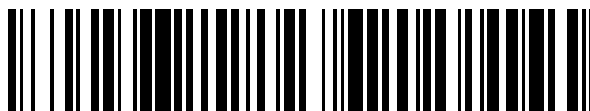


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 752**

51 Int. Cl.:

A61K 31/46 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.10.2015 PCT/US2015/053713**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2016 WO16054504**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2015 E 15847897 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 3200793**

54 Título: **Comprimidos sublinguales de disgregación rápida de sulfato de atropina, métodos para su fabricación, y métodos para su uso en el tratamiento de toxicidad aguda por organofosforados**

30 Prioridad:

02.10.2014 US 201462058722 P

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

27.03.2020

73 Titular/es:

**NOVA SOUTHEASTERN UNIVERSITY (100.0%)
College of Pharmacy 3301 College Avenue
Fort Lauderdale, CA 33314-7796, US**

72 Inventor/es:

**RAWAS-QALAJI, MUTASEM y
AODAH, ALHUSSAIN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 750 752 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

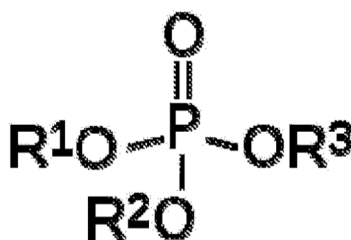
5 Comprimidos sublinguales de disgregación rápida de sulfato de atropina, métodos para su fabricación, y métodos para su uso en el tratamiento de toxicidad aguda por organofosforados

Campo de la invención

10 La invención se refiere, de manera general, a la fabricación y la evaluación de composiciones farmacéuticas, en particular, a la fabricación y la evaluación de comprimidos bucodispersables para administración sublingual y, de manera más particular, a un comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) de sulfato de atropina (AS), en una dosis sublingual para tratamiento de la exposición a organofosforados (OP) y toxicidad aguda.

15 Antecedentes

Un organofosforado (que se abrevia como "OP" u "OPs" para organofosforados) o éster de fosfato se refiere a la expresión general para ésteres de ácido fosfórico. La estructura química general sigue a continuación:



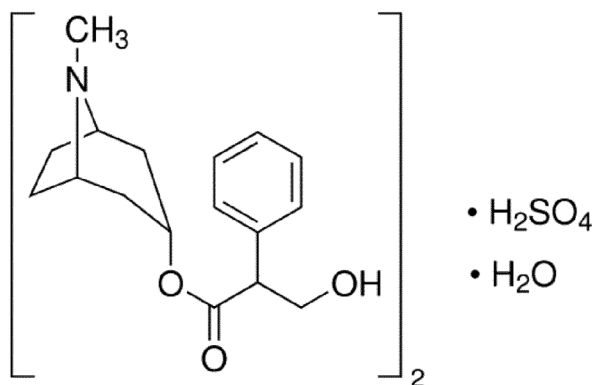
20 (entrada para "*Organophosphate*" a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 5 de septiembre, 2014). Los organofosforados constituyen un gran grupo de compuestos químicos ya que existen muchos sustitutos diferentes de ésteres de ácido fosfórico (Newmark J. *Neurology* 62:1590-1596 2004).

25 Los organofosforados son altamente tóxicos y constituyen, de este modo, la base de muchos pesticidas, insecticidas, herbicidas, y agentes nerviosos (entrada para "*Organophosphate*" a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 5 de septiembre, 2014). El envenenamiento por organofosforados surge como resultado de la exposición a organofosforados, que causa inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (que se denomina además esterasa de la acetilcolina) (entrada para "*Organophosphate Poisoning*", a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 5 de septiembre, 2014). Los organofosforados fosforilan el residuo hidroxilo de serina de la esterasa de la acetilcolina para formar un enlace covalente con la esterasa de la acetilcolina, inhibiéndola, de este modo, de manera irreversible (entrada para "*Organophosphate Poisoning*", a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 5 de septiembre, 2014 y Eddleston M. et al. *Crit Care* 8:R391-R7 2004). La esterasa de la acetilcolina resulta crítica para la función nerviosa y su inhibición conduce a la acumulación de acetilcolina en las hendiduras sinápticas entre neuronas. Esta acumulación de acetilcolina estimula el sistema nervioso autónomo, los receptores nicotínicos, y receptores muscarínicos (entrada para "*Organophosphate Poisoning*", a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 5 de septiembre, 2014 y Buckley N. et al. *J Toxicol Clin Toxicol* 32:61-68 1994). La sobreestimulación de receptores muscarínicos puede conducir a falla respiratoria y muerte (Eddleston M. et al. *Lancet* 371:597-607 2008). Se encuentra bien documentado el hecho de que la toxicidad aguda por organofosforados resulta frecuentemente fatal.

40 Existen dos fuentes de exposición a organofosforados, pesticidas y agentes nerviosos (a saber, armas químicas). Los datos epidemiológicos muestran claramente la importancia del manejo de la toxicidad por organofosforados en lo que se refiere a la reducción del número de víctimas. De acuerdo con la World Health Organization (WHO), en el informe sobre el "Impacto de OPs en la Salud", existen aproximadamente 3 millones de casos de toxicidad por organofosforados cada año, con aproximadamente 250.000 que resultan en fallecimiento. A nivel mundial, existen aproximadamente 900.000 casos de suicidio cada año; aproximadamente el 60% de estas personas se envenenan a sí mismas con organofosforados. En países de bajos ingresos que carecen de centros médicos preparados, se han registrado tasas de mortalidad más altas (Bertolote J. et al. *The Impact of Pesticides on Health: Preventing Intentional and Unintentional Deaths from Pesticide Poisoning*. En *Prevention, Pesticides and Health*. Sitio web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 2004). De acuerdo con el mismo informe, la mortalidad debido a la toxicidad de pesticidas representa el 71% de los casos en Sri Lanka, 62% en China, y 30% en la India. De manera general, los pesticidas se usan de manera excesiva en todos los países agrícolas. En los Estados Unidos solamente, se usan más de 37 tipos de pesticidas de organofosforados (*Pesticide Usage in the United States: History, Benefits, Risks, and Trends*. NC Cooperative Extension 1996; disponible del sitio web de la North Carolina State University). En los años 2011 y 2012, casi 7.000 casos de toxicidad por organofosforados se informaron de acuerdo con el Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS). (Bronstein A. et al. *Clin Toxicol* 50:911-1164 2012).

A continuación de la I Guerra Mundial, el Geneva Protocol of 1925 for the Prohibition of the Use in War of Asphyxiating, Poisonous, or Other Gases, and of Bacteriological Methods of Warfare, se firmó y entró en vigor el 8 de febrero, 1928. A pesar de que este protocolo de 1925 prohibió el uso de armas químicas en la guerra, no prohibió el desarrollo, la producción y el almacenamiento de armas químicas (Weapons of Mass Destruction: Chemical Weapons. Sitio web de United Nations Office for Disarmament Affairs). A continuación de la II Guerra Mundial, la producción y el almacenamiento se proscribió por la Chemical Weapons Convention de 1993 en entró en vigor el 29 de abril, 1997 a través de la creación de la Organization for the Prohibition of Chemical Weapons (Weapons of Mass Destruction: Chemical Weapons. Sitio web de la United Nations Office for Disarmament Affairs y Croddy E. et al. Weapons of Mass Destruction: An Encyclopedia of Worldwide Policy, Technology, and History. Santa Bárbara, CA: ABC-CLIO 2005). A pesar de estos intentos de desarme, los agentes nerviosos se usaron por primera vez en 1988 durante la Primera Guerra del Golfo entre Irak e Irán, lo que dio como resultado 40.000 muertes usando gas sarín (Newmark J. Neurology 62:1590-1596 2004). El segundo uso de agentes nerviosos que se documentó ocurrió en 1995 en un metro de Tokio mediante un grupo terrorista, que dio como resultado 13 muertes y 50 heridos (Bentur Y. et al. Clin Toxicol 44:301-306 2006). En el año 2013, el régimen de Assad usó gas sarín contra el pueblo de Siria, lo que dio como resultado 1300 muertes (Report on the Alleged Use of Chemical Weapons in the Ghouta Area of Damascus on August 21, 2013. Sitio web de las Naciones Unidas, United Nations Mission to Investigate Allegations of the Use of Chemical Weapons in the Syrian Arab Republic).

El antídoto básico, convencional en la toxicidad aguda por organofosforados es sulfato de atropina (AS). La estructura química sigue a continuación:



(entrada del catálogo de la compañía Sigma-Aldrich, al que se accede en línea el 5 de septiembre, 2014). La atropina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos de la acetilcolina e impide que la acetilcolina acumulada active los receptores. La acetilcolina constituye el principal neurotransmisor que se usa por el sistema nervioso parasimpático. De manera general, la atropina funciona al contrarrestar la actividad de glándulas que se regulan mediante el sistema nervioso parasimpático. Este efecto contrarrestante ocurre debido a que la atropina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos de acetilcolina (entrada para "Atropine" a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 4 de septiembre, 2014). El sulfato de atropina resulta capaz de inhibir el sistema nervioso parasimpático completo debido a que bloquea todos los subtipos de receptores muscarínicos. La acetilcolina acumulada resulta incapaz, de este modo, de activar los receptores muscarínicos.

A la fecha, la ruta parenteral constituye la única ruta de suministro de fármaco que se utiliza para administración de sulfato de atropina (AS). El sulfato de atropina se administra parenteralmente en hospitales a partir de una solución de AS madre; o, en algunos países, se suministra de manera intramuscular (inyección IM) usando un dispositivo de autoinyección precargado (AtroPen®, Meridian Medical Technologies, Inc.). Este dispositivo de autoinyección precargado se diseña para usarse en instalaciones militares y comunitarias (Bentur Y. et al. Clin Toxicol 44:301-306 2006). Sin embargo, el dispositivo de autoinyección precargado no se encuentra fácilmente disponible para soldados o civiles en la mayoría de los casos de toxicidad por organofosforados. Esta estrategia de manejo de toxicidad por organofosforados convencional, a saber, inyección de AS, depende del desarrollo de autoinyectores precargados de sulfato de atropina que se mezcla con tipos diferentes de oximas (grupo de medicamentos que actúan para reactivar la esterasa de la acetilcolina), tal como pralidoxima (Eddleston M. et al. Crit Care 8:R391-R7 2004; Eddleston M. et al. Lancet 371:597-607 2008). La dosis de sulfato de atropina (AS) inicial es 2 mg, cuya (dosis) se duplica luego aproximadamente cada cinco minutos hasta que los síntomas de toxicidad desaparecen (Buckley N. et al. J Toxicol Clin Toxicol 32:61-68 1994) y los signos y síntomas de atropinización se alcanzan.

