



No. 11-095137- -00007-0000

Fecha: 2013-09-05 16:31:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

As. 117.765

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **11-95137-** solicitud de patente de invención a favor de **PIERRE FABRE DERMATOLOGIE** Título **DISOLUCIONES PEDIÁTRICAS QUE CONTIENEN UN BETA-BLOQUEADOR**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 9990 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 11 de Junio de 2013.

Nos permitimos presentar a consideración del señor Examinador un nuevo pliego reivindicatorio, compuesto por veinticinco (25) reivindicaciones, el cual reemplaza el pliego anterior, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, y se encuentra enteramente sustentado en la descripción. Adjuntamos el recibo correspondiente a las reivindicaciones adicionales.

Con relación a la objeción emitida sobre la anterior reivindicación 16 por corresponder a una excepción a la patentabilidad, informamos que la misma ha sido eliminada del pliego reivindicatorio. Por tanto, la totalidad del nuevo pliego reivindicatorio es plenamente patentable.

Claridad

Partiendo de las modificaciones realizadas sobre el nuevo pliego reivindicatorio nos permitimos aclarar lo siguiente:

- (i) La reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de eliminar el término “básicamente” e incluir que la solución reivindicada *“comprende menos de 0,01 % p/V% de un agente conservante aromático”*. Así las cosas, el término objetado ha sido reemplazado por un rango específico que encuentra entero sustento en la página 8, líneas 23-26 de la respectiva publicación PCT.
- (ii) La expresión “por ejemplo” fue eliminada a lo largo del pliego reivindicatorio. De esta manera, se incluyeron diversas reivindicaciones dependientes que contienen la materia que estaba precedida por la expresión objetada.
- (iii) Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a la apreciación del señor Examinador relacionada con que el término “al menos” no es claro, toda vez que el mismo es complementemente comprendido en el contexto de las reivindicaciones que lo contienen. Así las cosas, a modo de ejemplo, es claro que la nueva reivindicación 4 establece que la solución reivindicada comprende uno o más agentes saborizantes y/o de aumento de la viscosidad.

4. La solución acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende al menos un agente saborizante y/o al menos un agente de aumento de la viscosidad.

lo anterior es plenamente comprendido por el versado en la materia. Por tanto, no comprendemos la objeción emitida por su Despacho.

- (iv) El pliego reivindicatorio en general fue modificado con el fin de especificar que el agente beta-bloqueante que hace parte de la solución reivindicada corresponde a propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con el ánimo de superar la objeción impuesta por su Despacho. No obstante lo anterior, no compartimos la objeción emitida sobre la expresión “edulcorante de tipo no azucarado” toda vez que la misma es completamente clara para el

normalmente versado en la materia; de esta manera, es claro que el pliego reivindicatorio hace referencia a un compuesto que proporciona sabor dulce a la composición, el cual corresponde particularmente a un agente diferente estructuralmente de los azúcares. Al respecto, la descripción establece lo siguiente:

Las disoluciones acuosas de la invención también incluyen uno o más agentes edulcorantes que son, específicamente, de tipo no azucarado. Éstos se incorporan en la formulación para mejorar el sabor de las formas de presentación y proporcionar composiciones que serán comestibles por pacientes jóvenes. Los edulcorantes enmascaran, en concreto, el sabor amargo y el efecto anestésico del propanolol.

El término "no azucarado" abarca agentes edulcorantes artificiales que disminuyen la ingesta calórica tales como, por ejemplo cualquiera de sacarina, sales de sacarina, por ejemplo, sacarina de sodio, sacarina de calcio, sucralosa, acetosulfamo de potasio, esteviósido, esteviol, manitol, eritritol, lactitol, maltitol, alitamo, miraculina, monelina y taumatina.

Son preferibles en la invención instantánea agentes edulcorantes tipo no azucarado puesto que algunos pacientes pueden padecer intolerancia hereditaria a la fructosa o diabetes, mientras que se ha establecido que la sacarosa produce una disminución del pH de la placa dental, la disolución del esmalte dental y favorece la caries dental.

Así las cosas, el versado en la materia se encuentra en plena capacidad, sin dificultad alguna, de seleccionar un agente edulcorante no azucarado que cumpla con la función requerida, y por tanto, no se requiere de una limitación adicional al respecto, ya que cualquiera de dichos agentes es de utilidad para la presente invención.

- (v) En relación con el agente conservante aromático, es claro que la solución reivindicada comprende menos de 0,01% p/V de un agente conservante aromático, lo cual es completamente claro para el versado en la materia a la luz de la descripción, la cual establece:

El término "agente conservante aromático" abarca (además del propio beta-bloqueante) cualquier agente que se añada habitualmente para evitar el crecimiento de microorganismos o evitar reacciones secundarias no deseables. Ejemplos de agentes conservantes que se pueden encontrar habitualmente son cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol de bencilo, cloruro de cetilpiridinio, fenoxietanol, cresol, fenol, alcohol de feniletilo, acetato o nitrato fenilmercúrico, benzoato de sodio, timerosal, compuestos de timol o compuestos de la familia de los parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e isobutilparabeno.

En consecuencia, no se requiere de una limitación adicional ya que cualquier agente del grupo en mención cumple una función equivalente, y representa una dificultad técnica en el campo técnico en términos de la susceptibilidad de los pacientes pediátricos.

- (vi) Nos permitimos informar que las anteriores reivindicaciones 17 y 18 han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, y por tanto damos por superadas las objeciones impuestas sobre las mismas. Sin embargo, es fundamental poner en conocimiento de su Despacho que las mismas se encontraban plenamente sustentadas por las páginas 11 y 12 de la descripción.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, consideramos que, contrario a lo afirmado por su Despacho, el pliego reivindicatorio se constituye como una justa generalización de las enseñanzas de la descripción, más aun al tener en cuenta que el alcance de una invención no puede limitarse a la materia revelada por los ejemplos, ya que estos últimos se constituyen como herramientas ilustrativas que permiten evidenciar modalidades preferidas de la invención pero que no limitan la misma.

En este sentido, el pliego reivindicatorio incluye las características esenciales que dan solución al problema técnico propuesto, las cuales además protegen de manera justa el alcance de la composición revelada de futuros infractores.

Finalmente, se incluyeron las nuevas reivindicaciones 25 y 26, las cuales encuentran entero sustento en las páginas 1 (línea 5), 3 (línea 6) y 6 (líneas 7 a 14) de la respectiva publicación PCT.

Así las cosas, damos por superadas las objeciones de claridad impuestas por su Despacho, y solicitamos la aceptación del nuevo pliego reivindicatorio ya que el mismo cumple con los requerimientos de la Decisión 486.

Descripción

Nos permitimos presentar corrección a un error de traducción presentado en la descripción, en donde el término "agente aromatizante" ha sido sustituido por el término "agente saborizante". Adjuntamos la descripción corregida.

Unidad de invención

Tal como se expuso previamente, las anteriores reivindicaciones 17 y 18 (denominado Grupo 2) han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, y por tanto, damos por superada la objeción de unidad de invención.

Novedad

El señor Examinador objetó la novedad de la presente invención a la luz de la referencia D1 al considerar que la misma anticipa el concepto inventivo que caracteriza a la solución reivindicada. Al respecto, nos permitimos incluir los argumentos que desvirtúan la concusión del señor Examinador.

Como primera medida es fundamental tener en consideración que la referencia **D1 (MX 2008013873)** centra sus enseñanzas en formulaciones líquidas de beta-bloqueantes que son aptas para ser aplicadas en animales (Ver párrafo [0001] de D1), las cuales esencialmente comprenden: (i) un beta-bloqueante, (ii) un edulcorante y (iii) un agente conservante aromático.

Partiendo de lo anterior, al observar la totalidad de ejemplos incluidos en la referencia D1, es posible identificar que los mismos enseñan composiciones que incluyen cantidades significativas de benzoato de sodio o de ésteres del ácido p-hidroxibenzóico tales como el metilparabeno o el propilparabeno, las cuales pueden llegar hasta el 1% en peso.

Por tanto, las enseñanzas de la referencia D1 no se relacionan con composiciones que presenten una cantidad inferior a 0,01% p/V de agentes conservantes aromáticos, tal como es requerido por la presente invención, y además, por obvias razones, las composiciones reveladas por D1 no son aptas para administración pediátrica.

En consecuencia, la referencia D1 no revela todas y cada una de las características esenciales que definen a la presente invención, y por tanto, la misma debe ser considerada como novedosa a la luz del arte previo.

En vista de lo anteriormente expuesto damos por superada la objeción de novedad emitida por su Despacho.

