puede regularse utilizando un regulador de presión 31. El gas portador en primer lugar pasa por un calentador/humidificador 90 y después por un sistema de filtración de gas 45 antes de entrar en el recipiente de eliminación de solvente 50 a través de la entrada de gas 115. El gas portador circula por el recipiente de eliminación de solvente 50 y crea un vórtice de gas intenso que puede facilitar la evaporación del solvente partir de las gotas atomizadas a medida que son pulverizadas hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente 50 desde la boquilla 75. El vórtice de gas puede evitar sustancialmente que las gotas atomizadas salgan de la cámara de eliminación de solvente con el gas portador a través de la salida de gas 80. Con la evaporación del solvente, las gotas atomizadas se vuelven gotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro dentro de una fase acuosa. Las gotas atomizadas pueden ser gotas de mezcla de primer componente/líquido. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pueden encontrarse dentro de una fase acuosa. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pueden ser liposomas multivesiculares. El gas portador y solvente evaporado a continuación puede eliminarse del recipiente de eliminación de solvente 50 a través de la salida de gas 80; a continuación, pueden pasar por un sistema de filtración 55 que comprende un prefiltro y un filtro barrera esterilizante, antes de eliminarse como desecho 95. El prefiltro (no mostrado) puede ser un separador ciclónico de alta eficiencia.

35 El subsistema de evaporación comprende una pluralidad de recipientes de eliminación de solvente, cada uno con una o más boquillas atomizadoras, utilizadas en paralelo para evaporar el solvente de las gotas atomizadas. El subsistema de evaporación comprende una pluralidad de recipientes de eliminación de solvente, tal como un recipiente de eliminación de solvente 50, cada uno con una o más boquillas atomizadoras, tal como la boquilla atomizadora 75, utilizadas en paralelo para evaporar el solvente de las gotas atomizadas. El recipiente de eliminación de solvente puede presentar múltiples boquillas atomizadoras adicionales (no mostradas), tales como 75.

40 Una parte del gas que pasa por el calentador/humidificador 90 puede dirigirse hacia una entrada de gas 110 situada en la tapa del recipiente de eliminación de solvente 50. La entrada de gas 110 permite que el gas entre en el recipiente de eliminación de solvente 50 y circule en la parte superior del recipiente y actúa evitando la acumulación de partículas sobre la tapa.

45 Puede colocarse una boquilla de enjuague de dos fluidos 105 dentro y a través de la tapa del recipiente de eliminación de solvente 50. La boquilla de enjuague 105 puede pulverizar las paredes del recipiente de eliminación de solvente 50. La boquilla de enjuague 105, que recibe una solución tampón procedente de un tanque de solución tampón 66 a través de una bomba 64 y un filtro esterilizante 62, puede pulverizar partículas de solución de enjuague de paredes atomizadas hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente 50. La solución tampón puede ser atomizada por gas que viaja hacia el interior de la boquilla 105 a través de un regulador de presión 21 y un sistema de filtración de gas esterilizante 85. La pulverización de partículas atomizadas de solución de enjuague de paredes hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente 50 puede actuar evitando que las gotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro (FIG. 7, componente 7380) se adhieran a las paredes del recipiente de eliminación de solvente 50 mediante el lavado o enjuague de las partículas de las superficies internas del recipiente 50 y saliendo de un puerto de drenaje 130 en el fondo del recipiente 50.
50
55

60 La eliminación del solvente respecto de las gotas atomizadas proporciona vesículas membranales sintéticas de gran diámetro recubiertas en una cáscara de solución tampón en forma de gotas. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares. A continuación, estas gotas pueden acumularse sobre el fondo del recipiente de eliminación de solvente 50 para formar una suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro en una solución tampón. Esta suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro a continuación puede bombearse mediante una bomba 125 por una línea de salida de recipiente de eliminación de solvente 120 hasta un subsistema opcional 70. Esta suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro puede bombearse mediante una bomba 125 por un sistema de tratamiento térmico continuo 150 antes de entrar en el
65

subsistema opcional 70. La solución tampón puede intercambiarse por, por ejemplo, una solución salina. El subsistema 70 puede ser una unidad de concentración o una serie de unidades de concentración que funcionan en modo por lotes o en modo continuo. Las unidades de concentración pueden operarse en modo continuo. Pueden concentrarse las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro y la suspensión resultante concentrarse mediante el procedimiento. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

Uno o más componentes del sistema de fabricación 100 pueden omitirse del sistema.

FIG. 1B

El sistema de preparación 100 comprende además un controlador de flujo másico 13, un controlador de flujo másico 23, un controlador de flujo másico 33, un indicador de flujo rotómetro 57, un calentador 93, un generador de vapor 40 y una bomba dosificadora 6, tal como se muestran en la FIG. 1B. Cada uno de los componentes y subsistemas pueden incluirse y operarse como parte del sistema de fabricación más grande o puede, alternativamente, operarse autónomamente de manera continua para llevar a cabo el objetivo de cada subsistema indicado en la presente memoria. Adicionalmente, cada subsistema puede operarse de una manera de flujo continuo utilizando entradas por lotes y generando una producción por lotes.

Los controladores de flujo másico 13, 23 y 33 miden, indican y controlan el suministro de flujo de gas a los aparatos asociados. El indicador de flujo rotómetro 57 mide e indica el gas de flujo a la boquilla de protección de tapa (FIG. 1A 110, 7430). El generador de vapor 40 permite una humidificación exacta del gas portador. La bomba dosificadora 6 permite un control preciso del vapor de agua generado mediante el generador de vapor 40.

FIG. 1C

Una exposición de la presente solicitud incluye un sistema de tratamiento térmico continuo La FIG. 1C proporciona un esquema de un ejemplo de un sistema de tratamiento térmico continuo 150. La suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro puede bombearse a partir del recipiente de eliminación de solvente (FIG. 1A, componente 50) que fluye por una línea de alimentación 120 (también observada en la FIG. 1A, componente 120), hasta el sistema de tratamiento térmico continuo 150 antes de entrar en un subsistema (FIG. 1A, componente 70).

El sistema de tratamiento térmico continuo comprende un tanque de temperatura controlada 151, opcionalmente una camisa de control de la temperatura (no mostrado), un tanque presurizado 160, un tubo en espiral de retención 156 y una fuente de nitrógeno 157, tal como se muestra en la FIG. 1C. Cada uno de los componentes y subsistemas pueden incluirse y operarse como parte del sistema de fabricación más grande o puede, alternativamente, operarse autónomamente de manera continua para llevar a cabo el objetivo de cada subsistema indicado en la presente memoria. Adicionalmente, cada subsistema puede operarse de una manera de flujo continuo utilizando entradas por lotes y generando una producción por lotes.

Una parte de la suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro puede bombearse mediante una bomba (FIG. 1A, componente 125) por la línea de alimentación 120 hacia el interior de un recipiente de mezcla 180, por ejemplo, un mezclador estático en línea. La suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro, que fluye por la línea 120, puede entrar en contacto con una solución del tanque 151 antes de fluir por una línea 155 hacia el interior del recipiente de mezcla 180. La suspensión que alimenta el recipiente de mezcla 180 por la línea 120, fluye a un caudal de 165 ml/min y la solución por la línea 150 fluye a un caudal de 247,5 ml/min. La solución puede alimentarse por una línea 152 mediante una bomba 153, pasando la solución en primer lugar por un filtro estéril hidrofílico 154 a razón de 1,5 l por cada 1 l de suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro añadidas al recipiente de mezcla 180. El tanque 151 es de temperatura controlada. La solución del tanque 151 es una solución de dextrosa. La solución de dextrosa se calienta a aproximadamente 98°C en el tanque de temperatura controlada 151. La mezcla de suspensión/dextrosa fluye por el tubo en espiral de retención 156. El tubo en espiral de retención 156 retiene la mezcla de suspensión/dextrosa durante un tiempo de tratamiento especificado. El tiempo de tratamiento es de entre 10 segundos y 30 segundos. La mezcla de suspensión/dextrosa se calienta continuamente durante 30 segundos hasta una temperatura igual o superior a 60°C. El tubo en espiral de retención 156 presenta un volumen de 206 ml.

La mezcla de suspensión/dextrosa puede salir del tubo en espiral de retención 156 para entrar en un recipiente de retenido 168. Puede alimentarse una solución a partir del tanque 160 hacia el interior del recipiente de retenido 168 por una línea 164, pasando la solución en primer lugar por una válvula manual 162 y un filtro hidrofílico esterilizante 163 a razón de 1,4 l por cada 1 l de mezcla de suspensión/dextrosa añadida al recipiente de retenido 168. La solución fluye por la línea 164 a un caudal de 578 ml/min. El tanque 160 es de temperatura controlada. El tanque de temperatura controlada está presurizado. El tanque 160 está presurizado con la fuente de nitrógeno 157 por una línea 158 y una válvula manual 159. La solución es una solución salina. La solución salina es una solución salina fría. El recipiente de retenido 168 está termostatizado o enfriado.

Una parte de la mezcla de suspensión/dextrosa en el recipiente de retenido 168 puede bombearse mediante una

bomba 171 por un módulo de filtración de flujo cruzado (flujo tangencial) 167. El permeado puede aspirarse por una línea de permeado 173 (que pasa por un filtro hidrofílico esterilizante 172 y una válvula manual 174), en el que, para cada volumen de mezcla de suspensión/dextrosa añadido al recipiente de retenido 168, puede eliminarse y desecharse un volumen. El retenido del módulo de filtración 167 puede circularse de vuelta al interior del recipiente de retenido 168 mediante una línea de retenido 166. Para cada volumen de mezcla de suspensión/dextrosa añadido al recipiente de retenido 168, puede extraerse un volumen del líquido del recipiente de retenido 168 por una línea de alimentación 169 y una bomba dosificadora 170 para el procesado adicional por un subsistema (tal como se observa en la FIG. 1A, componente 70; sistemas de la FIG. 8, FIG. 10 y la FIG. 11). La suspensión puede fluir por la bomba 170 a un caudal de 490 ml/min.

Los filtros 154, 163 y 172 son filtros hidrofílicos esterilizantes. Los filtros, 161 y 176, son filtros de venteo de gas hidrofóbicos esterilizantes utilizados en los recipientes y alimentados por las líneas de gas 165 y 175, respectivamente.

FIG. 2

Una exposición de la presente solicitud incluye un sistema de emulsificación, el procedimiento de utilización del sistema y los productos de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro preparadas mediante el procedimiento. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pueden ser liposomas multivesiculares. La FIG. 2 proporciona un esquema de un ejemplo de un sistema de emulsificación de flujo continuo 210. El sistema de emulsificación 210 incluye un mezclador de alta cizalla 2130 y un intercambiador de calor 2170. El mezclador de alta cizalla 2130 puede utilizarse para preparar un primer componente. El mezclador de alta cizalla 2130 utilizado en una exposición es el mezclador de alta cizalla Ross HSM-703XS-20 Sanitary fabricado por Charles Ross & Son Company of Hauppauge, NY. El cabezal del mezclador de alta cizalla 2130 puede conectarse con una línea de entrada acuosa 2120. El cabezal del mezclador de alta cizalla 2130 puede alimentarse con una solución acuosa por la línea de entrada acuosa 2120. El cabezal del mezclador de alta cizalla 2130 puede conectarse con una línea de recirculación 2125. El mezclador de alta cizalla 2130 puede alimentarse con una emulsión recirculada por la línea de recirculación 2125. La emulsión recirculada contiene gotas acuosas ya rotas dispersadas en una solución orgánica continua.

La solución acuosa puede almacenarse en un tanque (FIG. 1A, componente 10) y pasarse por un filtro de esterilización de líquido (FIG. 1A, componente 20) incorporado en la línea de entrada acuosa 2120 antes de entrar en el mezclador de alta cizalla 2130 a diversos caudales volumétricos. Los mezcladores de alta cizalla se encuentran disponibles para administrar caudales volumétricos de entre 1 ml/minuto y 4.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 100 ml/minuto y preferentemente de entre 15 ml/minuto y 50 ml/minuto. La línea de entrada acuosa 2120 puede configurarse para funcionar coaxialmente por una parte de la línea de recirculación 2125. El intervalo de caudales volumétricos resulta apropiado al contemplar la utilización de una boquilla atomizadora u opcionalmente múltiples boquillas atomizadoras.

La solución acuosa puede inyectarse por el centro de un estator dentro de cabezal del mezclador de alta cizalla 2130 hacia el centro de un rotor rotatorio (no mostrado) también situado dentro del cabezal del mezclador de alta cizalla 2130. A medida que la fase acuosa pasa entre el rotor y el estator, dentro del cabezal del mezclador de alta cizalla 2130, es rota por los dientes del rotor y los dientes del estator en gotas acuosas. Las gotas acuosas rotas se vuelven parte de una corriente fluyente de la emulsión recirculada, que a su vez puede alimentarse de vuelta al interior del mezclador de alta cizalla por la línea de recirculación 2125. La solución acuosa y emulsión recirculada combinadas pueden pasar por huecos de cuchilla de corte (no mostrados) en el cabezal del mezclador de alta cizalla 2130 a medida que viaja desde el centro hacia el exterior del rotor. De media, se recirculan gotas acuosas aproximadamente 100 veces por el sistema de emulsificación 210 y mediante ese procedimiento, las gotas acuosas son cortadas aproximadamente 1.300 veces por los huecos de cuchilla de corte (no mostrados).

La emulsión resultante sale del cabezal del mezclador de alta cizalla 2130 por una línea de salida 2150, con gotas acuosas dispersadas en la fase continua orgánica, viajando a un caudal volumétrico de entre 1 l/minuto y 500 l/minuto, de entre 5 l/minuto y 100 l/minuto y preferentemente de entre 10 l/minuto y 50 l/minuto. La parte principal de la emulsión que sale del mezclador de alta cizalla 2130, entre aproximadamente 50% y 99,99%, entre 70% y 99,9%, y preferentemente entre 80% y 99,9%, se pasa por el intercambiador de calor 2170 para enfriar la emulsión que ha sido calentada por el procedimiento mecánico de corte del mezclador de alta cizalla 2130. Además, una parte más pequeña de la emulsión recirculante, aproximadamente entre 1 ml/minuto y 8.000 ml/minuto, entre 10 ml/minuto y 2.000ml/minuto, entre 20 ml/minuto y 200 ml/minuto, y preferentemente entre 40 ml/minuto y 100 ml/minuto, viaja desde el mezclador de alta cizalla 2130 por una línea de alimentación de boquilla 2180 a una boquilla para la utilización en la generación de gotas atomizadas de primer componente/tampón. El intervalo de caudales volumétricos resulta apropiado al contemplar la utilización de una boquilla atomizadora u opcionalmente múltiples boquillas atomizadoras. El intercambiador de calor 2170 puede comprender una serie de espirales circundadas por solución circulante. La solución circulante puede encontrarse a una temperatura de entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 30°C. La solución circulante puede ser una solución de glicol/agua. La solución de glicol/agua puede encontrarse a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C. El intercambiador de calor 2170 comprende una serie de espirales circundadas por solución circulante de glicol/agua a 5°C. La solución circulante de glicol/agua puede alimentarse al intercambiador de calor 2170 por una línea de entrada 2110 y una línea de salida 2105. La

emulsión viaja por las espirales del intercambiador de calor, siendo enfriada por la solución de glicol/agua, y sale del intercambiador de calor por una salida de intercambiador de calor 2175. La salida del intercambiador de calor 2175 puede transportar la solución enfriada de vuelta a la línea de recirculación 2125 para la mezcla adicional con fase acuosa añadida y solución orgánica añadida. El mezclador de alta cizalla 2130 puede actuar como una bomba centrífuga de alto volumen para impulsar un caudal volumétrico elevado a través del intercambiador de calor y en torno al buble de recirculación, de vuelta al cabezal del mezclador de alta cizalla 2130.

Unido a la línea de recirculación 215 hay una línea de entrada de solución orgánica 2160, que puede utilizarse para reponer la solución orgánica en el sistema de emulsificación 210 según la cantidad volumétrica de solución orgánica alimentada en el primer componente a la línea de alimentación de boquilla 2180. La solución orgánica puede almacenarse en un tanque (no mostrado) y fluye a un caudal volumétrico de entre 1 ml/minuto y 4.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 100 ml/minuto, y preferentemente de entre 20 ml/minuto y 50 ml/minuto. El intervalo de caudales volumétricos resulta apropiado al contemplar la utilización de una boquilla atomizadora u opcionalmente múltiples boquillas atomizadoras. La solución orgánica fluye por un filtro de esterilización de líquido (mostrado en la FIG. 1A y FIG. 1B, componente 15) unido a la línea de entrada orgánica 2160 antes de entrar en la línea de recirculación 2125 y en el mezclador de alta cizalla 2130. El caudal volumétrico de la solución orgánica añadida por la línea de entrada 2160 puede ser igual al caudal volumétrico de solución acuosa añadida al mezclador de alta cizalla 2130 por la línea de entrada acuosa 2120. Es decir, los caudales volumétricos de los líquidos añadidos se encuentran en una proporción 1:1. En estado estable, debido a que son fluidos incompresibles y el sistema de tuberías descrito en la presente memoria es no expandible, el caudal del primer componente que viaja hasta la boquilla por la línea de alimentación de boquilla 2180 es igual a la suma de los caudales de solución orgánica que se repone en el sistema de emulsificación 210 por la línea de entrada de fase orgánica 2160 y la solución acuosa que se repone en el sistema de emulsificación 210 por la línea de entrada acuosa 2120

El sistema de emulsificación se utiliza autónomamente para preparar LMV, donde el primer componente se recoge en un recipiente y se procesa adicionalmente para preparar la segunda emulsión. A continuación, se burbujea la segunda emulsión y se filtra en un modo por lotes tal como se indica en el documento nº WO99/13865.

El sistema de emulsificación se utiliza autónomamente para producir emulsiones comunes de triglicéridos (aceites vegetales) y surfactantes (Tween-20, Pluronic F-66, lecitina de huevo) y agua con aditivos comunes (aromas, sabores). En una exposición adicional, se prepara una loción cosmética con un triglicérido como la fase discontinua (emulsión de aceite en agua). El sistema de emulsificación produce pomadas, cremas y ungüentos, con el triglicérido como la fase continua. Adicionalmente, en el sistema de emulsificación se utiliza una emulsión de triglicéridos en agua con yema de huevo como el surfactante para producir un tipo de mayonesa comestible.

FIG. 3A-6

Boquillas atomizadoras, los procedimientos para utilizarlas, así como los productos de LMV, se presentan en la FIG. 3A-6 y se describen en la presente memoria.

FIG. 3A

La FIG. 3A es una vista parcial esquemática de una boquilla atomizadora 310, que proporciona una vista de una sección transversal de la parte inferior de la boquilla atomizadora que incluye una cámara de contacto de fluidos 3125. La cámara de contacto de fluidos 3125 es cónicamente decreciente desde el fondo de un conducto de fluidos interno 3165 hasta una punta cilíndrica 3145. La cámara de contacto de fluidos 3125 está circundada anularmente por una cámara de gas anular (un tercer conducto de fluido) 3135 que se estrecha formando un orificio de gas anular 3150. La parte inferior de la punta cilíndrica 3145 está circundada anular y concéntricamente por el orificio de gas anular 3150.

Un primer fluido 3115 puede viajar a un caudal volumétrico de entre 2 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 500 ml/minuto, de entre 20 ml/minuto y 100 ml/minuto, y preferentemente de entre 50 ml/minuto y 100 ml/minuto por un conducto de fluidos interno (aguja central) 3165. El primer fluido 3115 es una emulsión. El primer fluido sale del fondo 3163 del conducto interno de fluido 3165 y entra en la cámara de contacto de fluidos 3125, en donde el primer fluido 3115 entra en comunicación física con un segundo fluido 3120. El segundo fluido 3120 es una solución tampón. El segundo fluido 3120 viaja a un caudal volumétrico de entre 2 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 500 ml/minuto, de entre 20 ml/minuto y 100 ml/minuto, y pre de entre 50 ml/minuto y 100 ml/minuto, por el conducto de fluido externo 3123, que circunda anularmente el conducto interno de fluido 3165 (tal como se observa desde la vista en perspectiva hacia abajo b y se muestra en la FIG. 3B), para alcanzar la cámara de contacto de fluidos 3125. Los caudales de la boquilla atomizadora anteriores son para una única boquilla atomizadora. El primer fluido 3115 forma un núcleo cilíndrico que viaja por la cámara de contacto de fluidos 3125, ahora en comunicación física con el segundo fluido 3120 y circundado anularmente por el mismo. El primer fluido y el segundo fluido son inmiscibles. El primer fluido y el segundo fluido pueden ser poco miscibles. La inmiscibilidad entre el segundo fluido 3120 y el primer fluido 3115, y la velocidad del segundo fluido 3120 y del primer fluido 3115 causan que el segundo fluido 3120 forme una cáscara en torno al núcleo de primer fluido 3115. El primer fluido 3115 es una emulsión y el segundo fluido 3120 es una solución tampón.

- El diámetro de la cámara de contacto de fluidos 3125 puede estrecharse cónicamente hacia la unión con la punta cilíndrica 3145. A medida que el primer fluido 3115 viaje por la cámara de contacto de fluidos decreciente 3125 y hacia el interior de la punta cilíndrica 3145, se reduce correspondientemente el diámetro del núcleo de primer fluido 3115.
- 5 De manera similar, el segundo fluido 3120 puede restringirse para crear una cáscara anular concéntrica más delgada en torno al núcleo de primer fluido 3115. Como resultado de la reducción del diámetro de la cámara de contacto de fluidos 3125 y el paso de los fluidos por la punta cilíndrica 315, se incrementan las velocidades del primer fluido 3115 y del segundo fluido 3120. El primer fluido 3115 es una emulsión y el segundo fluido 3120 es una solución tampón.
- 10 La FIG. 3C muestra una vista en sección transversal ampliada del primer fluido y el segundo fluido en la punta cilíndrica 3145. La proporción de diámetros del primer fluido al segundo fluido en la punta de la boquilla puede ser igual a la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 3165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 3123. La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en la punta de la boquilla puede ser mayor que la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 3165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 3123.
- 15 La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en la punta de la boquilla puede ser inferior a la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 3165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 3123.
- 20 La FIG. 3D muestra una vista en sección transversal ampliada del primer fluido y el segundo fluido en una gota 3155. La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en una gota 3155 puede ser igual a la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 3165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 3123. La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en una gota 3155 puede ser mayor que la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 3165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 3123. La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en una gota 3155 puede ser inferior a la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 3165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 3123.
- 25 La boquilla 310 comprende un canal de entrada e gas 3130 que suministra un gas 3140. El caudal volumétrico del gas puede ser de entre 30 l/minuto y 1.000 l/minuto, de entre 30 l/minuto y 500 l/minuto, de entre 20 l/minuto y 200 l/minuto, y preferentemente de entre 25 l/minuto y 100 l/minuto y a una presión de entre 5 psig y 1.000 psig, de entre 10 psig y 250 psig, de entre 20 psig y 150 psig, y preferentemente de entre 40 psig y 120 psig a una cámara de gas anular 3135. Los caudales de la boquilla atomizadora anteriores son para una única boquilla atomizadora. Antes de alcanzar la boquilla 310, el gas 3140 puede pasarse por un sistema de filtración de gases (no mostrado) que comprende un esterilizador de gas hidrofóbico (tal como se observa en la FIG. 1A y la FIG. 1b, componente 35). La pared de la cámara de contacto de fluidos 3125 proporciona una barrera entre la cámara de gas anular 3135 y la cámara de contacto de fluidos 3125, de manera que no hay contacto físico entre los fluidos en la cámara de contacto de fluidos 3125 y el gas 3140 en la cámara de gas anular 3135. La salida de la punta cilíndrica 3145 y la salida del orificio de gas anular 3150 pueden estar al mismo nivel, de manera que el segundo fluido 3120 no entra en contacto con el gas 3140 antes de que el gas 3140 salga de la boquilla atomizadora 310. La punta cilíndrica 3145 se extiende a un nivel inferior al orificio de gas anular 3150. La punta cilíndrica 3145 está ligeramente hundida dentro del orificio de gas anular 3150, de manera que el gas 3140 entra en comunicación física con el segundo fluido 3120 antes de que el segundo fluido salga totalmente por la boquilla 310.
- 30 A medida que el gas 3140 pasa por el orificio de gas anular 3150 y sale por la boquilla atomizadora 310, entra en comunicación física con el segundo fluido 3120 y actúa cortando la corriente del segundo fluido 3120 y el primer fluido 3115 en múltiples gotas atomizadas 3155 constituidas de un núcleo de primer fluido 3115 y una cáscara de segundo fluido 3120. Esta configuración de boquilla de tres fluidos puede conseguirse mejor en el caso de que las superficies transversales del conducto de fluido interno 3165 y el camino del segundo fluido dentro de la cámara de contacto de fluidos 3125 se seleccionen de manera que las velocidades del primer fluido 3115 y del segundo fluido 3120 sean aproximadamente iguales a la salida del conducto interno 3163.
- 35 La boquilla atomizadora 310 puede configurarse para producir vesículas membranales sintéticas de diámetro muy elevado (es decir, vesículas que encapsulan una gran cantidad de un agente terapéutico). Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro pueden ser vesículas unilamelares o vesículas multilamelares o esferas de polímero que encapsulan un líquido que comprende un agente terapéutico. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares. El primer fluido 3115 puede ser una fase acuosa (o líquido hidrofílico similar) que contiene el agente terapéutico y el segundo fluido 3120 puede ser una fase orgánica que comprende fosfolípidos u otro material encapsulante, p.ej., un polímero o PLGA (ácido poli(láctico-co-glicólico), polímero biocompatible y degradable *in vivo*) o una cera. El gas 3140 se combina con una fase acuosa y una fase orgánica, proporcionando una gota de fase acuosa dentro de una gota de fase orgánica, que puede utilizarse, por ejemplo, para formar vesículas unilamelares o vesículas multilamelares. El tamaño de la gota de fase acuosa interna puede presentar un diámetro medio de por lo menos aproximadamente 0,5 μm , 1 μm , 5 μm , 10 μm , 15 μm , 20 μm , 50 μm , o un diámetro comprendido en un intervalo definido por cualquiera de dos de los valores anteriores. El solvente orgánico puede eliminarse mediante la utilización de un sistema normal de secado por pulverización. El solvente orgánico puede eliminarse mediante la utilización de una cámara de eliminación de solvente tal como la descrita en la FIG. 7.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

- La boquilla 310 puede comprender un conducto de fluido externo adicional (no mostrado), que circunda anularmente el conducto interno 3165, proporcionando una boquilla atomizadora de cuatro fluidos, tal como se muestra en las FIGS. 3E-3L. El conducto que circunda anularmente el conducto interno 3165 puede incluir una fase acuosa adecuada como medio de suspensión. La boquilla puede operarse para producir una emulsión en la que un núcleo de fármaco acuoso puede circundarse con fosfolípidos en un solvente volátil que, a su vez, están circundados por otra fase acuosa, que puede utilizarse, por ejemplo, para formar vesículas unilamelares o vesículas multilamelares. Las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro inicialmente presentarán una superficie externa hidrofóbica.
- La boquilla 310 puede omitir el conducto 3123 con el fin de proporcionar una boquilla de dos fluidos (no mostrada). Los dos fluidos son un líquido y un gas. La boquilla de dos fluidos (no mostrada) puede utilizarse para pulverizar un primer componente hacia el interior de la cámara de eliminación de solvente de la invención, tal como la descrita en la FIG. 7. El solvente orgánico puede eliminarse poniendo en contacto el primer componente con un gas inerte con el fin de crear la LMV. El exceso de fosfolípidos puede utilizarse en el primer componente para crear la LMV que presenta un recubrimiento de fosfolípidos que inicialmente presenta una superficie hidrofóbica y puede desprenderse parcialmente para proporcionar un LMV con una superficie hidrofílica.

