

(11) *Número de Publicação:* **PT 669128 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/16 A A61K031/445 B

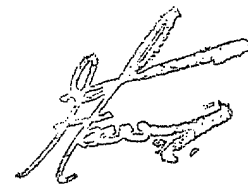
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1993.11.15	(73) Titular(es): YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD. 6-9, HIRANOMACHI 2-CHOME CHUO-KU OSAKA-SHI OSAKA 541 JP
(30) Prioridade: 1992.11.17 JP 33244192	
(43) Data de publicação do pedido: 1995.08.30	(72) Inventor(es): SHIGEMI KINO JP TOMONORI OSAJIMA JP HIROAKI MIZUTA JP
(45) Data e BPI da concessão: 2000.01.05	(74) Mandatário(s): ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) Epígrafe: MICRO-ESFERA DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA CONTENDO ANTIPSICÓTICOS E PROCESSO PARA PRODUZIR A MESMA

(57) Resumo:

Resumo



DESCRIÇÃO

“Microsfera de libertação sustentada contendo antipsicóticos e processo para produzir a mesma”

O presente invento refere-se a uma preparação de microsferas de libertação sustentada que contém uma droga antipsicótica e a um processo de produção da mesma.

Arte precedente

Refere-se que nas terapias com drogas de doenças mentais a terapia de manutenção por administração contínua é eficaz para evitar a reincidência dos sintomas pelo que se tornou possível manter os pacientes na sua vida diária. Contudo, uma vez que a terapia de manutenção corrente com drogas antipsicóticas é efectuada por administração oral de comprimidos ou grânulos finos uma vez por dia ou dividindo a dose diária em várias doses por dia, uma diminuição da aceitação desta prática durante a terapia de manutenção torna-se uma causa de reincidência dos sintomas ou re-hospitalização. Consequentemente, é uma desvantagem que certos meios tenham que ser empregues para melhorar a aceitação após a reabilitação ou durante a terapia de manutenção do paciente no exterior.

Para se resolver este problema, têm sido utilizadas injeções de longa actuação contendo drogas sob a forma de éster do ácido decanóico ou éster do ácido enântico. Por exemplo, os ésteres do ácido decanóico de haloperidol e bromperidol são descritos em JP-A-56-8318 (o termo “JP-A” tal como aqui utilizado significa “pedido de patente japonesa publicado, não examinado”), e o éster do ácido decanóico ou éster do ácido enântico de fluefenazina é também conhecido e utilizado no campo terapêutico.

Contudo, estas injeções de longa actuação anteriores possuem desvantagens porque a sua via de administração está limitada a injeção intramuscular, a resistência na altura da administração é elevada, porque são injeções oleosas enquanto a dispersibilidade do óleo no músculo é pequena, e a sua administração provoca muitas dores nos pacientes. Adicionalmente, existe a possibilidade de os seus efeitos poderem variar dependendo dos



indivíduos e das suas idades porque, embora os ésteres dos ingredientes activos apresentem um efeito de libertação sustentada no corpo libertando gradualmente os seus componentes activos devido à influência de esterase, a libertação das drogas no corpo depende geralmente da sua velocidade de transição da parte administrada para o sistema linfático e também da actividade da enzima. De acordo com isto, foi necessário desenvolver novas injeções de longa actuação em que as próprias drogas originais são utilizadas.

Por outro lado, cada um de JP-A-62-201816, JP-B-1-57087 e JP-B-2-124814 (o termo JP-B" tal como aqui utilizado refere-se a "patente japonesa publicada e examinada") descreve microcápsulas de libertação sustentada que tornam possível administrar drogas solúveis em água com um intervalo de apenas uma vez por semana ou por mês e a processos de produção destas. Também JP-A-44-33414 e EP-A-0269921 descrevem um designado método de secagem em água em que uma droga hidrófoba e poli(ácido láctico) são dissolvidos num solvente orgânico comum, a solução resultante é emulsionada por adição de um agente de separação de fases e então o solvente é removido por evaporação para se obterem partículas finas.

