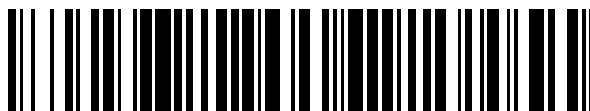


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 598**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10	(2006.01) A61P 37/06	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
A61K 47/36	(2006.01) A61P 25/18	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 45/00	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61K 31/00	(2006.01) A61P 11/00	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61P 27/12	(2006.01) A61P 1/04	(2006.01)
A61P 31/04	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61P 31/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2001** **E 01956978 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2012** **EP 1312356**

54 Título: **Preparaciones en forma de suspensiones acuosas**

30 Prioridad:

25.08.2000 JP 2000255000

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

22.02.2013

73 Titular/es:

**SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
5-8, HIRANOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 541-0046, JP**

72 Inventor/es:

SAWA, SHIROU

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 396 598 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

Preparaciones en forma de suspensiones acuosas.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una suspensión acuosa con buena redispersabilidad, que comprende polivinilpirrolidona y un compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble, que se añaden para evitar que un fármaco apenas soluble se adhiera a un recipiente y que forme agregados.

10

Antecedentes

A menudo, las suspensiones acuosas presentan problemas tales como dificultades de redispersión, debido a la agregación de partículas del fármaco, a la formación de macrocristales provenientes de las partículas suspendidas o a la formación de partículas secundarias provenientes de partículas depositadas, pudiendo tener lugar cualquiera de estos sucesos durante el almacenamiento a largo plazo o cuando se exponen a calentamiento temporario o al producirse una fluctuación de la temperatura o de la humedad. Por otro lado, cierto tipo de partículas suspendidas se adhieren a las paredes de un recipiente plástico —o son absorbidas por las mismas— y podrían así causar un problema de concentración inestable del fármaco contenido en las suspensiones acuosas.

20

Para abordar esta problemática, se han tomado medidas tendientes a prevenir la formación de partículas secundarias —para lo cual hay que bloquear la sedimentación, reduciendo el tamaño de las partículas que están en suspensión y aumentando la viscosidad del medio de dispersión con un compuesto macromolecular hidrosoluble— o a prevenir la agregación de partículas en la suspensión —lo cual se consigue aumentando el tamaño de las partículas que están en suspensión y de este modo, expandiendo el espacio comprendido entre las partículas depositadas. Sin embargo, si bien no es posible evitar por completo la sedimentación de las partículas suspendidas reduciendo el tamaño de las partículas presentes en la suspensión y aumentando la viscosidad del medio de dispersión, esta medida podría acarrear un problema, al dificultar aún más la redispersión de las partículas que se depositan de una vez desde la suspensión. Por otro lado, si se aumenta el tamaño de las partículas de la suspensión, podrían surgir inconvenientes, tales como la sensación de que hay un cuerpo extraño al aplicarla o la obstrucción del pico de un recipiente o de la aguja de una jeringa.

En esta situación, en la publicación de solicitud de patente japonesa que lleva el número H8-295622, se informa que es posible obtener una suspensión acuosa con buena redispersabilidad mediante la adición de un compuesto macromolecular iónico, tal como un polímero de carboxivinilo o una carboximetilcelulosa y un catión metálico, como un ion sodio o potasio y el ajuste de la viscosidad a 100 cP. Sin embargo, este método no se puede usar cuando se desea obtener altos niveles de viscosidad para mejorar la retención de un fármaco, pues la redispersabilidad en este método se adquiere por su baja viscosidad de 100 cP.

Por otro lado, en el documento de patente con el número EP-A-0995435A1 (WO-A-98/51281) se revela que se obtiene una suspensión acuosa con buena redispersabilidad si se añade un compuesto macromolecular hidrosoluble dentro de un intervalo de concentraciones decrecientes, variable entre la concentración a la que comienza la tensión superficial de la suspensión acuosa para disminuir y la concentración a la cual cesa la reducción en la tensión superficial. Como emplea bajas concentraciones de un compuesto macromolecular acuoso, este método no puede usarse tampoco cuando se necesita añadir concentraciones mayores del compuesto macromolecular por otros motivos, por ejemplo, para mejorar la retención de un fármaco.

El documento de patente estadounidense con el número US-A-5.626.879 revela formulaciones en gránulos secos para uso oral como una bebida. La formulación comprende terfenadina (3 % p/p de la formulación) (solubilidad: 0,001 g/100 ml); PVP (5 % p/p) y donde la carboximetilcelulosa sódica, que son parte del Avicel CL-611 (aproximadamente 0,6 % p/p).

Por lo tanto, ha existido la necesidad de hallar una suspensión acuosa con buena redispersabilidad, independientemente de su viscosidad o de la cantidad de agentes de suspensión y espesantes, tales como compuestos macromoleculares hidrosolubles.

Descripción de la invención

El objetivo de la presente invención consiste en proveer una suspensión acuosa con buena redispersabilidad.

60

Como resultado de los estudios llevados a cabo para subsanar los problemas anteriormente mencionados, los inventores de la presente invención hallaron asombrosamente que al añadir polivinilpirrolidona y un compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble —en particular, el polisacárido aniónico ácido alginico o una sal del mismo— es posible mejorar la redispersabilidad de los fármacos apenas solubles en una suspensión acuosa y completaron la presente invención en función de dicho hallazgo.

65

De acuerdo con la invención, por "compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble" debe entenderse ácido algínico o una sal del mismo.