FIG. 3E a FIG. 3L.

- Pueden producirse liposomas con elevados porcentajes de incorporación (especialmente importante para agentes activos caros) con una boquilla atomizadora de cuatro fluidos 320, tal como se ilustra en las FIGS. 3E a FIG. 3L. Un primer fluido 3115 puede ser un fluido que comprende un agente activo acuoso, mientras que un segundo fluido 3170 puede ser un solvente volátil que comprende una solución de lípido, en el que el segundo fluido 3170 forma una membrana, mientras que un tercer fluido 3120 puede ser un tampón de suspensión. Sin la capa externa de tampón de suspensión, los lípidos se encontrarían con sus regiones hidrofóbicas orientadas hacia el gas hidrofóbico. La boquilla de cuatro fluidos ensambla la membrana externa de manera que evita la agregación. La incorporación del agente activo es elevada debido a que el fluido de agente fluido puede circundarse con el solvente formador de capa de lípido 3170. Las concentraciones pequeñas de lípidos en 3170 pueden proporcionar por lo menos una bicapa. Concentraciones más elevadas de lípido en el segundo fluido pueden proporcionar liposomas que comprenden un número grande de bicapas. Pueden prepararse liposomas estructuralmente fuertes y estables utilizando fosfolípidos saturados de empaquetamiento estrecho con una temperatura de transición elevada a medida que se depositan a partir de un solución de solvente e evaporación y no deben formarse en soluciones acuosas como en los procedimientos convencionales de liposomas.
- En el caso de que el primer núcleo de fluido 3115 sea el primer componente que no presenta ningún lípido que pueda interactuar con el agente activo (p.ej., un lípido con carga como DPPG) y 3170 sea un solvente volátil (podría ser el mismo o uno diferente al utilizado en el primer componente) y 3120 sea un tampón de suspensión, los LMV presentan diferentes lípidos sobre el exterior. Estos lípidos exteriores (de 3170) pueden estar altamente cargados para ser estables o ser saturados de cadena larga para ser resistentes mecánicamente. Los lípidos pueden aplicarse sobre los LMV como 1 o 2 bicapas o, en el caso de que la concentración de lípidos en 3170 sea elevada, pueden aplicarse como múltiples bicapas gruesas mecánicamente robustas (no llevado a cabo anteriormente) a fin de incrementar la estabilidad de los LMV y proporcionar una liberación de agente activo más lenta y prolongada. En el caso de que también se añaden polímeros (p.ej., PLGA) a 3120 (con/sin lípidos), podría formarse un esqueleto de polímero circundando los LMV, estabilizándolos adicionalmente física y químicamente. En el caso de que la capa de polímero sea suficientemente fuerte, permitiría la liofilización de los LMV y que resulten estables durante tiempos muy prolongados a temperatura ambiente.

- La FIG. 3E es una vista en sección transversal parcial esquemática de una boquilla atomizadora de cuatro fluidos 320 que comprende un primer conducto de fluido interno (aguja central) 3165, un segundo conducto interno 3175, un conducto externo 3123, un canal de introducción de gas 3130, una cámara de gas anular (un cuarto conducto de fluido) 3135, una cámara de contacto de primer fluido 3125, una segunda cámara de contacto de fluidos 3137 y un orificio de gas anular 3150. La cámara de contacto del primer fluido 3137 es cónicamente decreciente desde el fondo del primer conducto de fluido interno 3165 y el orificio de salida 3147 del segundo conducto de fluido interno 3175. La segunda cámara de contacto de fluidos 3137 es cónicamente decreciente desde el orificio de salida 3147 del segundo conducto de fluido interno 3175 hasta una punta cilíndrica 3145. El orificio de salida 3147 del segundo conducto de fluido interno 3175 puede encontrarse entre el orificio de salida del primer conducto de fluido interno 3163 y la punta cilíndrica 3145.

- La segunda cámara de contacto de fluidos permite que el primer y segundo fluidos contacten con el tercer fluido 3120 durante un tiempo más corto que la boquilla indicada en la FIG. 3I. La boquilla atomizadora de cuatro fluidos 320 ilustrada en la FIG. 3E puede manipular caudales más elevados que la boquilla de la cámara de contacto de fluidos indicada en las FIGS. 3I a 3L debido a menores inestabilidades del flujo. La primera y segunda cámaras de contacto de fluidos son conos de extrusión hidráulica.

- La segunda cámara de contacto de fluidos 3137 está circundada anularmente por la cámara de gas anular 3135 que

se estrecha formando un orificio de gas anular 3150. La parte de orificio de salida de la punta cilíndrica 3145 está circundada anular y concéntricamente por el orificio de gas anular 3150.

5 Un primer fluido 3115 puede viajar a un caudal volumétrico de entre 2 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 500 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 100 ml/minuto, y preferentemente de entre 50 ml/minuto y 100 ml/minuto por el primer conducto de fluidos interno 3165. El primer fluido sale del orificio de salida 3163 del primer conducto interno de fluido 3165 y entra en la primera cámara de contacto de fluidos 3125, en donde el primer fluido 3115 entra en comunicación física con el segundo fluido 3170. El segundo fluido 3170 puede viajar a un caudal volumétrico de entre 2 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 500 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 100 ml/minuto, y preferentemente de entre 50 ml/minuto y 100 ml/minuto por un segundo conducto de fluidos interno 3175. El primer fluido 3115 es una emulsión sin ningún lípido que pueda interactuar con el agente activo (p.ej., sin lípido con carga, tal como DPPG).

10 El segundo fluido 3170 es un solvente volátil que comprende una solución de lípido (puede ser igual o diferente al utilizado en el primer componente).

15 El primer fluido 3115 viaja por la primera cámara de contacto de fluidos 3125 circundado por el segundo fluido 3170. El primer fluido 3115 y el segundo fluido 3170 continúa por la primera cámara de contacto de fluidos 3125 hacia el interior de la segunda cámara de contacto de fluidos 3137. El segundo fluido 3170 forma una cáscara en torno al núcleo de primer fluido 3115.

20 El primer y segundo fluidos pueden viajar a un caudal volumétrico de entre 2 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 500 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 100 ml/minuto, y preferentemente de entre 50 ml/minuto y 100 ml/minuto por el segundo conducto de fluidos interno 3175. El primer y segundo fluidos salen del orificio de salida 3147 del segundo conducto interno 3175 y entran en la segunda cámara de contacto de fluidos 3137, en donde el primer y segundo fluidos entran en comunicación física con un tercer fluido 3120. El tercer fluido 3120 es una solución tampón. El tercer fluido 3120 viaja a un caudal volumétrico de entre 2 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 500 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 100 ml/minuto, y preferentemente de entre 50 ml/minuto y 100 ml/minuto, por un conducto de fluido externo 3123, que circunda anularmente el primer conducto de fluido interno 3165 y el segundo conducto interno 3175 (tal como se observa en la vista en perspectiva hacia abajo F y se muestra en la FIG. 3F). El primer, segundo y tercer fluidos salen del orificio de salida 3145 de la segunda cámara de contacto de fluidos 3137. El tercer fluido 3120 forma una cáscara en torno al primer y segundo fluidos.

35 El diámetro de la primera cámara de contacto de fluidos 3125 puede estrecharse cónicamente a medida que se acerca al orificio de salida 3163 del primer conducto de fluidos interno 3165. A medida que el primer fluido 3115 viaje por la primera cámara de contacto de fluidos decreciente 3125 y hacia el orificio de salida 3147 del segundo conducto de fluido 3175, el diámetro del núcleo de primer fluido 3115 se reduce correspondientemente. De manera similar, el segundo fluido 3170 puede restringirse para crear una cáscara anular concéntrica más delgada en torno al núcleo de primer fluido 3115. Como resultado de la reducción del diámetro de la primera cámara de contacto de fluidos 3125 y el paso de los fluidos por el orificio de salida 3147 del segundo conducto de fluidos 3175, se incrementan las velocidades del primer fluido 3115 y del segundo fluido 3170.

40 El diámetro de la segunda cámara de contacto de fluidos 3125 puede estrecharse cónicamente al unirse con la punta cilíndrica 3145. A medida que el núcleo de primer fluido 3115 y el segundo fluido 3120 viajan por la segunda cámara de contacto de fluidos 3125 hacia el interior de la punta cilíndrica 3145, pueden reducirse adicionalmente de manera correspondiente el diámetro del núcleo de primer fluido 3115, el segundo fluido 3120 y el tercer fluido 3170. De manera similar, el tercer fluido 3170 puede restringirse para crear una cáscara anular concéntrica más delgada en torno al núcleo de primer fluido 3115 y a la cáscara de segundo fluido 3120. Los liposomas multivesiculares se recubren con lípidos sobre el exterior que son diferentes de los lípidos en el interior. La boquilla de cuatro fluidos ilustrada en la FIG. 3E y en la FIG. 3I podría utilizarse para preparar liposomas multivesiculares recubiertos con una capa adicional de polímero POLGA o un fosfolípido altamente cargado diferente del fosfolípido de la membrana interna. Estos liposomas multivesiculares se recubren con una capa adicional de polímero o fosfolípido o una combinación de los mismos.

45 La boquilla atomizadora de cuatro fluidos 320 comprende un canal de entrada de gas 3130 que suministra un gas 3140. El caudal volumétrico del gas puede ser de entre 30 l/minuto y 1.000 l/minuto, de entre 30 l/minuto y 500 l/minuto, de entre 20 l/minuto y 200 l/minuto, y preferentemente de entre 25 l/minuto y 100 l/minuto y a una presión de entre 5 psig y 1.000 psig, de entre 10 psig y 250 psig, de entre 20 psig y 150 psig, y preferentemente de entre 50 psig y 120 psig a una cámara de gas anular 3135. Los caudales de la boquilla atomizadora anteriores son para una única boquilla atomizadora. Antes de alcanzar la boquilla 320, el gas 3140 puede pasarse por un sistema de filtración de gases (no mostrado) que comprende un esterilizador de gas hidrofóbico (tal como se observa en la FIG. 1A y en la FIG. 1A, componente 35). La salida de la punta cilíndrica 3145 y la salida del orificio de salida 3147 de la primera segunda cámara de contacto 3137 presentan el mismo diámetro. El diámetro de la salida de la punta cilíndrica 3145 es mayor que el diámetro de la salida del orificio de salida 3147 de la segunda cámara de contacto de fluidos 3137. El diámetro de la salida de la punta cilíndrica 3145 es inferior al diámetro del orificio de salida 3147 de la segunda cámara de contacto de fluidos 3137.

La FIG. 3G muestra una vista en sección transversal ampliada del primer fluido, el segundo fluido y el tercer fluido en la punta cilíndrica 3145.

5 La FIG. 3H muestra una vista en sección transversal ampliada del primer fluido, segundo fluido y tercer fluido en una gota 3255.

FIG. 3I

10 La FIG. 3I es una vista en sección transversal parcial esquemática de una boquilla atomizadora de cuatro fluidos 320 que comprende un primer conducto de fluido interno 3165, un segundo conducto interno 3175, un conducto externo 3123, una cámara de contacto de fluidos 3125, un canal de introducción de gas 3130, una cámara anular de gas (un cuarto conducto de fluido) 3135 y un orificio de gas anular 3150. La cámara de contacto de fluidos 3125 es cónicamente decreciente desde el orificio de salida 3173 del conducto de fluido externo 3123 hasta una punta cilíndrica 3145.

15 La cámara de contacto de fluidos 3125 está circundada anularmente por la cámara de gas anular 3135 que se estrecha formando un orificio de gas anular 3150. La parte inferior de la punta cilíndrica 3145 está circundada anular y concéntricamente por el orificio de gas anular 3150.

20 Un primer fluido 3115 puede viajar a un caudal volumétrico de entre 2 ml/minuto y 1.000 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 500 ml/minuto, de entre 10 ml/minuto y 100 ml/minuto, y preferentemente de entre 50 ml/minuto y 100 ml/minuto por el primer conducto de fluidos interno 3165. El primer fluido 3115 es una emulsión. El primer fluido sale del fondo 3163 del primer conducto interno de fluido 3165 y entra en la cámara de contacto de fluidos 3125, en donde el primer fluido 3115 entra en comunicación física con un segundo fluido 3170. El segundo fluido 3170 sale del fondo 3173 del segundo conducto interno 3175 y entra en la cámara de contacto de fluidos 3125, en donde el segundo fluido 3170 entra en comunicación física con el primer fluido 3115 y un tercer fluido 3170. El primer fluido 3115 en el primer conducto interno de fluido 3165 está circundado anularmente por el segundo fluido 3170 en el segundo conducto interno 3175 que está circundado anularmente por el tercer fluido 3120 en el conducto externo 3123 (tal como se observa desde la vista en perspectiva hacia abajo J y se muestra en la FIG. 3J).

30 El primer fluido 3115 viaja por la primera cámara de contacto de fluidos 3125 circundado por el segundo fluido 3170, que está circundado por el tercer fluido 3120. El segundo fluido 3170 forma una cáscara en torno al primer fluido 3115 y el tercer fluido 3120 forma una cáscara en torno al primer y segundo fluidos.

35 El diámetro de la cámara de contacto de fluidos 3125 puede estrecharse cónicamente hacia la unión con la punta cilíndrica 3145. A medida que el primer fluido 3115 viaje por la primera cámara de contacto de fluidos decreciente 3125 y hacia la punta cilíndrica 3145, se reduce correspondientemente el diámetro del núcleo de primer fluido 3115. El segundo fluido 3170 puede restringirse para crear una cáscara anular concéntrica más delgada en torno al núcleo de primer fluido 3115. El tercer fluido 3120 puede restringirse para crear una cáscara anular concéntrica más delgada en torno al núcleo de primer fluido 3115 y el segundo fluido anular concéntrico 3170. Como resultado de la reducción del diámetro de la primera cámara de contacto de fluidos 3125 y el paso de los fluidos por la punta cilíndrica 3145, pueden incrementarse las velocidades del primer fluido 3115, segundo fluido 3170 y tercer fluido 3120.

45 La boquilla atomizadora de cuatro fluidos 320 comprende un canal de entrada de gas 3130 que suministra un gas 3140. El caudal volumétrico del gas puede ser de entre 30 l/minuto y 1.000 l/minuto, de entre 30 l/minuto y 500 l/minuto, de entre 20 l/minuto y 200 l/minuto, y preferentemente de entre 25 l/minuto y 100 l/minuto y a una presión de entre 5 psig y 1.000 psig, de entre 10 psig y 250 psig, de entre 20 psig y 150 psig, y preferentemente de entre 40 psig y 120 psig a la cámara de gas anular 3135. Los caudales de la boquilla atomizadora anteriores son para una única boquilla atomizadora. Antes de alcanzar la boquilla 320, el gas 3140 puede pasarse por un sistema de filtración de gases (no mostrado) que comprende un esterilizador de gas hidrofóbico (tal como se observa en la FIG. 1A y en la FIG. 1B, componente 35).

La FIG. 3K muestra una vista en sección transversal ampliada del primer fluido, segundo fluido y tercer fluido en la punta cilíndrica 3145.

55 La FIG. 3L muestra una vista en sección transversal ampliada del primer fluido, segundo fluido y tercer fluido en una gota 3255.

FIG. 4A

60 La FIG. 4A ilustra una boquilla atomizadora 410 en la que el primer fluido 4115 puede romperse en gotas grandes en la cámara de contacto de fluidos 4125 antes de alcanzar la punta cilíndrica 4145.

65 Un primer fluido 4115 sale de un conducto de fluido interno 4163 por el orificio de salida 4163 del conducto interno de fluido 4165 y entra en la cámara de contacto de fluidos 4125, en donde el primer fluido 4115 entra en comunicación

física con un segundo fluido 4120. El segundo fluido 4120 viaja por un conducto de fluido externo 4123, que circunda anularmente el conducto de fluido interno 4165 (tal como se observa desde la vista en perspectiva hacia abajo B y se muestra en la FIG. 4B), para alcanzar la cámara de contacto de fluidos 4125. El primer fluido 4115 forma una pluralidad de primeras gotas de fluido 4157 que viajan por la cámara de contacto de fluidos 4125, estando ahora las primeras gotas de fluido 4157 en comunicación física con, y circundadas por, el segundo fluido 4120. El primer fluido y el segundo fluido son inmiscibles. El primer fluido 4115 es una emulsión y el segundo fluido 4120 es una solución tampón.

El diámetro de la cámara de contacto de fluidos 4125 puede estrecharse cónicamente hacia la unión con la punta cilíndrica 4145. A medida que el primer fluido 4115 viaja por la cámara de contacto de fluidos decreciente 4125 y hacia el interior de la punta cilíndrica 4145, se comprimen las primeras gotas de fluido 4157 y se reduce correspondientemente su diámetro a lo largo del eje de su camino. De manera similar, el segundo fluido 4120 puede restringirse para crear una cáscara más delgada en torno a las gotas de primer fluido 4157. Como resultado de la reducción del diámetro de la cámara de contacto de fluidos 4125 y el paso de las soluciones por la punta cilíndrica 4145, se incrementan las velocidades del primer fluido 4157 y del segundo fluido 4120. El primer fluido 4115 es una emulsión y el segundo fluido 4120 es una solución tampón.

La FIG. 4C muestra una vista en sección transversal ampliada de las gotas del primer fluido 4157 y de segundo fluido 4120 en la punta cilíndrica 4145.

La FIG. 4D muestra una vista en sección transversal ampliada del primer fluido y el segundo fluido en una gota 4155. La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en una gota 4155 puede ser igual a la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 4165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 4123. La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en una gota 4155 puede ser mayor que la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 4165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 4123. La proporción de diámetros entre el primer fluido y el segundo fluido en una gota 4155 puede ser inferior a la proporción de diámetros entre el primer fluido en el conducto de fluido interno 4165 y el segundo fluido en el conducto de fluido externo 4123.

La boquilla 410 comprende una canal de introducción de gas 4130 que suministra un gas 4140 a una cámara de gases anular (un tercer conducto de fluido) 4135. Antes de alcanzar la boquilla 410, el gas 4140 puede pasarse por un sistema de filtración de gases (no mostrado) que comprende un esterilizador de gas hidrofóbico (FIG. 1A y en la FIG. 1B, componente 35). La pared de la cámara de contacto de fluidos 4125 proporciona una barrera entre la cámara de gas anular 4135 y la cámara de contacto de fluidos 4125, de manera que no hay contacto físico entre los fluidos en la cámara de contacto de fluidos 4125 y el gas 4140 en la cámara de gas anular 4135. La salida de la punta cilíndrica 4145 y la salida del orificio de gas anular 4150 pueden estar al mismo nivel, de manera que el segundo fluido 4120 no entra en contacto con el gas 4140 antes de que el gas 4140 salga de la boquilla atomizadora 410. La punta cilíndrica 4145 se extiende a un nivel inferior al orificio de gas anular 4150. La punta cilíndrica 4145 está ligeramente hundida dentro del orificio de gas anular 4150, de manera que el gas 4140 entra en comunicación física con el segundo fluido 4120 antes de que el segundo fluido salga totalmente por la boquilla 410. El primer fluido 4115 es una emulsión y el segundo fluido 4120 es una solución tampón.

A medida que el gas 4140 pasa por el orificio de gas anular 4150 y sale por la boquilla atomizadora 410, entra en comunicación física con el segundo fluido 4120 y actúa cortando la corriente del segundo fluido 4120 y del primer fluido 4115 en múltiples gotas atomizadas 4155 constituidas de un núcleo de primer fluido 4115 y una cáscara de segundo fluido 4120. La corriente de núcleo de primer fluido se rompe debido a la no correspondencia de las velocidades entre el primer fluido 4115 y el segundo fluido 4120 en el orificio de salida 4163 del conducto interno de fluido 4165. El primer fluido 4115 es una emulsión y el segundo fluido 4120 es una solución tampón.

FIG. 5

La FIG. 5 es una vista más detallada de una exposición de una boquilla atomizadora 505. La boquilla ilustrada en la FIG. 5 se deriva de la pieza nº 1/8JN-SS+SUJ1A-SS fabricada por Spraying Systems Co. of Wheaton, IL., modificada tal como se muestra en la FIG. 5 y se describe en la presente memoria. La sección inferior 510 de la boquilla atomizadora de la FIG. 5 proporciona canales de introducción de tres fluidos para la introducción de tres fluidos en la boquilla 505. Un primer canal de introducción de fluido es el canal longitudinal central 5114, que se extiende sustancialmente hacia abajo a través de la sección inferior 510 de la boquilla atomizadora y se extiende hacia el interior de la cámara de contacto de fluidos 5125. Un segundo canal de introducción de fluidos es un canal de introducción de tampón 5128 y un tercer canal de introducción de fluidos es un canal de introducción de gas 5130.

El canal longitudinal central 5114 es un canal que puede ser de sección transversal circular. El canal longitudinal central 5114 puede iniciarse como una apertura 5111 en un acoplador de líneas 5113. El acoplador de líneas 5113 es un medio para unir una línea de suministro a la boquilla 505 para la introducción del primer fluido 5115 en la sección inferior 510 de la boquilla. Una junta de sellado polimérica 5112 se retiene en contacto con el acoplador de líneas 5113 y se interpone entre una tuerca del acoplador 5116 del acoplador de líneas 5113 y un cabezal (no mostrado) de un conducto de fluido interno 5165.

5 El conducto de fluido interno 5165 puede proporcionar una continuación del canal longitudinal central 5114 con un orificio central estrecho 5164 que se extiende a través de un elemento de carcasa extraíble 5170 hacia el interior de la carcasa 5175 del canal horizontal y hacia el interior de la tapa de fluido líquido 5180, finalizando en la cámara de contacto de fluidos 5125 de la tapa de fluido líquido 5180. El elemento de carcasa 5170 puede estar roscado. El elemento de carcasa 5170 puede ajustarse sobre la parte superior con tapón de carcasa 5172 y elemento de junta de carcasa 5171 para proporcionar un cierre seguro y un sello de fluidos. El elemento de carcasa 5170 se extiende hacia abajo hacia el interior de una parte superior de carcasa 5175 de canal horizontal, en el que puede apretarse para formar una conexión segura con la carcasa 5175 del canal horizontal, por ejemplo utilizando un roscado de tornillo interno.

15 Además del canal longitudinal central 5114, la carcasa 5175 del canal horizontal puede comprender canal de introducción de gas 5130 y el canal de introducción de tampón 5128. El canal de introducción de gas 5130 puede presentar una apertura externa 5131 a la que puede unirse una línea de suministro de gas (no mostrada). El canal de introducción de gas 5130 puede presentar una apertura interna 5132 que conduce a una cámara de gas anular (tercer conducto de fluido) 5135, la cámara de gas anular 5135 situada para circundar anularmente el tapón de fluido líquido 5180. La tapa de fluido líquido 5180 puede ajustarse separable y seguramente en la carcasa 5175 del canal horizontal de manera que el contenido de fluido del tapón de fluido líquido 5180 y la cámara de contacto de fluidos 5125 no puedan comunicarse físicamente con el contenido de fluido de la cámara de gas anular 5135 dentro de la boquilla. El canal de introducción de tampón 5128 puede presentar una apertura externa 5127 a la que puede unirse una línea de suministro de fluido (no mostrada). El canal de introducción de tampón 5128 puede presentar una apertura interna 5126 que conduce a la apertura superior del tapón de fluido líquido 5180.

25 El tapón de fluido líquido 5180 puede estar conformado cilíndricamente en una parte superior y cónicamente decreciente en una parte de orificio de salida. El tapón de fluido líquido 5180 puede estrecharse cilíndricamente tanto en la parte superior como en la parte inferior. La cámara de contacto de fluidos 5125 y el conducto de fluido externo 5123 forma la pared interior del tapón de fluido líquido 5180. La cámara de contacto de fluidos 5125 es cónicamente decreciente desde el orificio de salida del conducto de fluido externo anular 5123 hasta una punta cilíndrica 5145. La parte de orificio de salida de la punta cilíndrica 5145 está circundada anular y concéntricamente por el orificio de gas anular 5150. El orificio de gas anular 5150 puede crearse mediante colocación de la punta cilíndrica 5145 en el centro de una apertura cilíndrica en un tapón de gases 5160. El tapón de fluido líquido 5180 puede presentar un limitador de gases 5182 unido al exterior del tapón de fluido líquido 5180 con varios orificios circulares en el limitador de gases 5182 que circunda anularmente el tapón de fluido líquido 5180. La presencia del limitador de gases 5182 crea una cámara de gas anular inferior 5136 entre el limitador de gases 5182 y el tapón de gases 5160. El limitador de gases 5182 puede minimizar la turbulencia posiblemente creada a medida que el gas viaja por la cámara de gas anular 5135 hasta el orificio de gas anular 5150. La sección inferior 510 de la boquilla puede ajustarse en una carcasa de orificio 5185 que actúa manteniendo el tapón de gases 5160 y el tapón de fluido líquido 5180 ajustados firmemente en la carcasa 5175 del canal horizontal. La carcasa del orificio 5185 puede estar roscado.

40 El primer fluido 5115 puede entrar en el canal longitudinal 5114 de la sección inferior 510 de la boquilla a partir de una línea de suministro (no mostrada) unida al acoplador de líneas 5113. El primer fluido viaja por el canal longitudinal 5114 hasta que alcanza la cámara de contacto de fluidos 5125, donde entra en contacto físico con el segundo fluido 5120 en la cámara de contacto de fluidos 5125. El primer fluido 5115 es una emulsión y el segundo fluido 5120 es una solución tampón.

45 El segundo fluido 5120 entra en la sección inferior 510 de la boquilla a través de una apertura de introducción 5127 y viaja por el canal de introducción 5128.

50 El segundo fluido 5120 a continuación pasa por la apertura interna 5126, conduciendo a la parte superior del tapón de fluido líquido 5180 y viaja por el conducto de fluido externo anular 5123 y viaja en torno y circunda el conducto de fluido interno 5126 en una sección inferior hasta alcanzar la cámara de contacto de fluidos 5125. Tras salir por el orificio de salida 5163 del conducto de fluido interno 5165 o del canal longitudinal central 5114 y entrar en la cámara de contacto de fluidos 5125, el primer fluido 5115 forma un núcleo cilíndrico que viaja por la cámara de contacto de fluidos 5125. El núcleo cilíndrico del primer fluido 5115 puede estar circundado anularmente por el segundo fluido 5120. La inmiscibilidad entre el segundo fluido 5120 y el primer fluido 5115, y debido a la elevada velocidad a la que viaja el segundo fluido 5120 y el primer fluido 5115, causan que el segundo fluido 5120 forme una cáscara en torno al núcleo de primer fluido 5115. El primer fluido 5115 y el segundo fluido 5120 pueden viajar por la cámara de contacto de fluidos 5125 hacia el interior de la punta cilíndrica 5145 del conducto externo 5123. El primer fluido 5115 es una emulsión y el segundo fluido 5120 es una solución tampón.

60 El diámetro de la sección transversal de la cámara de contacto de fluidos 5125 se estrecha a medida que se estrecha cónicamente hacia la unión con la punta cilíndrica 5145. A medida que el primer fluido 5115 viaja por la cámara de contacto de fluidos decreciente 5125 y hacia el interior de la punta cilíndrica 5145, se reduce el diámetro del núcleo de primer fluido 5115. De manera similar, el segundo fluido 5120 puede restringirse para crear una cáscara anular concéntrica más delgada en torno al núcleo de primer componente 5115. A medida que las soluciones pasan por la

65

punta cilíndrica que se estrecha, pueden incrementarse las velocidades del primer fluido 5115 y del segundo fluido 5120. Las roscas en el conducto de fluido interno 5165 y el elemento de carcasa 5170 permiten que la punta de salida del conducto de fluido interno 5165 se ajuste verticalmente dentro de la parte cónica de la cámara de contacto de fluidos 5125 dentro del tapón de fluido líquido 5180. El elemento de carcasa 5170 puede ajustarse de manera que las velocidades del segundo fluido 5120 y del primer fluido 5115 pueden hacerse aproximadamente iguales en el punto en que el primer fluido 5115 sale del conducto de fluido interno 5165. Lo anterior permite el funcionamiento óptimo tal como se muestra en la FIG. 3A. El elemento de carcasa 5170 puede ajustarse de manera que las velocidades del segundo fluido 5120 y del primer fluido 5115 pueden hacerse aproximadamente iguales en el punto en que el primer fluido 5115 sale del conducto de fluido interno 5165. Lo anterior permite el funcionamiento óptimo tal como se muestra en la FIG. 4A. El primer fluido 5115 es una emulsión y el segundo fluido 5120 es una solución tampón.

