



DELEGATURA PROPIED/
División de Nuevas

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095137- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:33:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

DISOLUCIONES PEDIÁTRICAS QUE CONTIENEN UN BETA-BLOQUEANTE

54. TITULO _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE

71. SOLICITANTE _____

DOMICILIO _____
BOULOGNE-BILLANCOURT, FRANCIA.

74. APODERADO _____
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C. _____

AS: 117.765

PETITORIO

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095137- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:33:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **PIERRE FABRE DERMO-**
COSMETIQUEDirección: 45, place Abel Gance, F-92100
Boulogne-Billancourt, Francia.Nacionalidad o Domicilio: Francia.
Lugar de Constitución: Francia.

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓNC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐Cual
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐Cual
Número 80.410.337 TP 57492En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de
Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____

4

INVENTOR (ES)
(72)**Nombre:** CHAUMONT, Christine; CORDOLIANI, Jean-François; LEVERD, Elie;
MUGUET, Valérie**Dirección:** c/o PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, in 45, place Abel Gance, F-
92100 Boulogne-Billancourt, Francia, respectivamente.**Nacionalidad o Domicilio:** Francia; respectivamente.**5 PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/051573Fecha 12.04.2010Publicación Internacional No. WO 2010/122442 A1Fecha 28.10.2010**6 Título (54):** DISOLUCIONES PEDIÁTRICAS QUE CONTIENEN UN BETA-BLOQUEANTE**7 Clasificación Internacional (51):** _____**8 Prioridad**

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒NO ☐

EP

21.04.2009

09290298.0

9 Comprobante de pago No. 11-63175, 11-33050, 11-14425**Fecha** 25-07-2011

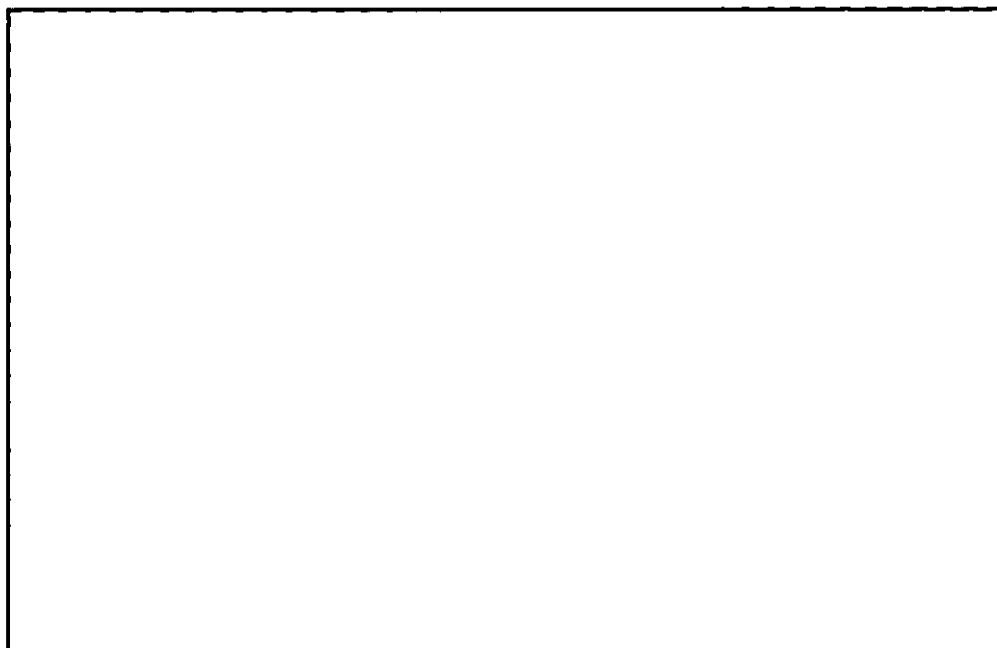
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 571.000
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 34.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 297.000 (11*\$27.000).

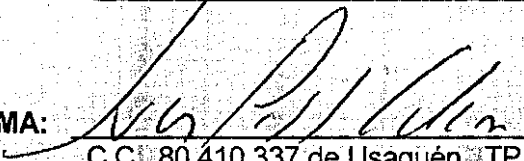
11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:



C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

1177653

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0063175

Bogotá D.C., Junio 30 de 2011 - 08:30:19

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	430542291	29/06/2011	29.559.200.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095137- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:33:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 30 de 2011 - 08:30:27

1177654

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0033050

Bogotá D.C., Abril 11 de 2011 - 07:12:31

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	391765975	08/04/2011	43.684.700.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	270.000.00	270.000.00
				\$270.000.00

SON: **DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095137- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:33:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 11 de 2011 - 07:12:41

117765.5

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0014425

Bogotá D.C., Febrero 16 de 2011 - 16:51:23

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	391765872	16/02/2011	32.257.100.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095137- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:33:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 36

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) 5870090 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Febrero 16 de 2011 - 16:51:29

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
28 October 2010 (28.10.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/122442 A1

