

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 178**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2010** **E 12155472 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018** **EP 2497461**

54 Título: **Soluciones pediátricas que contienen un beta bloqueante**

30 Prioridad:

21.04.2009 EP 09290298

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

05.10.2018

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMATOLOGIE (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**CHAUMONT, CHRISTINE;
CORDOLIANI, JEAN-FRANÇOIS;
LEVERD, ELIE y
MUGUET, VALÉRIE**

74 Agente/Representante:

STEPHANN, Valérie

ES 2 685 178 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Soluciones pediátricas que contienen un beta bloqueante

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a soluciones farmacéuticas y más particularmente a soluciones pediátricas que contienen propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un edulcorante de tipo sin azúcar y menos de 0,01 % p/v de cualquier agente conservante, además de propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

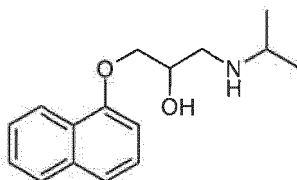
Antecedentes de la invención

15 Los hemangiomas capilares infantiles (HI) en niños son comúnmente reconocidos en la piel y el hígado, y representan los tumores de tejidos blandos más comunes en el 4 al 10 % de los niños menores de 1 año. A pesar de su curso autolimitado benigno, los HI comunes rara vez son responsables durante su fase proliferativa de complicaciones locales como ulceración o hemorragia, pero pueden afectar en algunos casos funciones vitales o sensoriales, especialmente cuando están presentes respectivamente en las vías aéreas superiores y en las áreas orbitales.

20 Si bien la comprensión del crecimiento y la involución de los HI sigue siendo un problema, se ha encontrado sin embargo un tratamiento alternativo con los corticosteroides orales, vincristina o interferón alfa-la y 2b, evitando así los efectos secundarios restrictivos en pacientes jóvenes. Debido a que los pacientes son infantes o niños pequeños, la tolerancia del paciente a los tratamientos es de suma importancia.

25 Como se informó por C. Léauté-Labrèze et al. 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 usarse eficazmente para controlar e incluso para tratar el crecimiento de HI.

30 El propranolol, (1-(isopropilamino)-3-(naftalen-1-iloxi)propan-2-ol), es un beta bloqueante no selectivo, bien tolerado, usado comúnmente en niños pequeños para indicaciones cardiológicas como se describe en varias publicaciones por ejemplo, por Villain et al., 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 et al., 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.



40 El propranolol está particularmente disponible en el mercado bajo diferentes formulaciones en el producto Syprol®, el producto Avlocardyl® o la solución bebible de Roxanne Laboratories. Sin embargo, las soluciones existentes no son apropiadas para uso pediátrico. Por ejemplo, la solución de Roxanne Laboratories contiene alcohol (0,6 %) que es particularmente tóxico en pacientes jóvenes.

45 Se han descrito varias soluciones acuosas que contienen propranolol. En el documento FR 2 688 405 por ejemplo, se preparan las formulaciones de liberación sostenida para administración oral de beta bloqueantes tales como propranolol con polisacáridos y comprenden además un agente conservante tal como parabenos. El documento US 4 600 708 describe formulaciones de dosificación terapéutica líquida de clorhidrato de propranolol que contiene lecitina y todos los ejemplos descritos contienen metilo y propilparabeno. El documento EP 732 064 se refiere a un agente que disminuye el amargo que comprende un éster de mono o diglicérido con una sal de ácido policarboxílico. Se utiliza para enmascarar al clorhidrato de propranolol en una solución líquida, pero sin embargo también abarca un excipiente de butil-parabenos. Tales agentes conservantes no son apropiados para uso pediátrico.

55 También se conocen soluciones sin preparación previa de propranolol. Estas se prepararon disolviendo tabletas trituradas de propranolol en soluciones acuosas junto con agentes conservantes tales como parabenos o conservantes de tipo aromático. De hecho, su uso se recomienda generalmente según lo informado por D. Woods en "Extemporaneous formulations of Oral Liquids, a guide". Otras soluciones sin preparación previa conocidas para administración oral de propranolol son tipos de jarabe que se basan por lo tanto en un vehículo de sacarosa, que no puede ser adaptado para pacientes pediátricos. Estos jarabes se proporcionan, por ejemplo, en "Formulation in

Pharmacy Practice" 2ª ed. (www.pharminfotech.co.nz), o por V. Das Gupta en "Stability of Propranolol Hydrochloride Suspension and solution compounded from injection or tablets", Am. J. of Hospital Pharmacy, (1987) 44: 360-361.

5 Sin embargo, aunque ya existen numerosas formulaciones de beta bloqueantes en la técnica, ninguna de ellas es adecuada para pacientes pediátricos ya que contienen excipientes alcohólicos o agentes conservantes aromáticos tales como alcohol bencílico que necesitan ser evaluados cuidadosamente en pacientes jóvenes de hasta tres años de edad. Además, también se ha establecido que el ácido benzoico, el benzoato sódico y el benzoato de potasio pueden aumentar el riesgo de ictericia en neonatos. Del mismo modo, el etanol debe ser excluido. Por lo tanto, debido a que los conservantes aromáticos y los excipientes alcohólicos no deben administrarse a recién nacidos y lactantes debido a su metabolismo inmaduro, siempre ha habido la necesidad de proporcionar composiciones o formulaciones seguras y adecuadas para la administración pediátrica de propranolol.

