

Brevet N°

86273

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

BL-3837/EM/EG

du 28 janvier 1986

Titre délivré :

9 JUIN 1986



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite WARNER-LAMBERT COMPANY, 201 Tabor Road, MORRIS PLAINS (1)
N.J. 07950, USA, représentée par MM FREYLINGER Ernest T. & MEYERS
Ernest, ing. cons. en propr. ind., 46, rue du Cimetière, Luxembourg, (2)
agissant en qualité de mandataires

dépose(nt) ce vingt huit janvier mil neuf cent quatre vingt six (3)
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant : (4)
Formes de dosage revêtues.

2. la délégation de pouvoir, datée de Morris Plains le 17 décembre 1985
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. six planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le vingt huit janvier mil neuf cent quatre vingt six
déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
ISAAC GHEBRE-SELLASSIE, 44 Center Grove Road, RANDOLPH, N.J. 07869/USA (5)
RUSSELL U. NESBITT, Jr, 292 Miller Avenue, SOMMERVILLE, N.J. 08876/USA

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet No 696,945 déposée(s) en (7) Etats Unis
le trente janvier mil neuf cent quatre vingt cinq (8)

au nom de ISAAC GHEBRE-SELLASSIE et RUSSELL U. NESBITT, Jr (9)
élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
46, rue du Cimetière (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à / mois. (11)

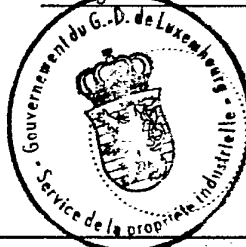
Le un des mandataires

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

28 janvier 1986

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)
pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

Revendication de la priorité d'une
demande de brevet déposée aux Etats
Unis le 30 janvier 1985, sous le
No 696,945.

BL-3837/EM/EG

Mémoire descriptif déposé à l'appui d'une demande
de brevet d'invention luxembourgeois pour:

Formes de dosage revêtues

WARNER-LAMBERT COMPANY
201 Tabor Road

MORRIS PLAINS N.J. 07950
USA

FORMES DE DOSAGE REVETUES

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

Le revêtement de substances physiologiquement actives par des substances polymères est bien connu. La formulation de substances de revêtement convenables s'est centrée sur l'obtention de formes pharmaceutiques finales capables de libérer les principes actifs tout en minimisant les problèmes de manipulation généralement associés aux produits revêtus.

10 DESCRIPTION DE L'INVENTION

On a trouvé que l'on pouvait employer des combinaisons uniques contenant un polymère dispersible dans l'eau et des charges insolubles dans l'eau dans des formulations de revêtement de substances physiologiquement actives, comme des médicaments.

15 Dans un mode de réalisation préféré, une suspension de kaolin dans l'eau est associée à une dispersion aqueuse d'un copolymère d'esters poly(méth)acryliques, par exemple de "Eudragit E 30 D", pour donner un revêtement qui réduit le toucher collant inhérent au polymère et qui, une fois séché, donne une forme pharmaceutique revêtue pouvant libérer
20 de façon prolongée souhaitées, les principes actifs.

Avantages

L'invention présente plusieurs avantages sur les formes pharmaceutiques de l'art antérieur et sur leurs méthodes de préparation.

Tout d'abord, pendant le traitement, il y a réduction du toucher collant des substances de revêtement, ce qui conduit à une réduction des
25 problèmes et à une diminution des temps de traitement et de manipulation.

Deuxièmement, les charges minérales présentes dans les formulations selon l'invention augmentent la perméabilité à l'eau des formes
30 pharmaceutiques revêtues, cette augmentation est directement proportionnelle à leur concentration dans les formulations de revêtement. C'est-

- à-dire que plus la concentration en kaolin ou en autre charge convenable est grande, plus la perméabilité du revêtement est grande après l'ingestion de la forme pharmaceutique. Cette proportionnalité rend possible d'ajuster en quelque sorte l'aptitude de la forme pharmaceutique à
- 5 libérer les principes actifs.

En outre, le besoin d'un ou de plusieurs agents filmogènes hydrophiles, comme par exemple l'hydropropylméthylcellulose, est évité. L'élimination de ces additifs conduit à des économies de temps et d'énergie.

- 10 Puisque les charges utilisées ici n'ont pas besoin d'être traitées, par exemple par broyage ou par mise au contact d'adjuvants de traitement, avant leur inclusion dans les revêtements, on obtient des économies substantielles d'énergie et de temps. Le kaolin non traité est une charge que l'on préfère notamment puisqu'on peut, en général,
- 15 l'utiliser comme on l'a reçu et il n'y a besoin de broyage que si les particules ne peuvent pas être dispersées de façon sensiblement uniforme.