Nivel inventivo

Para la mejor comprensión del alcance de la invención reivindicada es pertinente tener en consideración que presente solicitud hace referencia al desafío existente en el arte previo relacionado con el desarrollo de formulaciones de beta-bloqueantes adecuadas para pacientes pediátricos. Lo anterior, al tener en cuenta que las composiciones conocidas en el arte previo comprenden altas cantidades de agentes conservantes aromáticos, los cuales requieren ser cuidadosamente evaluados antes de ser administrados a pacientes pediátricos puesto que los mismos derivan en la obtención de efectos adversos tales como el aumento del riesgo de ictericia.

Sumado a lo anterior, se requiere del desarrollo de composiciones acuosas que estén libres de etanol, debido a que dicho solvente, al igual que los conservantes aromáticos, no debe ser administrado a pacientes neonatales o a niños pequeños, puesto que el metabolismo de dichos pacientes se encuentra insuficientemente desarrollado.

Teniendo en cuenta lo anterior, la presente invención se constituye como una solución a dichas necesidades al proporcionar una solución acuosa libre de etanol que comprende esencialmente:

- (i) propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (ii) un edulcorante de tipo no azucarado, y
- (iii) menos de 0,01 % p/V de un agente conservante aromático.

que se constituye como una formulación segura y adecuada para la administración pediátrica de beta-bloqueantes, ya que los inventores descubrieron de manera sorprendente que las formulaciones acuosas de propranolol que esencialmente no comprenden conservantes aromáticos (o que los contienen en muy bajas cantidades), ni alcohol, cuenta con la capacidad de auto conservarse, evitando así la contaminación microbiológica, lo cual las hace seguras para ser administradas a pacientes pediátricos.

Partiendo de lo anteriormente expuesto, consideramos pertinente hacer claridad en que la presente invención además de ser novedosa a la luz de la referencia D1, cumple con el requisito de nivel inventivo a la luz de la misma, puesto que:

- i) la referencia D1 se relaciona con formulaciones destinadas a la aplicación en animales, y por tanto, el versado en la materia no encontraría motivación alguna para aplicar las enseñanzas de dicho documento en el desarrollo de formulaciones pediátricas,
- ii) D1 no prohíbe tajantemente la inclusión de solventes miscibles en agua, tales como los alcoholes. Por tanto, dicha referencia ignora por completo la contraindicación existente en la inclusión de dichos agentes en formulaciones para uso pediátrico. Sumado a lo anterior, es claro que D1 contempla el etanol como un agente conservante de interés para el producto allí reivindicado.

- iii) D1 recomienda en el párrafo [0017] el empleo de agentes conservantes tales como ésteres del ácido p-hidroxibenzóico, ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de benzalconio y otros compuestos aromáticos, los cuales no son apropiados para pacientes neonatales y pediátricos. En este sentido, tal como se discutió previamente, dicha referencia hace alusión a la inclusión de cantidades elevadas de dichos agentes, y por tanto, las enseñanzas de D1 alejan al versado en la materia de la presente invención.

Así las cosas, el normalmente versado en la materia enfrentado a la necesidad del desarrollo de formulaciones pediátricas no encontraría motivación alguna en las divulgaciones de D1, y por tanto, dicha referencia no afecta de manera alguna el nivel inventivo de la presente invención.

Ahora bien, notamos que el señor Examinador afectó el nivel inventivo de la presente invención a la luz de la combinación de las referencias D2 y D3, situación frente a la cual nos permitimos incluir los siguientes argumentos que defienden la patentabilidad de la materia acá reivindicada.

La referencia **D2 (CA 1269219)** se encuentra relacionada con formulaciones líquidas de clorhidrato de propranolol que contienen lecitina y edulcorantes no azucarados, tales como la sacarina. A pesar de lo anterior, al hacer una lectura a profundidad de la referencia en mención, es posible identificar el siguiente aparte, en donde se recomienda abiertamente la inclusión de conservantes aromáticos:

"Se pueden adicionar conservantes tales como metil parabeno, propil parabeno, benzoato de sodio y mezclas de los mismos"

lo cual se suma a las divulgaciones de la totalidad de ejemplos revelados, en los cuales la cantidad agentes conservantes aromáticos es sustancialmente superior a 0,01 p/V%, puesto que se ilustra el uso combinado de metil parabeno, propil parabeno y benzoato de sodio, sumado a butilparabeno (en algunos casos).

En otras palabras, la referencia D2 aleja al normalmente versado en la materia del desarrollo de una formulación apta para administración pediátrica, toda vez que dicha referencia falla en enseñar, o siquiera sugerir, una solución acuosa en la cual se incluya una cantidad inferior a 0,01% p/V de agentes conservantes aromáticos, tal como es requerido por la presente invención.

Así las cosas, las divulgaciones de la referencia D2 no se constituyen como una solución al problema técnico propuesto, ya que las mismas no se relacionan con una composición farmacéutica segura y adecuada para ser empleada como terapéutica beta-bloqueante en pacientes pediátricos.

Teniendo en cuenta lo anterior, el señor Examinador citó la referencia **D3 (US 5484776)** asegurando que la misma se constituye como una motivación para la modificación de las enseñanzas de la referencia D2.

En este sentido, es posible evidenciar que la referencia D3 centra sus enseñanzas en un proceso de producción de soluciones medicinales de beta-bloqueantes que se caracterizan por permitir la liberación controlada del ingrediente activo. En este sentido, la referencia D3 establece un proceso mediante el cual se permite la reacción de un beta-bloqueante en 100 partes de agua con un polisacárido, y posteriormente se lleva a cabo el ajuste del pH de la mezcla.

De esta manera, las formulaciones obtenidas mediante el proceso revelado por D3 no comprenden un beta-bloqueante como agente activo, sino que comprenden un **producto de reacción de dicho agente farmacéutico con un polisacárido**, lo cual es completamente diferente del alcance de la presente invención. Así las cosas, el objetivo técnico de la referencia D3 es asegurar la liberación controlada del beta-bloqueante mediante la generación de nuevas especies químicas, y no el de desarrollar composiciones aptas para la administración pediátrica.

Ahora bien, en relación con la inclusión de agentes conservantes, la referencia D3 establece someramente en las reivindicaciones 8 y 9 la utilidad de los ésteres del ácido fenilcarboxílico, sin hacer mención alguna de la cantidad del mismo en la formulación. Por lo tanto, al partir de las divulgaciones de la referencia D3, no es posible deducir

cual es la cantidad adecuada (en términos de seguridad) de agentes conservantes aromáticos, y en consecuencia, se desconoce completamente el desarrollo de una composición acuosa libre de etanol que comprenda propranolol y una cantidad inferior a 0,01 p/V% de un agente conservante aromático.

Es decir, la referencia D3 no comprende una indicación clara que permita al versado en la materia modificar las enseñanzas de la referencia D2, con el fin de llegar a las enseñanzas de la presente invención.

Sumado a lo anterior, es fundamental poner en consideración de su Despacho que la referencia D3 falla en enseñar, o sugerir, una formulación que comprenda un beta-bloqueante en combinación con un agente edulcorante de tipo no azucarado, tal como es esencial en la presente invención. De hecho, la referencia en mención aleja al versado en la materia de las divulgaciones de la presente solicitud, pues dicha referencia hace alusión a la inclusión de polisacáridos, los cuales por obvias razones corresponden a azúcares que resultan inconvenientes para los pacientes pediátricos.

De esta manera, la referencia D3 no solo no enseña lo requerido en cuanto a la proporción de agentes conservantes aromáticos, sino que falla en enseñar la inclusión de un agente edulcorante de tipo no azucarado, lo cual hace que las formulaciones reveladas por D3 no sean aptas para los propósitos de la presente invención.

En consecuencia, la referencia D3 no se constituye como una motivación para el desarrollo de la presente invención, y además, es fundamental tener en cuenta que de seguirse las enseñanzas de dicho documento no existiría expectativa de éxito alguna para la obtención de un producto apto para la administración pediátrica.

A pesar de lo anterior, notamos que el señor Examinador estableció lo siguiente:

“En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría sales de sorbato de acuerdo a lo definido en el documento D3, dentro de la composición divulgada en el documento D2 para llegar así la objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.”

Al respecto, consideramos pertinente hacer las siguientes aclaraciones:

- (i) Ninguna de las referencias D2 y D3 se relaciona con el desarrollo de composiciones pediátricas, y por tanto, las mismas ignoran por completo los aspectos técnicos relacionados con dichas composiciones (contraindicación de incluir agentes conservantes aromáticos, etanol y azúcares).
- (ii) D2 aleja al normalmente versado en la materia de incluir una cantidad inferior a 0,01% p/V% de agentes conservantes aromáticos, puesto que dicha referencia incluye ejemplos en los cuales se incluyen cantidades sustancialmente superiores de dichos agentes, y además recomienda abiertamente la inclusión de los mismos. Por su parte D3 no hace mención alguna de la importancia de limitar la cantidad de dichos agentes en las formulaciones reveladas, y por tanto, el versado en la materia basado en D2 y D3 optaría por incluir dichos agentes en cantidades superiores a 0,01% p/V%.
- (iii) La referencia D3 enseña la inclusión de polisacáridos como parte de formulaciones de beta-bloqueantes, y es completamente silenciosa frente a los agentes edulcorantes de tipo no azucarado. Así, la formulación de D3 es completamente inadecuada para administración pediátrica.

