



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 865**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**B01J 13/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02759445 .6**  
96 Fecha de presentación : **26.08.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1420762**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.03.2003**

54 Título: **Procedimiento de extracción de disolvente residual y micropartículas producidas de este modo.**

30 Prioridad: **31.08.2001 US 942631**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.07.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.07.2011**

73 Titular/es: **Alkermes, Inc.**  
**88 Sidney Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72 Inventor/es: **Rickey, Michael, E.;**  
**Ramstack, J., Michael y**  
**Kumar, Rajesh**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 865 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

Procedimiento de extracción de disolvente residual y micropartículas producidas de este modo

**Antecedentes de la Invención****Campo de la Invención**

- 5 La presente invención se refiere a la preparación de micropartículas que contienen un agente activo. Más particularmente, la presente invención se refiere a micropartículas con un nivel reducido de disolvente residual y a un procedimiento para la preparación de tales micropartículas.

**Técnica relacionada**

- 10 Se conocen diversos procedimientos mediante los que se pueden encapsular compuestos en forma de micropartículas. Es particularmente ventajoso encapsular un agente biológicamente activo o farmacéuticamente activo dentro de un material formador de pared biocompatible, biodegradable (por ejemplo, un polímero) para proporcionar una liberación sostenida o retardada de fármacos u otros agentes activos. En estos procedimientos, el material que se va a encapsular (fármacos u otros agentes activos) está generalmente disuelto, disperso o emulsionado en un disolvente que contiene el material formador de pared. El disolvente se retira después de las micropartículas para formar el producto de micropartículas terminado.

- 15 Un ejemplo de un procedimiento de microencapsulación convencional se da a conocer en la patente de los EE.UU. N.º 3.737.337 en la que se prepara una solución de un material polimérico formador de pared o cubierta en un disolvente. El disolvente sólo es parcialmente miscible en agua. Se disuelve o se dispersa un material sólido o de núcleo en la solución que contiene el polímero y, a continuación, se dispersa la solución que contiene el polímero-material de núcleo en un líquido acuoso que es inmiscible en el disolvente orgánico.

- 20 Tice *et al.* en la patente de los EE.UU. N.º 4.389.330 describe la preparación de micropartículas que contienen un agente activo usando un procedimiento para retirar el disolvente en dos etapas. En el procedimiento de Tice *et al.*, se disuelven el agente activo y el polímero en un disolvente. La mezcla de ingredientes en el disolvente se emulsiona después en un medio de procesamiento de fase continua que es inmiscible con el disolvente. Se forma una dispersión de micropartículas que contiene los ingredientes indicados en el medio de fase continua por agitación mecánica de los materiales de la mezcla. A partir de esta dispersión, el disolvente orgánico se puede retirar parcialmente en la primera etapa del procedimiento para retirar el disolvente. Después de la primera fase, las micropartículas dispersadas se aíslan del medio de procesamiento de fase continua mediante cualquier medio conveniente de separación. Tras el aislamiento, el resto del disolvente en las micropartículas se retira por extracción. Después de que se ha retirado de las micropartículas el resto del disolvente, se secan por exposición al aire o mediante otras técnicas de secado convencionales.

- 35 Otro procedimiento de microencapsular un agente para formar un producto microencapsulado se da a conocer en la patente de los EE.UU. N.º 5.407.609. Este procedimiento incluye: (1) disolver o de otro modo dispersar uno o más agentes (líquidos o sólidos) en un disolvente que contiene uno o más materiales o excipientes formadores de pared disueltos (normalmente el material o excipiente es un polímero disuelto en un disolvente de polímeros); (2) dispersar la mezcla de agente/polímero-disolvente (la fase discontinua) en un medio de procesamiento (la fase continua que preferentemente se satura con disolvente de polímeros) para formar una emulsión; y (3) transferir toda la emulsión inmediatamente a un gran volumen de medio de procesamiento u otro medio de extracción adecuado, para extraer inmediatamente el disolvente de las microgotitas en la emulsión para formar un producto microencapsulado, tal como microcápsulas o microesferas.

- 45 La patente de los EE.UU. N.º 5.650.173 da a conocer un procedimiento para preparar micropartículas biodegradables, biocompatibles que comprende un aglutinante polimérico biodegradable, biocompatible y un agente biológicamente activo, en el que se usa una mezcla de al menos dos disolventes sustancialmente no tóxicos, libres de hidrocarburos halogenados, para disolver tanto el agente como el polímero. La mezcla de disolventes que contiene el agente disuelto y el polímero se dispersa en una solución acuosa para formar las gotitas. La emulsión resultante se añade a un medio de extracción acuosa que contiene preferentemente al menos uno de los disolventes de la mezcla, de modo que se controla la tasa de extracción de cada disolvente, después de lo cual se forman las micropartículas biodegradables, biocompatibles que contienen el agente biológicamente activo. Los agentes activos adecuados para la encapsulación mediante este procedimiento incluyen, pero no se limitan a, noretindrona, risperidona y testosterona, y una mezcla de disolventes preferida es una que comprende alcohol bencílico y acetato de etilo.

- 50 La patente de los EE.UU. N.º 5.654.008 describe un procedimiento de microencapsulación que usa un mezclador estático. Se bombean una primera fase, que comprende un agente activo y un polímero, y una segunda fase a través de un mezclador estático en un líquido de inactivación para formar micropartículas que contienen el agente activo.

- 55 Las patentes de los EE.UU. N.ºs 5.792.477 y 5.916.598 ("las patentes de Rickey *et al.*") dan a conocer un procedimiento en el que se ponen en contacto micropartículas con un sistema de lavado acuoso para reducir el nivel de disolvente orgánico residual hasta menos de aproximadamente el 2% en peso de las micropartículas. El sistema de lavado

acuoso es agua, o una solución acuosa de agua, y un disolvente para el disolvente residual en las micropartículas. El sistema de lavado acuoso está a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 40°C. El disolvente orgánico usado en dicho proceso es preferentemente un disolvente no halogenado, y lo más preferentemente alcohol bencílico solo o en combinación con acetato de etilo.

- 5 Debido a que el procedimiento mostrado en las patentes de Rickey *et al.* usa un sistema de lavado acuoso que reduce los niveles de disolvente, sufre del inconveniente que puede dar como resultado la depleción inaceptable de los agentes activos solubles en agua, tales como péptidos, de las micropartículas.

Los documentos descritos describen sobre todo procedimientos que se pueden usar para preparar micropartículas que contienen un agente activo. Ninguno de los documentos descritos anteriormente soluciona el problema de la retirada de disolvente residual de las micropartículas que contienen un agente activo soluble en agua, particularmente cuando se usa un disolvente halogenado. Ninguno de los documentos discutidos anteriormente da a conocer un procedimiento específico para preparar micropartículas que tengan niveles de disolvente residual más bajos, que sea adecuado para usar con agentes activos solubles en agua y no solubles en agua, así como para disolventes halogenados. Con el uso del sistema de lavado no acuoso de la presente invención, los niveles el disolvente se pueden reducir significativamente hasta niveles aceptables, mientras se mantienen a demás los niveles aceptables del agente activo.

Por tanto, existe una necesidad en la técnica de un procedimiento para preparar micropartículas que tengan niveles de disolvente residual bajos para agentes activos solubles en agua y no solubles en agua. Existe otra necesidad en la técnica de un sistema de lavado no acuoso que se pueda usar para reducir niveles de disolvente residual, para disolventes halogenados y no disolventes halogenados. La presente invención, la descripción de la cual se expone completamente, soluciona la necesidad en la técnica de tales procedimientos y sistemas.

### **Resumen de la invención**

En un primero aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:

25 preparar una primera fase, comprendiendo la primera fase un agente activo, un polímero biodegradable, biocompatible, y un disolvente;

preparar una segunda fase, en el que la primera fase es sustancialmente inmisible con la segunda fase; combinar la primera fase y la segunda fase para formar una emulsión; y

extraer el disolvente de la emulsión usando un líquido de extracción para formar de este modo micropartículas que contienen el agente activo,

30 caracterizado por lavar las micropartículas con un sistema de lavado no acuoso para reducir de este modo el nivel de disolvente residual en las micropartículas, en el que el sistema de lavado no acuoso comprende etanol.

En el procedimiento del primero aspecto, el agente activo se puede seleccionar del grupo que consiste en risperidona, 9-hidroxisperidona, y sus sales farmacéuticamente aceptables. En este ejemplo, el disolvente orgánico puede ser una mezcla de disolventes que comprende acetato de etilo y alcohol bencílico. El sistema de lavado no acuoso puede ser etanol al 100%.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:

preparar una emulsión que comprende una solución de péptidos acuosa y un polímero biodegradable, biocompatible disuelto en un disolvente;

40 combinar la emulsión con un agente de coacervación que esté libre de disolventes para el polímero, para formar una fase combinada; y

extraer el disolvente de la fase combinada en un medio de extracción que no sea disolvente para el polímero y un disolvente para el disolvente y el agente de coacervación, de modo que las micropartículas precipitan fuera del medio de extracción,

45 caracterizado por lavar las micropartículas de precipitado en etanol al 100%.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:

preparar una emulsión que comprende una solución de péptidos acuosa y un polímero biodegradable, biocompatible disuelto en un disolvente halogenado;

50 combinar la emulsión con un agente de coacervación que esté libre de disolventes para el polímero, para formar una fase combinada; y

extraer el disolvente halogenado de la fase combinada en un medio de extracción que no sea disolvente para el polímero y un disolvente para el disolvente halogenado y el agente de coacervación, de modo que las micropartículas precipitan fuera del medio de extracción,

caracterizado por lavar las micropartículas precipitadas en un sistema de lavado no acuoso que comprende etanol.

- 5 En el procedimiento del tercer aspecto, el sistema de lavado no acuoso puede ser (1) etanol al 100% o bien (2) una mezcla de etanol y heptano. Después de la etapa de extracción, el procedimiento puede comprender secar las micropartículas precipitadas. Después de la etapa de lavado, el procedimiento puede comprender secar finalmente las micropartículas lavadas. La emulsión se puede preparar:

preparando una primera fase que comprende el polímero biodegradable, biocompatible y el disolvente halogenado;

- 10 preparando una segunda fase acuosa que comprende el péptido; y

combinando la primera fase y la segunda fase bajo la influencia de un mezclador, tal como un mezclador estático, para formar una emulsión.

- 15 El agente de coacervación puede ser aceite de silicona, el medio de extracción puede ser heptano y/o el polímero biodegradable, biocompatible se puede seleccionar del grupo que consiste en poli(ácido glicólico), poli(d, ácido 1-láctico), poli(ácido 1-láctico) y copolímeros de los anteriores. La etapa de lavado se puede llevar a cabo hasta que el nivel de disolvente residual, que puede estar halogenado, en las micropartículas lavadas sea menor del 0,06% en peso.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar micropartículas, caracterizado porque comprende:

- 20 poner en contacto micropartículas que comprenden una matriz polimérica biodegradable, biocompatible, que contiene un agente activo y un disolvente orgánico con un sistema de lavado no acuoso para reducir de este modo un nivel de disolvente orgánico residual en las micropartículas, en el que el sistema de lavado no acuoso es (1) alcohol al 100% o bien (2) una mezcla de alcohol y un alcano líquido; y

recubrir las micropartículas del sistema de lavado no acuoso.