Descrição do invento

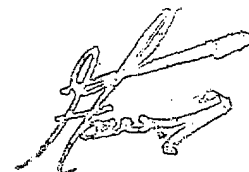
Com o objectivo de melhorar a aceitação durante a terapia de manutenção com drogas antipsicóticas hidrófobas, os presentes inventores efectuaram estudos intensivos para o desenvolvimento de uma preparação farmacêutica de libertação sustentada em que uma droga por si só é utilizada como ingrediente activo sem modificação. Como resultado, verificou-se que uma droga pode ser libertada com uma taxa praticamente constante durante uma semana ou mais, incluindo uma droga antipsicótica hidrófoba numa base compreendendo um polímero de elevado peso molecular biodegradável, possuindo histocompatibilidade *in vivo* para se fazer uma preparação de microsferas de libertação sustentada e administrando-a por injeção intramuscular ou subcutânea, resultando deste modo na efectivação do presente invento.

De acordo com isto, o presente invento refere-se a (1) uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica que é produzida por inclusão da droga antipsicótica na forma de microcristais possuindo uma tamanho de partícula médio de 5 μ m ou menos, numa base

compreendendo um polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* e (2) um processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica que compreende a formação de uma camada de óleo compreendendo uma solução de um polímero de alto peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* contendo uma droga antipsicótica hidrófoba, adição da camada de óleo a uma camada de água, sujeição da mistura resultante a um tratamento de emulsão para se obter uma emulsão do tipo O/A e subsequente remoção do solvente da fase de óleo através de um método de secagem em água.

A droga antipsicótica hidrófoba a ser aplicada no presente invento é seleccionada de entre haloperidol, bromperidol, flufenazina, clorpromazina, sulpirida, carpipramina, clocapramina, mosapramina, risperidona, clozapina, oranzapina e sertindolo e sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis destes, preferencialmente do grupo constituído por haloperidol, bromperidol, maleato de flufenazina, clorpromazina, hibenzoato de clorpromazina, sulpirida, cloridrato de carpipramina, maleato de carpipramina, cloridrato de clocapramina, cloridrato de mosapramina, risperidona, clozapina, oranzapina e sertindolo, dos quais o haloperidol ou o bromperidol são particularmente preferidos.

A base que constitui as microsferas de libertação sustentada do presente invento deve ter uma função tal que a sua concentração no plasma sanguíneo possa ser mantida a um nível constante com uma única administração para que os seus efeitos possam ser obtidos estavelmente durante um período de tempo prolongado. É utilizado um polímero de elevado peso molecular biodegradável possuindo histocompatibilidade *in vivo* como base para tal função. As microsferas de libertação sustentada do presente invento são construídas de maneira a que a droga antipsicótica hidrófoba esteja incluída nestas. Exemplos de tal polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* incluem polímeros de ésteres de ácidos gordos ou copolímeros destes, poli(ésteres acrílicos), poli(ácidos hidroxibutíricos), poli(oxalatos de alquilenos), poliortoéster, policarbonatos e poliaminoácidos, que podem ser utilizados sós ou como uma mistura de dois ou mais. Exemplos ilustrativos dos polímeros de ésteres de ácidos gordos ou copolímeros destes, incluem poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido cítrico), poli(ácido málico) e poli(ácido láctico-co-



glicólico), que podem também ser utilizados sós ou em misturas de dois ou mais. Outros exemplos úteis incluem poli(éster α -cianoacrílico), poli(ácido β -hidroxibutírico), poli(oxalato de trimetileno), poliortoéster, poliortocarbonato, poli(carbonato de etileno), poli(ácido γ -benzil-L-glutâmico) e poli-L-alanina, que podem ser utilizados sós ou como uma mistura de dois ou mais. Destes polímeros, o poli(ácido láctico), o poli(ácido glicólico) ou o poli(ácido láctico-co-glicólico) podem ser utilizados preferencialmente.

Estes polímeros de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* para serem utilizados no presente invento podem ter um peso molecular médio preferencialmente de cerca de 2000 a cerca de 80000, mais preferencialmente de cerca de 5000 a cerca de 20000. Quando é utilizado o poli(ácido láctico-co-glicólico) como polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo*, a razão da composição de ácido láctico e ácido glicólico pode estar na gama de cerca de 100:0 a 50:50, preferencialmente 75:25 e 50:50.

Embora a quantidade de polímero(s) de elevado peso molecular seja decidida pela taxa de libertação da droga, período e outros do género, e possa ser controlada na gama de cerca de 0,2 a cerca de 10000 vezes em peso da droga, é preferido que o polímero de elevado peso molecular seja utilizado como base da preparação de microsferas do presente invento numa quantidade de 1 a 1000 vezes o peso da droga.