Teniendo en cuenta lo anterior, no comprendemos cómo el versado en la materia optaría por incluir de manera aislada una única característica específica de la referencia D3 (tal como otro tipo de conservante) en la formulación de la referencia D2, ignorando por completo las demás características esenciales (agentes edulcorantes de tipo no azucarado, reacción beta-bloqueante/polisacárido), en ausencia de una indicación clara para llevar a cabo dicha práctica.

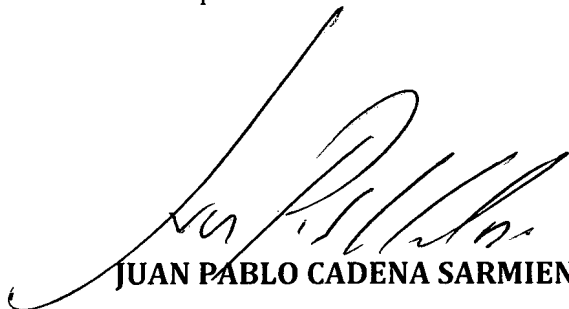
Así las cosas, y de acuerdo con los lineamientos del Instructivo de Patentabilidad, las referencias D2 y D3 no pueden afectar el nivel inventivo de la solución reivindicada pues las mismas no contienen enseñanzas que indicarían (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, **enfrentada al problema técnico**, como obtener la formulación pediátrica objeto de la presente invención, sin realizar una actividad inventiva, pues las enseñanzas de las mismas recomiendan abiertamente la inclusión de agentes expresamente prohibidos por la presente invención (azúcar, alcohol, conservantes aromáticos), y son completamente silenciosas frente al límite de agentes conservantes aromáticos.

En consecuencia, el normalmente versado en la materia enfrentado a la necesidad de formulaciones líquidas de propranolol aptas para administración pediátrica no se habría visto motivado a consultar las enseñanzas de las referencias D2 y D3, y aún si lo hiciera, no contaría con las herramientas requeridas para llegar a las enseñanzas de la presente invención, puesto que D2 y D3 lo alejarían del desarrollo de una solución acuosa libre de alcohol etílico que comprende propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un edulcorante de tipo no azucarado y que comprende menos de 0,01 % p/V de un agente conservante aromático.

Por tanto, solicitamos respetuosamente al señor Examinador tener en consideración la totalidad de las enseñanzas de las referencias D2 y D3, por cuanto, no basta con la identificación de las características esenciales de la presente invención (por separado) en el arte previo, sino que se requiere de un análisis objetivo de las enseñanzas del estado del arte, con el fin de identificar si realmente, el versado en la materia ubicado cronológicamente en el momento de presentación de la solicitud, habría obtenido la solución reivindicada de manera obvia a partir del arte previo.

Basados en todo lo anterior, consideramos que no existen indicaciones que hagan obvia la materia acá reivindicada, y por tanto, la presente invención cumple a cabalidad con el requisito de nivel inventivo a la luz de D2 y D3.

Por todo lo anterior, solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

117765 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		RECIBO DE CAJA		No. 13 - 003599	
				Bogotá D.C., Enero 14 de 2013 - 17:10:58	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VB. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446244901	14/01/2013	34.942.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
8 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	240.000.00	
				\$240.000.00	
=====					
SON: **DOSCIENTOS CUARENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: 					

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-095137- -00007-0000 Fecha: 2013-09-05 16:31:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 523 RESPUESTA Folios: 42					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 14 de 2013 - 17:11:17					

1177651

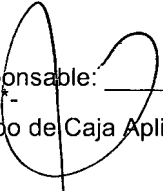
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0077895
		Bogotá D.C., Agosto 05 de 2013 - 16:48:39

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.					NI 860.047.372
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599250551	05/08/2013	37.908.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
7 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	
			Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
			30.000.00 210.000.00
			\$210.000.00
			=====

SON: **DOSCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-095137- -00007-0000
Fecha: 2013-09-05 16:31:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa libre de alcohol etílico que comprende propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un edulcorante de tipo no azucarado y que comprende menos de 0,01 % p/V de un agente conservante aromático.
2. La solución acuosa de la reivindicación 1, en donde el propranolol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 0,01 a 5% p/V.
3. La solución acuosa de la reivindicación 2, en donde el propranolol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de 0,01 a 1% p/V.
4. La solución acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que además comprende al menos un agente saborizante y/o al menos un agente de aumento de la viscosidad.
5. La solución acuosa de la reivindicación 4, en donde el al menos un agente saborizante se selecciona de cualquiera de sabor a cereza, limón, lima, mandarina, naranja, tangerina, menta, fresa, banana, caramelo, regaliz, maracuyá, melocotón, frambuesa, tuti-fruti, pomelo, vainilla, crema, chocolate, uva o mezcla de los mismos y está presente en una cantidad de 0 a 5% p/V.
6. La solución acuosa de la reivindicación 5, en donde el al menos un agente saborizante se selecciona de sabor a vainilla y fresa.
7. La solución de la reivindicación 5, en donde el al menos un agente saborizante está presente en una cantidad de 0,01 a 1% p/V.
8. La solución de la reivindicación 5, en donde el al menos un agente saborizante está presente en una cantidad de 0,01 a 0,5% p/V.
9. La solución acuosa de la reivindicación 5, en donde el al menos un agente saborizante es vainilla en una cantidad de 0,01 a 0,5% p/V.

- 17
10. La solución acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde el al menos un agente de aumento de la viscosidad se selecciona de derivados de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o metilcelulosa, poloxámeros, de gomas, goma guar, goma tragacanto, goma acacia, goma xantana, gomas gelano, derivados algínicos, ácido algínico, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, de silicatos, bentonita, laponita, veegum, más particularmente de poloxámeros no iónicos, polivinilpirrolidona y éteres de celulosa, en una cantidad de 0 a 15% p/V.
 11. La solución acuosa de la reivindicación 10, en donde el al menos un agente de aumento de la viscosidad está presente en una cantidad de 0,1 a 10% p/V.
 12. La solución acuosa de la reivindicación 10, en donde el al menos un agente de aumento de la viscosidad está presente en una cantidad de 0,1 a 5% p/V.
 13. La solución acuosa de la reivindicación 10, en donde el al menos un agente de aumento de la viscosidad está presente en una cantidad de 0,1 a 0,5% p/V.
 14. La solución acuosa de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en donde el al menos un agente de aumento de la viscosidad es hidroxietilcelulosa.
 15. La solución acuosa de las reivindicaciones 1 a 14, que además comprende un agente conservante no aromático en una cantidad de 0,01 a 1% p/V.
 16. La solución acuosa de la reivindicación 15, en donde el conservante no aromático se selecciona del clorobutanol, ácido propiónico y ácido sórbico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
 17. La solución de las reivindicaciones 1 a 16, que además comprende un agente regulador de pH o solución amortiguadora.
 18. La solución de la reivindicación 17, en donde el pH está comprendido entre 2 y 6.
 19. La solución acuosa de las reivindicaciones 1 a 18, en donde el al menos un edulcorante de tipo no azucarado se selecciona de sacarina, sales de sacarina, sacarina de sodio, sacarina de calcio, sucralosa, acetosulfamo de potasio, esteviósido, esteviol, manitol, eritritol, lactitol, maltitol, alitamo, miraculina, monelina, taumatina, y mezcla de los mismos, y está en una cantidad de 0,05 a 0,5% p/V.

20. La solución acuosa de la reivindicación 19, en donde el al menos un edulcorante de tipo no azucarado es sacarina de sodio.
21. La solución acuosa de la reivindicación 5, en donde el propranolol está presente en una cantidad de 0,250 a 1% p/V y la vainilla está presente en una cantidad de 0,01 a 1 % p/V y en donde dicha solución acuosa no contiene un agente conservante.
22. La solución de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en donde el propranolol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es clorhidrato de propranolol en una cantidad de 0,428 o 0,57% p/V, en donde el al menos un edulcorante es sacarina de sodio en una cantidad de 0,15% p/V , en donde el al menos un agente saborizante es una mezcla de sabores de vainilla y fresa en una cantidad de 0,32% p/V, el al menos un agente que incrementa la viscosidad es hidroxietilcelulosa en una cantidad de 0,35% p/V, y, opcionalmente, comprende propionato de sodio en una cantidad de 0,10% p/V.
23. La solución de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la solución es una solución multi-uso.
24. La solución de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde la misma es apropiada para la administración a niños.
25. La solución de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde la misma cumple con los requisitos de conservación contra la proliferación de microorganismos.

