

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 577**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2007** E 12181773 (8)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** EP 2526943

54 Título: **Formulación líquida que comprende un agonista de los receptores alfa-2 (por ejemplo, clonidina) y oxibutinina (agente antimuscarínico) para el tratamiento de sialorrea**

30 Prioridad:

13.02.2006 GB 0602857
13.02.2006 GB 0602855

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

Orient Pharma (Samoa) Co. Ltd. (100.0%)
Level 2 Lotemau Centre Vaea Street
Apia, WS

72 Inventor/es:

ROACH, ALAN GEOFFREY y
GOLDSMITH, PAUL

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 624 577 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

Formulación líquida que comprende un agonista de los receptores alfa-2 (por ejemplo, clonidina) y oxibutinina (agente antimuscarínico) para el tratamiento de sialorrea

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a una combinación de fármacos y a su uso en el tratamiento de sialorrea.

Antecedentes de la invención

10 Los pacientes con disfunción neurológica grave, tal como deficiencias motrices (por ejemplo, parálisis cerebral, enfermedad neuromuscular periférica, parálisis facial, enfermedad de Parkinson, retraso mental grave y otras afecciones, tales como apoplejía y cáncer de esófago) padecen de sialorrea (o babeo), que es la pérdida no intencionada de saliva y otros contenidos orales de la boca. El babeo se produce con frecuencia en individuos con disfunción neurológica. Por ejemplo, el babeo socialmente significativo se produce en aproximadamente el 10% de pacientes con parálisis cerebral. El babeo persistente por encima de los 3 o 4 años se considera un babeo anormal. La sialorrea resulta de la hipersecreción de saliva o una capacidad deteriorada de tragar; este es un problema particular en pacientes con disfunción motriz.

15 El babeo provoca el deterioro del habla, problemas de alimentación y deglución y aspiración. Es importante el control del babeo para evitar la asfixia y las náuseas en personas con babeo posterior. Las personas que presentan deterioro motriz pueden usar las muchas y nuevas ayudas de asistencia electrónica para comunicar, navegar y proporcionar mayor integración y autosuficiencia en la vida diaria. Desgraciadamente para las personas que banean, muchas de las ayudas son controladas por manipulaciones bucales o faciales. El babeo puede provocar aislamiento social e incapacidad para usar los nuevos dispositivos.

20 El babeo no es solo molesto y limitante para la persona con sialorrea, sino también para los cuidadores. Los cuidadores deben limpiar y controlar el babeo y retirar la baba del cuerpo, ropa y equipo circundante de la persona que banea. Además, los cuidadores deben ser muy cuidadosos en cuanto a la exposición a fluidos corporales tales como la baba.

25 Por tanto, se reconoce que la sialorrea requiere atención médica. El tratamiento usual incluye la administración de agentes anticolinérgicos, tales como inyecciones de glicopirrolato y escopolamina, de toxina botulínica, y cirugía.

30 Cuando se requiere un efecto antisialorréico (secreción reducida de saliva), no es apropiado impedir completamente la secreción ni evitar la producción de saliva en respuesta a los alimentos, etc. Puede ser posible reducir la cantidad de saliva producida administrando un agente anticolinérgico, como han demostrado los efectos positivos del glicopirrolato (comprimidos) y la escopolamina (parche dérmico). Aunque el glicopirrolato es un compuesto de amonio cuaternario con acceso restringido al SNC, no es muy tolerado por alrededor de 20-25% de pacientes. Igualmente, la escopolamina es razonablemente tolerada durante algunos días, pero se presentan muchos efectos secundarios sistémicos. La saliva producida después de administración de glicopirrolato o escopolamina es extremadamente espesa y por tanto desagradable.

35 La clonidina es un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 y principalmente se usa clínicamente como agente antihipertensor. Actúa dentro del sistema nervioso central para reducir el tono nervioso simpático hasta la periferia. Además de disminuir la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, la clonidina provoca también sedación pronunciada y sequedad de boca. Se ha demostrado que la clonidina es eficaz para reducir la sialorrea inducida por clozapina (Grabowski, 1992, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 12, 69-70; Praharaj et al., 2005, *J. Psychopharmacol.*, 19, 426-428). La clonidina (0,15 mg) se administró *per os* a 17 pacientes con Parkinson y se encontró que reducía significativamente la sialorrea. Cuatro de los 17 pacientes presentaron efectos secundarios.