A solução contendo o polímero de elevado peso molecular anterior (camada de óleo) é preparado por dissolução do polímero de elevado peso molecular num solvente. A concentração do polímero de elevado peso molecular na camada de óleo pode estar na gama preferencialmente de cerca de 0,5 a cerca de 90% (p/p), mais preferencialmente de cerca de 2 a cerca de 60% (p/p).

Exemplos do solvente incluem os que possuem um ponto de ebulição de cerca de 120°C ou inferior, não apresentam miscibilidade com água e podem dissolver polímeros de elevado peso molecular, tais como halogenetos de alcano (diclorometano, clorofórmio, cloroetano, dicloroetano, tricloroetano e outros do género), acetato de etilo, éter etílico, ciclo-hexano, benzeno, n-hexano, tolueno,



e outros do género, que podem ser utilizados sós ou como uma mistura de dois ou mais.

No processo de produção da preparação de microsferas, uma droga antipsicótica hidrófoba é dispersa numa solução preparada por dissolução de um polímero de elevado peso molecular histocompatível *in vivo* num solvente para originar uma camada de óleo. A camada de óleo assim obtida é adicionada a uma camada de água e sujeita a um tratamento de emulsão para preparar uma emulsão do tipo O/A. Após isto, a preparação de microsferas é obtida por remoção do solvente da camada de óleo por meio de um método de secagem em água.

Quando a camada de óleo é preparada por dispersão de uma droga, a droga pode ser utilizada após se ter dividido em partículas finas. Com a utilização de microcristais, a superfície das microsferas torna-se lisa e a libertação da droga torna-se perto da ordem 0. Uma tal capacidade de libertação perto da ordem 0 parece ser conseguida devido a uma diminuição da taxa de libertação inicial que resulta de um aumento da interacção entre o polímero de elevado peso molecular atrás mencionado e a droga, efectuada pelo aumento da área de contacto e devido a um aumento na taxa de libertação no último passo efectuado pelo aumento da área superficial da droga. A droga finamente moída tem um tamanho de partícula de 5 μm ou menos (cerca de 0,1 a cerca de 5 μm , preferencialmente 0,5 a 5 μm). As partículas finas da droga podem ser obtidas através dos meios usualmente utilizados. Exemplos de tais meios incluem o moinho de jacto, o moinho de esferas, o moinho de vibração, o moinho de martelos, o moinho coloidal e outros do género.

Na preparação das microsferas do presente invento, é preferível adicionar um agente de emulsão à camada de água, e exemplos destes incluem aqueles que são capazes de formar uma emulsão do tipo O/A estável, tais como os tensioactivos aniónicos (oleato de sódio, estearato de sódio, larilsulfato de sódio ou outros do género), um tensioactivo não iónico (um éster de ácido gordo de polioxietilenosorbitano, um derivado de polioxietileno de óleo de rícino ou outros do género), polivinilpirrolidona, poli(álcool vinílico), carboximetilcelulose, lecitina, gelatina, e outros do género, que podem ser utilizados sós ou como uma mistura de dois ou mais. Estes agentes podem ser utilizados numa



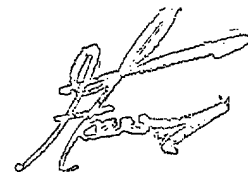
concentração de cerca de 0,01% a cerca de 20%, mais preferencialmente de cerca de 0,05% a cerca de 10%.

A remoção do solvente da camada de óleo é efectuada através de meios convencionalmente utilizados (método de secagem em água: Tamotsu Kondo, "Maikurokapuseru-sono kinou to ouyou (Microcapsules, Their Functions and Applications)", p. 78, Japanese Standards Association, 20 de Março de 1991). Neste método, um solvente é removido através de redução gradual da pressão ao mesmo tempo que se agita utilizando um misturador de hélice, um agitador magnético ou outros do género ou por controlo do grau de vácuo utilizando um evaporador rotativo ou outros do género.

As microsferas assim obtidas são recolhidas por centrifugação ou filtração, lavadas várias vezes com água destilada para se remover a droga livre, o agente de emulsão e outros do género que aderiram à superfície das microsferas, e então são tratadas sob pressão reduzida, se necessário, com aquecimento, para remoção perfeita da água e do solvente das microsferas.