DISOLUCIONES PEDIÁTRICAS QUE CONTIENEN UN BETA-BLOQUEANTE

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a disoluciones farmacéuticas y, más concretamente, a disoluciones pediátricas que comprenden un beta-bloqueante tal como propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

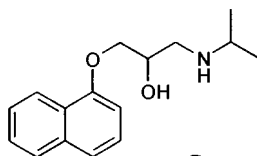
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los hemangiomas capilares infantiles (IH) en niños se identifican habitualmente en la piel y el hígado y representan el tumor de los tejidos blandos más común en del 4 al 10% de los niños con edad inferior a 1 año. A pesar de su evolución autolimitada benigna, los IH comunes raramente son responsables, durante su fase proliferativa, de complicaciones locales tales como ulceración o hemorragia, pero pueden, sin embargo, impedir en algunos casos funciones sensoriales o vitales, especialmente cuando están presentes, respectivamente, en las vías respiratorias superiores y en zonas orbitales.

Aunque la comprensión del crecimiento e involución de los IH todavía es una incógnita, sin embargo, se ha descubierto un tratamiento alternativo a los corticosteroides orales, vincristina o interferón alfa-1a y 2b, evitando así los efectos secundarios inevitables en pacientes jóvenes. Debido a que los pacientes son bebés o niños pequeños, la tolerancia del paciente a los tratamientos es de máxima importancia.

Como indican C. Léauté-Labrèze y col. en *Propranolol for severe hemangiomas of infancy*, N. Engl. J. Chem. (2008) 358; 24: 2649-51, se ha observado y demostrado que los beta-bloqueantes, por ejemplo, propranolol, se podrían usar eficazmente para controlar e incluso tratar el crecimiento de los IH.

El propranolol (1-(isopropilamino)-3-(naftalen-1-iloxi)propan-2-ol) es un beta-bloqueante no selectivo bien tolerado usado habitualmente en niños pequeños para indicaciones cardiológicas, como se desvela en diversas publicaciones, por ejemplo, por Villain y col. en *Low incidence of cardiac events with beta-blocking therapy in children with long QT syndrome*, Eur Heart J. 2004, 25:1405-11; por Fritz y col. en *Effect of beta-blockade on symptomatic dexamethasone-induced hypertrophic obstructive cardiomyopathy in premature infants: three case reports and literature review*, J. Perinatol 1998; 18:38-44 y por Kilian K. en *Hypertension in neonates causes and treatments*, J Perinat Neonatal Nurs, 2003; 17:65-74.



Propranolol

El propranolol está concretamente disponible en el mercado con diferentes formulaciones en el producto Syprol®, el producto Avlocardyl® o la disolución para beber de Roxane Laboratories. Sin embargo, las disoluciones existentes no son adecuadas para uso pediátrico. Por ejemplo, la disolución de Roxane Laboratories contiene alcohol (0,6%), que es especialmente tóxico en pacientes jóvenes.

Ya se han desvelado diversas disoluciones acuosas que comprenden propranolol. En el documento FR 2 688 405, por ejemplo, se preparan formulaciones de liberación prolongada para administración oral de beta-bloqueantes, tales como propranolol, con polisacáridos y comprenden además agentes conservantes tales como parabenos. El documento US 4.600.708 desvela formulaciones con forma de presentación terapéutica líquida de propranolol HCl que contienen lecitina, y todos los ejemplos desvelados contienen metil- y propil-parabeno. El documento EP 732 064 se refiere a un agente de disminución del amargor que comprende un éster de un mono o diglicérido con una sal del ácido carboxílico. Se usa para enmascarar el propranolol HCl en una disolución líquida pero, sin embargo, también abarca un excipiente de butil-parabenos. Tales agentes conservantes no son adecuados para uso pediátrico.

También se conocen disoluciones extemporáneas de propranolol. Éstas se han preparado disolviendo comprimidos triturados de propranolol en disoluciones acuosas junto con agentes conservantes tales como parabenos o conservantes tipo aromático. De hecho, su uso se recomienda habitualmente, como indica D. Woods en *"Extemporaneous formulations of Oral Liquids, a guide"*. Otras disoluciones extemporáneas para la administración oral de propranolol son tipos de jarabe que, por tanto, están basadas en un vehículo de sacarosa, que no se puede adaptar para pacientes pediátricos. Tales jarabes se proporcionan, por ejemplo, en *"Formulation in Pharmacy Practice"* 2ª ed. (www.pharminfotech.co.nz) o en *"Stability of Propranolol Hydrochloride Suspension and solution compounded from injection or tablets"*, V. Das Gupta, Am. J. of Hospital Pharmacy, (1987) 44:360-361.

Sin embargo, aunque ya existen numerosas formulaciones de beta-bloqueantes en la técnica, ninguna de ellas es adecuada para pacientes pediátricos, puesto que contienen excipientes alcohólicos o agentes conservantes aromáticos, tales como alcohol de bencilo, que necesitan ser cuidadosamente evaluados en pacientes jóvenes de hasta tres años. Además, también se ha establecido que el ácido benzóico, el benzoato de sodio y el benzoato de potasio pueden aumentar el riesgo de ictericia en neonatos. De forma similar, hay que excluir el etanol. Por tanto, debido a que los conservantes aromáticos y los excipientes alcohólicos no se deben administrar a neonatos y niños pequeños, debido a su metabolismo no desarrollado, siempre ha existido la necesidad de proporcionar composiciones o formulaciones seguras y adecuadas para la administración pediátrica de beta-bloqueantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

Según un aspecto, la presente invención está dirigida a una disolución acuosa sin alcohol etílico que comprende un beta-bloqueante, un edulcorante tipo no azucarado y básicamente sin un agente conservante aromático.

Según una realización, al menos un edulcorante tipo no azucarado se selecciona de sacarina, sales de sacarina, sacarina de sodio, sacarina de calcio, sucralosa, acetosulfamo de potasio, esteviósido, esteviol, manitol, eritritol, lactitol, maltitol, alitamo, miraculina, monelina, taumatina y mezclas de los mismos y, por ejemplo, se selecciona de sacarina de sodio.

Según una realización, el edulcorante tipo no azucarado está en una cantidad del 0,05 al 0,5% p/v.

Según una realización, al menos un beta-bloqueante se selecciona de beta-bloqueantes no selectivos, por ejemplo, de alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, levobunolol, medroxalol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propafenona, propanolol, sotalol, timolol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, por ejemplo, propanol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Según una realización, el beta-bloqueante está presente en una cantidad del 0,01 al 5% p/v, por ejemplo 0,01 al 1% p/v.

Según una realización, la disolución acuosa comprende además al menos un agente saborizante y/o al menos un agente de aumento de la viscosidad.

Según una realización, al menos un agente conservante no aromático se selecciona de clorobutanol, ácido propiónico o sales farmacéuticamente

aceptables del mismo, ácido sórbico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo y mezclas de los mismos, por ejemplo en una cantidad de 0 al 1% p/v, de 0,01 al 0,1% p/v y, por ejemplo, de 0 al 0,5% p/v.

Según una realización, al menos un agente saborizante se selecciona cualquiera de los sabores cereza, limón, lima, mandarina, naranja, tangerina, menta, fresa, plátano, caramelo, regaliz, maracuyá, melocotón, frambuesa, tuti-fruti, pomelo, vainilla, nata, chocolate, uva o mezclas de los mismos, por ejemplo, se selecciona de los sabores de vainilla y de fresa y, por ejemplo, en una cantidad del 0 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 1% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 0,5% p/v y, por ejemplo, del 0,05 al 0,5% p/v.

Según una realización, el saborizante es vainilla en una cantidad del 0,01 al 5% p/v.

Según una realización, al menos un agente de aumento de la viscosidad se selecciona de derivados de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o metilcelulosa, poloxámeros, de gomas, goma guar, goma tragacanto, goma de acacia, goma xantana, gomas gelano, derivados alginicos, ácido alginico, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, de silicatos, bentonita, laponita, veegum y, más concretamente, de poloxámeros no iónicos, polivinilpirrolidona y éteres de celulosa, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, y, por ejemplo, está en una cantidad del 0 al 15% p/v, por ejemplo, del 0,1 al 10% p/v, por ejemplo, del 0,1 al 5% p/v y, por ejemplo, del 0,1 al 0,5% p/v.