- 25 En el procedimiento del cuarto aspecto, en el que el agente activo puede ser un péptido. Además, el alcohol puede ser etanol, el alcano líquido puede ser heptano, el agente activo puede ser un péptido y el disolvente orgánico puede estar halogenado.

El procedimiento del cuarto aspecto puede comprender adicionalmente, antes de dicha etapa de puesta en contacto:

- 30 preparar una emulsión que comprende el agente activo, el polímero biodegradable, biocompatible y el disolvente orgánico; y

extraer el disolvente orgánico de la emulsión usando un líquido de extracción para formar de este modo micropartículas que contienen el agente activo,

en el que el sistema de lavado no acuoso es (1) etanol al 100% o bien (2) una mezcla de etanol y heptano.

- 35 Alternativamente, el procedimiento del cuarto aspecto puede comprender adicionalmente, antes de dicha etapa de puesta en contacto:

preparar una primera fase que comprende el agente activo, el polímero biodegradable, biocompatible y el disolvente orgánico, en el que el disolvente orgánico es un disolvente para el polímero biodegradable, biocompatible; preparar una segunda fase que esté libre de disolventes para el polímero biodegradable, biocompatible; combinar la primera fase y la segunda fase para formar una emulsión; y

- 40 extraer el disolvente orgánico de la emulsión usando un medio de extracción, de modo que las micropartículas precipitan fuera del agente de extracción,

en el que el sistema de lavado no acuoso es (1) etanol al 100% o bien (2) una mezcla de etanol y heptano. El medio de extracción puede ser no disolvente para el polímero biodegradable, biocompatible y un disolvente para el disolvente orgánico. La segunda fase puede comprender aceite de silicona.

- 45 El disolvente halogenado puede ser cloruro de metileno. Cuando se mezcla, el etanol y el heptano se pueden mezclar en una proporción de 3:1 o 1:1 de etanol con respecto a heptano. La temperatura del sistema de lavado puede estar entre 10° y 26°C.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:

preparar una emulsión que comprende un agente activo y un polímero biodegradable, biocompatible, disuelto en un disolvente; y

5 combinar la emulsión con un agente de coacervación que esté libre de disolventes para el polímero, para formar una fase combinada, caracterizado por extraer el disolvente de la fase combinada con una mezcla de disolventes de un disolvente de endurecimiento y un disolvente de lavado, para formar de este modo micropartículas endurecidas, en el que el disolvente de endurecimiento es un alcano líquido y el disolvente de lavado es un alcohol; y

aclarar las micropartículas con el disolvente de endurecimiento.

10 El disolvente de endurecimiento se puede seleccionar del grupo que consiste en heptano, hexano y ciclohexano. El disolvente de lavado se puede seleccionar del grupo que consiste en etanol e isopropanol. En una realización, el disolvente de endurecimiento es heptano y el disolvente de lavado es etanol. El disolvente puede ser un disolvente halogenado. El agente de coacervación puede ser aceite de silicona. Después de la etapa de extracción, el procedimiento del quinto aspecto puede comprender adicionalmente aclarar las micropartículas con el disolvente de endurecimiento. Después del aclarado, las micropartículas se pueden recuperar y secar. Después de esto, las micropartículas secas se pueden cargar en viales para su almacenamiento y su uso.

15 Cuando el agente activo es un péptido, puede ser un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), goserelina o exendina, o un análogo de exendina.

En el presente documento se dan a conocer micropartículas preparadas mediante los procedimientos de la invención.

20 La presente invención se refiere, en ciertos aspectos, a procedimientos mejorados de preparar una composición farmacéutica en forma de micropartícula. La composición farmacéutica se puede diseñar para la liberación controlada de una cantidad efectiva de un agente activo durante un periodo de tiempo extendido. Los procedimientos de la presente invención se pueden llevar a cabo usando micropartículas preformadas, o pueden comprender adicionalmente la producción de las micropartículas, la formación de partículas se puede efectuar mediante procedimientos conocidos por un experto en la técnica, tales como secado por pulverización. Más preferentemente, la formación de partículas se efectúa formando una emulsión, y retirando el disolvente de las gotitas de emulsión para formar micropartículas. Las micropartículas preparadas mediante los procedimientos de la invención se pueden usar en un procedimiento de diagnóstico o terapia.

### **Características y ventajas**

30 La presente invención se puede usar de forma ventajosa para agentes activos solubles en agua, tales como péptidos, y agentes activos no solubles en agua tales como risperidona.

Otra ventaja de la presente invención es que se puede usar para reducir los niveles de disolventes residuales hasta un nivel aceptable para inyección parenteral. La presente invención es particularmente ventajosa en reducir los niveles residuales de disolventes halogenados.

35 Reduciendo los niveles de disolventes residuales, la presente invención proporciona de forma ventajosa un producto más seguro con una toxicidad de potencial menor. Además, los niveles reducidos de disolventes residuales logrados mediante la presente invención dan como resultado una mejora de las propiedades de manejo de esta microsfera y prolongan la durabilidad en almacenamiento del producto.

La presente invención también proporciona de forma ventajosa un procedimiento de modo que se pueda lograr el endurecimiento y el lavado de las micropartículas en una única etapa con el uso de una mezcla de disolventes.

### **Breve descripción de las figuras**

40 La presente invención se describe con referencia a los dibujos adjuntos. En las figuras, los números de referencia similares indican elementos similares idénticos o funcionales. Adicionalmente, el dígito más a la izquierda de un número de referencia identifica el dibujo en el que aparece primero el número de referencia.

45 La FIG. 1 muestra una realización de un procedimiento para fabricar micropartículas de acuerdo con la presente invención;

La FIG. 2 muestra otra realización de un procedimiento para fabricar micropartículas de acuerdo con la presente invención; y

La FIG. 3 muestra una realización adicional de un procedimiento para fabricar micropartículas de acuerdo con la presente invención.

50

## **Descripción detallada de las realizaciones preferentes**

### **Visión general**

La presente invención se refiere a micropartículas que contienen un agente activo, y procedimientos para preparar tales micropartículas. La presente invención proporciona un procedimiento para preparar micropartículas, que tengan niveles de disolvente residual más bajos, que sean adecuadas para usar con agentes activos solubles en agua y no solubles en agua, así como para usar con disolventes halogenados. Con el uso del sistema de lavado no acuoso de la presente invención, los niveles el disolvente se pueden reducir significativamente hasta niveles aceptables, mientras se mantienen a demás los niveles aceptables del agente activo.

En una realización de la presente invención, se lleva a cabo en la micropartículas un procedimiento de lavado. El procedimiento de lavado se lleva a cabo en un producto de micropartículas terminado, antes de cualquier operación de carga. Debe ser fácilmente patente para un experto en la técnica, que la presente invención no está limitada a un procedimiento particular de preparar un producto de micropartículas terminado. Por ejemplo, las micropartículas terminadas se pueden preparar usando procedimientos basados en emulsión de preparar micropartículas. Los procedimientos basados en emulsión adecuados que se pueden usar para preparar micropartículas terminadas incluyen procedimientos de separación de fase que usan un agente de coacervación. Otros procedimientos basados en emulsión adecuados incluyen procedimientos de no separación de fase que usan otros medios para extraer el disolvente para formar micropartículas endurecidas. Los procedimientos adecuados para preparar un producto de micropartículas terminado se dan a conocer, por ejemplo, en las siguientes patentes de los EE.UU.: 3.737.337; 4.389.330; 5.407.609; 5.650.173; 5.654.008; 5.792.477; 5.916.598; 5.945.126; y 6.110.503.

En una realización preferida de la presente invención, las micropartículas se preparan usando un procedimiento basado en emulsión. En una realización preferida de este tipo, el procedimiento de la presente invención incluye preparar una emulsión que comprende una primera fase y una segunda fase. La primera fase comprende preferentemente un agente activo, un polímero y un disolvente para el polímero. La segunda fase es una fase continua, preferentemente una fase acuosa. El disolvente se extrae de la emulsión para formar micropartículas que contienen el agente activo. La micropartículas se ponen en contacto con un sistema de lavado no acuoso para reducir el nivel de cualquier disolvente halogenado hasta menos de aproximadamente el 0,06% en peso de las micropartículas. Preferentemente, el sistema de lavado no acuoso es etanol al 100% o bien una mezcla de etanol y heptano.

Para asegurar la claridad de la descripción que sigue, se proporcionan las definiciones siguientes. Por "sistema de lavado" o "disolvente de lavado" se quiere decir un disolvente o un sistema de disolventes que funcione para facilitar la extracción del polímero y/o de los disolventes de agente activo, agentes de coacervación y similares de las micropartículas. Por "disolvente de endurecimiento" se quiere decir un disolvente que funcione para endurecer los coacervados en las micropartículas. El procedimiento de endurecer las micropartículas se puede referir en el presente documento como un procedimiento de "inactivación". Por "disolvente halogenado" se quiere decir disolventes orgánicos halogenados, es decir, alcanos halogenados C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, cloruro de metilo, tetracloruro de carbono, dicloruro de etileno, cloruro de etileno, 2,2,2-tricloroetano y similares. Por "micropartículas" o "microesferas" se quiere decir partículas sólidas que contengan un agente activo u otra sustancia dispersa o disuelta dentro de un polímero que sirve como matriz o aglutinante de la partícula. El polímero es preferentemente biodegradable y biocompatible. Por "biodegradable" se quiere decir un material que debería degradarse por procedimientos corporales en productos fácilmente desechables por el cuerpo y no debería acumularse en el cuerpo. Los productos de la biodegradación deberían ser biocompatibles con el cuerpo. Por "biocompatible" se quiere decir no tóxico para el cuerpo, que sea farmacéuticamente aceptable, que no sea carcinógeno, que no induzca significativamente la inflamación en tejidos corporales. Como se usa en el presente documento, "cuerpo" se refiere preferentemente al cuerpo humano, pero se debe entender que cuerpo también se puede referir a un cuerpo animal no humano. Por "% en peso" o "% en peso" se quiere decir partes en peso por cien partes del peso total de micropartícula. Por ejemplo, 10% en peso de agente activo significaría 10 partes de agente activo en peso y 90 partes de polímero en peso. A menos que se indique lo contrario de otro modo, los porcentajes (%) indicados en el presente documento son en peso. Por "micropartícula de liberación controlada" o "micropartícula de liberación sostenida" se quiere decir una micropartícula a partir de la que se libera un agente activo u otro tipo de sustancia como una función del tiempo. Por "diámetro medio de masa" se quiere decir el diámetro en el que la mitad de la distribución (porcentaje en volumen) tiene un diámetro mayor y la mitad tiene un diámetro menor.

