(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 791 710**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/216	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)
A61K 47/32	(2006.01)
A61K 47/34	(2007.01)
A61K 47/36	(2006.01)
A61K 47/38	(2006.01)
A61P 1/12	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2011 PCT/EP2011/072315**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2012 WO12076691**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2011 E 11797216 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 2648696**

(54) Título: **Nueva forma de administración de racecadotrilo**

(30) Prioridad:

10.12.2010 EP 10306397

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2020

(73) Titular/es:

BIOPROJET (100.0%)
30 rue des Francs Bourgeois
75003 Paris, FR

(72) Inventor/es:

JULIEN, JEAN-STÉPHANE;
MAURY, MARC;
LECOMTE, JEANNE-MARIE;
LIGNEAU, XAVIER;
ROBERT, PHILIPPE y
SCHWARTZ, JEAN-CHARLES

(74) Agente/Representante:

SALVÀ FERRER, Joan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 791 710 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

Nueva forma de administración de racecadotrilo

La presente invención se refiere a una nueva formulación del inhibidor de encefalinasa, racecadotrilo, el proceso para la preparación de la misma y al uso de la misma en el tratamiento de la diarrea.

El racecadotrilo es un potente inhibidor de la encefalinasa con una actividad antisecretora intestinal única. El racecadotrilo muestra actividad antidiarrea interesante, incluso en bebés y niños. El compuesto es insoluble en agua y, para estos pacientes jóvenes, debe administrarse en forma de suspensiones, preparándose estas últimas de forma extemporánea a partir de un polvo granulado, tal como se describe en el documento WO 01/97801; esto constituye la formulación pediátrica comercial que ya ha sido utilizada por millones de pacientes desde su desarrollo.

Sin embargo, esta formulación pediátrica comercial presenta algunas desventajas. Primero, una posología en estricta proporción con la edad o el peso de los niños o bebés, que se requiere de manera óptima, no se puede respetar fácilmente cuando se comienza con un polvo. El uso del polvo para preparar suspensiones requiere múltiples dosis unitarias, presentadas comercialmente en sobres que contienen diferentes pesos de racecadotrilo y que deben usarse en un número variable para preparar suspensiones de concentraciones adaptadas a la edad/peso de los pacientes jóvenes.

Esto introduce dificultades en el modo de preparación por parte de los padres, en el recordatorio de la posología por el médico prescriptor y esto conduce a riesgos de errores. Además, el precio de tales formulaciones múltiples es inherentemente más alto que, por ejemplo, un jarabe, una forma de uso frecuente en pediatría. Además, la suspensión fabricada a partir de resuspender el polvo en agua puede requerir un mezclado fuerte y una administración rápida, para asegurar que se administre la totalidad del principio activo; de lo contrario, los gránulos de racecadotrilo pueden sedimentarse de modo que no se administre la dosis completa al paciente. Finalmente, una posología estricta según la edad/peso de los pacientes no se puede respetar con la formulación pediátrica comercial actual.

Por tanto, existe una necesidad de proporcionar suspensiones acuosas de inhibidores de encefalinasa, tales como racecadotrilo. Sin embargo, hasta ahora ha habido un prejuicio para proporcionar suspensiones acuosas de racecadotrilo en vista de su sabor amargo y su perfil de degradación en medios acuosos. En particular, una dificultad para preparar suspensiones estables de racecadotrilo es el riesgo de hidrólisis de este compuesto que lleva un grupo éster y puede hidrolizarse fácilmente en compuestos fácilmente oxidables y menos activos.

El documento WO01/97803 describe formulaciones útiles para el tratamiento de la diarrea que comprenden racecadotrilo y un disgregante intragranular que tiene características específicas. Las formulaciones proporcionan gránulos estables de flujo libre que tienen una dureza adecuada. También se proporcionan formulaciones de polvo seco para la ingestión directa y para la reconstitución en una formulación de suspensión acuosa. Los agentes antieméticos, como los antagonistas del receptor 5-HT_3 y, en particular, ondansetrón y granisetrón se han utilizado con un inhibidor de encefalinasa para el tratamiento de la gastroenteritis aguda, tal como se describe en PCT/IB2005/000351. En la práctica, el ondansetrón se administra en forma de comprimidos recubiertos, formas parenterales o supositorios para adultos y en forma de formas parenterales o jarabes para bebés y niños. Por lo tanto, es deseable proporcionar una formulación única para administrar simultáneamente el inhibidor de encefalinasa y el antagonista del receptor 5-HT3. Sin embargo, una mezcla homogénea de polvo de dos principios activos con concentraciones muy diferentes es generalmente difícil de obtener.

