

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 583**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 31/4704** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09766752 .1**  
96 Fecha de presentación: **18.06.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2285413**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2011**

54 Título: **Una composición farmacéutica**

30 Prioridad:  
**19.06.2008 JP 2008160084**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.10.2012**

73 Titular/es:  
**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-8535 , JP**

72 Inventor/es:  
**SUMIDA, SHUN-ICHIRO y**  
**ISHIKAWA, SHINICHI**

74 Agente/Representante:  
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 389 583 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

Una composición farmacéutica

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica.

10 **Técnica anterior**

La rebamipida [nombre químico: ácido ( $\pm$ )-2-(4-clorobenzoilamino)-3-(2-quinolin-4-il)propiónico] se conoce como un fármaco antiulceroso útil.

15 Además, la rebamipida supone un aumento de la acción de la densidad de las células globulares en el ojo, un aumento de la acción de la mucosa en el ojo y un aumento de la acción de fluido lacrimal, y ya se conoce como un agente para tratar el ojo seco, es decir, el síndrome de ojo seco (documento WO 97/013515).

20 La rebamipida es soluble en una solución acuosa alcalina, pero la solubilidad de rebamipida en una solución neutra es bastante baja. Por otro lado, una gota para el ojo de alto pH no es adecuada para un paciente que sufra una lesión en la queratoconjuntiva, tal como ojo seco. Adicionalmente, incluso en el caso de una solución alcalina que contiene rebamipida, un cristal de rebamipida puede depositarse ocasionalmente y, de esta manera, se cree que el desarrollo de un producto oftálmico acuoso de rebamipida es difícil.

25 El documento WO 97/013515 desvela una suspensión acuosa neutra que contiene rebamipida. Sin embargo, la suspensión puede formar una capa de precipitado cuando reposa durante un periodo largo. Por lo tanto, no es necesario agitar bien la suspensión para redispersarla. Además, puede pensarse que tal producto de suspensión tiene algunos deméritos, por ejemplo sufrir visión borrosa y crear algunos puntos blancos en la ropa cuando se derrama la suspensión, porque el producto de suspensión es una suspensión oftálmica blanca.

30 El documento WO 2008/050896 desvela una suspensión acuosa que contiene rebamipida en la que la rebamipida está dispersada de forma estable en un estado de partículas finas y, adicionalmente, las partículas finas no se reaglutinan. La suspensión acuosa que contiene rebamipida en el documento WO 2008/050896 mejora respecto a capacidad de suspensión en comparación con la producción del documento WO 97/013515 mencionado anteriormente. Sin embargo, la suspensión acuosa que contiene rebamipida en el documento WO 2008/050896 también es necesario agitarla bien para redispersarla, puesto que la suspensión en el documento WO 2008/050896 es una suspensión oftálmica blanca en la que la rebamipida no se ha disuelto completamente y es imposible evitar la formación de una capa de precipitado de rebamipida cuando reposa durante un largo periodo. Adicionalmente, los deméritos tales como sufrir visión borrosa y crear algunos puntos blancos en la ropa cuando se derrama la suspensión, no se han resuelto en el documento WO 2008/050896 aún.

40 El documento WO 2006/052018 desvela una suspensión acuosa que contiene rebamipida cristalina que comprende una mezcla de al menos uno de los compuestos seleccionados entre polímeros solubles en agua y tensioactivos, una solución ácida acuosa y una solución acuosa que contiene una sal soluble en agua de rebamipida, que no es necesario redispersar, tiene suficiente transparencia y es una suspensión neutra que no dañará la queratoconjuntiva de un paciente que sufra ojo seco.

45 Sin embargo, la suspensión acuosa que contiene rebamipida cristalina en el documento WO 2006/052018 tiene un problema de alto coste de producción puesto que se requieren algunos equipos caros en el proceso, tales como un homogeneizador de alta presión, un molino coloidal y un baño de ultrasonidos, y el proceso de fabricación es problemático, complicado y dura mucho.

50 En general, a un agente oftálmico convencional se le añade un conservante para evitar la contaminación microbiana. Para un paciente que sufre un trastorno comeano tal como ojo seco, sin embargo, se requiere un agente oftálmico sin conservantes porque un conservante es dañino para el paciente. Los envases conocidos para un agente oftálmico sin conservante incluyen una unidad monodosis de plástico desechable y un envase multi-uso equipado con un filtro que puede capturar las bacterias alrededor de la abertura de goteo. Sin embargo, es difícil que las suspensiones acuosas en los documentos WO 2008/050896 y WO 2006/052018 mencionados anteriormente pasen a través del filtro, por lo que es imposible usar el envase multi-uso, y es necesario usar una unidad monodosis comparativamente cara.

60 Por lo tanto, se ha deseado desarrollar una composición farmacéutica que contenga rebamipida, que sea innecesario redispersarla, tenga una transparencia suficiente, y presente un pH de neutro a débilmente ácido para no dañar la queratoconjuntiva de un paciente que sufre ojo seco, y un proceso para preparar tal composición farmacéutica a bajo coste sin usar equipos caros.

