

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 653**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/27** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

**A61K 31/37** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2012 E 12720944 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2704705**

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

30 Prioridad:

**06.05.2011 GB 201107533**

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

**06.04.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WALKER, IAN y  
FRODSHAM, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 565 653 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 tratamiento de xerostomía

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación de betanecol que está destinada a su uso en el tratamiento de la disfunción de las glándulas salivales por aplicación tópica a la mucosa oral.

**Antecedentes de la invención**

La xerostomía puede definirse como la sensación subjetiva de sequedad de la boca. Ésta suele ser el resultado de una disminución del volumen de saliva segregada pero también puede ser debida a un cambio en la composición de la saliva. La causa más común de la hipofunción de las glándulas salivales es el tratamiento farmacológico; otra causa es el síndrome de Sjogren.

La xerostomía es una afección importante en los pacientes con cáncer. En pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la xerostomía surge del daño colateral de la radiación a las glándulas salivales. La xerostomía es también un problema en la población con cáncer más extendido. Estos pacientes padecen xerostomía principalmente como resultado de los medicamentos, p. ej. , agentes citotóxicos de quimioterapia, que reciben.

Una serie de agentes farmacológicos se han utilizado como estimulantes salivales, incluidas la yohimbina y nicotinamida. Los más utilizados son los fármacos parasimpaticomiméticos, ésteres de colina o fármacos anticolinesterásicos. El más conocido es la pilocarpina que actúa principalmente sobre los receptores muscarínicos. Los agonistas muscarínicos, cuando se administran por vía general, tienden a producir efectos secundarios, incluidos la sudoración y cambios cardiovasculares.

El cloruro de betanecol, también denominado cloruro de carbamil-metilcolina, es un fármaco conocido que se ha utilizado clínicamente durante muchos años. Está disponible en comprimidos y en forma inyectable, y se utiliza como estimulante de los músculos lisos del tubo digestivo, y en particular de la vejiga urinaria.

El betanecol administrado por vía oral ha sido probado en el tratamiento de la xerostomía en un pequeño número de estudios clínicos. El fármaco ha sido descrito para aumentar el flujo salival. 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 en pacientes con xerostomía asociada a cáncer de cabeza y cuello, se informó que de un total de 55 pacientes que se consideraron para la inscripción, 12 (22%) no eran elegibles para tomar betanecol oral debido a afecciones generales (Jham *et al.*, 2007, *Oral Oncol.* 43:137-142).

Una posible manera de aumentar la eficacia y, sin embargo evitar más efectos secundarios podría ser administrar medicamentos por tópica aplicación a la mucosa oral, con el fin de dirigirse directamente a las glándulas salivales menores subyacentes. Para que esto funcione el medicamento debe ser capaz de atravesar la membrana de la mucosa oral. El concepto de administración de fármacos bucal es bien conocido y se han publicado numerosas reseñas sobre el tema; véase, por ejemplo Buccal Drug Delivery por John Smart (2005), *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2(3):507-517. El resumen de este artículo establece que "La mucosa bucal, sin embargo, aunque evita los primeros efectos del paso es una formidable barrera para la absorción de fármacos". Y más adelante "Actualmente esta vía se limita a la administración de un número limitado de pequeñas moléculas lipófilas que atraviesa fácilmente la mucosa bucal". En general, la permeabilidad del fármaco a través del tejido bucal depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como la lipofilia, el peso molecular y el grado de ionización a pH fisiológico. Hay dos posibles vías de absorción a través del epitelio escamoso estratificado de la mucosa oral, siendo éstas la transcelular (intracelular, que pasa a través de la célula) y la paracelular (intercelular, que pasa alrededor de la célula). Se ha publicado que la penetración es principalmente por la vía paracelular, a través de los lípidos intracelulares producidos por gránulos de recubrimiento de la membrana; sin embargo, la ruta tomada depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco. En general, las moléculas pequeñas que son predominantemente lipófilas, con un intervalo de Log P de 1,6-3,3, se absorben más rápidamente, y la mayoría de los medicamentos administrados con éxito por vía bucal o sublingual son lipófilos. Un compuesto con un valor de P inferior a 0 o menos de 1 se suele considerar generalmente demasiado hidrófilo para ser un fármaco experimental, sobre todo si se necesita atravesar las membranas biológicas lipófilas para su actividad.

