

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 34724 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/10; A61K 31/223; A61K 31/265; A61P 1/12**  
(43) Date de publication : **03.12.2013**

---

(21) N° Dépôt : **35980**

(22) Date de Dépôt : **06.06.2013**

(30) Données de Priorité : **10.12.2010 EP 10306397.0**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2011/072315 09.12.2011**

(71) Demandeur(s) : **BIOPROJET, 30, Rue des Francs Bourgeois, 75003Paris (FR)**

(72) Inventeur(s) : **JULIEN, Jean-Stéphane ; MAURY, Marc ; LECOMTE, Jeanne-Marie ; LIGNEAU, Xavier ; ROBERT, Philippe ; SCHWARTZ, Jean-Charles**

(74) Mandataire : **CABINET PATENTMARK**

---

(54) Titre : **NOUVELLE FORME D'ADMINISTRATION D'UN INHIBITEUR DE L'ENKÉPHALINASE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une nouvelle formulation d'un inhibiteur de l'enképhalinase, tel que le racécadotril ou le dexécadotril, le procédé de préparation associé, et son utilisation dans le traitement de la diarrhée.

**ABRÉGÉ**

**NOUVELLE FORME D'ADMINISTRATION D'UN INHIBITEUR DE  
L'ENKÉPHALINASE**

La présente invention concerne une nouvelle formulation d'un inhibiteur de l'enképhalinase, comme le racécadotril ou le dexécadotril, le procédé de préparation de celle-ci, et l'utilisation de celle-ci dans le traitement de la diarrhée.

Figures : aucune



**NOUVELLE FORME D'ADMINISTRATION D'UN INHIBITEUR DE  
L'ENKÉPHALINASE**

5 La présente invention concerne une nouvelle formulation d'un inhibiteur de l'enképhalinase, comme le racécadotril ou le dexécadotril, le procédé de préparation de celle-ci, et l'utilisation de celle-ci dans le traitement de la diarrhée.

10 Le racécadotril et le dexécadotril sont de puissants inhibiteurs de l'enképhalinase qui possèdent une activité anti-sécrétoire intestinale unique. Le racécadotril montre une activité anti-diarrhéique intéressante, y compris chez les nourrissons et les enfants. Le composé est insoluble dans l'eau et, chez ces jeunes patients, doit être administré sous la forme de suspensions, ces dernières étant préparées de manière extemporanée à partir d'une poudre granulée tel que décrit dans WO 01/97801 ; ceci constitue la formulation  
15 pédiatrique commerciale qui a déjà été utilisée par des millions de patients depuis son développement.

Cependant, cette formulation pédiatrique commerciale présente certains inconvénients. Tout d'abord, il est difficile de respecter une posologie en stricte proportion avec l'âge ou le poids des enfants ou des nourrissons, qui est requise de manière optimale, lorsque la  
20 base est une poudre. L'utilisation de la poudre pour préparer les suspensions nécessite de multiples doses unitaires, qui sont présentées dans le commerce dans des sachets contenant différents poids de racécadotril et doivent être utilisées en un nombre variable afin de préparer des suspensions ayant des concentrations adaptées à l'âge/au poids des jeunes patients.

25 Les parents rencontrent en conséquence des difficultés relatives au mode de préparation, notamment pour se souvenir de la posologie prescrite par le médecin, et ceci entraîne des risques d'erreurs. De plus, le prix de telles formulations multiples est intrinsèquement plus élevé que celui, par exemple, d'un sirop, une forme fréquemment utilisée en pédiatrie. En outre, la suspension obtenue à partir d'une remise en suspension de la poudre dans de l'eau  
30 peut nécessiter un mélange vigoureux et une rapide administration afin de s'assurer que la totalité de l'ingrédient actif sera administrée ; dans le cas contraire, les granules de racécadotril peuvent sédimenter si bien que la dose complète ne sera pas administrée au

patient. Enfin, une posologie stricte en fonction de l'âge/du poids des patients ne peut être respectée avec la formulation pédiatrique commerciale actuelle.

Il est par conséquent nécessaire de mettre à disposition des suspensions aqueuses d'inhibiteurs de l'enképhalinase comme le racécadotril ou le dexécadotril.

En revanche, jusqu'ici, il existe un préjugé associé à la mise à disposition de suspensions aqueuses de racécadotril en raison de son goût amer et de son profil de dégradation dans un milieu aqueux. En particulier, une difficulté associée à la préparation de suspensions stables de racécadotril est le risque d'hydrolyse de ce composé, qui comporte un groupe ester et peut être facilement hydrolysé en des composés facilement oxydables et moins actifs.