El uso de plumas autoinyectables se asocia con varias desventajas. En primer lugar, el tamaño (de la pluma autoinyectable) limita el número de plumas que pueden transportarse para permitir la administración de dosis múltiples (Rawas-Qalaji M. et al. J Allergy Clin Immunol 117:398-403 2006). Además, el alto coste de las plumas autoinyectables limita su asequibilidad y, a su vez, la disponibilidad de agricultores o instalaciones de bajos ingresos en áreas de bajos ingresos que se encuentran en riesgo de toxicidad por organofosforados (Corcoran T. et al. J Aerosol Med Pulm D 26:46-55 2013). Además, la toxicidad aguda por organofosforados resulta debilitante y la situación de pánico y estrés

(cuando ocurre la toxicidad por OP) limita la capacidad de la víctima para conseguir la pluma autoinyectable lista e inyectarse a sí mismo/a sí misma de manera adecuada y efectiva. En dichas condiciones, el riesgo de fractura de la jeringa y/o de ocurrencia de un error de administración es alto (Newmark J. *Neurology* 62:1590-1596 2004; Bentur Y. et al. *Clin Toxicol* 44:301-306 2006; Rawas-Qalaji M. et al. *J Allergy Clin Immun* 117:398-403 2006; Hague J. et al. *Mil Med* 169:389-391 2004).

Estos hechos y desventajas condujeron a los inventores inmediatos a considerar enfoques alternativos potenciales para el tratamiento de toxicidad por organofosforados, tales como nuevas formulaciones para fármacos que pueden administrarse mediante la ruta de suministro oral o sublingual.

La ruta de administración sublingual constituye una alternativa prometedora para la administración de sulfato de atropina (AS). Los comprimidos que se dispersan o disuelven rápidamente en la boca del paciente sin el uso de agua resultan convenientes para los ancianos, niños pequeños pacientes con dificultades para deglutir, y en situaciones donde no se dispone de agua. Estos comprimidos pueden administrarse de manera rápida y efectiva, y, resultan (estos comprimidos), de este modo, particularmente valiosos en situaciones de emergencia tales como anafilaxis y toxicidad por organofosforados. Para estas formulaciones especialmente diseñadas, el pequeño volumen de saliva que se encuentra disponible resulta suficiente para dispersar o disolver un comprimido en la cavidad oral. El fármaco que se libera a partir de estos comprimidos puede absorberse de manera parcial o completa en la circulación sistémica a partir de la mucosa bucal o cavidad sublingual, o puede deglutirse como una solución para absorberse a partir del tracto gastrointestinal.

La ruta sublingual produce normalmente un inicio de acción más rápido en comparación con los comprimidos tradicionales que se administran oralmente y la porción que se absorbe a través de los vasos sanguíneos sublinguales evita los procesos metabólicos hepáticos de primer paso (Birudaraj R. et al. *J Pharm Sci* 94:70-78 2005; Motwani J. et al. *Clin Pharmacokinet* 21(2): 83-94 1991; Ishikawa T. *Chem Pharm Bull* 49: 230-232 2001; Price T. et al. *Obstet Gynecol* 89: 340-345 1997; Kroboth P. et al. *J Clin Psychopharmacol* 15(4): 259-262 1995; Cunningham F. et al. *J Clin Anesth* 6: 430-433 1994; Scavone J. et al. *Eur J Clin Pharmacol* 42: 439-443 1992; Spenard J. et al. *Biopharm Drug Dispos* 9: 457-464 1988).

Asimismo, debido a la alta vascularidad bucal y sublingual, los fármacos que se suministran por vía bucal o sublingual pueden obtener acceso directo a la circulación sistémica y no se someten a metabolismo hepático de primer paso. De manera adicional, los agentes terapéuticos que se administran mediante la ruta bucal o sublingual no se exponen al ambiente ácido del tracto gastrointestinal (Mitra A. et al. *Encyclopedia of Pharm Tech* 2081-2095 2002). Además, las mucosas bucales y sublinguales tienen actividad enzimática baja con respecto a las rutas nasales y rectales. De este modo, el potencial para inactivación de fármacos debido a la degradación bioquímica es menos rápido y exhaustivo en comparación con otras rutas de administración (de Varies et al. *Crit Rev Ther Drug Carr Syst.* 8: 271-303 1991).

Las mucosas bucales y sublinguales son además altamente accesibles, lo que permite el uso de comprimidos sin dolor, que se administran fácilmente, se retiran fácilmente, y se dirigen fácilmente. Debido a que la cavidad oral consiste en un par de mucosas bucales, los comprimidos, tales como comprimidos de disgregación rápida, pueden aplicarse en diversos sitios ya sea en la misma mucosa o, de manera alternativa, en la mucosa bucal izquierda o derecha (Mitra A. et al. *Encyclopedia of Pharm Tech* 2081-2095 2002). De manera adicional, las rutas bucales y sublinguales podrían resultar útiles para la administración de fármacos a pacientes inconscientes, pacientes que sufren un ataque anafiláctico, o pacientes que sufren de los efectos de toxicidad aguda por organofosforados.

Considerando los altos números de heridas y fatalidades que resultan de la toxicidad por organofosforados, existe un gran interés y demanda en la comunidad científica en cuanto a encontrar un tratamiento mejor para la toxicidad por organofosforados, en particular, la toxicidad aguda por organofosforados (Dolgin E. *Nat Med* 19:1194-1195 2013 y RamaRao G. et al. *BMC Neuroscience* 15:47 2014).

El sulfato de atropina constituye un medicamento importante en los sistemas de salud a nivel mundial para el manejo de toxicidad por organofosforados. Resultaría muy ventajoso el contar con un suministro de fármaco de sulfato de atropina sublingual no invasivo para el tratamiento de toxicidad aguda por organofosforados como una forma de dosis alternativa potencial, agradable para el paciente, conveniente, y rentable.

Raipal et al, *American Journal of Emergency Medicine* (2010) 28, 143-150, se refiere a estudios clínicos y de biodisponibilidad de sulfato de atropina que se administra de manera sublingual mediante inyección.

Bredford et al., *Academic Emergency Medicine* 10(3), 2003, 286-288, se refiere al tratamiento oral de envenenamiento por organofosforados en ratones.

Sumario de la invención

El uso exhaustivo de organofosforados (OPs) a nivel mundial, como pesticidas y agentes nerviosos, ha dado como resultado millones de heridas y fatalidades debido a la toxicidad por organofosforados. El antídoto actual para la toxicidad por organofosforados consiste en una dosis de 2 mg de sulfato de atropina (AS) que se suministra mediante

inyección intramuscular (IM). Esta dosis se administra parenteralmente en hospitales a partir de una solución de AS madre o se suministra usando una pluma autoinyectable precargada. Esta dosis inicial de 2 mg de AS se repite mediante la duplicación de la cantidad de dosis inicial cada aproximadamente cinco minutos hasta que los síntomas de toxicidad desaparecen o se alcanza un nivel tóxico de AS. A la fecha, la administración parenteral mediante inyección constituye la única ruta que se utiliza para suministro de AS en el tratamiento de toxicidad por organofosforados.

Existen muchas desventajas que se asocian con el suministro de sulfato de atropina (AS) mediante inyección. En primer lugar, el gran tamaño de la jeringa/pluma autoinyectable limita el número de dosis que pueden transportarse de manera conveniente (en particular con respecto a soldados y agricultores). Si el número de dosis disponibles se limita, el tratamiento podría resultar insuficiente para eliminación completa de síntomas de toxicidad. De manera adicional, debido al alto coste, los autoinyectores precargados no se encuentran disponibles de manera general en áreas de bajos ingresos. Además, la toxicidad aguda por organofosforados resulta debilitante y la situación de pánico y estrés (cuando ocurre la toxicidad por OP) limita la capacidad de la víctima para conseguir la pluma autoinyectable listo e inyectarse a sí mismo/a sí misma de manera adecuada y efectiva. En dichas condiciones, el riesgo de fractura de la jeringa y/o ocurrencia de un error de administración es alto. Por lo tanto, en base a estas desventajas, la administración exitosa de sulfato de atropina (AS) en la toxicidad por organofosforados requiere de un entorno de atención médica, de manera general.

La invención inmediata evita los problemas que se mencionan con anterioridad a proporcionar sulfato de atropina (AS) en una forma de comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) según se define en las reivindicaciones 1 a 5. Este RDST de AS se formuló y se fabricó mediante los inventores inmediatos como respuesta a la necesidad de una forma de dosis alternativa para sulfato de atropina en el tratamiento de la toxicidad por organofosforados. Ellos realizaron varias pruebas de control de calidad para asegurar la liberación de fármacos rápida y completa y sometieron a prueba *in vitro* la difusión de sulfato de atropina a partir de RDSTs.

La formulación del RDST de AS demostró ser exitosa. Los RDSTs de AS se dispersaron y disolvieron en < 30 segundos y 60 segundos, respectivamente, pero sin comprometer la dureza para pasar la prueba de friabilidad de la USP. Además, la difusión de sulfato de atropina a partir de RDSTs resultó similar a su difusión a partir de la formulación de solución de la misma concentración. De este modo, los RDSTs de AS tienen buen potencial como una forma de dosis efectiva alternativa para el manejo de toxicidad de organofosforados.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye sulfato de atropina (AS). En otro aspecto, la invención proporciona un comprimido terapéutico que incluye sulfato de atropina (AS) según se define en las reivindicaciones. En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye sulfato de atropina (AS) y se formula para disgregación rápida en la administración sublingual según se define en las reivindicaciones.

Según se describe en la presente, los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (ODTs) se distinguen de comprimidos sublinguales convencionales, pastillas, o comprimidos bucales por la capacidad de los ODTs para disolverse y/o dispersarse de manera completa y rápida en menos de aproximadamente un minuto en la boca. Estos comprimidos se describen en la presente como "comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs)" que se formulan para disgregación. El término "aproximadamente" en este contexto se refiere a los tiempos cercanos o próximos a un minuto y abarca los tiempos en los que los RDSTs pueden disolverse y alcanzar de manera todavía razonable la función que se describe de disolverse de manera completa y rápida y/o dispersarse de manera rápida en menos de aproximadamente un minuto en la boca.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye sulfato de atropina (AS) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y se formula para disgregación rápida en la administración sublingual según se define en las reivindicaciones.