De este modo, la invención se refiere a lo siguiente:

- 5 (1) Una suspensión acuosa que comprende un fármaco apenas soluble, polivinilpirrolidona y ácido algínico o una sal del mismo, en la cual las concentraciones límite mínima y máxima de polivinilpirrolidona son: 0,1 % p/v y 10 % p/v, respectivamente, y las concentraciones límite mínima y máxima del ácido algínico o de una sal del mismo son 0,05 % p/v y 0,5 % p/v, respectivamente.
- 10 (2) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1), en la cual la concentración de polivinilpirrolidona es de 0,1-5,0 % p/v y el ácido algínico o una sal del mismo se encuentran en una relación en peso de 0,1-2,0 a la cantidad de polivinilpirrolidona.
- 15 (3) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1) o (2), en la cual el fármaco apenas soluble es al menos uno seleccionado entre los siguientes: fármacos antiinflamatorios esteroideos, antiflogísticos-analgésicos, quimioterapéuticos, antimicrobianos sintéticos, antivirales, hormonas, fármacos anticataratas, supresores de neovascularización, inmunosupresores, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la aldosa reductasa, antialérgicos, ansiolíticos, antipsicóticos, antibióticos, fármacos antitumorales, fármacos antihiperlipémicos, antitusivos-expectorantes, miorelajantes, antiepilépticos, fármacos antiulcerosos, antidepresivos, cardiotónicos, fármacos antiarítmicos, vasodilatadores, antihipertensivos-diuréticos, antidiabéticos, fármacos antituberculosis, antagonistas de narcóticos, fármacos para combatir enfermedades dermatológicas y fármacos de diagnóstico.
- 20 (4) La suspensión acuosa definida anteriormente en (3), en la cual el fármaco apenas soluble es un fármaco antiinflamatorio esteroide.
- 25 (5) La suspensión acuosa definida anteriormente en (4), en la cual el fármaco antiinflamatorio esteroide es al menos uno seleccionado entre los siguientes: acetato de cortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, prednisolona, propionato de fluticasona, dexametasona, triamcinolona, loteprednol, fluorometolona, difluprednato, furoato de mometasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluocinonida, amcinonida, halcinonida, fluocinolona acetona, triamcinolona acetona, pivalato de flumetasona y acetato de clobetasona.
- 30 (6) La suspensión acuosa definida con anterioridad en (3), en la cual el fármaco apenas soluble es un fármaco anticataratas.
- 35 (7) La suspensión acuosa definida anteriormente en (6), en la cual el fármaco anticataratas es pirenoxina o N-(4-fluorofenilsulfonil)-L-valil-L-leucinal.
- 40 (8) La suspensión acuosa definida anteriormente en (3), en la cual el fármaco apenas soluble es un antiflogístico-analgésico.
- 45 (9) La suspensión acuosa definida anteriormente en (8), en la cual el antiflogístico-analgésico es al menos uno seleccionado entre los siguientes: alclofenac, alminoprofeno, indometacina, epirizol, oxaprozina, ketoprofeno, diclofenac sódico, diflunisal, naproxeno, piroxicam, fenbufeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, floctafenina, pentazocina, ácido metiacínico, ácido mefenámico, mefezolac, ácido salicílico, sulpirina, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, oximorfona y sus sales.
- 50 (10) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1-9), en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de gotas oftálmicas.
- (11) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1-9), en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de gotas nasales.
- 55 (12) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1-9), en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de gotas óticas.
- (13) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1-9), en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de una inyección.
- 60 (14) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1-9), en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de una preparación oral.
- 65 (15) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1-9), en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de un linimento.

(16) La suspensión acuosa definida anteriormente en (1-9), en la cual las suspensiones acuosas se encuentran en forma de una loción.

(17) Un método para mejorar la redispersabilidad de una suspensión acuosa de un fármaco apenas soluble, que comprende la adición de polivinilpirrolidona y ácido algínico o una sal del mismo a la suspensión acuosa, en la cual las concentraciones mínima y máxima de polivinilpirrolidona son de 0,1 % p/v y 10 % p/v, respectivamente, y las concentraciones límite mínima y máxima del ácido algínico o de una sal del mismo son de 0,05 % p/v y 0,5 % p/v, respectivamente.

(18) El método definido anteriormente en (17), en el cual la concentración de polivinilpirrolidona varía de 0,1-5,0 % p/v, y el ácido algínico o una sal del mismo está comprendido en una relación en peso variable entre 0,1-2,0 y la cantidad de polivinilpirrolidona.

Los ejemplos de la polivinilpirrolidona (INN [*International Non-proprietary Name*: denominación común internacional]: povidona) empleados en la presente invención incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona K15 (K: viscosidad intrínseca, es decir, valor K de Fikentscher), polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, polivinilpirrolidona K30, polivinilpirrolidona K60 y polivinilpirrolidona K90, entre las cuales, la polivinilpirrolidona K25 y la polivinilpirrolidona K30 son las preferidas.

De acuerdo con la Invención, el polisacárido aniónico es ácido algínico o una sal del mismo.

Los ejemplos de sales de ácido algínico incluyen: sal sódica, sal potásica, sal de calcio y sal de sodio-calcio. Se prefiere particularmente el alginato de sodio.

Los ejemplos de polímeros basados en polivinilo aniónico que se incluyen en el alcance de los compuestos macromoleculares aniónicos hidrosoluble empleados en la presente invención incluyen polímeros de carboxivinilo.

Los ejemplos de polipéptidos macromoleculares aniónicos que se encuentran dentro del alcance de los compuestos macromoleculares aniónicos hidrosolubles usados en la presente invención incluyen la gelatina (tipo B).

La concentración de polivinilpirrolidona varía entre el límite inferior de 0,1 % p/v, preferiblemente, 0,3 % p/v, y el límite superior de 10 % p/v, preferiblemente 5 % p/v, más preferiblemente 2 % p/v. La concentración del compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble varía entre el límite inferior de 0,5 % p/v, preferiblemente 0,1 % p/v, más preferiblemente 0,2 % p/v, y el límite superior, el cual es menor que las concentraciones que desencadenan la formación de gel, específicamente, 0,5 % p/v.

El compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble se encuentra preferiblemente en una relación en peso comprendida entre 0,01 y 2,0 y el peso de la polivinilpirrolidona, cuando la concentración de esta última varía entre 0,1 y 10 % p/v y más preferiblemente, en una relación en peso de 0,1-2,0 al peso de la polivinilpirrolidona cuando la concentración de esta última es de 0,1-5,0 % p/v.