### **Procedimientos de la presente invención**

En cuanto a la FIG. 1, se muestra una realización de un procedimiento de la presente invención para preparar micropartículas. En un procedimiento de este tipo, se forma una solución polimérica disolviendo el polímero en un disolvente de polímeros tal como cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, referido en el presente documento como "MeCl"). Los disolventes para el polímero variarán dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del polímero, del agente activo, y de la compatibilidad con otros disolventes que se estén usando. Debe ser fácilmente patente para un experto en la técnica que la presente invención no está limitada al uso de MeCl o al uso de disolventes halogenados. La selección de un disolvente adecuado debería ser fácilmente patente para un experto en la técnica. El polímero es preferentemente un polímero biodegradable, biocompatible, tal como poli(ácido glicólico), poli(d, ácido 1-láctico), poli(ácido 1-láctico), copolímeros de los anteriores, y similares. Los polímeros preferidos incluyen materiales poli(láctido-co-glicólidos)

(PLGA). Los disolventes adecuados para tales polímeros incluyen MeCl, cloroformo, acetato de etilo, pirrolidona sustituida, y similares. Debe ser fácilmente patente para un experto en la técnica que la presente invención no está limitada a un polímero particular. Otros polímeros adecuados incluyen, por ejemplo, poli(ácidos alifáticos carboxílicos), copolioxalatos, policaprolactona, polidioxanona, poli(orto carbonatos), poli(acetales), poli(ácido láctico-caprolactona), poliorioésteres, poli(ácido glucólico-caprolactona), polianhídridos, polifosfacinas y polímeros naturales que incluyen albúmina, caseína y ceras, tales como glicerol mono- y diestearato, y similares.

En una etapa **110**, se emulsiona una solución de péptidos acuosa con la solución polimérica para formar una emulsión (emulsión agua en aceite). Los péptidos adecuados para usar con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), tales como goserelina.

En una etapa **120**, se añade aceite de silicona a la emulsión como un agente de coacervación para formar una fase combinada. La silicona (polidimetilsiloxano) es un polímero incompatible con PLGA, y actúa para extraer el cloruro de metileno de la solución polimérica. Como sería fácilmente patente para un experto en la técnica, se pueden usar otros agentes de coacervación adecuados dependiendo del polímero y del disolvente. Después de la adición de un volumen pequeño de aceite de silicona, se forman micropartículas embrionarias. Una vez se forman las micropartículas, se transfiere la fase combinada en una etapa **130** a un tanque de extracción o inactivación que contiene un medio de extracción o inactivación tal como heptano. El heptano no es disolvente para el polímero, pero es un buen disolvente tanto para el disolvente de polímero cloruro de metileno como para el agente de coacervación aceite de silicona. Debe entenderse que la presente invención no está limitada al uso de heptano como un medio de extracción. Como sería fácilmente patente para un experto en la técnica, se pueden usar otros medios de extracción. Preferentemente, el medio de extracción no es disolvente para el polímero que se esté usando, pero es un disolvente tanto para el disolvente de polímero como para el agente de coacervación que se esté usando. Las micropartículas precipitan fuera del medio de extracción. En una etapa **140**, se recuperan las micropartículas precipitadas, y opcionalmente se secan en una manera conocida para un experto en la técnica.

Las micropartículas recuperadas en la etapa **140** tienen niveles de disolvente residual de cloruro de metileno, un disolvente halogenado, que son inaceptablemente altos, en exceso de aproximadamente el 1%. Las directrices internacionales para materiales parenterales (directrices de ICH) requieren un nivel de MeCl máximo del 0,06%. Con el fin de reducir el nivel de disolvente residual, se lleva a cabo una etapa de lavado **150** con un sistema de lavado no acuoso. En una realización de la presente invención, el sistema de lavado no acuoso es el 100% de un alcohol, preferentemente etanol. Otros alcoholes adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanol, 2-propanol e isopropanol. En una realización alternativa de la presente invención, el sistema de lavado no acuoso es una mezcla de un alcohol y un alcano líquido. Los alcanos líquidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, pentano, hexano y heptano. En una realización preferida de la presente invención, el sistema de lavado no acuoso es una mezcla de etanol y heptano. La etapa de lavado **150** se lleva a cabo para reducir el nivel de disolvente residual en las micropartículas. Preferentemente, la etapa de lavado **150** se lleva a cabo hasta que el nivel de MeCl, u otros disolventes halogenados en las micropartículas, sea menor de aproximadamente el 0,06% en peso. A continuación, se recuperan las micropartículas y se secan en una manera conocida para un experto en la técnica, tal como se muestra en una etapa **160**. Las micropartículas se pueden cargar después en viales para su almacenamiento y su uso, como se muestra en una etapa **170**.

El sistema de lavado no acuoso de la presente invención es preferente sobre las soluciones de lavado acuosas convencionales, tales como las descritas en la patente de los EE.UU. N.º 5.792.477. Aunque, las soluciones de lavado acuosas pueden reducir los niveles de disolvente, dan como resultado la depleción inaceptable del péptido de las micropartículas. Con el uso del sistema de lavado no acuoso de la presente invención, los niveles de disolvente se pueden reducir significativamente hasta niveles aceptables, mientras se mantienen niveles aceptables del péptido.

### **Ejemplo 1**

Se prepararon micropartículas de acuerdo con el procedimiento de separación de fases descrito anteriormente y que se muestra en la FIG. 1. Se preparó la solución polimérica disolviendo 2,7144 g de poli(d, ácido 1-láctico-co-glicólico) al 65:35, polímero MEDISORB® 6535 DL2M, de peso molecular aproximadamente 20 kD (Alkermes, Inc.) en 40,2 g de cloruro de metileno. Se preparó una disolución de goserelina acuosa de aproximadamente el 30% en peso disolviendo 339,9 mg de goserelina que contenía el 82,8% de contenido en péptidos (Polypeptide Laboratories) en 0,816 g de agua desionizada. Se mezclaron las soluciones de goserelina y polímero y se sonicó mediante sonda durante 20 segundos para formar una emulsión de agua en aceite. Se añadió la emulsión a un reactor de vidrio de 250 ml. La velocidad de agitación fue de 1000 rpm. Se añadió lentamente el precipitante polimérico, 350 centistokes de aceite de silicona (Dow Coming) mediante bomba peristáltica al reactor para inducir la separación de fases. Se interrumpió la adición después de añadir un total de 62,2 g (proporción de 1,5 a 1 de aceite de silicona con respecto a cloruro de metileno) durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos. Se transfirieron por gravedad las micropartículas embrionarias en 3 litros de heptano de inactivación a 22°C. Después de aproximadamente 3 horas en heptano de inactivación, se recogieron las micropartículas mediante filtración a vacío y se secaron durante toda una noche a vacío. La carga teórica de las micropartículas fue del 9,5% en peso.

Después de completar la recuperación y la etapa de secado **140**, las muestras de las micropartículas de goserelina se sometieron a varios tratamientos de lavado o fases de procedimiento como se muestra en la etapa **150**. Las fases del

procesamiento incluyeron un control (sin lavar), y un lavado con los siguientes sistemas de lavado durante un periodo de aproximadamente dos horas: agua a 0°C; agua a 30°C; etanol al 100% a 30°C; etanol al 100% a 0°C; etanol al 50%/agua al 50% a 15°C. Después del tratamiento de lavado, las micropartículas se recuperaron y se secaron. Se midieron los niveles de disolvente residual (CG), y el contenido en goserelina (HPLC), para determinar las micropartículas secas, como se muestra a continuación en la tabla 1.

TABLA 1

Nº. de Muestra	Fase del procedimiento	% en peso de heptano	% en peso de MeCl	% en peso de etanol	% de contenido en goserelina
1	Control	2,3	1,0	n/a	7,8
2	Agua a 30°C	1,6	ND <sup>1</sup>	n/a	2,3
3	Agua a 0°C	2,0	0,2	n/a	5,0
4	etanol al 100%, 30°C	0,004	ND <sup>1</sup>	2,7	8,0
5	Etanol al 100%, 0°C	1,7	0,3	0,05	6,7
6	Etanol al 50%/50% Agua a 15°C	0-1	ND <sup>1</sup>	0,03	4,3

ND: No detectado. Nivel umbral de detección por debajo del 0,01%

Como se puede ver a partir de la tabla 1, el control con la muestra 1 dio como resultado niveles altos de contenido en goserelina, pero niveles inaceptablemente altos de disolvente residual, particularmente MeCl. Los sistemas de lavado acuoso con las muestras 2, 3 y 6 dieron como resultado una depleción significativa del contenido en goserelina, aunque fueron eficaces reduciendo los niveles de disolventes residuales. El sistema de lavado no acuoso usado con las muestras 4 y 5 redujo los niveles de disolvente residual, manteniendo mientras los niveles del contenido en goserelina. El sistema de lavado de etanol al 100% a 30°C dio como resultado el mayor nivel de contenido en goserelina, con niveles detectables inferiores de MeCl. Dado que "no detectado" es menor del 0,01% en peso, tales micropartículas deberían cumplir con las directrices de ICH para materiales parenterales.

### Ejemplo 2

Se realizaron experimentos adicionales para determinar el efecto de la temperatura en la extracción de disolvente usando etanol al 100%. Se prepararon micropartículas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 1. Después de completar la recuperación y la etapa de secado **140**, las muestras de las micropartículas de goserelina se sometieron a varios tratamientos de lavado como se muestra en la etapa 150. Las fases del procedimiento incluyeron un control (sin lavar), y un lavado con los siguientes sistemas de lavado durante un periodo de aproximadamente dos horas: etanol al 100% a 10°C; etanol al 100% a 21°C; y etanol al 100% a 26°C. Después del tratamiento de lavado, las micropartículas se recuperaron y se secaron. Se midieron los niveles de disolvente residual (CG), y el contenido en goserelina (HPLC), para determinar las micropartículas secas, como se muestra a continuación en la tabla 2.

TABLA 2

Nº. de Muestra	Fase del procedimiento	% en peso de heptano	% en peso de MeCl	% en peso de etanol	% de contenido en goserelina
1	Control	2,5	1,2	n/a	6,3
2	Etanol al 100%, 10°C	2,3	1,2	0,1	5,9
3	Etanol al 100%, 21°C	0,1	0,08	0,2	5,8
4	Etanol al 100%, 26°C	0,006	0,05	3,5	6,4

Como se puede ver a partir de la tabla 2, la temperatura tuvo poco efecto sobre el contenido en goserelina, y un efecto significativo sobre los niveles de disolvente residual. A una temperatura de 26°C, el contenido en goserelina permaneció alto, con un nivel de disolvente residual de MeCl del 0,05% en peso.

### Ejemplo 3

Se prepararon tres muestras separadas de micropartículas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 1. Se recuperaron las micropartículas del tanque de extracción que contenía heptano en la etapa **140**, pero no se secaron. Sin secar, se colocó inmediatamente la muestra 1 en etanol al 100%. Para las muestras 2 y 3, se dejaron asentar las micropartículas en el tanque de extracción. Debido a la baja gravedad específica del heptano, las micropartículas se asentaron rápidamente. Para la muestra 2, se decantó una parte del heptano y se añadió etanol dando como resultado una proporción de 3:1 de etanol con respecto al heptano restante. Para la muestra 3, se decantó una parte del heptano y se añadió etanol dando como resultado una proporción de 1:1 de etanol con respecto al



heptano restante. Se llevó a cabo el tratamiento de lavado para las muestras 1, 2 y 3 a 20°C durante un periodo de aproximadamente dos horas. Después del tratamiento de lavado, las micropartículas se recuperaron y se secaron. Se midieron los niveles de disolvente residual (CG), y el contenido en goserelina (HPLC), para determinar las micropartículas secas, como se muestra a continuación en la tabla 3.