La frase "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia inactiva y no tóxica que se usa en asociación con una sustancia activa, a saber, en esta invención, sulfato de atropina, especialmente para asistir en la aplicación/suministro de la sustancia activa. Ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables son diluyentes, aglutinantes, disgregantes, superdisgregantes, saborizantes, cargas, y lubricantes. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener más de una función, un ejemplo no limitante de una carga puede ser además un disgregante. De manera adicional, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden denominarse además como ingredientes no medicinales (NMI) o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En la composición que se describe en la presente los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen cargas, superdisgregantes, y/o lubricantes.

Una carga agrega volumen y/o masa a una composición para facilitar la formulación de dosis precisa y para "cargar" el tamaño de manera tal que la composición resulta práctica para producir y de uso conveniente para el consumidor (entrada para "Excipient" sección 1.5 "Fillers" a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 23 de septiembre, 2014). Un ejemplo no limitante de una carga es celulosa microcristalina.

Un disgregante es una sustancia o mezcla de sustancias que se agregan a una formulación de fármaco que facilita la rotura o disgregación de un comprimido o contenido de cápsula en piezas más pequeñas que se disuelven de manera más rápida en comparación con ante la ausencia de disgregantes. Un superdisgregante aumenta la eficiencia de disgregación mediante la reducción del tiempo de disgregación que a su vez mejora la tasa de disolución del fármaco. Véase Mangal, M. et al. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science Research 2(2):26-35 2012 para una revisión de disgregantes y superdisgregantes. Un ejemplo no limitante de un superdisgregante es hidroxipropilcelulosa. La hidroxipropilcelulosa puede sustituirse en bajo grado.

Un lubricante es una sustancia que impide que los ingredientes de una formulación de fármaco se aglutinen en conjunto y se peguen a los punzones y las matrices de los comprimidos. Los lubricantes aseguran además que la formación y expulsión del comprimido puedan ocurrir con baja fricción entre la pared sólida y de matriz (entrada para "Excipient" sección 1.8 "Lubricants" a la que se accede del sitio web de Wikipedia el 23 de septiembre, 2014). Un ejemplo no limitante de un lubricante es estearato de magnesio.

La invención abarca además una composición farmacéutica según se define anteriormente que tiene una formulación que incluye de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de sulfato de atropina, de aproximadamente 20 a aproximadamente 95% en peso de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso de hidroxipropilcelulosa, y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3% en peso de estearato de magnesio. La hidroxipropilcelulosa puede sustituirse en bajo grado.

En las dos realizaciones inmediatamente precedentes, el término "aproximadamente" se refiere de manera cercana o próxima a las cantidades que se divulgan y abarca cantidades en las que la composición puede formularse con y alcanzar de manera todavía razonable la función que se describe de disolverse de manera completa y rápida y/o disgregarse de manera rápida en menos de aproximadamente un minuto en la boca. Se proporciona un método para fabricación de comprimidos de sulfato de atropina (AS) que se formulan para disgregación rápida en la administración bucal o sublingual. El método de fabricación incluye pesar sulfato de atropina y excipientes farmacéuticamente aceptables; cribar el sulfato de atropina y los excipientes farmacéuticamente aceptables; combinar y mezclar el sulfato de atropina y los excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una formulación que puede comprimirse directamente; y comprimir la formulación directamente para formar comprimidos de sulfato de atropina. La formulación puede comprimirse directamente usando punzones y matrices cóncavas.

El método de fabricación para comprimidos de sulfato de atropina que se formulan para disgregación rápida en la administración sublingual abarca una realización en la que la carga es celulosa microcristalina, el superdisgregante es hidroxipropilcelulosa (puede sustituirse en bajo grado) y el lubricante es estearato de magnesio. En esta realización la combinación y la mezcla de sulfato de atropina y excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una formulación que puede comprimirse de manera directa incluye las etapas de: a) combinar el sulfato de atropina con la celulosa microcristalina y mezclar para formar una mezcla; b) agregar dos tercios de la hidroxipropilcelulosa a la mezcla que se forma en la etapa a) y mezclar durante aproximadamente cuatro minutos para formar una mezcla; c) mezclar el estearato de magnesio y el tercio restante de la hidroxipropilcelulosa para formar una segunda mezcla; y d) agregar la segunda mezcla a la mezcla que se forma en la etapa b) y mezclar durante aproximadamente treinta segundos. Este método alcanza ambos posicionamientos interno y externo del superdisgregante.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar síntomas de exposición a organofosforados (OPs) en un sujeto que necesita de este. La exposición prolongada o exposición a cantidades excesivas de OPs puede dar como resultado una toxicidad aguda, severa por organofosforados. El término "sujeto" incluye cualquier ser humano o animal que exhibe síntomas de exposición a organofosforados (OPs) y que necesita, de este modo, el tratamiento de los síntomas. El término "paciente" se usa además en la presente para hacer referencia al sujeto. Un sujeto podría exponerse a organofosforados a través de pesticidas o agentes nerviosos. De manera adicional a la exposición accidental, la exposición puede ser prevista. Se han documentado numerosos suicidios por toxicidad a organofosforados.

Los organofosforados inhiben la esterasa de la acetilcolina, de manera tal que la acetilcolina se acumula en las sinapsis nerviosas y uniones neuromusculares. Esta acumulación de acetilcolina estimula/activa los receptores muscarínicos y los receptores nicotínicos para estimular el sistema nervioso central (CNS). De este modo, un paciente (sujeto) que se expone a organofosforados puede exhibir cualquier síntoma que resulta a partir de actividad de acetilcolina excesiva. La presentación de exposición/envenenamiento por organofosforados depende de si la exposición/envenenamiento es leve, moderada, o severa. Los síntomas que acompañan la exposición/envenenamiento leve incluyen pupilas pequeñas o puntiformes, dolor, visión borrosa, ojos llorosos, goteo nasal, saliva excesiva, ojos vidriosos, dolor de cabeza, náuseas, debilidad muscular leve, espasmos musculares localizados y/o agitación leve. Los síntomas que acompañan la exposición/envenenamiento moderado incluyen pupilas puntiformes, inyección conjuntival, mareos, desorientación, tos, sibilancias, estornudos, babeo, exceso de flema, broncorrea, broncoespasmo, dificultad para respirar, espasmos musculares marcados, temblores, fatiga, debilidad muscular, vómitos, diarrea y/o micción. Los síntomas que acompañan la exposición/envenenamiento severo incluyen pupilas puntiformes, confusión, agitación, convulsiones, secreciones excesivas copiosas, arritmias cardíacas, depresión respiratoria, paro respiratorio y/o coma. La exposición/envenenamiento severo tiene frecuentemente

consecuencias fatales. Véase el artículo "*Organophosphate Poisoning*" " al que se accede del sitio web Paciente el 24 de septiembre, 2014.

5 El método de tratamiento abarca la provisión de una composición que incluye sulfato de atropina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y la administración de la composición al sujeto. La composición provista se formula para disgregación rápida en la administración sublingual. En este método, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen cargas, superdisgregantes, y/o lubricantes. Un ejemplo específico, aunque no limitante, incluye celulosa microcristalina como una carga, hidroxipropilcelulosa como un superdisgregante, y estearato de magnesio como un lubricante. La hidroxipropilcelulosa puede sustituirse en bajo grado.

10 El método puede abarcar además la administración de composiciones adicionales para tratar síntomas de exposición/toxicidad/envenenamiento por organofosforados de manera concomitante con los comprimidos sublinguales de disgregación rápida de sulfato de atropina (AS RDSTs). Un ejemplo no limitante de una composición como tal es un reactivador de colinesterasa. Un ejemplo específico, aunque no limitante, de un reactivador de colinesterasa es cloruro de pralidoxima.

15 La frase "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de una composición que se necesita para alcanzar la función de la composición prevista.

20 La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de una composición que se requiere para alcanzar la función conveniente, a saber, el tratamiento de los síntomas de exposición a organofosforados.

25 La invención abarca además comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) de sulfato de atropina (AS) que se producen por cualquiera de los métodos de fabricación y/o etapas de fabricación que se describen en la presente.

30 Otros objetivos y ventajas de esta invención se volverán aparentes a partir de la siguiente descripción que se toma en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que se establecen, a modo de ilustración y ejemplo, determinadas realizaciones de esta invención. Los dibujos constituyen una parte de esta memoria e incluyen realizaciones de ejemplo de la presente invención e ilustran diversos objetos y características de esta.

Breve descripción de los dibujos

35 Un entendimiento más completo de la presente invención puede obtenerse haciendo referencia a los dibujos adjuntos cuando se los considera en conjunto con la descripción posterior que se detalla. Las realizaciones que se ilustran en los dibujos se dirigen solo a ejemplificar la invención y no deberían interpretarse como limitantes de la invención con respecto a las realizaciones que se ilustran.

40 La Fig. 1 es una ilustración esquemática del aparato de disgregación que se usa para llevar a cabo la prueba de disgregación en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs).

45 Las Figs. 2A-C son imágenes de la prueba de humectación en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida: La Fig. 2A es una imagen de un comprimido seco antes de comenzar la prueba; la Fig. 2B es una imagen del comprimido que se coloca en una toalla de papel húmeda durante la prueba; y la Fig. 2C es una imagen del comprimido húmedo después de completar la prueba.

50 Las Figs. 3A-B son imágenes de la prueba de absorción de agua en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida: la Fig. 3A muestra una imagen de un comprimido seco que se coloca en un plato de prueba antes de comenzar la prueba y la Fig. 3B muestra una imagen de un comprimido que se satura de agua después de completar la prueba.

55 La Fig. 4 es un gráfico que representa resultados de los estudios de difusión *in vitro* en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida. El gráfico muestra el sulfato de atropina acumulado (AS) que se difunde por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) (n=4). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

60 La Fig. 5 es un gráfico que representa también resultados de los estudios de difusión *in vitro* en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida. El gráfico muestra el porcentaje (%) del sulfato de atropina (AS) que se difunde versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) (n=4). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

65 La Fig. 6 es un gráfico que representa resultados de los estudios de difusión *ex vivo* en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida. El gráfico muestra el sulfato de atropina acumulado (AS) que se difunde por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) (n=4). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

La Fig. 7 es un gráfico que representa también resultados de los estudios de difusión *ex vivo* en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida. El gráfico muestra el porcentaje (%) de sulfato de atropina (AS) que se difunde versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) (n=4). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

Descripción detallada de la invención

Con el fin de promocionar un entendimiento de los principios de la invención, se hará referencia ahora a las realizaciones que se ilustran en la presente y se usará lenguaje específico para describir esta. Se entenderá, sin embargo, que no se prevé limitación alguna del alcance de la invención de esta manera. Cualquiera de las alteraciones y modificación adicional en las composiciones, formulaciones, y métodos que se describen y cualquier otra aplicación de los principios de la invención según se describen en la presente, se contemplan como ocurrirían normalmente por una persona experta en la técnica a la que la invención se refiere.