Sumario de la invención

15 De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a una solución acuosa sin alcohol etílico que comprende propranolol, un edulcorante de tipo sin azúcar y menos de 0,01 % p/v de cualquier agente conservante, además propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con una realización, al menos un edulcorante de tipo sin azúcar se selecciona entre sacarina, sales de sacarina, sacarina sódica, sacarina de calcio, sucralosa, acetosulfamo de potasio, esteviósido, esteviol, manitol, eritritol, lactitol, maltitol, alitamo, miraculina, monelina, taumatina y mezcla de los mismos, y por ejemplo se selecciona de sacarina sódica.

De acuerdo con una realización, el edulcorante de tipo sin azúcar está en una cantidad de 0,05 a 0,5 % p/v.

25 De acuerdo con una realización, el beta bloqueante, concretamente, el propranolol está presente en una cantidad de 0,01 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 1 % p/v.

De acuerdo con una realización, la solución acuosa comprende además al menos un agente saborizante y/o al menos un agente que aumenta la viscosidad.

30 De acuerdo con una realización, al menos un agente conservante no aromático se selecciona de clorobutanol, ácido propiónico o sus sales farmacéuticamente aceptables, ácido sórbico o sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas, por ejemplo, en una cantidad de menos de 0,01 % p/v de cualquier agente conservante además del propranolol. De acuerdo con una realización, al menos un agente saborizante se selecciona de cualquiera de los sabores cereza, limón, lima, mandarina, naranja, mandarina, menta, fresa, banano, caramelo, regaliz, maracuyá, melocotón, frambuesa, tutti-frutti, toronja, vainilla, crema, chocolate, sabor a uva o una mezcla de los mismos, por ejemplo, seleccionado entre el sabor a vainilla y fresa, y por ejemplo en una cantidad de 0 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 1 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 0,5 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 0,5 % p/v.

40 De acuerdo con una realización, el sabor es vainilla en una cantidad de 0,01 a 0,5 % p/v. De acuerdo con una realización, al menos un agente que aumenta la viscosidad se selecciona de derivados de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o metilcelulosa, poloxámeros, de gomas, goma guar, goma tragacanto, goma de acacia, goma de xantano, gomas de gelatina, derivados algínicos, ácido algínico, alginato sódico, polivinilpirrolidona, a partir de silicatos, bentonita, laponita, veegum, y más particularmente de poloxámeros no iónicos, polivinilpirrolidona y éteres de celulosa, por ejemplo hidroxietilcelulosa, y está por ejemplo en una cantidad de 0 a 15 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 10 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 0,5 % p/v.

50 De acuerdo con una realización, el propranolol está en una cantidad de 0,01 a 20 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 10 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 1 % p/v, de 0,1 a 5 % p/v, y por ejemplo, de 0,1 a 1 % p/v, los agentes conservantes además del propio propranolol, está en una cantidad de al menos el 0,01 % p/v, al menos un edulcorante de tipo sin azúcar está en una cantidad de 0,01 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 1 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 0,5 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 0,2 % p/v, al menos un agente saborizante está en una cantidad de 0 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 1 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 0,5 % p/v, al menos un agente que aumenta la viscosidad está en una cantidad de 0 a 15 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 10 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 0,5 % p/v.

60 De acuerdo con una realización, el beta bloqueante es clorhidrato de propranolol en una cantidad de 0,428 % o 0,57 % p/v, al menos un edulcorante es sacarina sódica en una cantidad de 0,15 % p/v, al menos un agente saborizante es una mezcla de sabor a vainilla y fresa en una cantidad de 0,32 % p/v, al menos un agente que aumenta la viscosidad es hidroxietilcelulosa en una cantidad de 0,35 % p/v y opcionalmente comprende propionato sódico en una cantidad de menos de 0,01 % p/v. De acuerdo con una realización de la presente invención, la solución comprende además un agente regulador de pH o amortiguador, el pH está comprendido entre 2 y 6, por ejemplo 2 y 5,5, por ejemplo, entre 3,0 y 5,0, por ejemplo, entre 2,0 y 5, por ejemplo, 2,5 y 4.

65 De acuerdo con una realización, 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 la solución no contiene un agente conservante.

De acuerdo con una realización, el propranolol está presente en una cantidad de 0,01 a 1 % p/v, por ejemplo, en una cantidad de 0,250 a 1 % p/v y al menos el agente saborizante está presente en una cantidad de 0,01 a 1 % p/v y la solución no contiene menos del 0,01 % p/v de cualquier agente conservante además del propranolol o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. De acuerdo con una realización, la solución es una solución multiusos.

5 De acuerdo con una realización, la solución es adecuada para administración oral.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de las soluciones acuosas de la invención, que comprende la etapa de disolver el propranolol en un disolvente, por ejemplo, agua.

10 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a una solución de la invención para su uso como medicamento en el tratamiento de hemangiomas, por ejemplo, hemangiomas capilares y, por ejemplo, hemangiomas capilares infantiles.