5

**TABLA 3**

Nº. de Muestra	Fase del procedimiento	% en peso de heptano	% en peso de MeCl	% en peso de etanol	% de contenido en goserelina
1	etanol al 100%	0,9	0,1	1,3	6,9
2	3:1 Etanol con respecto a heptano	1,8	0,07	1,1	7,0
3	1:1 Etanol con respecto a Heptano	2,3	0,2	1,0	6,9

Como se puede ver a partir de la tabla 3, un sistema de lavado usando etanol y heptano mantuvo los niveles de contenido en goserelina reduciendo mientras significativamente los niveles de disolvente residual.

**Ejemplo 4**

10 Se realizaron experimentos adicionales para determinar el efecto del tiempo de lavado en la extracción de disolvente usando etanol al 100%. Se preparó un lote de seis gramos de micropartículas de goserelina cargadas teóricamente al 9,5% de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el ejemplo 1. Se recuperaron las micropartículas del tanque de extracción que contenía heptano en la etapa **140**, pero no se secaron. Las muestras de las micropartículas de goserelina se sometieron a varios tratamientos de lavado como se muestra en la etapa **150**. Las  
15 fases del procedimiento incluyeron un control (sin lavado), y un lavado con etanol al 100% a 15°C durante periodos de 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Después del tratamiento de lavado, las micropartículas se recuperaron y se secaron. Se midieron los niveles de disolvente residual (CG) y el contenido en goserelina (HPLC), para determinar las micropartículas secas, como se muestra a continuación en la tabla 4.

**TABLA 4**

Nº. de Muestra	Fase del procedimiento	% en peso de heptano	% en peso de MeCl	% en peso de etanol	% de contenido en goserelina
1	Control	2,4	1,3	n/a	7,4
2	Lavado 15 min.	0,7	0,2	3,9	7,3
3	Lavado 30 min.	0,4	0,045	4,6	7,3
4	Lavado 60 min.	0,4	ND <sup>1</sup>	4,6	7,5
5	Lavado 90 min.	0,3	ND	5,1	6,8
6	Lavado 120 min.	0,3	ND	5,0	6,9
7	Producto final	0,8	0,012	0,4	6,4

<sup>1</sup>ND: No detectado. Nivel umbral de detección por debajo del 0,01%

20

Como se puede ver a partir de la tabla 4, los niveles residuales de MeCl disminuyen rápidamente y alcanzan el objetivo del 0,06% entre 15 y 30 minutos. Los niveles de goserelina se mantienen durante aproximadamente 60 minutos y después descienden ligeramente.

**Ejemplo 5**

25 Se preparó un lote de 50 gramos de micropartículas de BSA cargadas teóricamente al 5% mediante un procedimiento de separación de fase. Se preparó la solución polimérica disolviendo 45,5 g de poli(d, l-láctico-co-glicólico) al 65:35, polímero MEDISORB® 6535 DL2M, de peso molecular aproximadamente 20 kD (Alkermes, Inc.) en 698,0 g de cloruro de metileno. Se preparó una solución de seroalbúmina bovina acuosa (BSA) disolviendo 2,48 g de BSA en 13,5 g de agua desionizada. Se mezclaron las soluciones de BSA y polímero y se sonicó mediante sonda durante 1 minuto para  
30 establecer una emulsión de agua en aceite. Se añadió la emulsión a un reactor de vidrio de 2 litros. La velocidad de agitación se ajustó a 1000 rpm. Se añadió lentamente el precipitante polimérico, 350 centistokes de aceite de silicona (Dow Corning) al reactor para inducir la separación de fases. Se interrumpió la adición después de añadir un total de 1032 g durante un periodo de tiempo de aproximadamente 8 minutos. La cantidad de aceite de silicona fue aproximadamente de una proporción de 1,5 a 1 de aceite de silicona con respecto a cloruro de metileno. Se  
35 transfirieron por gravedad las micropartículas embrionarias en 37,8 litros (10 galones) de heptano de inactivación a

aproximadamente 3°C. Después de aproximadamente 2 horas en el heptano de inactivación, se recogieron las micropartículas sobre un filtro de cono que contenía una malla de acero inoxidable de 25 micrómetros. La micropartículas se retrolavaron en el tanque de inactivación con 14,3 kg de etanol. Se incrementó la temperatura de la camisa hasta aproximadamente 15°C y se agitó durante 5 horas. Se tomaron muestras de la suspensión micropartícula/etanol, se secaron durante toda una noche y se analizaron para determinar los niveles de disolvente residual (CG).

Las fases del procesamiento incluyeron un control (sin lavado), y un lavado con etanol al 100% a 15°C durante periodos de 0,5, 1, 2 y 3 horas (muestras 2-5, respectivamente). Como se puede ver a partir de los niveles de disolvente residual mostrados a continuación en la tabla 5, un tiempo de lavado mayor de aproximadamente una hora dio como resultado niveles de disolvente residual de MeCl de aproximadamente el 0,01% en peso, significativamente menor de aproximadamente el 0,06% en peso.

Se sometieron todas las muestras 6-9 en la tabla 5 al lavado de ETOH de 3 horas. Después, se secaron las muestras 6-9, usando una purga de nitrógeno o bien un secado a vacío como se muestra en la tabla 5. El régimen de secado adicional no parecía tener ningún efecto sobre los niveles residuales de heptano o MeCl.

**TABLA 5**

Nº. de Muestra	Fase del procedimiento	% en peso de heptano	% en peso de MeCl	% en peso de etanol
1	Control	2,2	1,5	n/a
2	0,5 horas. Lavado con ETOH	1,5	0,1	0,005
3	1,0 horas. Lavado con ETOH	1,0	0,012	0,10
4	2,0 horas. Lavado con ETOH	0,5	ND <sup>1</sup>	0,01
5	3,0 horas. Lavado con ETOH	0,4	ND	0,02
6	18 horas. Purga de nitrógeno	0,4	ND	0,20
7	18 horas. Secado a vacío	0,4	ND	0,18
8	42 horas. Purga de nitrógeno	0,4	ND	0,20
9	42 horas. Secado a vacío	0,4	ND	0,02

<sup>1</sup>ND: No detectado. Nivel umbral de detección por debajo del 0,01%

### 15 Ejemplo 6

Se preparó un lote de 50 gramos de micropartículas de BSA cargadas teóricamente al 5% en la manera descrita anteriormente en el ejemplo 5. Sin embargo, la temperatura de lavado de etanol fue de 20°C. Se tomaron las muestras de la 1 a la 3 (mostradas a continuación en la tabla 6) después de 30 minutos, 1 hora y 2 horas, respectivamente, en la inactivación de heptano, y no se sometieron a un tratamiento de lavado. Se sometieron las muestras de la 4 a la 8 al sistema de lavado de etanol al 100% a 20°C durante 45 minutos, 1,5 horas, 3 horas, 4 horas y 5 horas, respectivamente. Como se puede ver a partir de los niveles de disolvente residual mostrados a continuación en la tabla 6, incrementando el tiempo de lavado desde aproximadamente 45 minutos hasta aproximadamente 1,5 horas redujo el nivel de disolvente residual de MeCl desde el 0,2% en peso hasta no detectarse.

**TABLA 6**

Nº. de Muestra	Fase del procedimiento	% en peso de heptano	% en peso de MeCl	% en peso de etanol
1	Inactivación 30 min.	2,5	3,3	n/a
2	1 hora. Inactivación	2,4	3,3	n/a
3	2 horas. Inactivación	2,4	3,4	n/a
4	Lavado 45 min.	1,8	0,2	2,9
5	1,5 horas. Lavado	0,6	ND <sup>1</sup>	3,3
6	3,0 horas Lavado	0,4	ND	3,5
7	4,0 horas. Lavado	0,3	ND	4,5
8	5,0 horas. Lavado	0,2	ND	5,8

<sup>1</sup>ND: No detectado. Nivel umbral de detección por debajo del 0,01%

En cuanto a la FIG. 2, se muestra otra realización de un procedimiento de la presente invención para preparar micropartículas. En dicho procedimiento, se prepara una primera fase que comprende un agente activo, un polímero y un disolvente. El polímero es preferentemente un polímero biodegradable, biocompatible, tal como poli(ácido glicólico), poli(d, ácido 1-láctico), poli(ácido 1-láctico), copolímeros de los anteriores y similares. Los polímeros preferidos incluyen materiales poli(láctido-co-glicólidos) (PLGA). El disolvente es preferentemente un disolvente para el polímero. El disolvente también puede ser un disolvente para el agente activo. Alternativamente, el agente activo se dispersa, en lugar de disolverse, en la primera fase. En aún otra realización alternativa, se usa un primer disolvente para el polímero, y se usa un segundo disolvente para el agente activo. En una forma de realización de este tipo, se combinan la solución polimérica y la solución de agente activo para formar la primera fase. Se prepara una segunda fase continua. La primera fase es sustancialmente inmiscible con la segunda fase. Se combinan la primera y segunda fases en una etapa **210** para formar una emulsión. Se puede llevar a cabo la etapa **210**, por ejemplo, combinando la primera y segunda fases en un mezclador tal como un mezclador estático.

En una etapa **230**, se extrae el disolvente de la emulsión. En una realización de la presente invención, se extrae el disolvente usando un líquido de extracción para extraer el disolvente de la emulsión, endurecimiento de esta manera las gotitas de emulsión para formar las micropartículas que contienen el agente activo. Se puede llevar a cabo tal extracción de disolvente, por ejemplo, en un tanque que contiene el líquido de extracción. En una etapa **240**, se recuperan las micropartículas endurecidas, y opcionalmente se secan en una manera conocida para un experto en la técnica.

Con el fin de reducir adicionalmente el nivel de disolventes residuales en las micropartículas, se lleva a cabo una etapa de lavado **250** con un sistema de lavado no acuoso. En una realización de la presente invención, el sistema de lavado no acuoso es un alcohol, preferentemente etanol al 100%. En una realización alternativa de la presente invención, el sistema de lavado no acuoso es una mezcla de un alcohol y un alcano líquido, preferentemente etanol y heptano. Se lleva a cabo la etapa de lavado **250** para reducir el nivel de disolvente residual en las micropartículas. Preferentemente, se lleva a cabo la etapa de lavado **250** hasta que el nivel de disolvente residual en la micropartículas se reduce hasta niveles aceptables. A continuación, se recuperan las micropartículas y se secan en una manera conocida para un experto en la técnica, tal como se muestra en una etapa **260**. Las micropartículas se pueden cargar después en viales para su almacenamiento y su uso, como se muestra en una etapa **270**.

### Ejemplo 7

Se prepararon las micropartículas que contenían risperidona en la escala de un kilogramo de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y mostrado en la FIG. 2. El procedimiento de 1 kg (400 gramos de agente activo y 600 gramos de polímero) proporciona una carga de fármaco teórica de las micropartículas del 40%.

