

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 285**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07743522 .0**

96 Fecha de presentación: **10.05.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2018154**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Suspensión de hidrogel y su proceso de fabricación.**

30 Prioridad:
12.05.2006 JP 2006133914

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

73 Titular/es:
**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO. LTD.
9, KANDATSUKASA-CHO 2-CHOME
CHIYODA-KU, TOKYO 101-8535, JP**

72 Inventor/es:
**HIRAOKA, Shogo y
MATSUDA, Takakuni**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 381 285 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

Suspensión de hidrogel y su proceso de fabricación.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una suspensión de hidrogel que comprende una partícula fina y un hidroxipropilmetil celulosa de alto peso molecular (en lo sucesivo abreviada como HPMC) o metilcelulosa (en lo sucesivo abreviada como MC), que exhibe una elevada transparencia y estabilidad; y a su proceso de fabricación.

10 De manera más específica, la presente invención se refiere a una suspensión de hidrogel que se obtiene disolviendo HPMC de alto peso molecular o polvos de MC en una suspensión de una partícula fina que puede comprender un ingrediente activo de escala sub-micrónica o nano-escala; o mezclar la suspensión de una partícula fina junto con una disolución de HPMC de alto peso molecular o MC; y su proceso de fabricación.

15 Técnica anterior

En el caso de un medicamento sea soluble en agua o un disolvente que sea posible administrar con el medicamento, se puede disolver el medicamento en el disolvente apropiado para preparar su disolución y se puede administrar en el punto deseado o a través de la ruta apropiada para suministrar el medicamento en el punto. Por el contrario, en el caso de que el medicamento sea poco soluble en agua u otro disolvente apropiado que sea posible administrar con el medicamento, se puede mejorar la solubilidad del medicamento en agua o el disolvente apropiado, por ejemplo, moliendo el medicamento hasta un estado de partícula fina o convirtiendo el estado cristalino del medicamento en estado de alta energía, y posteriormente se puede preparar una suspensión u otra con el medicamento resultante para su administración.

25 Con el fin de que el medicamento resulte eficaz, es necesario que la exposición en el punto deseado, en la concentración deseada y durante el período de tiempo deseado. No obstante, se piensa que la capacidad de retención de dicha solución convencional o suspensión es baja en el punto deseado y además resulta difícil mantener el período de tiempo deseado y la concentración en el punto. A continuación, con el fin de mejorar la capacidad de retención local del medicamento o hacerlo de liberación prolongada, con frecuencia se usa una formulación diferente de fármaco tal como una formulación de gel y una pomada. De manera especial, se han estudiado formulaciones oftálmicas sobre una variedad de formulaciones de fármaco tal como una formulación de gel y una formulación de pomada de forma que el medicamento no fluya de manera fácil a través del parpadeo o el fluido lagrimal (documento JP-A-2003-95924, documento JP-A-6-116137 (1994), documento JP-A-2005-206598, documento JP-A-2001-518510, documento JP-B-67853 (1994), documento JP-2729859 y documento de EE.UU.-2005/0255144).

40 La técnica de formación de gel actualmente conocida incluye un método de formación de gelatina de una composición farmacéutica que comprende Pluronic con calentamiento, que comprende un método de formación de gelatina de una composición farmacéutica acuosa que comprende un polímero de carboxivinilo a través de un cambio de pH, un método de formación de gelatina de una composición farmacéutica acuosa que comprende goma de gellán o ácido algínico mediante la adición de un material iónico, etc.

45 Con el fin de preparar una formulación de gel de partícula fina, parece fácil preparar una suspensión que comprende la partícula fina en primer lugar y añadir a la misma un agente de formación de gelatina y posteriormente proceder a la formación de gelatina. No obstante, si se añade el agente de formación de gelatina a la suspensión de partícula fina, se pierde el equilibrio de energía en la superficie de la partícula fina lo que conduce a un estado de baja energía, es decir, se supone que la energía cambia para aglutinar la partícula fina (es decir, disminuye su área superficial). Además, también se puede aglutinar la partícula fina mediante calentamiento, modificación de pH, modificación de la concentración iónica o adición de una sal. Si se aglutina la partícula fina, se puede rebajar la solubilidad mejorada. De este modo, cuando se usan, el agente de formación de gelatina convencional, tal como Pluronic con calentamiento o el agente de formación de gelatina aniónico tal como polímero de carboxivinilo y goma gellán podrían presentar el problema de la agregación de partículas finas.

55 Se mejora la transparencia de la suspensión en la cual el tamaño de partícula fina no es mayor que 100 nm, no obstante, si se añade el agente de formación de gelatina a la suspensión y posteriormente se aglutina la partícula fina, pudiéndose volver la suspensión de color blanco. Una formulación de gel para uso oftálmico resulta útil ya que mejora la capacidad de retención en el segmento del ojo anterior. No obstante, cuando la formulación de gel se vuelve blanca, su uso queda restringido debido a la visión borrosa a largo plazo que provoca la turbidez de color blanco. De cualquier manera, resultó difícil preparar una formulación de gel que exhibiera una elevada transparencia y estabilidad, mediante la formación de gelatina sencilla de una suspensión o una partícula fina añadiendo a la misma un agente de formación de gelatina.

60

Divulgación de la invención**Problema a resolver por la invención**

5 Por tanto, se espera el desarrollo de un agente de formación de gelatina para preparar una formulación de gel que comprende una partícula fina sometida a formación de gelatina mediante la adición de un agente de formación de gelatina casi sin aglutinación, que exhibe una elevada transparencia y estabilidad; la formulación de gel; y un proceso para la fabricación de la formulación de gel.

Medios para resolver el problema

10 Los presentes inventores desarrollado profundos estudios para alcanzar el objetivo anterior y han encontrado que es posible preparar una suspensión de hidrogel en forma de formulación de gel que presenta la elevada transparencia esperada mediante la adición de un HPMC de alto peso molecular o MC a una suspensión de una partícula fina que exhibe una elevada transparencia. Basándose en los nuevos descubrimientos, se ha completado la presente invención.

15 Concretamente, la presente invención proporciona una suspensión de hidrogel que se obtiene mediante disolución de HPMC de alto peso molecular o polvos de MC en una suspensión de partículas finas de escala sub-micrónica o nano-escala; o mezclando la suspensión de partículas finas junto con una disolución de HPMC de alto peso molecular o MC; y su proceso de fabricación. Además, de acuerdo con el proceso de fabricación, se puede esterilizar una suspensión de partículas finas a través de filtración estéril, que también presenta un mérito industrial para preparar dicha formulación de gel aséptica sin un ingrediente activo aséptico.

