



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL



Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

CARTA PATENTE N.º PI 0302017-7

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0302017-7

(22) Data do Depósito : 02/06/2003

(43) Data da Publicação do Pedido : 28/06/2005

(51) Classificação Internacional : A61K 31/5513; A61P 25/20; A61P 25/22

(54) Título : Composição farmacêutica sublingual a base de um agonista do receptor central de benzodiazepínicos

(73) Titular : EMS SIGMA PHARMA LTDA, CGC/CPF: 00923140000131. Endereço: RODOVIA JORNALISTA FRANCISCO A. PROENÇA, KM 08, CHACARA ASSAY, HORTOLÂNDIA, São Paulo, Brasil (BR/SP), CEP: 13186901.

(72) Inventor : CARLOS OLIANI, Pesquisador(a). Endereço: Rodovia SP 101 - KM 08 - Hortolândia, São Paulo, Brasil, CEP: 13186481.; GUIDO VANDONI, Pesquisador(a). Endereço: Via Principale 30 - 20050 Correzzana (MI), Itália.; ADRIANO P. COELHO, Pesquisador(a). Endereço: Rodovia SP 101 - KM 08 - Hortolândia, São Paulo, Brasil, CEP: 13186481.; HENY C. ZANIBONI, Pesquisador(a). Endereço: Rodovia SP 101 - KM 08 - Hortolândia, São Paulo, Brasil, CEP: 13186481.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 29/10/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 29 de Outubro de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes



**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SUBLINGUAL A BASE DE UM AGONISTA DO
RECEPTOR CENTRAL DE BENZODIAZEPÍNICOS**

CAMPO DE APLICAÇÃO

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para administração sublingual contendo, como componente ativo, um agonista do receptor central dos benzodiazepínicos escolhido entre diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam
10 e maleato de midazolam.

ESTADO DA ARTE

 É notório que diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam são agonistas do receptor central dos
15 benzodiazepínicos empregados como indutores da hipnose, como ansiolíticos na prevenção dos ataques de pânico, para a preparação de manipulação pré-cirúrgica, cateterismo, pequenas intervenções cirúrgicas e, por via injetável, como pré-anestésicos.

20 Devido a seu uso como indutores da hipnose, em caso de dificuldade de adormecimento, de freqüente despertar ou de agitação noturna, ou como ansiolíticos, em caso de necessidade de sedação com a finalidade de obter sua ação miorelaxante, a rapidez da ação dos benzodiazepínicos
25 mencionados torna essencial a rapidez da resposta após sua administração.

 Devido a esta característica, por exemplo, uso como pré-anestésico, alguns benzodiazepínicos são administrados por via injetável porém, alguns não estão disponíveis na
30 apresentação injetável. Portanto, seria apreciado um preparado que permitisse acelerar a ação sedativa, ansiolítica e hipnótica do diazepam, lorazepam, bromazepam,

triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam, sem recorrer à via injetável.

Composição farmacêutica sublingual contendo benzodiazepínicos como diazepam, lorazepam, temazepam, oxazepam e clordiazepóxido é descrita na Patente US 4,229,447. Esta publicação descreve comprimido sublingual pesando 36mg e contendo 1 mg (2,77%) de lorazepam, e contendo excipientes nas seguintes proporções: 10,8 mg (30%) de celulose microcristalina, 3,0 mg (8,33%) de amido, 0,1 mg (0,28%) de estearato de magnésio e 21,1 mg (58,61%) de lactose. A Patente descreve estudos de biodisponibilidade, comparando comprimidos sublinguais de lorazepam (2 mg) a comprimidos oro solúveis (2 mg) e a formulação injetável intramuscular (2 mg). Os resultados mostram que a absorção da formulação sublingual de lorazepam é maior nos primeiros 60 minutos, e que o pico de concentração plasmática após administração sublingual e oral é de cerca de 25 ng/ml e 17 ng/ml, respectivamente. No entanto, o documento não descreve uma formulação da composição na forma farmacêutica oral.