Según otro aspecto, la presente invención está dirigida a una disolución acuosa no alcohólica, por ejemplo sin alcohol etílico constituida esencialmente por un beta-bloqueante, edulcorante(s) tipo no azucarado, agente(s) saborizante(s), hasta el 1% p/v de conservante(s) no aromático(s) y, opcionalmente, agente(s) de aumento de la viscosidad.

Según una realización, el beta-bloqueantes está en una cantidad del 0,01 al 20% p/v, por ejemplo, del 0,05 al 10% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 1% p/v, por ejemplo, del 0,1 al 5% p/v y, por ejemplo, del 0,1 al 1% p/v; al menos un conservante no aromático está en una cantidad del 0 al 1% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 0,1% p/v por ejemplo, del 0 al 0,5% p/v; al menos un edulcorante tipo no azucarado está en una cantidad del 0,01 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,05 al 1% p/v, por ejemplo, del 0,05 al 0,5 % p/v y, por ejemplo, del 0,05 al 0,2% p/v; al menos un agente saborizante está en una cantidad del 0 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,05 al 1% p/v y, por ejemplo, del 0,05 al 0,5% p/v; al menos un agente de aumento de viscosidad está en una cantidad del 0 al 15% p/v, por

ejemplo, del 0,1 al 10% p/v, por ejemplo, del 0,1 al 5% p/v y, por ejemplo, del 0,1 al 0,5% p/v.

Según una realización, el beta-bloqueante es propanolol hidrocloreto en una cantidad del 0,428% ó del 0,57% p/v, al menos un edulcorante es sacarina de sodio en una cantidad del 0,15% p/v, al menos un agente saborizante es una mezcla de sabores de vainilla y fresa en una cantidad del 0,32% p/v, al menos un agente de aumento de la viscosidad es hidroxietilcelulosa en una cantidad del 0,35% p/v, y, opcionalmente, comprende propionato de sodio en una cantidad del 0,10% p/v.

Según una realización de la presente invención, la disolución comprende además un agente regulador del pH o disolución tampón; el pH está comprendido entre 2 y 6, por ejemplo entre 2 y 5,5, por ejemplo, entre 3,0 y 5,0, por ejemplo entre 2,0 y 5, por ejemplo, entre 2,5 y 4.

Según una realización, el propanolol está presente en una cantidad del 0,250 al 1% p/v y la vainilla está presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/v y la disolución no contiene un agente conservante.

Según una realización, el propanolol está presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/v, por ejemplo en una cantidad de 0,250 al 1% p/v y al menos el agente saborizante está presente en una cantidad del 0,01 al 1% p/v y la disolución contiene un agente conservante en una cantidad de 0,01 al 1% p/v, por ejemplo clorobutanol or propionato de sodio, por ejemplo en una cantidad de 0,025, 0,05, 0,075% p/v.

Según una realización, la disolución es una disolución multiusos.

Según una realización, la disolución es adecuada para administración oral.

Según otro aspecto, la presente invención está dirigida a un procedimiento de preparación de las disoluciones acuosas de la invención, que comprende la etapa de disolver el beta-bloqueante en un disolvente, por ejemplo, agua.

Según otro aspecto, la presente invención está dirigida a una disolución de la invención para uso como un medicamento en el tratamiento de hemangiomas, por ejemplo, hemangiomas capilares y, por ejemplo, hemangiomas capilares infantiles. La formulación de la presente invención tiene la sorprendente ventaja de que cuando se usa el beta-bloqueante propanolol se puede evitar la adición de cualquier otro conservante. Se sabe, del documento de Takahashi y col. *Ophtalmic Res.* 15, 277-279, publicado en 1983, que solo el bupranolol mostraba efectos antimicrobianos con una concentración mínima inhibitoria del 0,1% sobre el

crecimiento de *B. Subtilis* y del 0,05% para *S. Aureus* y *E. Coli*. El timolol y el befunolol no tienen estos efectos antimicrobianos.

Según otro aspecto, la presente invención está dirigida al uso de propanolol como un agente conservante.

Según otro aspecto, la presente invención está dirigida al uso de propanolol con vainilla como un agente conservante y saborizante de vainilla como un agente conservante.

Según otro aspecto, la presente invención está dirigida a un dispositivo que comprende un envase y una pipeta marcada con una escala o jeringa bucal que indica las dosis en base al peso corporal del paciente, que contiene la disolución de la invención.

Según una realización, la graduación indica dosis cada 0,1 ml.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha descubierto de un modo sorprendente que los beta-bloqueantes tales como el propanolol proporcionan un efecto conservante que se podría usar en formulaciones previstas para pacientes pediátricos. Mientras que los agentes conservantes aromáticos convencionales se deberían excluir de los productos pediátricos debido a sus efectos tóxicos en metabolismos no desarrollados, estos productos deberían también cumplir los requisitos de conservación contra la proliferación de microorganismos. Esto se ha logrado en la presente invención, en base al sorprendente descubrimiento de que los beta-bloqueantes tales como el propanolol proporcionan propiedades conservantes y de estabilidad adecuadas a las disoluciones acuosas que son adecuadas para administración oral a pacientes jóvenes.

Las disoluciones de la presente invención son farmacéuticamente aceptables y se adaptarán especialmente para varios usos, teniendo propiedades de almacenamiento adecuadas.

La aplicación más útil se encuentra en el tratamiento de hemangiomas infantiles.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que no es biológicamente, o en ningún otro sentido, no deseable, por ejemplo, el material se puede incorporar a una forma de presentación de la invención sin producir ningún efecto biológico no deseable o sin interactuar de modo perjudicial con ninguno de los otros componentes de la formulación en su forma de presentación.

Según una realización, la presente invención está dirigida a una disolución acuosa de un beta-bloqueante tal como propranolol básicamente sin alcohol ni agentes conservantes aromáticos.

Como se indica en las recomendaciones del documento de observaciones del Comité de Productos Médicos para Uso Humano de la EMEA (EMA/CHMP/PEG/194810/2005), la administración oral se usa generalmente en pacientes pediátricos y las formulaciones líquidas son las más adecuadas para administración a niños pequeños que no son capaces de tragar cápsulas o comprimidos.

Tales disoluciones acuosas también incluyen suspensiones o emulsiones, que están dentro del alcance de la presente invención. Se pueden administrar mediante instilación, pulverización o chorritos en la cavidad bucal del paciente, o mezclar con leche o zumo de frutas antes de su administración.

El término "beta-bloqueante" se refiere a un agente bloqueante de receptores beta, agente bloqueante de receptores adrenérgicos beta, agente beta-bloqueante, agente beta-bloqueante o agente de receptores adrenérgicos beta o cualquier otra denominación que indique una sustancia química que inhibe la unión de agonistas, naturales o artificiales, a receptores adrenérgicos beta de cualquier tipo (beta-1, beta-2, beta-3 u otros).

Según la presente invención, el beta-bloqueante puede ser un beta-bloqueante no selectivo, un beta-bloqueante beta-1 selectivo, una mezcla de antagonistas adrenérgicos alfa-1/beta o un beta-bloqueante beta-2 selectivo. También pueden ser una mezcla de dos o más beta-bloqueantes.

Por ejemplo, las formulaciones dentro del alcance de la invención son las más adecuadas para beta-bloqueantes no selectivos tales como alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, levobunolol, medroxalol, mepindolol, metipranolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propafenona, propranolol, sotalol y timolol. Por ejemplo, el beta-bloqueante es propranolol, que puede estar presente en forma de L- o D-propranolol, o de racemato, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como la sal hidrocloreto.

El beta-bloqueante que se usa estará presente en la disolución en una cantidad del 0,01 al 20% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 1% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 0,5% p/v, por ejemplo, del 0,05 al 10% p/v y, por ejemplo, del 0,1 al 5% p/v y, por ejemplo, del 0,1 al 1% p/v.

Las disoluciones acuosas de la invención pueden contener además una disolución tampón para proporcionar el pH adecuado a la disolución para el beta-bloqueante.

Por ejemplo, un pH adecuado para el propanolol sería de aproximadamente 2 a 6, por ejemplo de 2 a 5,5, por ejemplo de 2 a 5, por ejemplo de 2,5 a 4, por ejemplo de 3,0 a 5,0, proporcionado por el uso de un agente tampón adecuado, tal como ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, o mezclas tampón tales como ácido cítrico / citrato de sodio o ácido acético / acetato de sodio.

