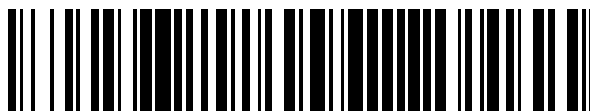


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 847**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/27** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2010 E 10779033 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2498771**

54 Título: **Uso de betanecol para el tratamiento de xerostomía**

30 Prioridad:

**12.11.2009 GB 0919822**

**17.03.2010 GB 201004445**

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

**20.02.2014**

73 Titular/es:

**ACACIA PHARMA LIMITED (100.0%)  
Harston Mill  
Harston, Cambridgeshire CB22 7GG, GB**

72 Inventor/es:

**COOPER, NICOLA;  
GILBERT, JULIAN CLIVE;  
GRISTWOOD, ROBERT WILLIAM y  
WYLLIE, MICHAEL, GRANT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 443 847 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

Uso de betanecol para el tratamiento de xerostomía

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la disfunción de la glándula salival mediante la aplicación tópica de betanecol a la mucosa oral.

Antecedentes de la invención

10 La xerostomía se puede definir como la sensación subjetiva de sequedad de la boca. Normalmente es el resultado de una disminución del volumen de saliva secretada, pero también puede deberse a un cambio en la composición de la saliva. La hipofunción de la glándula salival se define como la reducción demostrable de los flujos individuales o totales de las glándulas. La disfunción de la glándula salival se ha usado como término paraguas para describir pacientes con xerostomía y/o hipofunción de la glándula salival. La prevalencia de la xerostomía en la población general está entre el 22 y el 26% y es más común en pacientes con enfermedades crónicas, por ejemplo en la población de cuidados paliativos la prevalencia es del 82-83%. La causa más común para la hipofunción de la glándula salival es el tratamiento con fármacos; otra causa es el síndrome de Sjogrens.

15 La xerostomía es una afección importante en pacientes de cáncer. En pacientes de cáncer de cabeza y cuello, la xerostomía surge del daño colateral producido por la radiación en las glándulas salivares. Hasta un 95% de pacientes de cáncer de cabeza y cuello padecen una xerostomía significativa, si bien el cáncer de cabeza y cuello representa menos del 5% de todos los cánceres. La xerostomía también es un problema en la población de cáncer más amplia. Estos pacientes padecen xerostomía principalmente a causa de las medicaciones que reciben. Éstas incluyen agentes quimioterapéuticos citotóxicos tales como 5-fluorouracilo, paclitaxel, compuestos de platino y busulfán, agentes hormonales antineoplásicos que incluyen anastrozol y bicalutamida; y medicaciones concomitantes no administradas específicamente para el cáncer pero comunes especialmente en pacientes con cánceres avanzados, tales como antidepresivos, analgésicos opiodes, antihistaminas, corticosteroides, bloqueantes H2, hipnóticos y muchos otros. Se ha publicado que la xerostomía es el cuarto efecto secundario más común de la quimioterapia y el tercero más incómodo (Zanni, Pharmacy Times, agosto de 2007). En un estudio con pacientes de cáncer de mama sometidos a quimioterapia adyuvante, se observó que el 44% presentaban una hipofunción significativa de las glándulas salivales y el 39% se quejaban de xerostomía un año después de la quimioterapia (Jensen *et al.*, 2008, Oral Oncology 44: 162-173). En pacientes de trasplante de médula ósea se observó una afección de la función de la glándula salivar, con una drástica reducción del flujo salivar, un mes después del trasplante, con tan solo una recuperación parcial después de 4 meses (Jacobson *et al.*, 1996, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 81: 38-43). Al dañar a las células de la glándula salivar, los agentes quimioterapéuticos pueden afectar tanto al volumen de saliva producida como a su composición.