20 **RESUMO DA INVENÇÃO**

Foi constatado que se os agonistas centrais dos benzodiazepínicos escolhidos entre o grupo composto por diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam administrados por via sublingual em composições farmacêuticas com *carreadores essenciais* contendo, pelo menos, 70% dos diluentes constituídos por *mistura ternária* dos *excipientes essenciais* lactose/sorbitol/ celulose em porcentagens específicas apresentam absorção extremamente rápida do fármaco resultando rapidez de ação do referido fármaco, semelhante àquela dos preparados injetáveis, e maior do que as formulações dos comprimidos sublinguais contendo lorazepam descritos na patente US 4,229,447.

O termo *carreadores essenciais* na presente invenção refere-se à composição farmacêutica contendo uma mistura do princípio ativo composto de agonistas centrais dos benzodiazepínicos escolhidos entre o grupo composto por diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam e excipientes necessários para compor a formulação que se apresenta na forma de comprimido sublingual para administração oral incluindo especialmente os *excipientes essenciais*. O termo *excipientes essenciais* refere-se na presente patente à mistura dos excipientes ou *mistura ternária* lactose/celulose/sorbitol em proporções específicas lactose (40 - 45% em peso) / celulose (12 - 16% em peso) / sorbitol (5 - 27% em peso) em uma proporção de 3 / 1,4 - 2,7 / 1. O termo *mistura ternária*, na presente patente, refere-se à mistura dos três excipientes lactose / celulose / sorbitol. Doravante os termos *carreadores essenciais*, *excipientes essenciais* e *mistura ternária* aparecerão no presente documento designando o anteriormente explicado.

20 **DESCRIÇÃO DETALHADA**

Desta forma, a invenção fornece uma composição farmacêutica para administração sublingual contendo, como um dos princípios ativo, um agonista do receptor central do grupo dos benzodiazepínicos escolhidos entre diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam em mistura com uns excipientes *essenciais* composto de, pelo menos, 70% do peso da formulação final contendo preferivelmente 75 - 85% da *mistura ternária*, como por exemplo, 40 - 45% em peso de lactose, 15 - 27% em peso de sorbitol e 12 - 16% em peso de celulose.

Tal composição farmacêutica composta de comprimidos para administração sublingual é destinada à indução rápida

da sedação, da ansiólise e do sono em pacientes que necessitam desta indução.

A *mistura ternária* composta pelos *excipientes essenciais* lactose / celulose / sorbitol usadas em 5 porcentagens específicas, constituem composição contendo lactose / celulose / sorbitol na seguinte composição percentual: 3,0, 1,4 - 2,7 e 1. É sabido que os *excipientes essenciais* podem ser adicionados a formulações juntamente com outros excipientes como diluentes, lubrificantes, 10 agregantes, edulcorantes, corretores do sabor (aromas) e, eventualmente, agentes de desagregação usados na fabricação dos comprimidos orossolúveis e comprimidos para uso sublingual de forma vantajosa.

A unidade de dosagem preferencial dos referidos 15 agonistas são de 2, 5 ou 10 mg de diazepam, 1 ou 2,5 mg de lorazepam, 1,5, 3 ou 6 mg de bromazepam, 0,125 ou 0,25 mg de triazolam, 0,25, 0,50 ou 1 mg de alprazolam, 1 ou 2 mg de flunitrazepam, 5 mg de nitrazepam e 5 ou 15 mg de maleato de midazolam. Na composição farmacêutica sublingual, o agonista 20 está preferivelmente presente em quantidades de 0,125 - 10% do peso da composição final.

Os lubrificantes, estearato de magnésio e/ou polietilenoglicol 6000 são usados em quantidades correspondentes a 0,5 - 5% em peso. Os agregantes, como a 25 metilcelulose e a carboximetilcelulose de sódio são usados vantajosamente em percentuais variáveis, em peso, de 0 a 10%. Os agentes de desagregação, como crospovidona ou polivinil pirrolidona não excedem 6%.