Los presentes inventores han descubierto ahora sorprendentemente que algunas suspensiones acuosas de racecadotrilo inesperadamente pueden cumplir los requisitos anteriores.

La formulación de la invención comprende una suspensión acuosa estable de racecadotrilo que se puede administrar convenientemente en volúmenes variables de acuerdo con la edad o el peso de bebés o niños. Además, siendo el ondansetrón soluble en la fase acuosa de la suspensión, se puede obtener fácilmente una formulación homogénea a pesar de la gran diferencia en las concentraciones de los dos principios activos.

Las suspensiones acuosas estables de la invención son posibles, en particular, mediante el ajuste cuidadoso del pH de la suspensión. Las suspensiones acuosas de la invención muestran inesperadamente estabilidad, biodisponibilidad oral mejorada sobre la suspensión conocida formado a partir del polvo y falta de toxicidad en roedores.

Según un primer objetivo, la presente invención se refiere por lo tanto a una suspensión acuosa de un inhibidor de encefalinasa, que es racecadotrilo, adecuada para la administración oral, en la que dicha suspensión tiene un pH comprendido entre 3,5 y 5.

Dicho pH está comprendido, preferiblemente, entre 4 y 4,5, más preferiblemente, entre 4 y 4,2, todavía más

particularmente de aproximadamente 4.

Dicho pH se puede lograr mediante la presencia de agentes de tampón adecuados capaces de ajustar el pH de la suspensión acuosa en el intervalo de pH deseado, en particular, citrato de sodio, ácido láctico incluyendo ácido láctico diluido (por ejemplo, ácido láctico al 5%) y/o sus mezclas.

Dicho agente tampón generalmente está presente en una concentración suficiente para alcanzar el pH deseado.

Dicha suspensión comprende generalmente al menos un agente espesante y/o un agente o agentes de suspensión, preferiblemente al menos un agente espesante.

Dichos agentes espesantes se pueden elegir entre la celulosa y sus derivados, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, mezclas de celulosa microcristalina; polímeros sintéticos, tales como poliacrilato reticulado, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, poloxámero y carbómeros.

Dichos agentes de suspensión pueden elegirse entre sacarosa; u otros polímeros naturales, tales como alginatos, gomas, que incluyen xantano, guar, agar-agar, algarroba, acacia, tragacanto, carragenano; arcillas, tales como silicato de aluminio y magnesio, metahidróxido de aluminio, bentonita, hectorita de magnesio; alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán.

Preferentemente, la suspensión de la invención comprende al menos un derivado de celulosa y al menos un polímero natural, preferiblemente hidroxietilcelulosa y goma de xantano.

La suspensión acuosa de la invención puede comprender adicionalmente un componente seleccionado del grupo que comprende portadores, diluyentes, adyuvantes, excipientes, o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como conservantes, cargas, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos.

La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos adecuados, además del agua, incluyen etanol, polioles, mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como el aceite de oliva).

En general, la suspensión acuosa de la invención comprende al menos un conservante, en particular, elegido entre el benzoato de sodio, ácido benzoico, ácido sórbico y sus sales, más preferiblemente, benzoato de sodio.

En general, la suspensión acuosa de la invención comprende al menos un agente edulcorante, tal como sacarosa.

En general, la suspensión acuosa de la invención comprende al menos un agente saborizante, tal como sabores artificiales.

La presente invención abarca además una suspensión acuosa, tal como se define anteriormente, que comprende adicionalmente ondansetrón.

Una suspensión acuosa típica de la invención puede comprender:
- al menos racecadotrilo: de 2 a 5 g/l de suspensión, preferiblemente, aproximadamente 4 g/l;
- al menos uno o más agentes espesantes y/o de suspensión, preferiblemente, al menos un agente espesante: de 4 a 16 g/l de suspensión;
- agente tampón para ajustar al pH deseado.

Puede comprender adicionalmente uno de los siguientes ingredientes:
- conservante: de 1 a 6 g/l de suspensión; y/o
- agente edulcorante: de 550 a 650 g/l de suspensión; y/o
- agente aromatizante: de 0,8 a 5, preferiblemente, de 0,8 a 1,2 g/l de suspensión.

Las suspensiones acuosas particulares de la invención pueden comprender además:
- ondansetrón: de 0,1 a 0,8 g/l de suspensión, preferiblemente, de 0,05 a 0,5, más preferiblemente, aproximadamente 0,4 g/l.