Los ejemplos de los fármacos apenas solubles empleados en la presente invención pueden ser aquellos que denotan la solubilidad definida de cualquiera de las siguientes maneras: "moderadamente soluble", "levemente soluble", "muy levemente soluble" y "prácticamente insoluble", según lo estipulado en la Farmacopea Japonesa, y se incluye todo fármaco que pudiera proveerse como suspensiones acuosas en sus formas finales.

Los ejemplos de fármacos apenas solubles empleados en la presente invención, incluyen: fármacos antiinflamatorios esteroides, antiflogísticos-analgésicos, quimioterapéuticos, antimicrobianos sintéticos, antivirales, hormonas, fármacos anticataratas, supresores de neovascularización, inmunosupresores, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la aldosa reductasa, antialérgicos, ansiolíticos, antipsicóticos, antibióticos, fármacos antitumorales, fármacos antihiperlipémicos, antitusivos-expectorantes, miorrelajantes, antiepilépticos, fármacos antiulcerosos, antidepresivos, cardiotónicos, fármacos antiarrítmicos, vasodilatadores, antihipertensivos-diuréticos, antidiabéticos, fármacos antituberculosis, antagonistas de narcóticos, fármacos para combatir enfermedades dermatológicas y fármacos de diagnóstico, entre los cuales se prefieren los fármacos antiinflamatorios esteroides, los antiflogísticos-analgésicos y los fármacos anticataratas. Los ejemplos de los fármacos antiinflamatorios esteroides incluyen: acetato de cortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, prednisolona, propionato de fluticasona, dexametasona, triamcinolona, loteprednol, fluorometolona, difluprednato, furoato de mometasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, valerato de diflucetolona, flucinonida, amcinonida, halcinonida, flucinolona acetona, triamcinolona acetona, pivalato de flumetasona y acetato de clobetasol, entre los cuales se prefiere la fluorometasona. Los ejemplos de antiflogísticos-analgésicos incluyen: alclofenac, alminoprofeno, indometacina, epirizol, oxaprozina, ketoprofeno, diclofenac sódico, diflunisal, naproxeno, piroxicam, fenbufeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, floctafenina, pentazocina, ácido metiacínico, ácido mefenámico, mefezolac, ácido salicílico, sulpirina, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, oximorfona y sus sales, entre los cuales se prefiere la indometacina. Los ejemplos de quimioterapéuticos incluyen los antimicrobianos de sulfonamida, tales como: salazosulfapiridina, sulfadimetoxina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfametopirazina y sulfamonometoxina; antimicrobianos sintéticos, tales como enoxacina, ofloxacina, cinoxacina, sparfloxacina, tiamfenicol, ácido nalidíxico, tosilito de tosufloxacina, norfloxucina, trihidrato de ácido