20 La invención proporciona varios aspectos como los siguientes:

- 25 [1] Una suspensión de hidrogel que comprende
- (1) una suspensión acuosa de una partícula fina, que se obtiene por medio de mezcla (i) de al menos un compuesto que se escoge entre polímeros solubles en agua y tensioactivos, (ii) una disolución acuosa ácida, y (iii) una disolución acuosa que contiene una sal soluble en agua de rebamipida; cuyo tamaño de partícula no es mayor que 50 nm; y
- 30 (2) (i) hidroxipropilmetil celulosa cuyo contenido de metoxilo y contenido de hidroxipropoxilo son 10-40 % (peso/peso) y 1-20 (peso/peso), respectivamente, y cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/2; o (ii) metil celulosa cuyo contenido de metoxi es de 20-40 % (peso/peso) y cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/s.
- 35 [2] La suspensión de hidrogel de acuerdo con lo anterior [1], en la que el ingrediente de (2) es hidroxipropilmetil celulosa cuyo contenido de metoxi y contenido de hidroxipropoxilo son de 10-40 % (peso/peso) y 1-20 % (peso/peso), respectivamente, y cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/s.
- 40 [3] La suspensión de hidrogel de acuerdo con [1] ó [2] anteriores, en la que al menos un compuesto escogido entre polímeros solubles en agua y tensioactivos en (1) son hidroxipropilmetil celulosa cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es mayor que 15 mm²/s.
- 45 [4] La suspensión de hidrogel de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [3] anteriores, en la que la suspensión acuosa es ácida.
- 50 [5] La suspensión de hidrogel de acuerdo con uno cualquiera de [2] a [4] anteriores, en la que el contenido de metoxilo y el contenido de hidroxipropoxilo de la hidroxipropilmetil celulosa en (2) son 19-30 (peso/peso) % y 4-12 % (peso/peso), respectivamente, y su calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es mayor que 25 mm²/s.
- 55 [6] La suspensión de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de los [1] a [5] anteriores, que se obtiene por medio de adición de una base a la suspensión acuosa explicada en una cualquiera de [3] a [6] anteriores para ajustar el pH de 3 a 7, dispersión y/o diálisis de la misma, posteriormente
- 60 ajuste de su pH de 5 a 7, y ajuste de la concentración de componente de la partícula fina de 0,5 a 5 % (peso/volumen) y esterilización opcional mediante filtración y mezcla de la suspensión resultante junto con la hidroxipropilmetilcelulosa o metil celulosa explicada anteriormente en uno cualquiera de los anteriores [1] a [5].
- 65 [7] La suspensión de hidrogel de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores [1] a [6], que se usa para formulación oftálmica.

[8] Un proceso para la preparación de una suspensión de hidrogel que comprende adición de una base a la suspensión acuosa explicada en uno cualquiera de los anteriores [1] a [5] para ajustar su pH de 3 a 7, dispersión y/o diálisis de la misma, posteriormente ajuste de su pH hasta 5 a 7, y ajuste de la concentración de componente de partícula fina hasta 0,5 a 5 % (peso/volumen), y mezcla de la suspensión resultante junto con la hidroxipropilmetil celulosa de alto peso molecular o metil celulosa explicada en uno cualquiera de los anteriores [1] a [5].

[9] Un proceso para preparar una suspensión de hidrogel aséptica que comprende adición de una base a la suspensión acuosa explicada en uno cualquiera de los [1] a [5] anteriores para ajustar su pH hasta 3 a 7, dispersión y/o diálisis de la misma, posteriormente ajuste de su pH hasta 5 a 7, y ajuste de la concentración de componente de partícula fina de 0,5 a 5 % (peso/volumen), esterilización de la misma opcional mediante filtración, y mezcla aséptica de la suspensión aséptica obtenida junto con la disolución aséptica de hidroxipropilmetil celulosa de alto peso molecular o metil celulosa explicada en uno cualquiera de [1] a [5] anteriores que se obtiene de manera opcional por medio de esterilización por filtración o esterilización en autoclave.

[10] Una película apta para re-formación de gel que se obtiene mediante secado de la suspensión de hidrogel explicada en uno de [1] a [7] anteriores.

25 Efecto de la invención

El gel preparado como se ha mencionado anteriormente exhibe "una propiedad tixotropía", es decir, el gel puede cambiar a sol de fluido cuando se agita y el sol puede volver al estado de gel de nuevo tras reposo durante un determinado período de tiempo. De este modo, cuando se administra un fármaco vía oral, un fármaco intraoral, una formación oftálmica y un fármaco de enteroclis, que contiene cada uno un gel, se puede fluidizar el gel de manera que se salga fuera del recipiente. Tras la administración, se somete a re-formación de gelatina y puede quedar retenido en el punto deseado durante un largo período de tiempo.

Se puede escoger la formulación que comprende la suspensión de hidrogel de la invención en respuesta a la finalidad de la terapia. Incluye, por ejemplo, un fármaco oral, un fármaco intraoral, una formulación oftálmica y un fármaco de enteroclis.

La realización más preferida de la invención es una formulación de gel en forma de formulación oftálmica que comprende un medicamento poco soluble, que exhibe elevada transparencia. De manera especial, cuando se aplica el gel de la invención a una suspensión acuosa de rebamipida cristalina que presenta elevada transparencia, se hace posible retener la rebamipida de partícula fina en el segmento ocular anterior y proporcionar una formulación de gel oftálmica que presenta una elevada transparencia que es posible para evitar la visión borrosa. Se piensa que esta formulación resulta muy útil para el tratamiento de la sequedad ocular, ya que la formulación puede mejorar la capacidad de retención en el segmento ocular anterior, de rebamipida que presenta una eficacia para el tratamiento de la sequedad ocular y puede retener la humedad en el segmento ocular anterior.

Se puede preparar la formulación de gel como formulación aséptica mezclando la suspensión de una partícula fina que se filtra a través de un filtro de 0,2 μm junto con una disolución de HPMC o MC que se esteriliza a través del filtro. Por tanto, presenta mérito industrial por preparar de forma sencilla dicha formulación aséptica sin un ingrediente activo aséptico.

Además, es posible secar la formulación mediante secado al aire, liofilizador y similares y posteriormente convertir la formulación seca en una formulación de gel mediante la adición de agua a la misma.

