

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 28354 A1**  
(43) Date de publication : **01.12.2006**  
(51) Cl. internationale : **A61K 31/4178; A61K 31/439;  
A61K 31/265; A61K 45/06;  
A61P 1/12**

---

(21) N° Dépôt : **29256**  
(22) Date de Dépôt : **10.08.2006**  
(30) Données de Priorité : **12.02.2004 EP 04290384.9**  
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2005/000351 14.02.2005**  
(71) Demandeur(s) : **BIOPROJET, 30, Rue des Francs Bourgeois F-75003 Paris (FR)**  
(72) Inventeur(s) : **SCHWARTZ, Jean-Charles ; LECOMTE, Jeanne-Marie**  
(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

---

(54) Titre : **NOUVELLES COMBINAISONS D'UN AGENT ANTI-EMETIQUE ET D'UN INHIBITEUR DE L'ENKEPHALINASE**  
(57) Abrégé : **LA PRÉSENTE INVENTION CONCERNE DE NOUVELLES COMBINAISONS D'UN AGENT ANTIÉMÉTIQUE ET D'UN INHIBITEUR DE L'ENKÉPHALINASE, LES UTILISATIONS DESDITES COMBINAISONS PERMETTANT DE TRAITER DES DIARRHÉES ET/OU DES GASTRO-ENTÉRITES.**

**ABREGE DESCRIPTIF**

**Nouvelles combinaisons d'un agent anti-émétique  
et d'un inhibiteur de l'enképhalinase**

La présente invention concerne de nouvelles combinaisons d'un agent antiémétique et d'un inhibiteur de l'enképhalinase, les utilisations desdites combinaisons permettant de traiter des diarrhées et/ou des gastro-entérites..



NOUVELLE COMBINAISONS D'UN AGENT ANTI-EMETIQUE ET D'UN  
INHIBITEUR DE L'ENCEPHALINASE

La gastroentérite est une maladie d'origine infectieuse provoquée par une variété de  
5 bactéries, virus ou parasites.

Elle se manifeste essentiellement par des diarrhées (c'est-à-dire une hypersécrétion  
intestinale nette d'eau et d'électrolytes), des nausées, des vomissements et des douleurs  
abdominales. Parmi ces manifestations, celles conduisant à des pertes de fluide et  
d'électrolytes, c'est-à-dire les vomissements et les diarrhées, sont particulièrement  
10 dangereuses chez les jeunes enfants chez lesquels une déshydratation peut en résulter, qui est  
une manifestation mettant en danger la vie de l'enfant.

Pendant longtemps, cette maladie infectieuse a été guérie par l'utilisation d'opiacés  
(ou médicaments de type opiacé), l'agent anti-infectieux et de solution de réhydratation orale  
mais chacun de ces traitements souffre d'inconvénients. Ainsi, les opiacés ont tendance à  
15 stimuler l'infection bactériennes et les nausées, à induire un vomissement et une constipation  
réactive et à présenter une toxicité pour le SNC potentiel chez les nouveau-nés ; des anti-  
infectieux sont seulement actifs contre une petite fraction des agents de causalité, des  
solutions de réhydratation, bien qu'elles soient hautement recommandées chez les nouveau-  
nés, ne raccourcissent pas la durée de la maladie et ont tendance à augmenter les nausées et  
20 les vomissements. Parfois, des antagonistes de la dopamine ayant une action périphérique  
prédominante, par exemple la dompéridone ou le métoclopramide sont associés au traitement  
anti-diarrhéique afin d'empêcher les nausées et les vomissements mais de tels agents peuvent  
provoquer des symptômes extrapyramidaux. Plus récemment, on a effectué des expériences  
sur deux nouvelles classes de médicaments pour soulager les diverses manifestations de la

gastroentérite : enképhalinase, c'est-à-dire des inhibiteurs de la néprilysine (NEP), par exemple le racécadotril ou le dexécadotril, qui inhibent l'hypersécrétion intestinale de l'eau et des minéraux (analysé dans Lecomte, *Int. J. of Microbial Agents* 2000, 14, 81) et des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> qui empêchent les vomissements associés à la libération  
5 de sérotonine des voies gastro-intestinales qui interviennent dans la gastroentérite (Cubeddu et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997, 11, 189 ; Ramsook et al., *Ann. Emerg. Med.*, 2002, 39, 397 ; Reeves et al., *Pediatrics*, 2002, 109, e62).

Cependant, alors que chacune de ces deux places d'agents est capable d'empêcher certains symptômes de la gastroentérite, ils sont incapables de les empêcher dans leur totalité.