- 5 pipemídico, ácido piromídico, fleroxacina, revofloxacina; antivirales, tales como aciclovir, ganciclovir, didanosina, zidovudina, nevirapina, vidarabina, mesilato de nelfinavir y ritonavir; agentes antifúngicos, tales como itraconazol, ketoconazol, fluconazol, flucitosina, miconazol y pimaricina. Los ejemplos de hormonas incluyen: insulina zinc;
- 10 propionato de testosterona, benzoato de estradiol, metimazol y estriol. Los ejemplos de fármacos anticataratas incluyen: pirenoxina y N-(4-fluorofenilsulfonil)-L-valil-L-leucinal. Los ejemplos supresores de neovascularización incluyen: fumagilina y sus derivados. Los ejemplos de inmunosupresores incluyen ciclosporina, rapamicina y tacrolimus. Los
- 15 ejemplos de inhibidores de la proteasa incluyen: [L-3-trans-etoxicarboniloxisilano-2-carbonil]-L-leucina(3-metilbutil)-amida (E-64-d). Los ejemplos de inhibidores de la aldosa reductasa incluyen 5-(3-etoxi-4-pentiloxifenil)tiiazolidin-2,4-diona. Los ejemplos de antialérgicos incluyen: tranilast, fumarato de clemastina, mequitazina, difenhidramina,
- 20 clorfeniramina, tripelenamina, metdilazina, clemizol, difenilpiralina y metoxifenamina. Los ejemplos de ansiolíticos incluyen: diazepam, lorazepam y oxazepam. Los ejemplos de antipiscóticos incluyen clorpromazina, proclorperazina y trifluoperazina. Los ejemplos de antibióticos incluyen: gentamicina, dibekacina, kanendomicina, lividomicina, tobramicina, amikacina, fradiomicina, sisomicina, tetraciclina, oxitetraciclina, rolitetraciclina, doxicilina, ampicilina, piperacilina,
- 25 ticarcilina, cefalotina, defaloridina, cefotiam, cefotiam-hexetilo, cefsulodina, cefmenoxima, cefmetazol, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactam, tienamicina, sulfazecina, aztreonam y sus sales. Los ejemplos de fármacos antitumorales incluyen: 6-O-(N-cloroacetilcarbamoil)fumagilol, bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, daunorrubicina, adriamicina, neocarzinostatina, citosina arabinósido, fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-
- 30 fluorouracilo, picibanilo, lentinan, levamisol, bestatina, azimezona y glicirrina. Los ejemplos de fármacos antihiperlipémicos incluyen etiléster de ácido clofibrato y 2-cloro-3-[4-(2-metil-2-fenilpropoxi)propiónico [Chemical And Pharmaceutical Bulletin (Chem. Pharm. Bull.), 38, 2792-2796 (1990)]. Los ejemplos de antitusivos-expectorantes
- 35 incluyen: efedrina, metilefedrina, nescapina, codeína, dihidrocodeína, aloclamida, clorfedianol, picoperidamina, cloperastina, protokilol, isoproterenol, salbutamol, tetrabutalina y sus sales. Los ejemplos de miorelajantes incluyen: pridinol, tubocurarina y pancuronio. Los ejemplos de antiepilépticos incluyen: fentoína, etosuccimida, acetazolamida y clordiazepóxido. Los ejemplos de fármacos antiulcerosos incluyen: silicato de aluminio sintético, aldioxo, lansoprazol y
- 40 metoclopramida. Los ejemplos de antidepresivos incluyen: imipramina, clomipramina, noxiptilina y fenelzina. Los ejemplos de cardiotónicos incluyen: trans-n-oxocamfor, terefilol, aminofilina y etilefrina. Los ejemplos de fármacos antiarrítmicos incluyen: propranolol, alprenotol, bufetolol y oxprenolol. Los ejemplos de vasodilatadores incluyen, oxiefedrina, diltiazem, tolazolina, hexobendina y bametano. Los ejemplos de antihipertensivos-diuréticos incluyen:
- 45 bromuro de hexametonio, pentolinio, mecamilamina, ecarazina, clonidina, diltiazem y nifedipina. Los ejemplos de antidiabéticos incluyen: glimidina, glipzida, fenformina, buformina y metformina. Los ejemplos de fármacos antituberculosis incluyen: isoniazida, etambutol, ácido para-aminosalicílico. Los ejemplos de antagonistas de narcóticos
- 50 incluyen: levalorfán, nalorfina, naloxona y sus sales. Los ejemplos de fármacos para combatir enfermedades dermatológicas incluyen calamina y azufre. Los ejemplos de fármacos de diagnóstico incluyen el sulfato de bario.
- 55 Las concentraciones del fármaco apenas soluble en la presente invención pueden determinarse según el fármaco empleado, el propósito que se pretende darle y el modo de aplicación. Por ejemplo, la fluorometolona, un fármaco antiinflamatorio esteroide se puede preparar a una concentración variable entre 0,02 y 0,1 % p/v, cuando se usa en
- 60 forma de gotas oftálmicas del tipo suspensión, para la conjuntivitis alérgica. La indometacina, un antiflogístico-analgésico puede prepararse a una concentración de 0,1 a 1,0 % p/v, cuando se emplea en forma de gotas oftálmicas del tipo suspensión para la inflamación posoperatoria. La pirenoxina, un fármaco anticataratas, se puede preparar a una
- 65 concentración variable entre 0,001 y 0,01 % p/v, cuando se usa en forma de gotas oftálmicas del tipo suspensión, para un estadio incipiente de la catarata senil. Las gotas oftálmicas pueden aplicarse de 3 a 5 veces por día, de a 1-2 gotas por vez. En cuanto compete a la betametasona, un fármaco antiinflamatorio esteroide, cuando se inyecta por vía
- intravenosa en forma de inyección del tipo suspensión para la fiebre reumática, puede prepararse a una concentración de 0,4 a 2,0 % p/v y administrarse en una cantidad de aproximadamente 2-8 mg por vez y a intervalos de 3-6 horas, Cuando se usa en forma de preparación oral del tipo suspensión, para la artritis reumatoide, puede prepararse a una
- concentración de 0,01 a 0,05 % p/v y administrarse 1-4 veces por día, con una dosis diaria de 0,5 a 8 mg. También, cuando se usa en forma de una loción del tipo suspensión para el eczema alérgico, puede prepararse a una
- concentración de 0,06 a 0,12 % p/v y aplicarse de una a varias veces por día.
- En cuanto a la relación entre un fármaco apenas soluble y las concentraciones de polivinilpirrolidona y un compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble en la suspensión acuosa de la presente invención, pueden usarse la
- polivinilpirrolidona y un compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble según se desee, dentro de los intervalos de
- concentración que se han descrito en la presente con anterioridad, independientemente de qué fármaco apenas soluble
- se seleccione. Sus intervalos de concentración particularmente preferidos cuando se usan con un fármaco
- antiinflamatorio esteroide, por ejemplo, se definen por las concentraciones límite mínima y máxima de 0,1 % p/v y 10 %
- p/v, respectivamente, para la polivinilpirrolidona y por las concentraciones límite mínima y máxima de 0,05 % p/v y 1,0 %
- p/v, respectivamente, para el ácido alginico o las sales del mismo. Cuando se usa con un fármaco anticataratas, dichos
- intervalos se definen por las concentraciones límite mínima y máxima de 0,1 % p/v y 10 % p/v, respectivamente, para la
- polivinilpirrolidona y por las concentraciones límite mínima y máxima de 0,05 % p/v y 1,0 % p/v, respectivamente, para el
- ácido alginico o sus sales. Cuando se usa como un analgésico-antiflogístico es preferible que las concentraciones límite
- mínima y máxima de polivinilpirrolidona sean de 0,1 % p/v y 10 % p/v, respectivamente, y las concentraciones límite
- mínima y máxima de 0,2 % p/v y 1,0 % p/v, respectivamente.
- Además de un fármaco apenas soluble, polivinilpirrolidona y un compuesto aniónico macromolecular hidrosoluble, la
- suspensión acuosa de la presente invención puede contener, además, según se desee, por ejemplo, isotonicantes