65

**Divulgación de la invención**

(Problema a resolver por la invención)

- 5 Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga rebamipida, que sea innecesario redispersarla, tenga una transparencia suficiente y presente un pH de neutro a débilmente ácido para no dañar la queratoconjuntiva de un paciente que sufre de ojo seco. En detalle, la composición farmacéutica es una composición de oftálmica.
- 10 Además, un objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que pueda prepararse a bajo coste sin usar equipos caros.

(Medios para resolver el problema)

- 15 Los presentes inventores han realizado estudios extensivos para alcanzar el objeto anterior y después han descubierto que una composición farmacéutica que comprende (1) rebamipida, (2) un amino azúcar y (3) un agente tamponante, que no tiene catión, tiene una buena redispersabilidad y una transparencia mejorada. Además, los presentes inventores han descubierto también que la presente composición farmacéutica tiene una eficacia antimicrobiana. Basándose en los nuevos hallazgos, se ha completado la presente invención.
- 20 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y el uso de las mismas como se muestra en los siguientes [1] a [8].

- 25 [1] Una composición farmacéutica que comprende (1) rebamipida, (2) un amino azúcar y (3) un agente tamponante, que no tiene catión inorgánico.  
 [2] La composición farmacéutica de [1] en la que el amino azúcar es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en D-glucosamina y meglumina.  
 [3] La composición farmacéutica de [1] o [2] en la que el agente tamponante es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ácido bórico, ácido fosfórico y un aminoácido.  
 30 [4] La composición farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [3], que comprende adicionalmente un ajustador del pH.  
 [5] La composición farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [4], que comprende adicionalmente un agente de solubilización.  
 [6] La composición farmacéutica de [5] en la que el agente de solubilización es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona y macrogol.  
 35 [7] La composición farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [6] en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica oftálmica.  
 [8] La composición farmacéutica de uno cualquiera de [1] a [7] para su uso en el tratamiento de ojo seco por administración tópica al ojo.

40 La composición farmacéutica de la presente invención es una composición que comprende (1) rebamipida, (2) un amino azúcar y (3) un agente tamponante, que no comprende catión inorgánico.

45 La composición farmacéutica se formula preferentemente como una preparación líquida acuosa y, más preferentemente, se usa como una composición farmacéutica oftálmica.

50 La concentración de rebamipida en la composición farmacéutica de la invención es de aproximadamente el 0,1% (P/V) a aproximadamente el 5% (P/V), preferentemente de aproximadamente 0,5% (P/V) a aproximadamente el 3% (P/V), más preferentemente de aproximadamente el 1% (P/V) a aproximadamente el 2% (P/V). Por ejemplo, un "1% (P/V)" usado en el presente documento significa una concentración de 1 g por 100 ml.

El catión usado en este documento se refiere a un catión inorgánico e incluye, por ejemplo, un catión de metal alcalino monovalente tal como ión litio, ión sodio, ión potasio e ión cesio y un catión de metal alcalinotérreo bivalente tal como ión magnesio e ión calcio.

55 La expresión "una composición farmacéutica que no tiene catión inorgánico" usada en este documento significa "una composición farmacéutica que prácticamente no tiene ningún catión inorgánico". Con más detalle, significa que la cantidad de catión inorgánico en la composición farmacéutica es menor de 15 mEq, preferentemente menor de 1,5 mEq, más preferentemente menor de 0,3 mEq.

60 El amino azúcar usado en este documento incluye, por ejemplo, meglumina (es decir, N-metil-D-glucamina), D-glucosamina, D-galactosamina, D-manosamina, micosamina, kanosamina, neosamina C, N-metil-L-glucosamina, micaminosa, ácido murámico y estreptamina.

65 Entre estos amino azúcares, los amino azúcares preferibles son meglumina, D-glucosamina, D-galactosamina, D-manosamina, micosamina, kanosamina, neosamina C, N-metil-L-glucosamina, micaminosa, ácido murámico y estreptamina; especialmente meglumina y D-glucosamina son los más preferibles. Los amino azúcares anteriores

pueden usarse como un solo ingrediente o una combinación que consiste en dos o más ingredientes.

5 La concentración del amino azúcar en la composición farmacéutica de la invención es, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1% (P/V) a aproximadamente el 15% (P/V), preferentemente de aproximadamente el 0,5% (P/V) a aproximadamente el 10% (P/V), más preferentemente de aproximadamente el 0,1% (P/V) a aproximadamente el 0,8% (P/V).

10 El agente tamponante usado en este documento incluye, por ejemplo, un ácido que no está en forma de catión, tal como ácido bórico, ácido fosfórico y un aminoácido y un ácido orgánico; preferentemente se usan ácido bórico y ácido fosfórico. Los agentes tamponantes anteriores pueden usarse como un solo ingrediente o una combinación que consiste en dos o más ingredientes.

15 La concentración del agente tamponante en la composición farmacéutica de la invención es, por ejemplo, de aproximadamente el 0,01% (P/V) a aproximadamente el 4% (P/V), preferentemente de aproximadamente el 0,03% (P/V) a aproximadamente el 3% (P/V), más preferentemente de aproximadamente el 0,05% (P/V) a aproximadamente el 2% (P/V).