Devido o uso sublingual do preparado farmacêutico da 30 presente invenção, os edulcorantes e/ou os aromas constituem uma presença essencial e serão escolhidos de acordo com a afinidade dos mesmos com as características organolépticas de qualquer um dos princípios ativos. Portanto, os

edulcorantes sintéticos, como a sacarina sódica ou o aspartame, estão sendo usados em quantidades de 0,1 - 2%. Os aromas incorporados na composição também poderão ser escolhidos entre os aromas e fragrâncias dos óleos sintéticos ou naturais, entre estes últimos os extratos de plantas, folhas, flores, frutas e suas combinações, como o óleo de canela, de menta piperita, de anis, de folhas de cedro, de amêndoas amargas, de frutas cítricas, especialmente de laranja e limão, de camomila e de toronja (grape-fruit). Também os aromas de baunilha ou de eucalipto e as essências de frutas, especialmente de maçã, pêra, pêssego, framboesa, cereja, damasco e uva poderão ser utilizados vantajosamente. Geralmente, os aromas se encontram presentes em quantidades que variam de 0,05% até 4% do peso total da composição. Os aromas preferidos são àqueles que resultam em sabor de menta ou de frutas, particularmente de uva, de cereja ou de frutas cítricas, especialmente de laranja, de limão ou de frutas tropicais ou ainda da mistura das mesmas.

De acordo com outro de seus aspectos, a presente invenção fornece composições farmacêuticas sob a forma de comprimidos sublinguais e apresenta a seguinte composição percentual: 0,125 - 10,0% de princípio ativo escolhido entre o grupo formado por diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam; sendo os excipientes essenciais 75 - 85% do peso do total da composição farmacêutica, preferivelmente na proporção 3 / 1,4 - 2,7 / 1; 0,5 - 5% de um lubrificante; 0 - 10 % de um agregante escolhido entre os derivados solúveis da celulose como a carboximetilcelulose; 0,4 - 0,6% de edulcorante sintético e 1 - 2,5% de um ou mais aromas.

Desta forma, os comprimidos sublinguais da presente invenção apresentam peso de 80 - 250 mg e contém a

quantidade acima mencionada de diazepam (2,5 a 10 mg), lorazepam (1 a 2,5 mg), bromazepam (1,5, a 6 mg), triazolam (0,125 a 0,25 mg), alprazolam (0,25, a 1 mg), flunitrazepam (1 a 2 mg), nitrazepam (5 mg) e maleato de midazolam (5 a 15 mg) como um dos princípios ativos. Preferivelmente, os comprimidos sublinguais possuem em sua composição, 75 - 85% do peso da composição total constituído de excipientes essenciais na proporção 3 / 1,4 - 2,7 / 1; 0,5 de estearato de magnésio como lubrificante; carboximetilcelulose de sódio como agregante; crospovidona como agente desintegrante, sacarina sódica como edulcorante artificial e, pelo menos, um aromatizante, todos nas quantidades percentuais acima mencionadas.

Os comprimidos são formados preferencialmente por 0,125 a 10% do princípio ativo nas dosagens acima mencionadas, por 75 - 85% do peso da composição total constituído pela *mistura ternária* dos excipientes essenciais na proporção 3 / 1,4 - 2,7 / 1, sendo parte restante constituída por uma mistura de diluentes: 6-15% de amido de milho; por 0,5 - 1% de estearato de magnésio como lubrificante; por 0,1 a 1% de sacarina sódica como edulcorante; por 0,05 a 2,5% de aroma de limão, de laranja ou de suas combinações, 0 - 5% de crospovidona como agente desintegrante; 0 - 0,005% de corante como beta-caroteno, carmim, óxido de ferro amarelo ou óxido de ferro vermelho. Preferivelmente, os comprimidos sublinguais da presente invenção pesam de 80 a 200 mg e contém a quantidade acima indicada de diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam e quantidade de excipientes essenciais e outros excipientes como ilustrado anteriormente.

Os comprimidos para administração sublingual da presente invenção poderão ser fabricados de acordo com os

métodos clássicos usados na técnica farmacêutica, como por exemplo, através de compressão direta, por granulação úmida ou usando tecnologias que, através da incorporação do princípio ativo em microgrânulos, micro-esferas ou micro-emulsões, permite melhor absorção do referido princípio ativo.