10 Par conséquent, les inhibiteurs de NEP n'empêchent pas les nausées et les vomissements qui peuvent se traduire par des pertes de médicaments et d'hydroélectrolytes et limiter l'acceptation du traitement. D'un autre côté, les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> ne sont actuellement pas approuvés dans la gastroentérite malgré leur efficacité anti-émétique  
15 comme il n'a pas été rapporté qu'ils limitaient les pertes hydroélectrolytiques par celles diarrhéiques et on a montré que l'un de ces agents, l'ondansétron soit échouait à affecter les diarrhées (Reeves et al., op. cit.) soit augmentait encore sa durée (Ramshook et al., op. cit.). En fait, la diarrhée a même été décrite comme un effet secondaire résultant du traitement de la gastroentérite par l'ondansétron (Cubeddu et al., *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1997, 11 (1), 18 (-191)).

20 Ainsi, il y a eu un préjudice contre les antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> chez les patients souffrant de diarrhées tels que les patients ayant une gastroentérite. Par conséquent, l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> en combinaison avec un inhibiteur de NEP n'a ni été décrite ni été suggéré ni même envisagé.

25 Les présents inventeurs ont trouvé de manière inattendue qu'une telle combinaison améliorerait grandement le traitement de la gastroentérite.

30 Plus précisément, on a trouvé que l'association d'un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, tel que l'ondansétron ou le granisétron et un inhibiteur de l'enképhalinase, tel que le racécadotril ou le dexécadotril, réalise une synergie inattendue. Par conséquent, ladite combinaison permet de supprimer les manifestations principales ou toutes les manifestations d'une gastroentérite aigue.

Bien que cela soit lié à aucune théorie, les avantages non attendus suivants de la combinaison de la présente invention ont été identifiés par les présents inventeurs :

1) Les combinaisons de l'invention présentent une activité pour un spectre de germe plus large et un pic des mécanismes complémentaires.

5 Une hypersécrétion hydroélectrolytique intestinale nette est partiellement inhibée par deux types d'agents : cet effet implique des mécanismes nerveux distincts, par exemple permet une synergie quand les deux sont utilisés ensemble.

De même, la sérotonine, par ses récepteurs 5-HT<sub>3</sub>, exerce un effet prosécrétoire alors que les encéphalines (quand elles sont protégées contre la dégradation par des inhibiteurs de l'enképhalinase) exercent un effet opposé par leur récepteur delta (Shook et al., *J. P. E. T.* 10 1989, 249, 83).

En outre, l'activité anti-sécrétoire intestinale des deux classes d'agents est déclenchée différemment contre les germes de causalité sans doute divers en conséquence des voies nerveuses différentes impliquées dans leur action prosécrétoire. Ainsi, l'ondansétron empêche 15 l'hypersécrétion déclenchée par Salmonella mais pas les toxines du choléra ou d'*E. coli* (Grodahl et al., *J. Med. Microbiol.* 1998, 47, 151 ; Rolfe et al., *J. Physiol.* 1992, 446, 1078) alors que les inhibiteurs de l'enképhalinase, par exemple racécadotril ou dexécadotril sont actifs contre les toxines du choléra et de *E. coli* (Primi et al., *Dig. Dis. Sci.* 1986, 31, 172 ; Banks, Bose, Farthing, *The effects of enkephalinase inhibitor racecadotril on enterotoxin-* 20 *induced intestinal secretion in rat. Submitted*).

Les inhibiteurs de l'enképhalinase exercent à faible dose (par exemple dexécadotril 0,1 mg/kg) une activité anti-diarrhéique, tels qu'évalués dans divers modèles expérimentaux, tels que des diarrhées induites par de l'huile de ricin et L. P. S. de Typhimurium. De manière inattendue, la combinaison selon l'invention par exemple, l'association de dexécadotril 25 0,1 mg/kg avec ondansétron 1 mg/kg), rend l'activité anti-diarrhéique très puissante ( $p < 0,01$ ) et empêche complètement la diarrhée.

Une gastroentérite aigue implique souvent plusieurs germes et, dans tous les cas, le traitement doit être commencé avant tout diagnostique microbiologique. Ainsi, la combinaison de la présente invention fait qu'il est possible d'associer systématiquement deux 30 médicaments avec une activité antisécrétoire déclenchée contre différents germes et par des mécanismes différents.

2) Les combinaisons de l'invention permettent l'inhibition de manifestations majeures de la gastroentérite.

Les vomissements, une manifestation cardinale de la gastroentérite, en particulier chez les enfants, sont significativement réduits par les antagonistes de 5-HT<sub>3</sub> tel que montré dans le cas de l'ondansétron (Cubeddu et al, op. cit.; Reeves et al., op. cit.) bien que les diarrhées ne soient pas affectées significativement soit même accrues.