20 La composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente un ajustador del pH, el ajustador del pH incluye, por ejemplo, un ácido convencional que está en la forma catión libre, tal como ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido acético, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y ácido cítrico; preferentemente se usan ácido clorhídrico y ácido cítrico. Los ajustadores de pH pueden usarse como un solo ingrediente o una combinación que consiste en dos o más ingredientes.

25 La composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente un agente isotónico para hacer a la composición farmacéutica isotónica con una lágrima acuosa. El agente isotónico es preferentemente un agente isotónico sin cationes que incluye un agente convencional para la solución oftálmica tal como manitol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, maltosa, sacarosa, sorbitol y glucosa, más preferentemente se usan una glicerina sin catión y sacarosa. Los agentes isotónicos pueden usarse como un solo ingrediente o una combinación que consiste en dos o más ingredientes.

30 La composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente un agente de solubilización. El agente de solubilización incluye, por ejemplo, un agente de solubilización sin cationes. El agente de solubilización sin cationes incluye, por ejemplo, un polímero tal como polivinilpirrolidona, macrogol (polietilenglicol), alcohol polivinílico e hidroxipropilmetilcelulosa; un tensioactivo tal como polisorbato, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno y polioxietileno-polioxipropileno; un alcohol polihídrico tal como polipropilenglicol; un ácido orgánico tal como ácido benzoico y ácido sórbico; un aminoácido tal como ácido alginico, histidina, glicina y lisina; y un derivado de xantina tal como cafeína. El agente de solubilización preferible es polivinilpirrolidona, macrogol, alcohol polivinílico, ácido benzoico, ácido sórbico y ácido alginico; especialmente, el agente de solubilización más preferible es polivinilpirrolidona y macrogol. Los agentes de solubilización pueden usarse como un solo ingrediente o una combinación que consiste en dos o más ingredientes.

45 El peso molecular de la polivinilpirrolidona usada en este documento preferentemente no es mayor de 200.000, más preferentemente no mayor de 40.000. La polivinilpirrolidona preferible incluye, aunque sin limitación, polivinilpirrolidona (PVP, BASF, Clase: Kollidon® 25): PVP (K-25) y polivinilpirrolidona (PVP, BASF, Clase: Kollidon® 17PF): PVP (K-17PF). La proporción de concentración de rebamipida y polivinilpirrolidona es preferentemente de 20:1-1:20, más preferentemente 4:1-1:6.

50 El peso molecular del macrogol usado en este documento es preferentemente no mayor de 50.000, más preferentemente no mayor de 10.000. El macrogol preferible incluye, aunque sin limitación, macrogol 1500, macrogol 4000, macrogol 6000 y macrogol 20000. La proporción de concentración de rebamipida y macrogol es preferentemente de 20:1-1:20, más preferentemente 4:1-1:6.

55 En el caso de añadir un agente solubilización a la presente composición, la concentración de agente de solubilización está en un intervalo generalmente de aproximadamente el 0,01% (P/V) - aproximadamente el 15% (P/V), preferentemente de aproximadamente el 0,1% (P/V) - aproximadamente el 10% (P/V) y más preferentemente de aproximadamente el 0,5% (P/V) - aproximadamente el 6% (P/V).

60 La composición farmacéutica de la invención puede comprender opcionalmente un conservante convencional, tal como una sal de amonio cuaternario (por ejemplo, cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio, clorhexidina gluconato, un paraoxibenzoato (por ejemplo, paraoxibenzoato de metilo y paraoxibenzoato de propilo), y un compuesto de alcohol (por ejemplo, clorobutanol y alcohol bencílico); y/o un agente de estabilización tal como ácido ascórbico libre de catión inorgánico y tocoferol.

65 En el caso de que la presente composición farmacéutica sea una preparación acuosa líquida, el pH es de aproximadamente 3 - aproximadamente 9, preferentemente de aproximadamente 7 - aproximadamente 9 y lo más preferentemente 7,7-9.

La proporción entre (1) rebamipida y (2) un amino azúcar comprendido en la presente composición depende del tipo de ingredientes usados en este documento y el tipo de formulación de la composición. La cantidad de (1) rebamipida es, aunque sin limitación, por ejemplo de aproximadamente 0,01 - aproximadamente 10 partes en peso, preferentemente de aproximadamente 0,05 - aproximadamente 2 partes en peso, más preferentemente de aproximadamente 0,1 - aproximadamente 1,5 partes en peso y lo más preferentemente de 0,1 - 1 parte en peso, por una parte en peso de (2) un amino azúcar.

Una composición farmacéutica preferible de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) rebamipida, (2) meglumina y (3) ácido bórico, que no comprende catión inorgánico. Una composición farmacéutica más preferible es una composición farmacéutica que comprende del 0,5% (P/V) al 3% (P/V) de rebamipida, del 0,5% (P/V) al 10% (P/V) de meglumina y del 0,03% (P/V) al 3% (P/V) de ácido bórico, que no comprende catión inorgánico. Una composición farmacéutica aún más preferible es una composición farmacéutica que comprende del 1% (P/V) al 2% (P/V) de rebamipida, del 1% (P/V) al 8% (P/V) de meglumina, del 0,05% (P/V) al 2% (P/V) de ácido bórico y un ajustador del pH seleccionado entre el grupo que consiste en ácido cítrico y ácido clorhídrico, que no comprende catión inorgánico.