20 En pacientes con cáncer avanzado, es decir, aquellos con un cáncer considerado incurable, a menudo se usa quimioterapia paliativa para mejorar la calidad y la duración de la vida. Además de cualquier xerostomía provocada por dicha quimioterapia, dichos pacientes probablemente tengan que enfrentarse a los efectos de una edad avanzada, lo que en sí mismo puede contribuir a una reducción de hasta el 40% del flujo salivar, así como otras múltiples medicaciones xerostómicas. En un estudio de 120 pacientes con cáncer avanzado, 117 recibían otras medicaciones que producen xerostomía, siendo el número medio de dichos fármacos 4 por paciente (Davies *et al.* 2002, Oral Oncology, 38: 680-685). En esa serie, el 82% presentaba un caudal salivar completo sin estimular anormalmente bajo y el 78% presentaba xerostomía. Otra serie publicada de 99 pacientes con cáncer avanzado consecutivos presentó una tasa del 88% de boca seca (Oneschuk *et al.* 2000, Support Care Cancer 8: 372-376).

25 El tratamiento de la hipofunción de glándula salivar implica tratar la causa, tratar los síntomas y tratar las complicaciones. El tratamiento sintomático implica el uso de sustitutivos de la saliva o estimulantes de la saliva.

30 Se han usado una serie de agentes farmacológicos como estimulantes salivales, que incluyen la yohimbina y la nicotinamida. Los más ampliamente usados son los fármacos parasimpatomiméticos, ésteres de colina o fármacos anticolinesterasa. El mejor conocido es la pilocarpina, que actúa principalmente sobre los receptores muscarínicos. Los agonistas muscarínicos, cuando se administran sistémicamente, tienden a producir efectos secundarios que incluyen sudoración y cambios cardiovasculares.

35 El cloruro de betanecol, también denominado cloruro de carbamil-metilcolina, es un fármaco conocido que ha sido usado clínicamente durante muchos años. Está disponible en comprimidos y como inyección, y se usa como estimulante de los músculos lisos del tracto gastrointestinal, y en particular de la vejiga urinaria. También puede presentar utilidad en determinados casos de distensión abdominal post-operatoria y gastroparesis. Se administra oralmente, preferiblemente con el estómago vacío a fin de minimizar náuseas y vómitos. Para el tratamiento de la retención urinaria no obstructiva post-operatoria o post-parto, o atonía neurogénica de la vejiga con retención, se recomienda una dosis oral de 10-50 mg de cloruro de betanecol 3-4 veces al día.

55

Se ha publicado que el cloruro de betanecol administrado con una dosis de 25 mg cuatro veces al día puede provocar efectos secundarios significativos, tales como calambres abdominales, visión borrosa, fatiga y un aumento de la frecuencia urinaria. El fármaco también ha sido administrado mediante inyección subcutánea, sin embargo las formas de dosis parenterales ya no están disponibles en los EE.UU. Se ha publicado que es probable que se produzca una reacción colinérgica grave si se administra por rutas i.v. o i.m. También se han publicado reacciones graves después de inyección subcutánea. El betanecol está contraindicado en pacientes con hipertiroidismo, úlcera péptica, asma bronquial latente o activo, enfermedad de arteria coronaria, obstrucción mecánica del tracto IG o del cuello de la vejiga, vagotonía marcada, epilepsia, parkinsonismo, alteraciones espásticas del tracto IG, bradicardia pronunciada o hipotensión o inestabilidad vasomotora. No se ha establecido la seguridad y la eficacia del betanecol en pacientes pediátricos.

Se ha evaluado el betanecol administrado oralmente en el tratamiento de xerostomía en un pequeño número de estudios clínicos. Se ha publicado que el fármaco aumenta el flujo salivar. Los datos disponibles sugieren que los efectos sobre la salivación están relacionados con la dosis, hasta la dosis máxima que puede administrarse de forma segura por vía oral. En un estudio con pacientes de xerostomía asociada a cáncer de cabeza y cuello, se publicó que del total de 55 pacientes que fueron considerados para el reclutamiento, 12 (el 22%) no fueron elegibles para recibir betanecol oral debido a afecciones sistémicas (Jham *et al.* 2007, Oral Oncol. 43: 137-142).