15 La formulación de la presente invención tiene la sorprendente ventaja de que cuando se usa el beta bloqueante propranolol, se puede evitar la adición de cualquier otro conservante. Se conoce por Takahashi et al., Ophthalmic Res. 15, 277-279 publicado en 1983 que sólo el bupranolol mostró efectos antimicrobianos con una concentración inhibitoria mínima de 0,1 % sobre el crecimiento de B. subtilis y 0,05 % sobre S. aureus y E. coli. El timolol y befunolol no tienen estos efectos antimicrobianos.

20 De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de propranolol como agente conservante.

25 De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere al uso de propranolol con sabor a vainilla como agente conservante.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a un dispositivo que comprende un recipiente y una pipeta marcada con escala o una jeringa oral que indica la dosis con base en el peso corporal del paciente, que contiene la solución de la invención reivindicada.

30 De acuerdo con una realización, la escala marca cada dosis de 0,1 ml.

Descripción detallada de la invención

35 Se ha encontrado de una manera sorprendente que los beta bloqueantes, concretamente propranolol proporcionan un efecto conservante que podría ser utilizado en formulaciones destinadas a pacientes pediátricos. Aunque los agentes conservantes convencionales deben ser excluidos de los productos pediátricos debido a sus efectos tóxicos en metabolismos inmaduros, estos productos también deben cumplir los requisitos de conservación contra la proliferación de microorganismos. Esto se ha conseguido en la presente invención, con base en el sorprendente descubrimiento de que los beta bloqueantes, tales como el propranolol, proporcionan propiedades conservantes y de estabilidad adecuadas para soluciones acuosas que son adecuadas para administración oral a pacientes jóvenes.

40 Las soluciones de la presente invención son farmacéuticamente aceptables y estarán particularmente adaptadas para usos múltiples, que tienen capacidades de almacenamiento apropiadas.

45 Se encuentra una aplicación muy útil en el tratamiento de hemangiomas infantiles.

50 Por 'farmacéuticamente aceptable' se quiere indicar un material que no es biológicamente o de otro modo indeseable, por ejemplo, el material puede incorporarse en una forma de dosificación de la invención sin provocar ningún efecto biológico indeseable o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la formulación de la forma de dosificación.

55 De acuerdo con una realización, la presente invención se refiere a una solución acuosa de propranolol, que está libre de alcohol y de cualquier agente conservante.

60 Tal como se presenta en las recomendaciones del documento de reflexión del Comité de Medicamentos para Uso Humano en EMEA (EMEA/CHMP/PEG/ 94810/2005), la administración oral es comúnmente usada para pacientes pediátricos y las formulaciones líquidas son las más adecuadas para administración a niños jóvenes que son incapaces de tragar cápsulas o comprimidos.

Tales soluciones acuosas incluyen también suspensiones o emulsiones que caerían dentro del alcance de la presente invención. Pueden aplicarse por instilación, atomización, chorro en la cavidad oral del paciente, o mezclarse con leche o jugo de fruta antes de la administración.

65 La expresión "beta bloqueantes" se refiere a un agente bloqueador del receptor beta, un agente bloqueador del receptor beta adrenérgico, un agente beta bloqueante, o un agente bloqueador del receptor beta-adrenérgico o

cualquier otra denominación que indique un producto químico que inhiba la unión de agonistas, naturales o artificiales, a receptores beta-adrenérgicos de cualquier tipo (beta-1, beta-2, beta-3 u otros). El beta bloqueante es propranolol que puede estar presente en la forma de L o D-propranolol, o racemato, o en una de sus sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal clorhidrato.

5 El beta bloqueante, concretamente propranolol que se utiliza estará presente en la solución en una cantidad de 0,01 a 20 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 1 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 0,5 % p/v, por ejemplo de 0,05 a 10 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 5 % p/v y por ejemplo de 0,1 a 1 % p/v. Las soluciones acuosas de la invención pueden contener además un regulador con el fin de proporcionar el pH apropiado a la solución para el propranolol. Por ejemplo, un pH apropiado para propranolol sería de aproximadamente 2 a 6, por ejemplo 2 a 5,5, por ejemplo, 2 a 5, por ejemplo, 2,5 a 4, por ejemplo, 3,0 a 5,0, proporcionado por el uso de un agente regulador adecuado tal como ácidos minerales tales como ácido clorhídrico o ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, o mezclas reguladoras tales como ácido cítrico/citrato sódico, ácido acético/acetato sódico.

15 La presente invención se basa en el descubrimiento sorprendente e inesperado de que las soluciones acuosas que comprenden propranolol están libres de alcohol y menos del 0,01 % p/v de cualquier agente conservante además del propio propranolol, aunque dichas composiciones estén destinadas a un uso farmacéutico. Particularmente, la presente invención proporciona soluciones acuosas de propranolol que están sustancialmente libres de cualquier agente conservante y alcohol. Estas soluciones son adecuadas para uso múltiple, es decir, las soluciones pueden almacenarse entre diferentes etapas de administración en las que la administración debe repetirse, por ejemplo, una o dos veces al día.