Las composiciones pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Dichos procedimientos comprenden mezclar juntos los ingredientes de la suspensión acuosa e incluyen la etapa de asociar el principio activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan mediante la asociación de manera uniforme e íntima del principio activo con

portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, si es necesario, se da forma al producto.

El proceso de la invención comprende la etapa de añadir un agente tampón a una suspensión acuosa de racecadotrilo a fin de ajustar el pH entre 3,5 y 5.

El proceso de preparación puede comprender además las etapas preliminares de:
- opcionalmente, agregar el agente edulcorante y/o conservante opcionales al agua;
- dispersar racecadotrilo y al menos un agente o agentes espesantes y/o de suspensión y el ondansetrón, el agente o agentes aromatizantes y/o conservante o conservantes opcionales en agua que puede contener el agente edulcorante opcional.

Alternativamente, el proceso de preparación puede comprender, además, las etapas preliminares de:
- dispersar racecadotrilo con un agente o agentes edulcorantes, un agente o agentes saborizantes, un conservante o conservantes y/u ondansetrón opcionales en agua, y
- agregar al menos un agente o agentes espesantes y/o de suspensión.

La dispersión se puede agitar para obtener una suspensión final.

El pH se puede ajustar mediante la mezcla de un primer agente tampón con dispersión de racecadotrilo y, a continuación, la adición de un segundo agente tampón a la suspensión final.

Dicha dispersión se lleva a cabo generalmente bajo agitación a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y 70ºC.

Preferiblemente, dicha etapa de dispersión se lleva a cabo después de la etapa de disolver cualquier conservante en el agua.

El proceso puede comprender además la etapa adicional de homogeneización del tamaño de las partículas en suspensión mediante molienda de la suspensión.

De acuerdo con otro aspecto preferido, la suspensión acuosa de la invención permite la administración precisa de 1,5 mg/kg de peso corporal que permite la administración de una dosis de menos de 6 mg para niños o bebés.

Generalmente, 2,5 ml de la suspensión acuosa libera la misma dosis (10 mg) de racecadotrilo que la bolsita disponible comercialmente de gránulos con recubrimiento de racecadotrilo.

De acuerdo con otro aspecto preferido, la suspensión acuosa de la invención permite la administración de 1 y 8 mg, preferiblemente entre 2 y 8 mg de ondansetrón por unidad de dosificación para adultos, de 0,2 a 4 mg para niños o bebés.

Generalmente, 2,5 ml de la suspensión acuosa libera de 0,25 mg a 2 mg de ondansetrón, preferiblemente aproximadamente 0,5 mg de ondansetrón.

De acuerdo con otro objetivo, la presente invención también se refiere a suspensiones acuosas de racedocatrilo para usar para el tratamiento y/o prevención de diarrea y/o gastroenteritis aguda.

De acuerdo con un aspecto preferido, cuando la suspensión acuosa comprende además ondansetrón, la invención también se refiere a dicha suspensión acuosa para usar para el tratamiento y/o prevención de diarrea aguda asociada con emesis.

De acuerdo con otro aspecto preferido, dicho tratamiento comprende la administración oral, preferiblemente de dos a cuatro veces al día.

La Figura 1 ilustra el perfil farmacocinético del resto biológicamente activo de racecadotrilo después de la administración oral de la suspensión acuosa de racecadotrilo (48 mg/kg) en ratones machos suizos (n = 4).
La Figura 2 ilustra la estabilidad de la suspensión acuosa de racecadotrilo (10 mg/2,5 ml) y muestra el efecto del pH de la suspensión acuosa de racecadotrilo sobre la concentración de un producto de degradación de racecadotrilo (benciltiorfandisulfuro).
La Figura 3 ilustra la estabilidad de la suspensión acuosa de racecadotrilo y ondansetrón (10 mg/1 mg/2,5 ml) y muestra el efecto del pH de la suspensión acuosa de racecadotrilo/ondansetrón sobre la concentración de un producto de degradación de racecadotrilo (benciltiorfandisulfuro) que aparece después de almacenamiento.