El uso mundial de organofosforados (OPs), como pesticidas y agentes nerviosos, se ha informado como causante de 3 millones de casos de toxicidad por año. De acuerdo con los American Association of Poison Control Centers, casi 7.000 casos de toxicidad se informaron en los dos últimos años en los Estados Unidos por sí solos debido al uso de organofosforados como pesticidas. El antídoto que se recomienda para toxicidad por organofosforados es una inyección de 2 mg de sulfato de atropina (AS). Debido a los efectos secundarios y limitaciones de administración de las inyecciones por fuera principalmente de las configuraciones para el cuidado de la salud, una forma de dosis de sulfato de atropina alternativa fácil de usar resultaría más beneficiosa.

Como respuesta a la necesidad de una forma de dosis alternativa para sulfato de atropina, los inventores inmediatos formularon y fabricaron una fórmula de ejemplo para comprimidos sublinguales de disgregación o disolución rápida (RDSTs) de sulfato de atropina (AS). Ellos realizaron varias pruebas de calidad para asegurar la liberación de fármaco rápida y completa y probar la difusión de sulfato de atropina a partir de los AS RDSTs *in vitro*. Estos experimentos y resultados se describen a continuación en la presente.

Formulación

Composición del polvo

Se fabricaron lotes de seis comprimidos de comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) mediante compresión directa y se evaluaron con respecto al control de calidad. Los lotes primero y segundo se usaron para fabricar comprimidos de 150 mg de peso y contenido de 0 mg de sulfato de atropina (AS) (B0), como placebo, y de 2 mg de AS (B1). Los lotes del tercero al sexto se usaron para fabricar comprimidos de 50 mg de peso y contenido de 0 mg (B2), como placebo, de 2 mg (B3), de 4 mg (B4), y de 8 mg (B5) de sulfato de atropina (AS). Estas formulaciones se muestran a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1: Comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) de sulfato de atropina (AS)

Formulaciones:								
Nro.	Ingrediente	Función	B0	B1	B2	B3	B4	B5
1	Sulfato de atropina	API	0,00 (0%)	2,00 (1,33%)	0,00 (0%)	2,00 (4%)	4,00 (8%)	8,00 (16%)
2	Celulosa microcristalina (Ceolus® PH-301)	Carga	133,65 (89,1%)	130,50 (87%)	44,55 (89,1%)	42,75 (85,5%)	40,95 (81,9%)	37,35 (74,4%)
3	Hidroxipropilcelulosa que se sustituye en bajo grado (L-HPC, LH-11®)	Agente superdisgregante	14,85 (9,9%)	14,50 (9,7%)	4,95 (9,9%)	4,75 (9,5%)	4,55 (9,1%)	4,15 (8,3%)
4	Estearato de magnesio	Lubricante	1,5 (0,5%)	3,00 (2%)	0,50 (1,0%)	0,50 (1%)	0,50 (1%)	0,50 (1%)
	Peso total del comprimido		150 (100%)	150,0 (100%)	50,0 (100%)	50,0 (100%)	50,0 (100%)	50,0 (100%)

Mezcla de polvo y cribado

5 Todos los polvos se criban antes de la mezcla usando número de criba 230 (63 µm). En primer lugar, el sulfato de atropina se mezcló con celulosa microcristalina (Asahi Kasei Chemicals Corporation, Tokio, Japón) mediante un método geométrico manual.

10 El procedimiento de mezcla se optimizó luego para alcanzar ambos posicionamientos interno y externo del superdisgregante; a saber, hidroxipropilcelulosa que se sustituye en bajo grado. En el método de posicionamiento interno y externo, el superdisgregante se divide en dos porciones. Una porción se agrega antes de la formación de gránulos (interna) y la porción restante se agrega a los gránulos (externa) con mezcla antes de la compresión. Cuando se usan ambos métodos interno y externo, la porción de superdisgregante extragranular rompe el comprimido en gránulos y los gránulos se disgregan de manera adicional para liberar la sustancia activa mediante la porción disgregante intragranular (Kumar G. et al. *Journal of Global Pharma Technology* 4(02):1-12 2012 y Rawas-Qalaji et al. *AAPS PharmSciTech* 7:E41 2006).

20 Dos tercios de la hidroxipropilcelulosa que se sustituye en bajo grado (Shin-Etsu Chemical Company, Tokio, Japón) se mezcló con la mezcla en polvo de sulfato de atropina y celulosa microcristalina usando una mezcla tridimensional (Inversina, Bioengineering AG, Wald, Suiza) durante cuatro minutos. El estearato de magnesio y el tercio restante de la hidroxipropilcelulosa que se sustituye en bajo grado se mezcló de manera manual y se agregó luego a la mezcla de sulfato de atropina, celulosa microcristalina, e hidroxipropilcelulosa que se sustituye en bajo grado para mezclarse durante treinta segundos adicionales.

Compresión directa

25 La mezcla se comprimió luego en comprimidos mediante compresión directa. En compresión directa, un agente activo, a saber, un fármaco, se mezcla con una diversidad de excipientes, que se lubrican y se comprimen (Kumar G. et al. *Journal of Global Pharma Technology* 4(02):1-12 2012). Para comprimidos de 150 mg de peso, se usaron punzones y matrices cóncavas de 5"/16" y para comprimidos de 50 mg de peso, se usaron punzones y matrices cóncavas de 3"/16" (Natoli Engineering Company, Inc. Saint Charles, MO).

Pruebas de control de calidad

35 Los comprimidos sublinguales de disgregación rápida que se fabrican se evaluaron en cuanto a uniformidad de contenido (CU), variación de peso (WV), y friabilidad usando las pruebas y límites convencionales de la United States Pharmacopeia (USP). Debido a una falta de una prueba de la USP precisa que pueda discriminar pequeñas diferencias entre los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs), la disgregación y disolución de comprimidos se evaluaron usando aparatos (y procedimientos) que se desarrollaron por los inventores inmediatos que son capaces de detectar pequeñas diferencias entre comprimidos. El tiempo de humectación (WT) y la absorción de agua (WU) de los comprimidos se evaluaron también usando procedimientos que se modificaron por los inventores inmediatos. Véase Shukla, D. et al. *Sci Pharma* 77:327-341 2009 para una perspectiva general de las técnicas de evaluación para comprimidos que se disuelven en boca.

Pruebas de uniformidad de contenido y variación de peso

45 De acuerdo con la USP, la prueba de uniformidad de contenido se lleva a cabo para comprimidos que contienen menos de 25 mg o menos del 25% del material activo y se encuentran entre el 90-110% de la cantidad etiquetada (USB/NF. Official Monograph: Atropine Sulfate Tablet. En: United States Pharmacopeia. 37/32 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2014, páginas 1878-1879). Ambas pruebas de uniformidad de contenido y variación de peso se realizaron de acuerdo con las convenciones de la USP para todas las formulaciones de AS RDST. El contenido de comprimidos se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando los procedimientos convencionales de la USP para análisis de inyección de sulfato de atropina (AS) (USB/NF. Physical Tests: <905> Uniformity of Dosage Units. En: United States Pharmacopeia 37/32 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2014, páginas 491-494).

Pruebas de fuerza de rotura y friabilidad

60 Los AS RDSTs se evaluaron (fuerza de rotura) de acuerdo con las pautas de la USP (USP/NF. General Chapters: <1217> Tablet Breaking Force. En: United States Pharmacopeia. 37/32 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2014, páginas 1146-1148) usando Hardness Tester LIH-3 (Vanguard, Spring, TX).

65 Además, de acuerdo con la prueba de friabilidad convencional de la USP (USP/NF. General Chapters: <1216> Tablet Friability. En: United States Pharmacopeia. 37/32 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2014, páginas 1145-1146), sesenta y cinco comprimidos que pesaron 6,5 g se evaluaron usando el Evaluador de friabilidad de la USP (Pharma Test Apparatebau, GmbH, Hainburg, Alemania).

Prueba de disgregación

5 La prueba de disgregación es una de las pruebas convencionales de la USP. Sin embargo, la prueba convencional de la USP oficial actual no resulta capaz de discriminar entre pequeñas diferencias de formulación. De este modo, los inventores inmediatos desarrollaron su propia prueba de disgregación para los AS RDSTs.

Aparatos

10 El aparato de disgregación que se usa para llevar a cabo la prueba de disgregación en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) se ilustra de manera esquemática en la Fig. 1 e incluye un motor 10 con un eje 12 giratorio, una cesta 14 redonda de acero inoxidable, una malla de alambre de acero inoxidable en la base (parte inferior) y a la altura (paredes) de la cesta, un recipiente 16 de cristal que contiene fluido 18 calentado, y un baño 20 de agua equipado con un termostato 22. Las dimensiones no limitantes de ejemplo para la prueba de configuran a continuación. El eje giratorio tiene una tasa de velocidad de 40 ± 10 rpm, un diámetro de 8 ± 2 mm, y una longitud de 15 220 ± 20 mm. La cesta redonda de acero inoxidable tiene un diámetro de $38,5 \pm 1$ mm, una altura de 23 ± 2 mm, y una costura soldada. La malla de alambre de acero inoxidable en la parte inferior (base) de la cesta se conecta con el eje giratorio en su centro y tiene aberturas de 0,36-0,44 mm y un diámetro de alambre de 0,22-0,31 mm. El recipiente de cristal tiene un diámetro de 70 ± 10 mm, una altura de 90 ± 10 mm, y un volumen de 350 ml. En uso, el recipiente de cristal contiene 150 ± 5 ml de un fluido calentado adecuado; a saber, agua a una temperatura de 37 ± 2 °C. El nivel del fluido en el baño de agua tiene una altura de aproximadamente 100 mm. En uso, la cesta se sumerge parcialmente en el fluido calentado a una profundidad de aproximadamente 10 ± 2 mm y la cesta se gira luego para facilitar la disgregación del comprimido.