(cloruro de sodio, cloruro de potasio, glicerol, manitol, sorbitol, ácido bórico, bórax, glucosa, propilenglicol, etc.), tampones (tampón fosfato, tampón acetato, tampón borato, tampón carbonato, tampón citrato, tampón tris, ácido glutámico, ácidoε -aminocaproico, acetato de sodio, ácido bórico, bórax, etc.), conservantes (clorobutanol, alcohol bencílico, deshidroacetato sódico, edetato de sodio, cloruro de benzaconio, cloruro de benzetonio, p-hidroxibenzoato de etilo, p-hidroxibenzoato de propilo, ácido bórico, bórax, etc.), agentes espesantes (hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicol, etc.), tensioactivos (polisorbato 80, aceite de ricino polioxietilen-hidrogenado, tiloxapol, monoestearato de polietilenglicol, éster de ácido graso de sacarosa, etc.), estabilizantes (sulfito de hidróxido sódico, tiosulfato de sodio, edetato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, ácido ascórbico, dibutil-hidroxitolueno, ácido bórico, bórax, etc.), astringentes tópicos (óxido de zinc, subgalato de bismuto, etc.), antiflogístico-analgésicos tópicos (d-canfor, dl-canfor, dl-mentol, etc.), estabilizantes de dispersión (bentonita, tragacanto, goma arábiga, gelatina, etc.), agentes para ajustar el pH (ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido fosfórico, ácido acético, etc.), agentes saborizantes (jarabe simple, lactosa, glucosa, miel, tintura amarga, etc.), agentes edulcorantes (fructosa, xilitol, sorbitol, jarabe simple, lactosa, etc.) y sustancias aromáticas (aceite de naranja, aceite de menta verde, aceite de limón, aceite de rosa, mentol, aceite de hierbabuena, etc.).

Pese que a la cantidad de estos aditivos puede determinarse dependiendo de los aditivos en sí que se elijan y del uso que se pretenda darles, los mismos se pueden incorporar en concentraciones tales que permitan cumplir con el fin de su adición. De esta manera, por ejemplo, por lo general puede incorporarse un isotonicante a una concentración variable entre 0,5 y 5,0 % p/v, para obtener presiones osmóticas de 229 a 343 mOs/kg·H₂O. De la misma manera, es posible incorporar un tampón a una concentración de 0,01 a 2,0 %p/v y un agente espesante, de 0,01 a 1,0 % p/v, un tensioactivo, de 0,01 a 10,0 % p/v y un estabilizante, de 0,001 a 1,0 % p/v. Se puede incorporar un agente para ajustar el pH a un valor variable entre 3 y 9, preferiblemente, de 4 a 8.

La excelente redispersabilidad de la suspensión acuosa de la presente invención permite su uso como medicamento (por ejemplo, fármacos para la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades), para un fármaco a utilizar tanto en medicina humana como veterinaria para otros mamíferos (por ejemplo, ratas, ratones, conejillo de Indias, monos, perros, bovinos, cerdos, etc.).

La suspensión acuosa de la presente invención puede usarse en forma de gotas oftálmicas, como una inyección, una preparación líquida oral, un linimento y una loción, entre las cuales se prefieren especialmente las gotas oftálmicas.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La presente invención se describe en mayor detalle a continuación, con referencia a los ejemplos de prueba y a los ejemplos de trabajo.

Ejemplo de prueba 1. Prueba de redispersabilidad

(Métodos de prueba)

Unas suspensiones de fluorometolona al 0,1 % p/v que contenían polivinilpirrolidona K25 y alginato de sodio, en diferentes concentraciones, se colocaron en recipientes de polipropileno y polietileno, se mantuvieron a una temperatura cercana a los 60 °C durante unas 18 horas y se examinaron en cuanto a su aspecto y redispersabilidad.

(Resultados de la prueba)

Los resultados de la prueba se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados de redispersabilidad de suspensiones de fluorometolona

		Alginato de sodio (% p/v)							
		0		0,1		0,3		0,5	
		PP	PE	PP	PE	PP	PE	PP	PE
PVP (% p/v)	0,1	x	x	-	-	-	-	-	-
	0,3	x	x	○	⊗	○	⊗	○	⊗
	0,5	x	x	○	⊗	○	⊗	○	⊗
	1,0	x	x	○	⊗	○	⊗	○	⊗

PVP: polivinilpirrolidona K25.

PP: recipientes de polipropileno.

PE: recipientes de polietileno.

En la tabla, X indica que las partículas de fluorometolona se adhirieron al recipiente y que no se redispersaron, aun después de haber sido sometidas a la rotación de más de 100 vueltas, a 40 rpm, en un rotor de mezcla variable VMR-5 (fabricado por IUCHISEIEIDO).

En la tabla, ○ indica que las partículas de fluorometolona se asentaron pero se redispersaron después de someterse a la rotación de 25-40 vueltas, a 40 rpm, en un rotor de mezcla variable VMR-5 (fabricado por IUCHISEIEIDO).

En la tabla, ⊗ indica que las partículas de fluorometolona se asentaron pero se redispersaron simplemente con solo invertir el recipiente.

En las suspensiones de fluorometolona a las que se añadió polivinilpirrolidona sola, se produjo agregación, y las partículas que se adhirieron al recipiente no se redispersaron. En la suspensión de fluorometolona a la que añadieron polivinilpirrolidona y alginato de sodio, las partículas no mostraron adhesión al recipiente y se redispersaron.

Ejemplo de prueba 2. Prueba de redispersabilidad

(Métodos de prueba)

Unas suspensiones de fluorometolona al 0,1 % p/v que contenían polivinilpirrolidona K25 y alginato de sodio, en diferentes concentraciones, se colocaron en recipientes de polipropileno. Después de almacenarlas durante unas 18 horas a una temperatura cercana a los 60 °C, los recipientes se invirtieron en forma reiterada, contándose la cantidad de veces que se invirtió, hasta que las partículas suspendidas se redispersaron y dejaron de adherirse al recipiente.

(Resultados de la prueba)

Los resultados se muestran en la tabla 2. Se observó una buena redispersión de la fluorometolona con 0,1 % p/v o más de polivinilpirrolidona (K25) y 0,05 % p/v o más de alginato de sodio. En contraposición, en las preparaciones que contenían 0,2 % p/v de alginato de sodio pero que no contenían polivinilpirrolidona (K25), la fluorometolona flotó en la superficie de la solución acuosa y no se obtuvo una suspensión homogénea. La fluorometolona flotante se agregó con el transcurrir del tiempo.

Los ejemplos 1 y 2 revelaron que al menos ciertas concentraciones de polivinilpirrolidona y alginato de sodio son esenciales para la presente invención.