PCT

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2010/051573
- (22) International Filing Date:
12 April 2010 (12.04.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
09290298.0 21 April 2009 (21.04.2009) EP
- (71) Applicant (for all designated States except US):
PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR];
45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne Billancourt (FR).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): CHAUMONT, Christine [FR/FR]; C/O PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). CORDOJANI, Jean-François [FR/FR]; C/O PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne Billancourt (FR). LEVERD, Elie [FR/FR]; C/O PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne Billancourt (FR). MUGUET, Valérie [FR/FR]; C/O PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE, 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne Billancourt (FR).
- (74) Agents: HIRSCH Marc-Roger et al.; Hirsch & Associés, 58 avenue Marceau, F-75008 Paris (FR).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Declarations under Rule 4.17:**
- of inventorship (Rule 4.17(iv))
- Published:**
- with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/122442 A1

(54) Title: PAEDIATRIC SOLUTIONS COMPRISING A BETA-BLOCKER

(57) Abstract: The present invention relates to aqueous non alcoholic solutions comprising a beta- blocker, a non sugar type sweetener and being substantially free of an aromatic preservative agent. The solutions of the present invention are particularly adapted for a paediatric use.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
28 de octubre de 2010 (28.10.2010)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/122442 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/13 (2006.01)

(74) Agente: HIRSCH Marc-Roger et al; Hirsch & Associés, 58 avenue Marceau, F-75008 Paris (FR).

(21) Numero de Solicitud Internacional:
PCT/IB2010/051573

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Presentación Internacional:
12 de abril de 2010 (12.04.2010)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
09290298.0 21 de abril de 2009 (21.04.2009) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados designados menos los Estados Unidos): **PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE** [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para los Estados Unidos): **CHAUMONT, Christine** [FR/FR]; c/o PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE, in 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). **CORDOLIANI, Jean-François** [FR/FR]; c/o PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE, in 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). **LEVERD, Elie** [FR/FR]; c/o PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE, in 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR). **MUGUET, Valérie** [FR/FR]; c/o PIERRE FABRE DERMOCOSMETIQUE, in 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- sobre la calidad del inventor (Regla 4.17 (iv))

Publicado:

- con el informe de búsqueda internacional (Art. 21 (3))

(54) Título: DISOLUCIONES PEDIÁTRICAS QUE CONTIENEN UN BETA-BLOQUEANTE

(57) 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.

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 propanolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

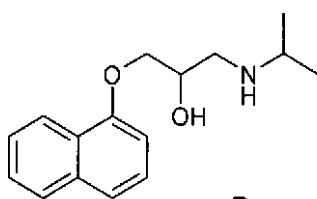
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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 el 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 *Propanolol 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, propanolol, se podrían usar eficazmente para controlar e incluso tratar el crecimiento de los IH.

El propanolol (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 aromatizante 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 aromatizante 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 aromatizante 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 algínicos, ácido algínico, 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) aromatizante(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 aromatizante 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 aromatizante 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 aromatizante 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. *Ophthalmic 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 aromatizante 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 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.

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 proporcione 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 aromatizantes 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 aromatizantes 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 aromatizantes 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 aromatizantes 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 propranolol 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" (EMEA/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.

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
Aromatizante 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 $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ para bacterias aeróbicas y 48-72 horas a $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ 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 $> 4,7$

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 aromatizante de fresa como único agente aromatizante 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.

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
Aromatizante 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
Aromatizante 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 = 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.

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
<i>Correspondiente a propanolol</i>	0,250 g	0,375 g
Sacarina de sodio	0,15 g	0,15 g
Aromatizante 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
Aromatizante 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.

REIVINDICACIONES

1. Una disolución acuosa sin alcohol etílico que comprende un beta-bloqueante, un edulcorante tipo no azucarado y básicamente sin un agente conservante aromático.
2. La disolución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1, en la que 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, propranolol, sotalol, timolol, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, por ejemplo, propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y está presente en una cantidad del 0,01 al 5% p/v.
3. La disolución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende además al menos un agente aromatizante y/o al menos un agente de aumento de la viscosidad.
4. La disolución acuosa según la reivindicación 3, en la que al menos un agente aromatizante se selecciona de cualquiera de los sabores de 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 está presente en una cantidad del 0 al 5% p/v, por ejemplo, del 0,01 al 1% p/v y, por ejemplo, del 0,01 al 0,5% p/v.
5. La disolución acuosa según la reivindicación 4, en la que al menos un agente aromatizante es vainilla en una cantidad del 0,01 al 0,5% p/v.
6. La disolución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, en la que 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 algínicos, ácido algínico, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, de

silicatos, bentonita, laponita, veegum, más concretamente de poloxámeros no iónicos, polivinilpirrolidona y éteres de celulosa, 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.