Un modo potencial para aumentar la eficacia y aún así evitar efectos secundarios adicionales podría ser administrar fármacos mediante aplicación tópica a la mucosa oral con el objetivo de llegar directamente a las glándulas salivales menores subyacentes. Para que esto funcione, el fármaco debe poder atravesar la membrana de la mucosa oral. El concepto de administración de fármaco bucal es bien conocido y se han publicado una serie de revisiones sobre el tema; véase, por ejemplo, Buccal Drug Delivery de John Smart (2005), Expert Opin. Drug Deliv., 2(3): 507-517. En el resumen de dicho artículo, se concluye que "La mucosa bucal, sin embargo, aunque evita los primeros efectos de paso, es una barrera formidable para la absorción de fármacos". Y después "Actualmente dicha ruta está restringida a la administración de un número limitado de moléculas lipofílicas pequeñas que atraviesan fácilmente la mucosa bucal". En general, la permeabilidad de fármacos a través del tejido bucal depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como la lipofilicidad, el peso molecular y el grado de ionización a pH fisiológico. Existen dos posibles rutas de absorción a través del epitelio estratificado escamoso de la mucosa oral, siendo éstas la transcelular (intracelular, pasando a través de la célula) y la paracelular (intercelular, rodeando la célula). Se ha publicado que la permeación es principalmente a través de la ruta paracelular mediante lípidos intracelulares producidos por gránulos que recubren la membrana; sin embargo, la ruta adoptada depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco. De forma general, las moléculas pequeñas que son predominantemente lipofílicas, con un rango de Log P de 1,6-3,3, son las que se absorben más rápidamente, y la mayoría de los fármacos que se han administrado con éxito con la ruta bucal o sublingual son lipofílicos. Un compuesto con un valor de Log P inferior a 0 o inferior a 1 se considera normalmente demasiado hidrofílico para ser un fármaco candidato, particularmente si necesita atravesar membranas biológicas lipofílicas para su actividad.

Químicamente, el cloruro de betanecol es un compuesto de amonio cuaternario, es de naturaleza muy polar y tiene una alta solubilidad en agua (hidrofílico) y un valor de log P calculado de aproximadamente -4,0. Éste es uno de los valores más bajos publicados en bibliografía para un agente farmacéutico usado clínicamente. En consonancia con dichas propiedades fisicoquímicas, el betanecol no penetra significativamente en el SNC a dosis terapéuticas y solo se absorbe mínimamente en el tracto IG.

#### Sumario de la invención

Esta invención se refiere al uso, preferiblemente en el hombre, cuando se administra localmente a la mucosa oral, de betanecol, p. ej. como cloruro, para el tratamiento de la xerostomía. Cuando se administra de este modo en determinadas formulaciones, e incluso en dosis por debajo de las asociadas a efectos secundarios cuando se administra oralmente, inesperadamente el cloruro de betanecol resulta ser un tratamiento eficaz de la afección. Esto es especialmente sorprendente, ya que las propiedades fisicoquímicas del cloruro de betanecol son tales que es muy difícil considerar el uso del fármaco para aplicaciones tópicos en las que se requiera el paso del fármaco a través de las membranas mucosales para su actividad. Éste es particularmente el caso del uso tópico en el tratamiento de la xerostomía, donde se requeriría la penetración del betanecol a través la membrana mucosal bucal para que el fármaco alcance las glándulas salivales subyacentes.

#### Descripción de la invención

Para el propósito de la presente invención, el betanecol se administra habitualmente por ruta bucal con la intención de proporcionar una acción directa sobre las glándulas salivales, dando como resultado de este modo una mejoría de las afecciones asociadas a la xerostomía. En una realización de la invención, la dosis administrada de betanecol se mantiene dentro de la cavidad bucal durante un periodo de tiempo especificado a fin de facilitar una acción local sobre las glándulas salivales menores. A continuación el contenido de la boca es tragado de tal modo que cualquier fármaco no absorbido a través de la mucosa bucal tiene la oportunidad de acceder a la circulación sistémica vía absorción gastrointestinal, y esto logra una estimulación secundaria del flujo salivar que incluye las glándulas mayores. El periodo de tiempo que la formulación se mantiene en la boca antes de ser tragada puede estar entre 30 segundos y 5 minutos, preferiblemente entre 1 y 3 minutos, más preferiblemente 2 minutos.