55 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 describe comportamientos de disolución de las formulaciones de gel y la formulación de película comparada con el ejemplo comparativo.

La Figura 2 muestra la correlación existente entre el tiempo de carga de una tensión de cizalladura sobre el gel (0,2 % de HPMC) y su viscosidad (velocidad de rotación del viscosímetro rotacional: 0,2-2,5 rpm).

La Figura 3 muestra la correlación existente entre el tiempo de carga de la tensión de cizalladura sobre el gel (0,5 % de HPMC) y su viscosidad (velocidad de rotación del viscosímetro rotacional: 0,2-1,0 rpm).

La Figura 4 muestra la evaluación de la propiedad de tixotropía de cada gel (la correlación existente entre la tensión de cizalladura (velocidad de rotación) y su viscosidad, a 1.320 segundos).

Mejor modo de llevar a cabo la invención

5 El ingrediente de la presente suspensión de partícula fina puede ser cualquier material orgánico o inorgánico, preferentemente un material orgánico y más preferentemente un compuesto farmacéutico. Los ejemplos de ingrediente incluyen rebamipida [nombre químico: ácido 2-(4-clorobenzoil-amino)-3-[2-(1H)-quinolon-4-il]propiónico] y una de sus sales. La sal de rebamipida descrita en el presente documento incluye sales formadas con una base convencional tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietanolamina, trimetanol(tris [hidroximetil]aminometano), meglumina y dietanolamina, preferentemente una sal soluble en agua tal como la sal de hidróxido de sodio. Se puede usar rebamipida en forma de sal anterior o como ácido libre, con la condición de que se debería usar con una cantidad equimolar o más de la base anterior cuando se use como ácido libre. Preferentemente, la cantidad de ácido anteriormente mencionado es al menos la cantidad requerida para neutralizar la base anterior.

15 Se puede llevar a cabo un proceso de preparación de partícula fina a partir del compuesto anterior sin ningún proceso de ruptura tal como molinos de bolas, molino de perlas, molino de chorro y molino de martillos; secado por pulverización; proceso de formación tal como cristalización.

20 El tamaño de partícula de la partícula fina que se usa en la invención no es mayor que 500 nm, y preferentemente no mayor que 200 nm.

25 Se puede preparar una suspensión más preferida de la partícula fina mediante mezcla de al menos un compuesto que se escoge entre polímeros solubles en agua y tensioactivos; una disolución ácida o acuosa básica; y una disolución acuosa que contiene un compuesto farmacéutico. Cuando la suspensión de partícula fina sea una suspensión acuosa de rebamipida cristalina, se puede preparar la suspensión mediante mezcla de al menos un compuesto escogido entre polímeros solubles en agua y tensioactivos; un disolución acuosa ácida; y una disolución acuosa que contiene una sal soluble en agua de rebamipida; y cristalizando la rebamipida. Además, se puede preparar una suspensión oftálmica acuosa de rebamipida cristalina mediante el ajuste del pH de 5-7 y ajustando la concentración entre 0,5 y 5 % (peso/volumen).

30 Se puede cristalizar la rebamipida cristalina anteriormente mencionada en la suspensión en forma de partícula fina a partir de:

35 (i) mezcla de una disolución acuosa ácida que contiene al menos un compuesto que se escoge entre polímeros solubles en agua y tensioactivos; y una disolución acuosa que contiene una sal soluble en agua de rebamipida;

40 (ii) mezcla de una disolución acuosa ácida; y una disolución acuosa que contiene una sal soluble en agua de rebamipida y al menos un compuesto que se escoge entre polímeros solubles en agua y tensioactivos; o

(iii) mezcla de una disolución acuosa ácida que contiene al menos un compuesto que se escoge entre polímeros solubles en agua y tensioactivos; y una disolución acuosa que contiene una sal soluble en agua de rebamipida y al menos un compuesto que se escoge entre polímeros solubles en agua y tensioactivos.

45 El polímero soluble en agua y el tensioactivo de la invención se usan para obtener una determinada propiedad superficial del ingrediente de partícula fina e incluye cualesquiera que puedan reaccionar con HPMC de alto peso molecular, por ejemplo, poli(alcohol vinílico), hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, metilcelulosa (MC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), polivinilpirrolidona, polietilenglicol (macrogol), polisorbato 80, carboximetilcelulosa de sodio, polímero de carboxivinilo, quitosán soluble en agua, condrotin sulfato de sodio, alginato de sodio, ácido hialurónico, polioxietileno[160]polioxipropileno[30]glicol, polioxietileno[196]polioxipropileno[67]glicol, aceite de ricino 40 hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino 60 hidrogenado de polioxietileno y poli(estearato de oxilo 40), preferentemente HPMC y MC, de manera especialmente preferida HPMC de bajo peso molecular. Preferentemente, la calidad de viscosidad de HPMC de bajo peso molecular (2 % (peso/volumen) de disolución acuosa) es menor que 50 mm²/s, más preferentemente no mayor que 15 mm²/s, incluso más preferentemente no mayor que 6 mm²/s. Además, es posible que los polímeros solubles en agua plurales y tensioactivos existan en forma de mezcla.

60 Un ácido usado en la disolución acuosa ácida puede ser un ácido convencional tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácido cítrico, preferentemente ácido clorhídrico. Además, la base usada en la disolución acuosa básica de la invención puede incluir, por ejemplo, la misma base convencional anteriormente mencionada.

65 La HPMC de alto peso molecular o MC usados en la invención se pueden mezclar en forma de disolución junto con la suspensión de partícula fina, o se pueden disolver directamente en forma de polvo en la suspensión de una partícula fina.

El contenido de metoxilo y el contenido de hidroxipropoxilo de HPMC de alto peso molecular de la invención son 10-

40 % (peso/peso) y 1-20 % (peso/peso), preferentemente de 19-30 (peso/peso) y 4-12 % (peso/peso), más preferentemente de 27-30 5 (peso/peso) y 4-12 % (peso/peso), respectivamente. La calidad de viscosidad de HPMC (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/s, preferentemente no es menor que 25 mm²/s, más preferentemente no es menor que 50 mm²/s, de manera especialmente preferida no es menor que 1550 mm²/s.

El contenido de metoxilo de MC de alto peso molecular usado en la invención es de 20-40 % (peso/peso), preferentemente de 27-32 % (peso/peso). La calidad de viscosidad de MC (2% (peso/volumen) de disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/s, preferentemente no menor que 25 mm²/s, más preferentemente no menor que 100 mm²/s, de manera especialmente preferida no menor que 1400 mm²/s.