Procedimiento de prueba de ejemplo

- 25
1. Sumergir la cesta de acero inoxidable a una profundidad de 10 mm en el fluido calentado.
 2. Girar la cesta a una velocidad de 40 rpm.
 - 30 3. Seleccionar seis comprimidos al azar para someter a prueba.
 4. Dejar caer un comprimido (una unidad de dosis) a la vez en la cesta giratoria.
 5. Registrar el tiempo que se requiere (en segundos) para disgregación completa del comprimido.

35 Se seleccionan seis comprimidos para someter a prueba en base al número de comprimidos similar que se usa en la prueba de disgregación convencional oficial de la USP. El aparato puede incluir de manera adicional una parada incorporada que inicia y se detiene de manera automática a través de la conexión a un sensor adjunto. Los tiempos pueden registrarse además usando un cronómetro manual.

40 La disgregación no implica necesariamente la solución completa del comprimido. De acuerdo con las convenciones de la USP, la disgregación completa se define como ese estado en el que cualquier residuo del comprimido, a excepción de fragmentos de ingredientes insolubles y/o recubrimiento, que permanecen en la malla de alambre constituye una masa suave que tiene un núcleo firme no palpable (U.S. Pharmacopeia, General Chapter 701 "Disintegration" al que se accede de internet el 17 de septiembre, 2014).

Tiempo de humectación (WT)

50 El tiempo de humectación del comprimido se midió de acuerdo con una prueba de humectación de la USP no modificada con anterioridad (WT) que se diseña para simular el volumen de fluido bajo y el movimiento estático disponibles en la cavidad oral y para discriminar mejor entre pequeñas diferencias en la formulación en la presencia de volumen de fluido limitado (Rawas-Qalaji M. et al. Drug Dev Ind Pharm 33:523-530 2007; Rawas-Qalaji M. et al. AAPS PharmSciTech 7:E41 2006).

55 Seis comprimidos se seleccionaron al azar y se sometieron a prueba. Un comprimido se colocó en papel de seda de doble pliegue en un plato que tiene 6 ml de agua. El tiempo para humectación completa del comprimido se registra como el tiempo de humectación (Shukla, D. et al. Sci Pharm 77:327-341 2009). La prueba de humectación se ilustra en las Figs. 2A-C: la Fig. 2A es una imagen de un comprimido seco antes de comenzar la prueba; la Fig. 2B es una imagen del comprimido que se coloca en una toalla de papel húmeda durante la prueba; y la Fig. 2C es una imagen del comprimido húmedo después de completar la prueba.

La prueba de disolución

65 La disolución de los comprimidos se midió de acuerdo con la prueba de disolución de la USP no modificada con anterioridad que se diseña para simular el volumen de fluido bajo y el movimiento estático disponibles en la cavidad oral y para discriminar mejor entre pequeñas diferencias en la formulación en la presencia de volumen de fluido limitado (Rachid O. et al. AAPS PharmSciTech 12:544-552 2011).

La prueba de disolución es un medio para identificar y probar la disponibilidad de materiales de fármacos activos en su forma suministrada. Una prueba de disolución simula la disponibilidad de sustancia activa y permite la predicción del tiempo para liberación completa del material a partir de la forma de dosis (Tablet Dissolution en la sección “Analytical Products” a la que se accede del sitio web de Pharma Test el 17 de septiembre, 2014).

Seis comprimidos se seleccionaron al azar y se sometieron a prueba. El fármaco que se liberó y se disolvió de cada comprimido después de 60 segundos se analizó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) usando el procedimiento convencional de la USP para analizar inyecciones de sulfato de atropina (AS) (USP/NF. Official Monograph: Atropine Sulfate Injection. En: United States Pharmacopeia. 37/32 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2014, páginas 1875-1876).

Prueba de absorción de agua (WU)

La absorción de agua se midió con el fin de evaluar la capacidad del comprimido para absorber y retener agua para expandir y disolver el sulfato de atropina (AS) en el comprimido. El volumen de agua que se absorbe por cada comprimido se midió al pesar el comprimido antes y después del agregado de gotitas de agua. Para evaluar los comprimidos, el agua se agregó gota a gota, usando una pipeta de cristal, en la parte superior de un comprimido que se pesa previamente que se coloca en una balanza analítica (d=0,01 mg) hasta que el agua comienza a exudar por fuera del comprimido debido a que el comprimido no puede retener más agua. La prueba de absorción de agua se ilustra en las Figs. 3A-B: la Fig. 3A muestra una imagen de un comprimido seco que se coloca en un plato de prueba antes de comenzar la prueba y la Fig. 3B muestra una imagen de un comprimido que se satura de agua después de completar la prueba. El porcentaje de absorción de agua se determinó usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de absorción de agua} = (\text{peso de comprimido húmedo} - \text{peso de comprimido seco}) \times 100 / \text{peso de comprimido seco}.$$

Los datos resultantes que se obtienen de las pruebas de control de calidad de AS RDSTs que se fabrican se tabulan a continuación:

Tabla 2: Pruebas de control de calidad de comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) de sulfato de atropina (AS): Comprimido de placebo de 150 mg de peso (B0); comprimido de 2 mg de AS de 150 mg de peso (B1); comprimido de placebo de 50 mg de peso (B2); comprimido de 2 mg de AS de peso 50 mg (B3); comprimido de 4 mg de AS de 50 mg de peso (B4); y comprimido de 8 mg de AS de 50 mg de peso (B5):

Comprimido	B0	B1	B2	B3	B4	B5
Diámetro	7,95 ± 0.0	7,95 ± 0,0	4,77 ± 0,006	4,77 ± 0,004	4,76 ± 0,005	4,76 ± 0,004
Uniformidad de contenido (%)	N/A	101 ± 5,6	N/A	98,06 ± 2,2	93,17 ± 2,1	99,96 ± 1,5
Fuerza de rotura (KF)	2,94 ± 0,14	2,7 ± 0,19	3,18 ± 0,56	3,28 ± 0,45	2,78 ± 0,12	1,45 ± 0,05
Friabilidad (% de pérdida)	0%	0,70%	0%	0,32%	0,14%	0,09%
Tiempo de disgregación (seg)	25,19 ± 0,39	20,67 ± 1,15	15,92 ± 0,92	14,52 ± 1,58	12,14 ± 2,12	13,93 ± 1,29
Fármaco disuelto (%)§	N/A	87,8% ± 10	N/A	98,07 ± 4,08	100,0% ± 4,7	88,48 ± 14
Tiempo de humectación (seg)	14,76 ± 4,05	7,56 ± 0,7	7,4 ± 0,2	7,2 ± 0,35	16,7 ± 0,8	11 ± 0,9
Absorción de agua (%)	330,3 ± 10,7	296,19 ± 2,8	272,2 ± 13,3	292,6 ± 7,5	275,4 ± 4,3	230 ± 12

* Resultados se presentan como media ± DE

§ Disolución de fármaco se midió durante 60 segundos

En un ejemplo adicional, seis lotes de comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) que contienen 0 mg (placebo), 2 mg y 4 mg de sulfato de atropina (AS) se fabricaron mediante compresión directa. Los pesos de los comprimidos fueron 150 mg o 50 mg para el placebo y comprimidos de 2 mg de AS. La formulación incluyó celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa que se sustituye en bajo grado, estearato de magnesio, y AS. Los polvos precibados (malla nro. 230) se mezclaron en mezcladora de tres dimensiones y se comprimieron usando punzones y matrices con bisel de 5/16" o 3/16". Se usaron pruebas de control de calidad incluyendo pruebas de friabilidad de la USP, variación de peso (WV), e uniformidad de contenido (CU); y pruebas de disgregación distinta con respecto a la de la USP, tiempo de humectación (WT), absorción de agua (WU), y disolución para todos los lotes que se formularon (Tabla 2).

Estudios de difusión

15 Difusión de sulfato de atropina *in vivo* y *ex vivo*

La evaluación de la difusión de sulfato de atropina (AS) *in vitro* e *ex vivo* a partir de los AS RDSTs se realizaron usando celdas de Franz con camisa vertical estática con un OD de 20 mm y un volumen de contenedor de 20 ± 1 ml (PermeGear Inc. Hellertown, PA). Para los estudios *in vitro*, se usó una membrana de diálisis de celulosa, 7 Spectra/Por® con un 1000 Dalton MWCO (Spectrum Laboratories Inc. Rancho Dominguez, CA) como membrana de difusión. Para los estudios *ex vivo*, se usó una membrana sublingual porcina (PSM) extirpada como la membrana de difusión. La PSM se documentó para ser estructural y fisiológicamente similar a la membrana sublingual humana (Rawas-Qalaji MM, Simons FER, Simons KJ. Fast-disintegrating sublingual tablets: Effect of epinephrine load on tablet characteristics. AAPS PharmSciTech. 2006; 7(2):E72-E8; Collins P, Laffoon J, Squier C, editores. Comparative structure of porcine oral epithelium. Journal of Dental Research; 1981; Birudaraj R, Berner B, Shen S, Li X. Buccal permeation of buspirone: mechanistic studies on transport pathways. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2005;94(1):70-8.; Ong CMY, Heard CM. Permeation of quinine across sublingual mucosa, *in vitro*. International Journal of Pharmaceutics. 2009;366(1-2):58-64). Se obtuvieron mandíbulas inferiores congeladas de cerdos domésticos machos adultos (*Sus domesticus*) de una carnicería local y se descongelaron a temperatura ambiente y se disecaron luego para separar la membrana sublingual epitelial en el piso de la boca de debajo de los tejidos conectivos inferiores. Se inspeccionaron las membranas disecadas visualmente para verificar su integridad y se congelaron de nuevo a -20 °C. Las membranas se descongelaron a temperatura ambiente para usarse antes de cada experimento. Una cámara receptora con un agitador magnético, que se cargó con regulador de fosfato (que varía en pH de 5,0 a aproximadamente 6,5) se usó como medio de difusión. Esta prueba simula condiciones sublinguales ya que el pH 5,8 es el pH promedio de la saliva.

Antes de comenzar cada experimento, se retiraron las burbujas de aire después de montar la membrana entre las cámaras donante y receptora. El baño de agua se configuró a 37 °C y se hizo circular agua en las celdas de Franz con camisa. Las membranas montadas se equilibraron con el medio de difusión de ambos lados durante 30 minutos y se verificó que no hubiera pérdidas.