Puede pasarse un gas 5140 en primer lugar a través de un sistema de filtración de gases (no mostrado) que comprende un esterilizador de gas hidrofóbico (no mostrado). El gas 5140 puede entrar en el canal de introducción de gases 5130 por la apertura de introducción de gas externa 5131 y después pasar por la apertura 5132 de la cámara de gas interna para alcanzar la cámara de gas anular 5135. El tapón de fluido líquido 5180 puede ajustarse separable y firmemente en la carcasa 5175 del canal horizontal de manera que el gas 5140 no pueda comunicarse físicamente con el primer fluido 5115 o el segundo fluido 5120 dentro de la sección inferior 510 de la boquilla. El gas 5140 viaja a través de los orificios en el limitador de gases 5182 hasta alcanzar la cámara de gases anular inferior 5136.

A medida que el gas 5140 pasa por el orificio de gas anular 5150 y sale por sección inferior de la boquilla atomizadora 510, entra en comunicación física con el segundo fluido 5120 y actúa cortando la corriente del segundo fluido 5120 y del primer fluido 5115 en gotas atomizadas 5155 constituidas de un núcleo de primer fluido 5115 y una cáscara de segundo fluido 5120. El primer fluido 5115 es una emulsión y el segundo fluido 5120 es una solución tampón. El núcleo de primer fluido 5115 es una emulsión y la carcasa de segundo fluido 5120 es una solución tampón.

En la presente memoria se describe además un aparato de boquilla atomizadora, que comprende tres canales, presentando cada uno por lo menos un orificio de entrada y un orificio de salida; los canales comprenden un conducto de fluido interno y un conducto de fluido externo, en el que el orificio de salida para el conducto de fluido interno es de un diámetro inferior, y está situado centralmente en, el conducto de fluido externo y se dirige hacia el orificio de salida del conducto de fluido externo, un canal de gases, en el que un gas presurizado que sale del orificio de salida del canal de gases entra en un líquido que sale del orificio de salida del conducto de fluido externo. Se describen adicionalmente procedimientos para utilizar dicho dispositivo y los productos de LMV producidos por el mismo. El orificio de salida del canal de gases puede circundar anularmente el orificio de salida del conducto de fluido externo. El orificio de salida del canal de gases y el orificio de salida del conducto de fluido externo pueden estar enrasados. El orificio de salida del conducto de fluido externo puede estar hundido dentro del orificio de salida del canal de gases. El orificio de salida del conducto de fluidos externo puede extenderse más allá del orificio de salida del canal de gases. Los orificios de salida de los tres canales pueden ser coaxiales. El orificio de salida del conducto de fluido interno puede encontrarse a más de dos diámetros de orificio de salida del conducto de fluido externo respecto del orificio de salida del conducto de fluido externo.

El producto de liposoma multivesicular producido por la boquilla atomizadora en las FIGS. 3-6 puede recogerse directamente y purificarse. Alternativamente, el producto LIPOSOMA MULTIVESICULAR puede procesarse mediante una torre de evaporación o el aparato de evaporación de la FIG. 7 (o como parte de las FIGS. 1A-C) antes de ser procesado.

FIG. 6

La FIG. 6 es una vista de despiece esquemática 605 de los componentes individuales del dispositivo de la FIG. 5.

El componente 5113 es un acoplador de líneas; el componente 5165 es un conducto de fluido interno; el componente 5172 es un tapón de carcasa; el componente 5170 es un elemento de carcasa; el componente 5171 es un elemento de junta de carcasa; el componente 5180 es un tapón de fluido líquido; el componente 5145 es una punta cilíndrica; el componente 5160 es un tapón de gases; el componente 5182 es un limitador de gases; y el componente 5185 es una carcasa de orificio.

La localización 5130 puede ser un canal de introducción de gases; la localización 5132 puede ser una apertura de cámara de gases interna; la localización 5128 puede ser un canal de fluidos; la localización 5126 puede ser una apertura de tapón de fluido interno, y la localización 5150 puede ser un orificio de gas anular.

FIG. 7

Un aparato de evaporación de la invención es el recipiente de eliminación de solvente presentado en la FIG. 7 y descrito en la presente memoria. La FIG. 7 muestra un esquema de un recipiente de eliminación de solvente 710. Pueden pulverizarse gotas atomizadas 7155 en el interior del recipiente de eliminación de solvente 710 con el fin de eliminar solvente de las gotas atomizadas 7155. El recipiente de eliminación de solvente 710 puede incluir una boquilla

atomizadora de tres fluidos 7510, indicada anteriormente, unida y extendiéndose a través de una tapa 7220 del recipiente de eliminación de solvente 710. La punta cilíndrica y orificio de gas anular de la boquilla atomizadora 7510 pueden configurarse para estar sustancialmente enrasados con el borde interior de la tapa 7220. La punta cilíndrica y orificio de gas anular de la boquilla atomizadora 7510 pueden configurarse para extenderse más allá del borde interior de la tapa 7220.

Alternativamente, el recipiente de eliminación de solvente 710 puede incluir una boquilla atomizadora de tres fluidos 7510 indicada anteriormente, unida y extendiéndose a través de la pared 7350 del recipiente de eliminación de solvente 710. La punta cilíndrica y orificio de gas anular de la boquilla atomizadora 7510 pueden configurarse para estar sustancialmente enrasados con el borde interior de la pared 7350. La punta cilíndrica y orificio de gas anular de la boquilla atomizadora 7510 pueden configurarse para extenderse más allá del borde interior de la pared 7350.

El recipiente 710 incluye además un tubo de salida de gas 7340 que pasa a través del centro de la tapa 7220 y se extiende hacia el interior de la cámara de eliminación de solvente 7230. El tubo de salida de gas 7340 puede extenderse desde la tapa entre aproximadamente 38,1 cm y aproximadamente 48,26 cm (aproximadamente 15 a 19 pulgadas) y puede presentar un diámetro de aproximadamente 2,54 cm (aproximadamente 1 pulgada). El tubo de salida de gas 7340 puede extenderse desde la tapa entre aproximadamente 20 cm y aproximadamente 60 cm y puede presentar un diámetro de entre aproximadamente 1 cm y aproximadamente 4 cm. Un accesorio cónico 7300 se une al extremo del tubo de salida de gas 7340. El accesorio cónico 7300 puede utilizarse para estrechar el diámetro del tubo de salida de gas 7340 en la salida de gas 7310. La salida de gas 7310 puede presentar un diámetro aproximado de 1,27 cm (aproximadamente 0,5 pulgadas). La salida de gas 7310 puede presentar un diámetro aproximado de 0,5 cm a aproximadamente 3 cm. Un disco o anillo estabilizador de vórtice 7360 puede unirse al accesorio cónico 7300.

Una tubería de introducción de gas 7290 puede conectarse a la pared 7350 del recipiente de eliminación de solvente 710, creando una entrada de gas 7280. El recipiente de eliminación de solvente 710 presenta un fondo 7250, que puede incluir un orificio de salida de producto 7260. El orificio de salida 7260 puede encontrarse en el centro del fondo abovedado 7250. Puede unirse una tubería de salida de producto 7270 al orificio de salida 7260. El recipiente de eliminación de solvente 710 puede incluir una camisa de control de la temperatura (no mostrado). Puede hacerse circular fluido de control de la temperatura por una camisa de control de la temperatura (no mostrada) del recipiente de eliminación de solvente 710, en la que la camisa de control de la temperatura puede circundar la pared 7350 y el fondo 7250 del recipiente de eliminación de solvente 710 para la regulación de la temperatura en la cámara de eliminación de solvente 7230. El fondo 7250 del recipiente de eliminación de solvente 710 puede ser de una forma tal como una bóveda, un cono o un fondo plano en ángulo.

Puede calentarse en primer lugar un gas portador 7370 y humidificarse y después pasarse por un sistema de filtración de gases (no mostrado) que comprende un esterilizador de gas hidrofóbico (no mostrado). El gas portador 7370 puede suministrarse en el recipiente de eliminación de solvente 710 por la tubería de introducción de gas 7290. El gas portador 7370 puede pasar por la entrada de gas 7280 y entrar en un chorro de rotación de gas 7285. El chorro de rotación de gas 7285 dirige el gas portador fluente 7370 dentro de la cámara de eliminación de solvente 7230 de manera que el gas portador 7370 sale del chorro de rotación de gas 7285 (y entra en la cámara de eliminación de solvente 7230) horizontalmente y en una dirección tangencial a la pared del recipiente de eliminación de solvente 7230. Sustancialmente la totalidad del gas portador 7370 que entra en la cámara de eliminación de solvente 7230 por el chorro de rotación de gas 7285 puede salir de la cámara de eliminación de solvente 7230 por la salida de gas 7310 y la tubería de salida de gas 7340.

El gas portador 7370 suministrado a la cámara de eliminación de solvente 7230 puede inyectarse tangencialmente a la pared 7350, causando que el gas portador 7370 en primer lugar viaje lentamente dextrógicamente (visto desde arriba) en torno al recipiente de eliminación de solvente 710 en proximidad a la pared 7350 y creando una lenta rotación del gas 7240. La cámara de eliminación de solvente 7230 puede presurizarse a aproximadamente 1 psig, creando un diferencial de presión entre la cámara de eliminación de solvente 7230 y la tubería de salida de gas 7340. El gas portador 7370 que viaja en la cámara de eliminación de solvente 7230 puede impulsarse hacia dentro, a medida que circula, hacia la salida de gas 7310. El cambio de momento angular del gas portador 7370 causa que el gas portador 7370 acelere a medida que se aproxima a la salida de gas 7310. La aceleración del gas portador 7370 en proximidad a la salida de gas 7310 puede ser suficientemente fuerte para crear un intenso vórtice de gas 7245 bajo el estabilizador de vórtice 7360 y la salida de gas 7310. El gas portador 7370 puede impulsarse hacia el exterior de la cámara de eliminación de solvente 7230 por la salida de gas 7310 hacia el interior de la tubería de salida de gas 7340 para el desecho tras girar en el vórtice de gas 7245.

La boquilla atomizadora de tres fluidos 7510 puede suministrarse a un primer fluido 7115, a un segundo fluido 7120 y a un tercer fluido 7140, tal como se ha indicado anteriormente. El primer fluido puede ser un primer componente, el segundo fluido puede ser una solución tampón y el tercer fluido puede ser un gas. Las gotas atomizadas resultantes 7155, que comprenden un núcleo de primer fluido y una cáscara de segundo fluido, pueden pulverizarse hacia el interior de la cámara de eliminación de solvente 7230. Las gotas atomizadas 7155 entran en contacto con el gas portador 7370, haciéndolas circular en la lenta rotación del gas 7240 ya que las gotas atomizadas 7155 pueden viajar hacia abajo por la cámara de eliminación de solvente 7230. Las gotas atomizadas 7155 pueden resultar arrastradas e

incorporadas en la lenta rotación del gas 7240 e iniciar su circulación por la cámara de eliminación de solvente 7230 y la sedimentación hacia el fondo abovedado 7250.

5 El solvente puede evaporarse sustancialmente del núcleo de las gotas atomizadas 7155 a medida que las gotas atomizadas 7155 circulan junto con el gas portador 7370 en la lenta rotación del gas 7240. El solvente evaporado puede eliminarse de la cámara de eliminación de solvente 7230 junto con el gas portador circulante 7370 por la salida de gas 7310 y hacia el interior de la tubería de salida de gas 7340 para el desecho. La tubería de salida de gas 7340 puede estar dotada de un sistema de filtración de barrera estéril (no mostrado) fuera del recipiente de eliminación de solvente 710. El sistema de filtración puede comprender un filtro (p.ej., un filtro grueso o separador ciclónico
10 convencional) y un filtro HEPA u otro filtro de gases esterilizante.

Una parte de las gotas atomizadas 7155 que viaja en la lenta rotación del gas 7240 puede alcanzar el intenso vórtice de gas 7245, donde pueden lanzarse hacia afuera nuevamente por las intensas fuerzas centrífugas dentro del intenso vórtice de gas 7245 y, de esta manera, resultar eliminadas por la salida de gas 7310. Por ejemplo, algunas de las
15 gotas atomizadas 7155 lanzadas hacia afuera por el vórtice de gas 7245 pueden viajar nuevamente por la lenta rotación de gas 7240 y algunas de las gotas atomizadas empiezan a caer hacia el fondo abovedado 7250. Muy pocas de las gotas atomizadas 7155 escapan del gas portador 7370 por la salida de gas 7310. La eliminación de sustancialmente la totalidad del solvente de las gotas atomizadas 7155 puede proporcionar gotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro 7380 todavía recubiertas en una cáscara de fluido. Las gotas 7380 caen
20 permanentemente del vórtice de gas principalmente al fondo abovedado 7250 del recipiente de eliminación de solvente 710. La pluralidad de gotas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro 7380 forma una suspensión 7390 de partículas de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro en una solución en el fondo abovedado 7250.

El recipiente de eliminación de solvente 710 puede dotarse opcionalmente con una boquilla de enjuague de dos fluidos 7400 en la tapa 7220 del recipiente de eliminación de solvente 710. La boquilla de enjuague de dos fluidos 7400 puede situarse en la tapa 7220 girada 90° dextrógiros respecto a la boquilla atomizadora 7510. La boquilla de enjuague de dos fluidos 7400 puede situarse en la tapa 7220 girada 180° dextrógiros respecto a la boquilla atomizadora 7510. La boquilla de enjuague 7400 puede alimentarse con una solución de enjuague de paredes 7410 y un gas filtrado 7420 con el fin de pulverizar gotas de solución de enjuague de paredes atomizadas 7415 en el recipiente de eliminación de solvente 710 con el fin de enjuagar cualesquiera gotas de emulsión atomizada de las paredes 7350 y enjuagar la
25 suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro 7390 hacia el orificio de salida de producto 7260.

El recipiente de eliminación de solvente 710 puede dotarse opcionalmente de una entrada de gas protector de la tapa 7340 en la tapa 7220. El recipiente de eliminación de solvente 710 puede dotarse opcionalmente de una entrada de gas protector de la tapa 7340 en la tapa 7220 en un lado opuesto a la boquilla atomizadora 7510. Puede hacerse circular gas humidificado, esterilizado y filtrado 7440 por el interior de la cámara de eliminación de solvente 7230 en una dirección tangencial a la pared del recipiente de eliminación de solvente 7350 a través de la entrada de gas protectora de la tapa 7430, en proximidad a la parte superior de la cámara de eliminación de solvente 7230. El gas 7440 puede viajar circularmente, a modo de chorro de protección de la tapa, en torno a la parte superior de la cámara de eliminación de solvente 7230 y, en esencia, actúa como una almohadilla de gas en la parte superior del vórtice de gas 7245 y la lenta rotación del gas 7240 que evita la acumulación de gotas sobre la tapa 7220. El gas circulado por la entrada de gas protector de la tapa puede ser, por ejemplo, gas nitrógeno (o una mezcla de gas nitrógeno/vapor acuoso) o aire despojado de CO₂. El gas portador puede ser, por ejemplo, gas nitrógeno (o una mezcla de gas nitrógeno/vapor acuoso) o aire despojado de CO₂.
35
40
45

El estabilizador del vórtice 7360 puede ser un disco o anillo de metal que se extiende radialmente hacia afuera desde el accesorio cónico 7300 y puede ajustarse nivelado con la salida de gas 7310 en el extremo del accesorio cónico 7300. El diámetro del estabilizador del vórtice 7360 es dos a seis veces el diámetro de la salida de gas 7310. El estabilizador del vórtice 7360 actúa garantizando la estabilidad e integridad helicoidales del intenso vórtice de gas 7245 mediante la protección de la punta del intenso vórtice de gas 7245 frente a la turbulencia causada por el spray que emana de la boquilla atomizadora 7510. La estabilidad del vórtice de gas 7245 puede mantenerse situando la boquilla atomizadora 7510 a una distancia de entre 1/4 del radio de la tapa respecto de la pared 7350 y 1/4 del radio de la tapa respecto de la tubería de salida de gas 734. La boquilla atomizadora 7510 puede situarse a una distancia de 7/11 del radio de la tapa 7220 respecto de la tubería de salida de gas 7340. La colocación estratégica de la boquilla atomizadora 7510 minimiza el impacto del intenso vórtice de gas 7245 de la pulverización de gotas atomizadas 7155 hacia el interior de la cámara de eliminación de solvente 7230 y también minimiza el número de gotas atomizadas 7155 que impactan sobre la pared 7350. La situación de la boquilla de enjuague 7400 no resulta crucial con la condición de que una cantidad sustancial de gotas de solución de enjuague 7415 entre en la lenta rotación de gas 7240 dentro del recipiente de eliminación de solvente 7240 y se deposite sobre las paredes del recipiente 7350 y el fondo 7250. La boquilla de enjuague 7400 también puede ser de diseño de un fluido (líquido) alimentado por solución de enjuague presurizada. La boquilla puede estar orientada 180 grados respecto a la boquilla de tres fluidos para suprimir la rotación del gas de salida.
50
55
60

La suspensión 7390 recogida en el fondo abovedado 7250 del recipiente de eliminación de solvente 710 puede drenarse y opcionalmente bombearse con una bomba (no mostrada) del fondo abovedado 7250 por el orificio de salida
65

de producto 7260 hacia el interior de la tubería de salida de producto 7270 para opcionalmente ser procesado adicionalmente. La suspensión 7390 puede procesarse adicionalmente mediante un intercambio de tampones a través de una serie de diafiltros.

5 El recipiente de eliminación de solvente de la FIG. 7 puede ser un componente de la FIG. 1A y B (componente 50). La boquilla atomizadora 7510 puede recibir fluido de la línea 2180 de la FIG. 2. La suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro 7390 puede salir del recipiente de eliminación de solvente de la FIG. 7 por el orificio de salida de producto 7260 y puede entrar en los sistemas de la FIG. 1C (por la línea 120), la FIG. 8 (por la línea 8120), la FIG. 10 (por la línea 0120) y/o la FIG. 11 (por la línea 1120). Alternativamente, la suspensión de
10 vesículas membranales sintéticas de gran diámetro 7390 puede recogerse directamente del orificio de salida de producto 7260.

El aparato se configura de manera que la entrada de gas pueda situarse en la cámara para causar que el gas gire dentro de la cámara en torno a un eje de la cámara y un orificio de salida de gas de pequeño diámetro situado en ese mismo eje y adaptado para formar un intenso vórtice de gas en rápida rotación de pequeño diámetro, en relación al diámetro del tanque, capaz de evitar sustancialmente que las gotas atomizadas salgan por la salida de gas.

El aparato se configura de manera que la entrada de gas, dimensiones del tanque y diámetro y posición de la salida de gas estén adaptados juntos para retener las gotas atomizadas en la corriente de gas circulante en lugar de forzarlas contra una pared. Las gotas atomizadas pueden acumularse en la corriente de gas circulante hasta que la tasa de sedimentación en la salida de líquido se iguale a la tasa de generación por la boquilla atomizadora.

En la presente memoria se describe un aparato de evaporación, que comprende un recipiente de eliminación de solvente sellado, que comprende una tapa, un fondo y una pared circular, por lo menos una boquilla atomizadora que no está situada sobre el eje central de la pared circular, un orificio de entrada de gas portador tangencial a la pared circular, un orificio de salida de gas portador situado en el eje central de la pared circular y dirigido a lo largo del eje con un diámetro inferior a 1/5 del diámetro de la pared circular, y un orificio de salida de producto en el fondo del recipiente. Se describen adicionalmente en la presente memoria procedimientos para utilizar dicho dispositivo y los productos de LMV producidos por el mismo. Por lo menos parte del recipiente puede presentar una camisa. La boquilla atomizadora puede montarse y extenderse a través de la tapa del recipiente de eliminación de solvente. El aparato comprende además una boquilla de enjuague montada y que se extiende a través de la tapa del recipiente de eliminación de solvente. La boquilla atomizadora puede utilizarse para causar que el gas dentro del recipiente gire. La boquilla atomizadora puede inclinarse por lo menos 5 grados medidos respecto al eje central de la pared y en un plano paralelo a la pared más próxima. El orificio de entrada de gas puede combinarse con la boquilla atomizadora. El orificio de salida de gas portador puede comprender un tubo que se extiende aproximadamente 2/3 del camino hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente. El tubo puede dotarse de un cono decreciente y un anillo anular opcional. El diámetro del orificio de salida de gas puede presentar un diámetro inferior a 1/10 del diámetro interior del tanque. La boquilla atomizadora puede ser una boquilla tal como se da a conocer en la presente memoria. La proporción entre el diámetro interior del recipiente de eliminación de solvente y el diámetro del orificio de salida de gas portador puede ser de entre aproximadamente 5:1 y 100:1. La proporción entre el diámetro interior del recipiente de eliminación de solvente y el diámetro del orificio de salida de gas portador puede ser de entre aproximadamente 20:1 y 60:1. El recipiente de eliminación de solvente puede comprender dos, tres o cuatro boquillas atomizadoras que se utilizan para pulverizar las gotas atomizadas hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente.

45 FIG. 8

Tal como se indica en la presente memoria, la suspensión de liposomas multivesiculares que resulta del procedimiento de evaporación del pulverizado puede someterse opcionalmente a un procedimiento de filtración y/o concentración en un sistema de concentración de partículas de flujo continuo para concentrar las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro y eliminar la solución tampón. Se describe la unidad de concentración de partículas de flujo continuo, así como el procedimiento para concentrar y/o filtrar las partículas vesículas membranales sintéticas de gran diámetro producidas de esta manera. Entre otros sistemas de concentración de partículas indicados en la presente memoria se incluyen la utilización de uno o más hidrociclones o una o más centrifugas. Un ejemplo de un hidrociclón es el Miniciclón o matriz de miniciclones disponibles de ChemIndustrial Systes, Inc., de Cedarburg, WI. Un ejemplo de una centrifuga de disco es el modelo nº Pathfinder SC1-06-177 fabricado por GEA Westfalia Separator, de Oelde, Alemania.

En el presente documento, las expresiones unidad concentradora, aparato concentrador, sistema de concentración, sistema de concentración de partículas, dispositivo concentrador de partículas y concentrador de partículas pretenden comprender las unidades y procedimientos que eliminan parte o la totalidad del medio de suspensión de las partículas de una suspensión de partículas y, por lo tanto, concentran las partículas. Además, la definición de dichas expresiones comprende el intercambio del medio de suspensión por un nuevo medio de suspensión, realizado en una etapa o escalonadamente. Estos dos procedimientos están estrechamente relacionados, ya que el intercambio de medio de suspensión puede llevarse a cabo mediante concentración de la suspensión y adición de un nuevo medio de

suspensión. Estas expresiones se refieren a concentrar la suspensión de partículas e intercambiar el medio de suspensión que deben realizarse por separado o simultáneamente.

5 Un sistema para fabricar formulaciones que incluyen un sistema de diafiltración de flujo continuo, el procedimiento de
utilización del sistema, y las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro producidas mediante el procedimiento
descrito en la presente memoria. Un ejemplo de un sistema de diafiltración flujo continuo se presenta en la FIG. 8 y
descrito en la presente memoria. La FIG. 8 es un esquema de un ejemplo de un sistema de diafiltración de flujo
continuo 810. El permeado desechado en las etapas indicadas en la presente memoria contiene una solución tampón
10 en la que pueden suspenderse vesículas membranales sintéticas de gran diámetro a medida que la suspensión de
vesículas membranales sintéticas de gran diámetro sale del recipiente de eliminación de solvente.

Tal como se indica en la presente memoria, la suspensión de liposomas multivesiculares puede bombearse del
recipiente de eliminación de solvente, tal como el recipiente ejemplar ilustrado en la FIG. 7 y descrito anteriormente,
15 hacia el sistema de diafiltración 810 por una línea de entrada de suspensión de partículas 8120 (también mostrado en
la FIG. 1A, componente 120, y en la FIG. 7, componente 7270), que llega a un primer recipiente de retenido 8100. Por
cada 1 l de suspensión de liposomas multivesiculares alimentada al primer recipiente de retenido 8100, puede
alimentarse una solución de 2 l en el primer recipiente de retenido 8100 por una línea 8130, la solución e primer lugar
pasa por una válvula manual 8212 y un filtro hidrofílico esterilizante 8170. Tal como se indica en la presente memoria,
20 las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares y la solución es una solución
salina.

Tal como se indica en la presente memoria, una parte de la suspensión de liposomas multivesiculares en el recipiente
de retenido 8100 puede bombearse mediante una bomba 8110 por un módulo de filtración de flujo cruzado (flujo
tangencial) 8150. Por ejemplo, lo anterior puede ser un módulo de tipo fibra hueca. En una exposición, el filtro de fibra
25 hueca utilizado es el modelo nº CFP-2-E-8A (0,2 micras) fabricado por Amersham Biosciences de Westborough, MA.
El tamaño de poro de los módulos de filtración de flujo cruzado (flujo tangencial) 8150, 8152 y 8154 pueden
seleccionarse para retener la suspensión de liposomas multivesiculares, permitiendo simultáneamente que el medio
de suspensión pase a través de las membranas de filtración como permeado. Las bombas utilizadas en el sistema de
diafiltración pueden ser de diversos tipos, tales como bombas peristálticas o de desplazamiento positivo de lóbulo
30 rotatorio. Las bombas de recirculación de flujo cruzado 8110, 8112 y 8114 funcionan con por lo menos dos veces el
caudal de permeado del módulo de filtración de flujo cruzado asociado y preferentemente 3 veces, 5 veces o 10 veces
los caudales de permeado. El permeado puede aspirarse por una línea de permeado 8160 (que pasa por un filtro
hidrofílico esterilizante 8190 y una válvula manual 8202), en el que, para cada 1 l de suspensión de vesículas
membranales sintéticas de gran diámetro añadido al primer recipiente de retenido 8100, pueden eliminarse y
35 desecharse 2,25 l de permeado. El retenido del módulo de filtración 8150 puede circularse de vuelta al interior del
primer recipiente de retenido 8100 mediante una línea de retenido 8140. Por cada 1 l de suspensión de liposomas
multivesiculares añadido al primer recipiente de retenido 8100, pueden extraerse 0,75 l de flujo de la suspensión
concentrada de liposomas multivesiculares del primer recipiente de retenido 8100 por una línea de alimentación 8122
y una bomba dosificadora 8123 puede filtrarse adicionalmente en un segundo recipiente de retenido 8200. La
40 suspensión de liposomas multivesiculares que sale del primer recipiente de retenido 8100 puede concentrarse en un
factor de 1,33 (la concentración de la suspensión de liposomas multivesiculares se incrementa en 33%). Tal como se
indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

Puede realizarse una filtración similar en el segundo recipiente de retenido 8200 tal como se ha indicado anteriormente
45 para el primer recipiente de retenido 8100. La suspensión de liposomas multivesiculares puede entrar en el segundo
recipiente de retenido 8200 a una tasa de 0,75 l por cada 1 l añadido al primer recipiente de retenido 8100. Puede
alimentarse una solución a partir del segundo recipiente de retenido 8200 por una línea 8132, pasando la solución en
primer lugar por una válvula manual 8204 y un filtro hidrofílico esterilizante 8172 a razón de 2 l por cada 0,75 l de
suspensión concentrada de liposomas multivesiculares añadidos al segundo recipiente de retenido 8200. Una parte
50 de la suspensión de liposomas multivesiculares en el segundo recipiente de retenido 8200 puede bombearse mediante
una bomba 8112 por un módulo de filtración de flujo cruzado (flujo tangencial) 8152. El permeado puede aspirarse por
una línea de permeado 8162 (que pasa por un filtro hidrofílico esterilizante 8192 y una válvula manual 8206), en el
que, para cada 0,75 l de suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro añadidos al segundo
recipiente de retenido 8200, pueden eliminarse y desecharse 2,25 l de permeado. El retenido del módulo de filtración
55 8152 puede circularse de vuelta al interior del segundo recipiente de retenido 8200 mediante una línea de retenido
8142. Por cada 0,75 l de suspensión de liposomas multivesiculares añadidos al segundo recipiente de retenido 8200,
pueden extraerse 0,50 l de flujo de la suspensión concentrada de liposomas multivesiculares del segundo recipiente
de retenido 8200 por una línea de alimentación 8124 y una bomba dosificadora 8125 puede filtrarse adicionalmente
en un recipiente final de retenido 8300. La suspensión de liposomas multivesiculares que sale del segundo recipiente
60 de retenido 8200 ahora puede concentrarse 200%, mientras que la concentración de solución tampón en la suspensión
de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro puede ser aproximadamente 9,1% con respecto a la suspensión
de liposomas multivesiculares en la línea de entrada 8120.