25 Debido a que los productos pediátricos están destinados a pacientes que tienen limitadas defensas inmunitarias, la tendencia es tomar todas las medidas de precaución para evitar cualquier infección bacteriana. Por lo tanto, es particularmente sorprendente que las soluciones acuosas que están sustancialmente libres de conservantes aromáticos (y en algunos casos sustancialmente totalmente libres de conservantes) y alcohol puedan conservarse de forma segura y administrarse adecuadamente a los lactantes.

30 La expresión "agente conservante aromático" abarca (además del beta bloqueante propiamente dicho), cualquier agente que se añade normalmente para evitar el crecimiento de microorganismos o evitar reacciones secundarias indeseables. Ejemplos de agentes conservantes que se encuentran convencionalmente son cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, fenoxietanol, cresol, fenol, alcohol feniletílico, acetato o nitrato fenilmercúrico, benzoato sódico, timerosal, compuestos de timol o compuestos de la familia de los parabenos tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e isobutilparabeno.

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

40 Evitando los conservantes aromáticos, las soluciones acuosas de acuerdo con la presente invención pueden comprender agentes conservantes que sean seguros para pacientes pediátricos. Esto incluye, por ejemplo, el uso de clorobutanol, ácido deshidroacético, deshidroacetato sódico, ácido propiónico, sal propionato, tal como propionato sódico o propionato de potasio, ácido sórbico, sal sorbato tal como sorbato de potasio o sorbato sódico, o mezclas de los mismos. Típicamente, la cantidad apropiada de conservante no aromático presente en la solución acuosa puede estar en una cantidad de menos del 0,01 %p/v de cualquier agente conservante además del propranolol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La expresión "sustancialmente libre" implica que las soluciones dentro del alcance de la invención deben estar tan libres de agente conservante aromático como sea de forma práctica y realista factible. Esto abarca notablemente composiciones que comprenden menos de 0,01 % p/v del compuesto de interés.

50 Las composiciones de acuerdo con la invención parecen permanecer estables, conservadas de la contaminación y por lo tanto adecuadas para uso pediátrico.

55 Las soluciones acuosas de la invención también incluyen uno o más agentes edulcorantes que son específicamente de un tipo sin azúcar. Estos se incorporan en la formulación con el fin de mejorar el sabor de las formas de dosificación y proporcionar composiciones que serán comestibles para los pacientes jóvenes. Los edulcorantes enmascaran notablemente el amargo y el efecto anestésico del propranolol. De hecho, los pacientes pediátricos son capaces de reconocer el sabor dulce desde una etapa temprana de la vida, pero también reconocer el sabor dulce en las mezclas y estimar la fuerza o el grado del sabor dulce.

60 Puede usarse cualquier edulcorante artificial u orgánico sin azúcar, además de aquellos que no son adecuados para productos pediátricos. La expresión "edulcorante de tipo azúcar" abarca monosacáridos o disacáridos tales como, por ejemplo, sacarosa, fructosa, glucosa o dextrosa. La sacarosa, que es el agente edulcorante más comúnmente utilizado, es un disacárido que se hidroliza en el intestino hasta el monosacárido absorbible, fructosa y glucosa.

65 La expresión "sin azúcar" abarca agentes edulcorantes artificiales que reducen la ingesta calórica tales como, por ejemplo, sacarina, sales de sacarina, por ejemplo, sacarina sódica, sacarina de calcio, sucralosa, acesulfamo de potasio, estevióside, esteviol, manitol, eritritol, lactitol, maltitol, alitamo, miraculina, monelina y taumatina.

Los agentes edulcorantes de tipo sin azúcar son preferidos en la presente invención ya que algunos pacientes pueden sufrir intolerancia hereditaria a la fructosa o diabetes, al mismo tiempo que se ha establecido que la sacarosa provoca una disminución del pH de la placa dental, la disolución del esmalte dental y promueve la caries dental. También se ha observado que la fructosa produce efectos laxantes en altas dosis.

5 Un agente edulcorante sin azúcar más preferido es la sacarina y, por ejemplo, sacarina sódica o sal de calcio.

10 El aspartame, xilitol y sorbitol se excluyen preferiblemente de las presentes soluciones. Tanto el sorbitol como el xilitol pueden causar diarrea osmótica mientras que el sorbitol se degrada en fructosa y por lo tanto representa riesgos potenciales para pacientes que tienen intolerancia hereditaria a la fructosa e hipoglucemia. El aspartame, puede ser dañino en pacientes con fenilcetonuria y suele estar contraindicado en pacientes homocigóticos autosómicos recesivos. Por lo tanto, estos componentes están preferiblemente excluidos de la presente invención.

15 El agente edulcorante debe estar presente en una cantidad que esté de acuerdo con las recomendaciones de seguridad y que proporcione una eficacia de enmascaramiento del sabor, pero en una cantidad suficientemente baja para no desarrollar un sabor amargo bien conocido, como es el caso de la sacarina.

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

25 En ciertas realizaciones, la presente invención puede comprender además agentes saborizantes que tienen la ventaja de mejorar la aceptación potencial de la composición por parte del niño, pero también tienen la ventaja de proporcionar un efecto de enmascaramiento del sabor para los otros excipientes que se encuentran en la composición. El tipo y la cantidad apropiados de saborizante dependen de factores sociales y culturales, tal como la selección de los alimentos por parte de los adultos que pueden haber afectado las preferencias de sabor de los niños.