Se necessário, as microsferas assim obtidas são suavemente moídas e peneiradas para remover as microsferas de maior tamanho. Quando utilizadas como suspensões para utilização em injeções, o tamanho das partículas das microsferas pode estar numa gama que possa satisfazer a sua dispersibilidade e as propriedades para passar nas agulhas, por exemplo, na gama de cerca de 0,5 a cerca de 400 μm , mais preferencialmente de cerca de 0,5 a cerca de 200 μm , como tamanho médio de partícula.

As microsferas do presente invento podem ser produzidas para injeções de libertação sustentada por preparação de uma suspensão aquosa em conjunto com um agente de dispersão (polisorbato 80, carboximetilcelulose de sódio, alginato de sódio ou outros do género), um conservante (metilparabeno, propilparabeno, álcool benzílico, clorobutanol ou outros do género) e um agente isotónico (cloreto de sódio, glicerol, sorbitol, glucose ou outros do género) ou por preparação de uma suspensão oleosa dispersando as microsferas num óleo vegetal tal como azeite, óleo de sésamo, óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de milho ou outros do género ou em propilenoglicol ou outros do género. Neste caso, para diminuir o sentimento de resistência na altura da injeção, a



preparação de microsferas de libertação sustentada do presente invento pode ser utilizada preferencialmente sob a forma de uma suspensão aquosa.

Adicionalmente, as injeções de libertação sustentada das microsferas do presente invento podem ser produzidas como injeções de libertação sustentada mais estáveis através de mistura adicional da composição anterior com uma carga (manitol, sorbitol, lactose, glucose e outros do género), dispersando a mistura e depois submetendo a dispersão resultante a criodessecagem ou secagem por pulverização para se obter uma preparação sólida que é utilizada por adição de água destilada para utilização em injeções ou num meio de dispersão adequado na altura da injeção.

A dose de uma droga antipsicótica hidrófoba como ingrediente activo da preparação de microsferas de libertação sustentada do presente invento pode ser decidida dependendo de cada doença a ser tratada, dos sintomas e da idade de cada paciente e outros do género, e pode estar na gama geralmente de 5 a 5000 mg, preferencialmente de 10 a 2000 mg, por adulto e por administração. Uma vez que a preparação farmacêutica do presente invento liberta o seu ingrediente activo dependendo da hidrólise pela água do polímero de elevado peso molecular, esta apresenta menor diferença individual e pode ser administrada não apenas por injeção intramuscular mas também por injeção subcutânea.

Breve descrição dos desenhos

A Fig. 1 é um gráfico mostrando a quantidade remanescente de bromperidol na área administrada de um rato após injeção intramuscular de cada uma das preparações de microsferas obtidas nos Exemplos 1 a 3.

A Fig. 2 é um gráfico mostrando alterações periódicas na concentração da droga no plasma sanguíneo do rato após injeção intramuscular da preparação de microsferas contendo haloperidol obtida no Exemplo 4.

A Fig. 3 é um gráfico mostrando os resultados de um teste de libertação da droga *in vivo* da preparação de microsferas obtidas no Exemplo de Teste 3.



Melhor modo de executar o invento

Os Exemplos e Exemplos de Teste seguintes são proporcionados para ilustrar o presente invento ainda mais em detalhe.

EXEMPLO 1 (não é parte do invento reivindicado)

Dissolveu-se poli(ácido láctico-co-glicólico) (50:50) (peso molecular: cerca de 20000) em 3 ml de diclorometano para preparar uma solução a 40%. Nesta dissolveram-se 190 mg de bromperidol (tamanho médio de partícula: 13,0 μ m) para obter uma solução mista. Esta foi vertida para 1000 ml de poli(álcool vinílico) a 0,5% (Gosenol EG-40, fabricado pela Nippon Synthetic Chemical Industry) e dispersa utilizando um homogeneizador (fabricado pela Tokushu Kika Kogyo) para preparar uma emulsão do tipo O/A. Depois disto, a emulsão do tipo O/A foi suavemente agitada utilizando um misturador convencional para efectuar a evaporação de diclorometano e solidificação de microsferas que foram subsequentemente recolhidas por centrifugação e simultaneamente lavadas com água destilada. As microsferas assim recuperadas foram transformadas numa preparação em pó por criodessecagem.