La composición farmacéutica más preferible es la composición farmacéutica mencionada anteriormente que comprende polivinilpirrolidona como un agente de solubilización. La concentración del agente de solubilización preferentemente es del 0,5% (P/V) al 6% (P/V).

(Efecto de la invención)

La transparencia de la presente composición farmacéutica que comprende (1) rebamipida, (2) un amino azúcar y (3) un agente tamponante puede mejorarse al no contener ningún catión inorgánico. La presente composición farmacéutica no es necesario redispersarla, adicionalmente puede formularse en una preparación acuosa que tiene una transparencia suficiente y que presenta un pH de neutro a débilmente ácido.

La presente composición farmacéutica tiene un efecto antiséptico, de esta manera se espera que presente un efecto conservante. Por lo tanto, la presente preparación acuosa no es necesario que comprenda un conservante convencional (por ejemplo, una sal de amonio cuaternario tal como cloruro de benzalconio y cloruro de benzetonio; un compuesto catiónico tal como clorhexidina gluconato, un paraoxi benzoato tal como paraoxi benzoato de metilo y paraoxi benzoato de propilo; y un compuesto de alcohol tal como clorobutanol y alcohol bencílico).

Además, la presente composición farmacéutica es tan estable que no es necesario añadir a la misma ningún agente de estabilización (por ejemplo, ácido ascórbico libre de catión inorgánico y tocoferol).

El procedimiento de fabricación de la presente composición farmacéutica puede realizarse a un coste bajo, no mediante ningún proceso problemático, sin usar ningún dispositivo de dispersión/suspensión especial, lo que es un gran mérito industrialmente.

El presente producto oftálmico acuoso puede evitar una visión borrosa indeseable de un paciente al que se aplica, esperándose de esta manera que mejore notablemente la satisfacción de un paciente que sufre ojo seco, y permite el uso de un recipiente multiuso equipado con un filtro aséptico alrededor de una abertura de goteo que es para un agente oftálmico sin conservante, porque puede pasar a través de un filtro aséptico. Por lo tanto, la presente invención proporcionará una gran contribución a la medicina.

Además, la presente composición farmacéutica tiene una excelente transparencia, de esta manera no supone un problema de aparición de puntos blancos sobre la ropa cuando se derrama la composición.

**Mejor modo para realizar la invención**

La presente invención se ilustra con más detalle en los siguientes ejemplos, aunque no debe considerarse limitada a los mismos.

Ejemplo 1

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 2 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 3 g               |
| Ácido bórico                | 1,5 g             |
| Meglumina                   | 5,9 g             |
| Glicerina                   | 0,722 g           |
| Ácido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,3) |

## ES 2 389 583 T3

|   |        |
|---|--------|
| Agua purificada                           | c.s.   |
| Total                                     | 100 ml |
| Nota: c.s. significa cantidad suficiente. |        |

5 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida.

### 10 Ejemplo 2

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 2 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 3 g               |
| Ácido bórico                | 1 g               |
| Meglumina                   | 4,3 g             |
| Glicerina                   | 1,185 g           |
| Acido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,3) |
| Agua purificada             | c.s.              |
| Total                       | 100 ml            |

15 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida.

### 20 Ejemplo 3

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 2 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 1 g               |
| Ácido bórico                | 1,5 g             |
| Meglumina                   | 6 g               |
| Glicerina                   | 0,796 g           |
| Ácido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,5) |
| Agua purificada             | c.s.              |
| Total                       | 100 ml            |

25 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de incolora a amarillenta-clara.

30

## Ejemplo 4

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 2 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 6 g               |
| Ácido bórico                | 1,5 g             |
| Meglumina                   | 5,9 g             |
| Glicerina                   | 0,398 g           |
| Ácido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,3) |
| Agua purificada             | c.s.              |
| Total                       | 100 ml            |

- 5 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida.
- 10

## Ejemplo 5

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 1 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 3 g               |
| Ácido bórico                | 1,5 g             |
| Meglumina                   | 4,7 g             |
| Glicerina                   | 0,991 g           |
| Ácido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,0) |
| Agua purificada             | c.s.              |
| Total                       | 100 ml            |

- 15 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida.
- 20

## Ejemplo 6

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 1 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 3 g               |
| Ácido bórico                | 1 g               |
| Meglumina                   | 3,4 g             |
| Glicerina                   | 1,389 g           |
| Ácido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,0) |
| Agua purificada             | c.s.              |
| Total                       | 100 ml            |

- 25 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La

- 5 agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2 µm para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida.