Químicamente, el cloruro de betanecol es un compuesto de amonio cuaternario. Es de naturaleza muy polar y tiene una gran solubilidad acuosa (hidrófila) y un valor de log P calculado de alrededor de -4,0. Este es uno de los valores más bajos publicados en la bibliografía para un agente farmacéutico utilizado clínicamente. En consonancia con estas propiedades fisicoquímicas, betanecol no penetra significativamente en el SNC a dosis terapéuticas y sólo se absorbe escasamente en el tubo digestivo.

El documento WO2011/058366 (publicado el 19-05-11, después de la fecha de prioridad reivindicada en relación con la presente memoria) describe el 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 así en determinadas formulaciones, e incluso a dosis inferiores a las conocidas por estar relacionado con efectos

secundarios cuando se administra por vía oral, el cloruro de betanecol se encuentra inesperadamente que es un tratamiento eficaz de la enfermedad. Esto es especialmente sorprendente, dado que las propiedades fisicoquímicas de cloruro de betanecol son tales que es muy difícil considerar el uso del fármaco para aplicaciones tópicas donde el paso del fármaco a través membranas de mucosas serían necesarios para la actividad. Este es particularmente el caso para el uso tópico en el tratamiento de xerostomía, con lo que se requeriría penetración de betanecol través de la membrana de la mucosa bucal para que el fármaco llegue a las glándulas salivares subyacentes.

### Compendio de la invención

Según la presente invención, una nueva formulación es de un tipo adecuado para administración tópica, p. ej., una formulación líquida o semisólida, que comprende betanecol y el potenciador de penetración, dimetil isosorbida.

10 El documento WO2011/058366 describe estudios preclínicos y clínicos que muestran la utilidad de betanecol en el tratamiento de xerostomía. Como se informa a continuación, se obtienen resultados mejorados mediante la inclusión del potenciador de penetración en la piel, dimetil-isosorbida.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico de saliva/g frente al tiempo (minutos).

15 La figura 2 es un gráfico de la frecuencia cardíaca (latidos/min) con respecto a diversas administraciones diferentes.

### Descripción de la invención

El potenciador de penetración que se utiliza en la presente invención es de dimetil-isosorbida. La cantidad de potenciador de penetración que se utiliza se selecciona normalmente con el fin de obtener una mayor cantidad de betanecol a través de la mucosa bucal, y suficiente para proporcionar eficacia, pero también para evitar el riesgo de efectos secundarios. La cantidad es preferiblemente de 5 a 40% p/p de la formulación.

Para los fines de la presente invención, betanecol se administra normalmente por vía bucal con la intención de proporcionar una acción directa sobre las glándulas salivales, produciendo por tanto una mejora de las afecciones relacionadas con la xerostomía. En una realización de la invención, la dosis administrada de betanecol se mantiene dentro de la cavidad bucal para un período de tiempo determinado con el fin de facilitar una acción local en las glándulas salivales menores. El contenido bucal se ingiere a continuación de manera que cualquier fármaco no absorbido a través de la mucosa bucal tiene la oportunidad de incorporarse a la circulación general por absorción gastrointestinal, y con ello se consigue una estimulación secundaria de flujo salival incluida la de las glándulas mayores. El período de tiempo que la formulación se mantiene en la boca antes de la ingestión puede ser de 30 segundos a 5 minutos, preferiblemente de 1 a 3 minutos, más preferiblemente de 2 minutos.

Una formulación de la invención está por lo general en forma de dosis unitaria única. Se puede envasar como, p. ej., una bolsita, vial, recipiente con sello *blow-fill*, envase multidosis con dosis separadas administradas de forma manual, por ejemplo, usando una jeringuilla, envase multidosis con dispensador de dosis unitaria, p. ej. bomba de monodosis o atomizador, semisólido en tubo, del que puede extraerse una cantidad apropiada. La formulación es preferentemente "limpia", es decir, cumple con los requisitos microbiológicos de la Farmacopea Europea para productos para la mucosa oral y preparaciones acuosas para administración oral. No hay necesidad de un conservante en la formulación si se proporciona en un recipiente para un solo uso. En recipientes de dosis múltiples, la formulación preferiblemente comprende un sistema de autoconservación (p. ej. etanol u otro alcohol) y/o incluye un conservante apropiado.

Otros ingredientes adecuados en una formulación de la invención incluyen los del tipo dado bajo "Función" en la Tabla 1, a continuación. Uno de dichos aditivos es un modificador de la viscosidad, ya que es deseable que la formulación sea suficientemente viscosa para ser retenida en la mucosa pero no tan viscosa que sea difícil de administrar o extender sobre la mucosa o retardar la liberación de fármacos de la formulación.