Des agents antiémétiques, comme des antagonistes du récepteur 5-HT<sub>3</sub> et en particulier l'ondansétron et le granisétron, ont été utilisés avec un inhibiteur de l'enképhalinase pour le traitement de la gastro-entérite aiguë, tel que décrit dans PCT/IB2005/000351. En pratique, l'ondansétron est administré sous la forme de comprimés enrobés, de formes parentérales ou de suppositoires chez les adultes, et sous forme de formes parentérales ou de sirops chez les nourrissons et les enfants. Il est par conséquent souhaitable de mettre à disposition une formulation unique pour simultanément administrer à la fois l'inhibiteur de l'enképhalinase et l'antagoniste du récepteur 5-HT<sub>3</sub>. En revanche, il est généralement difficile d'obtenir un mélange de poudres homogène de deux principes actifs ayant des concentrations très différentes.

Les présents inventeurs ont à présent étonnamment découvert que certaines suspensions aqueuses d'un inhibiteur de l'enképhalinase, comme le racécadotril ou le dexécadotril, peuvent, de manière inattendue, satisfaire les exigences ci-dessus.

La formulation de l'invention comprend une suspension aqueuse stable d'un inhibiteur de l'enképhalinase qui, de manière pratique, peut être administrée en des volumes variables en fonction de l'âge ou du poids des nourrissons ou des enfants. En outre, étant donné que l'ondansétron est soluble dans la phase aqueuse de la suspension, une formulation homogène peut être facilement obtenue malgré la grande différence de concentrations des deux principes actifs.

Les suspensions aqueuses stables de l'invention sont rendues possibles en particulier en ajustant soigneusement le pH de la suspension. Les suspensions aqueuses de l'invention, de manière inattendue, montrent une bonne stabilité et une meilleure biodisponibilité orale par rapport à la suspension connue fabriquée à partir de la poudre, ainsi qu'une absence de toxicité chez les rongeurs.

Selon un premier objet, la présente invention concerne donc une suspension aqueuse d'un inhibiteur de l'enképhalinase appropriée pour une administration orale, où ladite suspension possède un pH compris entre 3,5 et 5.

Ledit inhibiteur de l'enképhalinase peut être le racécadotril ou le dexécadotril.

Ledit pH est de préférence compris entre 4 et 4,5, de manière davantage préférée entre 4 et 4,2, encore plus particulièrement environ 4.

Ledit pH peut être obtenu par la présence d'agents tampon appropriés capables d'ajuster le pH de la suspension aqueuse dans la plage de pH souhaitée, en particulier du citrate de sodium, de l'acide lactique, comprenant de l'acide lactique dilué (par exemple acide lactique à 5 %), et/ou leurs mélanges.

Ledit agent tampon est généralement présent en une concentration suffisante pour obtenir le pH souhaité.

Ladite suspension comprend généralement au moins un agent épaississant et/ou un/des agent(s) de suspension, de préférence au moins un agent épaississant.

Lesdits agents épaississants peuvent être choisis parmi la cellulose et ses dérivés comme l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, des mélanges de cellulose microcristalline ; des polymères synthétiques comme le polyacrylate réticulé, la polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinylique, un poloxamère et des carbomères.

Lesdits agents de suspension peuvent être choisis parmi le saccharose ; ou d'autres polymères naturels comme des alginates, des gommes comprenant la gomme de xanthane, de guar, d'agar-agar, de caroube, d'acacia, adragante, de carraghénane ; des argiles comme le silicate de magnésium et d'aluminium, le métahydroxyde d'aluminium, la bentonite,

l'hectorite de magnésium ; des alcools isostéryliques éthoxylés, le polyoxyéthylène sorbitol et des esters de sorbitane.

5 De préférence, la suspension de l'invention comprend au moins un dérivé de cellulose et au moins un polymère naturel ; de préférence de l'hydroxyéthylcellulose et de la gomme de xanthane.

10 La suspension aqueuse de l'invention peut en outre comprendre un composant sélectionné dans le groupe comprenant des supports pharmaceutiquement acceptables, des diluants, des adjuvants, des excipients, ou des véhicules, comme des conservateurs, des charges, des agents délitants, des agents mouillants, des agents émulsifiants, des agents édulcorants, des agents aromatisants, des agents colorants, des agents parfumants, des agents antibactériens, des agents antifongiques.

15 La prévention de l'action des microorganismes peut être assurée par divers agents antibactériens et antifongiques, par exemple des parabènes, le chlorobutanol, un phénol, l'acide sorbique, et analogues.

Des exemples de supports appropriés, diluants, solvants ou véhicules en plus de l'eau comprennent l'éthanol, des polyols, des mélanges appropriés de ceux-ci, des huiles végétales (comme l'huile d'olive).

20 Généralement, la suspension aqueuse de l'invention comprend au moins un conservateur, en particulier choisi parmi le benzoate de sodium, l'acide benzoïque, l'acide sorbique et leurs sels, de manière davantage préférée le benzoate de sodium.

25 Généralement, la suspension aqueuse de l'invention comprend au moins un agent édulcorant comme le saccharose.

Généralement, la suspension aqueuse de l'invention comprend au moins un agent aromatisant comme des arômes artificiels.