## Ejemplo 7

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 1 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 1 g               |
| Acido bórico                | 1,5 g             |
| Meglumina                   | 5 g               |
| Glicerina                   | 1,046 g           |
| Acido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,2) |
| Agua purificada             | c.s.              |
| Total                       | 100 ml            |

- 10 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2 µm para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de incolora a amarillenta-clara.
- 15

## Ejemplo 8

|                             |                   |
|-----------------------------|-------------------|
| Rebamipida                  | 1 g               |
| Polivinilpirrolidona (K-25) | 6 g               |
| Ácido bórico                | 1,5 g             |
| Meglumina                   | 4,7 g             |
| Glicerina                   | 0,676 g           |
| Acido clorhídrico           | c.s. (a pH = 8,0) |
| Agua purificada             | c.s.              |
| Total                       | 100 ml            |

- 20 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, polivinilpirrolidona (K-25), ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2 µm para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida.
- 25

## Ejemplo 9

- 30 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

## Ejemplo 10

- 35 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

## Ejemplo 11

- 40 Una composición farmacéutica transparente de incolora a amarillenta-clara se preparó de una manera similar a la



del Ejemplo 3, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

Ejemplo 12

- 5 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 4, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

Ejemplo 13

- 10 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 5, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

Ejemplo 14

- 15 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 6, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

Ejemplo 15

- 20 Una composición farmacéutica transparente de incolora a amarillenta-clara se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 7, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

Ejemplo 16

- 25 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 8, usando polivinilpirrolidona (K-17) en lugar de polivinilpirrolidona (K-25).

Ejemplo 17

- 30 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 18

- 35 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 19

- 40 Una composición farmacéutica transparente de incolora a amarillenta-clara se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 20

- 45 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 4, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 21

- 50 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 5, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 22

- 55 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 6, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 23

- 60 Una composición farmacéutica transparente de incolora a amarillenta-clara se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 7, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 24

- 65 Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 8, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

Ejemplo 25

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, usando sacarosa (2,889 g) en lugar de glicerina (0,722 g).

5

Ejemplo 26

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 2, usando sacarosa (4,741 g) en lugar de glicerina (1,185 g).

10

Ejemplo 27

Una composición farmacéutica transparente de incolora a amarillenta-clara se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 3, usando sacarosa (3,185 g) en lugar de glicerina (0,796 g).

15

Ejemplo 28

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 4, usando sacarosa (1,593 g) en lugar de glicerina (0,398 g).

20

Ejemplo 29

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 5, usando sacarosa (3,963 g) en lugar de glicerina (0,991 g).

25

Ejemplo 30

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 6, usando sacarosa (5,556 g) en lugar de glicerina (1,389 g).

30

Ejemplo 31

Una composición farmacéutica transparente de incolora a amarillenta-clara se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 7, usando sacarosa (4,185 g) en lugar de glicerina (1,046 g).

35

Ejemplo 32

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 8, usando sacarosa (2,704 g) en lugar de glicerina (0,676 g).

40

Ejemplo 33

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, usando sacarosa (2,889 g) en lugar de glicerina (0,722 g) y usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

45

Ejemplo 34

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 5, usando sacarosa (3,963 g) en lugar de glicerina (0,991 g) y usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

50

Ejemplo 35

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1, usando sacarosa (2,889 g) en lugar de glicerina (0,722 g) y usando ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico.

55

Ejemplo 36

Una composición farmacéutica transparente de amarillenta-clara a amarillenta-pálida se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 5, usando sacarosa (3,963 g) en lugar de glicerina (0,991 g) y usando ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico.

60

65

## Ejemplo 37

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| Rebamipida        | 2 g               |
| Ácido bórico      | 1,5 g             |
| Meglumina         | 6,2 g             |
| Glicerina         | 0,861 g           |
| Ácido clorhídrico | c.s. (a pH = 8,7) |
| Agua purificada   | c.s.              |
| Total             | 100 ml            |

5 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente incolora.

10

## Ejemplo 38

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| Rebamipida        | 2 g               |
| Ácido bórico      | 1 g               |
| Meglumina         | 4,5 g             |
| Glicerina         | 1,259 g           |
| Ácido clorhídrico | c.s. (a pH = 8,7) |
| Agua purificada   | c.s.              |
| Total             | 100 ml            |

15 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente incolora.

20

## Ejemplo 39

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| Rebamipida        | 1 g               |
| Ácido bórico      | 1,5 g             |
| Meglumina         | 5,2 g             |
| Glicerina         | 1,287 g           |
| Ácido clorhídrico | c.s. (a pH = 8,4) |
| Agua purificada   | c.s.              |
| Total             | 100 ml            |

25 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente incolora.

30

## Ejemplo 40

|                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| Rebamipida        | 1 g               |
| Ácido bórico      | 1 g               |
| Meglumina         | 3,6 g             |
| Glicerina         | 1,565 g           |
| Ácido clorhídrico | c.s. (a pH = 8,0) |
| Agua purificada   | c.s.              |
| Total             | 100 ml            |

5 A una cantidad moderada de agua purificada se le añadieron rebamipida, ácido bórico, meglumina, y glicerina mientras se agitaba, y el pH de la solución resultante se ajustó con ácido clorhídrico. La agitación se realizó con un agitador con propulsor de baja velocidad, sin un agitador de alta velocidad tal como una homo-mezcladora y un homogeneizador. Cada ingrediente se disolvió fácilmente con el agitador con propulsor de baja velocidad. Después, la solución resultante se filtró asépticamente a través de un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  para proporcionar una composición farmacéutica. La composición farmacéutica era una solución transparente incolora.

10

## Ejemplo 41

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 37, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

15

## Ejemplo 42

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 39, usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

20

## Ejemplo 43

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 37, usando sacarosa (3,444 g) en lugar de glicerina (0,861 g).