EXEMPLO 2

Dissolveu-se poli(ácido dl-láctico) (peso molecular: cerca de 10000) em 3 ml de diclorometano para preparar uma solução a 20%. Nesta dissolveram-se 190 mg de bromperidol (tamanho médio de partícula: 2,5 μ m) para obter uma solução mista. Depois disto, foi obtida uma preparação de microsferas contendo bromperidol do mesmo modo que se descreveu no Exemplo 1.

EXEMPLO 3 (não é parte do invento reivindicado)

Dissolveu-se poli(ácido dl-láctico) (peso molecular: cerca de 20000) em 3 ml de diclorometano para preparar uma solução a 20%. Nesta dissolveram-se 85 mg de bromperidol (tamanho médio de partícula: 13,0 μ m) para obter uma solução mista. Depois disto, foi obtida uma preparação de microsferas contendo bromperidol do mesmo modo que se descreveu no Exemplo 1.

EXEMPLO 4

Dissolveu-se poli(ácido dl-láctico) (peso molecular: cerca de 10000) em 4

ml de diclorometano para preparar uma solução a 30%. Nesta suspenderam-se 380 mg de haloperidol (tamanho médio de partícula: 3,0 μm) para obter uma solução mista. Depois disto, foi obtida uma preparação de microsferas contendo haloperidol do mesmo modo que se descreveu no Exemplo 1.

EXEMPLO 5

É obtida uma preparação de microsferas do mesmo modo que se descreveu nos Exemplos anteriores utilizando maleato de flufenazina, clorpromazina, hibenzoato de clorpromazina, sulpirida, cloridrato de carpipramina, maleato de carpipramina, cloridrato de clocapramina, cloridrato de mosapramina, risperidona, clozapina, oranzapina e sertindolo como droga.

EXEMPLO DE TESTE 1

Cada uma das preparações de microsferas contendo bromperidol obtidas nos Exemplos 1 a 3 foi suspensa numa solução salina fisiológica e administrada no músculo femural de ratos SD machos (15 semanas de idade) numa dose de 12,5 mg de bromperidol. Após um período de tempo predeterminado, as microsferas remanescentes na área administrada foram periodicamente recuperadas para medir a quantidade remanescente de bromperidol. Como resultado, foi confirmada a libertação da droga com uma taxa quase constante tal como mostrado na Fig. 1.

EXEMPLO DE TESTE 2

A preparação de microsferas contendo haloperidol obtida no Exemplo 4 foi suspensa numa solução de carboximetilcelulose de sódio a 0,5%, isotonicizada com manitol, e administrada ao músculo femural de ratos SD machos (13 semanas de idade) numa dose de 25 mg de haloperidol. Após um período de tempo predeterminado, amostras de sangue foram periodicamente recolhidas das veias oftálmicas para medir a concentração da droga no plasma sanguíneo. Como resultado, foi confirmada a concentração sustentada de haloperidol no plasma sanguíneo tal como mostrado na Fig. 2.

EXEMPLO DE TESTE 3

Uma porção de 25 mg de cada uma das preparações de microsferas contendo bromperidol obtidas a partir das formulações seguintes A e B foi dispersa em 20 ml de uma solução salina fisiológica e agitada a 37°C e a 80



revoluções por minuto utilizando um agitador de temperatura constante (fabricado pela Yamato Kagaku). Depois disto, amostras foram periodicamente recolhidas para calcular a razão de libertação da droga por fotometria de absorção no ultravioleta (245 nm). Tal como mostrado na Fig. 3, confirmou-se que a preparação de microsferas da formulação A que compreendia bromperidol finamente moído podia libertar a droga com uma taxa quase de ordem 0.

FORMULAÇÃO A

Dissolveu-se poli(ácido dl-láctico) (peso molecular: cerca de 5000) em 3 ml de diclorometano para preparar uma solução a 12%. Nesta suspenderam-se 190 mg de bromperidol (tamanho médio de partícula: 2,5 μm) para obter uma solução mista. Depois disto, foi obtida uma preparação de microsferas contendo bromperidol do mesmo modo que se descreveu no Exemplo 1.

FORMULAÇÃO B

Foi utilizado bromperidol sem ser moído (tamanho médio de partícula: 13,0 μm) em vez do bromperidol da formulação A com um tamanho médio de partícula de 2,5 μm .