La presente invención se basa en el sorprendente e inesperado descubrimiento de que las disoluciones acuosas que comprenden beta-bloqueantes tales como propanolol podrían no contener alcohol ni agentes conservantes aromáticos, aunque tales composiciones estén previstas para uso farmacéutico. Concretamente, la presente invención proporciona disoluciones acuosas de beta-bloqueantes tales como propanolol básicamente sin agentes conservantes ni alcohol. Estas disoluciones son adecuadas para varios usos, es decir, las disoluciones se pueden almacenar entre diferentes momentos de administración, en los que la administración se deben repetir, por ejemplo, una o dos veces al día. Debido a que los productos pediátricos están previstos para pacientes que tienen defensas inmunológicas limitadas, la tendencia es tomar todas las medidas preventivas para evitar cualquier infección bacteriana. Por tanto, es especialmente sorprendente que las disoluciones acuosas básicamente sin conservantes aromáticos (y, en algunos casos, sin ningún conservante) ni alcohol podrían conservarse de forma segura y administrar de forma adecuada a niños.

El término "agente conservante aromático" abarca (además del propio beta-bloqueante) cualquier agente que se añada habitualmente para evitar el crecimiento de microorganismos o evitar reacciones secundarias no deseables. Ejemplos de agentes conservantes que se pueden encontrar habitualmente son cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzóico, alcohol de bencilo, cloruro de cetilpiridinio, fenoxietanol, cresol, fenol, alcohol de feniletilo, acetato o nitrato fenilmercúrico, benzoato de sodio, timerosal, compuestos de timol o compuestos de la familia de los parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e isobutilparabeno.

El término "alcohólico" se refiere a alcoholes, por ejemplo, etanol.

Evitando los conservantes aromáticos, las disoluciones acuosas según la presente invención pueden comprender agentes conservantes que son seguros para pacientes pediátricos. Esto incluye, por ejemplo, el uso de clorobutanol, ácido dehidroacético, dehidroacetato de sodio, ácido propiónico, sales propionato tales como propionato de sodio o propionato de potasio, ácido sórbico, sales sorbato tales como sorbato de

potasio o sorbato de sodio o mezclas de los mismos. Típicamente, la cantidad adecuada de conservante no aromático presente en la disolución acuosa puede estar en una cantidad del 0 al 1% p/v, por ejemplo, del 0 al 0,5% p/v, por ejemplo del 0,01 al 0,1% p/v.

El término "básicamente sin" implica que las disoluciones dentro del alcance de la invención deberían tener tan poca cantidad de agente conservante aromático como sea posible de forma práctica y realista. Esto abarca, en particular, composiciones que comprenden menos del 0,01% p/v del compuesto de interés.

Las composiciones según la invención parecían permanecer estables, protegidas de la contaminación y, por tanto, adecuadas para uso pediátrico.

Las disoluciones acuosas de la invención también incluyen uno o más agentes edulcorantes que son, específicamente, de tipo no azucarado. Éstos se incorporan en la formulación para mejorar el sabor de las formas de presentación y proporcionar composiciones que serán comestibles por pacientes jóvenes. Los edulcorantes enmascaran, en concreto, el sabor amargo y el efecto anestésico del propanolol.

De hecho, los pacientes pediátricos son capaces de reconocer el sabor dulce desde una fase más temprana de la vida, pero también reconocen el sabor dulce en mezclas y estiman la fuerza o grado de sabor dulce.

Se puede usar cualquier edulcorante tipo no azucarado artificial u orgánico, excepto los que no son adecuados para productos pediátricos. El término "edulcorante tipo azucarado" abarca monosacáridos o disacáridos tales como, por ejemplo, sacarosa, fructosa, glucosa o dextrosa. La sacarosa, que es el agente edulcorante más comúnmente usado, es un disacárido que es hidrolizado en el intestino para dar los monosacáridos absorbibles fructosa y glucosa.

El término "no azucarado" abarca agentes edulcorantes artificiales que disminuyen la ingesta calórica tales como, por ejemplo cualquiera de sacarina, sales de sacarina, por ejemplo, sacarina de sodio, sacarina de calcio, sucralosa, acetosulfamo de potasio, esteviósido, esteviol, manitol, eritritol, lactitol, maltitol, alitamo, miraculina, monelina y taumatina.

Son preferibles en la invención instantánea agentes edulcorantes tipo no azucarado puesto que algunos pacientes pueden padecer intolerancia hereditaria a la fructosa o diabetes, mientras que se ha establecido que la sacarosa produce una disminución del pH de la placa dental, la disolución del esmalte dental y favorece la caries dental. También se ha observado que la fructosa produce efectos laxantes a dosis altas.

Uno de los agentes edulcorantes no azucarados más preferible es la sacarina y, por ejemplo, la sacarina de sodio o la sal de calcio.

Preferiblemente se excluyen de las disoluciones instantáneas el aspartamo, xilitol y sorbitol. Tanto el sorbitol como el xilitol pueden producir diarrea osmótica mientras el sorbitol se degrada en fructosa y, por tanto, representan riesgos potenciales para el paciente que padece intolerancia hereditaria a la fructosa e hipoglucemia. El aspartamo puede ser perjudicial para pacientes con fenilcetonuria y generalmente está contraindicado para pacientes homocigóticos autosómicos recesivos. Por tanto, estos componentes preferiblemente se excluyen de la presente invención.

El agente edulcorante debería estar presente en una cantidad que esté conforme con las recomendaciones de seguridad y que proporciona eficacia de enmascarado del sabor pero en una cantidad suficientemente pequeña como para no producir el conocido sabor amargo, como es el caso de la sacarina.

Las cantidades de agentes edulcorantes pueden estar comprendidas típicamente en el intervalo del 0,01 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,05 al 1% p/v y, por ejemplo, del 0,05 al 0,5 % p/v y, por ejemplo, del 0,05 al 0,2% p/v.

En determinadas realizaciones, la presente invención puede comprender además agentes saborizantes que tienen la ventaja de mejorar la aceptación potencial de la composición por el niño, pero también tienen la ventaja de proporcionar un efecto de enmascarado del sabor debido a los otros excipientes que se encuentran en la composición. El tipo y cantidad adecuados de sabor dependen de factores sociales y culturales, tales como la selección de alimentos de los adultos, que pueden haber afectados las preferencias de sabor del niño.

Sabores adecuados pueden ser sabores orgánicos o artificiales, si están certificados como de calidad alimentaria por el fabricante y han sido aprobados por la autoridad de regulación competente para adaptarse a la realización instantánea. Ejemplos de sabores adecuados serían, por tanto, cualesquiera que sepan a cereza, limón, lima, mandarina, naranja, tangerina, menta, fresa, plátano, caramelo, regaliz, maracuyá, melocotón, frambuesa, tuti-fruti, pomelo, vainilla, nata, chocolate, uva o mezclas de los mismos.

Considerando el sabor amargo de los beta-bloqueantes, y más concretamente del propanolol, son preferibles los sabores de frutas rojas o amarillas, así como chocolate, vainilla y caramelo.

Por ejemplo, los sabores de fresa y vainilla parecían ser especialmente aceptados por los pacientes. Además, también han sido reconocidos los efectos

conservantes del sabor de vainilla y mejora el sabor dulce de la formulación, mientras que la fresa es especialmente adecuada para enmascarar el sabor amargo de los beta-bloqueante tales como el propanolol.

Las cantidades de agentes saborizantes pueden estar comprendidas típicamente en el intervalo del 0 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 1% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 0,5% p/v y, por ejemplo, del 0,05 al 1% p/v y, por ejemplo, del 0,05 al 0,5% p/v.

Se debería indicar que algunos agentes saborizantes pueden estar disueltos en propilenglicol. No se deberían administrar productos que contengan altos niveles de propilenglicol a pacientes pediátricos con una edad inferior a los 4 años (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). Según la presente invención, los agentes saborizantes proporcionan una cantidad de propilenglicol que es inferior a este nivel. Por ejemplo, una cantidad de propilenglicol tan baja como el 0,23% p/v es aceptable para pacientes pediátricos, y se obtiene mediante el uso de sabores de fresa y vainilla en cantidades respectivas del 0,11% p/v y del 0,21% p/v, como se desvela en las formulaciones del ejemplo 1.

Según otra realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender además un agente de aumento de la viscosidad para mejorar la palatabilidad de la disolución, emulsión o suspensión. Un líquido espesado también puede ser especialmente conveniente y estar adaptado para ser administrado a niños para evitar que las disoluciones se derramen. Además, también tiene la ventaja de facilitar la manipulación de la disolución fuera del envase cuando se usa una pipeta o una jeringa bucal.

Ejemplos de agentes espesantes que se pueden usar en la presente invención son derivados de celulosas tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, gomas, goma guar, goma tragacanto, goma de acacia, goma xantana, goma gelano, derivados algínicos, ácido algínico, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, silicatos, bentonita, laponita o veegum. Los poloxámeros también pueden mostrar propiedades espesantes. El agente de aumento de la viscosidad preferido es hidroxietilcelulosa, puesto que es especialmente adecuada para disoluciones acuosas.