Puede producirse una filtración similar en el recipiente final de retenido 8300 tal como se ha indicado anteriormente
65 para el primer recipiente de retenido 8100 y el segundo recipiente de retenido 8200. La suspensión concentrada de

liposomas multivesiculares que viaja por la línea de alimentación 8124 puede entrar en el recipiente de producto final 8300, en donde se filtra y se concentra adicionalmente para que contenga todos los liposomas multivesiculares que entran por la línea de entrada 8120 en el recipiente de producto final 8300. Puede alimentarse una solución a partir del recipiente final de retenido 8300 por una línea 8132, pasando la solución en primer lugar por una válvula manual 8208 y un filtro hidrofílico esterilizante 8174 a razón de 1,75 l por cada 0,50 l de suspensión concentrada de liposomas multivesiculares añadidos al recipiente final de retenido 8300. La suspensión de liposomas multivesiculares puede bombearse mediante la bomba 8114 al módulo de filtración de flujo cruzado 8154, en el que el permeado puede aspirarse para ser desechado por una línea de permeado 8164 (que pasa por un filtro hidrofílico esterilizante 8194 y una válvula manual 8210) a una tasa de 2,25 l por cada 0,5 l de suspensión de liposomas multivesiculares alimentados al recipiente de producto final 8300. En el recipiente del producto final 8300, la suspensión de liposomas multivesiculares puede contener una concentración de tampón. La concentración de tampón puede ser de tan solo 2%.

Los filtros 8170, 8190, 8172, 8192, 8174 y 8194 son filtros hidrofílicos esterilizantes. Los filtros, 8180, 8182 y 8184 son filtros de venteo de gas hidrofóbicos esterilizantes utilizados en los recipientes de retenido y alimentados por las líneas de gas 8131, 8133 y 8135, respectivamente. Los sistemas ilustrados en la FIG. 1A a FIG. 8 pueden operarse de manera estéril (aséptica). Por ejemplo, la adición de líneas de vapor apropiadas, líneas y válvulas de drenaje de condensado, puede permitir la esterilización del sistema. Todas las entradas y salidas pueden dotarse de filtros barrera estériles. Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

Puede configurarse un sistema de concentración de partículas de flujo continuo en el que un conjunto de concentradores en cascada de suspensión de partículas puede ser en serie adaptados para eliminar y/o sustituir el medio de suspensión de una suspensión de partículas de una manera continua. Los concentradores en cascada de suspensión de partículas pueden ser filtros de flujo cruzado (FIG. 8, componentes 8150, 8152, 8154) y el medio de suspensión puede sustituirse mediante diafiltración. Los concentradores en cascada de suspensión de partículas pueden ser hidrociclones o unidades de centrifuga de disco.

FIG. 9

La FIG. 9A proporciona vistas de sección transversal de una gota atomizada 902 y una partícula vesícula membranal sintética de gran diámetro 912. La partícula de suspensión de liposomas multivesiculares 912 se forma mediante la eliminación del solvente orgánico de la gota atomizada 902. La gota atomizada 902 puede comprender un núcleo de primer componente y una cáscara de solución tampón 904. El núcleo de primer componente puede comprender una fase continua 908 y una suspensión de gotas 906 en la fase continua 908. Las gotas 906 pueden ser gotas de fase acuosa y pueden estar circundadas por una fase continua 908 que puede ser un solvente orgánico. Las gotas de fase acuosa pueden presentar un diámetro de entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μm . Las gotas de fase acuosa pueden presentar un diámetro de entre aproximadamente 500 nm y aproximadamente 5 μm . Las gotas de fase acuosa pueden presentar un diámetro de entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 2 μm . Por ejemplo, el diámetro medio de las gotas de fase acuosa puede ser de aproximadamente 1 μm de diámetro. A continuación, puede eliminarse el solvente orgánico en la cámara de eliminación de solvente para proporcionar gotas de suspensión de liposomas multivesiculares 912 dentro de una cáscara de dextrosa/lisina 914. Tal como se indica en la presente memoria, la gota de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro 912 es una gota de liposomas multivesiculares. Los liposomas multivesiculares (LMV) son diferentes de manera única de otros sistemas de administración de fármaco basados en lípidos. Topológicamente, los LMV se definen como liposomas que contienen cámaras no concéntricas 916 dentro de cada gota 912, siendo similares a una matriz «de tipo espumoso». Las cámaras 916 del LMV pueden presentar el mismo volumen que las partículas de primer componente (p.ej., de 1 μm), tal como se muestra en la FIG. 9A. La presencia de membranas internas distribuidas como una red en todo el LMV puede servir para proporcionar una resistencia mecánica incrementada a la vesícula, manteniendo simultáneamente una elevada relación de volumen:lípido. De esta manera, tanto estructural como funcionalmente, los LMV no son habituales, nuevos y diferentes de todos los demás tipos de liposoma.

Una gota de liposomas multivesiculares 930 preparada mediante los procedimientos de la invención pueden ser, tal como se ilustra en la FIG. 9B, por ejemplo una gota atomizada 922 que contiene volúmenes iguales de dextrosa/lisina 924 y primer componente, donde el diámetro de la gota atomizada es de aproximadamente 39,7 μm . Tal como se indica en la presente memoria, la gota de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro 930 es una gota de liposomas multivesiculares. A continuación, el núcleo de primer componente es de aproximadamente 31,5 μm y la cáscara de dextrosa/lisina 924 puede presentar un grosor de aproximadamente 4,1 μm . Al eliminar el solvente orgánico de dicha gota atomizada 922, el LMV resultante 930 presenta un diámetro de 25 μm (la cáscara de dextrosa/lisina 924 se omite por claridad). Las cámaras 936 del LMV 930 pueden presentar el mismo volumen que la suspensión de gotas en la fase continua del primer componente.

La FIG. 10 es un esquema e un ejemplo de un sistema de diafiltración de flujo continuo 1010 que comprende una centrífuga de flujo continuo. La suspensión de liposomas multivesiculares puede bombearse a partir de un recipiente de eliminación de solvente hacia el sistema de diafiltración de flujo continuo 1010.

El sistema de diafiltración de flujo continuo 1010 puede incluir un recipiente de eliminación de solvente tal como se ilustra en la FIG. 7 y tal como en el componente 70 de la FIG. 1A y en la FIG. 1B. La suspensión de liposomas multivesiculares puede viajar al sistema de diafiltración 1010 por una línea de entrada de suspensión de partículas 10120 (también mostrado en la FIG. 7, componente 7270), que llega a un primer recipiente de retenido 10100. Por cada 1 l de suspensión de liposomas multivesiculares alimentada al primer recipiente de retenido 10100, puede alimentarse una solución de 2 l en el primer recipiente de retenido 10100 por una línea 10130, pasando la solución en primer lugar por una válvula manual 10600 y un filtro hidrofílico esterilizante 10170. Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares y la solución es una solución salina.

Una parte de la suspensión de liposomas multivesiculares en el primer recipiente de retenido 10100 puede bombearse mediante una bomba 10110 por un módulo de filtración de flujo cruzado (flujo tangencial) 10150. Por ejemplo, lo anterior puede ser un módulo de tipo fibra hueca. El filtro de fibra hueca utilizado es el modelo nº CFP-2-E-10A (0,2 micras) fabricado por Amersham Biosciences de Westborough, MA. El tamaño de poro de los módulos de filtración de flujo cruzado (flujo tangencial) 10150, 10152 y 10154 pueden seleccionarse para retener la suspensión de liposomas multivesiculares, permitiendo simultáneamente que el medio de suspensión pase a través de las membranas de filtración como permeado. Las bombas utilizadas en el sistema de diafiltración pueden ser de diversos tipos, tales como bombas peristálticas o de desplazamiento positivo de lóbulo rotatorio. Las bombas de recirculación de flujo cruzado 10110, 10112 y 10114 funcionan con por lo menos dos veces el caudal de permeado del módulo de filtración de flujo cruzado asociado y preferentemente 3 veces, 5 veces o 10 veces los caudales de permeado. El permeado puede aspirarse por una línea de permeado 10160 (que pasa por un filtro hidrofílico esterilizante 10190 y una válvula manual 10602), en el que, para cada 1 l de suspensión de liposomas multivesiculares añadidos al primer recipiente de retenido 10100, pueden eliminarse y desecharse 2,25 l de permeado. El retenido del módulo de filtración 10150 puede circularse de vuelta al interior del primer recipiente de retenido 10100 mediante una línea de retenido 10140. Por cada 1 l de suspensión de liposomas multivesiculares añadido al primer recipiente de retenido 10100, pueden extraerse 0,75 l de flujo de la suspensión concentrada de liposomas multivesiculares del primer recipiente de retenido 10100 por una línea de alimentación 10122 y una bomba dosificadora 10123 puede filtrarse adicionalmente en un segundo recipiente de retenido 10200. La suspensión de liposomas multivesiculares que sale del primer recipiente de retenido 10100 puede concentrarse en un factor de 1,33 (la concentración de la suspensión de liposomas multivesiculares se incrementa en 33%). Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

Puede realizarse una filtración similar en el segundo recipiente de retenido 10200 tal como se ha indicado anteriormente para el primer recipiente de retenido 10100. La suspensión de liposomas multivesiculares puede entrar en el segundo recipiente de retenido 10200 a una tasa de 0,75 l por cada 1 l añadido al primer recipiente de retenido 10100. Puede alimentarse una solución al segundo recipiente de retenido 10200 por una línea 10132, pasando la solución en primer lugar por una válvula manual 10204 y un filtro hidrofílico esterilizante 8172 a razón de 2 l por cada 0,75 l de suspensión concentrada de liposomas multivesiculares añadidos al segundo recipiente de retenido 10200. Una parte de la suspensión de liposomas multivesiculares en el segundo recipiente de retenido 10200 puede bombearse mediante una bomba 10112 por un módulo de filtración de flujo cruzado (flujo tangencial) 10152. El permeado puede aspirarse por una línea de permeado 10162 (que pasa por un filtro hidrofílico esterilizante 10192 y una válvula manual 10606), en el que, para cada 0,75 l de suspensión de liposomas multivesiculares añadidos al segundo recipiente de retenido 10200, pueden eliminarse y desecharse 2,25 l de permeado. El retenido del módulo de filtración 10152 puede circularse de vuelta al interior del segundo recipiente de retenido 10200 mediante una línea de retenido 10142. Por cada 0,75 l de suspensión de liposomas multivesiculares añadidos al segundo recipiente de retenido 10200, pueden extraerse 0,50 l de flujo de la suspensión concentrada de liposomas multivesiculares del segundo recipiente de retenido 10200 por una línea de alimentación 10124 y una bomba dosificadora 10125 puede filtrarse adicionalmente en un tercer recipiente de retenido 10300. La suspensión de liposomas multivesiculares que sale del segundo recipiente de retenido 10200 ahora puede concentrarse 200%, mientras que la concentración de solución tampón en la suspensión de liposomas multivesiculares es de aproximadamente 9,1% con respecto a la suspensión de liposomas multivesiculares en la línea de entrada 10120.

Puede producirse una filtración similar en el tercer recipiente de retenido 10300 tal como se ha indicado anteriormente para el primer recipiente de retenido 10100 y el segundo recipiente de retenido 10200. La suspensión concentrada de liposomas multivesiculares que viaja por la línea de alimentación 10124 puede entrar en el tercer recipiente de producto 10300, en donde se filtra y se concentra adicionalmente para que contenga toda la suspensión de liposomas multivesiculares que entra por la línea de entrada 10120 en el tercer recipiente de producto 10300. Puede alimentarse una solución al tercer recipiente final de retenido 10300 por una línea 10132, pasando la solución en primer lugar por una válvula manual 102010 y un filtro hidrofílico esterilizante 10174 a razón de 1,75 l por cada 0,50 l de suspensión concentrada de liposomas multivesiculares añadidos al tercer recipiente de retenido 10300. La suspensión de liposomas multivesiculares puede bombearse mediante la bomba 10114 al módulo de filtración de flujo cruzado 10154, en el que el permeado puede aspirarse para ser desechado por una línea de permeado 10164 (que pasa por un filtro hidrofílico esterilizante 10194 y una válvula manual 10610) a una tasa de 2,25 l por cada 0,5 l de suspensión de liposomas multivesiculares alimentados al tercer recipiente de producto 10300. En el tercer recipiente de producto

10300, la suspensión de liposomas multivesiculares puede contener una concentración de tampón. La concentración de tampón puede ser de tan solo 2%.

5 La suspensión de liposomas multivesiculares que viaja por una línea de alimentación 10126 puede ser dosificada por una bomba 10127 y puede entrar en un módulo de centrífuga de flujo continuo 10400, en el que el sobrenadante puede bombearse para desecharse por una bomba 10116 por una línea de permeado 10166 (pasando por un filtro hidrofílico esterilizante 10196). Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

10 La suspensión de liposomas multivesiculares que viaja por una línea de alimentación 10128, puede dosificarse mediante una bomba 10129 y puede entrar en un recipiente de retenido final 10500. Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares.

15 Los filtros 10170, 10190, 10172, 10192, 10174, 10194 y 10196 son filtros hidrofílicos esterilizantes. Los filtros 10180, 10182, 10184 y 10186 son filtros de venteo de gas hidrofóbicos esterilizantes utilizados en los recipientes de retenido y alimentados por las líneas de gas 10131, 10133, 10135 y 10137, respectivamente.

20 La FIG. 11 es un esquema de un ejemplo de un sistema de centrífuga de flujo continuo 1110 que comprende una pluralidad de centrifugas de flujo continuo. La suspensión de liposomas multivesiculares puede bombearse a partir de un recipiente de eliminación de solvente hacia el sistema de centrífuga de flujo continuo 1110.

25 El sistema de centrífuga de flujo continuo 1110 puede incluir el recipiente de eliminación de solvente tal como se ilustra en la FIG. 7. La suspensión de vesículas membranales sintéticas de gran diámetro puede viajar al sistema de centrífuga 1110 por una línea de entrada de suspensión de partículas 11120 (también mostrada en la FIG. 7, componente 7270, y tal como se representa mediante los componentes 70 en la FIG. 1a y en la FIG. 1B), alcanzando un primer recipiente de retenido 11100. Puede alimentarse una suspensión de liposomas multivesiculares al primer recipiente de retenido 11100, y puede alimentarse una solución en el primer recipiente de retenido 11100 por una línea 11130, pasando la solución en primer lugar por una válvula manual 11600 y un filtro hidrofílico esterilizante 11170. La suspensión de liposomas multivesiculares en el primer recipiente de retenido 11100 puede bombearse mediante una bomba 11220 por un primer módulo de centrífuga 11150. El permeado puede aspirarse de la primera centrífuga 11150 por una línea de permeado 11160 (que pasa por un filtro esterilizante hidrofílico 11190, siendo bombeado por una bomba 11110) y desecharse. La suspensión de liposomas multivesiculares puede salir del primer módulo de centrífuga 11150 por una línea de alimentación 11122 mediante una bomba 11123, para el procesamiento adicional en un segundo recipiente de retenido 11200. La suspensión de liposomas multivesiculares que fluye en la línea de alimentación 11122 puede concentrarse como mínimo 33%. Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares y la solución es una solución salina.

40 La suspensión concentrada de liposomas multivesiculares puede entrar en el segundo recipiente de retenido 11200 para el procesamiento adicional y puede alimentarse una solución por una línea 11132, pasando en primer lugar la solución por una válvula manual 11604 y un filtro hidrofílico esterilizante 11172. La suspensión de liposomas multivesiculares del segundo recipiente de retenido 11200 puede bombearse mediante una bomba 11240 a un segundo módulo de centrífuga 11152. El permeado puede aspirarse de la segunda centrífuga 11152 por una línea de permeado 11162 (que pasa por un filtro esterilizante hidrofílico 11192, siendo bombeado por una bomba 11120) y desecharse. La suspensión de liposomas multivesiculares puede salir del segundo módulo de centrífuga 11152 por una línea de alimentación 11124 mediante una bomba 11125, para el procesamiento adicional en un tercer recipiente de retenido 11300. La suspensión de liposomas multivesiculares que fluye en la línea de alimentación 11125 puede concentrarse como mínimo 33%. Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares y la solución es una solución salina.

50 La suspensión de liposomas multivesiculares que viaja por una línea de alimentación 11124, puede dosificarse mediante una bomba 11125 y puede entrar en el tercer recipiente de retenido 11300, donde puede procesarse adicionalmente. Puede alimentarse una solución al tercer recipiente de retenido 11300 por una línea 11134, pasando la solución en primer lugar por una válvula manual 11608 y un filtro hidrofílico esterilizante 11174. La suspensión de liposomas multivesiculares puede bombearse mediante una bomba 11260 a un tercer módulo de centrífuga 11154. El permeado puede aspirarse de la centrífuga por una línea de permeado 11164 (que pasa por un filtro esterilizante hidrofílico 11194, siendo bombeado por una bomba 11130) y desecharse.

60 La suspensión concentrada de liposomas multivesiculares que viaja por una línea de alimentación 11166, puede dosificarse mediante una bomba 11127 y puede entrar en un recipiente final de retenido 11400.

Los filtros 11170, 11190, 11172, 11192, 11174 y 11194 son filtros hidrofílicos esterilizantes. Los filtros 11180, 11182, 11184 y 11186 son filtros de venteo de gas hidrofóbicos esterilizantes utilizados en los recipientes de retenido y alimentados por las líneas de gas 11131, 11133, 11135 y 11137, respectivamente.

Los sistemas ilustrados en la FIG. 1A a FIG. 11 puede operarse de una manera estéril (aséptica). Con la adición de líneas de vapor apropiadas, líneas y válvulas de drenaje de condensado, el sistema puede esterilizarse. Todas las entradas y salidas pueden dotarse de filtros barrera estériles.

Tal como se indica en la presente memoria, las vesículas membranales sintéticas de gran diámetro son liposomas multivesiculares. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, dextrosa, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, dextrosa, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, dextrosa, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, dextrosa, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG y tricaprilina. Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, L-lisina, DEPC, DPPG, tricaprilina y colesterol.

Los liposomas multivesiculares comprenden además bupivacaína, morfina, citarabina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a modo de agente terapéutico. Los liposomas multivesiculares comprenden además fosfato de bupivacaína, sulfato de morfina o HCl de citarabina.

Cualquiera de las exposiciones anteriormente indicadas puede utilizarse sola o en combinación con una o más cualesquiera de las exposiciones anteriormente indicadas. Por ejemplo, puede utilizarse cualquiera de los anteriormente indicados boquilla atomizadora, aparato de evaporación, sistema de emulsificación de flujo continuo, sistema de diafiltración de flujo continuo, diafiltración de flujo continuo, que comprenden, además, una o más centrifugas, sistema de emulsificación de flujo continuo o sistema de procesamiento continuo, solos o en combinación. De esta manera, puede utilizarse un aparato de evaporación junto con una boquilla atomizadora de tres fluidos. Este sistema de evaporación/boquilla atomizadora puede utilizarse con un sistema de emulsificación de flujo continuo tal como se ilustra en las FIGS. 1A, 1B y 1C. La combinación de boquilla atomizadora de tres fluidos/aparato de evaporación puede utilizarse junto con un sistema de flujo continuo, tal como se ilustra en las FIGS. 8, nº 10 y nº 11. Puede utilizarse cualquiera de estas combinaciones para preparar liposomas multivesiculares. En particular, puede utilizarse cualquiera de las combinaciones para preparar liposomas multivesiculares que contienen bupivacaína o sales de la misma como el agente terapéutico.

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo adicional de la invención.

EJEMPLO 1

A continuación, se proporciona un ejemplo que utiliza parámetros y etapas de procedimiento de los dispositivos ilustrados en las figuras. Los tres fluidos aplicados en la boquilla atomizadora (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 75; FIG. 3A, componente 310; FIG. 7, componente 7510) como parte del procedimiento de formar liposomas multivesiculares presentan las composiciones siguientes por litro.

El primer fluido (FIG. 3A-3L, componente 3115; FIG. 5; componente 5115; FIG. 7, componente 7115) era un primer líquido constituido del primer componente, presentando el primer componente dos componentes: una fase orgánica y una primera fase acuosa, que se emulsifican con volúmenes iguales. La fase orgánica estaba compuesta de 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfocolina (17,78 g), 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoglicerol (1,056 g), colesterol (10,34 g), tricaprilina (4,32 g), agua (0,70 g) y cloruro de metileno (cantidad suficiente para preparar 1 l de volumen total de la fase orgánica). La primera fase acuosa estaba compuesta de 0,2 molar (200 mM) de ácido fosfórico y bupivacaína (40 g) y agua (cantidad suficiente para producir 1 l de volumen total de la primera fase acuosa).

El segundo fluido (FIG. 3A-3L, componente 3120; FIG. 5; componente 5120; FIG. 7, componente 7120) era un segundo líquido constituido de una segunda fase acuosa compuesta de L-lisina (monohidrato) (16,8 g), dextrosa (13,25 g) y agua (cantidad suficiente para preparar 1 l de volumen total del segundo fluido).

El tercer fluido (FIG. 3A-3L, componente 3140; FIG. 5; componente 5140; FIG. 7, componente 7410) era vapor de agua que contenía gas nitrógeno (humedad relativa de 100% a 42°C y 25 psig).

5 Preparación de cámara de evaporación de solvente

Se suministró nitrógeno al recipiente de eliminación de solvente (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 50; FIG. 7, componente 710) por dos líneas de entrada de gas de recipiente de eliminación de solvente: FIG. 1A, componentes 115 y 110; FIG. 7, componentes 7280 y 7430) la línea de entrada de gas portador principal (componente 115 de la FIG. 1A y la FIG. 1B, componente 7280 de la FIG. 7) o chorro de rotación principal, era tangente a la pared del recipiente y aproximadamente 40% desde el fondo del recipiente, causando la rotación dextrógira vista desde arriba, y la entrada de gas de protección de la tapa (componente 110 de la FIG. 1A y la FIG. 1B, componente 7430 de la FIG. 7) o chorro de protección de la tapa, en la esquina de la tapa (componente 7220 de la FIG. 7) y en las paredes del recipiente (componente 7350 de la FIG. 7), tangente a la pared y moviéndose en la misma dirección de giro (componente 7240 de la FIG. 7). El nitrógeno que entra en estas líneas de introducción se humidificó hasta el 100% de humedad relativa a 42°C y a 25 psig (indicador de libras por pulgada cuadrada). El chorro de rotación principal suministra 335 l/min a 42°C de nitrógeno humidificado, mientras que el flujo del chorro de protección de la tapa era de 25 l/min a 42°C de nitrógeno humidificado (el chorro de protección de la tapa evita la acumulación de depósitos en la etapa). Se humidificó el nitrógeno antes de la entrada en el recipiente de eliminación de solvente pasándola por un intercambiador de calor de tubo sumergido calentado (componente 90, FIG. 1A y FIG. 1B) que se recubrió con agua (agua de humidificación) seguido de una cámara de eliminación de exceso de agua líquida (componente 45, FIG. 1A y FIG. 1B) y se sangró el líquido. Se humidificó el nitrógeno para reducir la evaporación del agua del pulverizado, lo que elevó la osmolalidad del tampón de suspensión.

En el presente ejemplo, el recipiente de eliminación de solvente presentaba un volumen de aproximadamente 138 litros, el diámetro interno era de 56 cm, las paredes eran de 52 cm de altura y la bóveda en el fondo presentaba una profundidad de 10 cm. De esta manera, la altura interior del recipiente de eliminación de solvente era de 62 cm de tapa a fondo del fondo abovedado. El tubo de salida de gas (componente 80, FIG. 1A y FIG. 1B, componente 7340; FIG. 7) (incluyendo el accesorio cónico, FIG. 7, componente 300 y estabilizador de vórtice, FIG. 7, componente 7360) se extendía 42,5 cm hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente bajando desde la tapa. El diámetro del tubo de salida de gas era de 2,3 cm (diámetro interno) y el accesorio cónico decrecía 20 grados hasta un diámetro interno de 1,5 cm para el orificio de salida de gas (FIG. 7; componente 7310). El estabilizador de vórtice unido al extremo del accesorio cónico presentaba un diámetro de 2,5 cm. La entrada de gas (portador) de rotación principal era tangente a la pared y se encontraba 37 cm más abajo de la tapa y presentaba un diámetro interior de 1,9 cm.

La boquilla atomizadora de tres fluidos (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 75; FIG. 3A, componente 310; FIG. 7, componente 7510), la boquilla de enjuague (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 105; FIG. 7, componente 7400) y entrada de gas protección de tapa (FIG. 1A, componente 110; FIG. 7, componente 7340) se extienden todos a través de la tapa del recipiente de eliminación de solvente (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 50; FIG. 7, componente 710) y cada uno de ellos se encontraba centrado 10,2 cm respecto de la pared del recipiente (FIG. 7; componente 7350). La entrada de gas de protección de la tapa (FIG. 7, componente 7430) presentaba un diámetro interior de 0,95 cm; se extendía a través de la tapa del recipiente (FIG. 7, componente 7220) y se encontraba orientado en paralelo al interior de la tapa en una dirección que proporcionaba rotación dextrógira (visto mirando hacia abajo desde la parte superior) al gas. Partiendo de la boquilla atomizadora de tres fluidos (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 75; FIG. 3A, componente 310; FIG. 7, componente 7510) como cero grados, la línea de entrada de gas portador principal se encontraba situada 52 grados dextrógiros, la boquilla de enjuague, 90 grados dextrógiros, y la entrada de gas de protección de la tapa, 135 grados dextrógiros, con su salida a aproximadamente 180 grados dextrógiros.

Los laterales (FIG. 7, componente 7350), y el fondo (FIG. 7, componente 7250) del recipiente de eliminación de solvente presentaban una camisa a 24,1°C mediante conexión con un baño circulante. La temperatura en la camisa se ajustó para que se correspondiese aproximadamente a la temperatura de salida del gas en estado estable. Esta correspondencia evitaba la evaporación y el secado de los liposomas multivesiculares sobre la pared o la condensación de agua que podría romper, por choque osmótico, los liposomas multivesiculares que se estaban formando en el recipiente.