La concentración de HPMC de alto peso molecular o MC en la suspensión de hidrogel finamente preparada es preferentemente de 0,001-10 % (peso/volumen), más preferentemente de 0,01-5 % (peso/volumen), incluso más preferentemente de 0,05-3 % (peso/volumen).

Preferentemente, la proporción de concentración entre el ingrediente de partícula fina y HPMC de alto peso molecular o MC es de 50:1 a 1:50, más preferentemente de 20:1-1:1.

En la frase "añadir una base a la suspensión acuosa para ajustar su pH en 3 a 7, dispersarla y/o someterla a diálisis, posteriormente ajustar el su pH hasta 5 a 7, y ajustar la concentración de componente de partícula fina en 0,5 a 5 %, y posteriormente esterilizarla de manera opcional mediante filtración", la base usada en el presente documento puede incluir, por ejemplo, la misma que la base convencional anteriormente mencionada.

Las máquinas de agitación y dispersión usadas en el presente documento son máquinas convencionales de agitación y dispersión usadas para formulación farmacéutica tal como un dispositivo de dispersión, un dispositivo de mezcla homogénea y un homogeneizador, preferentemente una máquina de agitación y dispersión que proporcione "partículas aglomeradas en el líquido" dispersadas de forma eficaz. Los ejemplos preferidos incluyen un homogeneizador rotatorio tal como ROBOMICS® (TOKUSHU KIKA KOGYO CO. LTD) Y CLEARMIX®, así como también un molino de chorro de tipo húmedo y un homogeneizador de alta presión. En particular, cuando se usa CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.) en el que se somete a contra-rotación un tamiz y un rotor a velocidad elevada para dar lugar a una fuerza de cizalladura intensa líquido-líquido, se puede aumentar de forma considerable la transparencia de la suspensión acuosa que contiene rebamipida cristalina preparada como anteriormente. De manera especial, una suspensión acuosa de rebamipida cristalina mezclada con hidroxipropilmetil celulosa como aditivo que comprende polímero soluble en agua exhibe una transparencia sorprendentemente elevada.

Las máquinas de diálisis usadas en el presente documento incluyen máquinas convencionales de diálisis usadas para formulaciones farmacéuticas tales como Pellicon® (Nihon Millipore), Porstak® (Nihon Millipore) y Sartocan® (Sartorius). Durante el proceso de diálisis, cuando el pH de la suspensión acuosa que contiene rebamipida cristalina es bajo, el flujo sobre la membrana de diálisis es bajo debido a la aglomeración; mientras que cuando el pH es elevado, rebamipida se disuelve y por tanto su contenido disminuye. Por tanto, resulta deseable llevar a cabo el procedimiento de diálisis en la suspensión a pH de 3-7, preferentemente a pH de 4-7, más preferentemente a pH de 5-7.

De manera sorprendente, una suspensión acuosa de rebamipida cristalina mezclada con hidroxipropilmetilcelulosa como aditivo que comprende un polímero soluble en agua exhibe una elevada transparencia cuando se somete a desalado con una máquina de diálisis. Por tanto, se hace posible formular una suspensión estable cuyo aspecto no se vea modificado incluso a temperatura elevada.

El anterior proceso de diálisis y dispersión/agitación se puede llevar a cabo solo en cada proceso o en combinación; o el proceso de dispersión/agitación se puede llevar a cabo tras el proceso de diálisis; o de manera inversa el proceso de diálisis se puede llevar a cabo después del proceso de dispersión/agitación.

Se concentra la suspensión a través del proceso de diálisis, y además se puede preparar la suspensión de rebamipida cristalina a cualquier concentración entre 0,1 % (peso/volumen) y 10 5 (peso/volumen), preferentemente entre 0,5 % (peso/volumen) y 5 % (peso/volumen), por medio de dilución de la suspensión concentrada con agua pura.

La expresión "re-formación de gel" en la "película apta para re-formación de gel" que se usa en el presente documento significa que cuando se añade agua a la película formada por medio de secado del gel de la invención, se puede re-formar la película para dar lugar a un gel que exhibe un perfil de viscosidad similar al del gel no sometido a secado. El "secado (o seco)" descrito anteriormente se puede llevar a cabo mediante secado al aire o se cado por calentamiento. Además, "película" se refiere a una membrana fina de material seco que se prepara mediante secado del gel de la invención por medio del(de los) métodos de secado anteriormente mencionados para retirar el agua del gel. La película de la invención es una película transparente, que se caracteriza por que el gel re-formado mediante adición de agua a la misma exhibe un perfil de viscosidad similar al del gel no sometido a secado.

Ejemplo

En lo sucesivo, se ilustra la presente invención por medio de los siguientes ejemplos.

5 Ejemplo 1

Se mezclaron 382 ml de ácido clorhídrico 10 N (432 , 3,66 mol) y 7,8 l de disolución acuosa de 7,67 % (peso/volumen) de HPMC (calidad: TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa: 3 mm²/s)) para preparar una disolución de ácido clorhídrico-HPMC (TC-5EW). Se añadió a 21 l de hidróxido de sodio acuoso, preparado mediante adición de agua pura a 132 g de hidróxido de sodio (3,3 mol), 600 g de rebamipida (1,62 mol), y se disolvió con calentamiento para dar una disolución de hidróxido de sodio-rebamipida.

Se dejó circular la disolución de ácido clorhídrico-HPMC (TC-5EW) enfriada hasta aproximadamente 10 °C en un recipiente de 350 ml equipado con un dispersador (CLEARMIX® S-MOTION, M-TECHNIQUE CO., LTD) de tipo en línea. Se inyectó la disolución de hidróxido de sodio-rebamipida, mantenida a 40-50 °C, poco a poco, en un
15 recipiente de 350 ml con CLEARMIZ® S-MOTION, en el que se giró un rotor a aproximadamente 10.000 rpm para depositar una rebamipida cristalina. Tras completar la cristalización, el pH de la disolución fue de aproximadamente 1,5. Se añadió hidróxido de sodio 5N a la disolución con el depósito de cristal para ajustar el pH a aproximadamente 5,90.

20 Se dispersó 1 l de la suspensión acuosa resultante que contenía rebamipida durante 20 minutos con CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD) en el que hizo girar el rotor a aproximadamente 18.000 rpm y se giró el tamiz a aproximadamente 16.000 rpm, y posteriormente se concentró y se desaló la disolución con una máquina de diálisis (Millipore, Pellicon®2).