Típicamente, la cantidad de agente de aumento de la viscosidad puede estar comprendida del 0 al 15% p/v, por ejemplo, del 0,1 al 10% p/v, por ejemplo, del 0,1 al 5% p/v y, por ejemplo, del 0,1 al 0,5% p/v.

Las composiciones de la invención instantánea pueden comprender además cualquier otro excipiente que sea adecuado para uso farmacéutico. Esto incluye,

por ejemplo, agentes de aumento de la solubilidad, disoluciones tampón, agentes colorantes, emulsificantes y disolventes. Ejemplos adicionales de disoluciones tampón y excipientes convencionales que pueden ser considerados por un experto en la materia se pueden encontrar en "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*"; Ed. A.H. Kibbe, 3ª Ed., American Pharmaceutical Association, USA y Pharmaceutical Press UK, 2000, cuyas enseñanzas se incorporan al presente documento como referencia.

Las composiciones y formulaciones dentro del alcance de la invención se pueden preparar convenientemente según procedimientos convencionales, que implican la disolución de al menos un beta-bloqueante tal como propanolol en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua purificada.

Los procedimientos se pueden llevar a cabo convenientemente según los estándares de calidad que se definen, por ejemplo, en el documento "Note for Guidance on process for validation" (EMA/CVMP/598/99) y en el anexo II del documento "Note for Guidance on process validation" (CHMP/QWP/848/99) para obtener la validación del proceso de fabricación en una autorización de comercialización.

Según otro aspecto, la invención está dirigida también a un dispositivo que comprende un envase con las disoluciones acuosas según la invención y a una pipeta graduada o marcada con una escala o jeringa bucal que indica las dosis respecto al peso corporal del paciente. Esta pipeta, por ejemplo, indica las dosis respecto al peso corporal del paciente. Este dispositivo se usará para almacenamiento y administración cómoda del líquido en la cavidad bucal del niño.

Es especialmente adecuado un material de plástico para la pipeta. Debido a que es difícil evaluar la dosis adecuada que se debería administrar sin riesgos de sobredosis (especialmente en casos en los que el ingrediente activo es un beta-bloqueante), este envase y la pipeta graduada proporcionan indicaciones visuales que permiten una dosificación exacta en función del peso del paciente.

El envase puede estar hecho de plástico o botella de vidrio, vidrio, por ejemplo, vidrio ámbar para evitar la degradación evitable debida a la luz del beta-bloqueante durante almacenamiento.

Puesto que el producto está destinado a pacientes pediátricos, el envase debería estar cerrado idealmente con un cierre de seguridad para niños, para hacer que el contenido del envase no sea accesible a los niños.

3/

Ejemplo 1: Disoluciones acuosas dentro del alcance de la invención.

	1	2	3	4
propanolol HCl	0,143 g	0,285 g	0,428 g	0,57 g
<i>correspondiente a propanolol</i>	<i>0,125 g</i>	<i>0,250 g</i>	<i>0,375 g</i>	0,50 g
hidroxietilcelulosa	0,35 g			0,35 g
sacarina de sodio	0,15 g			0,15 g
propionato de sodio	0,10 g			-
sabor de fresa	0,11 g			0,11 g
sabor de vainilla	0,21 g			0,21 g
(propilenglicol de los sabores)	0,23 g			0,23 g
ácido cítrico monohidratado	pH=3			pH=3
Agua purificada	csp 100 ml			csp 100 ml

Las disoluciones se prepararon colocando la mayor parte del agua purificada que es necesaria en un tanque de acero inoxidable adecuado. Con agitación, se añadieron y disolvieron los siguientes componentes: a. hidroxietilcelulosa, b. sacarina de sodio, c. propanolol hidrocloreuro, d. sabor de fresa, e. sabor de vainilla. El pH de la disolución se ajustó entonces al valor de pH de 3,0 con una disolución acuosa de ácido cítrico monohidratado. Finalmente, la masa se llevó al volumen final con la cantidad restante de agua y se mezcló bien.

Una vez filtradas, las disoluciones preparadas se pueden echar en botellas de vidrio ámbar y cerrar con un tapón de seguridad para niños.

Ejemplo 2: Datos microbiológicos

Las siguientes formulaciones se ensayaron con diferentes cepas para determinar su actividad y resistencia microbiológicas.

Componentes	Para 100 ml		
	Disolución A	Disolución B	Disolución E
Propanolol hidrocloreuro	0,50 g	0,50 g	0,50 g
Hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g	0,35 g
Sacarina de sodio	0,15 g	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrófilo	0,5 g (vainilla)	0,5 g (caramelo/vainilla)	0,50 g (fresa)
Acido cítrico monohidratado	Cs pH =5,00	Cs pH =3,00	Cs pH =3,0
Conservante	No	Metilparabeno 0,1 g	No
Agua purificada	cs 100 ml	cs 100 ml	cs 100 ml

En los siguientes ensayos, cada producto de ensayo se inoculó con 200 µl de cada cepa de ensayo diluida en triptona-sal. Se realizaron recuentos microbiológicos los días 0, 14 y 28, después de que las muestras se neutralizaran en 9 ml de una disolución neutralizante (10 minutos) que comprende Tween 80 (10%), lecitina (2%), tiosulfato de saponina (0.5%) y agua destilada estéril y de que se transfiriera 1 ml de esa mezcla neutralizada a placas de petri y se recubrieran con 15 ml de medio de agar (medio basado en agar tripticasa-soja en caso de bacterias aeróbicas y medio basado en agar dextrosa sabouraud para levaduras y mohos). Los recuentos se lograron tras 24-48 horas de incubación a 32,5°C ± 2,5°C para bacterias aeróbicas y 48-72 horas a 22,5°C ± 2,5°C para levaduras y mohos. Para cada disolución ensayada, los siguientes resultados indican el número de unidades formadoras de colonias por ml, es decir, UFC/ml de producto de ensayo, y la proporción de reducción (en log) en comparación con el número de microorganismos introducidos en el inóculo. Los resultados se expresan en la tabla inferior en UFC/ml de producto de ensayo y en reducción logarítmica.

Las muestras ensayadas se ensayaron todas para los microorganismos siguientes: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Aspergillus Niger*.

Para cada disolución ensayada, los siguientes resultados indican el número de microorganismos recuperados frente a las diferentes cepas, así como la proporción de reducción (en log) en comparación con el número de microorganismos introducidos en el inóculo. Típicamente, una reducción de > 4,7

33

log o más indica la completa desaparición de microorganismos, debido a la sensibilidad de los equipos.

Disolución A.

cepa	Inóculo	D0	14 días		28 días		Según los criterios de la farmacopea europea
S. aureus	$9,8 \cdot 10^5$	$1 \cdot 10^6$	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
P. aeruginosa	$5 \cdot 10^5$	< 10	< 10	> 4,7 log	< 10	> 4,7 log	+
E. coli	$1,3 \cdot 10^6$	$2,8 \cdot 10^5$	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
C. albicans	$0,9 \cdot 10^5$	$1,7 \cdot 10^5$	< 10	> 4 log	< 10	> 4 log	+
A. Niger	$1,3 \cdot 10^5$	$2,9 \cdot 10^5$	$6,8 \cdot 10^3$	> 1,3 log	$5,3 \cdot 10^3$	> 1,4 log	+

Disolución B.

cepa	Inóculo	D0	14 días		28 días		Según los criterios de la farmacopea europea
S. aureus	$9,8 \cdot 10^5$	$8,6 \cdot 10^6$	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
P. aeruginosa	$5 \cdot 10^5$	< 10	< 10	> 4,7 log	< 10	> 4,7 log	+
E. coli	$1,3 \cdot 10^6$	$8,5 \cdot 10^5$	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
C. albicans	$0,9 \cdot 10^5$	$1,3 \cdot 10^5$	< 10	> 4 log	< 10	> 4 log	+
A. Niger	$1,3 \cdot 10^5$	$3,4 \cdot 10^5$	$4,1 \cdot 10^3$	> 1,5 log	$1,8 \cdot 10^3$	> 1,9 log	+

Disolución E.

cepa	log R tras 14 días	log R tras 28 días	Según los criterios de la farmacopea europea	Según los criterios de la farmacopea estadounidense
<i>S. aureus</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,7 log	> 4,7 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4 log	> 4 log	+	+
<i>A. Niger</i>	2 log	0,4 log	-	+

Criterios recomendados (Farmacopea Europea, 6º edición (2008)) (Cap. 5.1.3) para formulaciones orales.