Se preparó una solución polimérica del 16,7% en peso disolviendo 600 gramos de poli(d, 1-láctico-co-glicólico) al 90:10, MEDISORB® 9010 DL, de peso molecular aproximado de 100-120 kD (Alkermes, Inc.) en acetato de etilo (EtAc). Se preparó una solución de fármaco del 24% en peso disolviendo 400 gramos de risperidona (Janssen Pharmaceutica, Beerse, Bélgica) en alcohol bencílico (BA). Se preparó una solución de agente activo/polímero (fase orgánica) mezclando la solución de fármaco dentro de la solución de polímero. Se mantuvo la solución de agente activo/polímero a una temperatura de  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ .

Se preparó la segunda fase, continua preparando una solución de 30 litros de PVA al 1%, actuando PVA como un emulsionante. A esto se añadieron 2086 gramos de acetato de etilo para formar una solución del 6,5% en peso de acetato de etilo. Se combinaron las dos fases usando un mezclador estático, tal como un mezclador estático 1" Kenics disponible de Chemineer, Inc., North Andover, MA, para formar una emulsión como se muestra en la etapa **210**.

Se transfirió la emulsión a un medio de extracción de disolvente, como en la etapa 230. El medio de extracción de disolvente fue una solución al 2,5% de acetato de etilo y agua para inyección (WFI) a  $5-10^\circ\text{C}$ . El volumen del medio de extracción de disolvente es de 0,25 l por gramo de tamaño de lote.

Después de completar la etapa de extracción del disolvente, se recogieron las micropartículas, se deshidrataron y se secaron, como en la etapa **240**. Se mantuvo la temperatura a menos de aproximadamente  $15^\circ\text{C}$ .

Después de completar la recuperación y la etapa de secado **240**, las muestras de las micropartículas de risperidona se sometieron a varias etapas del procedimiento o tratamientos de lavado como se muestra en la etapa **250**. Las fases del procedimiento incluyeron un control (sin lavar), y un lavado con los siguientes sistemas de lavado durante un periodo de aproximadamente seis horas: 100% de etanol a temperatura ambiente ( $20^\circ\text{C}$ ); etanol al 100% a  $4^\circ\text{C}$ ; y etanol al 100% a  $10^\circ\text{C}$ . Después del tratamiento de lavado, se recogieron las micropartículas sobre una pantalla de  $25 \mu\text{m}$ , se aclararon con WFI frío, y se secaron para formar micropartículas terminadas. Se midieron los niveles de disolvente residual (CG), y el contenido en risperidona (HPLC), para determinar las micropartículas terminadas, como se muestra a continuación en la tabla 7.

TABLA 7

Nº. de Muestra	Fase del procedimiento	% en peso de BA	% en peso de etanol	% en peso de EtAc	Contenido en risperidona
1	Control	4,53	0,3	2,73	34,9
2	ambiente de etanol al 100%	0,07	0,04	0,00	21,7
3	Etanol al 100%, 10°C	0,13	0,03	0,02	26,1
4	Etanol al 100%, 4°C	0,20	0,00	0,02	23,2

Las micropartículas terminadas para las muestras 1-3 estaban libres de polvos sueltos, indicando que el nivel de disolventes residuales, particularmente alcohol bencílico, se ha reducido hasta niveles aceptables para un producto útil. Preferentemente, el nivel de disolventes de procesamiento residual se reduce individualmente hasta un nivel en el intervalo de desde aproximadamente el 0,2 hasta aproximadamente el 2,0% en peso. Como se puede ver a partir de la tabla 7, el sistema de lavado de etanol al 100% de la presente invención redujo significativamente el nivel de disolvente residual individual a menos de aproximadamente el 0,2% en peso, manteniendo mientras el contenido en risperidona en un nivel aceptable.

En cuanto a la FIG. 3, se muestra otra realización de un procedimiento de la presente invención para preparar micropartículas. En dicho proceso, se dispersa un agente activo o se disuelve en un medio acuoso. Se mezcla la solución acuosa con un disolvente orgánico en el que está disuelto un polímero, dando como resultado una emulsión aceite en agua (A/A). El polímero es preferentemente un polímero biodegradable, biocompatible, tal como poli(ácido glicólico), poli(d, ácido 1-láctico), poli(ácido 1-láctico), copolímeros de los anteriores y similares. Los polímeros preferidos incluyen materiales poli(láctido-co-glicólidos) (PLGA). Se combinan la solución acuosa y la solución polimérica en una etapa **310** para formar una emulsión. Se puede llevar a cabo la etapa **310**, por ejemplo, combinando las dos soluciones en un mezclador tal como un mezclador estático. Alternativamente, se puede llevar a cabo la etapa **310** usando técnicas de emulsión adecuadas tales como la sonicación o la homogeneización.

En una etapa **320**, se añade un agente de coacervación a la emulsión, preferentemente con agitación continua. El agente de coacervación preferentemente no es disolvente para el polímero. Los agentes de coacervación adecuados incluyen, pero no se limitan a, dimeticona y aceite de silicona. El polímero precipita para encapsular el agente activo para formar coacervados o micropartículas embrionarias.

En una etapa **330**, se añade la dispersión de coacervados a una mezcla de disolventes que incluye un disolvente de endurecimiento y un disolvente de lavado. La mezcla de disolventes extrae el disolvente de polímero y el agente de coacervación de los coacervados, para formar de este modo micropartículas endurecidas. La mezcla de disolventes es una mezcla física de dos tipos de disolventes: un disolvente de endurecimiento que se usa para endurecer los coacervados en micropartículas; y un disolvente de lavado que se usa para facilitar la extracción del disolvente de polímero y el agente de coacervación de las micropartículas. Los disolventes de endurecimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, heptano, hexano, ciclohexano, éter dietílico, éter de petróleo, aceite mineral, ésteres de ácidos grasos, y triglicérido caprílico. Los disolventes de lavado adecuados incluyen, pero no se limitan a, etanol e isopropanol. En una realización preferida de la presente invención, el disolvente de endurecimiento es un líquido alcano, y el disolvente de lavado es un alcohol. En una realización preferida alternativa, el disolvente de endurecimiento es heptano y el disolvente de lavado es etanol. En realizaciones adicionales, la mezcla de disolvente está compuesta de heptano al 90% y etanol al 10%, y heptano al 95% y etanol al 5%. Preferentemente, la mezcla de disolvente está compuesta de desde aproximadamente heptano al 50% y aproximadamente etanol al 50% hasta aproximadamente heptano al 95% y aproximadamente etanol al 5%.

En una realización del procedimiento mostrado en la FIG. 3, se lleva a cabo una etapa **340** después de la etapa **330** para aclarar las micropartículas con un disolvente de endurecimiento. El disolvente de endurecimiento usado en la etapa **340** puede ser el mismo que, o diferente de, el disolvente de endurecimiento usado en la etapa **330**. El volumen de disolvente de endurecimiento usado en la etapa **340** es preferentemente igual a o menor que el volumen de la mezcla de disolventes usada en la etapa **330**. Se puede llevar a cabo la etapa **340** para asegurar el completo endurecimiento de las micropartículas.

En una etapa **350**, se recuperan las micropartículas endurecidas, y opcionalmente se secan en una manera conocida para un experto en la técnica. Después se pueden cargar en viales para su almacenamiento y su uso, como se muestra en una etapa **360**. En una realización alternativa de la presente invención, se elimina la etapa **340**, y las micropartículas se recuperan y opcionalmente se secan en la etapa **350** después de la etapa **330**.

### Ejemplo 8

Se prepararon las micropartículas de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y mostrado en la FIG 3. Se preparó la solución polimérica disolviendo 9,8 g de poli(d, 1-láctico-co-glicólico) al 50:50, polímero MEDISORB® 5050DL 4A, peso molecular aproximado de 50 kD (Alkermes, Inc.) en cloruro de metileno en un matraz Erlenmeyer. Se disolvieron aproximadamente 100 mg de sacarosa en 2 g de agua para inyección a temperatura ambiente en un vial de

centelleo. Se añadió la solución de sacarosa a la solución polimérica y se sonicó usando un sonicador mediante sonda a una amplitud del 40% durante una duración de 1 minuto. Se repitió la sonicación 3 veces con un intervalo de 3 minutos entre sí. Se transfirió la emulsión resultante a un reactor de 500 ml y se agitó a 907 rpm usando un impulsor. Se añadieron 225 g de dimeticona (350 centistokes) usando una jeringa de vidrio y un embudo de durante un periodo de 20 minutos. Se transfirió la dispersión de coacervados en 3 vasos de precipitados diferentes que contenían 1000 g de los siguientes disolventes: heptano al 100% (lote 1A); heptano al 90%/etanol al 10% (lote 1B); y heptano al 50%/etanol al 50% (lote 1C).

Se mantuvieron los disolventes en un baño de hielo (de 2,2 a 2,5°C) y se agitó durante aproximadamente 60 minutos. Se dejó asentar la suspensión y se decantaron los disolventes. Se añadieron 1000 g de heptano recién preparado a cada uno de los vasos de precipitados y se agitó durante 30 minutos. Se recogieron las micropartículas usando filtración al vacío. Se transfirieron las micropartículas recogidas a placas de petri y se dejaron secar a temperatura ambiente durante toda una noche.

Se prepararon dos lotes adicionales (2A y 2B) usando el procedimiento descrito anteriormente para los lotes 1A-1C. Después de la etapa de sonicación descrita anteriormente, se transfirió la emulsión a un reactor de 500 ml. Con agitación continua a 1630 rpm, se añadieron lentamente 225 g de dimeticona (1000 centistokes) al reactor usando una bomba peristáltica. Se transfirió la dispersión de coacervados a 2 vasos de precipitados separados que contenían cada uno 1000 g de heptano (lote 2A) y heptano al 90%/etanol al 10% (lote 2B), respectivamente. Después de 60 minutos de mezclado, se decantó el disolvente y se endurecieron adicionalmente las micropartículas con 500 g de heptano recién preparado. Se recuperaron los productos y se secaron en un secador de cono estático.

Los niveles de disolvente residual para los lotes 1A-1C y 2A-2B se muestran a continuación en la tabla 8. Tal como se muestra en la tabla 8, las combinaciones de disolventes heptano al 90%/etanol al 10% y heptano al 50%/etanol al 50% produjeron micropartículas con niveles menores de cloruro de metileno (por ejemplo, una mejora en la reducción del 48% al 68%) y heptano (por ejemplo, una mejora en la reducción del 12% al 28%) en comparación con el disolvente de heptano al 100%. Sin embargo, las micropartículas producidas con la combinación de disolventes heptano al 50%/etanol al 50% tuvieron características de manipulación pobres, mientras que la combinación de disolventes heptano al 90%/etanol al 10% dio como resultado micropartículas con características de manipulación aceptables.