25

## Ejemplo 44

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 39, usando sacarosa (5,148 g) en lugar de glicerina (1,287 g).

30

## Ejemplo 45

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 37, usando sacarosa (3,444 g) en lugar de glicerina (0,861 g) y usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

35

## Ejemplo 46

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 39, usando sacarosa (5,148 g) en lugar de glicerina (1,287 g) y usando ácido cítrico en lugar de ácido clorhídrico.

40

## Ejemplo 47

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 37, usando sacarosa (3,444 g) en lugar de glicerina (0,861 g) y usando ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico.

45

## Ejemplo 48

Una composición farmacéutica transparente incolora se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 39, usando sacarosa (5,148 g) en lugar de glicerina (1,287 g) y usando ácido fosfórico en lugar de ácido clorhídrico.

50

Las composiciones de los Ejemplos 49-52 y Ejemplos Comparativos 1-5 mostradas en la siguiente Tabla 1 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 1, usando cada ingrediente y cada cantidad del mismo descrita en la Tabla 1, cada uno de los cuales era una composición farmacéutica transparente que tenía un intervalo de pH de 7-9. Las composiciones se almacenaron en un frigorífico durante 4 semanas y después se observó y registró

cada aspecto de las composiciones. Como resultado, se formó un precipitado o gel en las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos Comparativos 1-5, que contenía un catión inorgánico. Mientras tanto, en las composiciones farmacéuticas de los Ejemplos 49-52 que no contenían ningún catión inorgánico, no se formó un precipitado o gel en absoluto.

5

Tabla 1

|                               | Ejemplo 49 | Ejemplo Comparativo 1 | Ejemplo Comparativo 2 | Ejemplo Comparativo 3 | Ejemplo Comparativo 4 | Ejemplo 50 | Ejemplo Comparativo 5 | Ejemplo 51 | Ejemplo 52 |
|-------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|------------|
| Rebamipida (g)                | 2,02       | 2,02                  | 2,02                  | 2,02                  | 2,02                  | 2,02       | 2,02                  | 2,02       | 2,02       |
| Meglumina (g)                 | 5          | 5                     | 5                     | 5                     | 5                     | 5          | 5                     | 5          | 5          |
| PVP K25 (g)                   | 4          | 4                     | 4                     | 4                     | 4                     | 4          | 4                     | -          | -          |
| Macrogol (g)                  | -          | -                     | -                     | -                     | -                     | -          | -                     | -          | 3          |
| Ácido bórico (g)              | 1          | -                     | -                     | -                     | -                     | 1          | 1                     | 1          | 1          |
| Bórax <sup>1)</sup> (g)       | -          | 1,9                   | -                     | -                     | -                     | -          | -                     | -          | -          |
| Fosfato Na (g)                | -          | -                     | 1                     | -                     | -                     | -          | -                     | -          | -          |
| Citrato Na (g)                | -          | -                     | -                     | 1                     | -                     | -          | -                     | -          | -          |
| Carbonato Na (g)              | -          | -                     | -                     | -                     | 1                     | -          | -                     | -          | -          |
| Ácido cítrico                 | c.s.       | c.s.                  | c.s.                  | c.s.                  | c.s.                  | -          | c.s.                  | c.s.       | c.s.       |
| HCl al 10%                    | -          | -                     | -                     | -                     | -                     | c.s.       | -                     | -          | -          |
| Glicerina (g)                 | 0,706      | 0,706                 | 0,706                 | 0,706                 | 0,706                 | 0,706      | -                     | 0,706      | 0,706      |
| NaCl (g)                      | -          | -                     | -                     | -                     | -                     | -          | 0,25                  | -          | -          |
| Agua Purificada <sup>2)</sup> | c.s.       | c.s.                  | c.s.                  | c.s.                  | c.s.                  | c.s.       | c.s.                  | c.s.       | c.s.       |

1) 1,9 g de bórax: 1 g de tetraborato sódico

2) "c.s." de agua purificada: el volumen total de la preparación se ajustó a 100 ml con agua purificada.

10 Para confirmar la buena transparencia y la buena permeabilidad de la presente composición farmacéutica, se prepararon el Ejemplo 1, Ejemplo 37, Ejemplo Comparativo 6 de acuerdo con el documento WO 2008/050896 y EL Ejemplo Comparativo 7 de acuerdo con el documento WO 2006/052018. Poco después de preparar cada composición, cada uno del aspecto, la transparencia óptica a 640 nm y el rendimiento de filtración sobre un filtro de membrana de 0,2 µm se observó y registró. Después de que las composiciones se almacenaron a temperatura ambiente durante cuatro semanas, el aspecto de cada una se observó y registró.

15 Los resultados se muestran en la Tabla 2. En las presentes composiciones farmacéuticas (Ejemplos 1 y 37), la transparencia óptica de las mismas no se interrumpió, el rendimiento de filtración de las mismas era bueno y el aspecto de las mismas no cambió incluso después de 4 semanas. Mientras tanto, la composición farmacéutica del Ejemplo Comparativo 6 era de color blanco lechoso, es decir, no era transparente, y era difícil de filtrar. La composición farmacéutica del Ejemplo Comparativo 7 era blanca y no pudo filtrarse puesto que el filtro se bloqueó con su cristal. Además, la composición farmacéutica del Ejemplo Comparativo 7, que permaneció en reposo durante 4 semanas, tuvo que agitarse vigorosamente para redispersarla puesto que el cristal se había depositado.