- D'autres aspects et avantages de l'invention apparaîtront en examinant les dessins suivants et la description de la présente invention.
- 20

DESCRIPTION DE L'INVENTION

Forme pharmaceutique

- L'invention est centrée sur une combinaison unique de polymères dispersibles dans l'eau et de charges insolubles dans l'eau qui, lorsqu'on les rassemble en quantités convenables, réunit les avantages
- 25 exposés ici.

Polymères

- Les matrices polymères sur lesquelles sont basées les combinaisons polymère/charge selon la présente invention sont des polymères dispersi-
- 30 bles dans l'eau ne contenant pas de groupes fonctionnels ionisables dans leurs structures. En d'autres termes, les polymères utilisés ici sont neutres de telle sorte qu'ils ne sont pas affectés par le gradient de pH qui règne dans le tractus gastro-intestinal. C'est-à-dire par exemple qu'un pH d'environ 1 à 8 n'a pas d'effet sur les polymères en question.

- 35 Des polymères utiles comprennent ceux qui sont vendus sous forme de dispersions aqueuses de faible viscosité et présentant la solubilité requise lorsqu'on les utilise pour des revêtements pharmaceutiques. Généralement, ce sont des résines acryliques polymérisées en émulsions

produites avec utilisation d'un ou de plusieurs alkylesters monomères d'acides acryliques ou méthacryliques. De préférence, ce sont des produits de polymérisation en émulsion de (meth)acrylates, les polymères qui en résultent ne contenant pas de groupes ionisables indésirables.

- 5 Un des polymères que l'on préfère est disponible dans le commerce sous le nom de "Eudragit E 30 D". Ce produit est disponible chez Rohn Pharma GmbH de Darmstadt, République Fédérale d'Allemagne. Le "Eudragit E 30 D" est une dispersion aqueuse d'une résine acrylique de caractère neutre. Sa structure polymère contient des éléments de structure
- 10 $-\text{CH}_2-\text{CRR}^1-$ dans lequel R représente -H ou $-\text{CH}_3$ et R^1 représente $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ou $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$. Son poids moléculaire moyen est d'environ 800 000 et sa viscosité de <50 cp à 20°C, telle qu'on l'a mesurée avec un viscosimètre de Brookfield comportant un adaptateur à 6 tr/min, selon la DAB VII, page 20, sous section 31.
- 15 Les polymères devant être mélangés avec la (les) charge(s) de l'invention en milieu aqueux, on préfère généralement que les particules de polymère présentent des diamètres de l'ordre de 0,01 à 1 mm. On préfère des dimensions correspondant à une teneur en coagulum de 500 mg = 0,5% maximum.
- 20 Dans les modes de réalisation préférés, on applique une ou plusieurs couches supérieures aux formes pharmaceutiques qui ont été revêtues avec une composition de revêtement polymère/charge. Ces revêtements supérieurs contiennent une substance hydrophile, par exemple l'un ou plusieurs d'entre l'hydroxypropylméthylcellulose, le polyéthylène glycol et analogue. Des charges et des agents liants auxiliaires
- 25 peuvent également être présents.

Les charges

- Les charges employées dans les revêtements polymères selon l'invention sont généralement des substances insolubles dans l'eau de caractère minéral.
- 30

- Généralement, il s'agit de substances minérales approuvées par la FDA, présentant une compatibilité convenable avec les dispersions de polymère aqueuses utilisées. Les charges que l'on préfère sont le kaolin, le talc et le dioxyde de titane. Le kaolin est celle que l'on
- 35 préfère notamment. On peut également envisager des mélanges.

Bien que la dimension des particules de la charge ne soit pas critique, on préfère généralement, pour des raisons de commodité de manipulation, qu'elle se situe entre environ 20 μ (microns) et environ

0,001 μ . Ces dimensions de particules assurent une mise en suspension efficace des particules de charge dans l'eau ou le(s) diluant(s) miscible(s) dans l'eau avant le mélange avec le composant polymère.

Habituellement, un broyage ou un autre traitement de la charge n'est pas nécessaire. Cependant, lorsque l'emballage ou le stockage de la charge a provoqué une agglomération des particules de charge, un broyage minimum des particules, en milieu aqueux ou non ou dans un autre milieu convenable, peut être bénéfique pour le mélange final des composants de polymère et de charge.