Aplicabilidade industrial

De acordo com a preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica hidrófoba do presente invento, pode-se esperar uma melhoria considerável de aceitação da terapia de manutenção de pessoas com problemas mentais devido às seguintes características da preparação do presente invento:

(1) quando é necessária uma administração de longo prazo, os efeitos farmacológicos desejados podem ser obtidos continuamente com uma injeção em cada 1 a 8 semanas, em vez da administração diária.

(2) uma vez que é utilizado um polímero de elevado peso molecular biodegradável, operações cirúrgicas tais como implantes e semelhantes, não são de todo necessárias, e podem ser praticadas facilmente administrações subcutâneas e intramusculares e absolutamente do mesmo modo que no caso de injeções de suspensões convencionais de modo a que a recuperação do

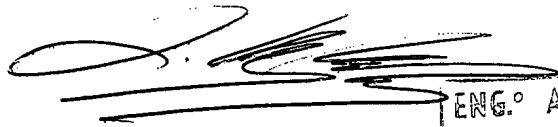
material não seja necessária.

(3) a dor e a resistência no momento da administração são pequenas.

Lisboa, 27. MAR. 2000

Por YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

- O AGENTE OFICIAL -



O ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA



REIVINDICAÇÕES

1. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica que é produzida por inclusão de uma droga antipsicótica hidrófoba sob a forma de microcristais possuindo um tamanho médio de partícula de 5 μm ou menos numa base compreendendo um polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo*.

2. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 1, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba é seleccionada de entre haloperidol, bromperidol, flufenazina, clorpromazina, sulpirida, carpipramina, clocapramina, mosapramina, risperidona, clozapina, oranzapina e sertindolo e seus sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis.

3. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba é seleccionada de entre haloperidol, bromperidol, maleato de flufenazina, clorpromazina, hibenzoato de clorpromazina, sulpirida, cloridrato de carpipramina, maleato de carpipramina, cloridrato de clocapramina, cloridrato de mosapramina, risperidona, clozapina, oranzapina e sertindolo.

4. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 1, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba é seleccionada de entre haloperidol e bromperidol.

5. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* é um ou mais compostos seleccionados de entre polímeros de ésteres de ácidos gordos ou copolímeros destes, poli(ésteres acrílicos), poli(ácidos hidroxibutíricos), poli(oxalatos de alquilenos), poliortoéster, policarbonatos e poliaminoácidos.

6. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que o referido polímero de elevado peso molecular possuindo

histocompatibilidade *in vivo* é um ou mais compostos seleccionados de entre poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido cítrico), poli(ácido málico) e poli(ácido láctico-co-glicólico).

7. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o referido polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* é um ou mais compostos seleccionados de entre poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido cítrico), poli(ácido málico), poli(ácido láctico-co-glicólico), poli(éster α -cianoacrílico), poli(ácido β -hidroxibutírico), poli(oxalato de trimetileno), poliortoéster, poliortocarbonato, poli(carbonato de etileno), poli(ácido γ -benzil-L-glutâmico) e poli-L-alanina.

8. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba está sob a forma de microcristais possuindo um tamanho médio de partícula de 0,1 a 5 μm .

9. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que a referida preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica hidrófoba é uma suspensão aquosa.

10. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica que compreende produzir uma camada de óleo compreendendo um polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* contendo uma droga antipsicótica hidrófoba sob a forma de microcristais possuindo um tamanho médio de partícula de 5 μm ou menos, adicionar a camada de óleo a uma camada de água, submeter a mistura resultante a um tratamento de emulsão para se obter uma emulsão do tipo O/A e subsequentemente remover o solvente da camada de óleo pelo método da secagem em água.

11. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 10, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba é seleccionada

de entre haloperidol, bromperidol, flufenazina, clorpromazina, sulpirida, carpipramina, clocapramina, mosapramina, risperidona, clozapina, oranzapina e sertindolo e seus sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis.

12. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 10 ou 11, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba é seleccionada de entre haloperidol, bromperidol, maleato de flufenazina, clorpromazina, hibenzoato de clorpromazina, sulpirida, cloridrato de carpipramina, maleato de carpipramina, cloridrato de clocapramina, cloridrato de mosapramina, risperidona, clozapina, oranzapina e sertindolo.

13. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 10, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba é seleccionada de entre haloperidol e bromperidol.

14. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com a reivindicação 10, em que o referido polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* é um ou mais compostos seleccionados de entre polímeros de ésteres de ácidos gordos ou copolímeros destes, poli(ésteres acrílicos), poli(ácidos hidroxibutíricos), poli(oxalatos de alquilenos), polioortoéster, policarbonatos e poliaminoácidos.

15. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 14, em que o referido polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* é um ou mais compostos seleccionados de entre poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido cítrico), poli(ácido málico) e poli(ácido láctico-co-glicólico).

16. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, em que o referido polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* é um ou mais



compostos seleccionados de entre poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido cítrico), poli(ácido málico), poli(ácido láctico-co-glicólico), poli(éster α -cianoacrílico), poli(ácido β -hidroxibutírico), poli(oxalato de trimetileno), poliortoéster, poliortocarbonato, poli(carbonato de etileno), poli(ácido γ -benzil-L-glutâmico) e poli-L-alanina.

17. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 16, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba está sob a forma de microcristais possuindo um tamanho médio de partícula de 0,1 a 5 μm .

18. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 17, em que um solvente da referida solução de polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo* é um solvente que tem um ponto de ebulição de 120°C ou menos e não se mistura com a água.

19. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 18, em que um ou mais compostos seleccionados de entre tensioactivos aniónicos, tensioactivos não iónicos, polivinilpirrolidona, poli(álcool vinílico), carboximetilcelulose, lecitina e gelatina são adicionados como agentes de emulsão à referida camada de água.

20. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 19, em que a referida preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica é uma suspensão aquosa.

21. Processo para a produção de uma preparação de microsferas de libertação sustentada contendo uma droga antipsicótica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a referida droga antipsicótica hidrófoba está sob a forma de microcristais possuindo um tamanho médio de

partícula de 0,5 a 5 μm .

22. Preparação de microsferas de libertação sustentada contendo bromperidol ou haloperidol que é produzida por inclusão de bromperidol ou haloperidol sob a forma de microcristais possuindo um tamanho médio de partícula de 0,5 a 5 μm numa base compreendendo um polímero de elevado peso molecular possuindo histocompatibilidade *in vivo*.

Lisboa, 27. MAR. 2000

Por YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.

- O AGENTE OFICIAL -



O ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

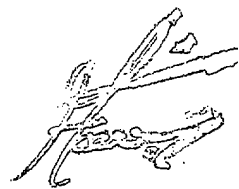
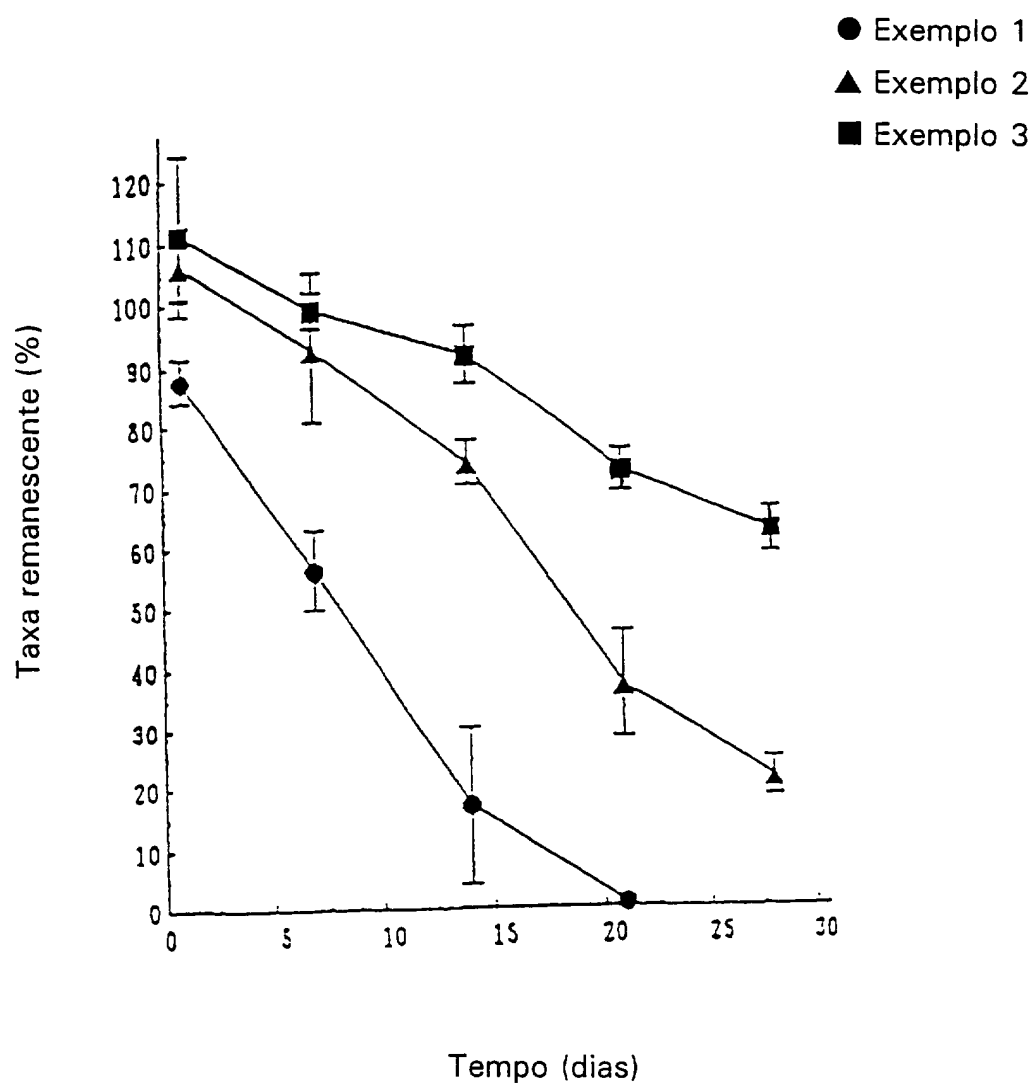