Cada comprimido que se sometió a prueba se encontraba en el centro de la cámara donante en la membrana a T_0 y se agregaron luego 2 ml del medio de difusión para facilitar la disgregación y disolución del comprimido. Se extrajeron alícuotas de 200 μ l de la cámara receptora usando agujas de 6 pulgadas (Popper & Sons, Inc. New Hyde Park, NY) y jeringas de 1 ml a intervalos de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 75, y 90 minutos. Los volúmenes que se retiraron se rellenaron con medio fresco. Las muestras se transfirieron a viales de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) para análisis HPLC utilizando un detector ultravioleta (UV) de acuerdo con el método convencional de la USP para analizar inyecciones de sulfato de atropina (USP/NF. Official Monograph: Atropine Sulfate Injection. En: United States Pharmacopeia. 37/32 ed. Rockville, MD: United States Pharmacopeial Convention, Inc. 2014, páginas 1875-1876). Se usó como referencia una solución de 2 ml, de sulfato de atropina, 1mg/ml.

Análisis estadístico

Se calcularon la media \pm DE de sulfato de atropina (AS) acumulado que se difunde por área (μ g/cm²) y el porcentaje de AS que se difunde para cada formulación de comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST). La afluencia de media \pm DE AS, J (μ g/cm²/minuto), y el lapso de latencia, t_L (minutos) se calcularon a partir de la pendiente y la intersección con el eje x de cada gráfico ($n = 4$). Además, la permeabilidad de AS, P (cm/minuto), se calculó dividiendo J por la concentración de AS en la cámara donante a T_0 . El área bajo la curva de AS que se difunde por área (AS acumulado que se difunde por área versus el tiempo), $J AUC_{0-90}$ (μ g/cm²/minuto); el AS máximo que se difunde, J_{max} (μ g/cm²); y el tiempo para alcanzar J_{max} , T_{max} (minutos) se calcularon usando el software WinNonlin (Pharsight Mountain View, CA). Los datos se compararon estadísticamente por ANOVA unidireccional y las pruebas de Tukey-Kramer usando software estadístico NCSS (NCSS Kaysville, UT). Las diferencias se consideraron significativas desde el punto de vista estadístico en $p < 0,05$.

65 Resultados del estudio de difusión *in vitro* y *ex vivo*

El sulfato de atropina (AS) acumulado que se difunde *in vitro* por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus el tiempo y el porcentaje de AS que se difunde *in vitro* para cada formulación de comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) se muestran en las Figs. 4 y 5, respectivamente.

5 La Fig. 4 es un gráfico que representa resultados de los estudios de difusión *in vitro* en los comprimidos. El gráfico muestra el sulfato de atropina (AS) acumulado que se difunde por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) ($n = 4$). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

10 La FIG. 5 es un gráfico que representa también resultados de los estudios de difusión *in vitro* en los comprimidos. El gráfico muestra el porcentaje (%) del sulfato de atropina (AS) que se difunde versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) ($n=4$). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

15 El sulfato de atropina (AS) acumulado que se difunde *ex vivo* por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus el tiempo y el porcentaje de AS que se difunde *ex vivo* para cada formulación de comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) se muestran en las Figs. 6 y 7, respectivamente.

20 La FIG. 6 es un gráfico que representa resultados de los estudios de difusión *ex vivo* en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida. El gráfico muestra el sulfato de atropina acumulado (AS) que se difunde por área ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) ($n=4$). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

25 La Fig. 7 es un gráfico que representa también resultados de los estudios de difusión *ex vivo* en los comprimidos sublinguales de disgregación rápida. El gráfico muestra el porcentaje (%) de sulfato de atropina (AS) que se difunde versus el tiempo de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) ($n=4$). La referencia es solución de 2 ml de sulfato de atropina (AS) 1 mg/ml.

30 Se sometieron a prueba cuatro formulaciones y la muestra de referencia de sulfato de atropina (Tabla 3). Las cuatro formulaciones fueron las siguientes: B1, 2 mg de AS con peso de comprimido de 150 mg; B3, 2 mg de AS con un peso de comprimido de 50 mg; B4, 4 mg de AS con un peso de comprimido de 50 mg; y B5, 8 mg de AS con un peso de comprimido de 50 mg.

35 Para la difusión *in vitro*, la media \pm DE de JAUC_{0-90} de AS que se difunde y de afluencia (J) de B5 ($47485,9 \pm 7846,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $20,0 \pm 6,48 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, respectivamente) fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en comparación con B4 ($30103,8 \pm 4248,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $10,3 \pm 3,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, respectivamente), que fueron significativamente mayores también ($p < 0,05$) en comparación con B3 ($9488,0 \pm 1907,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $4,2 \pm 1,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, respectivamente), B1 ($8063,8 \pm 1211,39 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $2,5 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, respectivamente), y la referencia ($11387,8 \pm 468,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $3,3 \pm 0,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, respectivamente). Sin embargo, JAUC_{0-90} y J para B3 no fueron significativamente diferentes ($p > 0,5$) con respecto a la referencia. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 3.

45 **Tabla 3:** Difusión de comprimidos de disgregación rápida (RDSTs) de sulfato de atropina (AS) *in vitro*; comprimido de 2 mg de AS de 150 mg de peso (B1); comprimido de 2 mg de AS de 50 mg de peso (B3); comprimido de 4 mg de AS de 50 mg de peso (B4); comprimido de 8 mg de AS de 50 mg de peso (B5); y referencia, solución de 2 ml de 1 mg/ml

	B1	B3	B4	B5	Referencia
JAUC_{0-90} ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)	7867,5 \pm 1251,3	9488,0 \pm 1907,5	30103,8 \pm 4248,9 [¶]	47485,9 \pm 7846,7 [§]	11387,8 \pm 468,5
J ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)	2,5 \pm 0,5	4,1 \pm 1,3 [£]	10,3 \pm 3,5 [¶]	20 \pm 6,48 [§]	3,3 \pm 0,3
P (cm/min)	1,3 \pm 0,3	2,1 \pm 0,7	2,6 \pm 0,9	2,5 \pm 0,81	1,63 \pm 0,15
tL (min)	1,8 \pm 2,1	0,5 \pm 1,0	0,25 \pm 0,5	2,0 \pm 2,82	1,81 \pm 0,85

* Resultados se presentan como media \pm DE, JAUC_{0-90} , J : afluencia, P : permeabilidad, tL : lapso de latencia

§ $p < 0,05$

¶ $p < 0,05$, de B3 y B1

£ $p < 0,05$, de B1

5 Para la difusión *ex vivo*, la media \pm DE de $J AUC_{0-90}$ de AS difundido y de afluencia (J) de B5 ($8849 \pm 680 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $3.89 \pm 1.38 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$) fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en comparación con B4 ($4557 \pm 761,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $1,57 \pm 0,69 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$), B3 ($2296 \pm 761,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $1,22 \pm 0,54 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$), B1 ($2473,5 \pm 894,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $0,953 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$), y la solución de referencia ($2292 \pm 761,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, $0,92 \pm 0,28 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$). Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 4.

10 **Tabla 4:** Permeación de comprimidos de disgregación rápida (RDSTs) de sulfato de atropina (AS) *ex vivo*: comprimido de 2 mg de AS de 150 mg de peso (B1); comprimido de 2 mg de AS de 50 mg de peso (B3); comprimido de 4 mg de AS de 50 mg de peso (B4); comprimido de 8 mg de AS de 50 mg de peso (B5); y referencia, solución de 2 ml de 1 mg/ml

	B1	B3	B4	B5	Referencia
$J AUC_{0-90}$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)	2473,53 \pm 894,54	2296 \pm 761,3	4557 \pm 761,3 [¶]	8849 \pm 680,9 [§]	2292 \pm 761,3
Difusión (%)	6,29 \pm 2,45	10,26 \pm 4,57	4,58 \pm 1,22	8,95 \pm 3,8	10,39 \pm 4,1
J ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)	0,9525 \pm 0,36	1,22 \pm 0,54	1,57 \pm 0,69	3,894 \pm 1,38 [§]	0,9191 \pm 0,28
P (cm/min)	0,47 \pm 0,18	0,61 \pm 0,27	0,39 \pm 0,17	0,49 \pm 0,17	0,4 \pm 0,1
t_L (min)	0 \pm 0	5,75 \pm 3,3	7,25 \pm 6,75	7,8 \pm 6,25	0 \pm 0

* Resultados se presentan como media \pm DE, $J AUC_{0-90}$, J : afluencia, P : permeabilidad, t_L : lapso de latencia

§ $p < 0,05$

¶ $p < 0,05$, de B3 y B1

15 Efecto de la dimensión y el peso del comprimido en la afluencia de sulfato de atropina

El efecto de la dimensión y el peso del comprimido en la afluencia de sulfato de atropina (AS) de los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) se investigó también.

20 Dos lotes de RDSTs de 2mg de AS se fabricaron por compresión directa (Tabla 1). El primer lote de AS RDST se comprimió usando punzones y matrices con bisel de 3/16" para formar un comprimido de 50 mg de peso. El segundo lote de AS RDST se comprimió usando punzones y matrices con bisel de 5/16" para formar comprimidos de 150 mg de peso. La difusión *in vitro* de RDSTs de 2 mg de AS que pesaron 50 mg ($n = 4$) y 150 mg ($n = 8$) se realizó usando celdas de Franz a través de membrana de celulosa (MWCO 1000D). Se usó regulador de fosfato, pH 6,5, como el medio de difusión. El AS RDST se colocó en la membrana de celulosa en la cámara donante, que contenía 2 ml de regulador de fosfato. Se extrajeron muestras de alícuotas, 200 μl , de muestras de la cámara receptora en intervalos de tiempo preconfigurados.

30 La media \pm DE del grosor y el diámetro de RDSTs de 2 mg de AS con un peso de 50 mg y 150 mg fue $3,1 \pm 0,0$ mm y $4,77 \pm 0,00$ mm y $4,0 \pm 0,0$ mm y $7,95 \pm 0,0$ mm, respectivamente. La media \pm DE de la afluencia (J) de AS de los RDSTs con un peso de 50 mg ($4,1 \pm 1,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$) fue significativamente mayor ($p < 0,05$) en comparación con los RDSTs con un peso de 150 mg ($2,5 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{minuto}$). Sin embargo, la permeabilidad de AS no fue significativamente diferente ($p > 0,05$) entre los RDSTs con un peso de 50 mg y 150 mg, $2,1 \pm 0,7$ cm/minuto y $1,3 \pm 0,3$ cm/minuto, respectivamente. De este modo, las dimensiones y el peso de comprimido de los RDSTs de 2 mg de sulfato de atropina (AS) pueden afectar la afluencia de AS.