55 Preparación del primer componente.

El bucle de recirculación (FIG. 2, componente 2125) conectado con el mezclador de alta cizalla (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 25; FIG. 2, componente 2130) (mezclador de alta cizalla en línea modelo Ross HSM-703XS-20 Sanitary dotado de un rotor/estator de serie X-5 de 3" de diámetro para el funcionamiento a 14.400 rpm. (11.300 pies/min., velocidad periférica) con anillo de hueco nº 3) se cebó con cloruro de metilo para garantizar que todo el aire se había eliminado del mezclador de alta cizalla. La camisa del intercambiador de calor (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 30; FIG. 2, componente 2170) se suministró con refrigerante a 5°C (agua + etilenglicol al 50%) (FIG. 1A, componentes 96 y 97; FIG. 2, componentes 2110 y 2105). El tanque de lubricante de junta del mezclador (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 10), lleno de agua, también se enfrió con refrigerante a 5°C (agua + etilenglicol al 50%). Se inició el

mezclador en una configuración de 30 Hz (aprox. 7200 rpm) causando un flujo en torno al bucle del mezclador estimado en 21.000 ml/min y con un volumen interno de 280 ml. De esta manera, el fluido en el bucle pasaba las cuchillas del mezclador y el intercambiador de calor una media de cada 0,8 segundos.

5 Tras cebar el mezclador de alta cizalla con cloruro de metileno, las bombas peristálticas de la fase orgánica y de la primera fase acuosa (componentes 12 y 2, respectivamente, de la FIG. 1A y FIG. 1B) se iniciaron concurrentemente. La fase orgánica se bombeó a razón de 33 m/min y la primera fase acuosa también se bombeó a razón de 33 ml/min. La fase orgánica y la primera fase acuosa entraron en el mezclador de alta cizalla partiendo de la formación del primer componente. A medida que el primer componente circulaba en torno al bucle de recirculación del mezclador de alta
10 cizalla, se forzó una pequeña fracción del flujo por la línea de salida del primer componente (FIG. 2; componente 2180; FIG. 5, componente 5114) de la boquilla atomizadora de tres fluidos (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 75; FIG. 3A-3L, componente 310; FIG. 5, componente 505; FIG. 7, componente 7510) a 66 ml/min (total de los dos caudales). En consecuencia, el cloruro de metileno de cebado se lavó rápidamente del bucle del mezclador mediante este flujo (4,2 min por volumen de bucle de lavado).

15 Concurrentemente con el arranque de las bombas peristálticas de la fase orgánica y de la primera fase acuosa, se arrancaron las bombas peristálticas de la segunda fase acuosa (conectada con la boquilla atomizadora de tres fluidos) y de enjuague de la pared (a la boquilla de enjuague (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 105; FIG. 7, componente 7400)) (componentes 22 y 64, respectivamente, de la FIG. 1A y FIG. 1B) y se bombearon sus componentes respectivos a un caudal de 66 ml/min cada uno. La solución de enjuague de la pared era de 33,5 g de dextrosa por litro de agua. Se suministró nitrógeno a 60 psi (temperatura ambiente, no humidificado) a estas dos boquillas (FIG. 1A y FIG. 1B, componentes 75 y 105; FIG. 7, componentes 7510 y 7400). La segunda fase acuosa fluía a través de la boquilla de tres fluidos a un caudal de 66 ml/min. La boquilla atomizadora de tres fluidos presentaba un caudal de nitrógeno de 51 l/min a 1 atm, y la boquilla de enjuague de la pared (fabricada por GEA Process Engineering of Columbia, MD)
20 presentaba un caudal de 66 l/min a 1 atm.

Tras salir de la boquilla atomizadora de tres fluidos, las gotas de emulsión atomizada formadas entraron en contacto con el gas portador (nitrógeno) en la cámara de eliminación de solvente (FIG. 7, componente 7230) del recipiente de eliminación de solvente (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 50; FIG. 7; componente 710). El gas portador giraba dentro de la cámara (FIG. 7, componente 7240) en forma de un pequeño e intenso vórtice de gas de rápida rotación (FIG. 7, componente 7245) formado en el orificio de salida (FIG. 7; componente 7310). Ello permitió que las gotas entrasen en contacto con el gas durante un periodo prolongado de tiempo con el fin de llevar a cabo la evaporación y eliminación del cloruro de metileno. Tras la eliminación del cloruro de metileno, se recogieron las gotas de suspensión de liposomas multivesiculares formadas (FIG. 7, componente 7380) en forma de una suspensión de liposomas multivesiculares (FIG. 7, componente 7390) en el fondo de un recipiente de evaporación (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 50; FIG. 7; componente 7250). Los liposomas multivesiculares se recogieron en el recipiente de eliminación de solvente y después se drenaron por el puerto de drenaje (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 130; FIG. 7, componente 7270) mediante una bomba de desplazamiento positivo peristáltica (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 125), configurada para bombear ligeramente más rápido (aproximadamente 200 ml/min) que el drenaje de la suspensión desde el fondo (aproximadamente 165 ml/min), por lo tanto la corriente de salida de suspensión de liposomas multivesiculares se interrumpía periódicamente con segmentos pequeños de gas de la cámara. Esta tasa de bombeo evitaba cualquier venteo apreciable de vapores de solvente hacia la sal y protegía la suspensión de liposomas multivesiculares de la exposición a corrientes de gas a alta velocidad o de la formación de espumas.

45 En el equilibrio del sistema, el nitrógeno que salía del recipiente de eliminación de solvente por la salida de gas (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 80; FIG. 7, componente 7310) se encontraba a una temperatura de aproximadamente 21,5°C. La camisa del recipiente de eliminación de solvente se enfrió a aproximadamente 24,1°C. La temperatura del primer componente (parte del cual viaja a la boquilla atomizadora de tres fluidos) saliendo del intercambiador de calor era de 15,3°C. Tras viajar por el intercambiador de calor, y mientras viajaba de vuelta al mezclador de alta cizalla por la línea de recirculación, la temperatura del primer componente era de aproximadamente 14,3°C.

En el equilibrio, el sistema funcionaba continuamente, produciendo liposomas multivesiculares siempre que se suministrasen soluciones de alimentación y nitrógeno. Se extrajeron quinientos ml de muestras de suspensión de liposomas multivesiculares desde la salida de suspensión (FIG. 7, componente 7260) en el recipiente de eliminación de solvente y se diafiltraron (utilizando un filtro de fibra hueca, modelo n° CFP-2-E-8A, de Amersham Biosciences, de Westborough, MA) con cuatro volúmenes de solución salina normal en un sistema de diafiltración por lotes a escala pequeña (FIG. 1A y FIG. 1A, componente 70). Opcionalmente, la sedimentación de los liposomas multivesiculares y la decantación del exceso de líquido permitieron obtener los liposomas multivesiculares finales en una solución acuosa seleccionada a una concentración de LMV seleccionada. Puede conseguirse el funcionamiento continuo completo
55 mediante la conexión de la bomba de salida del recipiente de eliminación de solvente al aparato de la FIG. 8.

EJEMPLO 2

Preparación del primer componente.

El bucle de recirculación conectado con el mezclador de alta cizalla (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 25; FIG. 2, componente 2130) (mezclador de alta cizalla en línea modelo Ross HSM-703XS-20 Sanitary dotado de un rotor/estator de serie X-5 de 3" de diámetro para el funcionamiento a 14.400 rpm. (11.300 pies/min., velocidad periférica) con anillo de hueco nº 3) se cebó con cloruro de metilo para garantizar que todo el aire se había eliminado del mezclador de alta cizalla. La camisa del intercambiador de calor (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 30; FIG. 2, componente 2170) se suministró con refrigerante a 5°C (agua + etilenglicol al 50%). El tanque de lubricante de la junta del mezclador, lleno de agua, también se enfrió con refrigerante a 5°C (agua + etilenglicol al 50%). Se arrancó el mezclador de alta cizalla en la configuración de 25 Hz (6.000 rpm), 30 Hz aprox. (7.200 rpm) o 35 Hz (8.400 rpm).

Tras cebar el mezclador de alta cizalla con cloruro de metileno, las bombas peristálticas de la fase orgánica y de la primera fase acuosa (FIG. 1A y FIG. 1B, componentes 12 y 2, respectivamente) se arrancaron concurrentemente. La fase orgánica se bombeó a razón de 33 m³/min y la primera fase acuosa también se bombeó a razón de 33 ml/min. La introducción de la fase orgánica y de la primera fase acuosa inició la formación del primer componente. Debido a que el primer componente circula en torno al bucle de recirculación del mezclador de alta cizalla (FIG. 2, componente 2125), se forzó una fracción pequeña del flujo por la línea de salida de primer componente (FIG. 2, componente 2180) de la boquilla atomizadora de tres fluidos (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 75; FIG. 3A; FIG. 4A; FIG. 7, 7510), a un caudal de 66 ml/min (total de dos caudales); la temperatura de la emulsión que se forzaba por la línea de salida de primer componente (FIG. 1, componente 2180) era de 16,5 a 21,1°C. El flujo de fase orgánica y primera fase acuosa lavó rápidamente el cloruro de metileno de cebador del bucle mezclador (4,2 min por volumen de bucle de lavado).

Tabla 1: componentes de la fase orgánica (por cada 2 l de volumen total)

colecsterol (Nippon)	20,8 g
DEPC (Nippon)	36,0 g
DPPG (Lipoid)	1,89 g
Tricaprilina (NOF)	8,81 g
Agua para inyección	0,49 ml
Cloruro de metileno (EMD)	2,569 g

Los componentes de la fase orgánica se muestran en la Tabla 1.

Tabla 2: componentes de primera fase acuosa (por cada 2 l de volumen total)

Bupivacaína (BASF)	80 g
H ₃ PO ₄ 0,20 M (2 l, Mallinckrodt)	200 mM

Los componentes de la primera fase acuosa se muestran en la Tabla 2.

Tabla 3: estimación del tamaño de partícula de muestras de emulsión diluidas mediante análisis de dispersión de luz láser.

Lote	PSD (µm)(en volumen)			Espacio
	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	
Ross 30 Hz	0,5	0,9	1,4	1,0
Ross 35 Hz	0,5	0,8	1,3	1,0
Ross 25Hz	0,6	1,1	1,7	1,0
Lote D	0,855	1,151	1,506	0,566
Lote E	0,720	1,110	1,530	0,730

Las muestras de emulsión se diluyeron y analizaron utilizando un dispositivo de dispersión de la luz (Horiba Instruments La-910) y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Las bombas peristálticas de la segunda fase acuosa (conectada con la boquilla atomizadora de tres fluidos) y de enjuague de la pared (a la boquilla de enjuague (FIG. 1A y FIG. 1B, componente 105; FIG. 7, componente 7400)) (componentes 22 y 64, respectivamente, de la FIG. 1A y FIG. 1B) se arrancaron al arrancar las bombas peristálticas de la fase orgánica y de la primera fase acuosa. La solución de enjuague de la pared, que presentaba 33,5 g de dextrosa por litro de agua, se introdujo en la cámara de evaporación a un caudal de 66 ml/min. Se suministró nitrógeno a 60 psi (temperatura ambiente, no humidificado) a la boquilla atomizadora. Se introdujo la segunda fase acuosa en la boquilla de tres fluidos a un caudal de 66 ml/min. La boquilla atomizadora de tres fluidos presentaba un caudal de nitrógeno de 51 l/min a 1 atm, y la boquilla de enjuague de la pared (fabricada por GEA Process Engineering of Columbia, MD) presentaba un caudal de 66 l/min a 1 atm. La emulsión, segunda fase acuosa y gas nitrógeno se combinaron utilizando la boquilla de tres fluidos, proporcionando gotas atomizadas (FIG. 3; componente 3155; FIG. 7, componente 7155) que viajaban en la cámara de evaporación hasta eliminar la mayor parte del cloruro de metileno de

las gotas atomizadas La eliminación del cloruro de metileno produjo liposomas multivesiculares (FIG. 7, componente 7380), que formó una suspensión (FIG. 7, componente 7390) en el fondo de la cámara de evaporación (FIG. 7; componente 7250).

5 Tabla 4: componentes de segunda fase acuosa (por cada 5 l de volumen total)

Monohidrato de L-lisina	84 g
sol. de dextrosa al 50% (B Braun)	132,5 ml
Agua desionizada (hasta el volumen final)	5 l

Los componentes de la segunda fase acuosa se muestran en la Tabla 4.

10 Tras equilibrar el sistema (10 minutos), se recogieron muestras de 500 ml de suspensión de liposomas multivesiculares. A continuación, se modificaron las RPM de Ross y se dejaron equilibrar durante 10 minutos antes de recoger la siguiente muestra de 500 ml. Se repitió lo anterior para las últimas RPM. Se diafiltró cada lote de 500 ml en un modo por lotes (utilizando un filtro de fibra hueca, modelo n° CFP-6-D-9A, de Amersham Biosciences, de Westborough, MA) con cuatro volúmenes de solución salina normal en un sistema de diafiltración por lotes a escala pequeña (FIG. 1; componente 70). La bomba de recirculación se configuró a 5.700 ml/min, mientras que la bomba de adición de solución salina se configuró a 410 ml/min. Se ajustó la válvula de permeado para mantener constante el volumen de líquido en el sistema de diafiltración a 1.000 y, de esta manera, también a 410 ml/min, debido a que el volumen de trabajo mínimo de este sistema era de aproximadamente 550 ml. En el presente ejemplo, la suspensión procesada de liposomas multivesiculares se dejó sedimentar a 5°C y después se decantó el sobrenadante para conseguir aproximadamente 15 mg de bupivacaína por ml en la suspensión final de liposomas multivesiculares.

20 Tabla 5: solución de enjuague de pared (por cada 5 l de volumen total)

sol. de dextrosa al 50% (B Braun)	335 ml
agua desionizada (hasta el volumen final)	5 l

25 Tal como puede observarse en la FIG. 12, la liberación controlada de bupivacaína a partir de las partículas de LMV se examinó *in vitro* a 37°C en albúmina de suero bovino al 0,5% disuelto en solución salina tamponada con fosfato 50 mM (pH 7) que mostraba una liberación similar de bupivacaína a la de los lotes A y B preparados mediante el procedimiento dado a conocer en el documento n° WO 99/25319.

30 Tal como puede observarse en la FIG. 13, el perfil FC en ratas de las muestras del procedimiento continuo mostaba un perfil de liberación sostenida similar de la bupivacaína al del lote C preparado mediante el procedimiento por lotes dado a conocer en el documento n° WO 99/25319.

Table 6A:

Lote	Propiedades de los materiales finales								
	Bupi total ⁱ (mg/ml)	% PPV ⁱⁱ	Bupi libre ⁱ (mg/ml)	% Libre	PS ⁱⁱⁱ (µm)			pH	
					d10	d50	d90	Int	Ext
Lote 30 Hz	14,9	41	0,79	3,2	18,0	44,7	102,8	5,7	7,0
Lote 35 Hz	13,5	38	0,81	3,7	14,2	36,3	83,2	6,0	7,3
Lote 25 Hz	12,8	38	0,83	4,0	14,8	32,4	69,4	5,9	7,4

Tabla 6B:

Lote	Propiedades de los materiales finales (continuación)			
	Lípidos totales			
	Col ^{iv}	DEPC ^v	DPPG ^{vi}	TC ^{vii}
Lote 30 Hz	3,24	5,98	0,23	1,50
Lote 35 Hz	3,70	6,72	0,31	1,61
Lote 25 Hz	3,30	6,15	0,22	1,51

i) bupivacaína; ii) volumen de partícula empaquetada; iii) distribución de tamaños de partícula en masa; iv) colesterol; v) 1,2-dierucoil-*sn*-glicerol-3-fosfocolina; vi) 1,2-dipalmitoil-*sn*-glicerol-3-fosfoglicerol; vii) tricaprilina

40 EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Tratamiento térmico de suspensión de LMV

El sistema de la FIG. 1B se utilizó con el gas de rotación humidificado (N2) suministrado por la combinación de calentador eléctrico e intercambiador de calor de tubo sumergido, tal como se ha indicado para la

- 5 FIG. 1A, componente 90. El sistema se equilibró durante 10 minutos y se recogió una muestra de 1.000 ml de suspensión de LMV, saliendo por el puerto de drenaje (FIG. 1B, componente 130) del recipiente de eliminación de solvente 50. La muestra de LMV se dividió en dos muestras de 500 ml cada una. La primera muestra de LMV de 500 ml se trató térmicamente de la manera siguiente. Se llevó a cabo el tratamiento térmico mediante la adición rápida de 750 ml de solución de dextrosa a 100°C a la primera muestra para elevar la temperatura de la mezcla hasta aproximadamente 63°C. Tras 30 segundos, se añadieron rápidamente 1.750 ml de solución salina a +5°C para reducir la temperatura de la mezcla hasta prácticamente la temperatura ambiente (35°C o inferior). Ahora el volumen de la muestra era de 3.000 ml. La segunda muestra de liposomas multivesiculares de 500 ml no se trató térmicamente. La segunda muestra se diluyó con los mismos volúmenes de solución de dextrosa (750 ml) y solución salina (1.750 ml) que la primera muestra, aunque las soluciones se encontraban a temperatura ambiente.
- 10
- 15 Cada muestra se diafiltró por lotes, con 4 volúmenes de solución salina. Estas muestras de 3.000 ml se concentraron cada uno a 1 litro y después se diafiltraron en un modo por lotes (utilizando un filtro de fibra hueca, modelo nº CFP-6-D-9A, de Amersham Biosciences, de Westborough, MA) con cuatro volúmenes de solución salina normal en un sistema de diafiltración por lotes a escala pequeña (FIG. 1A, componente 70). La bomba de recirculación (FIG. 8, componentes 8110, 8112 y 8114) se configuraron a 5.700 ml/min, mientras que la bomba de adición de solución salina (FIG. 8, componentes 8170, 8172 y 8174) se configuraron a 410 ml/min. La válvula de permeado (FIG. 8, componentes 8202, 8206 y 8210) se ajustaron a 410 ml/min para mantener el volumen de líquido en el sistema constante a 1.000 ml. Debido a que el volumen de trabajo mínimo de este sistema es de aproximadamente 550 ml, que era excesivamente grande para permitir concentrar estas muestras pequeñas a la concentración diana de bupivacaína de 15 mg/ml, se dejaron sedimentar a +5°C y se decantó el sobrenadante para conseguir aproximadamente 15 mg de bupivacaína por ml en las suspensiones de LMV finales.
- 20
- 25

Los resultados analíticos para estas muestras son los siguientes:

Tabla 7:

30

	d ₁₀	d ₅₀	d ₉₀	ppv	bupi/ml
No tratado térmicamente	14,9	52,8	107,7	56%	16,84
Tratado térmicamente	18,2	51,3	95,9	55%	18

Tabla 8:

Muestra	Col.	DEPC	DPPG	Tricap
	mg/ml total			
No tratado térmicamente	4,97	8,50	0,39	2,11
Tratado térmicamente	7,07	12,35	0,58	3,00

- 35 Tal como puede observarse en las Tablas 7 y 8, anteriormente, el tratamiento térmico no afectó significativamente a la distribución de tamaños de las partículas de LMV y sólo presentó efectos pequeños sobre el contenido de bupivacaína (agente activo) y la composición de lípidos de las partículas.

- 40 El tratamiento térmico presentó un efecto inesperado sobre la estabilidad acelerada (estabilidad a 30°C) de estas suspensiones de LMV, tal como puede observarse en la FIG. 14. Se mejoró mucho la estabilidad acelerada a 30°C con el tratamiento térmico. Una pendiente más pequeña implica menor liberación de bupivacaína y una estabilidad más prolongada. Ambas muestras eran productos utilizables al almacenarlos a +5°C pero se previó que la muestra tratada térmicamente presentaría una vida útil mucho más prolongada.

- 45 Tal como puede observarse en la FIG. 15, el perfil FC en ratas (medida sustancialmente como en el documento nº WO 02/096368) también mostraba una mejora con el tratamiento térmico. Ambas muestras presentaban perfiles FC aceptables. La muestra tratada térmicamente proporcionaba una liberación sostenida más prolongada con valores en suero más altos a las 48 y 72 horas. La muestra no tratada térmicamente era esencialmente cero a las 72 horas. El tratamiento térmico inesperadamente mejoró la estabilidad acelerada de los LMV y también mejoró su perfil de liberación *in vivo*.
- 50

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

- 55 Efecto de una osmolalidad reducida de la primera fase acuosa

La osmolalidad de la primera solución acuosa en los ejemplos anteriores era significativamente superior a 300 mOsm/kg. Sin pérdida apreciable de bupivacaína o ácido fosfórico o transporte de agua a través de las membranas de fosfolípidos en formación durante el procedimiento de producción de las LMV, las cámaras internas de los LMV

ES 2 745 113 T3

resultantes se encontraban llenas con una solución acuosa con una osmolalidad igual o próxima a la del medio de suspensión de almacenamiento de. solución salina final (300 mOsm/kg) Si, por otra parte, la osmolalidad de la primera solución acuosa y de los LMV resultantes era inferior a la de la solución salina, los LMV se encogerían ligeramente al atraer la solución salina agua que saldría de las cámaras internas. Ello comprimiría los fosfolípidos que constituyen las membranas de los LMV y los haría más estables y menos permeables a la bupivacaína.

5

Tanto el lípido-solvente (LC) como la bupivacaína-ácido (primera fase acuosa) se prepararon a 1/2 de la concentración normal (ver posteriormente para las formulaciones). Lo anterior proporcionó una primera solución acuosa con una osmolalidad de 189 mOsm/kg, que se esperaba que causase que los LMV se encogiesen y comprimesen sus membranas al diafiltrarlos en solución salina de 300 mOsm/kg.

10

Tabla 9:

Fig. 2 n°	Fig 1B n°	(pero sin filtros estériles)		
2160	12	LC, bomba de solvente-lípidos	33	ml/min
2120	2	1ª fase acuosa, bomba de Bupi-ácido	33	ml/min
	22	bomba de dextrosa-lisina, 3 boq. fluidos	66	ml/min
	64	bomba de solo dextrosa, boq. enjuague pared	66	ml/min
	120	tasa salida de cámara de pulverización	165	ml/min
	115 y 110	temperatura de chorros de rotación de alimentación de N2 humidificados con agua	44,6	C
	90	temperatura de N2 en la salida del calentador eléctrico 90	46	C
	40	caudal de agua de humidificación hacia el interior del generador de vapor	9	ml/min
	33	flujo hacia ambos chorros de rotación (N2 antes de vapor)	400	l/min
	57	flujo hacia parte superior de chorro de rotación	15	l/min
		temperatura de suministro a camisa de cámara	25	C
		temperatura en la salida de la cámara	21,9	C
	2150 y 2180	entrada de emulsión de intercambiador de calor suministrada a boquilla de 3 fluidos	18,8	C
	2175	salida de emulsión del intercambiador de calor	17,2	C
	2110	auministro de refrigerante a intercambiador de calor	4	C
	11	presión de N2 en boquilla de 3 fluidos	60	psig
	21	presión de boquilla de enjuague de pared	60	psig
	13	flujo de N2 en boquilla de 3 fluidos	54	l/min
	23	flujo de N2 en boquilla de enjuague de pared	53	l/min
	25	mezclador Ross siempre con anillo de hueco n° 3 funcionando a	30	Hz en VFD
		resultando en esta velocidad de rotación de la cuchilla	7.200	RPM
2160	10	Solución de solvente (LC), 4 litros	4	litros
		colecsterol Nippon)	20,8	g
		DEPC (Nippon)	36,0	g
		DPPG (Lipoid)	1,89	g
		tricaprilina (NOF)	8,81	g
		WFI	1,4	ml
		MeCl (EMD)	5.138	g
2120	5	1ª sol. acuosa Ácido y Bupi, 2 litros	2	litros
		(emulsionado mediante Ross, alimentado a centro de rotor) Disolver base bupivacaína (BASF)	40	g
		en 2 litros de H3PO4 0,112 M (Mallinckrodt)	112	mM
		Osmolalidad	189	mOsm
	60	Solución de dextrosa/lisina (alimentada a vaina de boquilla de 3 fluidos)	5	litros
		monohidrato de L-lisina	84	g
		sol. de dextrosa al 50% (B Braun)	105	g
		agua DI hasta un volumen final de	5	L
		osmolalidad	145	mOsm

	66	Solución de dextrosa de enjuague de pared	5 litros	
		sol. de dextrosa al 50% (B Braun)	329	g
		agua DI hasta un volumen final de	5	l
		Osmolalidad	148	mOsm

Debido a que sólo 1/2 de los líidos y 1/2 de la bupivacaína de los ejemplos anteriores se procesa por minuto, mientras que las soluciones de dextrosa-lisina (segunda fase acuosa) y de solo dextrosa (enjuague de pared) se bombean a la tasa normal, l concentración de los LMV de bupivacaína de salida de la cámara de pulverización (FIG. 1, componente 50) será 1/2 de la observada en los ejemplos anteriores. Por lo tanto, se obtuvo una muestra más grande, de 1.000 ml, para la concentración y diafiltración, tal como en el ejemplo anterior. Esta muestra no se trató térmicamente.

Tabla 10: análisis del producto decantado final LMV:

Bupi mg/ml	% Libre	PPV%	d10	d50	d90
15,21	1,1%	71%	9,3	22,5	55,5

El gráfico de estabilidad acelerada (30°C) para esta muestra de baja osmolalidad puede observarse en la FIG. 14. La muestra de baja osmolalidad era significativamente más estable que la muestra no tratada térmicamente, pero menos estable que la muestra tratada térmicamente.

Tal como puede observarse en la FIG. 15, el perfil de liberación *in vivo* en la rata de la muestra de baja osmolalidad puede ser el más deseable, ya que presenta el pico inicial más bajo y la duración más larga; concentraciones en sangre máximas a las 72 y 96 horas. En este procedimiento, partir de una primera solución acuosa con una osmolalidad inferior a la de la solución en suspensión de LMV final, se encontró inesperadamente que incrementaba la estabilidad de almacenamiento de los LMV, reducía el pico inicial de liberación *in vivo* y prolongaba la duración de la administración de la bupivacaína.

Tal como puede observarse a partir de la Tabla 10, el presente ejemplo produjo una d50 de tamaño de partículas más pequeño que en los ejemplos anteriores. Tal como puede observarse en la FIG. 14, la muestra de baja osmolalidad, que no había sido tratada térmicamente, presentaba una estabilidad acelerada mucho mejor que la muestra no tratada térmicamente del ejemplo anterior.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

Intercambio/concentración de solvente

Las figuras 8, 10 y 11 ilustran sistemas ejemplares de intercambio de tampón continuo y de concentración de LMV (se muestran en la FIG. 1A y FIG. 1B, componente 70), en los que se alimentó una suspensión de LMV a partir de un recipiente de eliminación de solvente (se muestra en la FIG. 1A y FIG. 1B, componente 50) por una línea de solvente (mostrado en la FIG. 1A y FIG. 1A, componente 120).

Estos sistemas toman el flujo continuo de suspensión de LMV producido en un recipiente de eliminación de solvente (mostrado en la FIG. 1A y FIG. 1B, componente 50) e intercambian el tampón de suspensión por otro medio de suspensión (p.ej., solución salina normal) y simultáneamente concentran opcionalmente la suspensión de LMV. En la mayoría de casos, se desea producir suspensiones de LMV ligeramente sobreconcentradas en un recipiente de retenido (mostrado en la FIG. 8; componente 8300; FIG. 10; componente 10500; y en la FIG. 11; componente 11400). Se analizó el lote y se diluyó estérilmente hasta la concentración exacta antes de la utilización para llenar viales asépticamente. La concentración final de los LMV se obtuvo mediante procesamiento en dos o más etapas conectadas en serie. Adicionalmente, el procesamiento resultó en la eliminación de cualquier porcentaje de tampón de suspensión original.

Estos sistemas incluyen una fuente de suministro de medio, tal como un tanque y un dispositivo concentrador de partículas. El dispositivo concentrador de partículas es un filtro de flujo tangencial de fibra hueca (p.ej., el modelo nº CFP-6-D-9A, de Amersham Biosciences, de Westborough, MA) o una centrífuga continua o semicontinua (Centrittech Lab III o CARR ViaFuge Pilot, de Pneumatic Scale Angelus Corp., Clearwater, FL) o cualquier otro dispositivo que separa los LMV del medio de suspensión.