Una formulación adecuada para uso en la invención se presenta típicamente en forma de dosis unitaria. Se puede envasar como, p. ej., una bolsita, un vial, un recipiente sellado relleno a presión, un recipiente multidosis con dosis separadas administradas manualmente, por ejemplo usando una jeringa, un recipiente multidosis con un dispensador de dosis unitarias, p. ej. una bomba o pulverizador monodosis, semi-sólido en tubo, a partir del cual se puede extruir una cantidad apropiada. La formulación, que típicamente estará esterilizada, para uso terapéutico, preferiblemente comprende un sistema de auto preservación (p. ej. etanol u otro alcohol) y/o incluye un conservante apropiado.

Cuando se pretende que el betanecol sea tragado tras un tiempo de residencia en la cavidad bucal, el volumen de dosis para una formulación líquida o semi-sólida se encuentra típicamente entre 0,1 mL y 1,0 mL, preferiblemente entre 0,25 mL y 0,75 mL, más preferiblemente entre 0,3 mL y 0,6 mL.

Con el objetivo de facilitar que el betanecol alcance las glándulas salivales menores, el betanecol puede estar presente en la formulación como una disolución saturada.

Existen una serie de sistemas de administración para la administración de fármacos a la mucosa bucal (véase Smart 2005; esta referencia se incorpora a la presente memoria en su plenitud). Éstos incluyen sistemas bioadhesivos bucales que pueden ser comprimidos, parches, películas, semisólidos, líquidos y particulados. Las formulaciones semi-sólidas incluyen geles y ungüentos. Los niveles de dosificación apropiados pueden ser determinados por cualquier método conocido por el especialista en la técnica. Las dosis preferibles (para administración individual) de cloruro de betanecol están en el intervalo de 1 mg a 50 mg, preferiblemente de 2 mg a 25 mg y más preferiblemente de 3 mg a 9 mg. Se puede dar más de una administración cada día. Puede ser ventajoso combinar o co-administrar un producto de la invención con otras clases de fármaco. Los fármacos que pueden co-administrarse incluyen, aunque sin limitación, inhibidores de acetilcolinesterasa.

Los siguientes estudios pueden proporcionar evidencias de la utilidad de la presente invención.

#### Estudios preclínicos

En los experimentos descritos a continuación, el cloruro de betanecol fue preparado para administración bucal como una disolución saturada en una mezcla de disolventes que comprende PEG 400, glicerol, etanol y tampón de fosfato sódico. Las cantidades específicas de disolvente fueron 30% de PEG 400, 30% de glicerol, 20% de etanol con 20% de tampón de fosfato (formado mezclando 50 mL de fosfato sódico monobásico (monohidratado) 0,1 M con suficiente fosfato sódico dibásico (heptahidratado) 0,1 M para alcanzar un pH de 5,5). El cloruro de betanecol estaba presente en hasta un 33%.

Con el objetivo de preparar una disolución saturada de cloruro de betanecol se usó el siguiente método. Se colocó un agitador magnético en una vial de centelleo de 20 mL y se registró el peso de ambos. Se colocaron en el recipiente exactamente 0,8 g de la disolución de tampón de pH 5,5. Se añadió gradualmente el cloruro de betanecol al recipiente a la vez que se dejaba tiempo para que el betanecol se disolviera en el tampón, hasta alcanzar una disolución saturada. Fue necesario añadir otros 0,235 g de tampón para asegurar la formulación de una suspensión móvil de betanecol. Una vez obtenida la disolución saturada (que contiene betanecol sin disolver), el vial se colocó en una balanza y se registró el peso total. Se restó el peso del agitador magnético y del vial vacío del peso total para obtener el peso final de disolución saturada. Dicho peso representa el 20% de la formulación final. Se calculó la cantidad de etanol, glicerol y PEG 400 para preparar una disolución que contuviera un 30% de PEG 400, un 30% de glicerol, un 20% de etanol y un 20% de tampón y betanecol. A continuación se mezcló la disolución usando el agitador magnético durante 30 minutos a temperatura ambiente. Con el fin de asegurar la saturación, se añadieron dos alícuotas adicionales de cloruro de betanecol con agitación adicional, dando como resultado una disolución transparente viscosa con una pequeña cantidad de betanecol sin disolver presente. El pH de la formulación final fue 6,7.