35 Conclusiones

40 En conclusión, la formulación de sulfato de atropina (AS) como comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) demostró ser exitosa. Los AS RDSTs se disgregaron y se disolvieron en < 30 segundos y 60 segundos sin comprometer la dureza para pasar la prueba de friabilidad de la USP.

45 La difusión del sulfato de atropina de los RDSTs fue similar a su difusión de la formulación en solución de la misma concentración, lo que indica que la formulación de RDST no demoró la difusión de sulfato de atropina. Al aumentar la dosis de sulfato de atropina se aumenta significativamente su difusión. Además, la dimensión y el peso de comprimido de los RDSTs de 2 mg de AS demostraron afectar la afluencia de sulfato de atropina.

5 Los comprimidos sublinguales de disgregación rápida (RDSTs) de sulfato de atropina (AS) que se describen en la presente proporcionan un suministro de fármaco sublingual de sulfato de atropina no invasivo para el tratamiento de toxicidad aguda por organofosforados (OP) como una forma de dosis alternativa potencial (al suministro parenteral convencional), amigable para el paciente, conveniente y rentable.

Los siguientes ítems representan realizaciones adicionales de la descripción:

10 Ítem 1. Una composición farmacéutica que comprende sulfato de atropina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, formulándose la composición para disgregación rápida en la administración bucal o sublingual.

Ítem 2. La composición farmacéutica de acuerdo con el Ítem 1, en la que al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir del grupo que consiste en una carga, un superdisgregante, y un lubricante.

15 Ítem 3. La composición farmacéutica de acuerdo con el Ítem 2, que comprende una carga, un superdisgregante, y un lubricante, en la que la carga es celulosa microcristalina, el superdisgregante es hidroxipropilcelulosa, y el lubricante es estearato de magnesio.

20 Ítem 4. La composición farmacéutica de acuerdo con el Ítem 3, en la que la hidroxipropilcelulosa se sustituye en bajo rango.

25 Ítem 5. La composición farmacéutica de acuerdo con el Ítem 3, en la que la composición comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% de sulfato de atropina, de aproximadamente 20 a aproximadamente 95% de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% de hidroxipropilcelulosa, y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3% de estearato de magnesio.

30 Ítem 6. La composición farmacéutica de acuerdo con el Ítem 3, en la que la composición comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso de sulfato de atropina, de aproximadamente 20 a aproximadamente 95% en peso de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1 a aproximadamente 15% en peso de hidroxipropilcelulosa y de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3% en peso de estearato de magnesio.

Ítem 7. Un método para fabricar comprimidos de sulfato de atropina que se formulan para disgregación rápida en la administración bucal o sublingual, comprendiendo el método:

35 pesar sulfato de atropina y excipientes farmacéuticamente aceptables;

cribar el sulfato de atropina y los excipientes farmacéuticamente aceptables;

40 combinar y mezclar el sulfato de atropina y los excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una formulación que se comprime directamente; y

comprimir directamente la formulación para formar los comprimidos de sulfato de atropina.

45 Ítem 8. El método de acuerdo con el Ítem 7, en el que la formulación se comprime directamente usando punzones y matrices cóncavas.

Ítem 9. El método de acuerdo con el Ítem 7, en el que los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen una carga, un superdisgregante, y un lubricante.

50 Ítem 10. El método de acuerdo con el Ítem 9, en el que la carga es celulosa microcristalina, el superdisgregante es hidroxipropilcelulosa, y el lubricante es estearato de magnesio.

Ítem 11. El método de acuerdo con el Ítem 10, en el que la hidroxipropilcelulosa se sustituye en bajo grado.

55 Ítem 12. El método de acuerdo con el Ítem 10, en el que la combinación y mezcla comprende las etapas de:

a) combinar el sulfato de atropina con la celulosa microcristalina y mezclar para formar una mezcla;

60 b) agregar dos tercios de la hidroxipropilcelulosa a la mezcla que se forma en la etapa a) y mezclar durante aproximadamente cuatro minutos para formar una mezcla;

c) mezclar el estearato de magnesio y el tercio restante de la hidroxipropilcelulosa para formar una segunda mezcla; y

65 d) agregar la segunda mezcla a la mezcla que se forma en la etapa b) y mezclar durante aproximadamente treinta segundos.

- Ítem 13. El método de acuerdo con el Ítem 12, en el que la formulación se comprime directamente usando punzones y matrices cóncavas.
- 5 Ítem 14. Comprimidos de sulfato de atropina que se formulan para disgregación rápida en la administración bucal o sublingual que se producen de acuerdo con el método del ítem 13.
- Ítem 15. Un método para tratar síntomas de exposición a organofosforados (OPs) en un sujeto que necesita de este, que comprende:
- 10 proporcionar una composición que incluye sulfato de atropina y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, formulándose la composición para disgregación rápida en la administración bucal o sublingual; y
- administrar la composición al sujeto.
- 15 Ítem 16. El método de acuerdo con el Ítem 15, en el que una fuente de la exposición son pesticidas o agentes nerviosos.
- Ítem 17. El método de acuerdo con el Ítem 15, en el que al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir del grupo que consiste en una carga, un superdisgregante, y un lubricante.
- 20 Ítem 18. El método de acuerdo con el Ítem 17, que comprende una carga, un superdisgregante, y un lubricante, en el que la carga es celulosa microcristalina, el superdisgregante es hidroxipropilcelulosa, y el lubricante es estearato de magnesio.
- 25 Ítem 19. La composición farmacéutica de acuerdo con el Ítem 18, en el que la hidroxipropilcelulosa se sustituye en bajo grado.
- Ítem 20. El método de acuerdo con el Ítem 15, que comprende además administrar un reactivador de colinesterasa de manera concomitante con la composición.
- 30 Ítem 21. El método de acuerdo con el Ítem 20, en el que el reactivador de colinesterasa es cloruro de pralidoxima.
- Ítem 22. Una composición que comprende sulfato de atropina (AS) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en la fabricación de una composición para tratar síntomas de exposición a organofosforados (OPs).
- 35 Ítem 23. Uso de acuerdo con el Ítem 22, en el que una fuente de exposición son pesticidas o agentes nerviosos.
- Ítem 24. Uso de acuerdo con el Ítem 22, en el que el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir del grupo que consiste en una carga, un superdisgregante, y un lubricante.
- 40 Ítem 25. Una composición que comprende sulfato de atropina (AS), una carga, un superdisgregante, y un lubricante para uso en la fabricación de una composición para tratar síntomas de exposición a organofosforados (OPs).
- 45 Ítem 26. Uso de acuerdo con el Ítem 25, en el que la carga es celulosa microcristalina, el superdisgregante es hidroxipropilcelulosa, y el lubricante es estearato de magnesio.
- Ítem 27. Uso de acuerdo con el Ítem 26, en el que la hidroxipropilcelulosa se sustituye en bajo grado.
- 50 Ítem 28. Una composición que comprende sulfato de atropina (AS), al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un reactivador de colinesterasa para uso en la fabricación de una composición para tratar síntomas de exposición a organofosforados (OPs).
- Ítem 29. Uso de acuerdo con el Ítem 28, en el que el reactivador de colinesterasa es cloruro de pralidoxima.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) que comprende sulfato de atropina, una carga, un superdisgregante y un lubricante.
2. El comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la carga es celulosa microcristalina, el superdisgregante es hidroxipropilcelulosa, y el lubricante es estearato de magnesio.
- 10 3. El comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la hidroxipropilcelulosa se sustituye en bajo grado.
- 15 4. El comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la composición comprende del 2 al 20% de sulfato de atropina, del 20 al 95% de celulosa microcristalina, del 1 al 15% de hidroxipropilcelulosa, y del 0,5 al 3% de estearato de magnesio.
- 20 5. El comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la composición comprende del 1 al 20% en peso de sulfato de atropina, del 20 al 95% en peso de celulosa microcristalina, del 1 al 15% en peso de hidroxipropilcelulosa y del 0,5 al 3% en peso de estearato de magnesio.
6. Un comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo dicho comprimido de uso para administración sublingual en el tratamiento de síntomas de exposición a organofosforados.
- 25 7. El comprimido sublingual de disgregación rápida (RDST) de acuerdo con la reivindicación 6, siendo dicho comprimido de uso para administración sublingual en el tratamiento de síntomas de exposición a pesticidas o agentes nerviosos.