Las restricciones siguientes se aplican a componentes análogos de todas las etapas de estado estable de los sistemas de intercambio de tampón continuo y concentración de LMV:

De una manera continua, la primera etapa de la FIG. 8 consistente en los componentes 8120, 8100, 8122, 8123, 8110, 8190, 8202, 8160, 8150, 8140, 8180, 8131, 8130, 8212 y 8170 intercambiará el tampón de suspensión inicial por solución salina normal.

En referencia a la FIG. 8, en el estado estable, en que se encuentra un volumen constante en el tanque, fluye el volumen de entrada; la suspensión de LMV en 8120 y solución salina en 8130 deben igualar el volumen de los flujos de salida; el permeado 8160 y la suspensión de LMV se transfieren a la etapa siguiente mediante la bomba dosificadora 8123. Lo anterior se lleva a cabo mediante el control/ajuste fino de cualquiera de los 4 caudales anteriores para mantener constante el volumen en el tanque, p.ej., la válvula de ajuste fino de solución salina 8212.

En el estado estable, la masa o número de LMV se conserva y, de esta manera, la tasa de introducción del número de LMV, concentración multiplicada por caudal, desde la tubería 8120 debe ser igual al flujo de salida de LMV de 8122, nuevamente concentración en número multiplicado por caudal. Lo anterior significa que si el caudal de salida en volumen 8122 es inferior al caudal en volumen de entrada en 8120, la concentración de LMV en el tanque 8100 y en la tubería 8122 se eleva hasta que los LMV de entrada se corresponden con los LMV de salida. Ello proporciona un factor de concentración de LMV, concentración de LMV de salida dividido por la concentración de LMV de entrada, igual al flujo en volumen en la tubería de introducción de LMV 8120, dividido por el flujo en volumen en la tubería de salida, 8122.

El tampón original se diluye con solución salina en cada etapa. Este factor de dilución es el caudal de tampón en el tanque 8100, dividido por el total del caudal en volumen en la tubería 8120 y el caudal en volumen de solución salina en la tubería 8212. Los LMV ocupan un volumen apreciable y por lo tanto el caudal de tampón hacia el interior del tanque 8100 es el caudal en volumen en la tubería 8120 multiplicado por 1 menos el porcentaje en volumen de esa suspensión que son LMV (% PPV, porcentaje en volumen de partículas empaquetadas).

Considerando estas restricciones, las primeras 2 etapas de la FIG. 8, que contiene los tanques 8100 y 8200, alcanzarán un estado estable. Cuanto más pequeños sean los tanques, más corto será el tiempo de equilibrado y menor será el tiempo total de espera en el sistema. Para los sistemas indicados en los Ejemplos 2 y 3, un volumen de tanque de entre 0,25 litros y 10 litros y preferentemente de 0,75 litros resultará apropiado.

La tercera etapa en la FIG. 8 contiene el recipiente final de retenido, 8300, y es suficientemente grande para contener un lote de producto, p.ej., 40 litros. Tal como se muestra, el volumen en el recipiente final de retenido 8300 se mantiene constante, aunque la concentración se eleva continuamente, ya que no hay flujo de salida de LMV, hasta que alcanza la concentración final deseada de LMV. Mediante la selección de caudales apropiados en las tuberías 8124, 8208 y 8164, esta etapa se opera alternativamente con una concentración constante de LMV y un volumen creciente.

Al arrancar estos sistemas, los sistemas se arrancan con cada tanque lleno hasta el volumen apropiado con solución salina o se arrancan vacíos y se llenan con la entrada de suspensión de LMV y la entrada de solución salina pero sólo arrancan la bomba de salida, p.ej., 8123, y la bomba de recirculación de fibra hueca, p.ej., 8110, al llenarse el tanque para esa etapa hasta su volumen deseado. De manera similar, al final de un lote, la línea de introducción de LMV se cambia a solución salina, que desplaza todos los LMV al tanque de producto, o las entrada de solución salina y LMV y la bomba de recirculación de fibra hueca se detienen para permitir que cada tanque se vacíe en el siguiente hasta que la totalidad del lote se encuentra nuevamente en el recipiente de producto.

El caudal y parámetros adicionales para el sistema de la FIG. 8 utilizando el cartucho de fibra hueca y las tasa de filtración y tasa de producción de LMV del procedimiento a 25 Hz, del procedimiento a 30 Hz o del procedimiento a 35 Hz del Ejemplo 1, se proporcionan a continuación.

Tabla 11 (los caudales son para fluido que viaja por los componentes de la FIG. 8) factor de concentración de 100% en las primeras 2 etapas (solo intercambio de tampón).

Estadio	Suspensión de LMV entrada		Solución salina en		Suspensión de LMV salida		permeado	
		(ml/min)		(ml/min)		(ml/min)		(ml/min)
1	8120	165	8130	410	8122	165	8160	410
2	8122	165	8132	410	8124	165	8162	410
3	8124	165	8134	245		0	8164	410
Estadio	Cambio neto de volumen del tanque		parc. conc. salida	PPV%	Factor de dilución de lisina	% de lisina remanente	% intercambiada	
	Sistema 81 entrada, 8120 >>>		100%	20,0%		100%		
1	8100	0	100%	20,0%	0,2435	24,4%	75,6%	
2	8200	0	100%	20,0%	0,2435	5,9%	94,1%	
3	8300	0	enjuague	enjuague	0,3501	2,1%	97,9%	

Los caudales en la Tabla 11 resultan en el intercambio de tampón únicamente. El PPV de LMV se mantiene en 20%, pero la concentración de tampón original se reduce en 99,7%, siendo su concentración en el producto de 2,1% la

original. A título comparativo, un intercambio mediante diafiltración por lotes de 4 volúmenes tal como se utiliza en los ejemplos reduce la concentración de tampón a 1,8%, o 98,2% intercambiado.

5 Tabla 12 (los caudales son para fluido que viaja por los componentes de la FIG. 8) Un factor de concentración de 200% en las primeras 2 etapas e intercambio de tampón

Estadio	Suspensión de LMV en		Solución salina en		Suspensión de LMV salida		permeado	
		(ml/min)		(ml/min)		(ml/min)		(ml/min)
1	8120	165	8130	369	8122	124	8160	410
2	8122	124	8132	396	8124	110	8162	410
3	8124	110	8134	300		0	8164	410
Estadio	Cambio neto de volumen del tanque		Factor de concentración del estadio	PPV%	Factor de dilución de lisina	% de lisina remanente	% intercambiada	
	Sistema 81 entrada, 8120 >>>		100%	20,0%		100%		
1	8100	0	133%	26,6%	0,2635	26,3%	73,7%	
2	8200	0	150%	40,0%	0,1870	4,9%	95,1%	
3	8300	0	enjuague	enjuague	0,1798	0,9%	99,1%	

Los caudales en la Tabla 12 resultan en un intercambio de 99,1% del tampón, hasta solo 0,9% de la concentración original.

10 Tabla 13 (los caudales son para fluido que viaja por los componentes de la FIG. 11) factor de concentración de 300% en 3 etapas y el producto del intercambio de tampón se recoge en el tanque 11400, con una elevación del volumen a 114,3 ml/min

Estadio	Suspensión de LMV en		Solución salina en		Suspensión de LMV salida		Sobrenadante - salida	
		(ml/min)		(ml/min)		(ml/min)		(ml/min)
1	11120	165	11130	949	11122	114,3	11160	1.000
2	11122	114	11132	1000	11124	114,3	11162	1.000
3	11124	114	11134	1000	11166	114,3	11164	1.000
Estadio	Cambio neto de volumen del tanque		Factor de concentración del estadio	PPV%	Factor de dilución de lisina	% de lisina remanente	% intercambiada	
	Sistema 1110 entrada, 11120 >>>		100%	20,0%		100%		
1	11100	0	144%	28,9%	0,1221	12,2%	87,8%	
2	11200	0	144%	41,7%	0,0752	0,9%	99,1%	
3	1130	0	144%	60,1%	0,0625	0,1%	99,9%	

15 Los caudales en la Tabla 13 resultan en un factor de concentración de 300% con las mismas condiciones de entrada para las Tablas 11 y 12.

20 Pueden ensamblarse sistemas con cualquier combinación de cartuchos de fibra hueca y centrifugas. Pueden presentar dos o tres o más etapas. Con más etapas, el tampón se intercambia con menos solución salina, pero hay más equipos que mantener asépticos.

25 Las centrifugas semicontinuas, anteriormente, Centritech Lab III o CARR ViaFuge Pilot, se operan de una manera aséptica. Las centrifugas semicontinuas son capaces de factores de concentración de partículas muy elevados, p.ej., 100 a 1, y también pueden descargar concentrado de LMV de hasta 80% de % PPV. El Centritech Lab II es semicontinuo, ya que presenta una alimentación constante con una descarga intermitente de concentrado, cada 10 segundos a 2 minutos. El ViaFuge Pilot presenta una alimentación constante que se interrumpe cada 2 a 10 minutos por un ciclo de descarga rápida.

30 La FIG. 10 ilustra sistemas de intercambio de tampón continuo y de concentración de LMV en los que los filtros de fibra hueca operan a concentraciones de partículas más bajas, una condición en las que presentan tasas de permeado más elevadas. La centrifuga (mostrada en la FIG. 10, componente 10400), p.ej., CARR ViaFuge Pilot, se utiliza para obtener una concentración final en el recipiente de producto final (mostrado en la FIG. 10; componente 10500). En

este sistema, la totalidad de las tres etapas, incluyendo los tanques (mostrados en la FIG. 10, componentes 10100, 10200 y 10300) funcionan tanto a volumen y concentración de LMV constantes, mientras que el tanque final (mostrado en la FIG. 10, componente 10500) recoge la suspensión de LMV de tampón intercambiado concentrada.

5 La FIG. 11 ilustra un sistema para el intercambio de tampón continuo y la concentración de LMV que incluye únicamente centrifugas. Utilizando tasas de procedimiento típicas para el ViaFuge Pilot y las mismas condiciones de alimentación que el sistema de fibra hueca, proporciona un sistema que intercambia 99,9% del tampón, concentrando simultáneamente la suspensión de LMV en un factor de 3 al utilizar los parámetros de la Tabla 13. Las entradas de solución salina sólo deben fluir en el caso de que la corriente de LMV de entrada esté fluyendo.

10 Cualesquiera tanques conectados a dichas centrifugas deben ser suficientemente grandes para ajustarse a la naturaleza intermitente de la entrada y salida de la centrifuga.

15

REIVINDICACIONES

1. Aparato de evaporación, que comprende:
 - 5 un recipiente de eliminación de solvente (710) que presenta una tapa (7220), un fondo (7250) y una pared circular (7350) que forman una cámara de eliminación de solvente (7230);
 - una boquilla atomizadora de tres fluidos (7510) montada en, y que se extiende por, la parte superior del recipiente de eliminación de solvente;
 - 10 una tubería de entrada de gas (7290) que presenta un orificio de entrada (7280) de gas portador, en donde dicha tubería de entrada de gas está provista de un chorro de rotación de gas (7285);
 - un orificio de salida de gas de eliminación de solvente, que comprende un tubo de salida de gas (7340) centralmente conectado con la parte superior y que se extiende hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente, y
 - 15 un orificio de salida de producto (7260) conectado con el fondo (7250) del recipiente de eliminación de solvente.
 - en el que el tubo de salida de gas (7340) está provisto de un accesorio cónico (7300) y una salida de gas (7310) del tubo de salida de gas (7340).
2. Aparato según la reivindicación 1, en el que el accesorio cónico (7330) se monta con un disco o anillo estabilizador del vórtice (7360).
3. Aparato según la reivindicación 1, en el que la boquilla atomizadora se inclina por lo menos 5 grados medidos respecto al eje central de la pared y en un plano paralelo a la pared más próxima.
- 25 4. Aparato según la reivindicación 1, en el que el tubo se extiende aproximadamente 2/3 del camino hacia el interior del recipiente de eliminación de solvente.
5. Aparato según la reivindicación 1, en el que la proporción entre el diámetro interior del recipiente de eliminación de solvente y el diámetro del cono decreciente del orificio de salida de gas de eliminación de solvente puede ser de entre aproximadamente 20:1 y 60:1.
- 30 6. Procedimiento para la preparación de una suspensión de liposomas multivesiculares utilizando el aparato de evaporación según la reivindicación 1, que comprende:
 - 35 introducir pregotas de liposoma multivesicular en el recipiente de eliminación de solvente por la boquilla atomizadora de tres fluidos, en la que las pregotas de liposoma multivesicular comprenden un núcleo de un primer componente y una cáscara de fase acuosa, en donde el primer fluido aplicado en la boquilla atomizadora de tres fluidos comprende el primer componente, el segundo fluido aplicado en la boquilla es un segundo líquido que comprende una segunda fase acuosa y el tercer fluido comprende un gas;
 - 40 aplicar un gas de eliminación de solvente en una dirección tangencial a la pared circular por el orificio de entrada de gas portador, y
 - eliminar el gas de eliminación de solvente por el orificio de salida de eliminación de solvente para proporcionar la suspensión de liposomas multivesiculares.
- 45 7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el núcleo de primer componente comprende una primera fase acuosa y una primera fase orgánica.
8. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el núcleo de primer componente es de gotas de primera fase acuosa en forma de una suspensión en una primera fase orgánica.
- 50 9. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que el gas portador comprende nitrógeno.
10. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que los liposomas multivesiculares presentan una estructura que incluye múltiples cámaras no concéntricas y que comprende por lo menos un lípido anfipático y por lo menos un lípido neutro, y que además comprende bupivacaína.
- 55 11. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la primera fase orgánica comprende un solvente orgánico que es cloruro de metileno.
- 60 12. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la primera fase orgánica comprende un solvente orgánico que es cloroformo.