**TABLA 8**

Disolvente de endurecimiento	Referencia de lote	NIVELES DE DISOLVENTE RESIDUAL		
		% en peso de cloruro de metileno	% en peso de etanol	% en peso de heptano
Heptano al 100%	1A	5,21	n/a	0,94
	2A	3,2	n/a	1,2
Heptano al 90% + etanol al 10%	1B	2,79	1,34	0,82
	2B	1,04	0,58	1,06
Heptano al 50% + etanol 50%	1C	2,72	1,48	0,68

### **Ejemplo 9**

Se prepararon dos lotes de micropartículas (lotes 1 y 2) usando un procedimiento de inactivación (o endurecido)/lavado en dos etapas, que consiste en una etapa de inactivación con heptano seguida de una etapa de lavado con etanol I. Se preparó el lote 1 a una escala de 100 gramos, que contenía sacarosa al 1%. Se preparó el lote 2 a una escala de 10 gramos de la misma manera que se describe a continuación para el lote 1.

Se fabricaron las micropartículas mediante un procedimiento de separación de fase. Se preparó la solución polimérica disolviendo 98 g de poli (d, 1-láctico-co-glicólico) al 50:50, polímero MEDISORB® 5050DL 4A, de peso molecular aproximadamente de 50 kD (Alkermes, Inc.) en 1533 g de cloruro de metileno. Se preparó la solución de encapsulado de sacarosa disolviendo 0,98 gramos de sacarosa en 21 gramos de agua desionizada. Se mezclaron las soluciones de sacarosa y polímero y se sonicó mediante sonda durante 3 minutos para formar una emulsión de agua en aceite. Se añadió la emulsión a un reactor de acero inoxidable de 3 litros. La velocidad de agitación se ajustó a 2100 rpm. Se añadió el precipitante polimérico (agente de coacervación), 350 centistokes de aceite de silicona (Dow Corning), al reactor para inducir la separación de fases. Se interrumpió la adición después de añadir un total de 1.534 g durante un periodo de tiempo de aproximadamente 4,25 minutos. Se transfirieron por gravedad las micropartículas embrionarias en 35 litros de heptano de inactivación a 20°C. Después de aproximadamente 1 hora en heptano de inactivación, se finalizó la agitación para permitir que las micropartículas sedimentaran. Se decantó el heptano por medio de una bomba peristáltica. Se inició la fase de lavado de micropartículas cargando la suspensión de concentrado con 14,7 kg de etanol. Después de 2 horas, se recogieron las micropartículas y se secaron durante tres días usando una purga de nitrógeno.

Se prepararon los lotes de micropartículas mediante un procedimiento de inactivación (o endurecido) y lavado en una etapa de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y mostrado en la FIGURA 3. Para el lote 3, se preparó la solución polimérica disolviendo 98 g de poli(d, 1-láctico-co-glicólico) al 50:50, polímero 5MEDISORB® 5050DL 4A,

5 peso molecular de aproximadamente 50 kD (Alkermes, Inc.) en 1536 g de cloruro de metileno. Se preparó la solución de encapsulado de sacarosa disolviendo 1,0 gramo de sacarosa en 20 gramos de agua desionizada. Se mezclaron las soluciones de sacarosa y polímero y se sonicó mediante sonda durante 2 minutos para formar una emulsión de agua en aceite. Se añadió la emulsión a un reactor de acero inoxidable de 3 litros. La velocidad de agitación se ajustó a 1730 rpm. Se añadió el precipitante polimérico (agente de coacervación), 1000 centistokes de aceite de silicona (Dow Coming), al reactor para inducir la separación de fases. Se interrumpió la adición después de añadir un total de 1.534 g durante un periodo de tiempo de aproximadamente 5 minutos. Se transfirieron por gravedad las micropartículas embrionarias en 24 kg de una inactivación compuesta de heptano al 90% y etanol al 10% a 5°C. Después de aproximadamente 1 hora en heptano de inactivación, se finalizó la agitación para permitir que las micropartículas sedimentaran. Se decantó el heptano/etanol por medio de una bomba peristáltica. Se aclararon las micropartículas con 12,6 kg de heptano durante 1 hora, se recogieron, y se secaron durante tres días usando una purga de nitrógeno.

15 Para el lote 4, se disolvieron 101,3 mg de sacarosa y 99 mg de AC2993 en 2 g de tampón de acetato (pH 4). Se pesaron 9,8 g de polímero, poli(d, 1-láctico-co-glicólico), polímero MEDISORB® 5050DL 4A, peso molecular de aproximadamente 50 kD (Alkermes, Inc.) y se disolvieron en 153 g de cloruro de metileno en un matraz Erlenmeyer. La fase acuosa se añadió a la fase orgánica usando una jeringuilla/aguja y se sonicó durante 1 minuto. Se repitió la sonicación dos veces con un intervalo de 3 minutos entre sí. Se transfirió la emulsión resultante a un reactor de coacervación y se agitó a 1617 rpm usando un impulsor. Se transfirieron 225 g de dimeticona (1000 centistokes) al reactor usando una bomba peristáltica durante un periodo de 25 minutos. Se mezclaron los contenidos durante 15 minutos a 1617 rpm. Se transfirió por gravedad la dispersión de coacervados a otro tanque que contenía 3600 g de heptano y 400 g etanol agitado a aproximadamente 800 rpm, y a una temperatura de 3,9°C. Después de 90 minutos, se detuvo la agitación y se permitió que las micropartículas se asentaran. Se decantó el sobrenadante. Se añadieron 2000 g de heptano pre-enfriado (5°C) al tanque, y se continuó con la agitación durante 1 hora. Se presurizó el tanque, y se recogió el producto en un ensamblaje de filtro de cono a 3°C. Se realizó un aclarado/filtración final con 1000 g de heptano recién preparado pre-enfriado. Se realizó el secado a 3°, 25° y 35°C en un secador estático de cono.

25 Los niveles de disolvente residual para los lotes 1-4 se muestran a continuación en la tabla 9. La tabla 9 muestra los datos de disolvente residual para micropartículas preparadas usando etapas de endurecimiento y lavado separadas, y una etapa de combinación de disolventes de heptano al 90%/etanol al 10%. Como se muestra en la tabla 9, la etapa de combinación de disolventes de heptano al 90%/etanol al 10% produjo micropartículas con niveles menores de cloruro de metileno (por ejemplo, una mejora en la reducción del 55% a 56%) y heptano (por ejemplo, una mejora en la reducción del 16% al 58%) en comparación con las etapas de endurecimiento y lavado separadas.

**TABLA 9**

Procedimiento	Referencia de lote	NIVELES DE DISOLVENTE RESIDUAL		
		% en peso de cloruro de metileno	% en peso de etanol	% en peso de heptano
Proceso de inactivación/lavado en 2 etapas	1	0,9	0,2	3,1
	2	2,2	0,2	2,5
Proceso de inactivación/lavado en 1 etapa	3	0,4	0,1	2,6
	4	1,0	0,67	1,04

35 Los agentes activos preferentes que se pueden encapsular mediante el procedimiento de la presente invención incluyen péptidos. Los péptidos preferentes incluyen análogos a la hormona liberadora de hormona luteinizante, tales como goserelina, y exendina y análogos de exendina. Otros agentes activos preferentes incluyen 1,2-benzazoles, más particularmente, 3-piperidinilo-sustituido 1,2-benzisoxazoles y 1,2-benzisotiazoles, incluyendo 3-[2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil)etil]-6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("risperidona") y 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-il)-1-piperidinil]etil]-6,7,8,9-tetrahidro-9-hidroxi-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona ("9-hidroxisperidona") y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La más preferente es risperidona (término que, como se usa en el presente documento, se desea que incluya sus sales farmacéuticamente aceptables). Se puede preparar risperidona de acuerdo con las enseñanzas de la patente de los EE.UU. N.º 4.804.663. Se puede preparar 9-hidroxisperidona de acuerdo con las enseñanzas de la patente de los EE.UU. N.º 5.158.952.

45 Ejemplos preferidos de materiales de matriz polimérica incluyen poli(ácido glicólico), poli(d, ácido 1-láctico), poli(ácido 1-láctico), copolímeros de los anteriores, y similares. Se pueden usar diversos materiales de poli(láctido-co-glicólido) (PLGA) comercialmente disponibles en el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, poli(d, ácido 1-láctico-co-glicólico) está disponible comercialmente de Alkermes, Inc. (Blue Ash, OH). Un producto adecuado comercialmente disponible de Alkermes, Inc. es un poli(d; ácido 1-láctico-co-glicólico) al 50:50 conocido como MEDISORB® 5050 DL. Este producto tiene una composición en porcentaje molar de láctido al 50% y glicólido al 50%.

Otros productos comercialmente disponibles adecuados son MEDISORB® 6535 DL, 7525 DL, 8515 DL, 9010DL y poli(d, ácido 1-láctico) (100 DL). También están comercialmente disponibles poli(láctido-co-glicólidos) de BoehringerIngelheim (Alemania) bajo su marca Resomer®, por ejemplo, PLGA50:50 (Resomer® RG502), PLGA75:25 (Resomer® RG 752) y d, 1-PLA (Resomer® RG 206), y de Birmingham Polymers (Birmingham, Alabama). Estos copolímeros están disponibles en un amplio intervalo de pesos moleculares y proporciones de ácido láctico con respecto a ácido glicólico.

El peso molecular del material de matriz polimérico es de cierta importancia. El peso molecular debería ser suficientemente alto para permitir la formación de revestimientos de polímero satisfactorios, es decir, el polímero debería ser un buen formados de película. Normalmente, un peso molecular satisfactorio está en el intervalo de 5.000 a 500.000 daltons, preferentemente desde aproximadamente 50.000 hasta 150.000 daltons. Sin embargo, debido a que las propiedades de la película también son parcialmente dependientes del material de matriz polimérica particular usado, es muy difícil especificar un intervalo de peso molecular apropiado para todos los polímeros. El peso molecular del polímero también es importante desde el punto de vista de su influencia en la tasa de biodegradación del polímero y en la duración de la liberación del fármaco deseada del producto.

La formulación preparada mediante el procedimiento de la presente invención contiene un agente activo dispersado en el material de matriz polimérica de micropartículas. La cantidad de tales agentes incorporados en las micropartículas usualmente varía desde aproximadamente el 1% en peso hasta aproximadamente el 90% en peso.

Otros agentes biológicamente activos adecuados para usar con la presente invención incluyen agentes de antifertilidad no esteroideos; agentes parasimpaticomiméticos; agentes psicoterapéuticos; tranquilizantes; descongestionantes; sedantes hipnóticos; esteroides; sulfonamidas; agentes simpaticomiméticos; vacunas; vitaminas; antipalúdicos; agentes anti-migraña; agentes anti-Parkinson tales como L-dopa; anti-espasmódicos; agentes anticolinérgicos (por ejemplo oxibutinina); antitusivos; broncodilatadores; agentes cardiovasculares tales como vasodilatadores coronarios y nitroglicerina; alcaloides; analgésicos; narcóticos tales como codeína, dihidrocodienona, meperidina, morfina y similares; no narcóticos tales como salicilatos, aspirina, acetaminofeno, d-propoxifeno y similares; antagonistas de receptor de opioides, tales como naltrexona y naloxona; antibióticos tales como gentamicina, tetraciclina y penicilinas; agentes anticancerígenos; anti-convulsivos; antieméticos; antihistamínicos; agentes antiinflamatorios tales como agentes hormonales, hidrocortisona, prednisolona, prednisona, agentes no hormonales, alopurinol, indometacina, fenilbutazona y similares; prostaglandinas y fármacos citotóxicos.