A biodisponibilidade após a administração sublingual da composição farmacêutica de dose única representando três agonistas, diazepam 10 mg, lorazepam 2,5 mg e bromazepam 6 mg, segundo formulação descrita a seguir nos Exemplos I-III, foi comparada em estudos com composição farmacêutica de doses únicas de comprimido oral convencional (oro solúvel) dos três princípios ativos nas mesmas dosagens. Foram feitos três estudos, cada um destes com oito voluntários saudáveis do sexo masculino, recrutados após informação sobre a natureza e características dos princípios incluídos no escopo do estudo. Cada um dos estudos, composto de dois períodos de tratamento, foi realizado de acordo com um esquema cruzado e randomizado. Todos os indivíduos receberam a dose previamente estabelecida do princípio ativo em comprimidos orais convencionais e em comprimidos sublinguais, com um período de desintoxicação de pelo menos sete dias entre a primeira administração e a administração seguinte, de acordo com uma lista randomizada previamente estabelecida. Os comprimidos sublinguais foram colocados sob a língua até total dissolução, em correspondência com o plexo venoso, enquanto que os comprimidos orais convencionais foram engolidos inteiros com 150 ml de água mineral. Cinco ml de sangue venoso foram coletados nos intervalos 0 - 20 - 40 minutos, 1 - 1,5 - 2 - 2,5 - 3 - 3,5 - 4 - 6 - 8 - 10 - 12 e 24 horas após o tratamento. Na Tabela I são apresentadas as taxas plasmáticas médias (ng/ml) relevantes, após as doses únicas mencionadas.

TABELA I

Horário	DIAZEPAM		LORAZEPAM		BROMAZEPAM	
	Sublingual	Oral	Sublingual	Oral	Sublingual	Oral
0 min	0	0	0	0	0	0
20 min	193,9 ± 31,9	51,9 ± 7,6	44,5 ± 5,9	30,8 ± 9,4	80,8 ± 11,3	69,0 ± 10,1
40 min	308,5 ± 36,9	106,0 ± 13,3	56,5 ± 8,5	41,0 ± 10,44	108,8 ± 22,1	91,7 ± 5,6
1 H	274,0 ± 31,4	275,9 ± 45,6	47,9 ± 8,5	46,1 ± 7,9	109,6 ± 15,2	116,8 ± 14,9
1,5 H	210,4 ± 21,4	279,8 ± 36,0	41,4 ± 8,8	47,8 ± 8,5	94,4 ± 10,4	108,1 ± 15,3
2 H	177,9 ± 13,5	235,0 ± 26,1	37,2 ± 7,7	47,3 ± 9,1	84,0 ± 5,7	91,6 ± 9,7
2,5 H	162,5 ± 14,7	203,1 ± 21,7	32,2 ± 4,4	39,0 ± 10,2	74,2 ± 5,7	77,2 ± 5,9
3 H	156,6 ± 12,1	183,1 ± 19,4	28,3 ± 4,2	33,4 ± 10,3	67,9 ± 6,1	70,2 ± 6,8
3,5 H	145,8 ± 10,6	165,9 ± 17,9	n.d.*	n.d.*	n.d.*	n.d.*
4 H	132,2 ± 11,7	154,6 ± 17,0	25,6 ± 5,0	28,2 ± 8,4	63,4 ± 5,5	63,1 ± 6,9
6 H	122,7 ± 9,0	133,8 ± 14,4	22,8 ± 4,61	22,6 ± 5,7	57,1 ± 5,0	53,4 ± 4,8
8 H	111,1 ± 5,54	119,3 ± 13,1	9,6 ± 3,7	19,6 ± 4,8	49,4 ± 7,0	49,1 ± 4,4
10 H	102,8 ± 5,3	109,5 ± 13,8	17,6 ± 2,6	16,6 ± 3,5	44,8 ± 6,2	42,7 ± 3,1
12 H	94,8 ± 8,9	103,4 ± 15,2	14,5 ± 2,3	13,5 ± 2,3	38,8 ± 5,6	37,9 ± 3,0
24 H	83,3 ± 11,1	94,4 ± 14,0	10,3 ± 1,1	10,6 ± 1,7	33,5 ± 6,1	30,2 ± 3,8

n.d. = não determinado

Como observado nesta tabela, as taxas plasmáticas dos três produtos podem ser sobrepostas, com exceção do diazepam na primeira hora, que após a administração sublingual apresenta taxas hematológicas definitivamente superiores em relação àquelas obtidas na primeira hora após a administração oral.