Tabla 2. Resultados de la prueba de redispersabilidad de suspensiones de fluorometolona

		Alginato de sodio (% p/v)					
		0,01	0,03	0,05	0,075	0,1	0,2
PVP (% p/v)	0	-	-	-	-	-	X
	0,1	-	-	-	-	○ (diez veces)	-
	1,0	x	x	○ (tres veces)	○ (dos veces)	-	-
	2,0	-	-	-	-	○ (una vez)	-
	5,0	-	-	-	-	○ (una vez)	-
	10,0	-	-	-	-	○ (una vez)	-

PVP: polivinilpirrolidona K25.

En la tabla, x indica que las partículas de fluorometolona se adhirieron al recipiente y no se redispersaron.

En la tabla, ○ indica que las partículas de fluorometolona se redispersaron después de invertir el recipiente la cantidad de veces indicada entre paréntesis.

Ejemplo de prueba 3. Prueba de redispersabilidad

(Métodos de prueba)

A una suspensión de pirenoxina suspensión al 0,005 % p/v que contenía 1% p/v, de polivinilpirrolidona K30 se añadió alginato de sodio en diferentes concentraciones, y con las mezclas se llenaron unos recipientes de polipropileno y polietileno. Después del almacenamiento durante unas 18 horas a una temperatura cercana a los 60 °C, los recipientes se invirtieron reiteradamente y se contó la cantidad de veces que se invirtió el recipiente, hasta que las partículas suspendidas se redispersaron y dejaron de adherirse al recipiente.

Las fórmulas de la suspensión de pirenoxina se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Fórmulas de las suspensiones de pirenoxina

Números de fórmula	P-0	P-1	P-5
Pirenoxina	0,005 g	0,005 g	0,005 g
Polivinilpirrolidona K30	1,0 g	1,0 g	1,0 g
Alginato de sodio	-	0,1 g	0,5 g
Ácido clorhídrico	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
Hidróxido de sodio	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
Agua purificada	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
Recuento total	100 ml	100 ml	100 ml
pH	4,0	4,0	4,0

(Resultados de la prueba)

Los resultados se presentan en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados de redispersabilidad

	Números de fórmula		
	P-0	P-1	P-5
Recipientes de polipropileno	X	○ Tres veces	○ Una vez
Recipientes de polietileno	X	○ Dos veces	○ Una vez

En la tabla, x indica que las partículas de pirenoxina se adhirieron al recipiente y no se redispersaron.

En la tabla, ○ indica que las partículas de pirenoxina se redispersaron después de invertir el recipiente la cantidad de veces indicada entre paréntesis.

En la suspensión de pirenoxina a la que se le añadió polivinilpirrolidona (K30) sola se produjo agregación en alguno de los recipientes, y las partículas no se redispersaron, sino que quedaron adheridas a los recipientes. En la suspensión de pirenoxina a la cual se añadieron polivinilpirrolidona (K30) y alginato de sodio, las partículas no se adhirieron al recipiente y se redispersaron después de invertir el recipiente unas pocas veces.

Ejemplo de prueba 4. Prueba de redispersabilidad

(Método de prueba)

A una suspensión de indometacina al 0,5 % p/v que contenía 1,0% p/v, de polivinilpirrolidona K30 se añadió alginato de sodio en diferentes concentraciones, y con las mezclas se llenaron unos recipientes de polipropileno y polietileno. Después del almacenamiento durante unas 18 horas a una temperatura cercana a los 60 °C, los recipientes se invirtieron reiteradamente y se contó la cantidad de veces que se invirtió el recipiente, hasta que las partículas suspendidas se redispersaron y dejaron de adherirse al recipiente.

Las fórmulas de indometacina se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Fórmulas de las suspensiones de indometacina

Números de fórmula	I-0	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5
Indometacina	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g	0,5 g
Acetato de sodio	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g	0,1 g
Polivinilpirrolidona K30	1,0 g	1,0 g	1,0 g	1,0 g	1,0 g	1,0 g
Alginato de sodio	-	0,1 g	0,2 g	0,3 g	0,4 g	0,5 g
Ácido clorhídrico	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
Hidróxido de sodio	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
Agua purificada	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.	cant. suf.
Recuento total	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
pH	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0

(Resultados de la prueba)

Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de la prueba de redispersabilidad de las suspensiones de indometacina

	Números de fórmula					
	I-0	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5
Recipientes de polipropileno	X	Δ	○ (9 veces)	○ (5 veces)	○ (5 veces)	○ (5 veces)
Recipientes de polietileno	○ (10 veces)	○ (Tres veces)	-	-	-	○ (2 veces)

5 En la tabla, x indica que las partículas de indometacina se adhirieron a los recipientes y no se redispersaron.

En la tabla, ○ indica que las partículas de indometacina se redispersaron después de invertir el recipiente la cantidad de veces indicada entre paréntesis.

10 En la tabla, Δ indica que las partículas de indometacina se adhirieron a los recipientes en dos casos, en el experimento por triplicado, y que no se redispersaron, aunque sí se redispersaron en un caso después de invertir el recipiente 12 veces

15 Las suspensiones de indometacina denotaron dependencia al recipiente. Su redispersabilidad en los recipientes de polipropileno mejoró con el alginato de sodio, en concentraciones iguales o superiores a 0,2 % p/v. En los recipientes de polietileno, la redispersabilidad mejoró con la polivinilpirrolidona (K30) sola, pero mejoró todavía más con la polivinilpirrolidona (K30) y el alginato de sodio.

20 Los resultados anteriores revelaron que los fármacos apenas solubles pueden prepararse en forma de suspensiones de buena redispersabilidad, mediante la adición de polivinilpirrolidona y un compuesto macromolecular aniónico hidrosoluble.