40 La clonidina es uno de los muchos compuestos de tipo imidazol que se usan clínicamente para tratar afecciones tales como la hipertensión, la sedación como adjunto a la anestesia (premedicación), el espasmo muscular (espasticidad) y los síntomas de abstinencia de opiáceos y abuso del alcohol. Ejemplos de otros de dichos compuestos son rilmenidina, dexmedetomidina, tizanidina, moxonidina y lofexidina. Todos producen sus efectos clínicos estimulando los receptores adrenérgicos α_2 en el cerebro y provocan efectos secundarios sedantes y sequedad de boca.

45 La sialorrea puede ser un efecto secundario de la administración de ciertos fármacos. Por ejemplo, la sialorrea inducida por clozapina ha sido tratada con algún éxito con soluciones del antagonista no selectivo de receptores muscarínicos ipratropio, un derivado cuaternario de atropina, administrado sublingual o intranasalmente (O. Freudenreich et al., 2004, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24, 98-100; J. Calderón et al., 2000, *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 15, 49-52). Freudenreich et al. (2004) administraron pulverización nasal de ipratropio (0,03-0,06%) sublingualmente a 8 pacientes que recibían clozapina y que padecían un babeo excesivo. Después de varias semanas de uso, se registró una respuesta total en 2 pacientes y una respuesta parcial (síntomas controlados durante 2-8 horas) en 5 pacientes, mientras que 1 paciente no respondió. Un inconveniente de la solución de ipratropio es su sabor amargo. Además, se encontró que una solución oftálmica de atropina administrada

sublingualmente reducía la sialorrea inducida por clozapina (A. Sharma et al., 2004, *Ann. Pharmacother.*, **38**, 1538). En un estudio de pocos casos, se administró sublingualmente solución oftálmica de atropina a pacientes con enfermedad de Parkinson y se registró un descenso significativo en la producción de saliva. Sin embargo, 2 de los 7 pacientes sufrieron alucinaciones (H.C. Hyson et al., 2002, *Mov. Disorders*, **17**, 1318-1320). La atropina es un antagonista muscarínico no selectivo que presenta efectos secundarios significativos en el sistema nervioso central. Se debe evitar el uso de antagonistas muscarínicos no selectivos que entran ampliamente en el cerebro y producen efectos secundarios indeseables, particularmente en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP).

Otra clase de fármacos conocidos es la de los agentes antimuscarínicos. Se está desarrollando una nueva generación de antagonistas muscarínicos anticolinérgicos para indicaciones tales como incontinencia urinaria, vesícula hiperactiva, síndrome de intestino irritable o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos compuestos incluyen tolterodina, darifenacina, solifenacina, zamifenacina, Ro-3202904 (PSD-506), oxibutinina, tropio, revatropato y tiotropio.

Los pacientes con EP son más propensos a la confusión y alucinaciones, particularmente a medida que progresa su enfermedad. También su barrera hematoencefálica puede llegar a ser más permeable. Por tanto son mucho más propensos a que empeore la confusión y las alucinaciones cuando se administra un agente anticolinérgico. También son extremadamente comunes en los pacientes de EP los problemas de sueño. Los agonistas de $\alpha 2$ producen sueño y por consiguiente no son deseables en la EP. Además, en la población más anciana, los problemas cardiovasculares son mucho más comunes, así como particularmente en hombres, la obstrucción del flujo de la vejiga. Los agonistas de $\alpha 2$ serían indeseables para el primer caso y los agentes antimuscarínicos para ambos.

Sumario de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que una formulación líquida de la combinación del agente antimuscarínico, oxibutinina, y el agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$, clonidina, es útil en el tratamiento de la sialorrea. La combinación puede tener un efecto mejorado y/o efectos secundarios reducidos. Los dos agentes se pueden administrar juntos, en una sola composición o simultánea o secuencialmente.