T0 + 14 días	T0 + 28 días	
Bacterias	> 3 log	No hay aumento
Mohos y levaduras	> 1 log	

Criterios recomendados (Farmacopea estadounidense) para formulaciones orales

T0 + 14 días	T0 + 28 días	
Bacterias	de 1 log	No hay aumento
Mohos y levaduras	No hay aumento	

Por tanto, está claro a partir de los criterios recomendados (Farmacopea europea, cap. 5.1.3) para formulaciones orales que las formulaciones de la invención están adaptadas contra el desarrollo microbiológico. La formulación con saborizante de fresa como único agente saborizante en la concentración del presente ejemplo no cumple los requisitos del ensayo según los criterios de la farmacopea europea (5.1.3) para uso oral.

Ejemplo 3:

En base a un ensayo similar al del ejemplo 2, se demostró el efecto conservante del propanolol ensayando las composiciones siguientes, disolución C y disolución D, frente a las cepas anteriores.

31

Componentes	Para 100 ml	
	Disolución C	Disolución D
Propanolol hidrocloruro	Placebo (no contiene propanolol HCl)	0,50 g
Hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g
Saborizante hidrófilo	0,11 g de fresa 0,21 g de vainilla	0,11 g de fresa 0,21 g de vainilla
Sacarina de sodio	0,15 g	0,15 g
Conservante	No	No
Acido cítrico monohidratado	Cs pH =2,84 ó 3,0	Cs pH =3,0
Agua purificada	cs 100 ml	cs 100 ml

Disolución C:

cepa	log R tras 14 días	log R tras 28 días	Según los criterios de la farmacopea europea	Según los criterios de la farmacopea estadounidense
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	1,6 log	1,6 log	+	+
<i>A. Niger</i>	0,6 log	1,5 log	-	+

Disolución D:

cepa	log R tras 14 días	log R tras 28 días	Según los criterios de la farmacopea europea	Según los criterios de la farmacopea estadounidense
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	3,2 log	2,6 log	+	+

Los resultados indican que la formulación con placebo y sin agente conservante no era aceptable según ninguna de las recomendaciones de la Farmacopea estadounidense o europea después de 14 días y 28 días. La composición que contenía propanolol, por ejemplo 0,50 g / 100 ml sin conservantes, sin embargo, cumplía los criterios incluso después de 28 días.

Para cada disolución ensayada, los resultados indican la proporción de reducción (en log) en comparación con el número de microorganismos introducidos en el inóculo.

Ejemplo 4: Basado en un ensayo similar al del ejemplo 2, evaluación del efecto conservante del propanolol al 0,125%.

	Disolución F	Disolución G
Propanolol hidrocloreuro 0,143 g correspondientes a	0,125 g	0.125 g de propanolol
hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g
Sacarina de sodio	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrófilo	0,11 g fresa 0,21 g vainilla	0,11 g fresa 0,21 g vainilla
Conservante, por ejemplo, propionato	No	0,1 g

37

Ácido cítrico monohidrato	Cs pH = 3,0	Cs pH =3,07
agua purificada	Cs para 100 ml	Cs para 100 ml

Disolución F:

cepa	log R tras 14 días	log R tras 28 días	Según los criterios de la farmacopea europea	Según los criterios de la farmacopea estadounidense
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	3,4 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	0,7 log	0,3 log	-	+

Disolución G:

cepa	log R tras 14 días	log R tras 28 días	Según los criterios de la farmacopea europea	Según los criterios de la farmacopea estadounidense
<i>S. aureus</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,5 log	> 4,5 log	+	+
<i>A. Niger</i>	> 4,5 log	> 4,5 log	+	+

Los resultados indican que la disolución F sin agente conservante no era aceptable según las recomendaciones de la farmacopea europea tras 14 y 28 días.

38

Ejemplo 5: Basado en un ensayo similar al del ejemplo 2, evaluación del efecto conservante del propanolol al 0,250 y 0,375 %.

	Disolución H	Disolución I
Propanolol hidrocloreuro	0,285 g	0,428
Correspondiente a propanolol	0,250 g	0,375 g
Sacarina de sodio	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrófilo	0,11 g fresa 0,21 g vainilla	0,11 g fresa 0,21 g vainilla
Conservante, por ejemplo, propionato	No	No
Ácido cítrico monohidrato	Cs pH = 3,0	Cs pH =3,07
agua purificada	Cs para 100 ml	Cs para 100 ml

Disolución H:

cepa	log R tras 14 días	log R tras 28 días	Según los criterios de la farmacopea europea	Según los criterios de la farmacopea estadounidense
<i>S. aureus</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	1,6 log	2,2 log	+	+

Disolución I:

cepa	log R tras 14 días	log R tras 28 días	Según los criterios de la farmacopea europea	Según los criterios de la farmacopea estadounidense
<i>S. aureus</i>	> 5 log	> 5 log	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>E. coli</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>C. albicans</i>	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
<i>A. Niger</i>	1,9 log	2,5 log	+	+

Los resultados indican que las disoluciones H e I sin agente conservante son aceptables según las recomendaciones de la farmacopea europea tras 14 y 28 días.

Ejemplo 6: Basado en un ensayo similar al del ejemplo 2, evaluación del efecto conservante del propanolol al 0,375 % con o sin conservante en presencia de hidroxietilcelulosa.

	Disolución J	Disolución K
Propanolol hidrocloreuro 0,428 g correspondientes a propanolol	0, 375 g	0,375 g
hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g
Sacarina de sodio	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrófilo	0,11 g fresa 0,21 g vainilla	0,11 g fresa 0,21 g vainilla
Conservante, por ejemplo, propionato	No	0,1 g
Ácido cítrico monohidrato	Cs pH =2-6	Cs pH =2-6
agua purificada	Cs para 100 ml	Cs para 100 ml

Ejemplo 7: Basado en un ensayo similar el del ejemplo 2, evaluación del efecto conservante del propanolol al 0,375 % con diferentes concentraciones de conservantes, por ejemplo, 0,025, 0,05, 0,075%; por ejemplo, de propionato.

Ejemplo 8: Ensayo multiusos normal.

La disolución D se ensayó como se indica a continuación: la pipeta se introdujo y empapó en la botella que comprendía la disolución de la invención. La pipeta se enjuagó con agua del grifo y se dejó sobre la mesa hasta el próximo uso. Esta operación se realizó dos veces al día durante un periodo de un mes.

En un ejemplo similar, el uso se realizó con una pipeta contaminada.

Ambos usos cumplen los criterios de la farmacopea.

Este ensayo se realizó para imitar las condiciones de uso de la vida real de la disolución según la invención. Se usó una pipeta para medir la cantidad que se administra al paciente y, opcionalmente, dicha cantidad se administrará directamente en la boca del paciente y, opcionalmente, tras dicho uso la pipeta se deja sobre la mesa sin una etapa de enjuagado. Este ensayo también imita la situación en la que la pipeta está contaminada con microorganismos, durante su uso, no se enjuaga y se introduce de nuevo en la disolución. La disolución se puede contaminar así con microorganismos.

El presente ensayo del ejemplo 8, que cumple los criterios de la farmacopea, indica por tanto que la disolución de la invención es una disolución multiusos, por ejemplo, para hasta 100 usos.

Ejemplo 9: Protocolo clínico

- 1) Diagnóstico y criterios de inclusión: sujeto A es idóneo si él/ella cumple todos los criterios siguientes:
 - a) Consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio y uso de la imagen del sujeto obtenida del (de los) tutor(es) legal(es) del sujeto antes de realizar cualquier procedimiento de estudio.
 - b) El sujeto tiene una edad de 35 a 150 días inclusive.
 - c) Hay un hemangioma infantil (IH) proliferativo facial, por ejemplo, un IH proliferativo facial grande con el mayor diámetro de al menos 1,5 cm que requiere tratamiento sistémico.
- 2) Forma de administración: Administración de la disolución oral de propanolol según el ejemplo 1 anterior, fórmula 1, 2 y 3 del ejemplo 1, dos veces al día (por la mañana y por la noche) durante de ó 6 meses.

- 3) Procedimiento de titulación: D0 1 mg/kg/día, D7 aumento hasta 2 mg/kg/día (para 3 mg/kg/día), D14 aumento hasta 3 mg/kg/día (para 3 mg/kg/día).
- 4) Duración del tratamiento: El propranolol se administra durante 3 meses o 6 meses, dependiendo del tratamiento asignado.
- 5) Criterios de evaluación:

El criterio de eficacia primario es la evolución del IH objetivo desde la línea base W24.

42

RESUMEN

La presente invención se refiere a disoluciones acuosas no alcohólicas que comprenden un beta-bloqueante, un edulcorante tipo no azucarado y básicamente sin un agente conservante aromático. Las disoluciones de la presente invención están especialmente adaptadas para uso pediátrico.