25 Se diluyó la muestra proporcionada a partir del proceso anterior de concentración/desalado con agua pura para preparar una suspensión acuosa que contenía 2 5 de rebamipida (peso/volumen).

El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámica (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

30 Además de la suspensión anterior, también se preparó cada disolución acuosa que contenía 0,1 % (peso/volumen), 0,4 % (peso/volumen) y 1,0 % (peso/volumen) de HPMC (calidad; 60SH4000 (la viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa: 4000 mm²/s)).

35 Se filtró cada una de las suspensiones acuosas que contenía rebamipida y las disoluciones acuosas que contenían HPMC para la esterilización a través de un filtro de 0,2 µm (φ 47 mm, polietilen-sulfona, PALL Co., Ltd.). Tras la filtración anterior, se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y cada tipo de las tres disoluciones acuosas que contenían HPMC, con una proporción de 1:1 respectivamente. Tras el proceso de mezcla anterior, se prepararon los tres tipos de gel, en los que las concentraciones finales de HPMC (60SH4000) fueron 0,05 %
40 (peso/volumen), 0,2 % (peso/volumen) y 0,5 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 1 % (peso/volumen), y presentaron varias viscosidades.

Ejemplo 2

45 De acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, se preparó una suspensión acuosa que contenía 2 % (peso/volumen) de rebamipida mediante el uso de HPMC (calidad; TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa; 3 mm²/s) como polímero soluble en agua. El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámico (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

50 Además de la suspensión anterior, también se preparó cada disolución acuosa que contenía 0,1 % (peso/volumen), 0,5 (peso/volumen) y 1,0 % (peso/volumen) de HPMC (calidad; 60SH10000 (la viscosidad de 2 % (peso/volumen) de disolución acuosa; 10000 mm²/s)).

55 Se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y cada tipo de las tres disoluciones acuosas que contenía HPMC en la proporción de 1:1 respectivamente. Después del proceso de mezcla anterior, se prepararon los tres tipos de gel, en los que las concentraciones finales de HPMC (60SH10000) fueron 0,05 % (peso/volumen), 0,2 % (peso/volumen) y 0,5 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 1 %, y que presentó varias viscosidades.

60 Ejemplo 3

De acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, se preparó una suspensión acuosa que contenía 2 % (peso/volumen) de rebamipida mediante el uso de HPMC (calidad; TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa; 3 mm²/s) como polímero soluble en agua. El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámico (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

Además de la suspensión anterior, también se preparó cada disolución acuosa que contenía 0,1 % (peso/volumen), 0,4 % (peso/volumen) y 1,0 % (peso/volumen) de HPMC (calidad; 60SH50 (la viscosidad de 2 % (peso/volumen) de disolución acuosa; 50 mm²/s)).

- 5 Se filtró para esterilización cada una de las suspensiones acuosas que contenía rebamipida y la disolución acuosa que contenía HPMC para esterilización a través de un filtro de 0,2 µm (φ de 47 mm, polietilén sulfona, PALL Co. Ltd.). Después de la filtración anterior, se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y cada uno de los tipos de las tres disoluciones acuosas que contenían HPMC con una proporción de 1:1 respectivamente. Tras el proceso de mezcla anterior, se prepararon los tres tipos de gel, en los que las concentraciones finales de HPMC (60SH50) fueron 0,05 % (peso/volumen), 0,2 % (peso/volumen) y 0,5 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 1 % (peso/volumen), y que presentó varias viscosidades.

Ejemplo 4

- 15 Se mezclaron 366 ml de ácido clorhídrico 10 N (432 g, 3,66 mol) y 7,8 l de una disolución acuosa de 7,67 % (peso/volumen) de HPMC (calidad: TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) de disolución acuosa: 3 mm²/s) para preparar una disolución de ácido clorhídrico-HPMC (TC-5EW). Se añadió a 21 l de hidróxido de sodio acuoso que se preparó añadiendo agua pura a 132 g de hidróxido de sodio (3,3 mol) , 600 g de rebamipida (1,62 mol) y se disolvió con calentamiento para dar una disolución de hidróxido de sodio-rebamipida.

- 20 Se dejó circular la disolución de ácido clorhídrico-HPMC (TC-5EW) fría a aproximadamente 10 °C en un recipiente de 350 ml equipado con un dispositivo de dispersión (CLEARMIX® S-MOTION, M-TECHNIQUE CO., LTD) de tipo en línea. Se inyectó la disolución de hidróxido de sodio-rebamipida mantenida a 40-50 °C, poco a poco, en el recipiente de 350 ml con CLEARMIX® S-MOTION en el que el rotor giraba a aproximadamente 10.000 rpm para depositar una rebamipida cristalina. Tras completar la cristalización, el pH de la disolución fue de aproximadamente 1,5. se añadió hidróxido de sodio 5 N a la disolución con el cristal depositado, para ajustar el pH a aproximadamente 5,90.

- 25 Se dispersó 1 l de la suspensión acuosa resultante que contenía rebamipida durante 20 minutos con CLEARMIX® W-MOTION (M-TECHNIQUE CO., LTD.) en el que el rotor se hizo girar a aproximadamente 18.000 rpm y el tamiz se hizo girar a aproximadamente 16.000 rpm, y posteriormente se concentró la disolución y se desaló con una máquina de diálisis (Millipore, Pellicon®2).

- 30 Se diluyó la muestra proporcionada a partir del proceso de concentración/desalado anterior con agua pura para preparar una suspensión acuosa que contenía 4 % (peso/volumen) de rebamipida.

El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámica (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

- 35 Además de la suspensión anterior, también se preparó cada disolución acuosa que contenía 0,1 % (peso/volumen), 0,4 % (peso/volumen) y 1,0 % (peso/volumen) de HPMC (calidad; 60SH4000 (la viscosidad en disolución acuosa de 2 % (peso/volumen): 4000 mm²/s)).

- 40 Se filtró cada suspensión acuosa que contenía rebamipida y la disoluciones acuosas que contenían HPMC para esterilización a través de un filtro de 0,2 µm (φ 47 mm, polietilén-sulfona, PALL Co., Ltd.). Después de la filtración anterior, se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y cada tipo de las tres disoluciones acuosas que contenían HPMC en una proporción de 1:1 respectivamente. Tras el proceso de mezcla anterior, se prepararon los tres tipos de gel, en los que las concentraciones finales de HPMC (60SH4000) fueron 0,05 % (peso/volumen), 0,2 % (peso/volumen) y 0,5 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 2 % (peso/volumen), y que presentaron varias viscosidades.