30 La présente invention englobe en outre une suspension aqueuse telle que définie ci-dessus comprenant en outre de l'ondansétron.

Une suspension aqueuse typique de l'invention peut comprendre :

- au moins un inhibiteur de l'enképhalinase : 2 à 5 g/l de la suspension, de préférence environ 4 g/l ;
- au moins un agent(s) épaississant et/ou de suspension, de préférence au moins un agent épaississant : 4 à 16 g/l de la suspension ;
- un agent tampon pour un ajustement au pH souhaité.

Elle peut en outre comprendre l'un des ingrédients suivants :

- un conservateur : 1 à 6 g/l de la suspension ; et/ou
- un agent édulcorant : 550 à 650 g/l de la suspension ; et/ou
- un agent aromatisant : 0,8 à 5, de préférence 0,8 à 1,2 g/l de la suspension.

Des suspensions aqueuses particulières de l'invention peuvent en outre comprendre :

- de l'ondansétron : 0,1 à 0,8 g/l de la suspension, de préférence 0,05 à 0,5, de manière davantage préférée environ 0,4 g/l.

Les compositions peuvent être préparées par l'un quelconque des procédés bien connus dans l'art de la pharmacie. De tels procédés consistent à mélanger ensemble les ingrédients de la suspension aqueuse et comprennent l'étape qui consiste à associer l'ingrédient actif avec le support qui constitue un ou plusieurs ingrédients auxiliaires. En général, les compositions sont préparées en associant uniformément et intimement l'ingrédient actif avec des véhicules liquides ou des véhicules solides finement divisés, ou les deux, puis, si nécessaire, en donnant une forme au produit.

Le procédé de l'invention comprend l'étape qui consiste à ajouter un agent tampon à une suspension aqueuse d'un inhibiteur de l'enképhalinase de sorte à ajuster le pH entre 3,5 et 5.

Le procédé de préparation peut en outre comprendre les étapes préliminaires qui consistent à :

- facultativement ajouter l'agent édulcorant facultatif et/ou le conservateur à de l'eau ;
- 
- 



-

- disperser l'inhibiteur de l'enképhalinase et au moins un agent(s) épaississant et/ou de suspension et l'ondansétron facultatif, un/des agent(s) aromatisant(s) et/ou conservateur(s) dans de l'eau qui peut contenir l'agent édulcorant facultatif.

5 En variante, le procédé de préparation peut en outre comprendre les étapes préliminaires qui consistent à :

- disperser l'inhibiteur de l'enképhalinase avec un/les agent(s) édulcorant(s), agent(s) aromatisant(s), conservateur(s) facultatif(s) et/ou l'ondansétron dans de l'eau,
- ajouter au moins un agent(s) épaississant et/ou de suspension.

10

La dispersion peut être agitée pour obtenir une suspension finale.

Le pH peut être ajusté en mélangeant un premier agent tampon avec la dispersion d'inhibiteur de l'enképhalinase puis en ajoutant un second agent tampon à la suspension finale.

15

Ladite dispersion est généralement réalisée sous agitation, à une température comprise entre la température ambiante et 70 °C.

20

De préférence, ladite étape de dispersion est réalisée après l'étape de dissolution d'un quelconque conservateur dans de l'eau.

Le procédé peut en outre comprendre l'étape supplémentaire qui consiste à homogénéiser la taille des particules en suspension en broyant la suspension.

25

Selon un autre aspect préféré, la suspension aqueuse de l'invention permet l'administration précise de 1,5 mg/kg de poids corporel, ce qui permet d'administrer une dose inférieure à 6 mg pour les enfants ou les bébés.

Généralement, 2,5 ml de la suspension aqueuse permettent de délivrer la même dose (10 mg) de racécadotril que le sachet de granules enrobées de racécadotril disponible dans le commerce.

30

Selon un autre aspect préféré, la suspension aqueuse de l'invention permet l'administration de 1 et 8 mg, de préférence entre 2 et 8 mg d'ondansétron par unité posologique chez les adultes et 0,2 à 4 mg chez les enfants ou les bébés.



Généralement, 2,5 ml de la suspension aqueuse permettent de délivrer entre 0,25 mg et 2 mg d'ondansétron, de préférence environ 0,5 mg d'ondansétron.

- 5 Selon un autre objet, la présente invention concerne également des suspensions aqueuses d'un inhibiteur de l'enképhalinase destinées à être utilisées dans le traitement et/ou la prévention de la diarrhée, et/ou de la gastro-entérite aiguë.

- 10 Selon un aspect préféré, lorsque la suspension aqueuse comprend en outre de l'ondansétron, l'invention concerne également ladite suspension aqueuse destinée à être utilisée pour le traitement et/ou la prévention de la diarrhée aiguë associée à des vomissements.

- 15 Selon un aspect encore préféré, ladite diarrhée est une diarrhée induite par la chimiothérapie, une diarrhée associée à un syndrome carcinoïde, la diarrhée du voyageur, une diarrhée provoquée par diverses bactéries, des virus ou des parasites chez les adultes, les enfants ou les bébés.