Par contraste, divers essais cliniques ont montré que les inhibiteurs de l'enképhalinase ne produisent pas cette manifestation malgré leur efficacité anti-diarrhéique (analysé chez Lecomte, op. cit.).

De manière inattendue, cependant, les inventeurs ont trouvé que la combinaison d'un inhibiteur de l'enképhalinase avec un antagoniste de 5-HT<sub>3</sub> rendait l'effet anti-émétique d'un antagoniste de 5-HT<sub>3</sub> puissant. En particulier, les inventeurs ont démontré que le dexécadotril à faible dose (0,1 mg/kg p.o.) rend l'effet anti-émétique de l'ondansétron (1 mg/kg) puissant chez un modèle animal classique de vomissement, c'est-à-dire des vomissements induits par cisplatine chez le furet. Les combinaisons de la présente invention permettent donc une association systématique des deux classes d'agent pour bloquer les deux manifestations principales de la maladie et empêcher des pertes hydroélectrolytiques intervenant aux deux extrémités des voies gastro-intestinales.

3) Les combinaisons de l'invention optimisent grandement l'administration d'inhibiteurs de l'enképhalinase administrés seuls.

L'administration d'une combinaison de la présente invention comprenant un agent anti-émétique conjointement avec un inhibiteur de l'enképhalinase stimule la biodisponibilité de ce dernier en empêchant son expulsion par vomissement. L'association de racécadotril avec des solutions de réhydratation orales est une stratégie thérapeutique bénéfique prouvée dans la gastroentérite (Lecomte, op. cit.) mais l'administration de ces solutions a tendance à stimuler le vomissement, mais en réduisant l'efficacité du traitement et conduit parfois à une hospitalisation et à une réhydratation intraveineuse (Inserman et Lemg, *Can. Fam. Physician* 1993, 39, 2129). Par conséquent, l'administration d'une combinaison de la présente invention fournit un effet synergique et facilite l'administration de solutions de réhydratations orales en plus des inhibiteurs de l'enképhalinase.

4) Les combinaisons de l'invention améliorent de manière significative l'action des inhibiteurs de l'enképhalinase administrée seule.

Le transit au travers du côlon humain est retardé par l'administration d'antagonistes de 5-HT<sub>3</sub> (Gore et al., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1990, 4, 139). Les inhibiteurs de l'enképhalinase ne font pas retardés le transit iléo-caecal (Bergmann et al. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1992, 6, 305). Cependant, les auteurs de la présente invention ont trouvé que le racécadotril et, dans une moindre mesure, le dexécadotril, ont tendance à accélérer le transit dans le côlon chez les rongeurs. Cet effet est bloqué par la co-administration d'ondansétron. Comme le transit est déjà fortement accéléré dans une gastroentérite, les combinaisons de la présente invention permettent à l'activité de co-absorption anti-sécrétoire des inhibiteurs de l'enképhalinase d'être exercées pendant un temps plus long sur le contenu de la lumière intestinale aqueux, ce qui se traduit par un effet anti-diarrhéique synergique.

5) Les combinaisons de l'invention présentent un effet synergique contre la douleur abdominale.

La douleur abdominale est une manifestation générale de la gastroentérite. Elle est diminuée de manière significative par le traitement avec des inhibiteurs de l'enképhalinase tel que racécadotril (Lecomte, op. cit.). Ce médicament exerce un effet anti-nociceptif partiel par protection des peptides opioïdes endogènes chez le modèle du rongeur des crampes abdominales (Lecomte et al., *J. P. E. T.* 1986, 237, 937). Sur le même modèle du rongeur, les antagonistes de 5-HT<sub>3</sub> empêchent également partiellement les manifestations de douleurs viscérales par un mécanisme nerveux évidemment différent (Veevanpanyulu et al., *Pharm. Pharmacol. Communic.* 2000, 6, 513).

Les combinaisons de l'invention impliquent une synergie contre la douleur abdominale comme les auteurs de la présente invention l'ont découvert en utilisant un modèle classique de douleur abdominale chez les rongeurs (Morteau et al., *Gastroenterology*, 1993, 104, 47). Les rats ont été prétraités avec de l'acide trinitrobenzènesulfonique pour induire une inflammation intestinale et une sensibilité à la douleur, tel qu'évalué par l'évaluation des crampes abdominales déclenchées par une distension rectale. Les antagonistes de 5-HT<sub>3</sub> (en particulier ondansétron) et les inhibiteurs de l'enképhalinase (en particulier racecadotril ou dexécadotril) empêchent partiellement ces manifestations de douleur quand ils sont administrés seuls mais les empêchent complètement quand les deux classes de composés sont combinées.