7. La disolución acuosa según la reivindicación 6, en la que al menos un agente de aumento de la viscosidad es hidroxietilcelulosa.
8. La disolución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un agente conservante no aromático en una cantidad del 0,01 al 1% p/v.
9. La disolución acuosa según la reivindicación 8, en la que el conservante no aromático se selecciona de clorobutanol, ácido propiónico y ácido sórbico o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.
10. La disolución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un agente regulador del pH o disolución tampón.
11. La disolución según la reivindicación 10, en la que 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 5,0, por ejemplo, entre 2,5 y 4.
12. La disolución acuosa según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que 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 y está en una cantidad del 0,05 al 0,5% p/v.
13. La disolución acuosa según la reivindicación 4, en la que 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 en la que dicha disolución acuosa no contiene un agente conservante.

14. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el beta-bloqueante es propanolol hidrocioruro en una cantidad del 0,428 o del 0,57% p/v, en la que al menos un edulcorante es sacarina de sodio en una cantidad del 0,15% p/v, en la que al menos un agente aromatizante es una mezcla de sabores de vainilla y de 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.
15. La disolución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que la disolución es una disolución multiusos.
16. La disolución según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso como un medicamento en el tratamiento de hemangiomas, por ejemplo, hemangiomas capilares y, por ejemplo, hemangiomas capilares infantiles.
17. Un procedimiento para la preparación de disoluciones acuosas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende la etapa de disolver el beta-bloqueante en un disolvente, por ejemplo, agua.
18. 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 según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.
19. Un dispositivo según la reivindicación 18, en el que la graduación indica dosis cada 0,1 ml.
20. El uso de propanolol como un agente conservante.
21. El uso de propanolol y aromatizante de vainilla como un agente conservante.

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.

JP

Brigard & Castro
BOGOTÁ - COLOMBIA

BOGOTÁ - COLOMBIA

96882

PODEK

POWER OF ATTORNEY

El suscrito.....
En calidad de.....
De.....PIERRE.FABRE.DERMO-COSMETIQUE
Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de.....Francia.....
.....
con domicilio en.....45, Place Abel Gance.....
92100 BOULOGNE
Oficinas principales en.....

The Undersigned.....

Acting as.....

Of.....

Company incorporated as per the laws of

.....

domiciled in.....

With principal offices in.....

Nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GOMEZ MEJIA,** de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, registros de derechos de autor y coniratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GÓMEZ MEJIA**, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, los(as) faculta(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistirse a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto: indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las "amás facultades locales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO y/o CARLOS H. PALACIO EASTMAN y/o HECTOR GÓMEZ MEJÍA.**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados, en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoints **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO** and/or **BEATRIZ JARAMILLO** and/or **CARLOS H. PALACIO EASTMAN** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 4 No. 6-66, No 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and

Otorgado y firmado en **Castres**

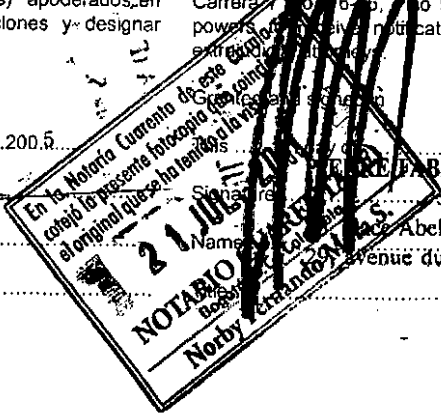
Hoy 19 de Abril de 2005

Firma..... W. W. W. W. W.

Nombre..... Jacques FABRE
Presidente del Directorio

Cargo.

of 200
LABORE PABRE DERMO-COSMETIQUE
 Société Anonyme
 Abel Gance - 92100 BOULOGNE
 avenue du Sidobre - 81106 CASTRES



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 19 de Abril de 2005

personalmente compareció ante mí

Jacques FABRE

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él/ella es

Presidente del Directorio

de PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del objeto social de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de Francia

con fecha 19 de Abril de 2005

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario



CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL

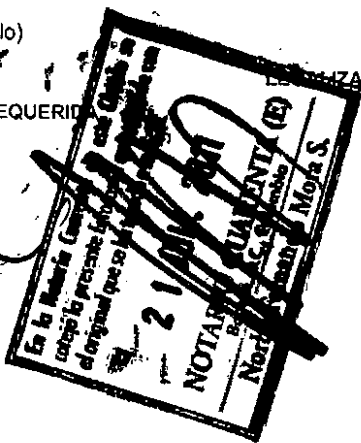
Hoy de de

compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION POR APOSTILLA ES REQUERIDA



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this day of of

personally appeared before me

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

of

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of

under date of

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Public Notary (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON

On this day of of

personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(s) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

POSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 - République Française

Le présent acte public

2 - a été signé par Philippe DEYUEUX

3 - agissant en qualité de Notaire

4 - est revêtu du sceau de la ville de
CASTILLE

Atteste

5 - à TOULOUSE

6 - le 18-06-2008

7 - Par le procureur général près la cour d'appel

8 - Sous n° 2928

9 - Sceau

10 - Signature



En la Notaría Cuarenta y una (41) se
cotejó la presente fotocopia que se
el original que se ha tenido a la vista.

21 JUL 2008

NOTARIO GUATEMALA (E)
Bogotá, Colombia
Norby Fernando Mora S.

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D.

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒
☒
☒
☒

Indicación que se solicita una PCT

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