- 20 Selon un autre aspect préféré, ledit traitement comprend une administration orale, de préférence deux à quatre fois par jour.

La Figure 1 illustre le profil pharmacocinétique du fragment biologiquement actif du racécadotril suite à une administration orale de la suspension aqueuse de racécadotril (48 mg/kg) chez des souris Swiss mâles (n=4).

- 25 La Figure 2 illustre la stabilité de la suspension aqueuse de racécadotril (10 mg/2,5 ml) et montre l'effet du pH de la suspension aqueuse de racécadotril sur la concentration d'un produit de dégradation du racécadotril (benzylthiorphandisulfure).

- 30 La Figure 3 illustre la stabilité de la suspension aqueuse de racécadotril et d'ondansétron (10 mg/1 mg/2,5 ml) et montre l'effet du pH de la suspension aqueuse de racécadotril/ondansétron sur la concentration d'un produit de dégradation du racécadotril (benzylthiorphandisulfure) survenant suite au stockage.

Les exemples suivants sont présentés à titre d'illustration non limitative de la présente invention.

5 Exemple 1 : préparation d'une suspension aqueuse de racécadotril

Pour 500 ml de suspension orale :

Dans 175 ml d'eau purifiée, 2,500 g de benzoate de sodium ont été lentement ajoutés sous agitation jusqu'à dissolution complète. La solution a été chauffée à environ 60 °C sous agitation continue et 300,000 g de saccharose ont été ajoutés. Tout en continuant à agiter  
10 lentement, la solution a ensuite été refroidie jusqu'à environ 30 °C et les matériaux suivants ont été lentement ajoutés sous dispersion à haute vitesse :

Racécadotril	2,000 g
Gomme de xanthane	2,500 g
Hydroxyéthylcellulose	2,500 g
15 Arôme fraise	0,500 g

Une agitation lente a été maintenue pendant environ 30 minutes puis, en mélangeant lentement, 3,750 g de citrate de sodium ont été ajoutés. L'agitation lente a été poursuivie pendant environ 20 minutes. Le pH de la suspension ainsi obtenue a ensuite été ajusté à 4,0 avec une solution d'acide lactique à 5 % m/v.

20 Le volume final (500 ml) de la suspension a été ajusté tout en poursuivant l'agitation lente avec de l'eau purifiée.

Constituant	Quantité (formule unitaire)	Quantité (pour 100 ml de suspension orale)	Fonction
Racécadotril	0,16000 g	0,4000 g	Ingrédient actif
Excipients :			
Benzoate de sodium	0,20000 g	0,5000 g	Conservateur
Hydroxyéthylcellulose	0,20000 g	0,5000 g	Agent épaississant
Gomme de xanthane	0,20000 g	0,5000 g	Agent de suspension
Arôme fraise	0,04000 g	0,1000 g	Agent aromatisant
Saccharose	1,50000 g	60,0000 g	Agent édulcorant et de suspension



Citrate de sodium	0,30000 g	0,7500 g	Agent tampon
Acide lactique	QS pH 4,0 ± 0,2	QS pH 4,0 ± 0,2	Agent tampon
Eau purifiée	QS 40 ml	QS 100 ml	Solvant

Exemple 2a : suspension aqueuse de racécadotril/ondansétron

Pour 500 ml de suspension orale :

5 Dans 175 ml d'eau purifiée, 2,500 g de benzoate de sodium ont été lentement ajoutés sous agitation jusqu'à dissolution complète. La solution a été chauffée à environ 60 °C sous agitation continue et 300,000 g de saccharose ont été ajoutés. Tout en continuant à agiter lentement, la solution a ensuite été refroidie jusqu'à environ 30 °C et les matériaux suivants ont été lentement ajoutés sous dispersion à haute vitesse :

10	Racécadotril	2,000 g
	Ondansétron	0,100 g
	Gomme de xanthane	2,500 g
	Hydroxyéthylcellulose	2,500 g
	Arôme fraise	0,500 g

15

Une agitation lente a été maintenue pendant environ 30 minutes puis, en mélangeant lentement, 3,750 g de citrate de sodium ont été ajoutés. L'agitation lente a été poursuivie pendant environ 20 minutes. Le pH de la suspension ainsi obtenue a ensuite été ajusté à 4,0 avec une solution d'acide lactique à 5 % m/v.