30 Los sabores adecuados pueden ser sabores orgánicos o artificiales si son certificados de grado alimenticio por el fabricante y han sido aprobados por las autoridades reguladoras competentes para adaptarse a la presente realización.

35 Ejemplos de sabores apropiados serían cualquiera de los sabores cereza, limón, lima, mandarina, naranja, mandarina, menta, fresa, banana, caramelo, regaliz, maracuyá, melocotón, frambuesa, tutti-frutti, pomelo, vainilla, chocolate, uva o mezcla de los mismos. Teniendo en cuenta el sabor amargo de los beta bloqueantes, y más particularmente del propranolol, se prefieren los sabores de las frutas rojas o amarillas, así como el chocolate, la vainilla y el caramelo.

40 Por ejemplo, los sabores de fresa y vainilla parecen ser particularmente aceptados por los pacientes. Además, también se ha reconocido que el sabor a vainilla tiene efectos conservantes y mejora el sabor dulce de la formulación, mientras que la fresa es particularmente adecuada para enmascarar el sabor amargo del beta bloqueante tal como propranolol.

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

50 Debe observarse que algunos agentes saborizantes pueden disolverse en propilenglicol. Los productos que contienen altos niveles de propilenglicol no deben administrarse a pacientes pediátricos menores de 4 años (EMA/CHMP/PEG/194810/2005). De acuerdo con la presente invención, los agentes saborizantes proporcionan una cantidad de propilenglicol que está por debajo de este nivel. Por ejemplo, una cantidad de propilenglicol tan baja como 0,23 % p/v es aceptable para pacientes pediátricos y se obtiene mediante el uso de sabores de fresa y vainilla en una cantidad respectiva de 0,11 % p/v y 0,21 % p/v como se describe en las formulaciones del ejemplo 1.

55 De acuerdo con otra realización, las composiciones de la presente invención pueden comprender además un agente que aumenta la viscosidad con el fin de aumentar la palatabilidad de la solución, emulsión o suspensión. Un líquido espesado también puede ser particularmente conveniente y adaptado para ser administrado a infantes para evitar derrames de las soluciones. Además, tiene también la ventaja de facilitar la manipulación de la solución fuera del recipiente cuando se usa una pipeta o una jeringa oral.

60 Ejemplos de agentes espesantes que pueden usarse en la presente invención son los derivados de celulosas tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, gomas, goma de guar, goma, goma tragacanto, goma de acacia, goma de xantano, goma de gelatina, derivados algínicos, ácido algínico, alginato sódico, polivinilpirrolidona, silicatos, bentonita, laponita, veegum. Los poloxámeros también pueden mostrar propiedades espesantes. Los agentes de aumento de viscosidad preferidos son hidroxietilcelulosa, ya que es particularmente adecuado para soluciones acuosas.

65

Típicamente, la cantidad de agente para aumentar la viscosidad puede estar comprendida entre 0 y 15 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 10 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 5 % p/v y, por ejemplo de 0,1 a 0,5 % p/v.

5 Las composiciones de la presente invención pueden comprender además cualquier otro excipiente que sea adecuado para un uso farmacéutico. Esto incluye, por ejemplo, agentes potenciadores de la solubilidad, reguladores, agentes colorantes, emulsionantes y disolventes. Otros ejemplos de reguladores y excipientes convencionales que pueden ser considerados por un experto en la técnica se pueden encontrar en 'Handbook of Pharmaceutical Excipients'; Ed. A.H. Kibbe, 3^{er} Ed., American Pharmaceutical Association, EE.UU. y Pharmaceutical Press UK, 2000. Las composiciones y formulaciones dentro del alcance de la invención pueden prepararse convenientemente a partir de procedimientos convencionales, que implican la disolución de propranolol en un disolvente adecuado, por ejemplo, agua purificada.

15 Los procedimientos adecuados pueden llevarse a cabo de forma más conveniente de acuerdo con las normas de calidad definidas, por ejemplo, en la Nota para Guía a través del proceso de validación (EMEA/CVMP/598/99) y el anexo II de la Nota para Guía a través del proceso de validación (CHMP/QWP/848/99) para obtener la validación del proceso de fabricación en una autorización de comercialización.

20 De acuerdo con otro aspecto, se describe un dispositivo que comprende un recipiente con las soluciones acuosas de acuerdo con la invención y una pipeta o jeringa graduada o marcada con una escala que indica dosis en relación con el peso corporal del paciente. Esta pipeta indicará por ejemplo dosis en relación con el peso corporal del paciente. Este dispositivo se utilizará para el almacenamiento y administración conveniente del líquido en la cavidad bucal del niño.

25 Un material plástico es particularmente adecuado para la pipeta. Debido a que por lo general es difícil evaluar la dosis adecuada que debe administrarse sin riesgos de sobredosis (especialmente en el caso en que el ingrediente activo es propranolol), este recipiente y la pipeta graduada proporcionan indicaciones visuales que permiten una dosificación exacta con base directamente en el peso del paciente.