Además, si el agonista no atraviesa la barrera hematoencefálica o es administrado de tal modo que no entra fácilmente en el SNC o es administrado a tales concentraciones que no se observan los efectos centrales no deseados, podría esperarse reducir el flujo salival estimulando la retroalimentación negativa de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ sobre los nervios colinérgicos y simpáticos que suministran las glándulas salivales, sin producir efectos secundarios mediados centralmente, tales como hipotensión y sedación. Por consiguiente, el agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ se administra al menos preferiblemente por vía paralingual, sublingual o bucal.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1 y 2 son cada una diagramas de barras de la secreción salival después de la administración de los fármacos, mostrando los resultados de los experimentos descritos a continuación.

Descripción de las realizaciones preferidas

El agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ para uso en la invención es clonidina.

El agente antimuscarínico para uso en la invención es oxibutinina.

Cada agente activo se puede usar, de acuerdo con la invención, en cualquier forma apropiada, por ejemplo como una sal, hidrato o profármaco. Si es una molécula quiral, se puede usar como un racemato, como una mezcla no racémica o como un enantiómero sustancialmente solo.

En general, cada agente activo se puede administrar en cualquier formulación líquida adecuada, por vía paralingual, sublingual o bucal.

Los agentes activos respectivos se pueden formular juntos en una sola forma farmacéutica. Alternativamente, se pueden formular por separado y ser envasados juntos o se pueden administrar independientemente. En ciertos casos, un paciente puede estar recibiendo un fármaco para el tratamiento de otra indicación; esta invención comprende entonces administrar el otro fármaco.

Las composiciones para uso en la invención se pueden formular de manera conocida por los expertos en la técnica con el objetivo de administrar una liberación controlada, por ejemplo una liberación rápida o una liberación prolongada, de los compuestos de la presente invención. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en dichas composiciones son muy conocidos en la técnica. Las composiciones de la invención pueden contener 0,1-99% en peso de compuesto activo. Las composiciones de la invención se preparan generalmente en forma de dosificación unitaria. Preferiblemente, una dosis unitaria comprende el ingrediente activo en una cantidad de 0,001 a 100 mg. Los excipientes usados en la preparación de estas composiciones son los excipientes conocidos en la técnica.

Los niveles de dosificación apropiados se pueden determinar por cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para un paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección que se ha de tratar. Preferiblemente, el agente activo se administra a una frecuencia de 1 a 4 veces al día. Una dosificación diaria típica es de 1 a 1000 µg, por ejemplo de 10 a 500 µg.

La composición para administración oral incluye un líquido para pulverización en la boca. La composición líquida destinada para uso oral se puede preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

Para administración oral, la composición puede estar en cualquier forma que libere el agente activo, cuando se mantiene en la boca, ya sea durante un corto tiempo o durante horas. Típicamente se incluirá un aromatizante. Es particularmente deseable que el aromatizante tenga propiedades mucolíticas. Un ejemplo de dicho aromatizante es mentol.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de puesta en suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular poniendo en suspensión el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, aceite de ricino polioxietileno-hidrogenado, ácidos grasos, tal como ácido oleico, o en un aceite mineral tal como parafina líquida o en otros tensoactivos o detergentes. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los descritos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar por adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de puesta en suspensión y uno o más conservantes. También pueden estar presentes agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes adecuados.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones del tipo aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida, o sus mezclas. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de puesta en suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede estar también en forma de una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean como disolvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico, encuentran uso en la preparación de soluciones inyectables.

El o cada agente activo se puede administrar junto con un agente mucolítico, tal como mentol. Para hacer que la formulación sea más agradable se puede utilizar mentol u otro aceite, por ejemplo aceite de eucalipto.

El siguiente estudio proporciona pruebas de la utilidad de la presente invención.

Estudio

El estudio examinó los efectos de clonidina y oxibutinina sobre la producción de saliva en 9 voluntarios masculinos sanos. Se trató de un estudio de dosis crecientes, en dos períodos, no aleatorizado y abierto.

- 5 En cada dosificación se evaluó la producción de saliva de los sujetos antes de la dosis y 1h, 2,5h, 4h y 6h después de la dosis. Los signos vitales se registraron en momentos específicos durante cada período del estudio y se recogieron en todo momento los episodios adversos.