Ejemplo 5

- 45 De acuerdo con el Ejemplo 4 anterior, se preparó una suspensión acuosa que contenía 4 % (peso/volumen) de rebamipida mediante el uso de HPMC (calidad; TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa; 3 mm²/s) como polímero soluble en agua. El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámico (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

- 50 Además de la suspensión anterior, también se preparó cada disolución acuosa que contenía 0,1 % (peso/volumen), 0,4 % (peso/volumen) y 1,0 % (peso/volumen) de HPMC (calidad; 60SH50 (la viscosidad de 2 % (peso/volumen) de disolución acuosa; 50 mm²/s)).

- 55 Se filtró para esterilización cada una de las suspensiones acuosas que contenía rebamipida y la disolución acuosa que contenía HPMC para esterilización a través de un filtro de 0,2 µm (φ de 47 mm, polietilén sulfona, PALL Co. Ltd.). Después de la filtración anterior, se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y cada uno de

los tipos de las tres disoluciones acuosas que contenían HPMC con una proporción de 1:1 respectivamente. Tras el proceso de mezcla anterior, se prepararon los tres tipos de gel, en los que las concentraciones finales de HPMC (60SH50) fueron 0,05 % (peso/volumen), 0,2 % (peso/volumen) y 0,5 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 2 %, y que presentó varias viscosidades.

5

Ejemplo 6

De acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, se preparó una suspensión acuosa que contenía 2 % (peso/volumen) de rebamipida mediante el uso de HPMC (calidad; TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa; 3 mm²/s) como polímero soluble en agua. El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámica (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

10

Además de la suspensión anterior, también se preparó cada disolución acuosa que contenía 0,1 % (peso/volumen), 0,4 (peso/volumen) y 1,0 % (peso/volumen) de HPMC (calidad; 60SH4000 (la viscosidad de 2 % (peso/volumen) de disolución acuosa; 4000 mm²/s)). En cada disolución, se disolvió glicerina en la que la concentración de glicerina fue de aproximadamente 4,7 % en peso (peso/volumen).

15

Se filtró para esterilización cada una de las suspensiones acuosas que contenía rebamipida y la disolución acuosa que contenía HPMC para esterilización a través de un filtro de 0,2 μm (φ de 47 mm, polietileno sulfona, PALL Co. Ltd.). Después de la filtración anterior, se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y cada uno de los tipos de las tres disoluciones acuosas que contenían HPMC con una proporción de 1:1 respectivamente. Tras el proceso de mezcla anterior, se prepararon los tres tipos de gel, en los que las concentraciones finales de HPMC (60SH4000) fueron 0,05 % (peso/volumen), 0,2 % (peso/volumen) y 0,5 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 1 %, y que presentó varias viscosidades.

20

25

Ejemplo 7

De acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, se preparó una suspensión acuosa que contenía 2 % (peso/volumen) de rebamipida mediante el uso de HPMC (calidad; TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa; 3 mm²/s) como polímero soluble en agua. El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámica (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

30

Además de la suspensión anterior, también se preparó una disolución acuosa que contenía 1,0 % (peso/volumen) de MC (calidad; SM400 (la viscosidad de 2 % (peso/volumen) de disolución acuosa; 400 mm²/s)).

35

Se filtró para esterilización cada una de las suspensiones acuosas que contenía rebamipida y la disolución acuosa que contenía MC para esterilización a través de un filtro de 0,2 μm (φ de 47 mm, polietileno sulfona, PALL Co. Ltd.). Después de la filtración anterior, se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y las disoluciones acuosas que contenían MC con una proporción de 1:1. Tras el proceso de mezcla anterior, se preparó el gel, en el que la concentración final de MC fue 0,5 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 1 % (peso/volumen)

40

Ejemplo 8

De acuerdo con el Ejemplo 1 anterior, se preparó una suspensión acuosa que contenía 2 % (peso/volumen) de rebamipida mediante el uso de HPMC (calidad; TC-5EW (viscosidad de 2 % (peso/volumen) en disolución acuosa; 3 mm²/s) como polímero soluble en agua. El tamaño de partícula de la suspensión acuosa preparada que contenía rebamipida fue de aproximadamente 100 nm por medio de medición con un método de Dispersión de Luz Dinámica (ZetasizerNano-ZS, Malvern).

45

50

Además de la suspensión anterior, también se preparó una disolución acuosa que contenía 0,4 % (peso/volumen) de MC (calidad; SM1500 (la viscosidad de 2 % (peso/volumen) de disolución acuosa; 1500 mm²/s)).

Se filtró para esterilización cada una de las suspensiones acuosas que contenía rebamipida y la disolución acuosa que contenía MC para esterilización a través de un filtro de 0,2 μm (φ de 47 mm, polietileno sulfona, PALL Co. Ltd.). Después de la filtración anterior, se mezclaron la suspensión acuosa que contenía rebamipida y las disoluciones acuosas que contenían MC con una proporción de 1:1. Tras el proceso de mezcla anterior, se preparó el gel, en el que la concentración final de MC fue 0,2 % (peso/volumen) y la de rebamipida fue de 1 %.

55

Ejemplo 9

Se liofilizaron el gel que contenía 0,2 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) y el gel que contenía 0,5 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) que se prepararon en el Ejemplo 1 para dar la suspensión de hidrogel liofilizada.

60

Ejemplo 10

5 Se secaron al aire el gel que contenía 0,2 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) y el gel que contenía 0,5 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) que se prepararon en el Ejemplo 1, sobre una lámina de vinilo para dar la suspensión de hidrogel seca. El material seco fue un material de tipo película que presentaba una transparencia extremadamente elevada.

Ejemplo Comparativo 1

10 Se mezclaron la suspensión acuosa que contenía 2 % (peso/volumen) de rebamipida preparada en el Ejemplo 1 y agua pura en una proporción de 1:1 para dar una suspensión acuosa que contenía 1 % (peso/volumen) de rebamipida.

Experimento 1

15 Se añadió agua a los materiales secos del Ejemplo 9 anterior y Ejemplo 10, para proporcionar el material sometido a re-formación de gelatina.