20 Le volume final (500 ml) de la suspension a été ajusté tout en poursuivant l'agitation lente avec de l'eau purifiée.

Constituant	Quantité (formule unitaire)	Quantité (pour 100 ml de suspension orale)	Fonction
Racécadotril	0,16000 g	0,4000 g	Ingrédient actif
Ondansétron	0,008000	0,0200 g	Ingrédient actif
Excipients :			
Benzoate de sodium	0,20000 g	0,5000 g	Conservateur

Hydroxyéthylcellulose	0,20000 g	0,5000 g	Agent épaississant
Gomme de xanthane	0,20000 g	0,5000 g	Agent de suspension
Arôme fraise	0,04000 g	0,1000 g	Agent aromatisant
Saccharose	1,50000 g	60,0000 g	Agent édulcorant et de suspension
Citrate de sodium	0,30000 g	0,7500 g	Agent tampon
Acide lactique	QS pH 4,0 ± 0,2	QS pH 4,0 ± 0,2	Agent tampon
Eau purifiée	QS 40 ml	QS 100 ml	Solvant

Exemple 2b : suspension aqueuse de racécadotril/ondansétron

Pour 2 500 l de suspension orale

5

Dans environ 315 l d'eau purifiée, 1 500 kg de saccharose en solution à environ 67 % ont été ajoutés sous agitation. Sous agitation continue, introduire jusqu'à dissolution/dispersion complète :

- Benzoate de sodium 7,50 kg
- 10 - Ondansétron 0,5 kg
- Racécadotril 10 kg
- Hydroxyéthylcellulose 12,50 kg
- Gomme de xanthane 12,50 kg
- Citrate de sodium 18,75 kg
- 15 - Arôme fraise 7,70 kg

Puis, sous agitation, ajuster le pH de la suspension ainsi obtenue entre 4,0 et 4,2 avec une solution d'acide lactique à 60 % m/v.

20 Ajuster le volume final (2 500 l) de la suspension avec de l'eau purifiée tout en poursuivant l'agitation.

Homogénéiser la taille des particules en suspension par un broyage continu de la suspension pendant 8 heures, puis chauffer la suspension à une température de 40 °C sous agitation lente et sous vide afin de permettre aux bulles d'air de migrer hors de la suspension.

### Exemple 3 : profil pharmacocinétique

5 Du racécadotril a été administré par voie orale (48 mg/kg) à 24 souris (n=4 par  
valeur) sous la forme d'une poudre remise en suspension dans de l'eau et sous la forme de  
la suspension aqueuse de l'Exemple 1. La concentration du fragment actif du racécadotril  
(DT326) dans le plasma a été mesurée. Les résultats sont illustrés sur la Figure 1. Ils  
montrent que la biodisponibilité du racécadotril, lorsqu'il est administré dans la suspension  
aqueuse, est augmentée de 50 % par comparaison au cas où il est administré sous la forme  
10 d'une poudre remise en suspension dans de l'eau.

### Exemple 4 : stabilité

Le pH des suspensions de l'Exemple 1 (10 mg de racécadotril/2,5 ml) et 2 (10 mg de  
racécadotril/1 mg d'ondansétron/2,5 ml) a été ajusté à 4, 4,5 et 5. Les trois échantillons  
15 pour chaque suspension ont été stockés dans les conditions accélérées suivantes à  
40 °C/50 % d'humidité relative pendant 6 semaines.

Après le stockage, le % d'un produit de dégradation du racécadotril  
(benzylthiorphandisulfure) a été mesuré pour chaque valeur du pH. Les résultats sont  
illustrés sur les Figures 2 et 3. Ils montrent, de manière inattendue, que la dégradation  
est réduite lorsque le pH diminue étant donné que l'hydrolyse augmente généralement dans  
20 des conditions acides. Au vu de ces résultats et des caractéristiques du racécadotril, une  
plage de pH optimale comprise entre 3,5 et 5 peut être envisagée.

### Exemple 5 : profil de distribution de la taille particulaire de la suspension

25 Le profil de distribution de la taille particulaire du racécadotril dans la suspension  
obtenue dans l'Exemple 2b a été déterminé en utilisant une mesure par diffraction laser et  
montre une distribution bimodale correspondant à 50 % des particules en volume  
comprises entre 1 µm et environ 70 µm, la limite supérieure étant d'environ 750 µm. Ce  
profil est avantageux en ce que la suspension exhibe à la fois une meilleure biodisponibilité  
30 (avec les particules plus petites) et stabilité (avec les particules plus grosses).