30 El recipiente se puede fabricar como una botella plástica o de vidrio, por ejemplo de vidrio ámbar, para evitar la degradación innecesaria por causa de la luz del propranolol durante el almacenamiento.

Dado que el producto está destinado a pacientes pediátricos, el recipiente debe ser idealmente cerrado con un cierre a prueba de niños para hacer inaccesible el contenido del recipiente para los bebés.

35 Ejemplo 1: Soluciones acuosas dentro del alcance de la invención.

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

40 Las soluciones se prepararon colocando la mayor parte del agua purificada que es necesaria en un tanque apropiado de acero inoxidable. En agitación, se añadieron los siguientes componentes y se disolvieron: a. hidroxietilcelulosa, b. sacarina sódica, c. clorhidrato de propranolol, d. sabor de fresa, e. sabor de vainilla. El pH de la solución se ajustó a continuación al valor de pH de 3,0 con una solución acuosa de ácido cítrico monohidratado. Finalmente, se llevó todo al volumen final con la cantidad restante de agua y se mezcló bien.

45 Una vez filtradas, las soluciones preparadas pueden ser llenadas en las botellas de vidrio ámbar y cerradas con una tapa a prueba de niños.

Ejemplo 2: Datos microbiológicos

50 Se probaron las siguientes formulaciones con diferentes cepas para determinar su actividad y resistencia microbiológica.

ES 2 685 178 T3

Componentes	Parar 100 ml		
	Solución A	Solución B	Solución E
Clorhidrato de propranolol	0,50 g	0,50 g	0,50 g
Hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g	0,35 g
Sacarina sódica	0,15 g	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrofílico	0,5 g (vainilla)	0,5 g (caramelo/vainilla)	0,50 g (fresa)
Ácido cítrico monohidratado	Hasta pH = 5,00	Hasta pH = 3,00	Hasta pH = 3,0
Conservante	No	Metilparabeno 0,1 g	No
Agua purificada	Hasta 100 ml	Hasta 100 ml	Hasta 100 ml

En los ensayos siguientes, cada uno de los productos prueba se inoculó con 200 µl de cada una de las cepas de ensayo diluidas en sal de triptona. Se realizaron recuentos microbiológicos al día 0, 14 y 28, después de que se neutralizaron las muestras en 9 ml de una solución neutralizante (10 minutos) que comprendía Tween 80 (10 %), lecitina (2 %), tiosulfato de saponina (0,5 %) y agua destilada estéril, y que 1 ml de esa mezcla neutralizada se transfiriera en placas de Petri y se cubriera con 15 ml de medio de agar (medio a base de agar de tripticasa de soja para bacterias aerobias y medio basado en agar sabraud con dextrosa para levaduras y mohos). Los recuentos se lograron después de 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 solución ensayada, los siguientes resultados indican el número de unidades formadoras de colonias por ml, es decir, CFU/ml del producto de ensayo y la relación de reducción (en log) en comparación con el número de microorganismos introducidos en el inóculo. Los resultados se expresan en la siguiente tabla en UFC/ml de producto de ensayo y en reducción logarítmica. Las muestras analizadas se probaron a los siguientes microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*.

Para cada solución ensayada, los resultados siguientes indican el número de microorganismos recuperados para las diferentes cepas, así como la relación 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 desaparición completa de los microorganismos, debido a la sensibilidad de las prendas.

Solución A.

Cepa	Inóculo	D0	14 días		28 días		De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea
S. aureus	9,8x10 ³	1x10 ⁶	< 10	> 5 log	<10	> 5 log	+
P. aeruginosa	5x10 ⁵	<10	< 10	> 4,7 log	< 10	> 4,7 log	+
E. coli	1,3x10 ⁶	2,8x10 ⁵	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
C. albicans	0,9x10 ⁵	1,7x10 ⁵	< 10	> 4 log	< 10	> 4 log	+
A. niger	1,3x10 ⁵	2,9x10 ⁵	6,8x10 ³	1,3 log	5,3x10 ³	1,4 log	+

Solución B.

Cepa	Inóculo	D0	14 días		28 días		De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea
S. aureus	9,8x10 ⁵	8,6x10 ⁶	< 10	> 5 log	<10	> 5 log	+
P. aeruginosa	5x10 ⁵	<10	< 10	> 4,7 log	< 10	> 4,7 log	+
E. coli	1,3x10 ⁶	8,5x10 ⁵	< 10	> 5 log	< 10	> 5 log	+
C. albicans	0,9x10 ⁵	1,3x10 ⁵	< 10	> 4 log	< 10	> 4 log	+
A. niger	1,3x10 ⁵	3,4x10 ⁵	4,1x10 ³	1,5 log	1,8x10 ³	1,9 log	+

Solución E:

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
S. aureus	> 5 log	> 5 log	+	+
P. aeruginosa	> 4,7 log	> 4,7 log	+	+

ES 2 685 178 T3

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
E. coli	> 5 log	> 5 log	+	+
C. albicans	> 4 log	> 4 log	+	+
A. niger	2 log	0,4 log	-	+

Criterios recomendados (Farmacopea Europea 6ª edición (2008)) (Capítulo 5.1.3) para formulaciones orales.