Experimento 2

20 El gel que contenía 0,2 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) y el gel que contenía 0,5 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) que se preparó en el Ejemplo 1 anterior; la formulación de película secada al aire que contenía 0,2 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) que se preparó en el Ejemplo 10 anterior; y la suspensión acuosa que contenía 1 % (peso/volumen) de rebamipida que se preparó en el Ejemplo Comparativo 1 anterior, por medio del ensayo de disolución de Japanese Pharmacopoeia usando Método 2 (método de paletas) [medio de resolución: 900 ml de tampón hidrogeno fosfato de disodio-citrato (pH 6); velocidad rotacional: 50 rpm]. Se llenaron las cápsulas con el material de gel y posteriormente se introdujeron en los recipientes de ensayo Se introdujeron directamente la formulación de película secada al aire y la suspensión acuosa que contenía 1 % (peso/volumen) de rebamipida en el interior de recipientes de ensayo sin nada para formularlos.

30 Los comportamientos en disolución de las formulaciones de gel y de la formulación de película secada al aire exhibieron una liberación mas prolongada que la de la suspensión acuosa (Fig. 1).

Experimento 3

35 Se introdujeron el gel que contenía 0,2 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) y el gel que contenía 0,5 % (peso/volumen) de HPMC (60SH4000) que se prepararon en el Ejemplo 1 anterior, con varias tensiones de cizalladura usando un viscosímetro rotacional, y su registró su cambio de viscosidad con el curso del tiempo de la carga (Fig. 2 - Fig. 4). En ambos geles, cuando más intensa fue la tensión de cizalladura inducida para rebajar más su viscosidad, mayor fue el tiempo de carga de la tensión también inducida para hacerlo. Esto viene provocado por la propiedad de tixotropía de los geles.

Experimento 4

45 Se midió la viscosidad de los geles que se prepararon en los Ejemplos 1 a 5 anteriores usando un viscosímetro rotacional (velocidad rotacional: 100 rpm) y posteriormente se encontró que la viscosidad de los geles podría haberse cambiado de acuerdo con la calidad y la concentración de HPMC de alto peso molecular (Tabla 1). Por tanto, se encontró que era posible ajustar la viscosidad modificando los factores del HPMC. La concentración de la partícula fina también ejerció influencia sobre la viscosidad.

50 Tabla 1. La viscosidad de los geles preparados con varias concentraciones de HPMC (medida a 37 °C, a 100 rpm; Unidad: mPa s)

1 % (peso/volumen) Rebamipida								
60SH50			60SH4000			60SH10000		
0,05 %	0,2 %	0,5 %	0,05 %	0,2 %	0,5 %	0,05 %	0,2 %	0,5 %
2,0	2,6	2,8	2,9	14,4	14,7	5,9	30,0	40,9

2 % (peso/volumen) Rebamipida					
60SH50			60SH4000		
0,05 %	0,2 %	0,5 %	0,05 %	0,2 %	0,5 %
5,4	6,3	12,3	6,1	8,5	20,1

55 **Aplicación industrial**

De acuerdo con el proceso de la invención, la suspensión de hidrogel que exhibe elevada transparencia y estabilidad

se puede preparar por medio de un proceso simple, y además se espera la utilidad del proceso en el campo de varias formulaciones de fármaco, especialmente en formulaciones de tipo oftálmico. De manera especial, cuando se aplica la presente invención a la suspensión acuosa de rebamipida cristalina que exhibe elevada transparencia, es posible retener rebamipida de partículas finas en el segmento ocular anterior para proporcionar de manera adicional una formulación de gel oftálmico que presenta una elevada transparencia con la cual resulta posible evitar la visión borrosa. Se espera que la formulación resulte útil para el tratamiento de la sequedad ocular, desde el punto de vista de que la formulación puede mejorar la capacidad de retención en el segmento ocular anterior, de rebamipida que presenta una eficacia sobre el tratamiento de la sequedad ocular y retener la humedad en el segmento ocular anterior.

5

10

Además, de acuerdo con la invención, se puede preparar la formulación de gel en forma de formulación estéril mezclando una suspensión de una partícula fina y una disolución de HPMC o MC después de esterilizar cada uno de los componentes a través del filtro. Por tanto, se puede preparar la formulación estéril por medio de dicho proceso simplificado sin un ingrediente activo aséptico.

REIVINDICACIONES

1. Una suspensión de hidrogel que comprende

(1) una suspensión acuosa de una partícula fina, que se obtiene mezclando (i) al menos un compuesto que se escoge entre polímeros solubles en agua y tensioactivos, (ii) una disolución acuosa ácida, y (iii) una disolución acuosa que contiene una sal soluble en agua de rebamipida; cuyo tamaño de partícula no es mayor que 500 nm; e

(2) (i) hidroxipropilmetil celulosa cuyo contenido de metoxilo y contenido de hidroxipropoxilo son 10-40 % (peso/peso) y 1-20 (peso/peso), respectivamente, y cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/s; o (ii) metil celulosa cuyo contenido de metoxilo es de 20-40 % (peso/peso) y cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/s.

2. La suspensión de hidrogel de la reivindicación 1, en la que el ingrediente de (2) es hidroxipropilmetil celulosa cuyo contenido de metoxilo y contenido de hidroxipropoxilo son 10-40 % (peso/peso) y 1-20 % (peso/peso), respectivamente, y cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es menor que 15 mm²/s.

3. La suspensión de hidrogel de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que al menos un compuesto escogido entre polímeros solubles en agua y tensioactivos en (1) es hidroxipropilmetil celulosa cuya calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) en disolución acuosa) no es mayor que 15 mm²/s.

4. La suspensión de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la suspensión acuosa es ácida.

5. La suspensión de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el contenido de metoxilo y el contenido de hidroxipropoxilo de la hidroxipropilmetilcelulosa en (2) son 19-30 % (peso/peso) y 4-12 % (peso/peso), respectivamente, y su calidad de viscosidad (2 % (peso/volumen) no es menor que 25 mm²/s.

6. La suspensión de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se obtiene por medio de adición de una base a la suspensión acuosa explicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para ajustar su pH a un valor de 3 a 7, dispersión y/o diálisis de la misma, posteriormente ajuste de su pH a un valor de 5 a 7, y ajuste de la concentración de componente de la partícula fina hasta un valor de 0,5 a 5 % (peso/volumen) y además, de manera opcional esterilización de la misma por medio de filtración, y mezcla de la suspensión resultante junto con la hidroxipropilmetilcelulosa o metil celulosa explicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. La suspensión de hidrogel de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se usa para una formulación oftálmica.