Cuando se pretende que el betanecol se ingiera después de un tiempo de residencia en la cavidad bucal, el volumen de dosificación de una formulación líquida o semisólida está normalmente entre 0,1 ml y 1,0 ml, preferentemente de 0,25 ml a 0,75 ml, más preferentemente de 0,3 ml a 0,6 ml.

Con el fin de facilitar que el betanecol llegue a las glándulas salivales menores, el betanecol puede estar presente en la formulación como solución saturada. Alternativamente, puede ser una solución subsaturada.

Hay una gama de sistemas de administración para la administración de fármacos a la mucosa bucal (véase *Smart* (2005), anteriormente). Estos incluyen sistemas bioadhesivos bucales que pueden ser comprimidos, parches, películas, semisólidos, líquidos y partículas. Las formulaciones semisólidas incluyen geles y pomadas. Los niveles de dosificación apropiados los puede determinar cualquier método adecuado conocido por un experto en la técnica. Las dosis preferibles (administración única) de cloruro de betanecol están comprendidas 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. Puede darse más de una administración cada día.

Puede ser ventajoso combinar o administrar conjuntamente un producto de la invención con otras clases de fármacos. Los fármacos que pueden administrarse conjuntamente comprenden, pero no se limitan a, inhibidores de acetilcolinesterasa.

5 Los siguientes estudios proporcionan pruebas de la utilidad de la presente invención. Las formulaciones 6, 9 y 14C ilustran la invención.

Estudio 1

10 Se han evaluado cuatro formulaciones en experimentos de flujo salival de conejo. Todas las formulaciones contenían 50 mg/ml de betanecol en sistemas de disolventes mixtos ligeramente diferentes. La formulación 2 era muy similar a la formulación evaluada en la rata, en el estudio preclínico publicado en el documento WO2011/058366, excepto que la formulación de rata estaba saturada y contenía un exceso de fármaco, mientras que las cuatro formulaciones utilizadas en este estudio eran soluciones claras del fármaco por debajo de la concentración de saturación. Sus composiciones se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Formulación		2	6	9	14C
Componente	Función	% p/p			
Cloruro de betanecol	Principio activo farmacéutico	5	5	5	5
Tampón fosfato pH 5,4	Tampón	15	15		
Tampón fosfato pH 6,8	Tampón			15	15
Glicerol	Excipiente	30	10	17,97	17,97
Etanol	Excipiente	20	20	20	20
Macrogol 400	Excipiente	29,97		10	10
Maltitol líquido (Lycasin® 75/75 jarabe de maltitol)	Excipiente		15	10	11,78
Solución de sorbitol	Excipiente		15		
Dimetil isosorbida	Excipiente		20	20	20
Carbómero (Carbopol 971 P NF Polímero)	Modificador de viscosidad			1	0,25
Aceite de menta verde	Agente aromatizante			1	
Metilparabeno sódico	Conservante	0,018		0,018	
Propilparabeno sódico	Conservante	0,02		0,02	

15 Más específicamente, conejos machos adultos blancos de Nueva Zelanda, de peso corporal aproximado de 2,0 a 3 kg, se asignaron en grupos de tres para ser tratados con formulaciones de betanecol dadas en la Tabla 1, denominadas 2, 6, 9 y 14C, junto con cada uno de sus placebos correspondientes. Los animales se anestesiaron con uretano, administrado por vía IP y se controló la frecuencia cardíaca por derivaciones de ECG. Se colocaron en posición prono después de haber sido anestesiados (esto inhibe la entrada del fármaco en el tubo digestivo).  
 20 Se midió la salivación insertando en la cavidad oral bolas de lana de algodón pesadas previamente, retirándolas después de cinco o diez minutos y pesando. La diferencia de peso proporciona una estimación del flujo salival.

Se obtuvo una serie de mediciones de referencia antes de la dosificación. A tiempo cero, se aplicaron formulaciones de vehículos como 2 alícuotas iguales por un total de 100 µl a la mucosa oral en cada lado de la boca. Se dejó el

placebo en la boca durante 5 minutos, momento en el que la cavidad oral se limpió con una bola de lana de algodón que se pesó a continuación. Se tomaron a continuación mediciones en serie de flujo salival durante los próximos 60 minutos. En ese momento, se aplicó fármaco activo por el mismo método que para el placebo y se midió el flujo salival durante los siguientes 120 minutos. Los datos de eficacia se muestran en la figura 1 (donde la flecha en el momento 0 indica la administración de las formulaciones que contienen betanecol).