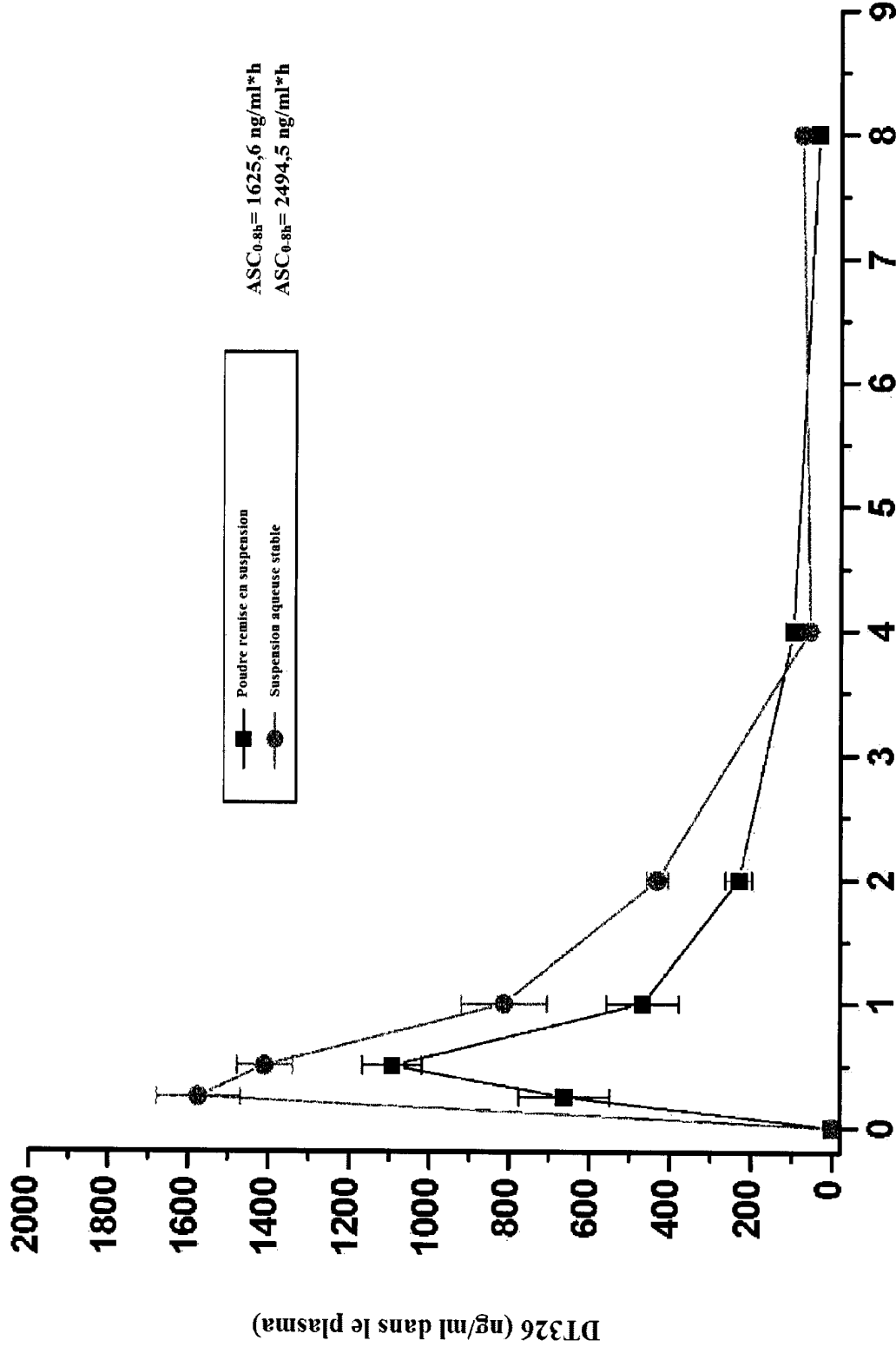
**REVENDEICATIONS MODIFIÉES SELON L'ARTICLE 19**

reçues par le Bureau International le 3 avril 2012 (03.04.2012)

1. Suspension aqueuse d'un inhibiteur de l'enképhalinase appropriée pour une  
5 administration orale, où ladite suspension possède un pH compris entre 3,5 et 5, où ledit  
inhibiteur de l'enképhalinase est le racécadotril ou le dexécadotril.
2. Suspension aqueuse selon la revendication 1, où ledit pH est compris entre 4 et 4,5.
3. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
comprenant en outre un ou plusieurs agents tampon.
- 10 4. Suspension aqueuse selon la revendication 3, dans laquelle ledit agent tampon est  
choisi parmi le citrate de sodium, l'acide lactique et leurs mélanges.
5. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
comprenant en outre un ou plusieurs agents épaississants et/ou de suspension.
6. Suspension aqueuse selon la revendication 5, dans laquelle ledit/lesdits agent(s)  
15 épaississant(s) et/ou de suspension est (sont) choisi(s) dans le groupe consistant en la  
cellulose et ses dérivés comme l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la  
méthylcellulose, l'éthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose,  
des mélanges de cellulose microcristalline ; des polymères synthétiques comme le  
polyacrylate réticulé, la polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinylique, un poloxamère et des  
20 carbomères ; le saccharose ; ou d'autres polymères naturels comme des alginates, des  
gommes comprenant la gomme de xanthane, de guar, d'agar-agar, de caroube, d'acacia,  
adragante, de carraghénane ; des argiles comme le silicate de magnésium et d'aluminium, le  
métahydroxyde d'aluminium, la bentonite, l'hectorite de magnésium ; des alcools  
isostéaryliques éthoxylés, le polyoxyéthylène sorbitol et des esters de sorbitane ; et les  
25 mélanges de ceux-ci.
7. Suspension aqueuse selon la revendication 6, dans laquelle ledit/lesdits agent(s)  
épaississant(s) et/ou de suspension sont choisis parmi l'hydroxyéthylcellulose, la gomme de  
xanthane, et les mélanges de ceux-ci.
8. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes,  
30 comprenant en outre au moins un conservateur.