Todavía otros agentes activos adecuados incluyen estrógenos, antibacterianos; antifúngicos; antivíricos; anticoagulantes; anticonvulsivos; antidepresivos; antihistamínicos; y agentes inmunológicos.

Otros ejemplos de agentes biológicamente activos adecuados incluyen péptidos y proteínas, análogos, muteínas, y fragmentos activos de los mismos, tales como inmunoglobulinas, anticuerpos, citocinas (por ejemplo linfocinas, monocinas, quimiocinas), factores de la coagulación sanguínea, factores hematopoyéticos, interleucinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-6), interferones (p-IFN, a-IFN e  $\gamma$ -IFN), eritropoyetina, nucleasas, factor de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias (por ejemplo, GCSF, GM-CSF, MCSF), insulina, enzimas (por ejemplo, superóxido dismutasa, activador de plasminógeno tisular), supresores de tumores, proteínas sanguíneas, hormonas y análogos de hormonas (por ejemplo, hormona del crecimiento, hormona adrenocorticotrópica y hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), vacunas (por ejemplo, antígenos tumorales, bacterianos y víricos); somatostatina; antígenos; factores de coagulación sanguínea; factores de crecimiento (por ejemplo, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento similar a insulina); inhibidores de proteínas, antagonistas de proteínas, y agonistas de proteínas, tales como moléculas antisentido; oligonucleótidos; y ribozimas. Agentes de peso molecular pequeño adecuados para usar en la invención incluyen, agentes antitumorales tales como clorhidrato de bleomicina, carboplatina, metotrexato y adri-amicina; agentes antipiréticos y analgésicos; y antitusivos y expectorantes tales como clorhidrato de efedrina, clorhidrato de metilefedrina, clorhidrato de noscapina y fosfato codeína; sedantes tales como clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de proclorperazina y sulfato de atropina; relajantes musculares tales como cloruro de tubocurarina; antiepilépticos tales como fenitoína de sodio y etosuximida; agentes antiulcerosos tales como metoclopramida; antidepresivos tales como clomipramina; agentes antialérgicos tales como difenilhidramina; cardiotónicos tales como teofilol; agentes antiaritmicos tales como clorhidrato de propranolol; vasodilatadores tales como clorhidrato de diltiazem y sulfato de bamethan; diuréticos hipotensores tales como pentolinio y clorhidrato de ecarazina; agentes antiidiuréticos tales como metformina; anticoagulantes tales como citrato de sodio y heparina; agentes hemostáticos tales como trombina, bisulfito de sodio menadiona y acetomenaftona; agentes antituberculosos tales como isoniazida y etanbutol; hormonas tales como prednisolona fosfato de sodio y metimazol.

### **Conclusión**

Aunque diversas realizaciones de la presente invención se han descrito en lo que antecede, debe entenderse que se han presentado a modo de ejemplo sólo, y sin limitación. La presente invención no está limitada a un agente activo, polímero o disolvente particular, ni la presente invención está limitada a una escala particular o a un tamaño de lote. Por tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no deberían limitarse por ninguna de las realizaciones ejemplares descritas en lo que antecede, sino que deben definirse sólo de acuerdo con las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:  
preparar una primera fase, comprendiendo la primera fase un agente activo, un polímero biodegradable, biocompatible, y un disolvente;
- 5 preparar una segunda fase, en el que la primera fase es sustancialmente inmisible con la segunda fase;  
combinar la primera fase y la segunda fase para formar una emulsión; y  
extraer el disolvente de la emulsión usando un líquido de extracción para formar de este modo micropartículas que contienen el agente activo,
- 10 **caracterizado por** lavar las micropartículas con un sistema de lavado no acuoso para reducir de este modo el nivel de disolvente residual en las micropartículas, en el que el sistema de lavado no acuoso comprende etanol.
2. Un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:  
preparar una emulsión que comprende una solución de péptidos acuosa y un polímero biodegradable, biocompatible disuelto en un disolvente;
- 15 combinar la emulsión con un agente de coacervación que esté libre de disolventes para el polímero, para formar una fase combinada; y  
extraer el disolvente de la fase combinada en un medio de extracción que no sea disolvente para el polímero y un disolvente para el disolvente y el agente de coacervación, de modo que las micropartículas precipitan fuera del medio de extracción,
- 20 **caracterizado por** lavar las micropartículas precipitadas en etanol al 100%.
3. Un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:  
preparar una emulsión que comprende una solución de péptidos acuosa y un polímero biodegradable, biocompatible disuelto en un disolvente halogenado;
- 25 combinar la emulsión con un agente de coacervación que esté libre de disolventes para el polímero, para formar una fase combinada; y  
extraer el disolvente halogenado de la fase combinada en un medio de extracción que no sea disolvente para el polímero y un disolvente para el disolvente halogenado y el agente de coacervación, de modo que las micropartículas precipitan fuera del medio de extracción,
- 30 **caracterizado por** lavar las micropartículas precipitadas en un sistema de lavado no acuoso que comprende etanol.
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el sistema de lavado no acuoso es (1) etanol al 100% o bien (2) una mezcla de etanol y heptano.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la emulsión se prepara:  
preparando una primera fase que comprende el polímero biodegradable, biocompatible y el disolvente halogenado;
- 35 preparando una segunda fase acuosa que comprende el péptido; y  
combinando la primera fase y la segunda fase bajo la influencia de un mezclador para formar una emulsión.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el mezclador es un mezclador estático.
7. Un procedimiento para preparar micropartículas, **caracterizado porque** comprende:  
poner en contacto micropartículas que comprenden una matriz polimérica biodegradable, biocompatible, que contiene un agente activo y un disolvente orgánico con un sistema de lavado no acuoso para reducir de este modo un nivel de disolvente orgánico residual en las micropartículas, en el que el sistema de lavado no acuoso es (1) alcohol al 100% o bien (2) una mezcla de alcohol y un alcano líquido; y
- 40 recuperar las micropartículas del sistema de lavado no acuoso.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el agente activo es un péptido.
9. El procedimiento de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en la que el alcohol es etanol, el alcano líquido es



heptano, el agente activo es un péptido y el disolvente orgánico está halogenado.

10. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente antes de dicha etapa de puesta en contacto:
- 5 preparar una emulsión que comprende el agente activo, el polímero biodegradable, biocompatible y el disolvente orgánico; y
- extraer el disolvente orgánico de la emulsión usando un líquido de extracción para formar de este modo micropartículas que contienen el agente activo,
- en el que el sistema de lavado no acuoso es (1) alcohol al 100% o bien (2) una mezcla de etanol y heptano.
- 10 11. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente antes de dicha etapa de puesta en contacto:
- preparar una primera fase que comprende el agente activo, el polímero biodegradable, biocompatible y el disolvente orgánico, en el que el disolvente orgánico es un disolvente para el polímero biodegradable, biocompatible;
- 15 preparar una segunda fase que esté libre de disolventes para el polímero biodegradable, biocompatible;
- combinar la primera fase y la segunda fase para formar una emulsión; y
- extraer el disolvente orgánico de la emulsión usando un medio de extracción, de modo que las micropartículas precipitan fuera del agente de extracción,
- en el que el sistema de lavado no acuoso es (1) alcohol al 100% o bien (2) una mezcla de etanol y heptano.
- 20 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el medio de extracción no es un disolvente para el polímero biodegradable, biocompatibles y un disolvente para el disolvente orgánico.
13. El procedimiento de la reivindicación 4, 5 ó 9, en el que el péptido es un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).
14. El procedimiento de la reivindicación 2, 5, 9 ó 13, en el que el péptido se goserelina.
15. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la segunda fase comprende aceite de silicona.
- 25 16. El procedimiento de la reivindicación 4, 5 ó 13, en el que el disolvente halogenado es cloruro de metileno.
17. El procedimiento de la reivindicación 4, 5 ó 9, en el que la mezcla es de una proporción 3:1 de etanol con respecto a heptano.
18. El procedimiento de la reivindicación 4, 5 ó 9, en el que la mezcla es de una proporción 1:1 de etanol con respecto a heptano.
- 30 19. El procedimiento de la reivindicación 4, 5 ó 9, en el que una temperatura del sistema de lavado está entre 10° y 26°C.
20. El procedimiento de la reivindicación 2, 4 ó 5, en el que el agente de coacervación es aceite de silicona.
21. El procedimiento de la reivindicación 2, 4 ó 5, en el que el medio de extracción se heptano.
- 35 22. El procedimiento de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que el polímero biodegradable, biocompatible se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido glicólico), poli(d, ácido 1-láctico), poli(ácido 1-láctico), y copolímeros de los anteriores.
23. El procedimiento de la reivindicación 4, 5 ó 9, en el que la etapa de lavado se lleva a cabo hasta que el nivel de disolvente halogenado residual en las micropartículas lavadas es menor del 0,06% en peso.
- 40 24. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la etapa de lavado se lleva a cabo hasta que el nivel de disolvente residual en las micropartículas lavadas es menor del 0,06% en peso.
25. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente después de dicha etapa de extracción:
- secar las micropartículas precipitadas.
26. El procedimiento de la reivindicación 4, que comprende adicionalmente después de dicha etapa de lavado:
- secado final de las micropartículas lavadas.

27. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en risperidona, 9-hidroxiris-peridone, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
28. El procedimiento de la reivindicación 27, en el que el disolvente orgánico es una mezcla de disolventes que comprende acetato de etilo y alcohol bencílico.
- 5 29. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el sistema de lavado no acuoso es etanol al 100%.
30. Un procedimiento para preparar micropartículas, que comprende:
- preparar una emulsión que comprende un agente activo y un polímero biodegradable, biocompatible, disuelto en un disolvente; y
- 10 combinar la emulsión con un agente de coacervación que esté libre de disolventes para el polímero, para formar una fase combinada,
- caracterizado por** extraer el disolvente de la fase combinada con una mezcla de disolventes de un disolvente de endurecimiento y un disolvente de lavado, para formar de este modo micropartículas endurecidas, en el que el disolvente de endurecimiento es un alcano líquido y el disolvente de lavado es un alcohol; y aclarar las micropartículas con el disolvente de endurecimiento.
- 15 31. El procedimiento de la reivindicación 30, en el que el disolvente de endurecimiento se selecciona del grupo que consiste en heptano, hexano y ciclohexano.
32. El procedimiento de la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en la que el disolvente de lavado se selecciona del grupo que consiste en etanol e isopropanol.
- 20 33. El procedimiento de la reivindicación 30 o la reivindicación 31, en la que el disolvente de endurecimiento es heptano y el disolvente de lavado es etanol.
34. El procedimiento de la reivindicación 30, en el que el disolvente es un disolvente halogenado.
35. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, en el que el agente de coacervación es aceite de silicona.
- 25 36. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 35, que comprende adicionalmente después de la etapa de extracción:
- aclarar las micropartículas con un segundo disolvente de endurecimiento diferente del disolvente de endurecimiento.
37. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 36, que comprende adicionalmente recuperar y secar las micropartículas después de aclarar.
- 30 38. El procedimiento de la reivindicación 37, que comprende adicionalmente cargar las micropartículas secas en viales para su almacenamiento y su uso.
39. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 15-25, 29, 30, 33 y 34, en el que el agente activo es exendina o un análogo de exendina.