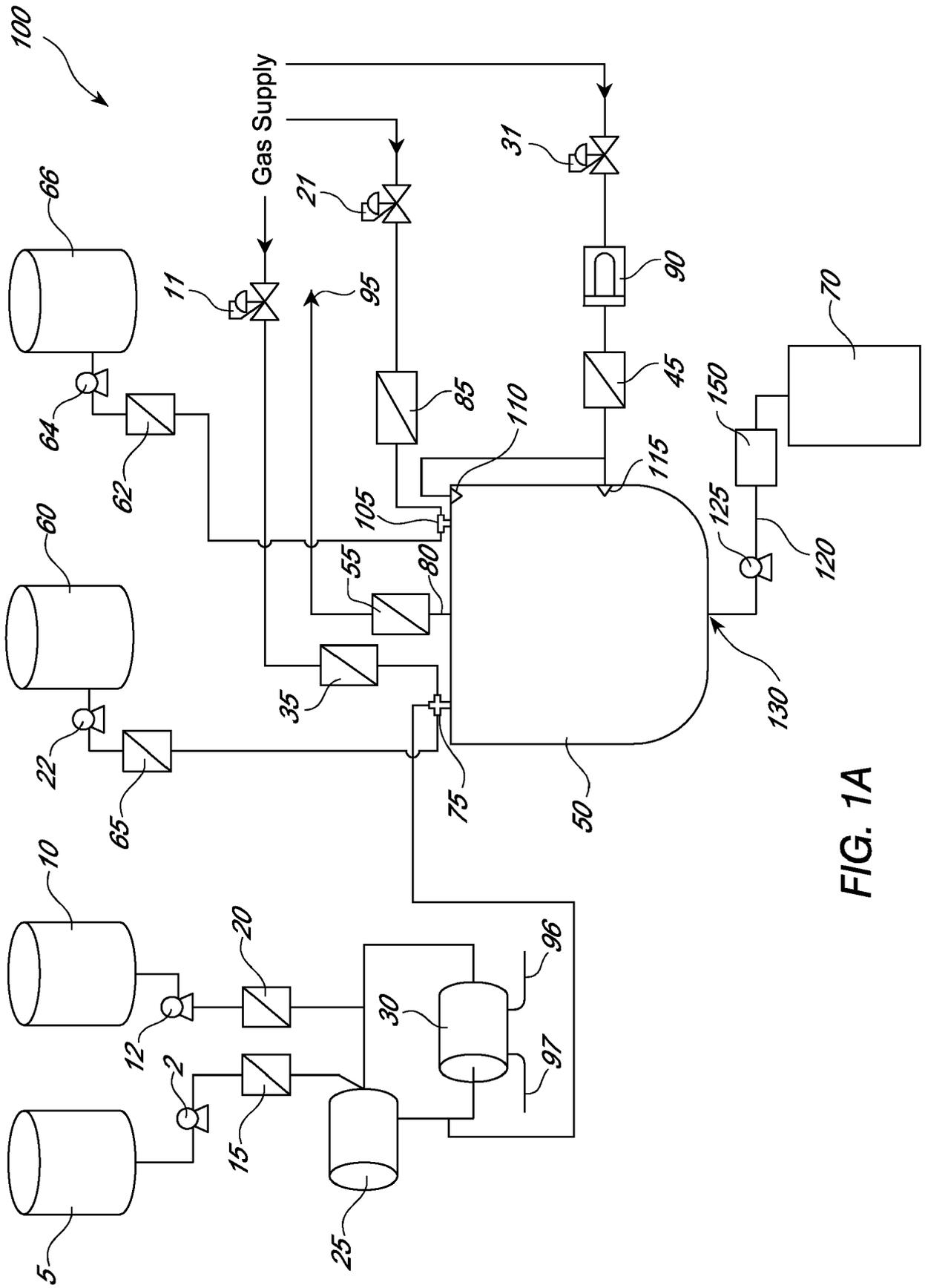


FIG. 1A

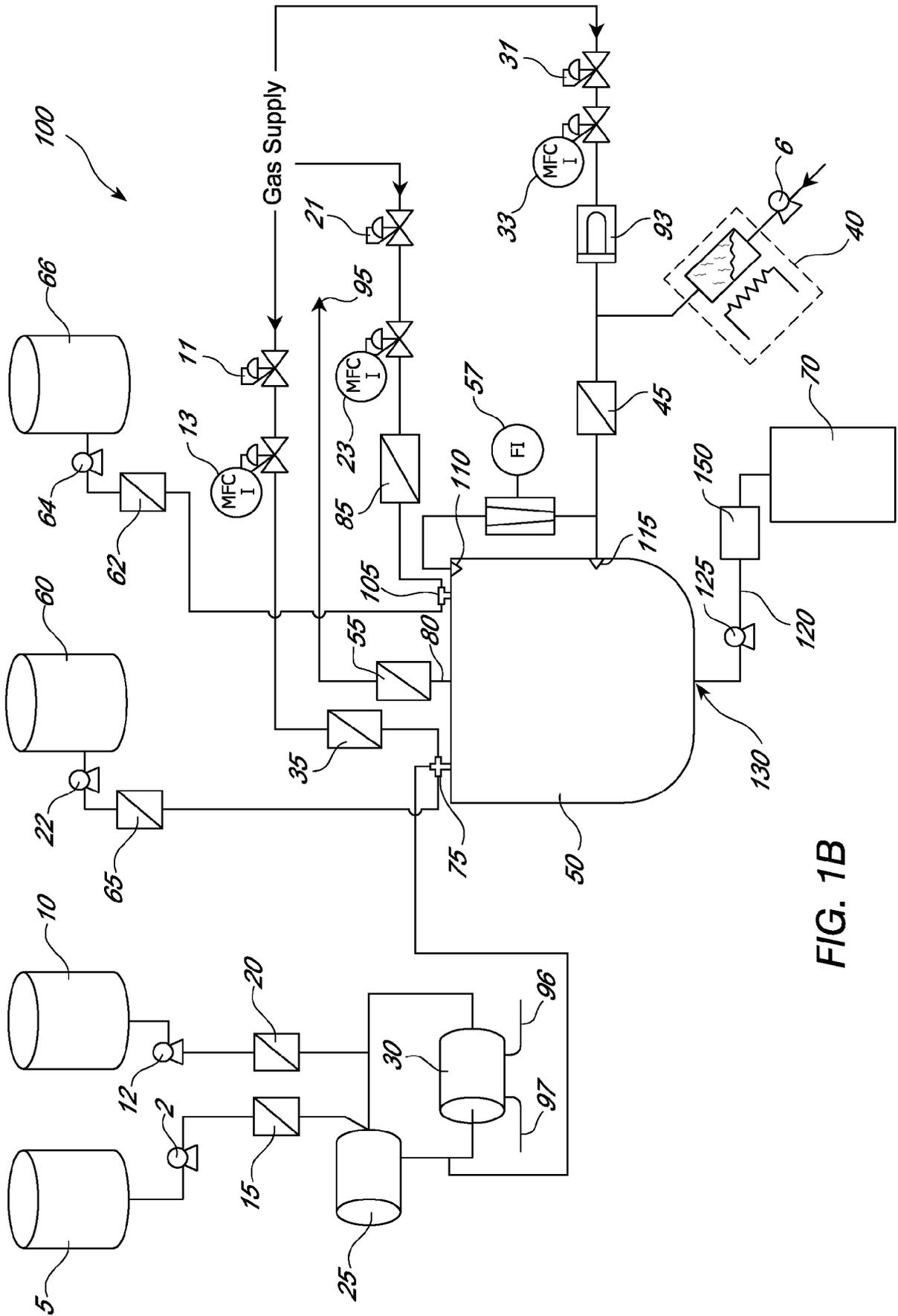


FIG. 1B

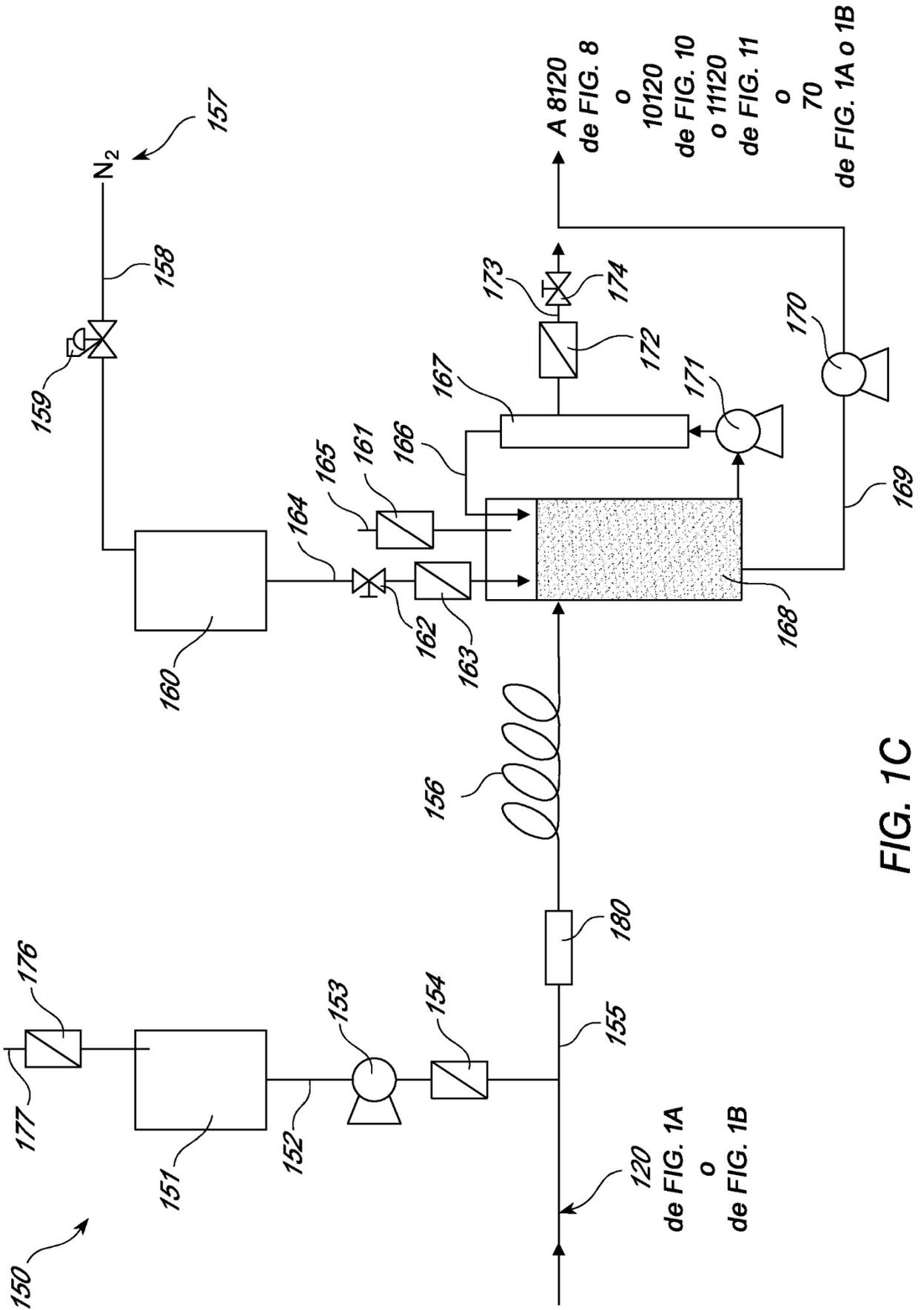


FIG. 1C

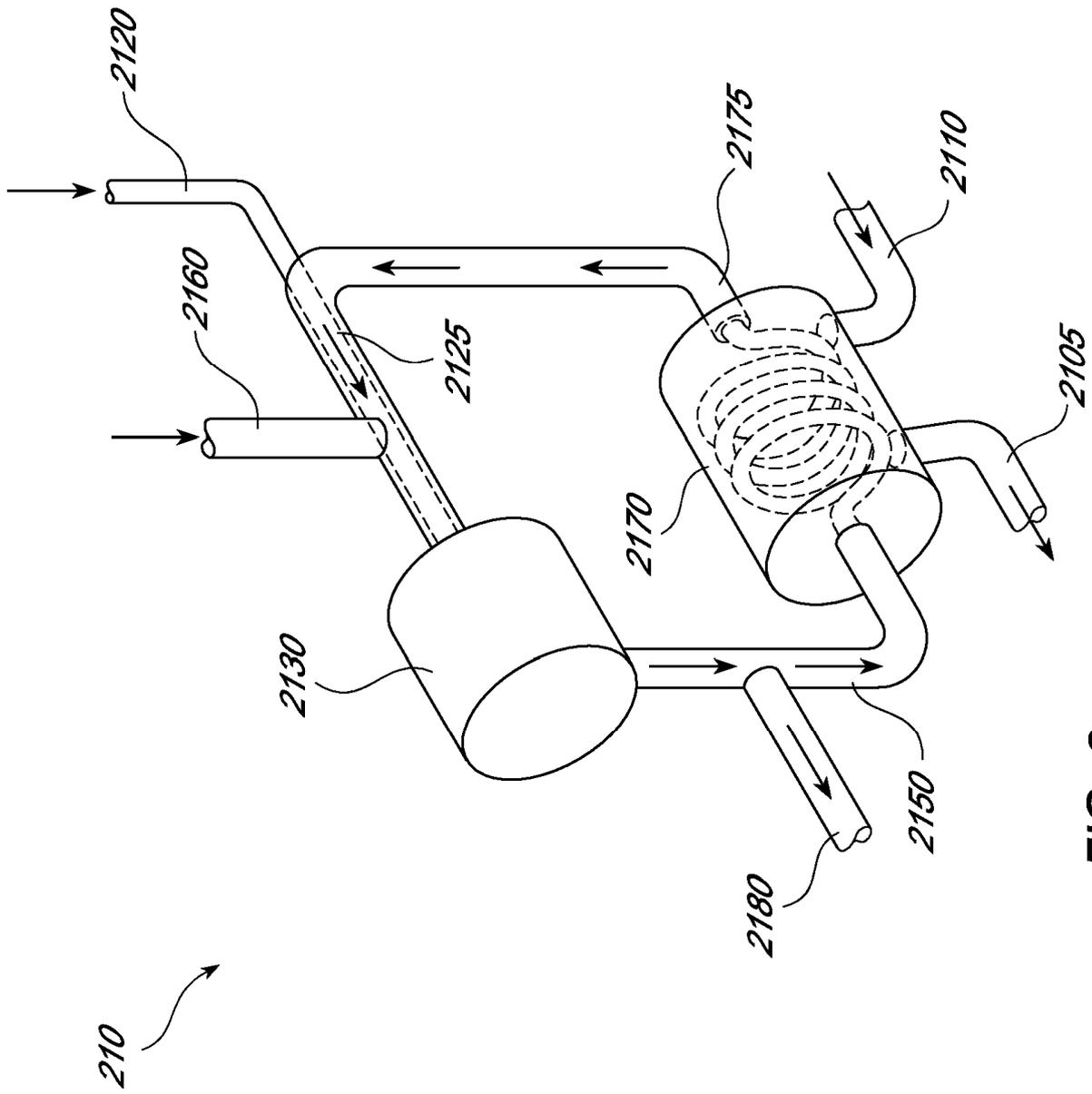
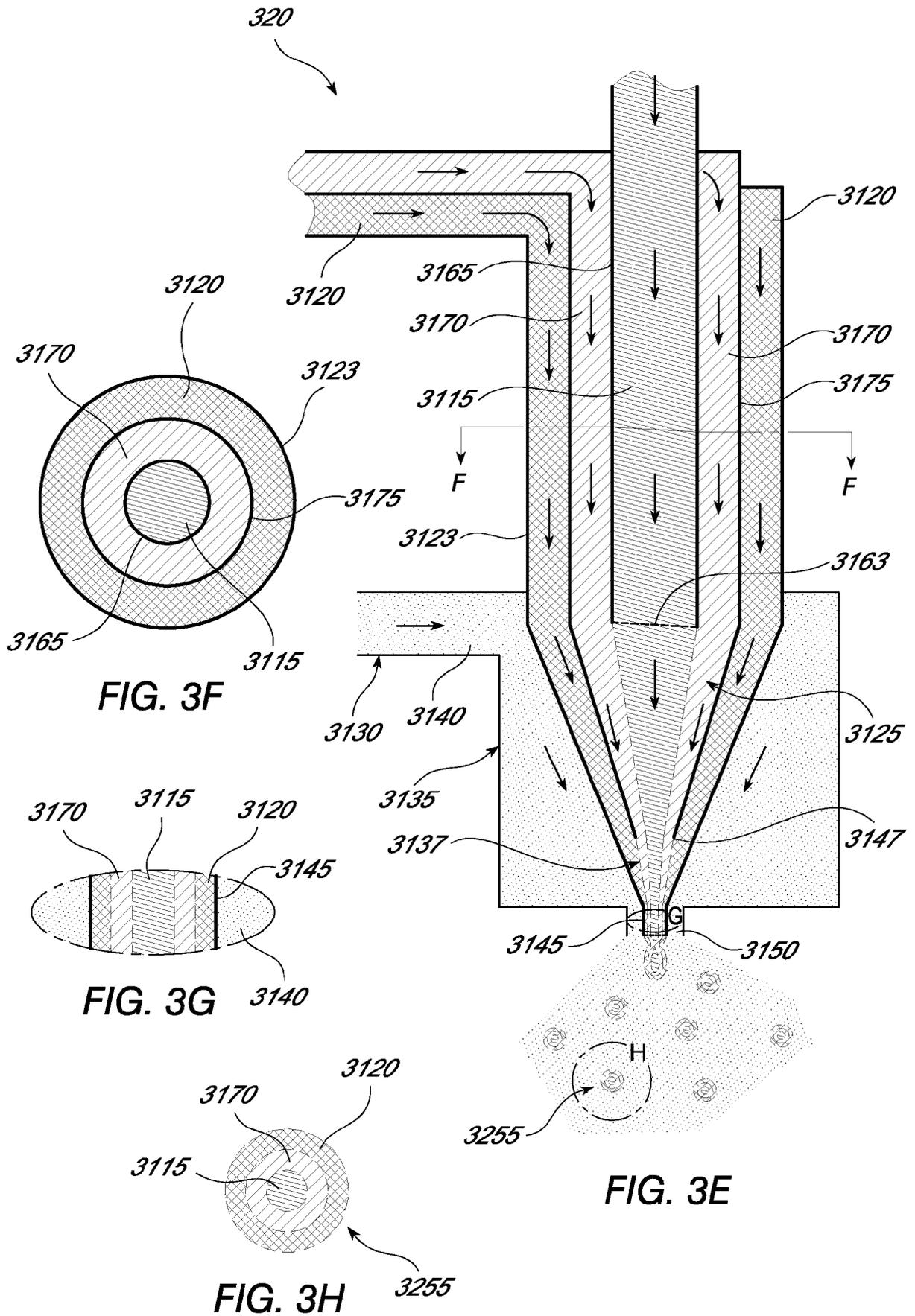
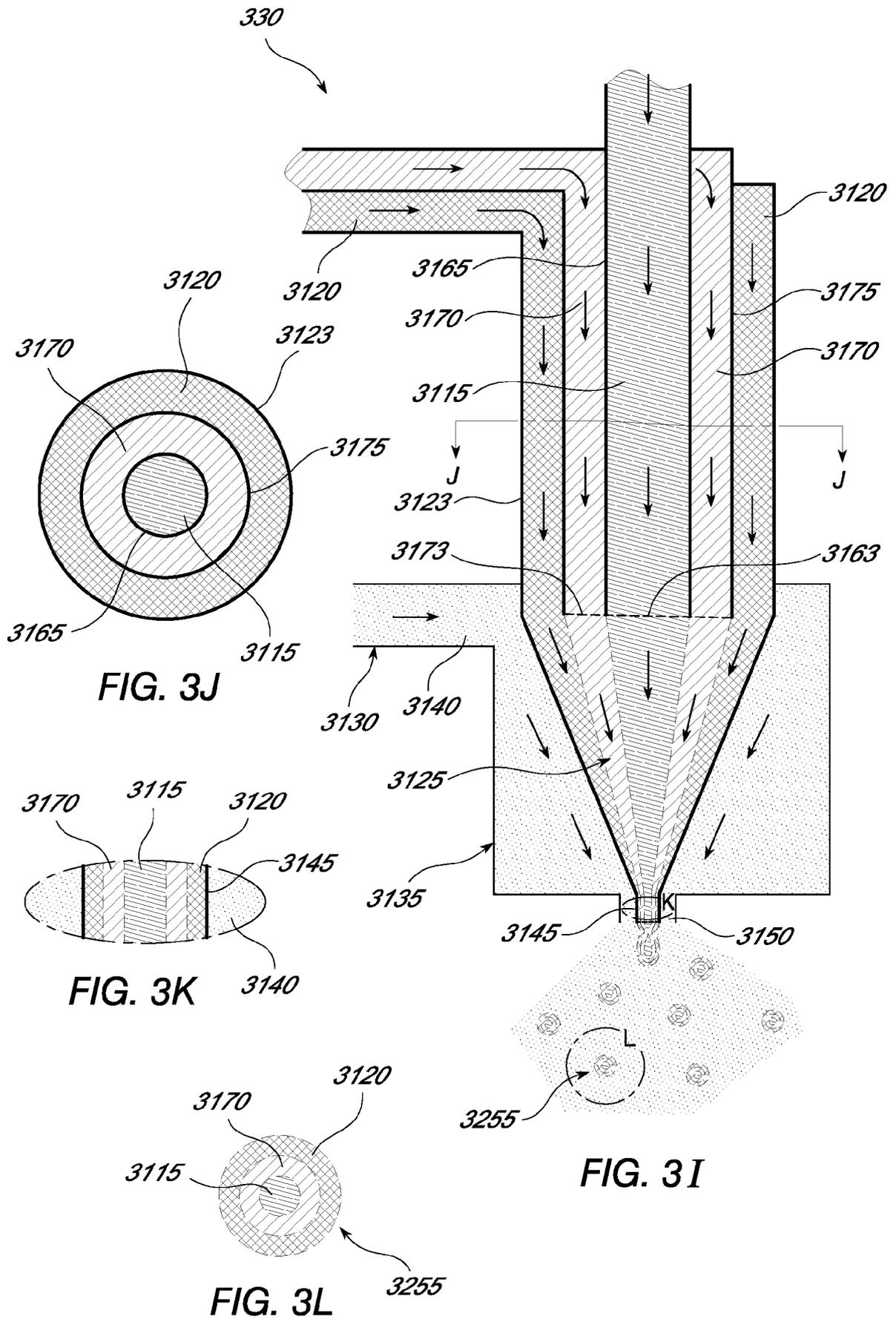
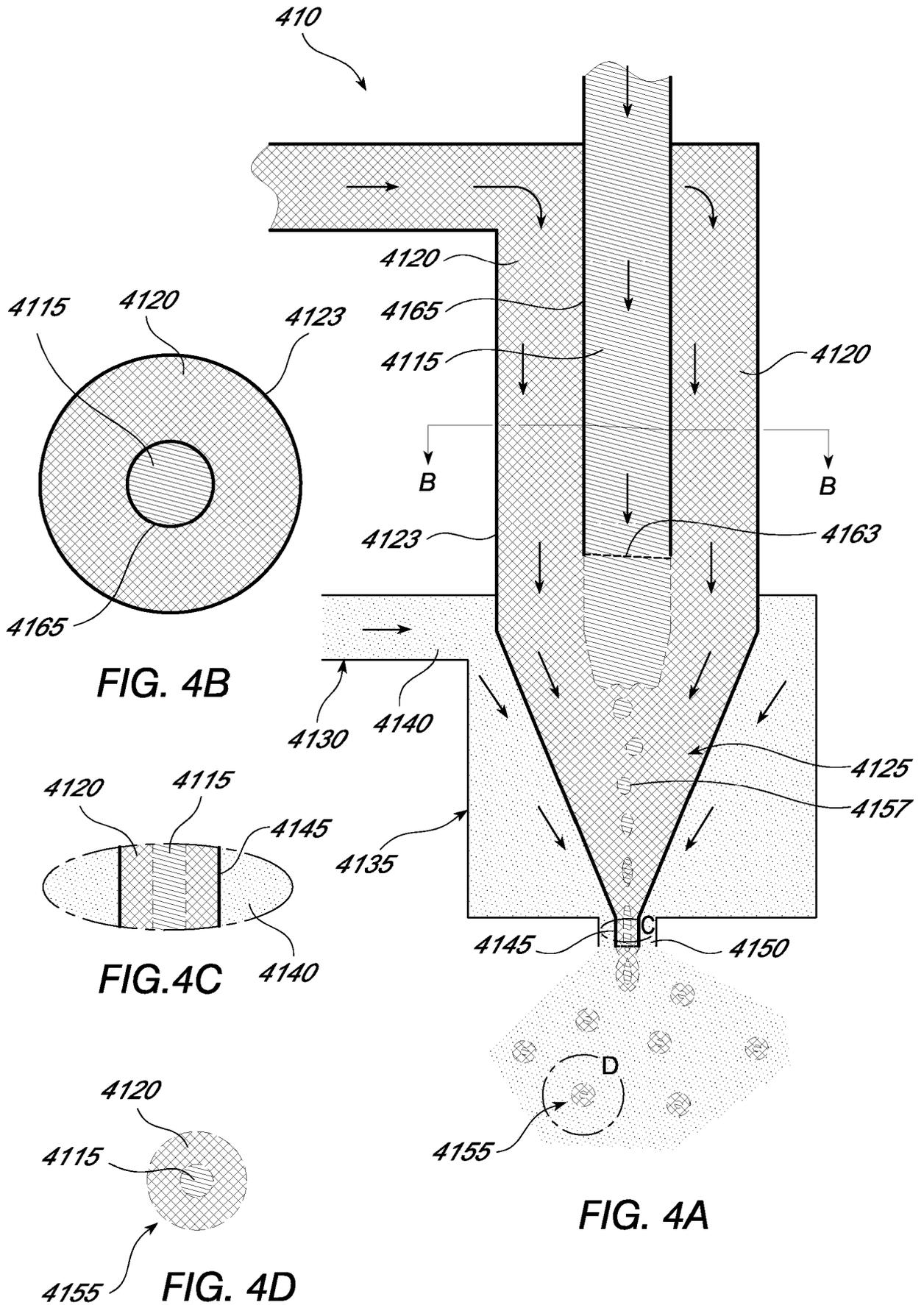
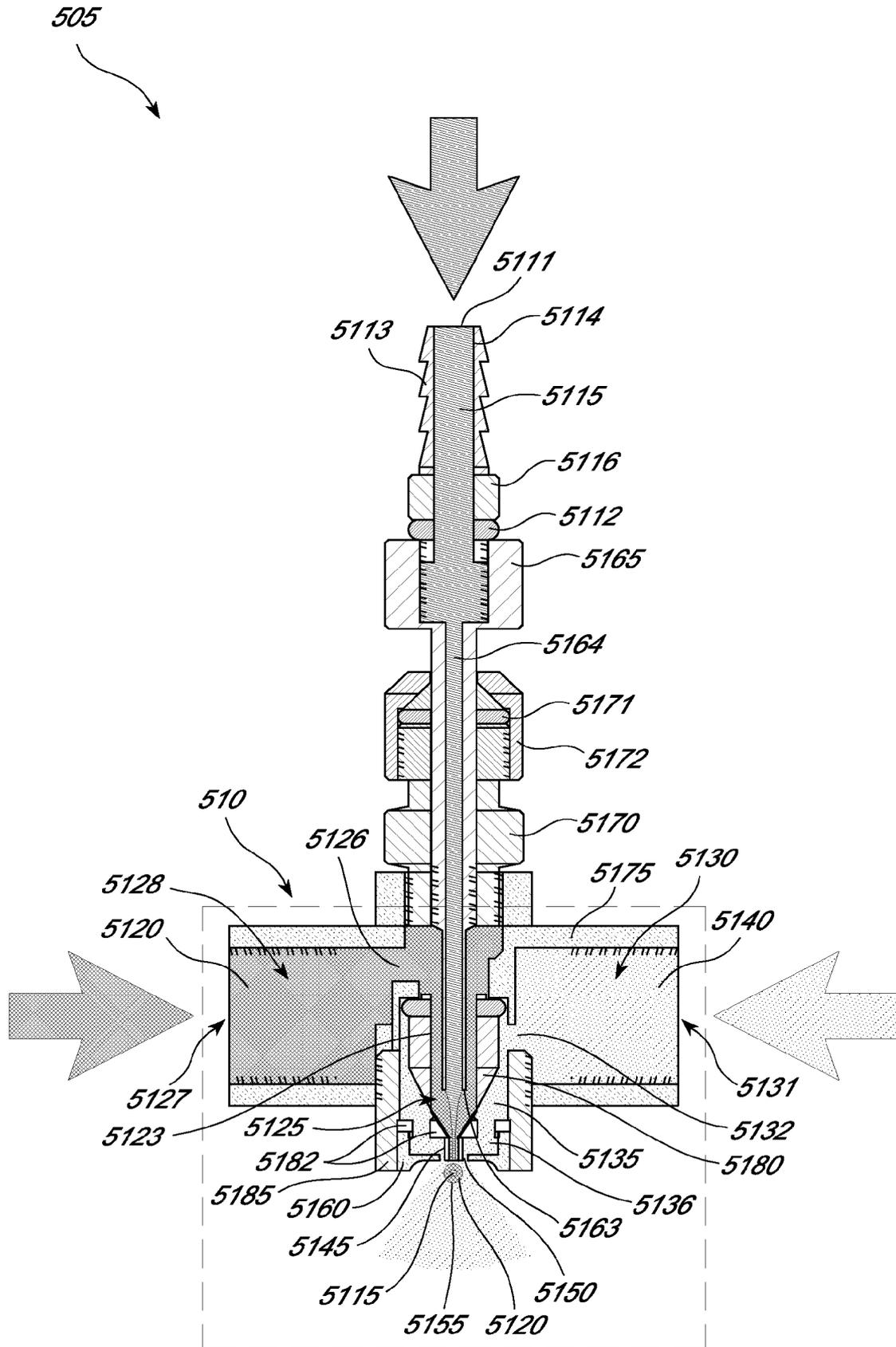