Todas las formulaciones fueron significativamente mejores que sus respectivos vehículos en cuanto al flujo salival total ( $p < 0,001$ ). En términos de clasificación, la formulación 14C fue superior a 9, que fue superior a 6. La formulación 6 fue notablemente mejor que 2 durante los primeros 60 minutos, pero después fue similar, de modo que durante la totalidad de 120 minutos no hubo una superioridad estadísticamente significativa. En la Tabla 2 se muestran caudales de flujo salival promedio (mg/min). Los datos del vehículo fueron muy consistentes, lo que sugiere una buena técnica experimental.

Tabla 2

Formulación	Vehículo	Activo	Cambio, %
2	5,44	12,03	+221%
6	4,26	17,76	+417%
9	4,79	25,55	+533%
14C	5,65	36,14	+640%

Al final del experimento, a un animal de cada grupo se le dio betanecol por vía intravenosa en un intervalo de dosis, con el fin de producir una curva de dosis-respuesta para la frecuencia cardíaca. Esto se comparó con el efecto de las formulaciones activas, cuando se administra por vía tópica, sobre la frecuencia cardíaca. Los datos se muestran en la figura 2.

Ninguna de las formulaciones de betanecol, cuando se aplica por vía de la mucosa oral, tuvo un efecto significativo sobre la frecuencia cardíaca, mientras que por vía IV betanecol produjo una bradicardia marcada y dependiente de la dosis. Esto indica que la absorción generalizada de betanecol a través de la mucosa oral era mínima, usando las formulaciones administradas.

En otro experimento aparte, la formulación 14C y su correspondiente placebo se administraron a 3 conejos anestesiados en los que se controló la presión sanguínea, mediante una cánula permanente en la arteria carótida, junto con el ritmo cardíaco. La administración de placebo o activo (14C) en la cavidad bucal (como se describió anteriormente) no afectó a la tensión arterial ni a la frecuencia cardíaca, mientras que el cloruro de betanecol redujo la tensión arterial y la frecuencia cardíaca, con claros efectos relacionados con la dosis a 30, 100 y 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

#### Estudio 2

En un estudio en fase 1 que implica a cuatro voluntarios sanos, la formulación 14C aplicada por vía tópica a la mucosa oral en dosis de hasta 20 mg, se mantuvo *in situ* durante dos minutos. Ésta fue bien tolerada, sin efectos secundarios significativos. El mismo estudio demostró que las farmacocinéticas de betanecol por vía oral y de la mucosa oral son lineales.

Este estudio también demostró que la formulación, cuando se aplica a la superficie de la mucosa oral durante dos minutos, administró pequeñas, pero mensurables, cantidades de betanecol en la circulación general, muy indicadoras de absorción significativa en la mucosa de la cavidad oral. Esta absorción local es probable que suministre suficiente betanecol a las glándulas salivales menores, cifrándose en centenas a miles y se sitúe inmediatamente debajo de la mucosa oral, para estimularlas a producir saliva rica en mucina que es desproporcionadamente importante para asegurar una cómoda sensación en la boca. Cuando se añade a la estimulación salivar conseguida por ingestión oral de betanecol, pueda concluirse razonablemente que la formulación puede producir mejor alivio de la xerostomía, con menos efectos secundarios, que la dosificación puramente general de betanecol.

#### Estudio 3

Este estudio investiga el betanecol, aplicado por vía de la mucosa oral y posteriormente ingerido, en 30 pacientes de cáncer con xerostomía, a una población de pacientes con una necesidad médica significativa no satisfecha. Se asignaron al azar pacientes para recibir 20 mg betanecol o el placebo correspondiente, en un modo doble a ciegas, cuatro veces al día durante una semana. Los pacientes aplican el fármaco del estudio a la superficie de su mucosa

bucal y se deja *in situ* tanto tiempo como sea posible, idealmente al menos dos minutos. El contenido de la boca se traga, permitiendo la absorción general de cualquier fármaco del estudio no absorbido. Después de un período de lavado de una semana, los pacientes vuelven a recibir el tratamiento opuesto durante una semana.