Los siguientes ejemplos se proporcionan como ilustración de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de una suspensión acuosa de racecadotrilo

Para 500 ml de suspensión oral:
En 175 ml de agua purificada, se añadieron lentamente 2,500 g de benzoato de sodio bajo agitación hasta disolución completa. La solución se calentó hasta aproximadamente 60ºC bajo agitación continua y se añadieron 300,000 g de sacarosa. Mientras se continuaba agitando lentamente, la solución se enfrió, a continuación, hasta aproximadamente 30ºC y se añadieron los siguientes materiales lentamente bajo dispersión a alta velocidad:

Racecadotrilo	2,000 g
Goma de xantano	2,500 g
Hidroxietilcelulosa	2,500 g
Sabor a fresa	0,500 g

La agitación lenta se mantuvo durante aproximadamente 30 minutos y, a continuación, bajo mezclado lento se añadieron 3,750 g de citrato de sodio. La agitación lenta continuó durante aproximadamente 20 minutos. El pH de la suspensión así obtenida se ajustó, a continuación, a 4,0 con una solución de ácido láctico al 5 % m/v. El volumen final (500 ml) de la suspensión se ajustó mientras se continuaba agitando lentamente con agua purificada.

Constituyente	Cantidad (fórmula unitaria)	Cantidad (por 100 ml de suspensión oral)	Función
Racecadotrilo	0,16000 g	0,4000 g	Principio activo
Excipientes:			
Benzoato de sodio	0,20000 g	0,5000 g	Conservante
Hidroxietilcelulosa	0,20000 g	0,5000 g	Agente espesante
Goma de xantano	0,20000 g	0,5000 g	Agente de suspensión
Sabor de fresa	0,04000 g	0,1000 g	Agente saborizante
Sacarosa	1,50000 g	60,0000 g	Edulcorante y agente de suspensión
Citrato de sodio	0,30000 g	0,7500 g	Agente tampón
Ácido láctico	CS pH 4,0 ± 0,2	CS pH 4,0 ± 0,2	Agente tampón
Agua purificada	CS 40 ml	CS 100 ml	Disolvente

Ejemplo 2a: Suspensión acuosa de racecadotrilo/ondansetrón

Para 500 ml de suspensión oral:
En 175 ml de agua purificada, se añadieron lentamente 2,500 g de benzoato de sodio bajo agitación hasta disolución completa. La solución se calentó hasta aproximadamente 60ºC bajo agitación continua y se añadieron 300,000 g de sacarosa. Mientras se continuaba agitando lentamente, la solución se enfrió, a continuación, hasta aproximadamente 30ºC y se añadieron los siguientes materiales lentamente bajo dispersión a alta velocidad:

Racecadotrilo	2,000 g
Ondansentrón	0,100 g
Goma de xantano	2,500 g
Hidroxietilcelulosa	2,500 g
Sabor a fresa	0,500 g

La agitación lenta se mantuvo durante aproximadamente 30 minutos y, a continuación, bajo mezclado lento se añadieron 3,750 g de citrato de sodio. La agitación lenta continuó durante aproximadamente 20 minutos. El pH de la suspensión así obtenida se ajustó, a continuación, a 4,0 con una solución de ácido láctico al 5 % m/v. El volumen final (500 ml) de la suspensión se ajustó mientras se continuaba agitando lentamente con agua purificada.

Constituyente	Cantidad (fórmula unitaria)	Cantidad (por 100 ml de suspensión oral)	Función
Racecadotrilo Ondansentrón	0,16000 g 0,008000	0,4000 g 0,0200 g	Principio activo Principio activo
Excipientes:			
Benzoato de sodio	0,20000 g	0,5000 g	Conservante
Hidroxietilcelulosa	0,20000 g	0,5000 g	Agente espesante
Goma de xantano	0,20000 g	0,5000 g	Agente de suspensión
Sabor de fresa	0,04000 g	0,1000 g	Agente saborizante
Sacarosa	1,50000 g	60,0000 g	Edulcorante y agente de suspensión
Citrato de sodio	0,30000 g	0,7500 g	Agente tampón

Ácido láctico	CS pH 4,0 ± 0,2	CS pH 4,0 ± 0,2	Agente tampón
Agua purificada	CS 40 ml	CS 100 ml	Disolvente

Ejemplo 2b: Suspensión acuosa de racecadotrilo/ondansetrón

Para 2500 litros de suspensión oral
En aproximadamente 315 litros de agua purificada, se añadieron 1500 kg de sacarosa en solución a aproximadamente el 67% en agitación. Bajo agitación continua, se introducen hasta la disolución/dispersión completa:

- Benzoato de sodio 7,50 kg
- Ondansetrón 0,5 kg
- Racecadotrilo 10 kg
- Hidroxetilcelulosa 12,50 kg
- Goma de xantano 12,50 kg
- Citrato de sodio 18,75 kg
- Sabor a fresa 7,70 kg

A continuación, bajo agitación, se ajusta el pH de la suspensión así obtenida dentro de 4,0 a 4,2 con una solución de ácido láctico al 60% m/v.