- 10 Para cada sujeto, se calculó en cada nivel de dosis el porcentaje máximo de reducción en la producción de saliva en comparación con el placebo. Utilizando esta información se realizó, tanto para la clonidina como para la oxibutinina, un análisis de regresión de los efectos mixtos del porcentaje de reducción en la saliva frente a la dosis con el sujeto como efecto aleatorio. A partir de este modelo, se calculó una DE_{30} y una DE_{50} aproximadas. Las dosis que dieron la mejor reducción aproximada del 30% (DE_{30}) en el flujo salival se utilizó entonces como un tratamiento de combinación. También se representó frente a la dosis el porcentaje máximo medio de reducción en la producción de saliva en comparación con el placebo.

15 Resultados

- 20 No se recogieron episodios adversos graves ni serios. Los episodios adversos que se presentaron más frecuentemente fueron cefalea y fatiga. No hubo cambios clínicamente significativos en los resultados de bioquímica, hematología o análisis de orina observados durante el estudio. No hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales (incluyendo la presión sanguínea), el examen físico ni en los electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones observados durante el estudio.

La observación clave en este estudio se basa en el ensayo de Saxon. Véase Kohler & Winter, *Arthritis Rheum.* (1985) 28:1128-32, y Stevens *et al.*, *Am. J. Diseases Children* (1990) 144:570-571. Estos resultados se representan en las Figs. 1 y 2.

- 25 Los resultados muestran una tendencia hacia una reducción en la producción de saliva con el tiempo, después de la administración de oxibutinina y clonidina solas. Este efecto fue más pronunciado después de la administración de clonidina y fue significativo con niveles crecientes de dosis. Asimismo, hubo una reducción en los AUCT después de la administración de 50 mcg y 100 mcg de clonidina en comparación con el placebo. No hubo efectos significativos de la dosis sobre la producción de saliva después de la administración de oxibutinina, pero el AUCT se redujo después de la administración de 10 mg en comparación con el placebo. La capacidad de la oxibutinina para reducir
- 30 la producción de saliva fue más pronunciada después de su administración en combinación con clonidina. Se observó una reducción en la producción de saliva cuando se comparó el AUCT después de la administración de placebo con el AUCT después de la administración de una combinación de: (i) 2 mg de oxibutinina y 50 mcg de clonidina, o (ii) 2 mg de oxibutinina y 100 mcg de clonidina. Igualmente, una combinación de oxibutinina y clonidina dio como resultado una reducción significativa del AUCT cuando se compararon 2 mg de oxibutinina con una
- 35 combinación de: (i) 2 mg de oxibutinina y 50 mg de clonidina y (ii) una combinación de 2 mg de oxibutinina y 100 mcg de clonidina.