25 Ejemplo Comparativo 6 (Preparación de una suspensión que contiene rebamipida cristalina al 2% P/V)

25 A 700 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico preparada disolviendo 4,4 g de hidróxido sódico en agua purificada se le añadieron 20 g de rebamipida. La mezcla se disolvió calentándola, y después la solución se enfrió a 30-40 °C. Por otro lado, 12 ml de ácido clorhídrico 10 N, 68 ml de agua purificada y 200 ml de hidroxipropilmetilcelulosa acuosa al 10% P/V (fabricada por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, TC-5E) se mezclaron y la solución se enfrió en un baño de hielo. A la solución agitada a 1400 rpm, se le vertió la solución de hidróxido sódico anterior que contenía rebamipida gradualmente, sometiéndola a ultrasonidos, para depositar un cristal de rebamipida. Después de que el cristal se depositara, la velocidad de agitación se elevó a 3000 rpm, y la mezcla se agitó durante 20 minutos adicionales. Después de completarse la deposición, el pH de la mezcla se ajustó a 6-6,5 con hidróxido sódico 5 N y el volumen total de la misma se ajustó a 1 litro con agua purificada para proporcionar la suspensión acuosa deseada que contenía rebamipida cristalina.

35 Ejemplo Comparativo 7 (Preparación de una suspensión que contiene rebamipida al 2% (P/V))

A 80 ml de agua purificada se le añadieron 0,5 g de alcohol polivinílico parcialmente saponificado (fabricado por

KURARAY CI., LTD, Poval 224C), 0,11 g de ácido cítrico, 0,146 g de citrato sódico, 0,715 g de cloruro sódico y 0,180 g de cloruro potásico, y la mezcla se disolvió por calentamiento. Después de enfriar la solución, la solución se filtró. Al filtrado se le añadió rebamipida, y la mezcla resultante se agitó. Después, el volumen total de la misma se ajustó a 100 ml con agua purifica para proporcionar la suspensión acuosa deseada.

5

Tabla 2

|                                | Composición   | Ejemplo 1    | Ejemplo 37   | Ejemplo Comparativo 6       | Ejemplo Comparativo 7  |
|--------------------------------|---|--------------|--------------|-----------------------------|--|
| Poco después de la preparación | Aspecto   | Transparente | Transparente | Blanco lechoso transparente | Blanco   |
|                                | Transparencia Óptica a 640 nm (%)                               | 100,0        | 100,0        | 44,5                        | 0,0  |
|                                | Rendimiento de filtración sobre un filtro de membrana de 0,2 µm | Muy bueno    | Muy bueno    | Un poco malo                | Bloqueado con cristal  |
| Después de 4 semanas           | Aspecto   | Sin cambios  | Sin cambios  | Sin cambios                 | El cristal se depositó<br>Se re-dispersó mediante agitación vigorosa |

Ensayo de eficacia antimicrobiana

10

(Cepas bacterianas)

Las siguientes cepas se usaron como un inóculo del ensayo.

15

bacterias: *Escherichia Coli* NBRC 3972  
*Pseudomonas aeruginosa* NBRC 3275  
*Staphylococcus aureus* NBRC 13276  
 levaduras y mohos: *Candida albicans* NBRC 1594  
*Aspergillus niger* NBRC 9455

20

(Muestras de ensayo)

Los Ejemplos 53-58 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 1 usando los ingredientes mostrados en la Tabla 3.

25

Tabla 3. Las composiciones para el ensayo de eficacia antimicrobiana

|  | Ejemplo 53           | Ejemplo 54           | Ejemplo 55           | Ejemplo 56           | Ejemplo 57      | Ejemplo 58           |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|----------------------|
| Rebamipida                               | 2 g                  | 2 g                  | 2 g                  | 2 g                  | 2 g             | 2 g                  |
| PVP (K25)                                | -                    | -                    | 3 g                  | 3 g                  | -               | -                    |
| PVP (K17)                                | -                    | -                    | -                    | -                    | 3 g             | 3 g                  |
| Ácido bórico                             | 1,5 g                | 2 g                  | 1,5 g                | 2 g                  | 1,5 g           | 1,2 g                |
| Meglumina                                | 6,2 g                | 7,9 g                | 5,9 g                | 7,4 g                | 5,7 g           | 4,8 g                |
| Glicerina                                | 0,972 g              | 0,616 g              | 0,844 g              | 0,5 g                | 0,819 g         | 1,05 g               |
| HCl al 10% (pH)                          | c.s.<br>(aprox. 8,7) | c.s.<br>(aprox. 8,7) | c.s.<br>(aprox. 8,3) | c.s.<br>(aprox. 8,3) | c.s.<br>(ca8,3) | c.s.<br>(aprox. 8,3) |
| Agua purificada                          | c.s.                 | c.s.                 | c.s.                 | c.s.                 | c.s.            | c.s.                 |
| Total                                    | 100 ml               | 100 ml               | 100 ml               | 100 ml               | 100 ml          | 100 ml               |
| Nota) PVP significa polivinilpirrolidona |                      |                      |                      |                      |                 |                      |

(Método)

5 Cada inóculo se añadió de forma aséptica a los Ejemplos 53-58 a  $10^5$  -  $10^6$  cfu/ml y cada composición se mezcló uniformemente para proporcionar cada muestra de ensayo. Estas muestras se almacenaron a 20-25 °C protegidas de la luz. En los días 0, 14 y 28, se muestreó 1 ml de cada muestra de ensayo y se midió su recuento de células viables.