La demanderesse n'entend pas être liée par une quelconque théorie particulière quant à l'action des charges. Il apparaît cependant que les charges fonctionnent comme des agents d'amélioration de traitement et des agents de modification de la perméabilité des revêtements en vertu de leur pouvoir limité de gonfler à l'eau et de leur densité apparente. Après le séchage des revêtements, les particules de charge, qui sont dispersées à travers tout le revêtement ou le film, permettent la formation de pores ou de canaux à l'interface des particules et du polymère. On pense que ces pores ou ces canaux fonctionnent comme des orifices à travers lesquels le(s) fluide(s) du corps peut (peuvent) "extraire" des petites quantités de la drogue revêtue ou d'une autre substance physiologiquement active.

Les revêtements polymères selon l'invention contiennent (par rapport à un poids sec), environ 5 à environ 95% en poids, de préférence environ 15 à environ 75% en poids de polymère et environ 5 à environ 80% en poids, de préférence entre environ 10 et environ 60% en poids de charge. Lorsqu'un diluant aqueux est présent, il constitue généralement le complément à 100% du revêtement.

Bien que les plastifiants, les solvants, les colorants, etc. ne soient pas des ingrédients nécessaires, on peut les utiliser lorsqu'on le souhaite. Par exemple des quantités supplémentaires de dioxyde de titane peuvent être présentes pour améliorer la couleur du produit final. Généralement, cependant, seuls le diluant aqueux, le polymère et la charge ont besoin d'être présents dans les revêtements selon la présente invention.

35 Substance physiologiquement active

Le substrat physiologiquement actif qui sert comme substance pour les revêtements de l'invention peut être l'un ou plusieurs de toute une série de substances. Bien que les médicaments soient ceux que l'on

préfère, il peut également s'agir de vitamines, de placebo et analogues. On peut utiliser des mélanges de ces substances. Lorsque le composant actif du produit final est un médicament, il s'agit généralement d'une substance solide présentant une affinité suffisante pour les fluides gastro-intestinaux qui doit être absorbée par le corps une fois qu'elle est mise au contact de ces fluides. Les médicaments convenables comprennent des agents anti-infectieux, des phénols et leurs dérivés, des sulfonamides, des sulfones, des agents tensio-actifs, des agents de chélation, des agents anti-malariaux, des antibiotiques, des dépresseurs du système nerveux central, des stimulants, des agents adrénergiques, des agents cholinergiques, des agents bloquants autonomes, des diurétiques, des agents cardiovasculaires, des anesthésiques locaux, des agents histaminiques et anti-histaminiques, des agents analgésiques, des agents antitussifs, des stéroïdes, des hydrates de carbone, des aminoacides, des protéines, des enzymes, des hormones, des agents anti-émétiques, des activateurs de la cognition et analogues. Un groupe de médicaments que l'on préfère comprend la pseudoéphédrine et la théophylline. On peut utiliser des mélanges de ces médicaments.

Le composant actif des formes pharmaceutiques selon l'invention représente en général d'environ 0 à environ 95% en poids, de préférence d'environ 5 à environ 90% en poids, de la composition totale (poids sec), ceci dépendant de l'administration du médicament.

Substrats

Les revêtements selon l'invention peuvent s'utiliser pour recouvrir toute une série de substrats solides. Bien que les pastilles ou des noyaux de substances actives représentent les substrats que l'on préfère, on peut traiter d'autres formes. Des dragées, des cachets, des poudres, des granulés et d'autres formes sous lesquelles on peut présenter le composant physiologiquement actif peuvent également être envisagés. On peut tolérer la présence de supports et d'autres ingrédients classiques dans le composant actif du médicament. Il faut cependant veiller à exclure à la fois du substrat et du revêtement les ingrédients dégradables, solubles dans l'eau et/ou volatils. Cette exclusion doit assurer une longue durée de conservation des produits finaux.

Des dispositifs convenables pour le revêtement des substrats actifs comprennent des bassins de revêtement, des dispositifs en lit fluide et analogues. En général, on peut utiliser tous les dispositifs convenant à l'application de revêtement à base d'eau sur des substrats solides.

EXEMPLES

Préparation de pastilles:

Des graines en pastille composées de sucre et d'amidon sont placées dans une chambre préchauffée d'un granulateur centrifuge. Une
 5 solution liante d'hydroxypropylcellulose est pulvérisée sur les graines tout en introduisant simultanément une poudre tamisée contenant chacune le chlorhydrate de diphénhydramine, le chlorhydrate de pseudoéphédrine et la théophylline à une vitesse convenable. Une fois que les pastilles sont préparées, on les laisse sécher au four à 45° pendant 24 heures. La
 10 fraction tamisée 12-18 est sélectionnée et transférée dans des sacs en plastique.