Se ajusta el volumen final (2500 litros) de la suspensión con agua purificada mientras se continúa agitando.

Se homogeneiza el tamaño de las partículas suspendidas mediante molienda continua de la suspensión durante 8 horas, a continuación, se calienta la suspensión hasta una temperatura de 40ºC bajo agitación lenta y al vacío para permitir que las burbujas de aire salgan de la suspensión.

Ejemplo 3: Perfil farmacocinético

Se administró racecadotrilo por vía oral (48 mg/kg) a 24 ratones (n = 4 por valor) en forma de polvo resuspendido en agua y en forma de la suspensión acuosa del ejemplo 1. Se mide la concentración del resto activo de racecadotrilo (DT326) en plasma. Los resultados se ilustran en la Figura 1. Muestran que la biodisponibilidad de racecadotrilo cuando se administra en la suspensión acuosa se incrementa en un 50% en comparación con cuando se administra en forma de polvo resuspendido en agua.

Ejemplo 4: Estabilidad

El pH de las suspensiones del Ejemplo 1 (10 mg de racecadotrilo/2,5 ml) y 2 (10 mg de racecadotrilo/1 mg de ondansetrón/2,5 ml) se ajustó a 4, 4,5 y 5. Las tres muestras para cada suspensión se almacenaron en las siguientes condiciones aceleradas a 40 °C/75% de humedad relativa durante 6 semanas.

Tras el almacenamiento, se midió el % de un producto de degradación de racecadotrilo (benciltiorfandisulfuro) para cada valor de pH. Los resultados se ilustran en las Figuras 2 y 3. Muestran que la degradación disminuye inesperadamente a medida que disminuye el pH, ya que la hidrólisis generalmente aumenta en condiciones ácidas. En vista de estos resultados y la especificación del racecadotrilo, se puede considerar un intervalo óptimo de pH comprendido entre 3,5 y 5.

Ejemplo 5: Perfil de distribución del tamaño de partícula de la suspensión

El perfil de distribución de tamaño de partícula de racecadotrilo en suspensión obtenido en el ejemplo 2b se determinó usando una medición de difracción con láser y muestra una distribución bimodal que corresponde al 50% de las partículas en volumen dentro de 1 μm hasta aproximadamente 70 μm con el límite superior de aproximadamente 750 μm. Este perfil es ventajoso porque la suspensión exhibe tanto una biodisponibilidad mejorada (con las partículas más pequeñas) como una estabilidad mejorada (con las partículas más grandes).

REIVINDICACIONES

1. Suspensión acuosa de un inhibidor de encefalinasa adecuada para administración oral, en la que dicha suspensión tiene un pH comprendido entre 3,5 y 5, en la que dicho inhibidor de encefalinasa es racecadotrilo.

2. Suspensión acuosa, según la reivindicación 1, en la que dicho pH está comprendido entre 3,5 y 4,5.

3. Suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, uno o más agentes tampón.

4. Suspensión acuosa, según la reivindicación 3, en la que dicho agente tampón se elige entre citrato de sodio, ácido láctico y sus mezclas.

5. Suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, uno o más agentes espesantes y/o de suspensión.

6. Suspensión acuosa, según la reivindicación 5, en la que dicho agente espesante y/o de suspensión se elige del grupo que consiste en celulosa y sus derivados, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, mezclas de celulosa microcristalina; polímeros sintéticos, tales como poliacrilato reticulado, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, poloxámero y carbómeros; sacarosa u otros polímeros naturales, tales como alginatos, gomas, que incluyen xantano, guar, agar-agar, algarroba, acacia, tragacanto, carragenano; arcillas, tales como silicato de aluminio y magnesio, metahidróxido de aluminio, bentonita, hectorita de magnesio; alcoholes de isoestearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán; y mezclas de los mismos.

7. Suspensión acuosa, según la reivindicación 6, en la que dicho agente o agentes espesantes y/o de suspensión se eligen entre hidroxietilcelulosa, goma de xantano y mezclas de los mismos.

8. Suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, al menos un conservante.

9. Suspensión acuosa, según la reivindicación 8, en la que dicho conservante se elige entre benzoato de sodio, ácido benzoico, ácido sórbico y sus sales, más preferiblemente, benzoato de sodio.

10. Suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, ondansetrón.

11. Suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- al menos racecadotrilo: de 2 a 5 g/l de suspensión;
- al menos un agente o agentes espesantes y/o de suspensión: de 4 a 16 g/l de suspensión;
- agente tampón para ajustarse al pH deseado.

12. Suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, uno o más de los siguientes ingredientes:
- conservante: de 1 a 6 g/l de suspensión; y/o
- agente edulcorante: de 550 a 650 g/l de suspensión; y/o
- agente saborizante: de 0,8 a 5 g/l de suspensión.

13. Suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende, además, ondansetrón: de 0,1 a 0,5 g/l de suspensión.

14. Proceso de preparación de una suspensión acuosa, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende la etapa de añadir un agente tampón a una suspensión acuosa de racecadotrilo para ajustar el pH entre 3,5 y 5.

15. Suspensión acuosa de racecadotrilo, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar para el tratamiento y/o prevención de diarrea, gastroenteritis aguda y/o diarrea aguda asociada con emesis.

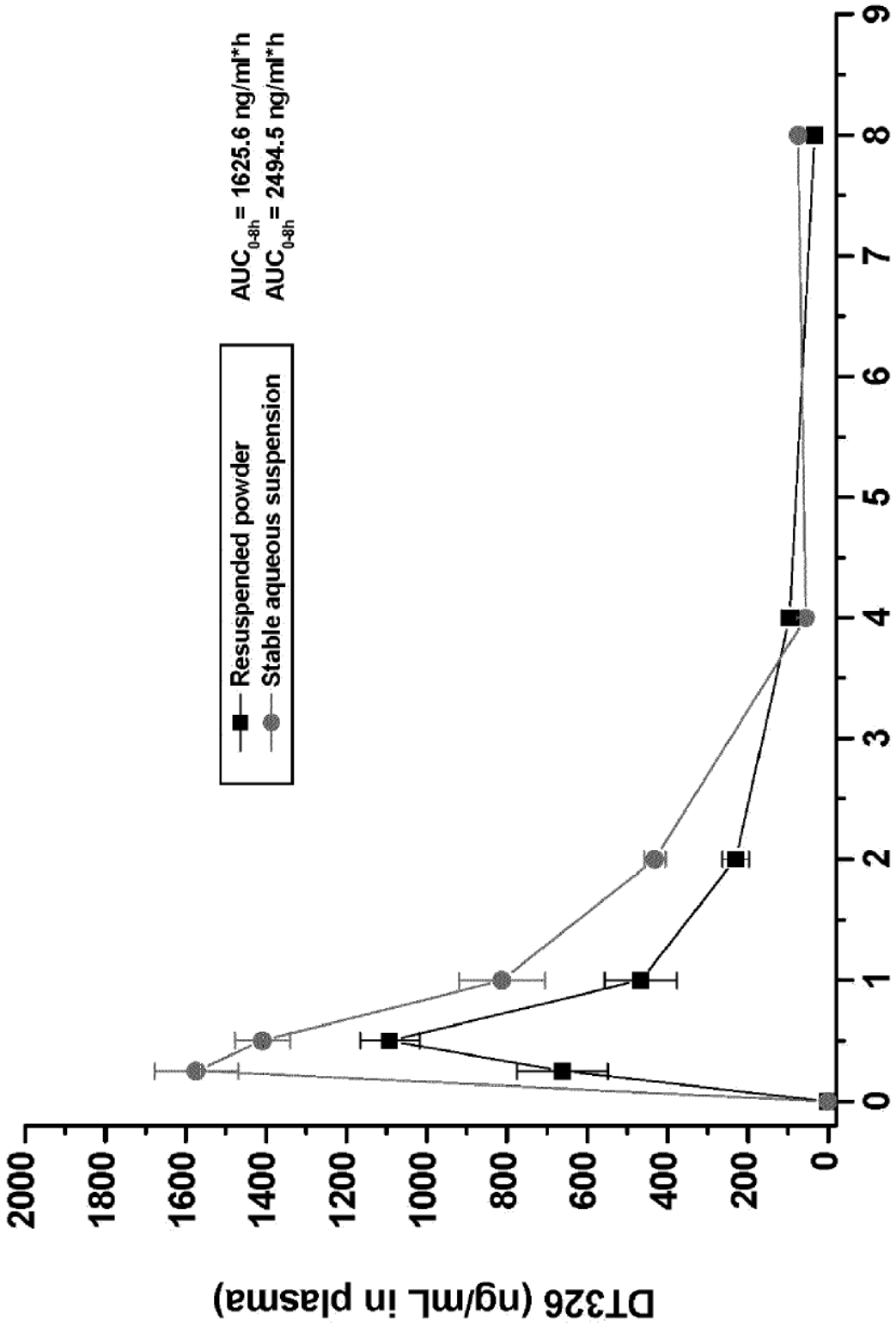
DT326 (ng/mL in plasma)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Resuspended powder
Stable aqueous suspension
AUC0-8h = 1625.6 ng/ml*h
AUC0-8h = 2494.5 ng/ml*h