Os diversos parâmetros farmacocinéticos (média ± desvio padrão) referentes à administração sublingual dos três benzodiazepínicos acima mencionados, especialmente para AUC_{0-t} , ou seja, a área sob a curva desde o tempo 0 até o tempo T (neste caso, na hora 24), seu logaritmo, AUC_{0-inf} (em ng/ml/h), representa a área sob a curva calculada de
15 acordo com a fórmula

$$AUC_{0-inf} = AUC_{0-t} + C_t/\beta$$

sendo que C_t é a concentração plasmática (em ng/ml) estimada para o tempo T (neste caso as 24 horas) e β é a
rampa da curva da fase de eliminação, sendo que seu
20 logaritmo, a C_{max} (em ng/ml), ou seja, o pico da concentração

máxima, sendo seu logaritmo e o T_{max} , isto é, o tempo (em horas) no qual foi comparado o pico de concentração plasmática máxima, todos de acordo com o informado na Tabela II.

5

TABELA II

*	DIAZEPAM		LORAZEPAM		BROMAZEPAM	
	Sublingual	Oral	Sublingual	Oral	Sublingual	Oral
A	2733,28 ± 143,99	2906, 95 ± 287,2 7	451,96 ± 53,01	453,6 8 ± 74,13	1156,11 ± 102,10	1125,03 ± 60,22
B	4967,69 ± 743,32	5390, 68 ± 1130, 93	621,03 ± 70,06	655,6 2 ± 142,9 2	1903,00 ± 325,99	1761,83 ± 223,39
1-A	3,44 ± 0,02	3,46 ± 0,04	6,11 ± 0,13	2,65 ± 0,08	3,06 ± 0,04	3,05 ± 0,02
1-B	3,69 ± 0,07	3,72 ± 0,09	6,43 ± 0,12	2,81 ± 0,10	3,27 ± 0,09	3,24 ± 0,06
C	321,75 ± 13,35	307,6 4 ± 30,17	56,88 ± 8,41	54,44 ± 4,98	120,50 ± 12,06	124,73 ±9.81
1-C	2,51 ± 0,02	2,49 ± 0,04	4,03 ± 0,16	1,73 ± 0,04	2,08 ± 0,04	2,10 ± 0,03
T_{ma} x	0,75 ± 0,15	1,25 ± 0,27	0,71 ± 0,12	1,52 ± 0,49	0,75 ± 0,15	1,25 ± 0,38

* A = AUC_{0-t} , B = AUC_{0-inf} , 1-A = $\log AUC_{0-t}$, 1-B = $\log AUC_{0-inf}$, C = C_{max} , 1-C = $\log C_{max}$.

Os dados da Tabela II referentes aos dados farmacocinéticos AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} e de seus logaritmos, C_{max} e $\log C_{max}$ não são estatisticamente significativos, enquanto
10 que os resultados para T_{max} são estatisticamente significativos ($P < 0,01$).

A Tabela II já mencionada indica que a AUC e a C_{max} para diazepam, lorazepam e bromazepam são comparáveis,

enquanto que os $T_{\max}$ após a administração sublingual se apresentam reduzidos em aproximadamente 30 minutos, demonstrando desta forma que estes produtos, administrados por via sublingual apresentam rapidez de ação superior em
 5 relação àquela obtida após a administração dos preparados orais convencionais.

Um dos estudos ilustrados acima foi conduzido nas três vias de administração, comparando inclusive a formulação sublingual do Exemplo II, descrito na Tabela III
 10 como "Nova Formulação" contendo 2.5mg de lorazepam, e a "Formulação Conhecida" existente de lorazepam 2,5mg contendo os mesmos "excipientes essenciais" e na mesma proporção indicada na Patente US 4,229,442. Tabela III apresenta resultados obtidos usando mesmos procedimentos e mesmo
 15 numero de voluntários (oito) de acordo com mesmos métodos anteriormente descritos.