PÁRRAFOS DE LA INVENCION

1. Un producto que comprende un agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ y un agente antimuscarínico, en forma de una preparación combinada para uso separado, simultáneo o secuencial en el tratamiento de la sialorrea.
- 5 2. Un producto de acuerdo con el párrafo 1, en donde el agonista es para ser administrado por vía paralingual, sublingual o bucal.
3. Un producto de acuerdo con el párrafo 1 o el párrafo 2, en donde el agonista está formulado en forma de goma, pulverización, pastilla, pastilla para chupar o comprimido dispersable.
4. Un producto de acuerdo con cualquier párrafo precedente, en donde el agonista se selecciona entre clonidina, apraclonidina, brimonidina, rilmedinida, dexmedetomidina, tizanidina, moxonidina y lofexidina.
- 10 5. Un producto de acuerdo con cualquier párrafo precedente, en donde el agente antimuscarínico se selecciona de darifenacina, solifenacina, zamifenacina, oxibutinina, glicopirrolato, trospio, tolterodina, fesoterodina, revatropato, Ro-3202904, ipratropio y tiotropio.
6. Un producto de acuerdo con cualquier párrafo precedente, que comprende adicionalmente un agente mucolítico.
- 15 7. Un producto de acuerdo con el párrafo 6, en donde el agente mucolítico es mentol o aceite de eucalipto.
8. Uso de un agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de sialorrea, en donde el medicamento es para ser administrado por vía paralingual, sublingual o bucal y en donde el paciente que se ha de tratar está siendo sometido a tratamiento con un agente antimuscarínico.
- 20 9. Uso de un agente antimuscarínico para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de sialorrea, en donde el paciente que se ha de tratar está siendo sometido a tratamiento con un agonista de los receptores adrenérgicos $\alpha 2$ administrado por vía paralingual, sublingual o bucal.
10. Uso de acuerdo con el párrafo 8 o el párrafo 9, en donde el medicamento es una goma, pulverización, pastilla, pastilla para chupar o comprimido dispersable.
- 25 11. Uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 8 a 10, en donde el agonista se selecciona entre clonidina, apraclonidina, brimonidina, rilmedinida, dexmedetomidina, tizanidina, moxonidina y lofexidina.
12. Uso de acuerdo con cualquiera de los párrafos 8 a 11, en donde el agente antimuscarínico se selecciona entre darifenacina, solifenacina, zamifenacina, oxibutinina, glicopirrolato, trospio, tolterodina, fesoterodina, revatropato, Ro-3202904, ipratropio y tiotropio.
- 30 13. Uso de acuerdo con cualquier párrafo precedente, en donde al paciente que se ha de tratar también se le administra un agente mucolítico.
14. Uso de acuerdo con el párrafo 13, en donde el agente mucolítico es mentol o aceite de eucalipto.
15. Uso de acuerdo con el párrafo 13 o el párrafo 14, en donde el medicamento comprende el agente mucolítico.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida que comprende: a) clonidina; b) oxibutinina; y c) excipientes.
- 5 2. La formulación líquida de la reivindicación 1, en donde dicha formulación líquida está en forma de una suspensión acuosa, suspensión oleosa, jarabe, elixir o emulsión.
3. La formulación líquida de la reivindicación 1, en donde los excipientes comprenden uno o más agentes edulcorantes.
4. La formulación líquida de la reivindicación 3, en donde el uno o más agentes edulcorantes comprende sacarosa, sacarina, glicerol, sorbitol o sus combinaciones.
- 10 5. La formulación líquida de la reivindicación 1, en donde los excipientes comprenden al menos un agente aromatizante.
6. La formulación líquida de la reivindicación 1, en donde los excipientes comprenden al menos un agente colorante.
- 15 7. La formulación líquida de la reivindicación 1, en donde los excipientes comprenden al menos un agente conservante o antioxidante.
8. La formulación líquida de la reivindicación 1, en donde los excipientes comprenden al menos un agente emoliente.
9. La formulación líquida de la reivindicación 1, que comprende además un agente mucolítico.
10. La formulación líquida de la reivindicación 9, en donde el agente mucolítico es mentol.
- 20 11. La formulación líquida de la reivindicación 1, que comprende clonidina, oxibutinina, glicerol, sorbitol y agua.
12. La formulación líquida de la reivindicación 11, que comprende además un agente conservante, un agente aromatizante o una de sus combinaciones.
13. Una formulación líquida de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para uso en el tratamiento de sialorrea.