	T0 + 14 días	T0 + 28 días
Bacterias	3 log	Sin aumento
Hongos y levaduras	1 log	

5 Criterios recomendados (Farmacopea de los Estados Unidos) para formulaciones orales

	T0 + 14 días	T0 + 28 días
Bacterias	de 1 log	Sin aumento
Hongos y levaduras	Sin aumento	

10 Por lo tanto, claramente se desprende de los criterios recomendados (farmacopea europea, capítulo 5.1.3) para formulaciones orales que las formulaciones de la invención permanecen adaptadas contra el desarrollo microbiológico. La formulación con sabor a fresa como único agente saborizante a la concentración del presente ejemplo no satisface el requisito del ensayo de acuerdo con los criterios de la farmacopea europea (5.1.3) para uso oral.

15 Ejemplo 3:

Con base en un ensayo similar al del ejemplo 2, se demostró el efecto conservante del propranolol probando las composiciones siguientes, Solución C y Solución D, con las cepas anteriores.

Componentes	Parar 100 ml	
	Solución C	Solución D
Clorhidrato de propranolol	Placebo (no contiene clorhidrato de propranolol)	0,50 g
Hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g
Saborizante hidrofílico	0,11 g fresa, 0,21 g vainilla	0,11 g fresa, 0,21 g vainilla
Sacarina sódica	0,15 g	0,15 g
Conservante	No	No
Ácido cítrico monohidratado	Hasta pH =2,84 o 3,0	Hasta pH = 3,0
Agua purificada	Hasta 100 ml	Hasta 100 ml

20 Solución C:

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
S. aureus	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
P. aeruginosa	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
E. coli	> 5 log	> 5 log	+	+
C. albicans	1,6 log	1,6 log	+	+
A. niger	0,6 log	1,5 log	-	+

ES 2 685 178 T3

Solución D:

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
S. aureus	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
P. aeruginosa	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
E. coli	> 5 log	> 5 log	+	+
C. albicans	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
A. niger	3,2 log	2,6 log	+	+

5 Los resultados indican que la formulación con el placebo y sin agente conservante no fue aceptable bajo ninguna de las recomendaciones de la farmacopea europea o estadounidense después de 14 días y 28 días. La composición que contiene propranolol, por ejemplo, 0,50 g/100 ml sin conservantes, sin embargo, cumplió con los criterios incluso después de 28 días.

10 Para cada solución ensayada, los resultados indican la relación 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 propranolol al 0,125 %.

	Solución F	Solución G
Clorhidrato de propranolol, 0,143 g que corresponden a	0,125 g	0,125 g de propranolol
Hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g
Sacarina sódica	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrofílico	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 monohidratado	Hasta pH = 3,0	Hasta pH = 3,07
Agua purificada	Hasta 100 ml	Hasta 100 ml

15

Solución F:

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
S. aureus	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
P. aeruginosa	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
E. coli	> 5 log	> 5 log	+	+
C. albicans	3,4 log	> 4,9 log	+	+
A. niger	0,7 log	0,3 log	-	+

20

Solución G:

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
S. aureus	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
P. aeruginosa	> 4,8 log	> 4,8 log	+	+
E. coli	> 5 log	> 5 log	+	+
C. albicans	> 4,5 log	> 4,5 log	+	+
A. niger	> 4,5 log	> 4,5 log	+	+

ES 2 685 178 T3

Los resultados indican que la solución F sin agente conservante no era aceptable bajo las recomendaciones de la farmacopea europea después de 14 y 28 días.

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

	Solución H	Solución I
Clorhidrato de propranolol	0,285 g	0,428 g
Correspondiente a propanol	0,250 g	0,375 g
Sacarina sódica	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrofílico	0,11 g fresa, 0,21 g vainilla	0,11 g fresa, 0,21 g vainilla
Conservante, por ejemplo, propionato	No	No
Ácido cítrico monohidratado	Hasta pH = 3,0	Hasta pH = 3,07
Agua purificada	Hasta 100 ml	Hasta 100 ml

Solución H:

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
S. aureus	> 5 log	> 5 log	+	+
P. aeruginosa	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
E. coli	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
C. albicans	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
A. niger	1,6 log	2,2 log	+	+

10

Solución I:

Cepa	log R después de 14 días	log R después de 28 días	De acuerdo con el criterio de la farmacopea europea	De acuerdo con el criterio de la farmacopea de los Estados Unidos
S. aureus	> 5 log	> 5 log	+	+
P. aeruginosa	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
E. coli	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
C. albicans	> 4,9 log	> 4,9 log	+	+
A. niger	1,9 log	2,5 log	+	+

15 Los resultados indican que las soluciones H e I sin agente conservante son aceptables bajo las recomendaciones de la farmacopea europea después de 14 y 28 días.

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

	Solución J	Solución K
Clorhidrato de propranolol, 0,428 g que corresponden a propranolol	0,375 g	0,375 g
Hidroxietilcelulosa, por ejemplo, Natrosol HHX250	0,35 g	0,35 g
Sacarina sódica	0,15 g	0,15 g
Saborizante hidrofílico	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 monohidratado	Hasta pH = 2-6	Hasta pH = 2-6
Agua purificada	Hasta 100 ml	Hasta 100 ml

20

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

5 Ejemplo 8: Prueba normal multiuso.

La solución D se ensayó como sigue: se introdujo una pipeta y se empapó en la botella que contenía la solución de la invención. Se lavó la pipeta con agua del grifo y se dejó en la mesa hasta el siguiente uso. Esta operación se realizó dos veces al día durante un período de un mes. En un ejemplo similar, se hizo uso de la pipeta contaminada.