En un estudio de eficacia, se anestesiaron ratas Sprague-Dawley macho (350-400 g) con pentobarbitona 40 mg/kg i.p. Después de 15-30 minutos, se insertó una bola de Parafilm en la parte posterior de la cavidad oral para prevenir la pérdida de disolución y saliva hacia el esófago y las vías respiratorias. A T=10 se insertó una bola de lana de algodón en la cavidad oral y 10 minutos después se retiró limpiando el exceso de saliva. A T=0 minutos se instaló el fármaco o el vehículo en la cavidad oral usando una pipeta. Se añadieron diez microlitros en un lado de la boca y diez microlitros en el otro. A T más 20 minutos se insertó otra bola de lana de algodón en la cavidad oral, y 10 minutos después se retiró limpiando el exceso de saliva. La siguiente bola se insertó y se retiró después de 10 minutos, y el procedimiento se repitió durante hasta 70 minutos. Se calculó la cantidad de saliva en la bola por diferencia entre el peso inicial de la bola y el peso final tras retirarla de la cavidad bucal.

Los resultados mostraron que el betanecol cuando se aplica tópicamente provoca un aumento sostenido y significativo de la producción de saliva durante hasta 70 minutos. Los datos de producción de saliva fueron analizados mediante mediciones repetidas de ANOVA de dos-vías seguido de post-tests de Bonferroni (GraphPad Prism versión 5.0, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.). Los datos de producción total de saliva y el área bajo las curvas de producción de saliva fueron analizados mediante un ANOVA de una-vía seguido de un test de comparación múltiple de Dunnett o un test de t de Student no emparejado (GraphPad Prism). El betanecol

aumentó la producción total de saliva durante el periodo de recolección de 70 minutos en un 72% por encima del efecto del vehículo y esto fue significativo a P inferior a 0,01 (n=4).

5 En experimentos separados, se compararon los efectos del betanecol (disolución saturada, ver más arriba) con los de fisostigmina (disolución al 1% en salino) sobre parámetros cardiovasculares y respiratorios cuando se aplican a la  
 10 cavidad bucal de ratas. Se indujo la anestesia en animales con uretano (1,75 g/kg administrados i.p.). Todos los animales fueron ventilados artificialmente a través de una cánula traqueal conectada a un neumotacógrafo Fleisch (tamaño 00) y un transductor de presión (rango de presión  $\pm$  2 cm de H<sub>2</sub>O). Se registraron los cambios en la presión de inflación pulmonar usando un sistema de adquisición de datos de función pulmonar (Powerlab, AD Instruments) y se representaron en tiempo real en un ordenador personal. Se canuló la arteria carótida izquierda para registrar la  
 15 presión sanguínea y el ritmo cardíaco, y se canuló la vena yugular izquierda para la administración de fármaco. Para la administración tópica, después de 15-30 minutos se insertó una bola de Parafilm en la parte posterior de la cavidad oral para evitar la pérdida de disolución hacia el esófago o las vías respiratorias. A T -10 minutos se insertó una bola de lana de algodón en la cavidad oral y 10 minutos después se retiró y se limpió el exceso de saliva. A T=0 minutos se instaló fisostigmina (1%, 10 microlitros en cada uno de los lados izquierdo y derecho) o betanecol (10 microlitros en cada uno de los lados izquierdo y derecho) usando una pipeta. A T=10 minutos se insertó otra bola de  
 20 lana de algodón en la cavidad oral, 10 minutos después fue retirada y se limpió el exceso de saliva. Los efectos sobre los parámetros de línea base cardiovasculares y respiratorios fueron registrados durante 90 minutos. La fisostigmina produjo cambios en todos los parámetros medidos, los efectos máximos medios observados durante el experimento fueron la presión de inflación pulmonar, 44% de aumento, la presión arterial media, 17% de descenso, y el ritmo cardíaco, 9,3% de descenso (todos n=2). Por el contrario, el betanecol produjo efectos mínimos (y no significativos) sobre todos estos parámetros, siendo los cambios máximos medios del 0% de cambio, el 3% de descenso y el 1% de descenso para la presión de inflación pulmonar, la presión arterial media y el ritmo cardíaco, respectivamente (n=3).