FIG.1

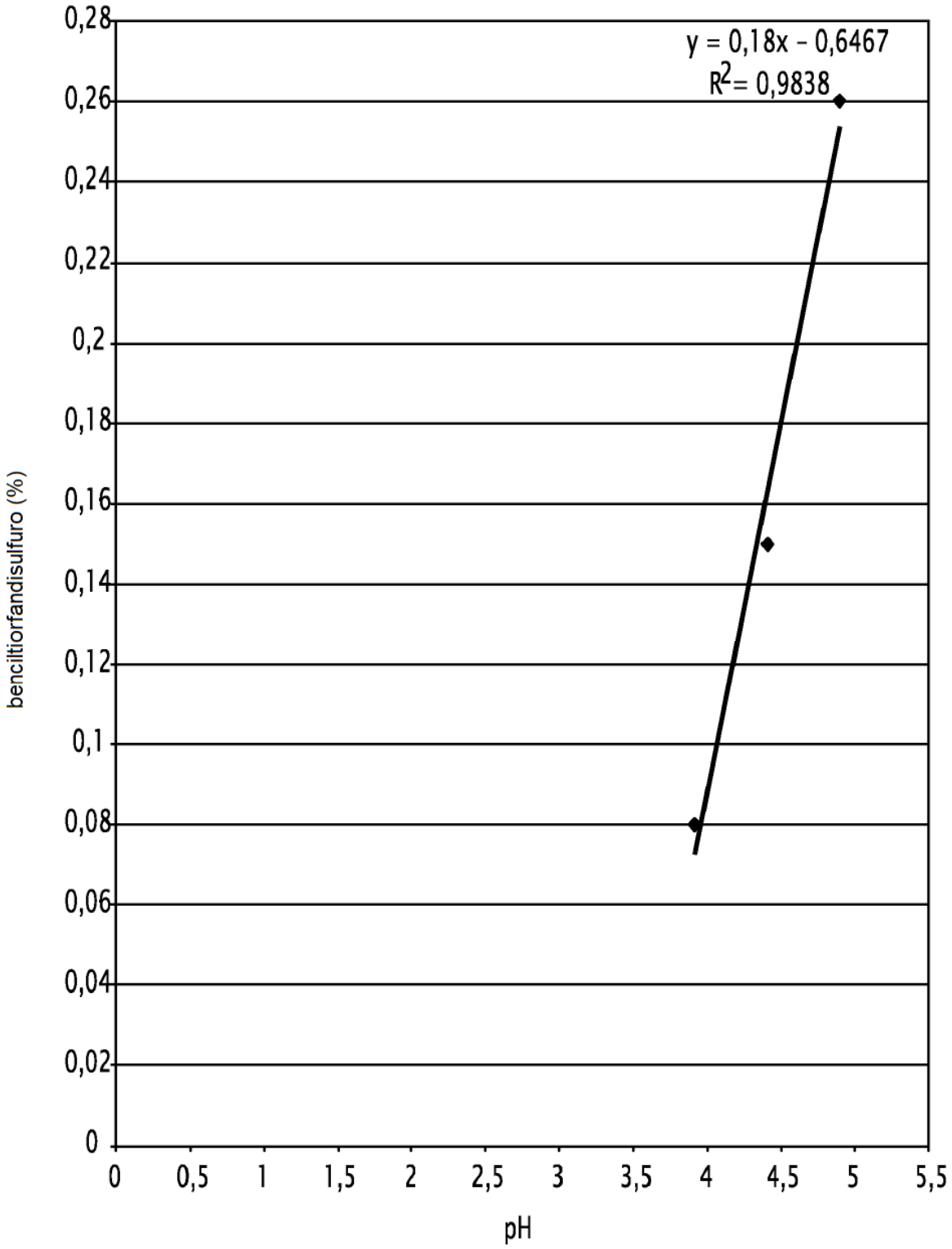
y = 0,18x - 0,6467
R2= 0,9838
0,28
0,26
0,24
0,22
0,2
0,18
0,16
0,14
0,12
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
benciltiorfandisulfuro (%)
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
4,5
5
5,5
pH