10 La medición del recuento de células viables de bacterias se realizó como sigue. Cada una de las soluciones de muestra se diluyó en diluciones de 10 veces con medio SCDLP. 1 ml de cada graduación de las diluciones se puso en placas y 15-20 ml del medio agar SCDLP se añadió a las mismas. Después de cultivar el medio a 30-35 °C durante 5 días, se realizó la medición del recuento de células viables. Se seleccionó una placa en la que el recuento de células viables no era mayor de 300 y el número de recuentos se registró.

15 La medición del recuento de células viables de levadura y mohos se realizó como sigue. Cada una de las soluciones de muestra se diluyó en diluciones de 10 veces con medio GPLP. 1 ml de cada graduación de las diluciones se puso en placas y 15-20 ml de medio agar GPLP se añadió a las mismas. Después de cultivar el medio a 20-25 °C durante 5 días, se realizó la medición del recuento de células viables. Se seleccionó una placa en la que el recuento de células viables no era mayor de 100 y el número de recuentos se registró.

20 El recuento de células viables de cada solución de muestra se proporcionó multiplicando el número registrado por su tasa de dilución y, adicionalmente, se calculó el porcentaje del recuento de células viables por el recuento de células viables inicial.

(Determinación)

25 Para las bacterias, se dio la determinación de "aceptables"; en el caso de que el porcentaje el día 14 no fuera mayor del 0,1%; y el porcentaje en el día 28 fuera del mismo nivel que el resultado del día 14 o menor. La determinación de la eficacia antimicrobiana se juzgó como "conforme" en el caso de que ambos fueran "aceptables".

30 Para levaduras y mohos, la determinación de "aceptable" se dio en el caso de que el porcentaje fuera del mismo nivel que el inicial o menor. La determinación de la eficacia antimicrobiana se juzgó como "conforme" en el caso que ambos resultados en el día 14 y 28 fueran "aceptables".

(Resultado)

35 Se juzgó que todos los ejemplos 53-58 tenían eficacia antimicrobiana.

Tabla 4. El resultado del ensayo de eficacia antimicrobiana

|            | Cepa bacteriana      | Resultados         |                    | Eficacia Antimicrobiana |
|------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
|            |                      | Después de 14 días | Después de 28 días |                         |
| Ejemplo 53 | <i>E. Coli</i>       | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>P. aeruginosa</i> | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>S. aureus</i>     | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>C. albicans</i>   | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>A. niger</i>      | aceptable          | aceptable          | conforme                |
| Ejemplo 54 | <i>E Coli</i>        | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>P. aeruginosa</i> | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>S. aureus</i>     | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>C. albicans</i>   | aceptable          | aceptable          | conforme                |
|            | <i>A. niger</i>      | aceptable          | aceptable          | conforme                |

40

|            | Cepa bacteriana      | Resultados         |                    | Eficacia Antimicrobiana |
|------------|----------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
|            |                      | Después de 14 días | Después de 28 días |                         |
| Ejemplo 55 | <i>E. Coli</i>       | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>P. aeruginosa</i> | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>S. aureus</i>     | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>C. albicans</i>   | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>A. niger</i>      | acceptable         | acceptable         | conforme                |
| Ejemplo 56 | <i>E. Coli</i>       | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>P. aeruginosa</i> | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>S. aureus</i>     | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>C. albicans</i>   | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>A. niger</i>      | acceptable         | acceptable         | conforme                |
| Ejemplo 57 | <i>E. Coli</i>       | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>P. aeruginosa</i> | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>S. aureus</i>     | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>C. albicans</i>   | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>A. niger</i>      | acceptable         | acceptable         | conforme                |
| Ejemplo 58 | <i>E. Coli</i>       | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>P. aeruginosa</i> | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>S. aureus</i>     | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>C. albicans</i>   | acceptable         | acceptable         | conforme                |
|            | <i>A. niger</i>      | acceptable         | acceptable         | conforme                |



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende (1) rebamipida, (2) un amino azúcar y (3) un agente tamponante que no tiene catión inorgánico.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 en la que el amino azúcar es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en D-glucosamina y meglumina.
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2 en la que el agente tamponante es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido bórico, ácido fosfórico y un aminoácido.
4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente un ajustador del pH.
- 15 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente un agente de solubilización.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5 en la que el agente de solubilización es al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona y macrogol.
- 20 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que la composición farmacéutica es una composición farmacéutica oftálmica.
- 25 8. La composición farmacéutica de cualquiera de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de ojo seco por administración tópica al ojo.