25 Para una comparación adicional, se estudiaron en ratas los efectos de betanecol (preparados en salino, volumen de dosis 0,1 mL) en un rango de dosis de 0,3 microgramos/kg a 300 microgramos/kg administrados intravenosamente. Las dosis fueron administradas en orden ascendentes en todos los animales (n=3) y los efectos cardiovasculares y respiratorios fueron monitorizados durante 5 minutos o hasta que el parámetro registrado hubiera vuelto a alcanzar la línea base (lo que más tarde se produjera). El betanecol incluso a la dosis administrada más baja de 0,3  
 30 microgramos/kg produjo descensos significativos de la presión arterial media (un descenso del 31%) y del ritmo cardíaco (un 6% de descenso), mientras en la presión de inflación pulmonar se observaron aumentos a 3 microgramos/kg y dosis superiores. Los efectos observados con betanecol a 300 microgramos/kg fueron un descenso del 72% de la presión arterial media, un descenso del 69% del ritmo cardíaco y un aumento del 30% de la presión de inflación. Estos datos, junto con los datos de eficacia mostrados antes, indican que el betanecol aplicado tópicamente puede lograr la estimulación del flujo salival sin producir efectos sistémicos acompañantes debido a la  
 35 absorción bucal. Por el contrario, los datos indican que la fisostigmina se absorbe suficientemente bien a través de la mucosa bucal como para producir efectos adversos.

#### Estudio clínico

40 Se distribuye aleatoriamente una cohorte de aproximadamente 20 pacientes con xerostomía para recibir una formulación placebo o una formulación de betanecol, o viceversa, con al menos 3 días de descanso entre los segmentos de tratamiento. Cada tratamiento se administra como una disolución de pequeño volumen (aproximadamente 0,5 mL) que debe ser retenida contra la mucosa bucal durante 1-2 minutos y a continuación es tragada. Las investigaciones clínicas incluyen signos vitales, hematología/química y apariencia de la mucosa bucal. Las mediciones de eficacia incluyen el flujo y la composición salival de las glándulas mayores y menores usando técnicas estándar (véase, p. ej., Ferguson 1999, Archives of Oral Biol., 44: S11-S14; Boros *et al.*, Archives of Oral  
 45 Biol., 44: S59-S62) y la determinación de sequedad/confort orales subjetivos usando medidas validadas (véase, p. ej., Chainani-Wu *et al.*, 2006, Spec. Care Dentist 26(4): 164-170). Se muestra que el betanecol aumenta los flujos salivales y mejora las puntuaciones de sequedad/confort orales subjetivos.

**REIVINDICACIONES**

1. Betanecol para administración bucal, para uso en el tratamiento de xerostomía.
2. Betanecol para uso según la reivindicación 1, donde la xerostomía está asociada a cáncer de cabeza y cuello.
- 5 3. Betanecol para uso según la reivindicación 1, donde la xerostomía está asociada a tratamiento con fármacos.
4. Betanecol para uso según la reivindicación 1, donde la xerostomía está asociada a tratamiento de cáncer con quimioterapia.
5. Betanecol para uso según la reivindicación 1, donde la xerostomía está asociada al síndrome de Sjogren.
6. Betanecol para uso según la reivindicación 1, donde la xerostomía está asociada a cáncer terminal.
- 10 7. Betanecol para uso según cualquier reivindicación precedente, donde el compuesto se encuentra en la forma de cloruro.
8. Betanecol para uso según cualquier reivindicación precedente, donde el compuesto se encuentra en la forma de enantiómero S.
- 15 9. Betanecol para uso según cualquier reivindicación precedente, para ser administrado en una formulación que debe mantenerse en la cavidad bucal durante un periodo de tiempo antes de ser tragada.