Fig. 1



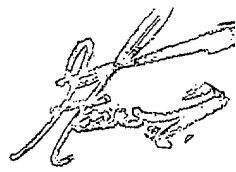


Fig. 2

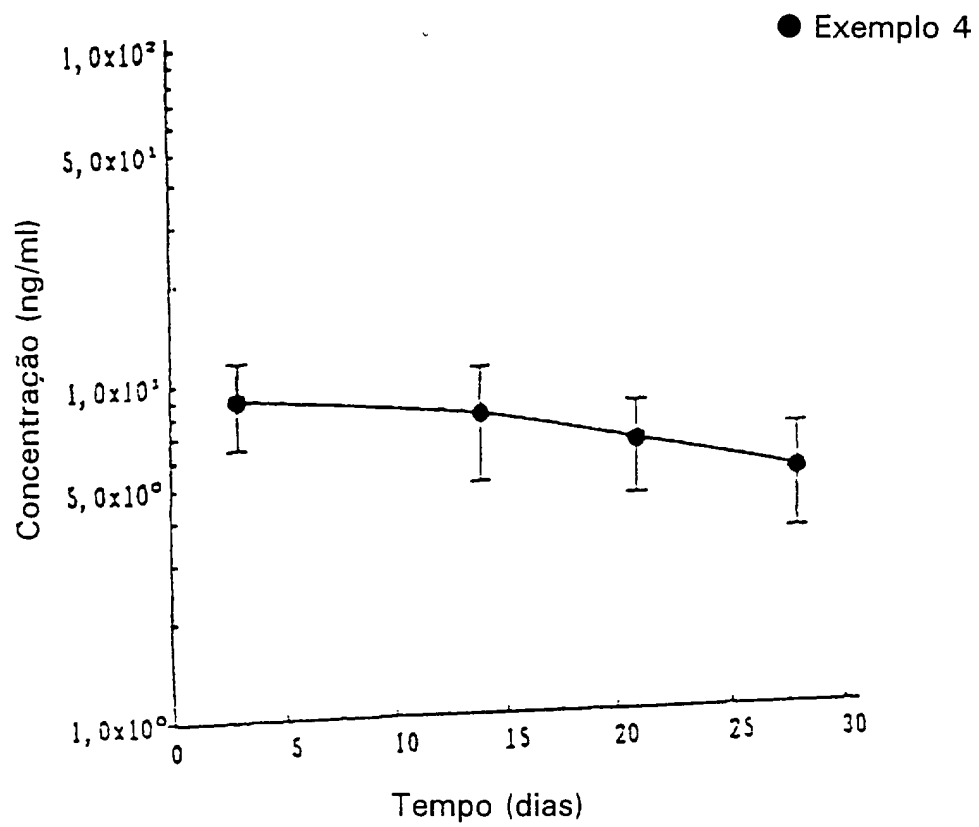




Fig. 3