Par conséquent, il existe une synergie claire en ce qui concerne la douleur viscérale, un symptôme majeur dans la gastroentérite.

6) Les combinaisons de l'invention présentent une pharmacocinétique optimisée.

5 Les données de pharmacocinétique et de métabolisme du médicament des inhibiteurs de l'enképhalinase, tels que racécadotril (ou dexécadotril) et des antagonistes des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> tels que ondansétron semblent compatibles avec une co-administration des deux classes de médicament.

Habituellement, racecadotril présente une demi-vie plasmatique  $\cong$  3 heures et il est  
10 administré trois fois par jour.

Habituellement, ondansétron (et granisétron) présentent une demi-vie plasmatique  $\sim$  3 heures et il est également administré trois fois par jour.

Par conséquent, selon un aspect préféré de l'invention, les combinaisons de l'invention sont administrées sous la même forme posologique (capsule, comprimé, poudre, etc.).

15 Le métabolisme des inhibiteurs des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> tels que ondansétron (ou granisétron) implique une oxydation par divers sous-types du cytochrome P 450 alors que les inventeurs ont trouvé que les inhibiteurs de l'enképhalinase tel que racécadotril (et dexécadotril) et leurs métabolites actifs n'interagissent pas de manière significative avec les sous-types du cytochrome P 450 et leur métabolisme intervient principalement par S-  
20 méthylation. Ainsi, ceci se traduit par l'interaction métabolique limitée des deux classes de médicaments présentes dans les combinaisons de l'invention.

7) Les inventeurs ont trouvé que les combinaisons de la présente invention sont bien tolérées et les données sur les animaux indiquent que leur association est non toxique.

25 Ainsi, selon un premier objet, la présente invention fournit des combinaisons d'un agent anti-émétique avec un inhibiteur de l'enképhalinase. Selon un aspect préféré, ledit agent anti-émétique est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Selon un aspect encore préféré, ledit antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> est choisi dans la liste consistant en ondansétron ou granisétron.

30 Selon un autre aspect préféré, ledit inhibiteur de l'enképhalinase est choisi dans la liste consistant en racécadotril ou dexécadotril.



Selon un second objet, la présente invention fournit une composition pharmaceutique comprenant une combinaison selon la présente invention telle que discutée ci-dessus, avec un véhicule ou un excipient acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

5 Selon un aspect préféré, ladite composition pharmaceutique est pour une administration simultanée, séparée et successive de ces ingrédients actifs.

Selon un aspect encore préféré, ladite composition pharmaceutique est appropriée pour une administration orale.

Selon un aspect avantageux, les combinaisons préférées sont celles qui présentent un effet synergique.

10 Selon un autre aspect préféré, ladite composition pharmaceutique est sous la forme de comprimés, dragées, poudres élixirs, sirops préparations liquides, y compris des suspensions pulvérisations, pastilles, émulsions, solutions, granules, capsules, de manière davantage préférée des comprimés, capsules ou poudre granulée.

15 Selon un autre aspect préféré, la composition pharmaceutique de l'invention comprend entre 50 et 100 mg dudit inhibiteur de l'enképhalinase par unité posologique pour adulte et des doses correspondantes pour les enfants ou les bébés selon leur poids corporel.

Selon un autre aspect préféré, ladite composition pharmaceutique comprend entre 1 et 8 mg d'un antagoniste d 5-HT<sub>3</sub> par unité posologique pour les adultes et des doses correspondantes selon le poids corporel pour les enfants et les bébés.

20 Selon un aspect encore préféré, ladite composition comprend entre 2 et 8 mg d'ondansétron par unité posologique pour les adultes et des doses correspondantes selon le poids corporel pour des enfants et des bébés.

Selon encore un autre aspect préféré, la composition pharmaceutique de l'invention comprend entre 1 et 4 mg de granisétron par unité posologique.

25 Selon un aspect encore préféré, ladite composition pharmaceutique comprend la combinaison de l'invention dans la même unité posologique.

Selon un autre objet, la présente invention fournit l'utilisation de la combinaison de l'invention dans la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention pour le traitement d'une gastroentérite aigue.

30 Selon un aspect préféré, la présente invention fournit l'utilisation de la combinaison de l'invention dans la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'invention pour le traitement d'une diarrhée aigue associée à des vomissements.

Selon un aspect encore préféré, ladite diarrhée est une diarrhée induite par chimiothérapie, une diarrhée carcinoïde, une diarrhée des voyageurs, une diarrhée provoquée par diverses bactéries, virus ou parasites chez les adultes, les enfants ou les bébés.