9. Suspension aqueuse selon la revendication 8, dans laquelle ledit conservateur est choisi parmi le benzoate de sodium, l'acide benzoïque, l'acide sorbique et leurs sels, de manière davantage préférée le benzoate de sodium.
10. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre au moins un agent édulcorant et/ou agent aromatisant.
11. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre de l'ondansétron.
12. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant :
- 10 - au moins un inhibiteur de l'enképhalinase : 2 à 5 g/l de la suspension ;
  - au moins un agent(s) épaississant et/ou de suspension : 4 à 16 g/l de la suspension ;
  - un agent tampon pour un ajustement au pH souhaité.
13. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre un ou plusieurs des ingrédients suivants :
- 15 - un conservateur : 1 à 6 g/l de la suspension ; et/ou
  - un agent édulcorant : 550 à 650 g/l de la suspension ; et/ou
  - un agent aromatisant : 0,8 à 5 g/l de la suspension.
- 20 14. Suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre :
- de l'ondansétron : 0,1 à 0,5 g/l de la suspension.
15. Procédé de préparation d'une suspension aqueuse selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant l'étape qui consiste à ajouter un agent tampon à une suspension aqueuse dudit inhibiteur de l'enképhalinase de sorte à ajuster le pH entre 3,5 et 5.
- 25 16. Suspension aqueuse dudit inhibiteur de l'enképhalinase selon l'une quelconque des revendications précédentes, destiné à être utilisé pour le traitement et/ou la prévention de la diarrhée, de la gastro-entérite aiguë, et/ou de la diarrhée aiguë associée à des vomissements.
- 30