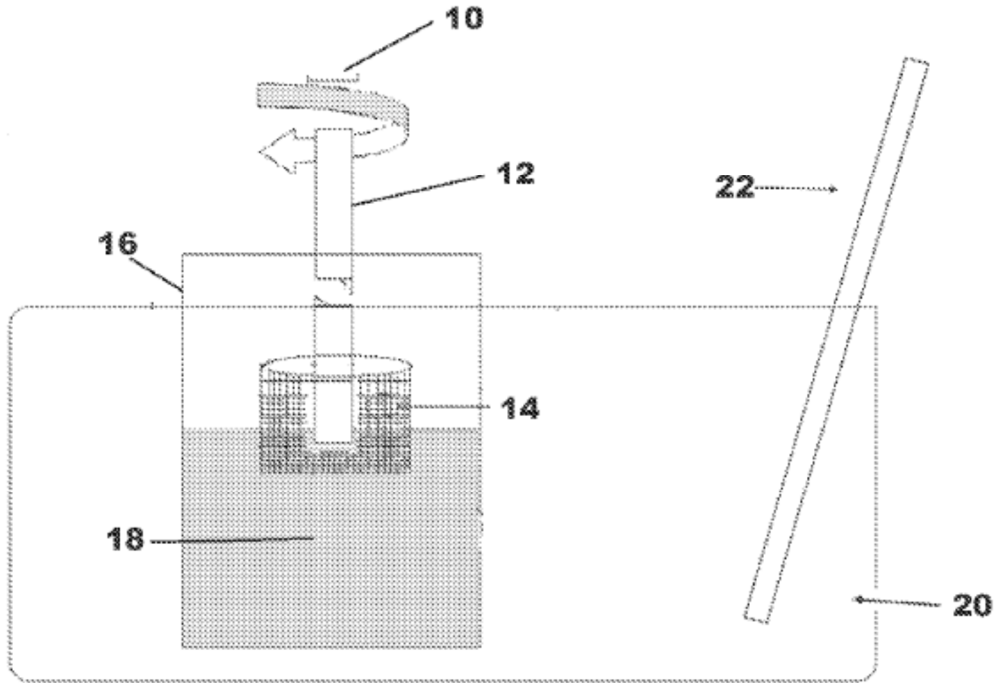


FIG. 1

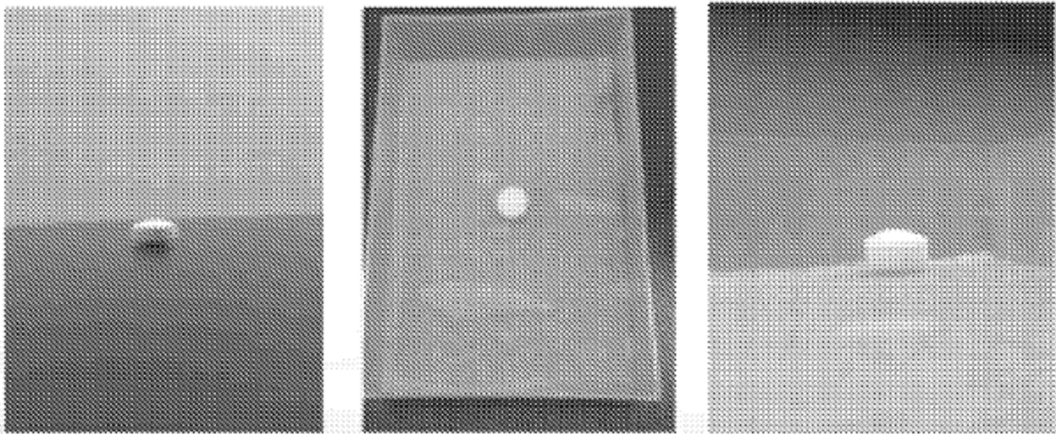


FIG. 2

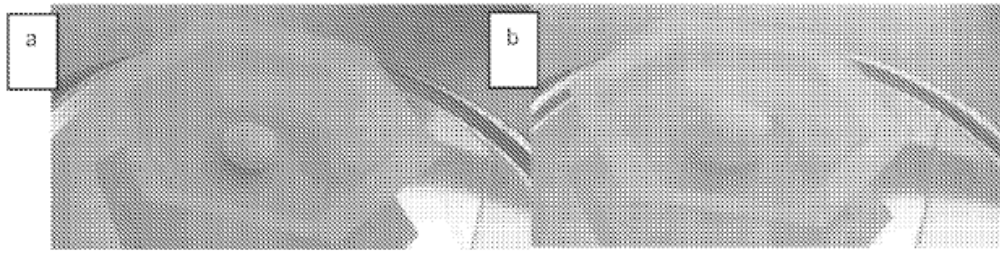


FIG. 3

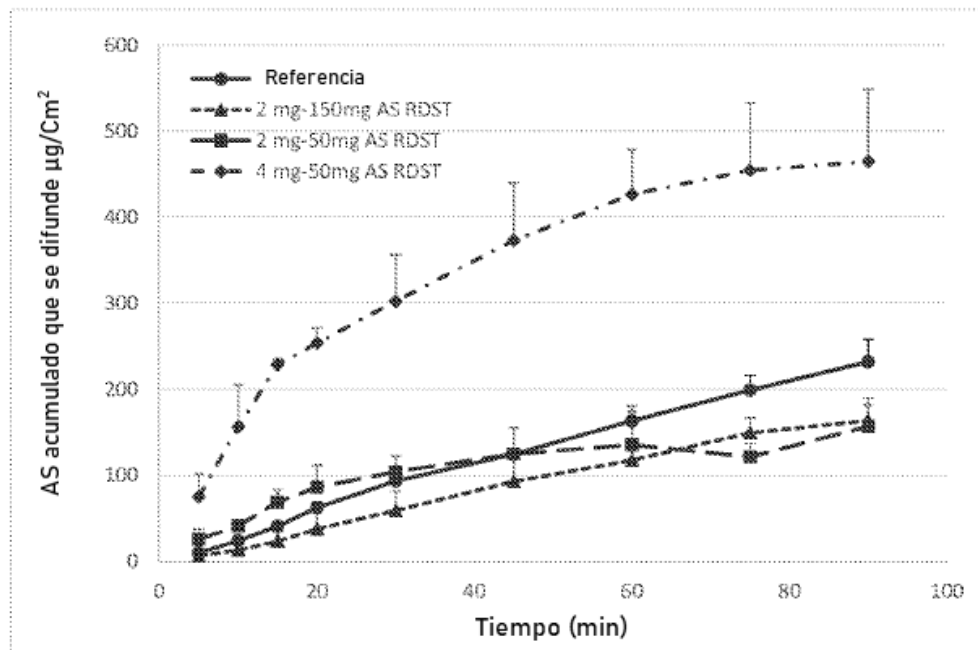


FIG. 4

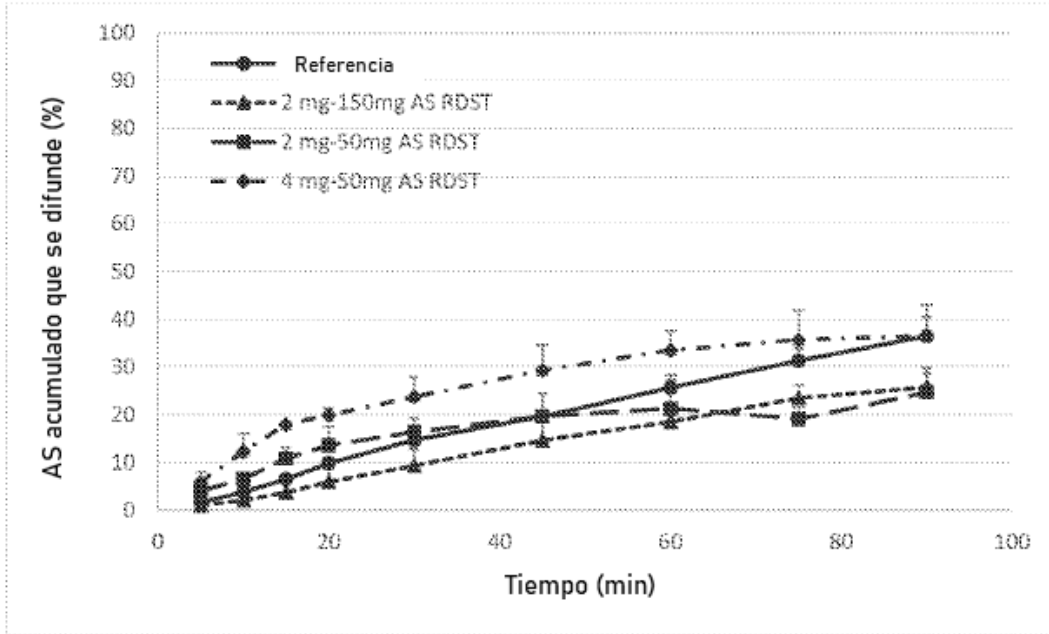


FIG. 5

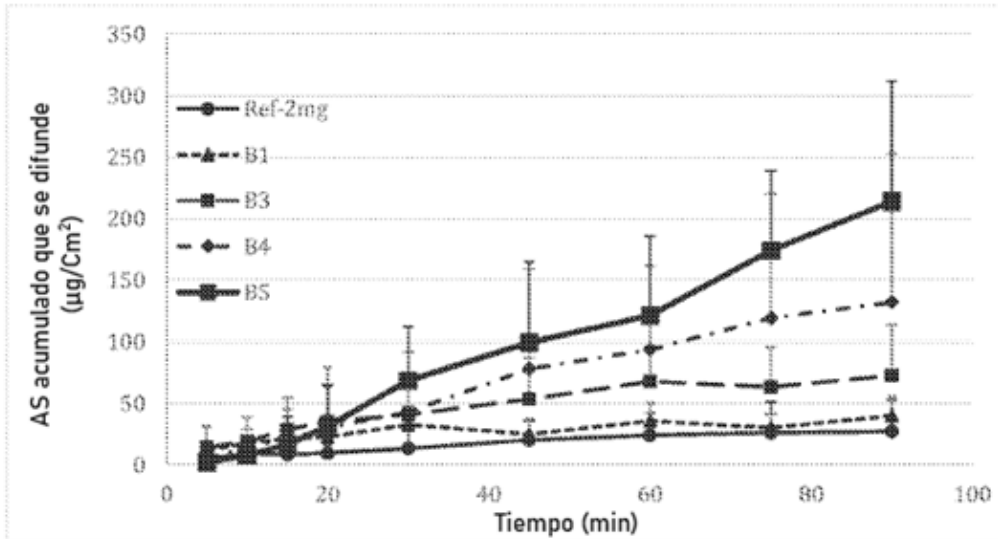


FIG. 6

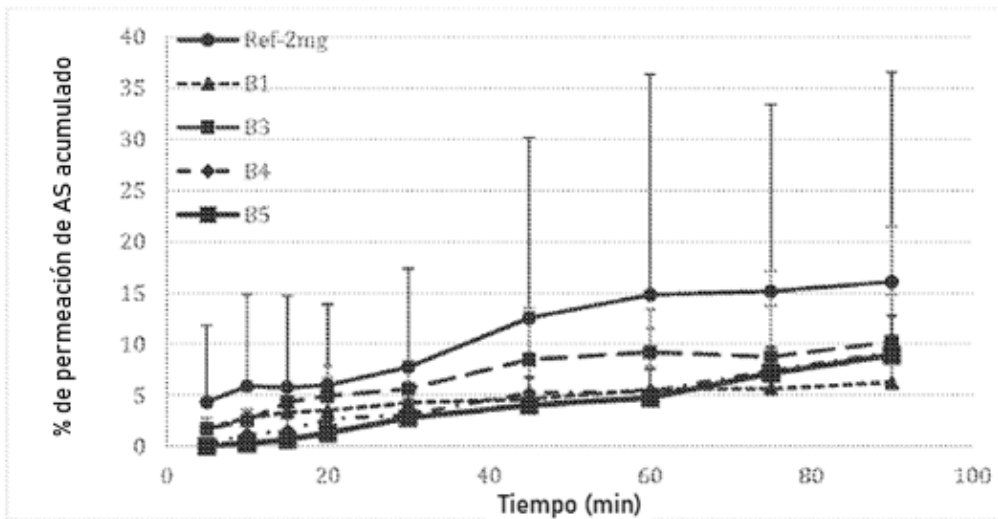


FIG. 7