5 Selon un autre aspect préféré, ledit traitement comprend une administration orale, de préférence 2 à 4 fois par jour.

Selon un objet particulièrement avantageux, la présente invention fournit des combinaisons de racécadotril et ondansétron.

10 Selon un autre objet avantageux, la présente invention fournit les compositions pharmaceutiques comprenant racécadotril et ondansétron, de préférence pour une administration simultanée, séparée ou successive.

Selon encore un autre objet avantageux, la présente invention fournit l'utilisation de racécadotril et ondansétron pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour traiter une gastroentérite aiguë ou une diarrhée associée à des vomissements.


15 Selon un objet particulièrement avantageux, la présente invention fournit des combinaisons de dexécadotril et ondansétron.

Selon un autre objet avantageux, la présente invention fournit des compositions pharmaceutiques comprenant dexécadotril et ondansétron, de préférence pour une administration simultanée, séparée ou successive.

20 Selon encore un autre objet avantageux, la présente invention fournit l'utilisation de dexécadotril et ondansétron pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour traiter une gastroentérite aiguë ou une diarrhée associée à des vomissements.

Les modes de réalisation préférés discutés ci-dessus et/ou ci-dessous doivent être compris sur une base séparée ou en combinaison avec un autre.

25 Selon la présente invention, une composition pharmaceutique signifie une composition comprenant un ou plusieurs ingrédients actifs tel que discuté ci-dessus et au moins un composant choisi dans le groupe comprenant des supports, diluants, adjuvants, excipients ou véhicules, tels que des agents conservateurs, charges, agents délitants, agents mouillants, agents émulsifiants, agents de suspension, agents édulcorants, agents aromatisants, agents parfumants, agents antibactériens, agents anti-fongiques, agents  
30 lubrifiants et agents de dispersion acceptables d'un point de vue pharmaceutique, selon la nature du mode d'administration et les formes posologique. Les exemples d'agents de suspensions comprennent des alcools d'isostéaryle éthoxylés, des esters de sorbitan et de sorbitol polyoxyéthylénés, de la cellulose microcristalline, du métahydroxyde d'aluminium,



de la bentonite, de l'agar-agar et de la gomme adragante ou des mélanges de ces substances. La prévention de l'action des microorganismes peut être garantie par divers agents antibactériens et antifongiques, par exemple, des parabènes, du chlorobutanol, du phénol, de l'acide sorbique et analogues. Il peut également être souhaitable d'inclure des agents  
5 isotoniques, par exemple, des sucres, du chlorure de sodium et analogues. L'absorption prolongée de la forme pharmaceutique injectable peut être amenée par l'utilisation d'agents retardant l'absorption, par exemple, le monostéarate d'aluminium et la gélatine. Des exemples de supports, diluants, savons ou véhicules appropriés comprennent l'eau, l'éthanol, des polyols, des mélanges appropriés de ceux-ci, des huiles végétales (telles que l'huile d'olive)  
10 et des esters organiques injectables tels que l'oléate d'éthyle. Les exemples d'excipients comprennent le lactose, le sucre du lait, le citrate de sodium, le carbonate de calcium, le phosphate dicalcique. Des exemples d'agents délitants comprennent l'amidon, des acides algéniques et certains silicates complexes. Des exemples de lubrifiants comprennent le stéarate de magnésium, le laurylsulfate de sodium, le talc, tout comme les  
15 polyéthylèneglycols de poids moléculaire élevé.

"Acceptable d'un point de vue pharmaceutique" signifie qu'il est, dans l'étendue d'un jugement sain, approprié pour une utilisation en contact avec les cellules des humains et des animaux inférieurs sans toxicité, irritation, réponse allergique excessive et analogues et il est  
20 proportionné avec un rapport bénéfice/risque raisonnable.

Une posologie représentative des compositions pharmaceutiques de l'invention comprend, par exemple, des comprimés, dragées, poudres, élixirs, sirops, préparations liquides, comprenant des suspensions, pulvérisations, produits pour inhalation, pastilles  
25 émulsions, solutions, granules, capsules et suppositoires, tout comme des préparations liquides pour des injections, comprenant des préparations liposomales, comprimés, dragées, poudres, élixirs, sirops, préparations liquides, comprenant des suspensions, pulvérisations, pastilles, émulsions, solutions, granules, capsules, de manière davantage préférée des comprimés, capsules ou poudre granulée. Les techniques et formulations peuvent en général  
30 être trouvées dans *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, dernière édition.

Les formulations préférées comprennent des comprimés, dragées, poudres, élixirs, sirops, préparations liquides comprenant des suspensions, pulvérisations, produits pour

inhalations, pastilles, émulsions, solutions, granules, capsules, de manière davantage préférée des comprimés, capsules ou une poudre granulée.