Saliva (estimulada) – Oxi + clon vs. placebo

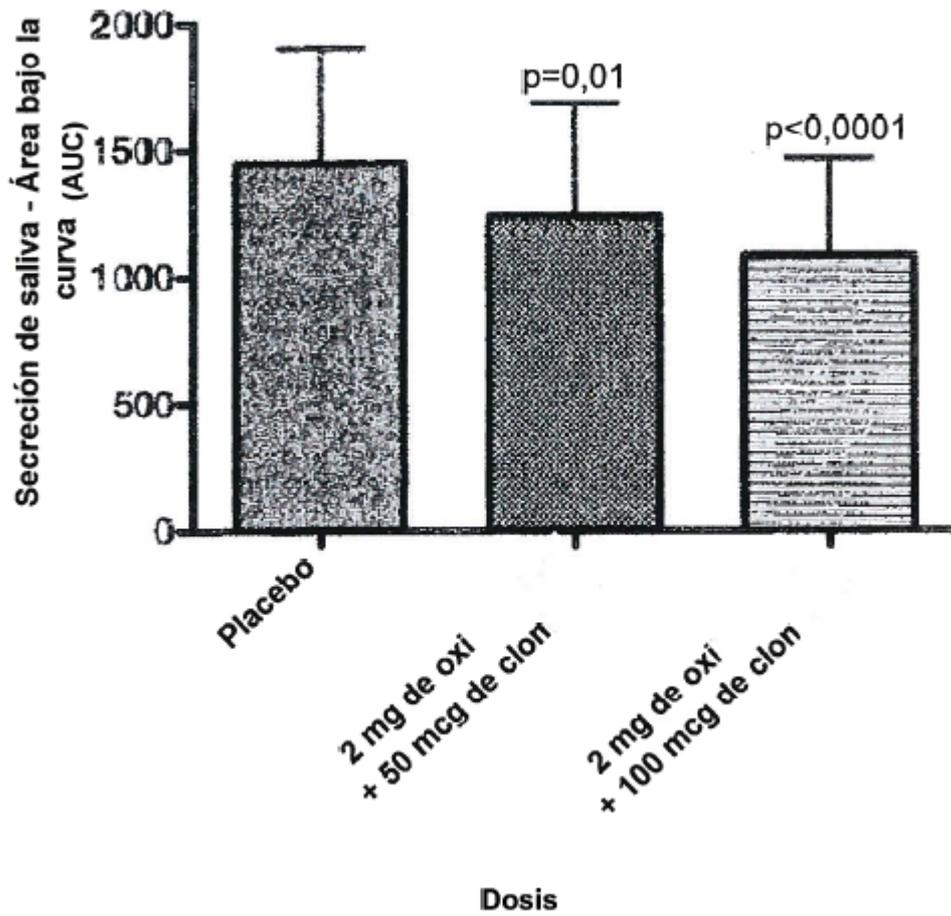


FIGURA 1

Saliva estimulada -- Oxibutinina + clonidina

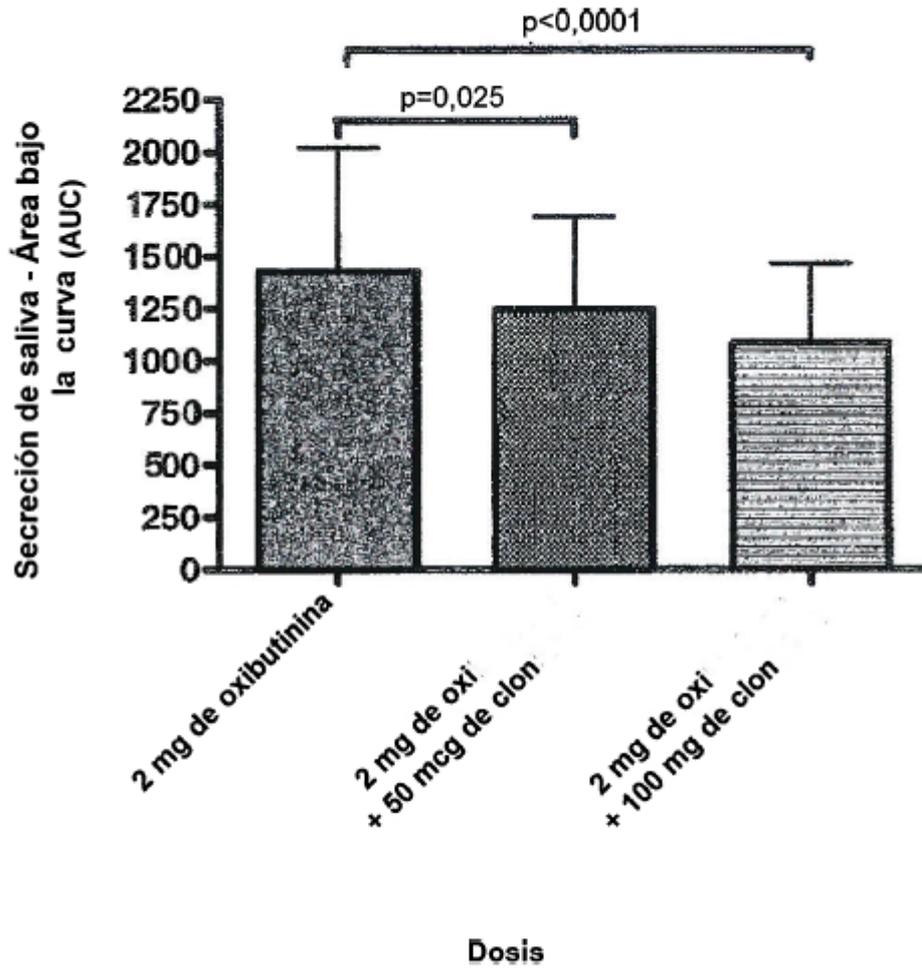


FIGURA 2