5 Se ha seleccionado una dosis de 20 mg cuatro veces al día para esta prueba de estudio de concepto, basada en el Estudio 2. Está dentro del margen recomendado de dosificación oral de betanecol en el Compendio de Características del Producto del fármaco aprobado que es 10 a 25 mg tres o cuatro veces al día. Por lo tanto, cabe esperar que esta dosis lleve riesgos de seguridad insignificantes pero debería ofrecer considerables ventajas de eficacia.

10 La experiencia clínica sustancial con betanecol oral apunta a una respuesta a la dosis normal, positiva para el agente tanto en sus indicaciones urinarias como gastrointestinales aprobadas y cuando se utiliza "sin aprobación" para el tratamiento de la xerostomía. Sin embargo, es posible que la aplicación tópica de betanecol puede administrar mucho más betanecol que el que se requiere para las glándulas salivales menores integradas en la mucosa oral. Si ese es el caso, entonces una dosis significativamente menor de 20 mg podría todavía proporcionar una eficacia apreciable. Por lo tanto, existe la opción de inscribir una segunda cohorte de pacientes a una dosis  
15 significativamente menor, tal como 5 mg.

Se prepararon dos formulaciones, como se muestra en las Tablas 3 y 4. Son formulaciones líquidas de cloruro de betanecol destinado a administración a la mucosa oral y oral, en concentraciones de 40 mg/ml y 50 mg/ml (expresadas como cloruro).

20 La formulación de 40 mg/ml se llena a un volumen de 3 ml en una botella de vidrio ámbar tipo III de 15 ml provista de tapón de rosca de polipropileno de seguridad con tapón de PTFE. La botella también puede estar provista de un adaptador para jeringuilla de LDPE permanente. La composición de una botella se presenta en la Tabla 3.

La formulación de 50 mg/ml se llena a un volumen de 10 ml en una botella de vidrio ámbar tipo III de 30 ml provista de tapón de rosca de polipropileno de seguridad con tapón de PTFE. La composición de una botella se presenta en la Tabla 4.

25

Tabla 3

Componente	Función	% p/p	Cantidad (g) por botella (llenado nominal 3 ml)
Cloruro de betanecol	Principio activo farmacéutico	4	0,12
Tampón fosfato pH 6,8*	Tampón de pH	15	0,45
Glicerol	Excipiente	17,97	0,539
Etanol	Excipiente	20	0,60
Macrogol 400	Excipiente	10	0,30
Dimetil isosorbida	Excipiente	20	0,60
Carbómero (Carbopol 971 P NF Polímero)	Modificador de viscosidad	0,25	0,0075
Maltitol líquido (Lycasin® 75/75 jarabe de maltitol)	Excipiente/Edulcorante	hasta 100	hasta 3 ml

\* Cada 0,45 g de tampón fosfato pH 6,8 contiene 0,00306 g de ortofosfato dibásico de potasio y 0,00039 g de hidróxido de sodio en agua para inyectables

Tabla 4

Componente	Función	% p/p	Cantidad (g) por botella (llenado nominal 10 ml)
Cloruro de betanecol	Principio activo farmacéutico	5	0,50
Tampón fosfato pH 6,8*	Tampón de pH	15	1,5
Glicerol	Excipiente	17,97	1,797
Etanol	Excipiente	20	2,0
Macrogol 400	Excipiente	10	1,0
Dimetil isosorbida	Excipiente	20	2,0
Carbómero (Carbopol 971 P NF Polímero)	Modificador de viscosidad	0,25	0,025
Maltitol líquido (Lycasin® 75/75 jarabe de maltitol)	Excipiente/Edulcorante	hasta 100	hasta 10 ml

\* Cada 1,5 g de tampón fosfato pH 6,8 contiene 0,0102 g de ortofosfato dibásico de potasio y 0,0013 g de hidróxido de sodio en agua para inyectables