Le choix du véhicule et de la teneur en substance active dans le véhicule sont en général déterminés selon la solubilité des propriétés chimiques du composé actif, le mode  
5 particulier d'administration et les précautions à observer dans la pratique pharmaceutique. Par exemple, les excipients tels que le lactose, citrate de sodium, carbonate de calcium, phosphate dicalcique et les agents délitants tels que l'amidon, les acides algéniques et certains silicates complexes combinés avec des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, le laurylsulfate de sodium et le talc peuvent être utilisés pour préparer des comprimés. Pour  
10 préparer une capsule, il est avantageux d'utiliser du lactose et des polyéthylèneglycols de poids moléculaire élevé. Quand on utilise des suspensions aqueuses, elles peuvent contenir des agents émulsifiants ou des agents qui facilitent la suspension. Les diluants tels que le saccharose, l'éthanol, le polyéthylèneglycol, le propylèneglycol, le glycérol et le chloroforme ou des mélanges de ceux-ci peuvent également être utilisés.

15 Les formulations pédiatriques, par exemple, des poudres, poudres granulées, sirops ou suspensions pourraient être préparés en utilisant le saccharose en tant que diluant, des adjuvants et des agents masquant le goût appropriés.

Des compositions solides peuvent également être employées en tant que charge dans des capsules de gélatine grand prix dures et molles en utilisant des excipients tels que le  
20 lactose ou le sucre du lait, tout comme les polyéthylèneglycols de poids moléculaire élevé et analogues.

Les compositions pharmaceutiques peuvent être administrées dans une formulation appropriée pour les humains et les animaux par une administration topique ou systémique,  
25 comprenant une administration orale, par inhalation, rectale, nasale, buccale, sublinguale, parentérale (y compris sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse). On comprendra sans peine que la voie préférée peut varier, par exemple, selon l'état du receveur.

De préférence, les compositions pharmaceutiques de l'invention sont appropriées pour une administration orale à des adultes, des enfants et des bébés.

30 Selon la présente invention, une composition pharmaceutique appropriée pour une administration orale signifie une composition pharmaceutique qui est sous une forme appropriée pour être administrée par voie orale à un patient. La composition peut être présentée en tant qu'unité individuelle telle que des capsules, cachets ou comprimés

contenant chacune une quantité prédéterminée de l'ingrédient actif ; en tant que poudre ou granules, en tant que solution ou suspension dans un liquide aqueux ou un liquide non aqueux ; ou en tant qu'émulsion liquide huile dans l'eau ou émulsion liquide eau dans l'huile. L'ingrédient actif peut également être présenté en tant qu'embole, électuaire ou pâte.

5 Les compositions peuvent être préparées sous forme posologique unitaire par l'un quelconque des procédés bien connus dans le métier de la pharmacie. De tels procédés comprennent l'étape consistant à amener en association l'ingrédient actif avec le support qui est constitué d'un ou plusieurs ingrédients accessoire. En général, les compositions sont préparées en amenant de manière uniforme et étroite en association l'ingrédient actif avec les  
10 supports liquides ou des supports solides finement divisés ou les deux et, quand c'est nécessaire, en mettant le produit sous forme.

Un comprimé peut être constitué par compression ou moulage, éventuellement avec un ou plusieurs ingrédients accessoires. Les comprimés peuvent être préparés par compression dans une machine appropriée de l'ingrédient actif sous une forme non agglomérante telle qu'une poudre ou des granules, il peut être mélangé avec un liant,  
15 lubrifiant, diluant inerte, conservateur, agent tensioactif ou agent de dispersion. Les comprimés moulés peuvent être constitués par moulage dans une machine appropriée d'un mélange des composés en poudre humidifiés avec un diluant liquide inerte. Les comprimés peuvent éventuellement être revêtus ou être sécables et peuvent être formulés de manière à  
20 qu'ils fournissent une libération retardée ou contrôlée de l'ingrédient actif à l'intérieur.