TABELA III

Níveis sanguíneos de Lorazepam (ng/ml)		
horário	Nova formulação	Formulação conhecida
0	0	0
20 min	44.5 ± 5.9	35.5 ± 7.5
40 min	56.5 ± 8.5	43.1 ± 8.0
1 hr	47.9 ± 8.5	41.0 ± 6.3
1.5 hr	41.5 ± 8.8	33.8 ± 6.8
2 hr	37.2 ± 7.7	28.6 ± 6.7
2.5 hr	32.2 ± 4.4	28.4 ± 5.8
3 hr	28.3 ± 4.2	25.0 ± 5.9
4 hr	25.6 ± 5.0	22.7 ± 5.7
6 hr	22.8 ± 4.6	20.1 ± 5.2
8 hr	19.6 ± 3.7	17.3 ± 5.0
10 hr	17.6 ± 2.6	12.8 ± 2.5
12 hr	14.5 ± 2.3	10.2 ± 2.6
24 hr	10.3 ± 1.1	8.2 ± 3.6

TABELA IV

	Lorazepam	
	Nova formulação	Formulação conhecida
A	451.96 $\pm$ 53.01	362.62 $\pm$ 62.61
B	621.03 $\pm$ 70.06	514.36 $\pm$ 95.92
1A	6.11 $\pm$ 0.13	5.88 $\pm$ 0.17
1B	6.43 $\pm$ 0.12	6.23 $\pm$ 0.20
C	56.88 $\pm$ 8.41	44.04 $\pm$ 7.35
1C	4.03 $\pm$ 0.16	3.77 $\pm$ 0.16
T _{max}	0.71 $\pm$ 0.12	0.75 $\pm$ 0.16

A = AUC 0-t; B = AUC 0-inf ; 1A = log AUC 0-t ; 1B = log AUC 0-inf ; C = C_{max} ; 1C = log C_{max}

Os dados da Tabela IV referentes aos dados
 5 farmacocinéticos AUC e de seus logaritmos, C_{max} e log C_{max} mostram significativa diferença (p < 0,01) entre duas formulações como mostra dados de AUC 0-t e C_{max}, indicando melhor biodisponibilidade na formulação descrita no Exemplo II a seguir. Os seguintes exemplos ilustram a invenção, sem
 10 limitar a mesma de nenhuma forma.

EXEMPLO I

Comprimidos sublinguais contendo 10 mg de diazepam

Um kg de diazepam e 1,2 kg de amido de milho são
 misturados por cerca de 15 minutos até completa
 15 homogeneização (mistura 1). Esta é passada por malha de 35 mesh. À mistura 1 é adicionado: 0,2 kg de aroma de laranja em pó, 0,05 kg de sacarina sódica, 4,38 kg de lactose, 1,47 kg de celulose microcristalina e 1,65 kg de sorbitol microgrânulos, fazendo estes componentes passar por uma

peneira de 35 mesh correspondente a aproximadamente 500 micras. Tal mistura é homogeneizada por cerca de 15 minutos em misturador tipo V, adicionando-se por fim 0,05 kg de estearato de magnésio, continuando a misturar por 5 minutos.

5 A mistura final é submetida a compressão em uma máquina para fabricação de comprimidos provida de punções com diâmetro de 6 mm, os quais devem possuir ambas superfícies planas, ou ambas superfícies côncavas ou ainda a superfície superior côncava e a superfície inferior plana. Desta forma, serão

10 obtidos 100.000 comprimidos sublinguais todos iguais com peso de 100 mg, com a seguinte composição:

	Diazepam	10,00 mg
	Amido de milho	12,00 mg
	Estearato de magnésio	0,5 mg
15	Aroma de laranja em pó	2,00 mg
	Sacarina sódica	0,50 mg
	Lactose	43,80 mg
	Celulose em pó	14,70 mg
	Sorbitol micro-granulado	16,50 mg

20

EXEMPLO II

Comprimidos sublinguais contendo 2,5 mg de lorazepam

Operando como descrito no Exemplo I prepara-se os comprimidos sublinguais com peso individual de 100 mg, de acordo com a seguinte composição:

25	Lorazepam	2,50 mg
	Amido de milho	12,00 mg
	Estearato de magnésio	0,50 mg
	Aroma de laranja em pó	2,00 mg
	Sacarina sódica	0,50 mg
30	Lactose	43,80 mg

Celulose microcristalina	14,70 mg
Sorbitol micro-granulado	24,00 mg

EXEMPLO III

Comprimidos sublinguais contendo 6 mg de bromazepam

- 5 Operando como descrito no Exemplo I prepara-se os comprimidos sublinguais com peso individual de 100 mg, de acordo com a seguinte composição:

	Bromazepam	6,00 mg
	Amido de milho	12,00 mg
10	Estearato de magnésio	0,50 mg
	Aroma de laranja em pó	2,00 mg
	Sacarina sódica	0,50 mg
	Lactose	43,80 mg
	Celulose em pó	14,70 mg
15	Sorbitol micro-granulado	20,50 mg

EXEMPLO IV

Comprimidos sublinguais contendo 10 mg de diazepam

- 20 Operando como descrito no Exemplo I prepara-se os comprimidos sublinguais com peso individual de 100 mg, contendo 10mg de diazepam, sendo 75% do peso de excipientes essenciais lactose / celulose / sorbitol na proporção 2.97 / 2.65 / 1 correspondendo a porcentagens 43.80 / 16.50 / 14.70%. Os comprimidos possuem a seguinte composição:

25	Diazepam	10.00 mg
	Amido de milho	8.00 mg
	Aroma de laranja em pó	2.00 mg

	Sacarina sódica	0.50 mg
	Lactose	43.80 mg
	Sorbitol micro-granulado	16.50 mg
	Celulose em pó	14.70 mg
5	Estearato de magnésio	0.50 mg
	Crospovidone	4.00 mg

EXEMPLO V

Comprimidos sublinguais contendo 5 mg de diazepam

Operando como descrito no Exemplo I prepara-se os
 10 comprimidos sublinguais com peso individual de 100 mg,
 contendo 5mg de diazepam, sendo 80% do peso de excipientes
 essenciais lactose / celulose / sorbitol na proporção 2.97 /
 2,03 / 1 correspondendo a porcentagens 43.80 / 21.50 /14.70
 %. Os comprimidos possuem a seguinte composição:

15	Diazepam	5.00 mg
	Óxido amarelo de ferro USP	0.04 mg
	Amido de milho	8.00 mg
	Aroma de laranja em pó	2.00 mg
	Sacarina sódica	0.50 mg
20	Lactose	43.80 mg
	Sorbitol micro-granulado	21.50 mg
	Celulose em pó	14.70 mg
	Estearato de magnésio	0.50 mg
	Crospovidone	4.00 mg

EXEMPLO VI

Comprimidos sublinguais contendo 1,5 mg de bromazepam

Operando como descrito no Exemplo I prepara-se os comprimidos sublinguais com peso individual de 100 mg, contendo 1,5mg de bromazepam, sendo 83,5% do peso de excipientes essenciais lactose / celulose / sorbitol na proporção 2.97 / 1.75 / 1 correspondendo a porcentagens 43.8 / 25 / 14.70%. Os comprimidos possuem a seguinte composição:

	Bromazepam	1.50	mg
10	Óxido vermelho de ferro USP	0.02	mg
	Amido de milho	8.00	mg
	Aroma de laranja em pó	2.00	mg
	Sacarina sódica	0.50	mg
	Lactose	43.80	mg
15	Sorbitol micro-granulado	25.00	mg
	Celulose em pó	14.70	mg
	Estearato de magnésio	0.50	mg
	Crospovidone	4.00	mg

EXEMPLO VII

20 *Comprimidos sublinguais contendo 3 mg de bromazepam*

Operando como descrito no Exemplo I prepara-se os comprimidos sublinguais com peso individual de 100 mg, contendo 3mg de bromazepam, sendo 82% do peso de excipientes essenciais lactose / celulose / sorbitol na proporção 2.97 / 1.86 / 1 correspondendo a porcentagens 43.8 / 23.5 / 14.7%. Os comprimidos possuem a seguinte composição:

Bromazepam	3.00 mg
Óxido amarelo de ferro USP	0.04 mg
Amido de milho	8.00 mg

	Aroma de laranja em pó	2.00 mg
	Sacarina sódica	0.50 mg
	Lactose	43.80 mg
	Sorbitol micro-granulado	23.50 mg
5	Celulose em pó	14.70 mg
	Estearato de magnésio	0.50 mg
	Crospovidone	4.00 mg

EXEMPLO VIII

Comprimidos sublinguais contendo 6 mg de bromazepam

- 10 Operando como descrito no Exemplo I prepara-se os comprimidos sublinguais com peso individual de 100 mg, contendo 6mg de bromazepam, sendo 79% do peso de excipientes essenciais lactose / celulose / sorbitol na proporção 2.97 / 2.14 / 1 correspondendo a porcentagens 43.8 / 20.5 / 4.70%.

- 15 Os comprimidos possuem a seguinte composição:

	Bromazepam	6.00 mg
	Amido de milho	8.00 mg
	Aroma de laranja em pó	2.00 mg
	Sacarina sódica	0.50 mg
20	Lactose	43.80 mg
	Sorbitol micro-granulado	20.50 mg
	Celulose em pó	14.70 mg
	Estearato de magnésio	0.50 mg
	Crospovidone	4.00 mg

REIVINDICAÇÕES

1. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SUBLINGUAL A BASE DE UM AGONISTA DO RECEPTOR CENTRAL DE BENZODIAZEPÍNICOS, caracterizado por** conter como
5 princípio ativo, 0,125 a 10% em peso de um agonista do receptor central dos benzodiazepínicos escolhido do grupo composto por diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam e entre 75 - 85% em
10 peso da composição final de uma mistura de excipientes compreendendo 40 a 45% em peso de lactose, 15 a 27% em peso de sorbitol e 12 a 16% em peso de celulose.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicações 1, **caracterizada pelo fato** de que além da mistura lactose / celulose /
15 sorbitol compreende outros excipientes como diluentes, lubrificantes, agregantes, edulcorantes, corretores do sabor (aromas) e agentes de desagregação.

3. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 1 e 2, **caracterizada pelo fato** de uma unidade de dosagem de referidos
20 agonistas compreender de 2, 5 ou 10 mg de diazepam, 1 ou 2,5 mg de lorazepam, 1,5, 3 ou 6 mg de bromazepam, 0,125 ou 0,25 mg de triazolam, 0,25, 0,50 ou 1 mg de alprazolam, 1 ou 2 mg de flunitrazepam, 5 mg de nitrazepam e 5 ou 15 mg de maleato de
25 midazolam.

4. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações de 1 a 3, **caracterizada pelo fato** de estar sob a forma de comprimidos

sublinguais contendo de 0,125 a 10% em peso de referidos princípios ativos.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4,
5 **caracterizada pelo fato** de que os comprimidos são formados por 0,125 a 10% do ativo, por 75 a 85% de uma mistura de excipientes compreendendo 40 a 45% em peso de lactose, 15 a 27% em peso de sorbitol e 12 a 16% em peso de celulose; e pelos seguintes excipientes adicionais: 6 - 15% de amido de milho, por 0,5 - 1% de
10 estearato de magnésio como lubrificante; por 0,1 a 1% de sacarina sódica como edulcorante; por 0,05 a 2,5% de aroma de limão, de laranja ou de suas combinações; de 0 a 5% de crospovidona como desintegrante, e 0 a 0,05% de corante.

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SUBLINGUAL A BASE DE UM AGONISTA DO RECEPTOR CENTRAL DE BENZODIAZEPÍNICOS.

A presente invenção descreve o uso de compostos farmacêuticos em composições farmacêuticas para administração sublingual
5 incluindo, como princípio ativo dos mesmos, um agonista do receptor central dos benzodiazepínicos escolhido entre diazepam, lorazepam, bromazepam, triazolam, alprazolam, flunitrazepam, nitrazepam e maleato de midazolam em mistura com um excipiente farmacêutico composto por, pelo menos, 70%
10 do peso da formulação final contendo 40 - 45% em peso de lactose, 15- 27% em peso de sorbitol e 12 - 16% em peso de celulose.