FIG.1





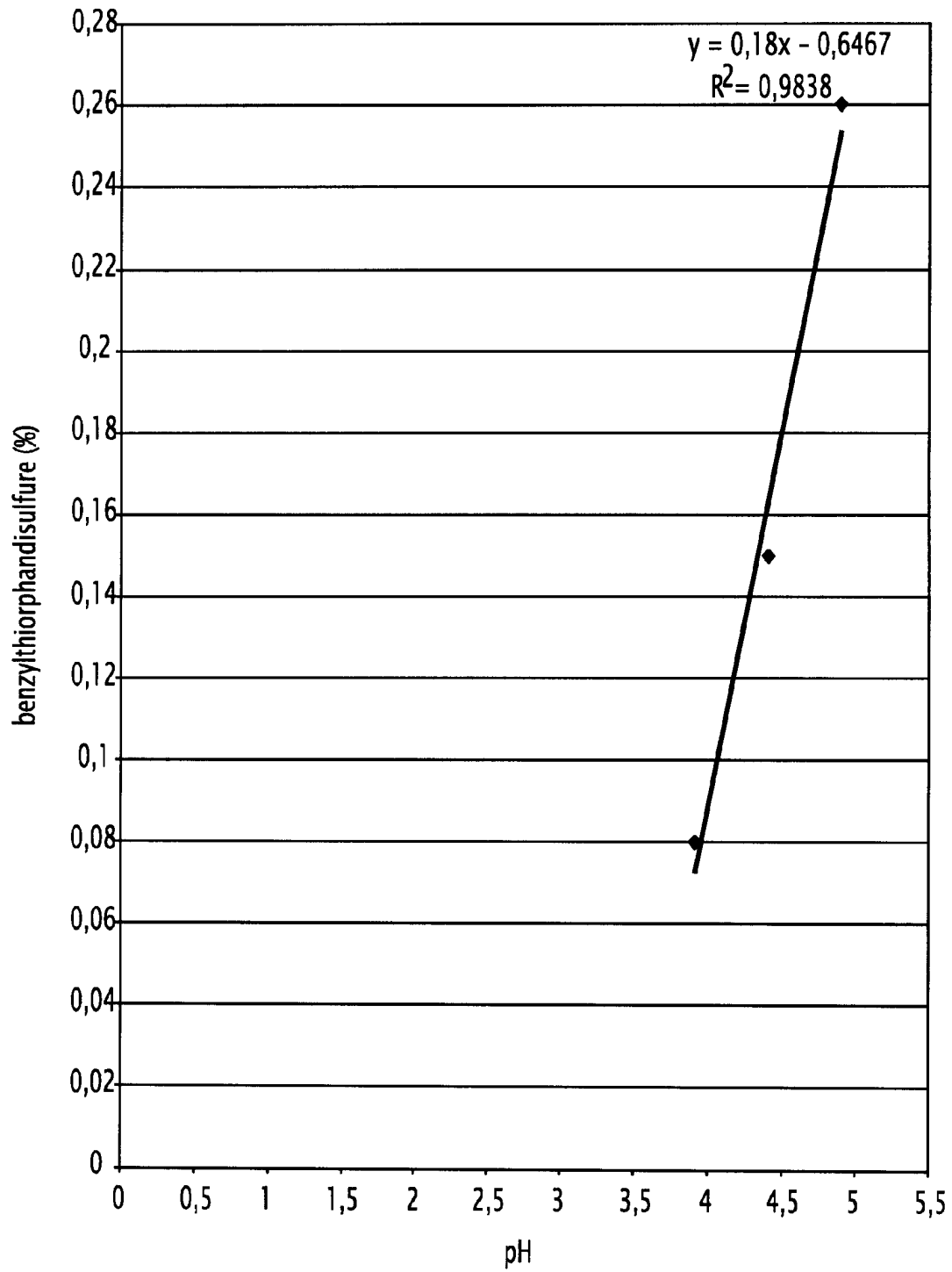


FIG.2

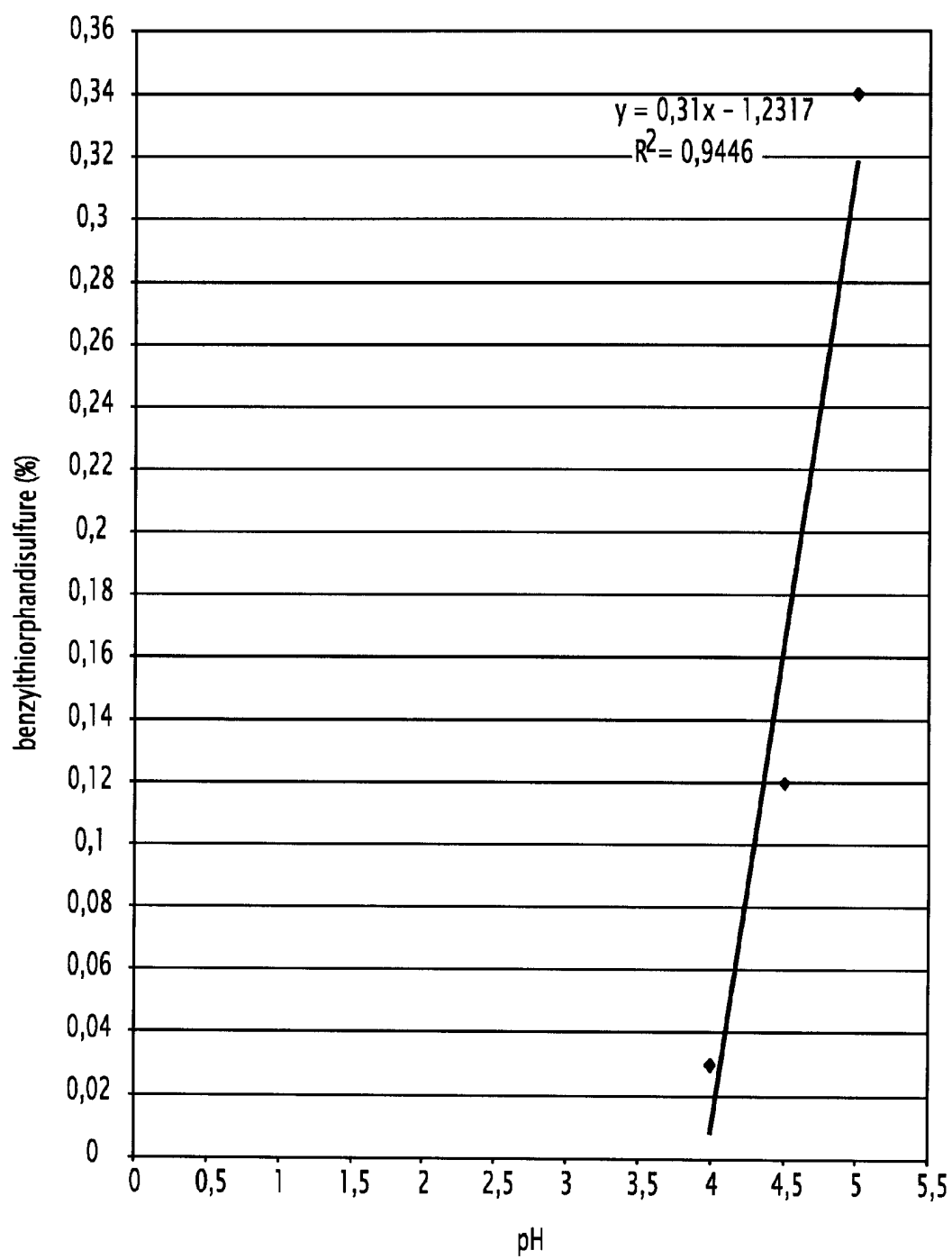


FIG.3