Ejemplo 1

25 Gotas oftálmicas

20	Fluorometolona	0,1 g
	Dihidrato de fosfato de dihidrógeno sódico	0,1 g
	Cloruro de sodio	0,8 g
	Polivinilpirrolidona K25	0.5 g
	Alginato de sodio	0,2 g
25	Polisorbato 80	0,1 g
	Cloruro de benzalconio	0,005 g
	Hidróxido de sodio	cant. suf.
	Agua purificada	hasta 100 ml
	pH	7,0

30 Se añadieron fosfato de dihidrógeno de sodio, dihidrato, cloruro de sodio, polisorbato 80, polivinilpirrolidona K25, alginato de sodio y cloruro de benzalconio a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. El pH se ajustó a 7, con hidróxido de sodio. Luego se añadió fluorometolona y se suspendió de un modo homogéneo con un homogenizador. Mediante la adición de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvieron gotas oftálmicas del tipo suspensión que contenían fluorometolona.

Ejemplo 2

Gotas oftálmicas

20	Indometacina	0,5 g
	Acetato de sodio	0,1 g
	Cloruro de sodio	0,8 g
	Polivinilpirrolidona K30	1,0 g
	Alginato de sodio	0,5 g
	P-hidroxibenzoato de metilo	0,026 g
	P-hidroxibenzoato de propilo	0,014 g
	Ácido clorhídrico	cant. suf.
	Agua purificada	hasta 100 ml
	pH	5,0

5

Se añadieron acetato de sodio, cloruro de sodio, polivinilpirrolidona K30, alginato de sodio, p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Después se añadió indometacina y se suspendió de un modo homogéneo con un homogenizador. El pH se ajustó a 5, con ácido clorhídrico. Mediante la adición de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvieron gotas oftálmicas del tipo suspensión que contenían indometacina.

10

Ejemplo 3

Gotas oftálmicas

15

20	Pirenoxina	0,005 g
	Acetato de sodio	0,1 g
	Cloruro de sodio	0,8 g
	Polivinilpirrolidona K30	1,0 g
	Alginato de sodio	0,1 g
	Cloruro de benzalconio	0,005 g
	Ácido clorhídrico	cant. suf.
	Agua purificada	hasta 100 ml
	pH	4,0

Se añadieron acetato de sodio, cloruro de sodio, polivinilpirrolidona K30, alginato de sodio y cloruro de benzalconio a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Después se añadió pirenoxina y se suspendió de un modo homogéneo con un homogenizador. El pH se ajustó a 4, con ácido clorhídrico. Mediante la adición de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvieron gotas oftálmicas del tipo suspensión que contenían pirenoxina.

20

Ejemplo 4

Gotas nasales

20	Desametasona	0,1 g
	Cloruro de sodio	0,5 g
	Polivinilpirrolidona K25	1,0 g
	Alginato de sodio	0,2 g
	Ácido bórico	0,7 g
	Bórax	cant. suf.
	Edetato de sodio	0,0005 g
	Cloruro de benzalconio	0,0005 g
	Cloruro de sodio/ácido clorhídrico	cant. suf.
	Agua purificada	hasta 100 ml
	pH	7,0

5

Se añadieron cloruro de sodio, polivinilpirrolidona K25, alginato de sodio, ácido bórico, bórax, edetato de sodio y cloruro de benzalconio a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Después se añadió dexametasona y se suspendió de un modo homogéneo con un homogenizador. El pH se ajustó a 7, con hidróxido de sodio/ácido clorhídrico. Mediante la adición de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvieron gotas nasales del tipo suspensión que contenían dexametasona.

10

Ejemplo 5

Gotas óticas

15

20	Fradiomicina	1,0 g
	Ácido bórico	0,7 g
	Bórax	cant. suf.
	Cloruro de sodio	0,5 g
	Polivinilpirrolidona K30	0,5 g
	Carboximetilcelulosa sódica	0,1 g
	Agua purificada	hasta 100 ml
	pH	6,5

Se añadieron ácido bórico, cloruro de sodio, polivinilpirrolidona K30 y carboximetilcelulosa a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Después de disolver el bórax y ajustar el pH a 6,5, se añadió fradiomicina y se suspendió de un modo homogéneo con un homogenizador. Mediante la adición de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvieron gotas óticas del tipo suspensión que contenían fradiomicina.

20

Ejemplo 6

Inyección

25

20	Betametasona	0,8 g
	Polivinilpirrolidona K25	0,5 g
	Carboximetilcelulosa sódica	0,5 g
	Polisorbato 80	0,01 g
	Cloruro de benzalconio	0,02 g

Hidróxido de sodio/ácido clorhídrico	cant. suf.
Agua purificada	hasta 100 ml
pH	7,0

5 Se añadieron polivinilpirrolidona K25, carboximetilcelulosa sódica, polisorbato 80 y cloruro de benzalconio a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Se añadió betametasona y se suspendió de un modo homogéneo con un homogenizador. El pH se ajustó a 7, con hidróxido de sodio/ácido clorhídrico. Mediante la adición.de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvo una inyección del tipo suspensión que contenía betametasona.

Ejemplo 7

10 Inyección

20	Benzoato de estratdiol	0,1 g
	Polivinilpirrolidona K30	0,5 g
	Alginato de sodio	0,5 g
	P-hidroxibenzoato de etilo	0,05 g
	Hidróxido de sodio/ácido clorhídrico	cant. suf.
	Agua purificada	hasta 100 ml
	pH	6,5

15 Se añadieron polivinilpirrolidona K30, alginato de sodio y p-hidroxibenzoato de etilo a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Se añadió benzoato de estradiol y se suspendió de un modo homogéneo con un homogenizador. El pH se ajustó a 6,5, con hidróxido de sodio/ácido clorhídrico. Mediante la adición.de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvo una inyección del tipo suspensión que contenía benzoato de estradiol.