10

Ambos usos cumplen los criterios de la farmacopea.

Este ensayo se realizó para imitar las condiciones reales de uso de la solución de acuerdo con la invención. Se usó una pipeta para medir la cantidad a administrar al paciente y opcionalmente, se administrará dicha cantidad directamente en la boca del paciente y opcionalmente después de dicho uso la pipeta se deja sobre la mesa sin una etapa de lavado. Esta prueba 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 solución. Por lo tanto, la solución puede estar contaminada con los microorganismos.

15

20

El presente ensayo del Ejemplo 8 que cumple los criterios de la farmacopea indica por lo tanto que la solución de la invención es una solución multiuso, por ejemplo, hasta 100 usos.

Ejemplo 9: Protocolo clínico

25

1) Diagnóstico y criterios de inclusión: Un sujeto es elegible si cumple con todos los siguientes criterios:

a) Los consentimientos informados por escrito para la participación en el estudio y el uso de las imágenes del sujeto se obtienen de el o los custodios legales del sujeto antes de realizar cualquier procedimiento de estudio,

30

b) El sujeto tiene de 35 a 150 días de edad, inclusive, al momento de la inclusión,

c) Está presente un hemangioma infantil (HI) proliferativo facial, por ejemplo, una gran HI proliferante facial con el diámetro mayor de al menos 1,5 cm que requiere terapia sistémica.

35

2) Modo de administración: La administración de la solución oral de propranolol de acuerdo con el ejemplo 1 anterior, fórmula 1, 2 y 3 del ejemplo 1, dos veces al día (mañana y tarde-noche) durante 3 o 6 meses.

40

3) Procedimiento de titulación: D0 1 mg/kg/día, D7 aumento a 2 mg/kg/día (para 3 mg/kg/día *arm*), D14 aumento a 3 mg/kg/día (para los 3 mg/kg/día *arm*).

4) Duración del tratamiento: El propranolol se administra durante 3 meses o 6 meses, dependiendo del régimen asignado.

45

5) Criterios de evaluación:

El criterio de eficacia primario es la evolución de la HI objetivo desde la línea de base hasta la W24.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una solución pediátrica acuosa sin alcohol etílico que comprende propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un edulcorante de tipo sin azúcar y menos de 0,01 % p/v de cualquier agente conservante además de propranolol o su sal farmacéuticamente aceptable.
2. La solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el propranolol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están presentes en una cantidad de 0,01 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 1 % p/v.
- 10 3. La solución acuosa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende además al menos un agente saborizante y/o al menos un agente que aumenta la viscosidad.
- 15 4. La solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 3, en la que al menos un agente saborizante se selecciona de cualquiera de los saborizantes de cereza, limón, lima, mandarina, naranja, tangerina, menta, fresa, banana, caramelo, regaliz, maracuyá, melocotón, frambuesa, tutti-frutti, pomelo, vainilla, crema, chocolate, uva o una mezcla de los mismos, y está presente en una cantidad de 0 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 1 % p/v, por ejemplo de 0,01 a 0,5 % p/v.
- 20 5. La solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 4, en la que al menos un agente saborizante es vainilla en una cantidad de 0,01 a 0,5 % p/v.
- 25 6. La solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 3, en la que al menos un agente que aumenta la viscosidad se selecciona de derivados de celulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o metilcelulosa, poloxámeros, de gomas, goma guar, goma tragacanto, goma de acacia, goma de xantano, gomas de gelatina, derivados algínicos, ácido algínico, alginato sódico, polivinilpirrolidona, a partir 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, por ejemplo de 0,1 a 10 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 5 % p/v, por ejemplo de 0,1 a 0,5 % p/v.
- 30 7. La solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 6, en la que al menos un agente que aumenta la viscosidad es hidroxietilcelulosa.
- 35 8. La solución de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además un amortiguador de pH, y en la que el pH está comprendido entre 2 y 6.
- 40 9. La solución acuosa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que al menos un edulcorante de tipo sin azúcar se selecciona de sacarina, sales de sacarina, sacarina sódica, sacarina de calcio, sucralosa, acesulfamo de potasio, esteviósido, esteviol, manitol, eritritol, lactitol, maltitol, alitamo, miraculina, monelina, taumatina y sus mezclas, y está en una cantidad de 0,05 a 0,5 % p/v.
- 45 10. La solución acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en la que 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 la que dicha solución acuosa no contiene un agente conservante.
11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que propranolol o su sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato de propranolol en una cantidad de 0,428 o 0,57 % p/v en el que al menos un edulcorante es sacarina sódica en una cantidad de 0,15 % p/v, en la que al menos un agente saborizante es una mezcla de sabor de vainilla y fresa en una cantidad de 0,32 % p/v, al menos un agente que aumenta la viscosidad es hidroxietilcelulosa en una cantidad de 0,35 % p/v.