8. Un proceso para la preparación de una suspensión de hidrogel que comprende añadir una base a la suspensión acuosa explicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para ajustar su pH a un valor de 3 a 7, dispersar y someterla a diálisis, posteriormente ajustar su pH a un valor de 5 a 7, y ajustar la concentración de componente de partícula fina a un valor de 0,5 a 5 % (peso/volumen), y mezclar la suspensión resultante junto con la hidroxipropilmetil celulosa o metil celulosa explicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Un proceso para preparar una suspensión de hidrogel aséptica que comprende añadir una base a la suspensión acuosa explicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para ajustar su pH de 3 a 7, dispersar y/o someterla a diálisis, posteriormente ajustar su pH a un valor de 5 a 7, y ajustar la concentración de componentes de partículas finas de 0,5 a 5 % (peso/volumen), esterilizarla de manera opcional por medio de filtración, y mezclar asépticamente la suspensión aséptica obtenida anterior junto con una disolución aséptica de hidroxipropilmetil celulosa o metil celulosa explicada en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que se obtiene de manera opcional por medio de esterilización por filtración o esterilización en autoclave.

10. Una película que se puede someter a re-formación de gel que se obtiene mediante secado de la suspensión de hidrogel explicada anteriormente en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

Fig. 1

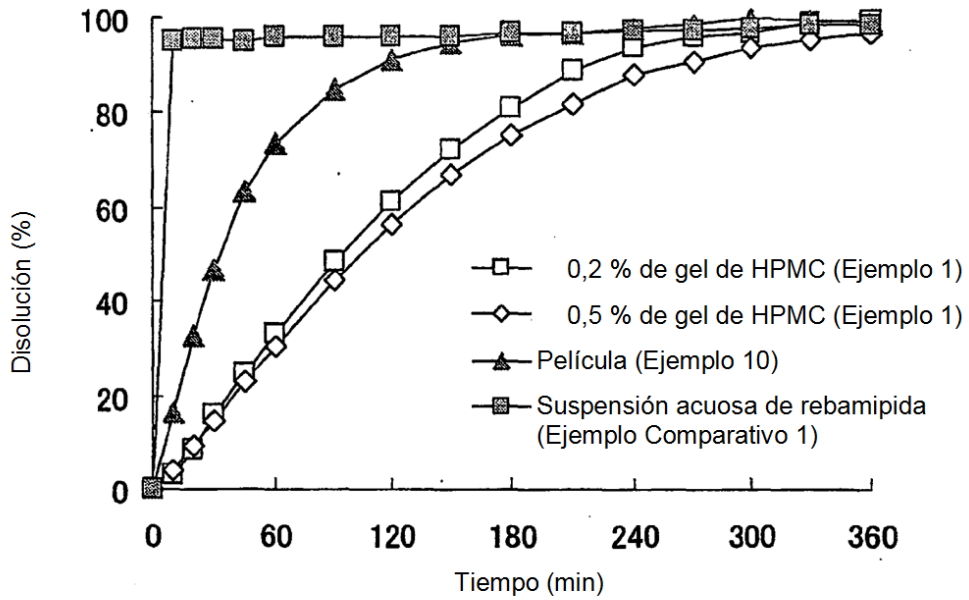


Fig. 2

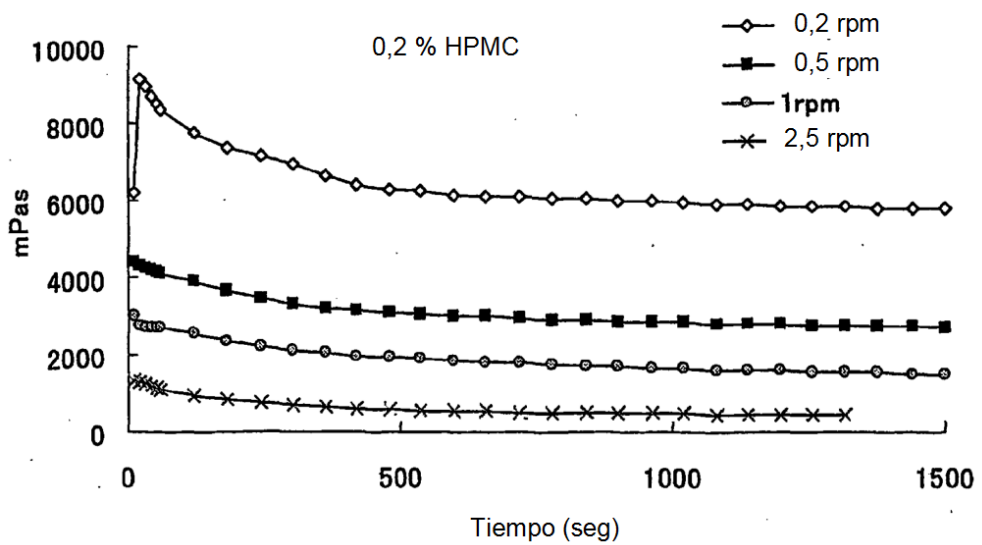


Fig. 3

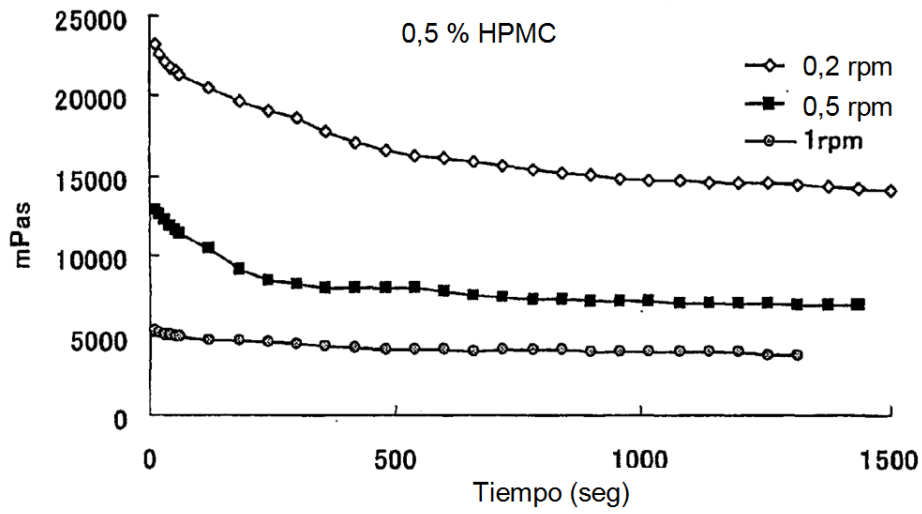


Fig. 4