FIG.2

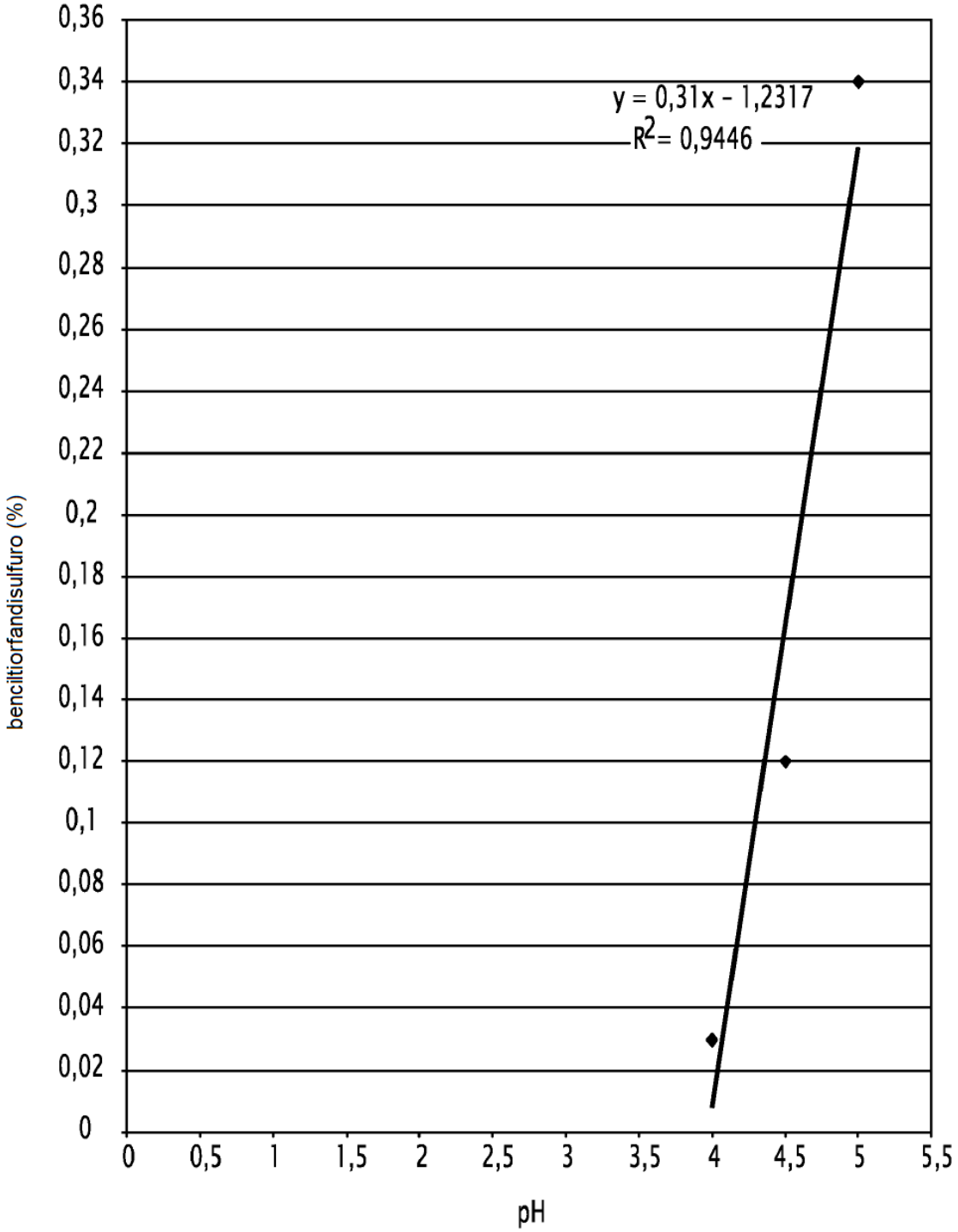
0,36
0,34
0,32
0,3
0,28
0,26
0,24
0,22
0,2
0,18
0,16
0,14
0,12
0,1
0,08
0,06
0,04
0,02
0
benciltiorfandisulfuro (%)
y = 0,31x - 1,2317
R2= 0,9446
0
0,5
1
1,5
2
2,5
3
3,5
4
4,5
5
5,5
pH

FIG.3