Des sels d'addition d'acide sont formés avec les ingrédients actifs de l'invention dans lesquels une fonction basique telle qu'un groupe amino, alkylamino ou dialkylamino est présente. Les sels d'addition d'acide acceptables d'un point de vue pharmaceutique, c'est-à-  
25 dire non toxiques, sont préférés. Les sels choisis sont choisis de manière optimale pour qu'ils soient compatibles avec les véhicules pharmaceutiques habituels et adaptés pour une administration orale ou parentérale. Les sels d'addition d'acide et composés utiles selon la présente invention peuvent être préparés par réaction de la base libre avec l'acide approprié, par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les sels d'addition d'acide  
30 des composés utiles selon la présente invention peuvent être préparés soit par dissolution de la base libre dans de l'eau ou une solution d'alcool aqueuse ou d'autres solvants appropriés contenant l'acide approprié et l'isolation du sel par évaporation de la solution, soit par réaction de la base libre et de l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare

directement ou peut être obtenu par concentration de la solution. Certains acides appropriés pour une utilisation dans la préparation de tels sels sont l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique, divers acides carboxyliques et sulfoniques et organiques tels que l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide propionique, l'acide succinique l'acide benzoïque, l'acide tartrique, l'acide fumarique, l'acide mandélique, l'acide ascorbique, l'acide malique, l'acide méthanesulfonique, l'acide toluènesulfonique, des acides gras, l'adipate, l'alginate, l'ascorbate, l'aspartate, le benzènesulfonate, le benzoate, le cyclopentanepropionate, le digluconate, le dodécylsulfate, le bisulfate, le butyrate, le lactate, le laurate, le laurylsulfate, le malate, l'hydroiodure, le 2-hydroxy-éthanesulfonate, le glycérophosphate, le picrate, le pivalate, le pamoate, le pectinate, le persulfate, le 3-phénylpropionate, le thiocyanate, le 2-naphtalène-sulfonate, l'undécanoate, le nicotinate, l'hémisulfate, l'heptonate, l'hexanoate, le sulfonate de camphre et d'autres.

Les sels d'addition d'acide des ingrédients actifs de l'invention peuvent être générés à partir des sels par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition d'acide par traitement avec un alcalin, par exemple une solution de bicarbonate de sodium aqueuse ou une solution d'ammoniaque aqueuse.

Les ingrédients actifs de l'invention peuvent être régénérés à partir de leurs sels d'addition de base par application ou adaptation de procédés connus. Par exemple, des composés parents utiles selon l'invention peuvent être régénérés de leurs sels d'addition de base par traitement avec un acide, par exemple, l'acide chlorhydrique.

Les sels d'addition de base peuvent être formés quand le composé utile selon l'invention contient un groupe carboxy, ou un bioisotère suffisamment acide. Les bases qui peuvent être utilisées pour préparer les sels d'addition d'acide comprennent de préférence celles qui produisent, quand elles sont combinées avec l'acide libre, des sels acceptables d'un point de vue pharmaceutique, c'est-à-dire des sels dont les cations sont non toxiques pour le patient dans des doses pharmaceutiques des sels, de sorte que les effets inhibiteurs bénéfiques inhérents à la base libre ne soient pas viciés par des effets secondaires attribuables aux cations. Les sels acceptables d'un point de vue pharmaceutique, comprenant ceux dérivés de sels de métal alcalin et alcalinoterreux, dans l'étendue de l'invention, comprennent ceux

dérivés des bases suivantes : hydrure de sodium, hydroxyde de sodium, hydroxyde de potassium, hydroxyde de calcium, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de lithium, hydroxyde de magnésium, hydroxyde de zinc, ammoniacque, éthylènediamine, N-méthyl-glucamine, lysine arginine, ornithine, choline, N,N'-dibenzyléthylènediamine, chloroprocaine  
5 diéthanolamine, procaine, N-benzylphénéthylamine, diéthylamine, pipérazine, tris(hydroxyméthyl)-aminométhane, hydroxyde de tétraméthylammonium et analogues.

Les ingrédients actifs de l'invention peuvent être préparés de manière pratique ou formés au cours du processus de l'invention en tant que solvants (par exemple hydrates). Les  
10 hydrates des ingrédients actifs de la présente invention peuvent être préparés de manière pratique par recristallisation d'un mélange solvant aqueux/organique, en utilisant des solvants organiques tels que le dioxane, le tétrahydrofurane ou le méthanol.

Selon la présente invention, "synergique" se réfère à la capacité de la combinaison des ingrédients actifs de la présente invention à atteindre un effet qui n'est pas exercé par l'un  
15 quelconque des ingrédients actifs de lui-même, ou à améliorer l'effet obtenu avec chacun des ingrédients actifs de lui-même ou l'effet ajouté de chaque ingrédient actif.

De manière davantage préférée, "synergique" se réfère à la capacité de la combinaison de la présente invention à atteindre un effet supérieur à l'effet ajouté de chaque ingrédient actif.

20 L'effet comprend une activité biologique, une pharmacodynamique avantageuse ou des propriétés avantageuses, ou des réductions des effets secondaires.

L'exemple suivant est donné en tant qu'aspect représentatif et non limitatif de l'invention.

25

Exemple : Activité *in vivo* des combinaisons de l'invention.