FIG. 2









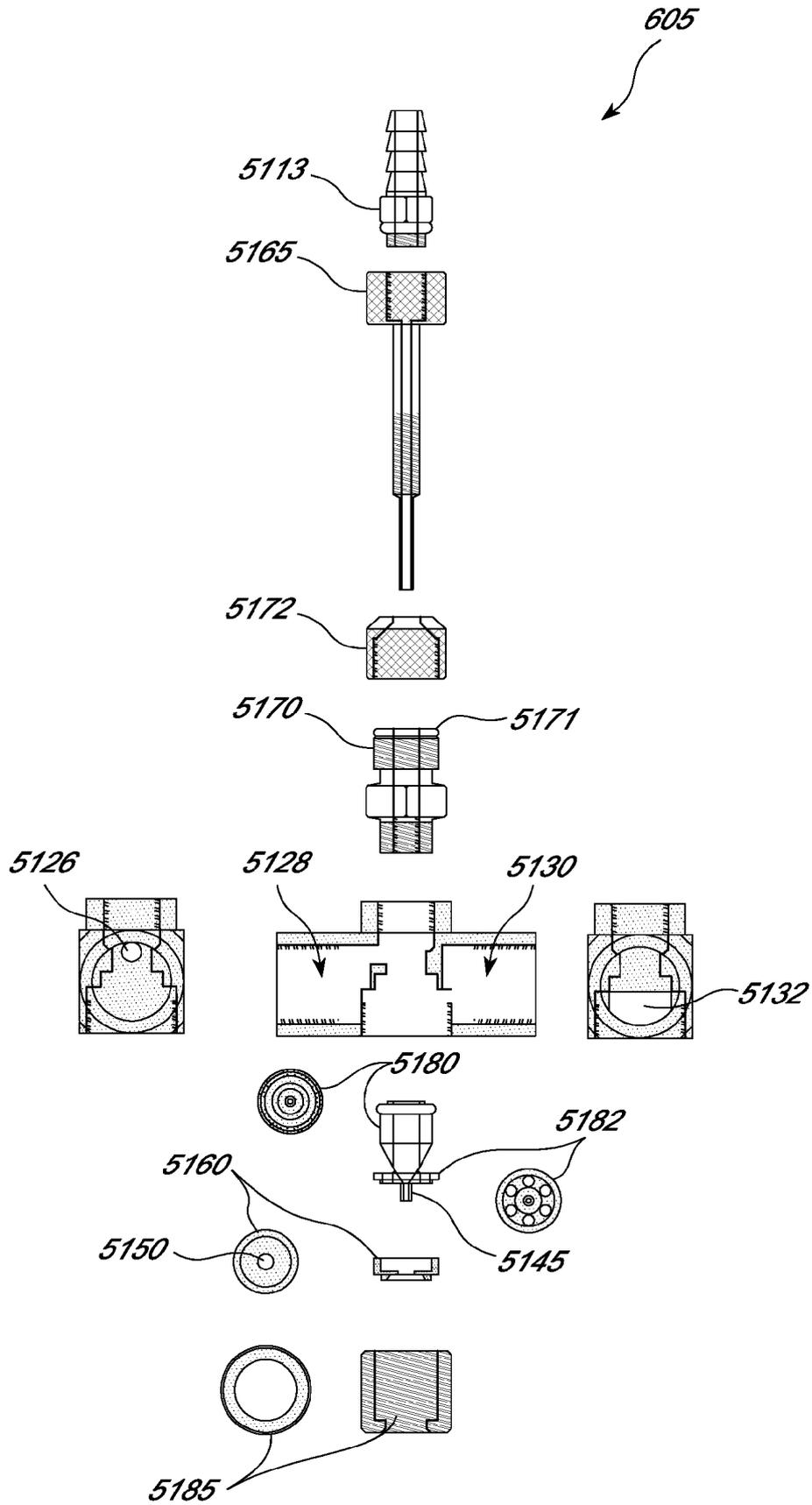


FIG. 6

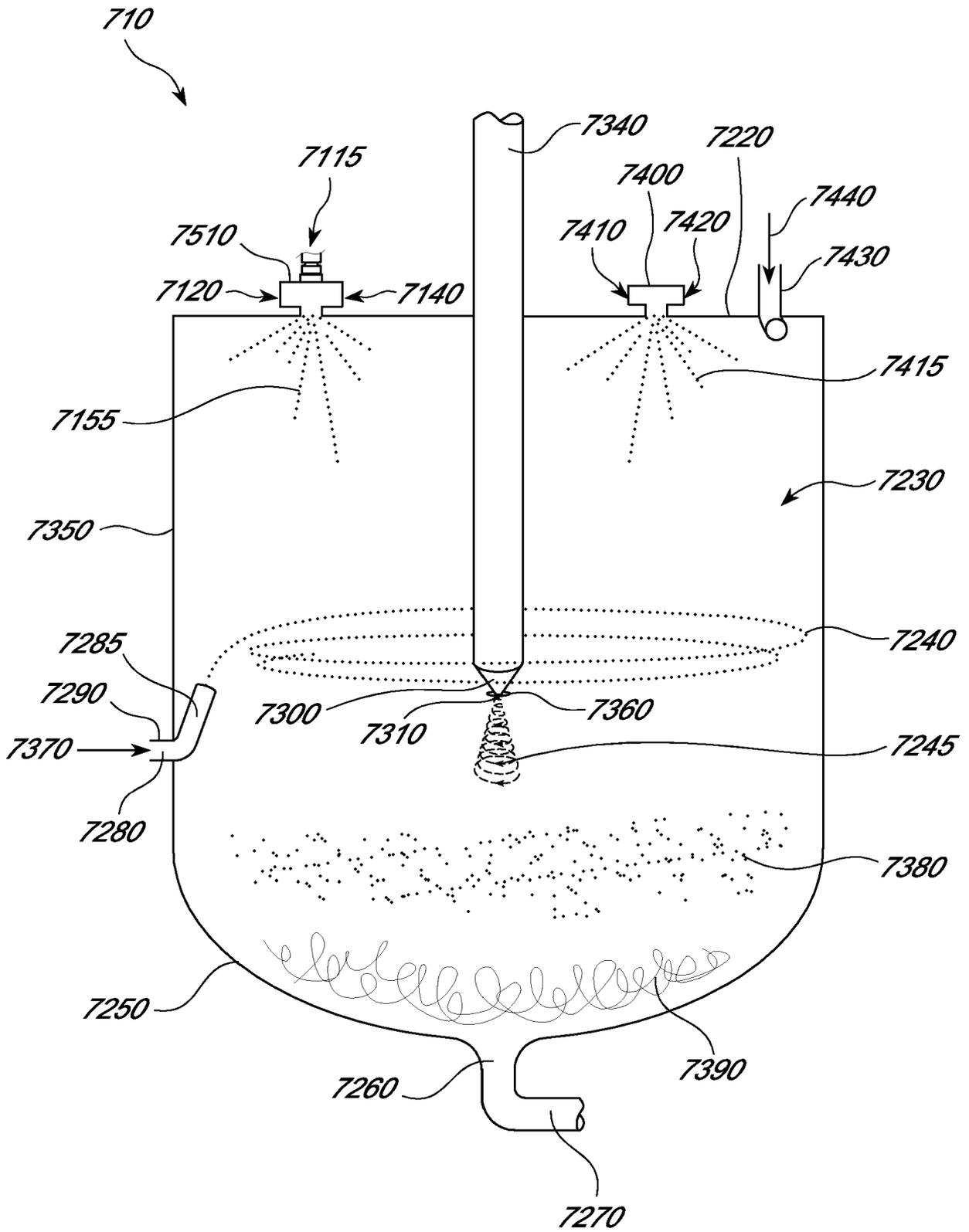


FIG.7

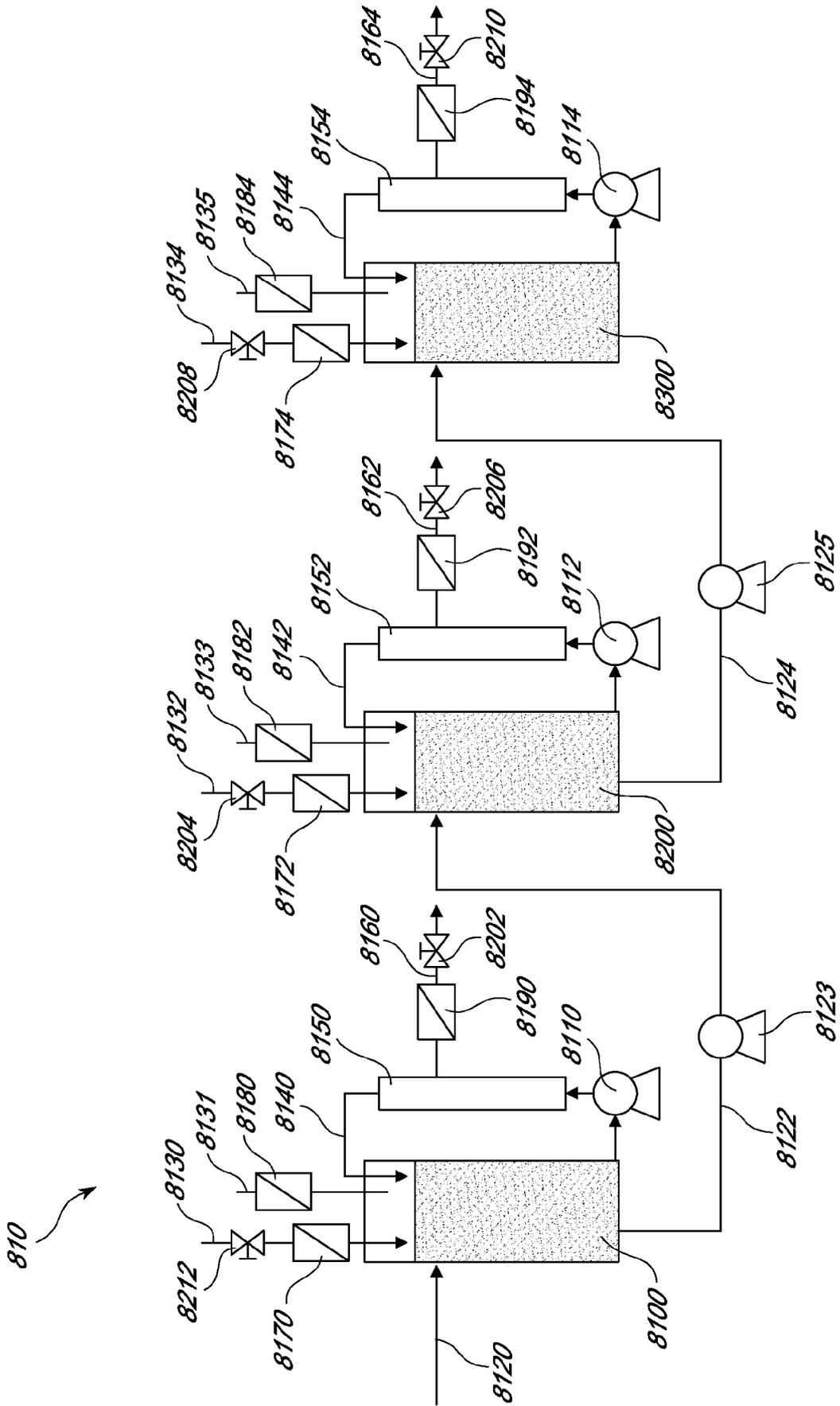


FIG. 8

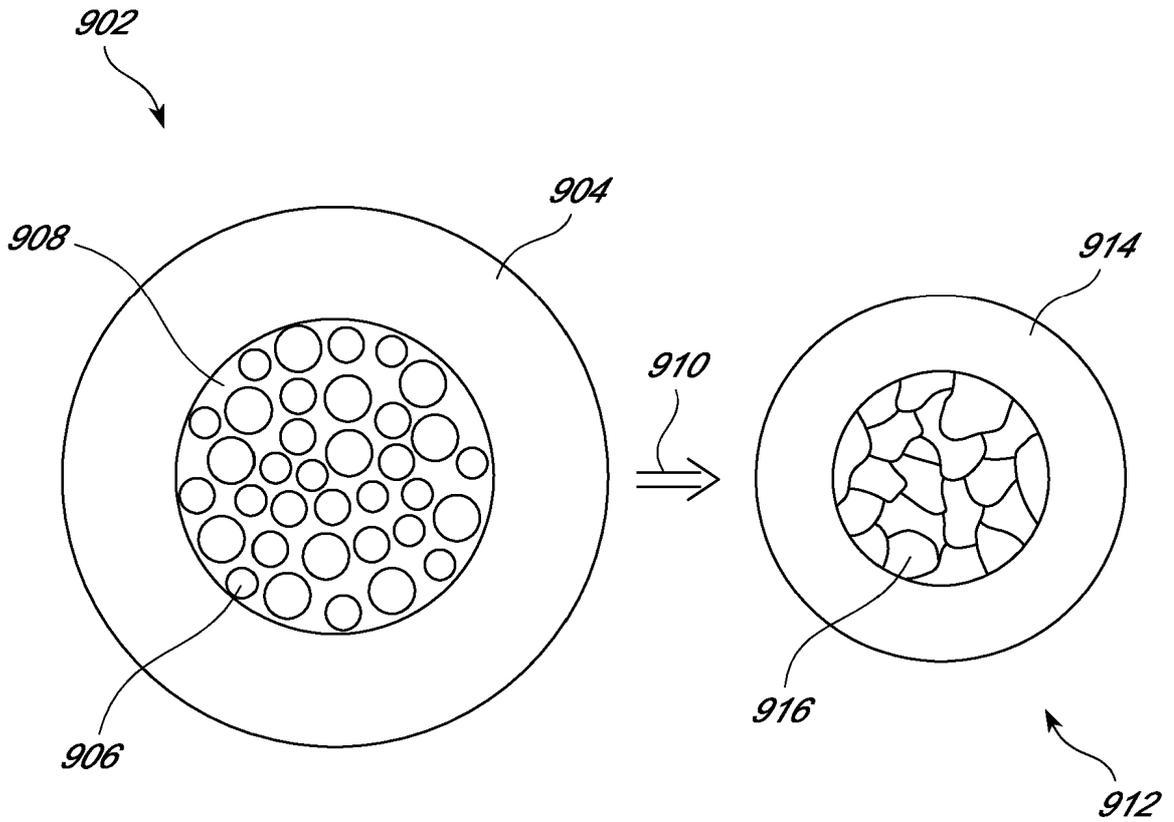


FIG. 9A

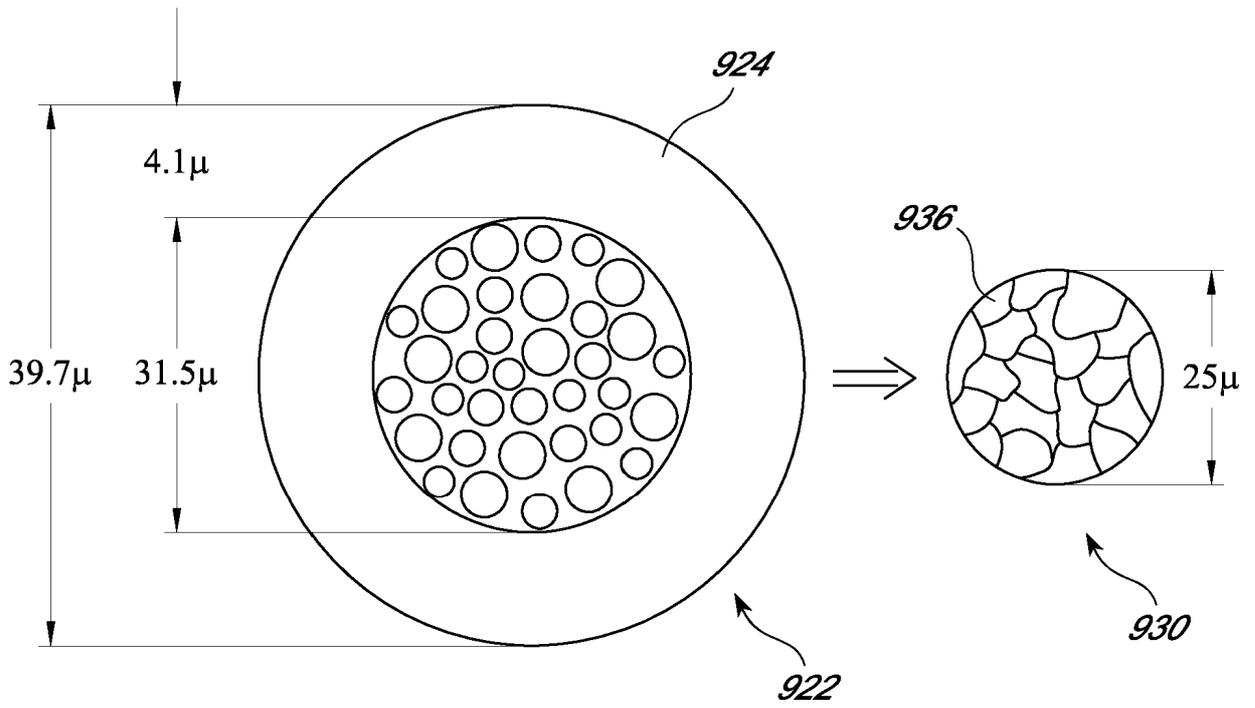


FIG. 9B

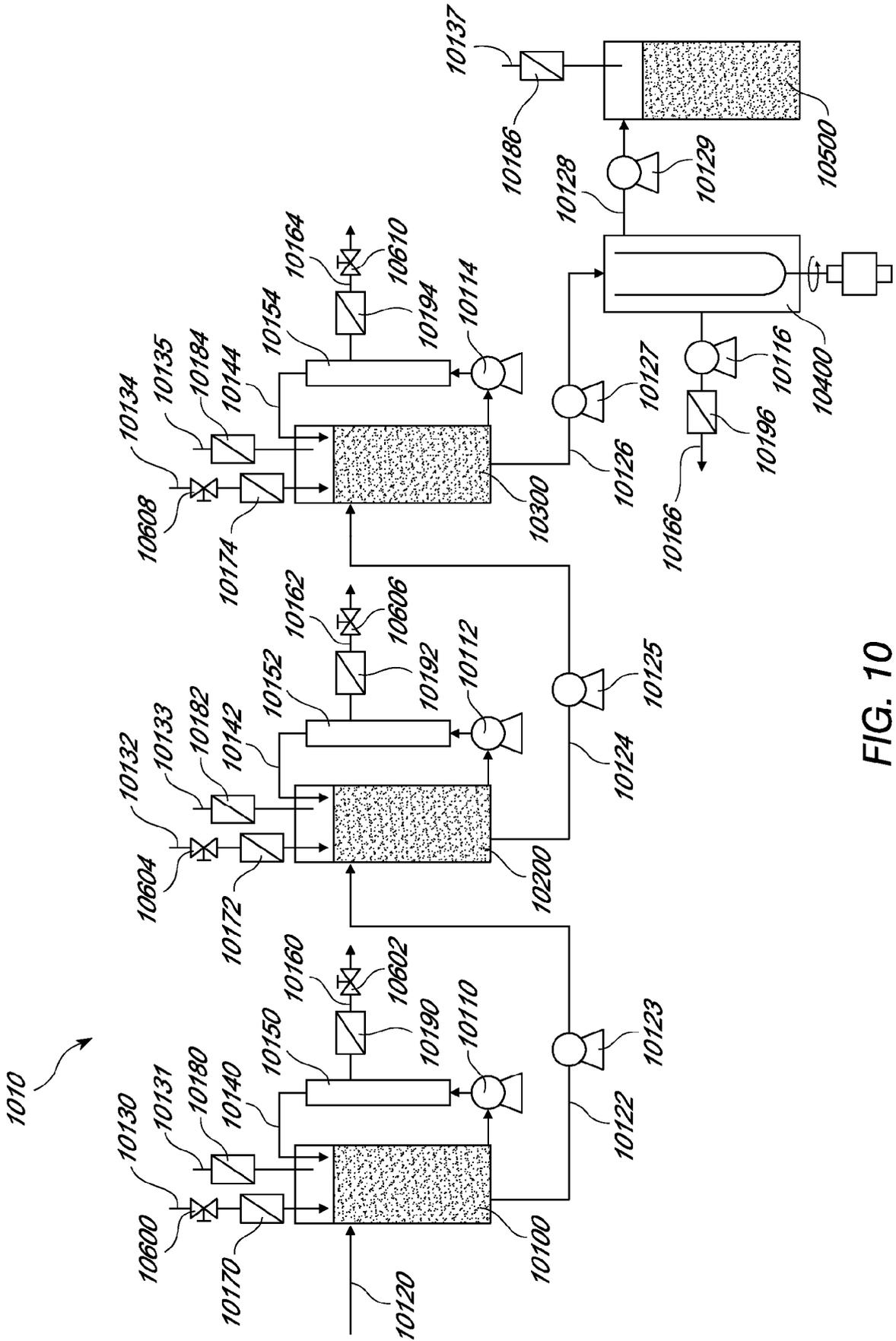


FIG. 10

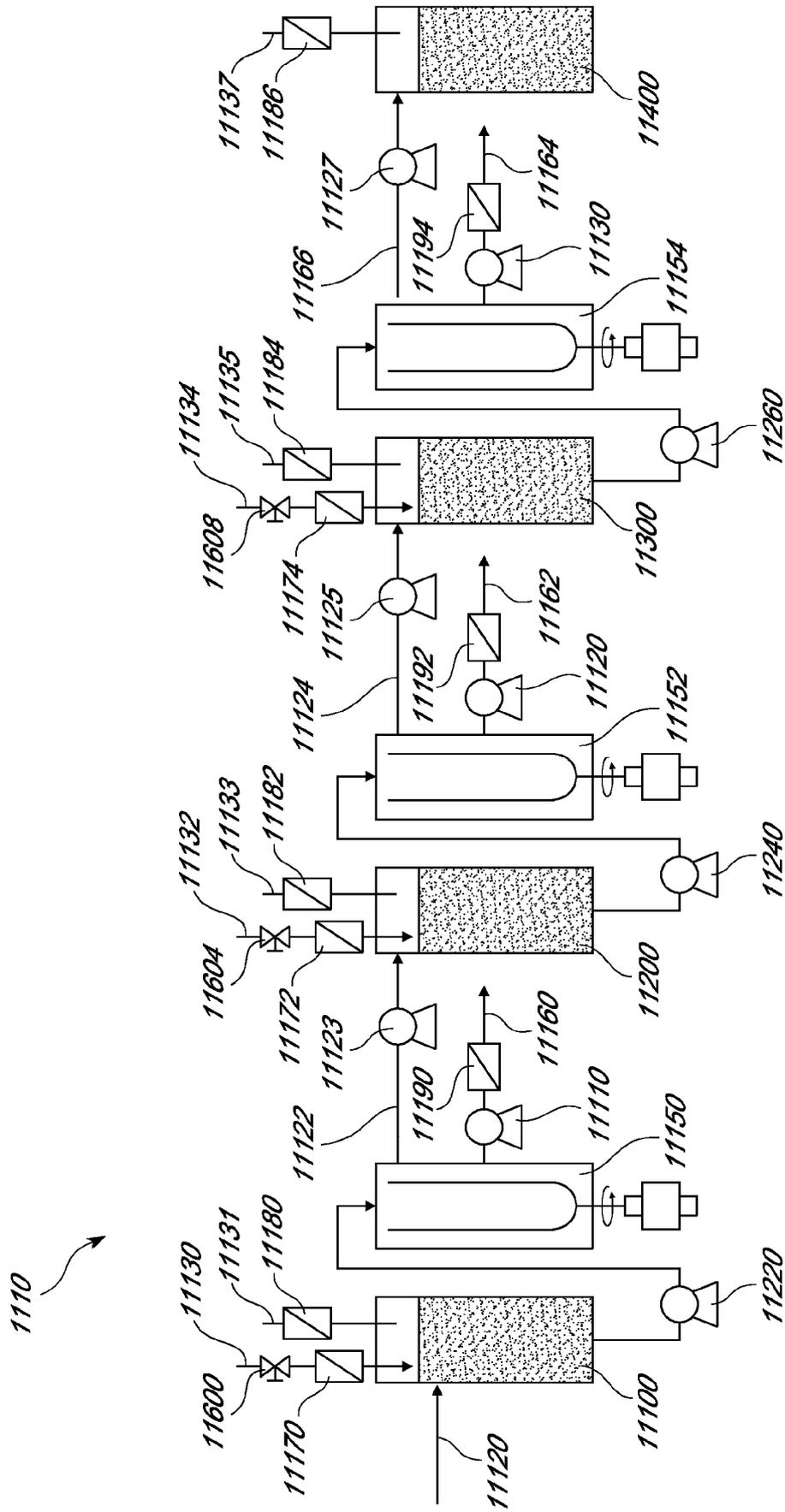


FIG. 11

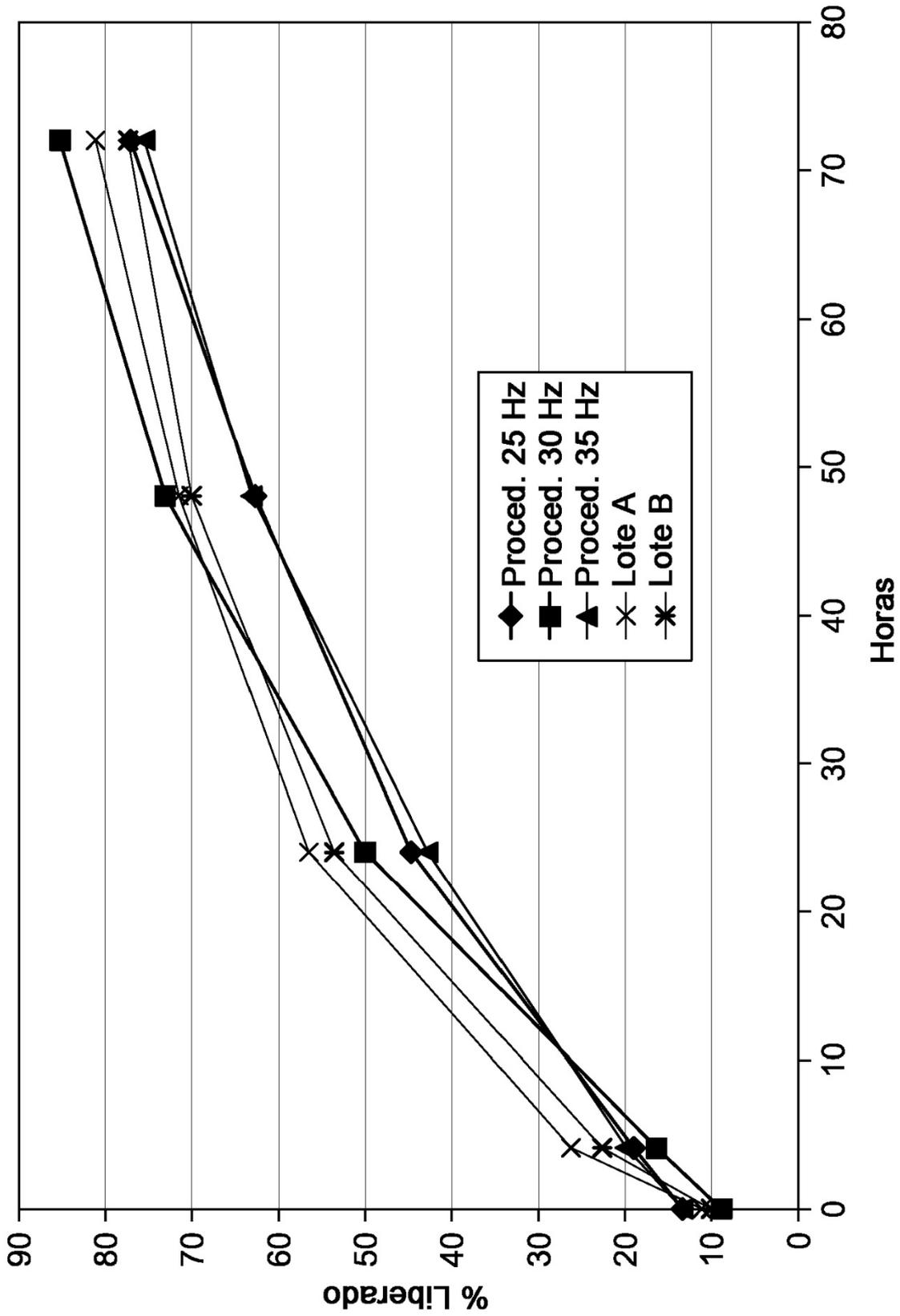


FIG. 12

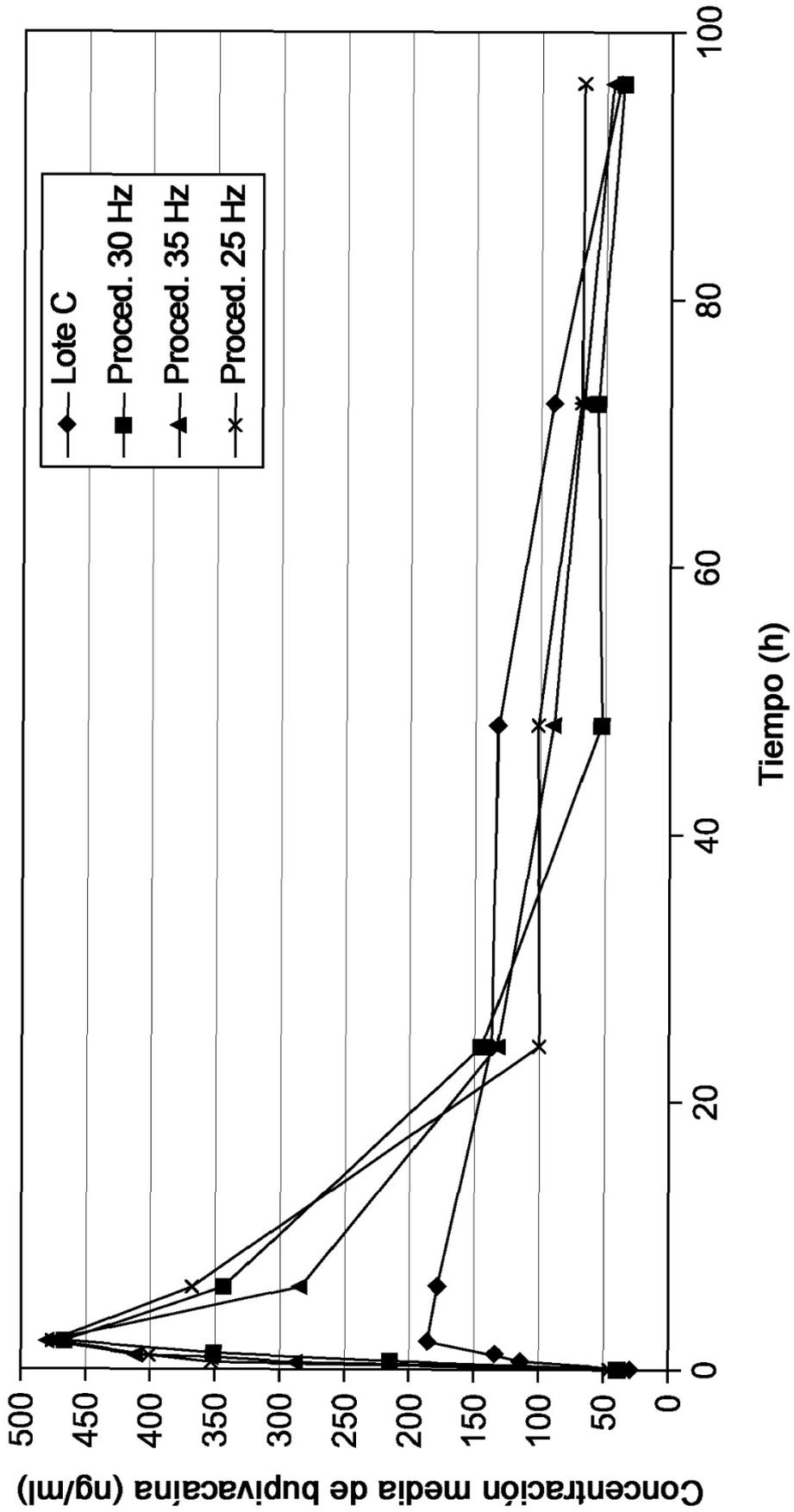


FIG. 13

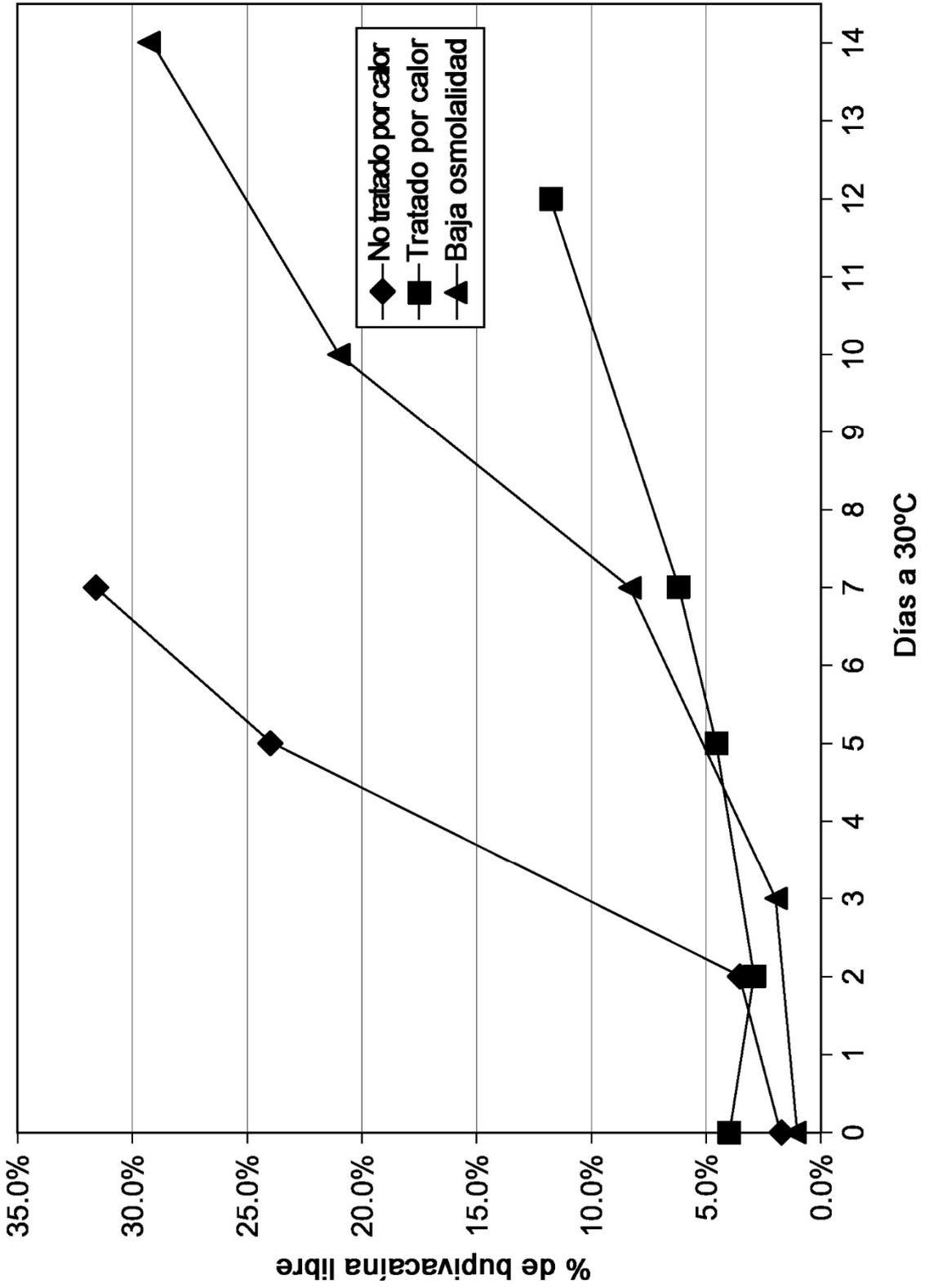


FIG. 14

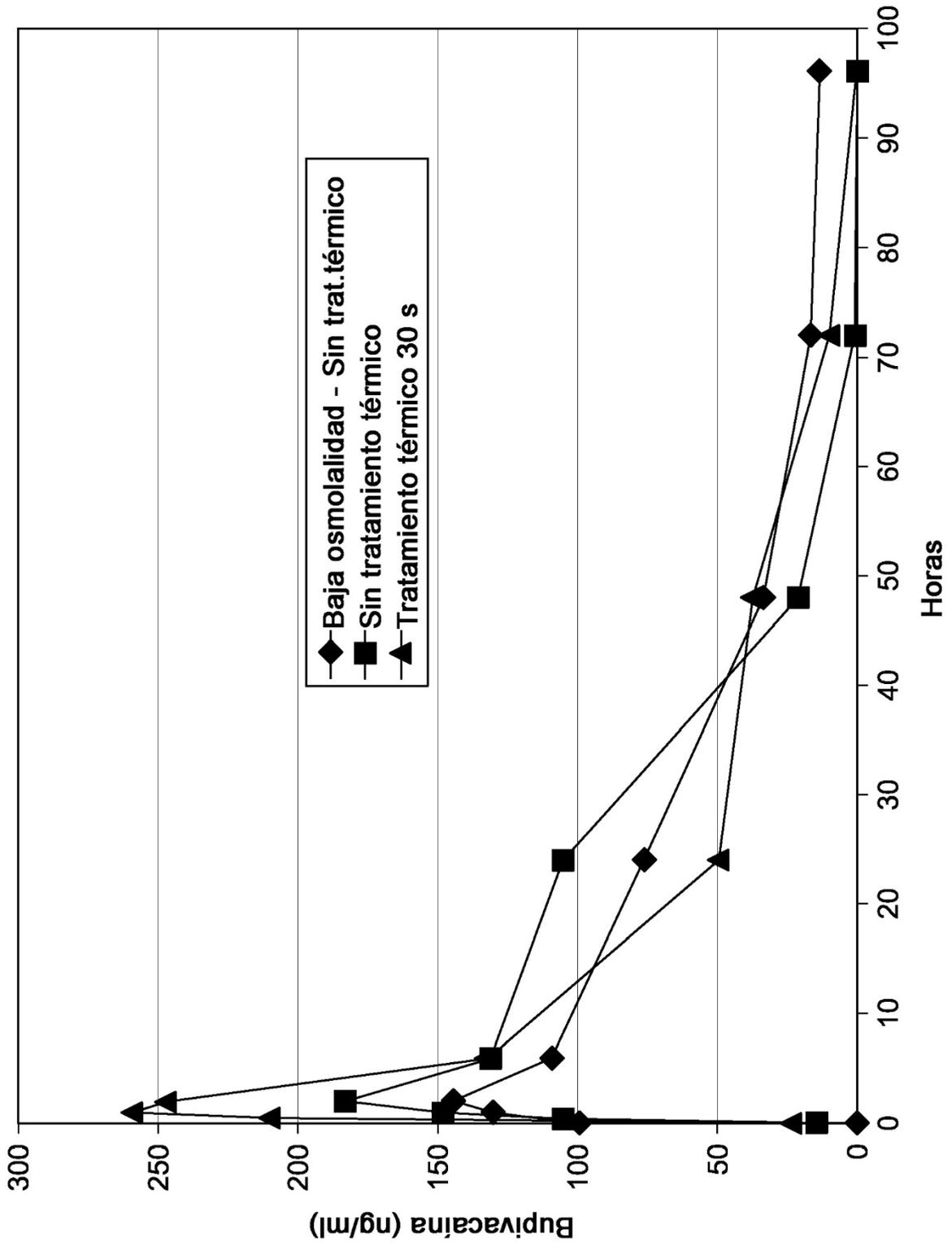


FIG. 15