- 5 El siguiente proceso describe la preparación de las soluciones de 40 mg/ml y 50 mg/ml .
- Añadir 1123,13 g de glicerol y 937,5 g de tampón fosfato de pH 6,8 (véase más adelante) a un recipiente de 5 l y mezclar durante 10 minutos utilizando un agitador de cabezal adecuado y de paletas a una velocidad de 400 rpm.
  - Ajustar el ángulo del agitador a aproximadamente 60° y aumentar la velocidad de agitación a 700-900 rpm para crear un vórtice en la mezcla de la etapa 1. Tamizar el carbómero a través de un tamiz de 1.000 µm. Añadir lentamente 15,625 g de carbómero tamizado al vórtice durante un período de 20 minutos, asegurando que se deja tiempo entre cada adición para humedecer el carbómero antes de añadir más.
  - Una vez añadido todo el carbómero mezclar durante otros 45 minutos a 600 rpm para dejarlo hidratar completamente.
  - Homogeneizar durante 30 minutos o hasta que no se vean partículas de carbómero.
  - Añadir 624 g de Macrogol 400 y mezclar durante otros 10 minutos a 500 rpm.
  - Añadir 1.250 g de etanol y mezclar durante 5 minutos a 500 rpm.
  - Añadir 1.250 g de dimetil-isosorbida y mezclar durante 5 minutos a 500 rpm.
  - Tamizar el betanecol a través de un tamiz de 1.000 µm y añadir lentamente 250 g del principio activo farmacéutico tamizado a la mezcla para la solución de 400 mg/ml, o 312,5 g para la solución de 50 mg/ml. Una vez se completa la adición mezclar durante otros 5 minutos a 500 rpm.
  - Enrasar mezcla a volumen (6.250 ml) con maltitol líquido y mezclar durante otros 5 minutos a 500 rpm.
  - Medir el pH de la formulación resultante.
  - Se introducen 3 ml de formulación de 40 mg/ml en botellas de vidrio de color ámbar tipo III de 15 ml, provistas de tapón de rosca de polipropileno de seguridad con tapón de PTFE y que también pueden estar provistas de un adaptador de jeringa de LDPE permanente. Se introducen 10 ml de la formulación de 50 mg/ml en botellas de vidrio de color ámbar tipo III de 30 ml provistas de tapón de rosca de polipropileno de seguridad con tapón de PTFE. Las botellas están debidamente etiquetadas.

El tampón se prepara de la manera siguiente:

## ES 2 565 653 T3

1. Transferir 27,22 g de ortofosfato dibásico de potasio a un matraz aforado de 1.000 ml y enrasar con agua para inyectables.
2. Transferir de precisión 100 ml de solución de hidróxido de sodio 2 M sin carbonato a un matraz aforado de 1.000 ml. Enrasar con agua para inyectables.
- 5 3. Transferir 500 ml de material de la etapa 1 a un recipiente de 5 l, y añadir 224 ml de solución de la etapa 2. Añadir aproximadamente 1.200 ml de agua para inyectables y mezclar bien. Ajustar el pH a  $6,8 \pm 0,05$  con ácido ortofosfórico al 85%, a continuación, ajustar a volumen (2.000 ml) con agua para inyectables.

**REIVINDICACIONES**

1. Una formulación para administración bucal, que comprende betanecol e dimetil-isosorbida.
2. Una formulación según la reivindicación 1, que comprende un conservante.
3. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, en donde el betanecol está en forma de cloruro.
- 5 4. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, que es una solución subsaturada de betanecol.
5. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, para uso en terapia, por que se mantiene en la cavidad bucal durante un tiempo antes de ser ingerido.
6. Una formulación según cualquier reivindicación precedente, para su uso en el tratamiento de la xerostomía.
7. Una formulación para su uso según la reivindicación 6, en donde la xerostomía está asociada al cáncer de cabeza y cuello.
8. Una formulación para su uso según la reivindicación 6, en donde la xerostomía está asociada al tratamiento farmacológico.
9. Una formulación para su uso según la reivindicación 6, en donde la xerostomía está asociada a un tratamiento de quimioterapia del cáncer.
- 10 10. Una formulación para su uso según la reivindicación 6, en donde la xerostomía está asociada al síndrome de Sjogren.
11. Una formulación para su uso según la reivindicación 6, en donde la xerostomía está asociada al cáncer en fase terminal.