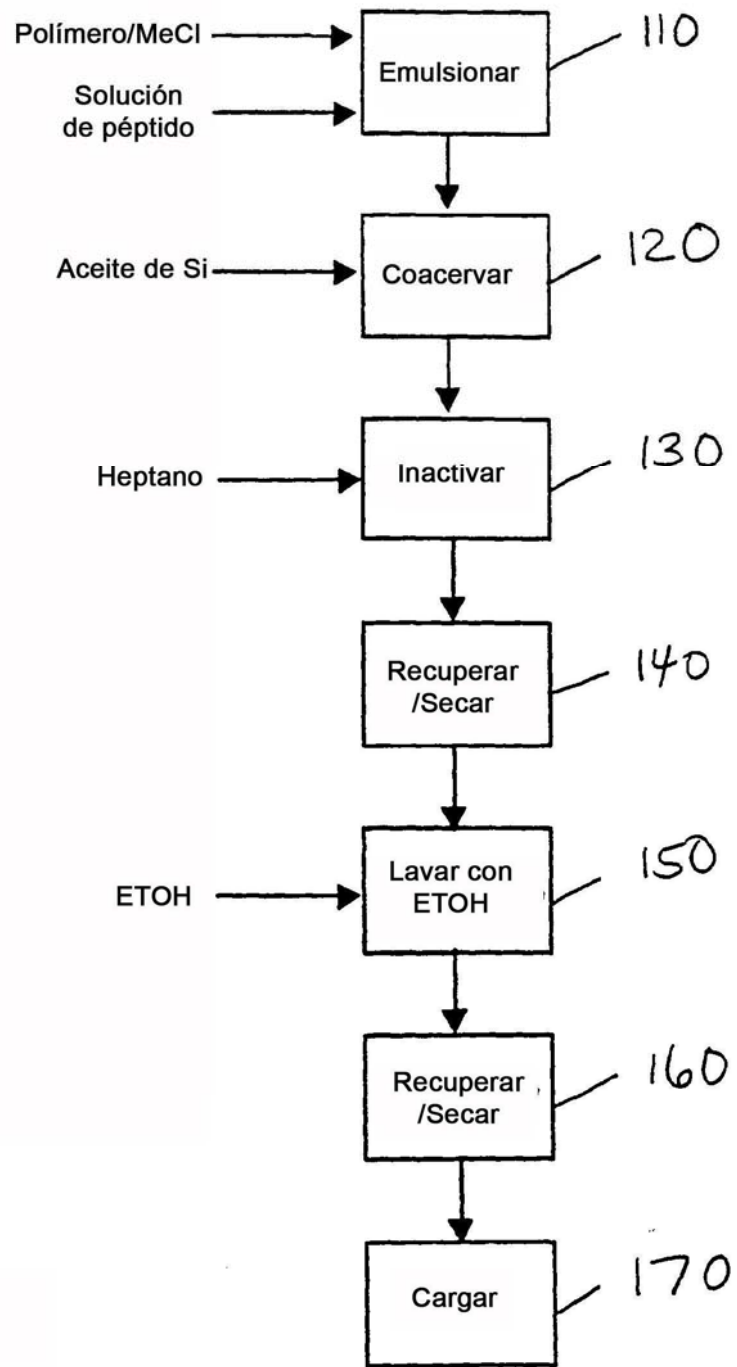


FIG. 1

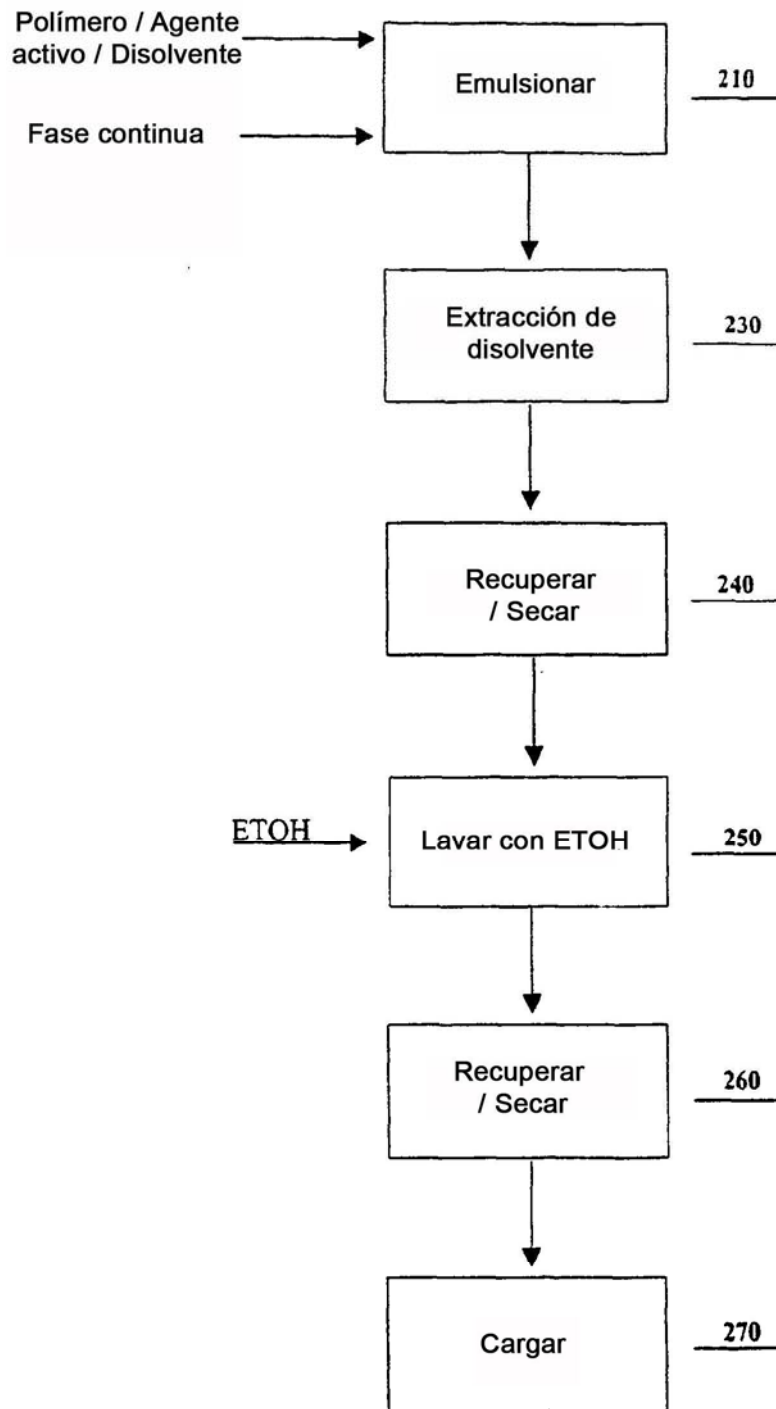


Fig. 2

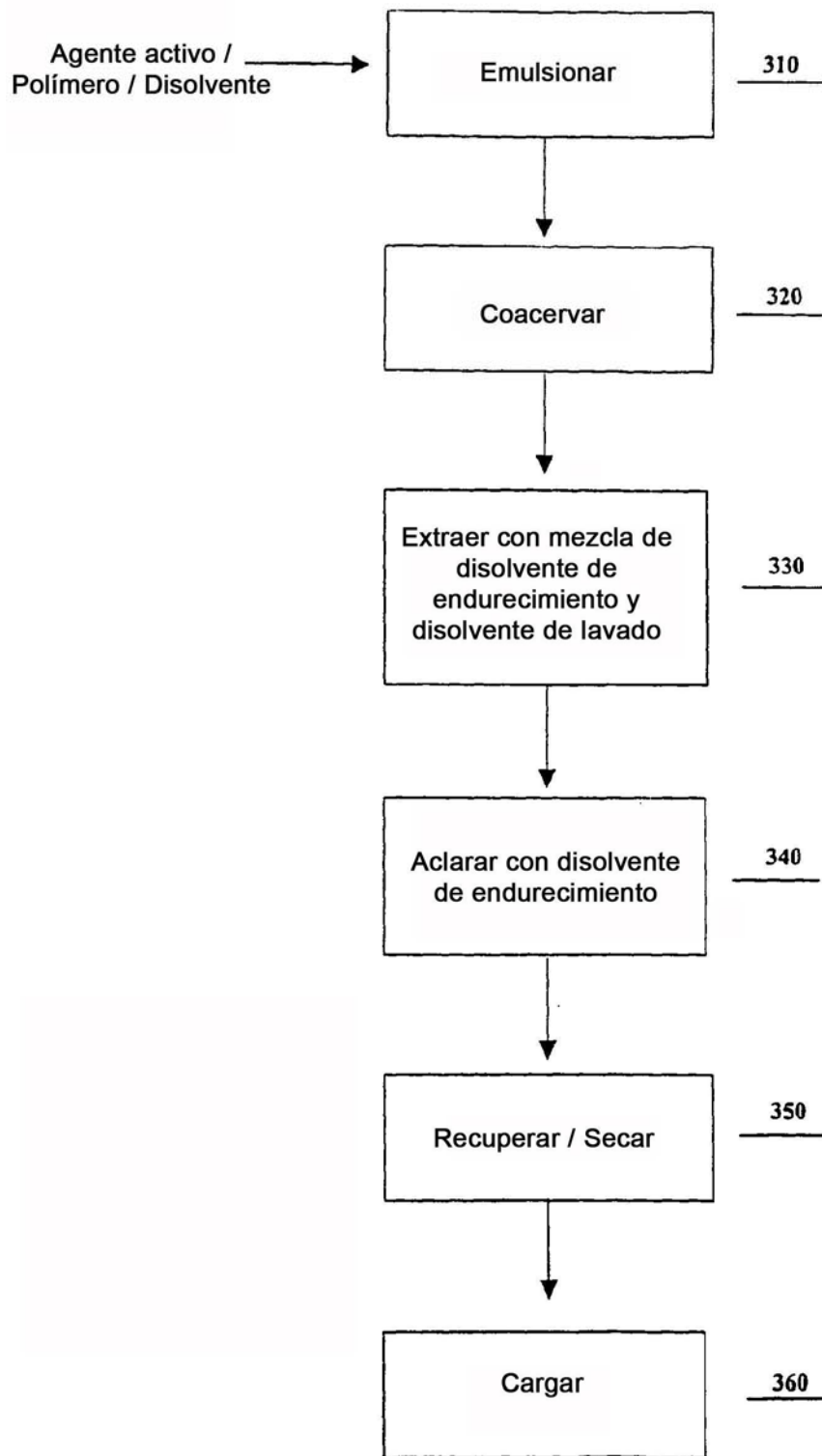


Fig. 3