Ejemplo 8

20

Suspensión oral

20	Silicato de luminio sintético	5,0 g
	Óxido de aluminio	1,2 g
	Tintura amarga	2,0 ml
	Polivinilpirrolidona K30	1,0 g
	Alginato de sodio	0,2 g
	Jarabe simple	8,0 ml
	Agua purificada	hasta 100 ml

25 Se añadieron glicerol, polivinilpirrolidona K30, alginato de sodio y jarabe simple a una cantidad aproximada de 80 ml de agua purificada y se disolvieron. Después, se añadieron silicato de aluminio, óxido de aluminio y tintura amarga y se suspendieron de un modo homogéneo con un homogenizador. Mediante la adición.de agua purificada para alcanzar el volumen total de 100 ml, se obtuvo una suspensión oral que contenía silicato de aluminio sintético.

Ejemplo 9

30

Loción de calamina

20	Calamina	8,0 g
	Óxido de zinc	8,0 g
	Glicerol	2,0 ml

Polivinilpirrolidona K30	0,5 g
Carboximetilcelulosa	0,2 g
Bentonita	2,0 g
Agua purificada	40 ml
Agua de cal	hasta 100 ml

5 Se añadieron glicerol, polivinilpirrolidona K30 y carboximetilcelulosa a una cantidad de 40 ml de agua purificada y se disolvieron. Después, se añadieron calamina, óxido de zinc y bentonita y se suspendieron de un modo homogéneo con un homogenizador. Mediante la adición de agua de cal para alcanzar el volumen total de 100 ml y la rehomogenización, se obtuvo una loción de calamina.

Aplicabilidad industrial

10 La suspensión acuosa de la presente invención previene la agregación de las partículas del fármaco, la formación de macrocristales de las partículas suspendidas y la formación de partículas secundarias de las partículas depositadas y bloquea la adhesión y la adsorción en recipientes fabricados en plástico —tales como polipropileno o polietileno— y brinda una buena redispersabilidad. Por lo tanto, se puede usar como una buena suspensión acuosa en forma de gotas oftálmicas, de gotas nasales, de una inyección, de una preparación oral, de un linimento, de una loción, etc.

REIVINDICACIONES

1. Una suspensión acuosa que comprende un fármaco apenas soluble, polivinilpirrolidona y ácido algínico o una sal del mismo, en la cual las concentraciones límite mínima y máxima de polivinilpirrolidona son 0,1 % p/v y 10 % p/v, respectivamente, y las concentraciones límite mínima y máxima del ácido algínico o una sal del mismo son 0,05 % p/v y 0,5 % p/v, respectivamente.
2. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual la concentración de polivinilpirrolidona es de 0,1-5,0 % p/v y ácido algínico o una sal del mismo están comprendidos en una relación en peso variable entre 0,1-2,0 y la cantidad de polivinilpirrolidona:
3. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la cual el fármaco apenas soluble es al menos uno seleccionado entre los siguientes: fármacos antiinflamatorios esteroides, antiflogísticos-analgésicos, quimioterapéuticos, antimicrobianos sintéticos, antivirales, hormonas, fármacos anticataratas, supresores de neovascularización, inmunosupresores, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la aldosa reductasa, antialérgicos, ansiolíticos, antipsicóticos, antibióticos, fármacos antitumorales, fármacos antihiperlipémicos, antitusivos-expectorantes, miorelajantes, antiepilépticos, fármacos antiulcerosos, antidepresivos, cardiotónicos fármacos antiarítmicos, vasodilatadores, antihipertensivos-diuréticos, antidiabéticos, fármacos antituberculosis, antagonistas de narcóticos, fármacos para combatir enfermedades dermatológicas y fármacos de diagnóstico,
4. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el fármaco apenas soluble es un fármaco antiinflamatorio esteroide.
5. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 4, en la cual el fármaco antiinflamatorio esteroide es al menos uno seleccionado entre los siguientes: acetato de cortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, prednisona, propionato de fluticasona, dexametasona, triamcinolona, loteprednol, fluorometolona, difluprednato, furoato de mometasona, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, fluocinonida, amcinonida, halcinonida, fluocinolona acetonida, triamcinolona acetonida, pivalato de flumetasona y acetato de clobetasona.
6. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el fármaco apenas soluble es un fármaco anticataratas.
7. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 6, en la cual el fármaco anticataratas es pirenoxina o N-(4-fluorofenilsulfonil)-L-valil-L-leucinal.
8. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 3, en la cual el fármaco apenas soluble es un antiflogístico-analgésico.
9. La suspensión acuosa de acuerdo con la reivindicación 8, en la cual el antiflogístico-analgésico es al menos uno seleccionado entre los siguientes: alclofenac, alminoprofeno, indometacina, epirizol, oxaprozina, ketoprofeno, diclofenac sódico, diflunisal, naproxeno, piroxicam, fenbufeno, ácido flufenámico, flurbiprofeno, floctafenina, pentazocina, ácido metiacínico, ácido mefenámico, mefezolac, ácido salicílico, sulpirina, atropina, escopolamina, morfina, petidina, levorfanol, oximorfona y sus sales.
10. La suspensión acuosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de gotas oftálmicas.
11. La suspensión acuosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de gotas nasales.
12. La suspensión acuosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de gotas óticas.
13. La suspensión acuosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de una inyección.
14. La suspensión acuosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de una preparación oral.
15. La suspensión acuosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de un linimento.
16. La suspensión acuosa de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-9, en la cual la suspensión acuosa se encuentra en forma de una loción.

5 17. Un método para mejorar la redispersabilidad de una suspensión acuosa de un fármaco apenas soluble, que comprende la adición de polivinilpirrolidona y ácido algínico o una sal del mismo a la suspensión acuosa, en el cual las concentraciones mínima y máxima de polivinilpirrolidona son 0,1 % p/v y 10 % p/v respectivamente, y las concentraciones límite mínima y máxima del ácido algínico o una sal del mismo son 0,05 % p/v y 0,5 % p/v, respectivamente.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual la concentración de polivinilpirrolidona es de 0,1-5,0 % p/v y ácido algínico o una sal del mismo está contenido en una relación en peso de 0,1-2,0 a la cantidad de polivinilpirrolidona.