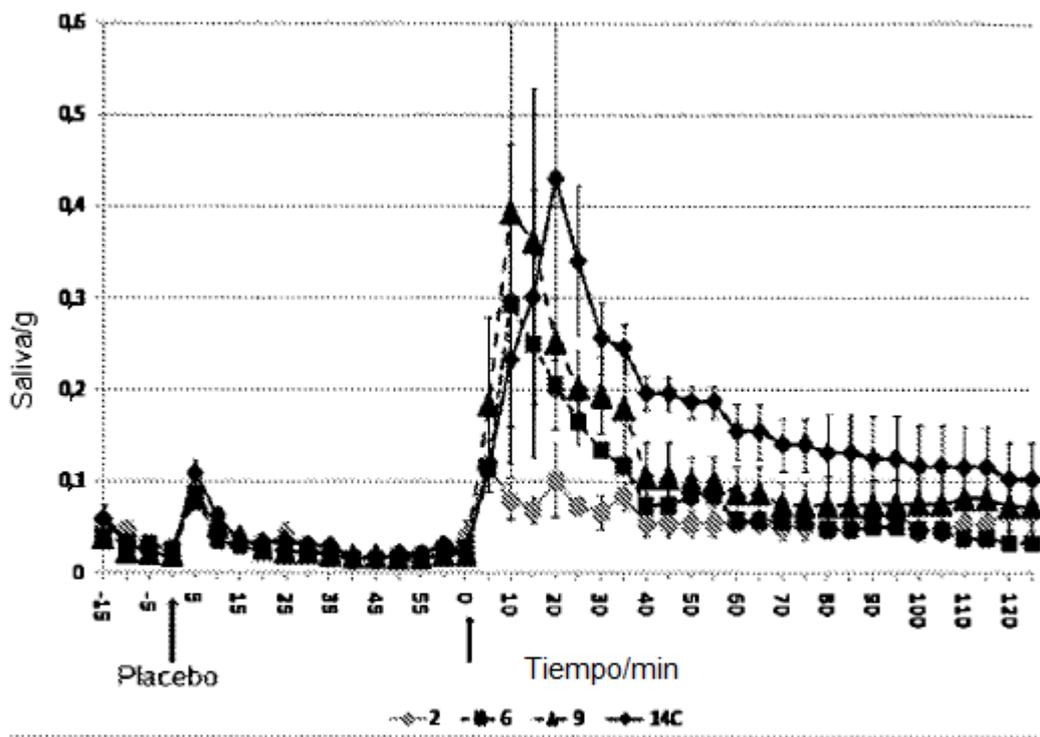


Figura 1

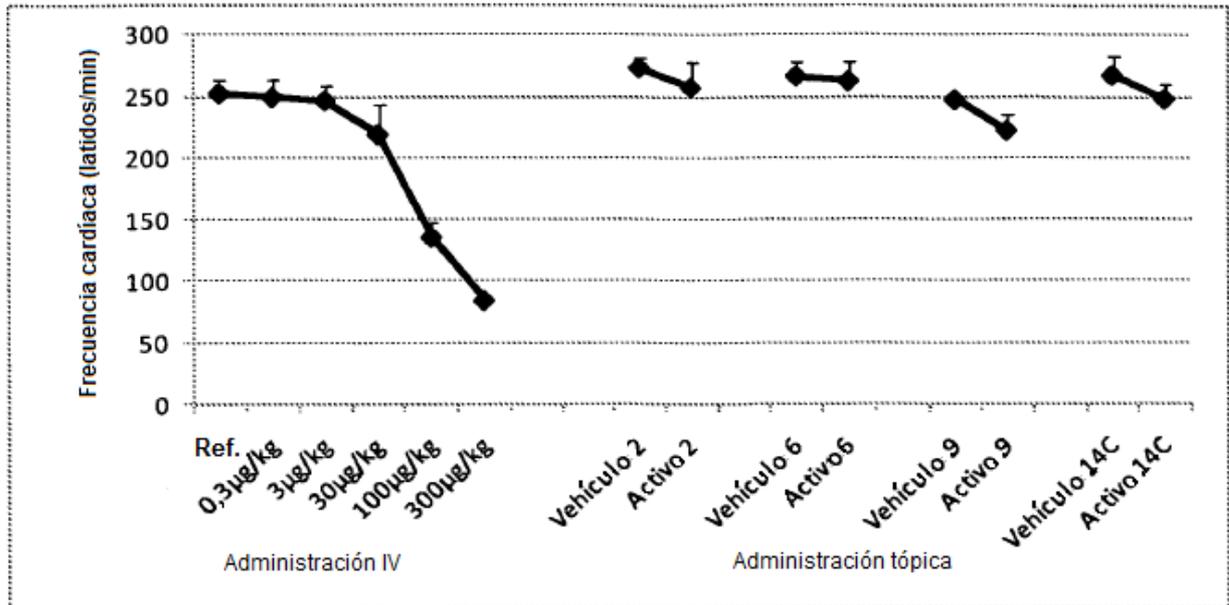


Figura 2