L'activité incroyable des combinaisons de l'invention a été prouvée sur un modèle animal de diarrhée expérimentale. Une combinaison de l'invention a été évaluée sur des  
30 diarrhées induites par de l'huile de ricin chez les rats, selon Niemegeers et al. (*Armeim.-Forsch. (Drug Res)*, 1974, 24 N°10).

Des rats ont reçu de l'ondansétron (0,1 mg/kg, p.o.) et du racécadotril (40 mg/kg, p. o.) administrés conjointement. Cette combinaison a déclenché un effet anti-diarrhéique pratiquement complet pendant 6 à 7 h.

5 En tant qu'exemples comparatifs, on a également administré l'ondansétron et le racécadotril seuls aux mêmes posologies.

On a trouvé que l'ondansétron (0,1 mg/kg, p. o.) était inactif sur ce modèle quand il était administré seul.

10 Le racécadotril (40 mg/kg, p. o.) administré seul a induit une protection partielle pendant 4 h sur ce modèle.

En outre, on a également trouvé que l'ondansétron à 1 mg/kg était inactif sur ce modèle mais, quand il est associé à 0,1 mg/kg de dexécadotril, il a complètement empêché l'apparition de diarrhées sur ce modèle (alors que le dexécadotril seul était seulement partiellement inactif).

15 Par conséquent, la combinaison des deux classes d'agents actifs a déclenché une activité clairement supérieure à l'activité ajoutée de chaque agent actif administré seul. Les combinaisons de l'invention présentent ainsi un effet synergique.



REVENDEICATIONS

1. Combinaisons d'un agent anti-émétique avec un inhibiteur d'une enképhalinase.
- 5 2. Combinaison selon la revendication 1, dans laquelle ledit agent anti-émétique est un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>.
3. Combinaison selon la revendication 2, dans laquelle ledit antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> est choisi dans le groupe consistant en ondansétron et granisétron.
4. Combinaison selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans  
10 laquelle ledit inhibiteur de l'enképhalinase est choisi dans le groupe consistant en racécadotril et dexécadotril.
5. Composition pharmaceutique comprenant la combinaison selon l'une quelconque des revendications précédentes, et un véhicule ou excipient acceptable d'un point de vue pharmaceutique.
- 15 6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, dans laquelle ladite composition pharmaceutique est pour une administration simultanée, séparée ou successive dudit inhibiteur de l'enképhalinase et dudit agent anti-émétique.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 ou 6, pour laquelle ladite composition pharmaceutique est appropriée pour une administration orale.
- 20 8. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, pour laquelle ladite composition pharmaceutique est sous la forme de comprimés, capsules, ou poudre granulée.
9. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, pour laquelle ladite composition pharmaceutique de l'invention comprend entre 50 et 100 mg  
25 dudit inhibiteur de l'enképhalinase par unité posologique pour des adultes et des doses correspondantes selon le poids corporel pour les enfants et les bébés.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, pour laquelle ladite composition pharmaceutique comprend entre 1 et 8 mg d'un antagoniste des 5-HT<sub>3</sub> par unité posologique pour les adultes et des doses correspondantes selon le poids  
30 corporel pour les enfants et les bébés.
11. Produit pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 10 dans lequel ladite composition pharmaceutique comprend entre 2 et 8 mg d'ondansétron par unité

posologique pour les adultes et des doses correspondantes selon le poids corporel pour les enfants et les bébés.

12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 11, dans laquelle ladite composition comprend entre 1 et 4 mg de granisétron par unité  
5 posologique pour les adultes et des doses correspondantes selon le poids corporel pour les enfants et les bébés.

13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, pour laquelle ladite composition pharmaceutique comprend la combinaison de l'invention dans la même unité posologique.

10 14. Utilisation de la combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 13 pour le traitement d'une gastroentérite aigue.

15 15. Utilisation de la combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans la préparation d'une composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 13 pour le traitement d'une diarrhée aigue associée à des vomissements.

16. Utilisation selon la revendication 15, dans laquelle ladite diarrhée et une diarrhée induite par chimiothérapie, une diarrhée carcinoïde, une diarrhée du voyageur, une diarrhée déclenchée par diverses bactéries, virus ou parasites.

20 17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, dans laquelle ledit traitement comprend une administration orale, de préférence deux à quatre heures par jour.

18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, dans laquelle ledit traitement comprend l'administration de la composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 13 deux à quatre fois par jour.

25 19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, dans laquelle ladite combinaison comprend le dexécadotril et l'ondansétron pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement d'une gastroentérite aigue par une administration simultanée, séparée ou successive orale des ingrédients actifs.