Mode opératoire de revêtement:

Des pastilles de chlorhydrate de diphénhydramine, de la pseudo-éphédrine et de la théophylline sont revêtues avec des mélanges de
 15 kaolin et d'une dispersion d'Eudragit® E 30 D. La préparation des formulations de revêtement implique la formation d'une suspension de kaolin non traité en utilisant un agitateur magnétique, suspension que l'on mélange intimement ensuite avec la quantité souhaitée de dispersion de polymère. Les pastilles (d'un poids de 300 g) sont initialement
 20 lentement revêtues avec les formulations de revêtement indiquées dans le tableau I dans un équipement à lit fluidisé, c'est-à-dire un dispositif, à environ 1,0 ml par minute jusqu'à ce que leur poids soit augmenté d'approximativement 3%. On les sèche alors pendant 30 minutes en utilisant de l'air de fluidisation alors qu'elles sont encore dans la cham-
 25 bre. On reprend alors le revêtement à plus grande vitesse. On agite la formulation pendant toute la durée du processus de revêtement. Les pastilles revêtues sont transférées sur un plateau doublé de papier et on les sèche à l'air. Le kaolin est utilisé tel qu'on le reçoit mais on peut également le passer au broyeur à billes si nécessaire. L'Eudragit®
 30 E 30 D est filtré à travers un fin tamis (120 mailles) avant utilisation, en vue d'éliminer les particules solides ou les bouts de film.

Dissolution:

Des études de dissolution in vitro sont effectuées en utilisant l'appareil II de dissolution USP à 37° et 75 tr/min. Les milieux de
 35 dissolution sont l'eau, le suc simulé (sans enzyme) gastrique et/ou le fluide intestinal. Les échantillons sont retirés et le milieu de dissolution est remplacé automatiquement à des intervalles de temps présélec-

tionnés. Un essai de libération du médicament est conduit par voie spectrophotométrique à 258 nm.

TABLEAU I
Formulations de revêtement

5	<u>Médicament</u>	<u>E 30 D (g)</u>	<u>kaolin (g)</u>	<u>eau (g)</u>
	. chlorhydrate de diphénhydramine ...	200	20	180
	. chlorhydrate de pseudoéphédrine ...	200	40	427
	. théophylline	200	60	540

EXEMPLE 1

10 Des pastilles de chlorhydrate de diphénhydramine produites comme décrites ci-dessus et comportant un poids final de revêtement de 20% en poids sont comparées à des pastilles de chlorhydrate de diphénhydramine pourvues d'un second revêtement pour en déterminer les vitesses de libération.

15 Les pastilles pourvues d'un second revêtement sont préparées en soumettant les pastilles pourvues d'un revêtement unique à un revêtement supplémentaire par une formulation de second revêtement. Ce second revêtement contient de l'hydroxypropylméthylcellulose et il est appliqué de façon à obtenir un poids final de revêtement de 2% en poids.

20 Les résultats de ces études de libération conduites, en accord avec le mode opératoire de dissolution décrit ci-dessus, sont indiqués sur le tableau II.

TABLEAU II

25 Données de libération de principe actif de pastilles de chlorhydrate de diphénhydramine avec et sans second revêtement

	<u>Temps en</u>	<u>Libération en %</u>	
	<u>heures</u>	<u>avec revêtement</u>	<u>sans revêtement</u>
	0,5	4	3
	1	9	8
30	2	33	33
	4	56	56
	6	69	69
	8	77	77
	10	82	82
35	12	85	85

Dessins

La figure I représente une courbe de libération (obtenue en reportant le pourcentage de principe actif libéré cumulé en fonction du

temps) pour la pseudoéphédrine, c'est-à-dire son chlorhydrate, dans chacun des fluides indiqués. On prépare les pastilles et on effectue les études de dissolution comme décrits ci-dessus.

Les figures II à VI sont produites en utilisant les revêtements, les niveaux de revêtements et les milieux de dissolution respectifs indiqués ci-dessus.

Comme l'indiquent ces exemples et les figures, la vitesse de libération du médicament de la forme pharmaceutique est directement proportionnelle au rapport du kaolin au polymère dans le film ou le revêtement final. La figure II indique les variations de la vitesse de libération en fonction du rapport kaolin/résine.

De façon optimale, on peut appliquer un second revêtement ou revêtement supérieur en vue de minimiser les problèmes de manipulation. Par exemple, les grumeaux mous que l'on observe souvent lorsque l'on stocke des pastilles revêtues à la température ambiante sont éliminés par application d'un second revêtement soluble dans l'eau. Le second revêtement, qui est composé de moins de 2% en poids d'hydroxypropyl-méthylcellulose, n'affecte en aucune façon la vitesse ou la quantité de libération de la drogue.

La vitesse de libération du principe actif des formes pharmaceutiques préparées en utilisant les revêtements selon la présente invention peut être ajustée en faisant varier des paramètres tels que la concentration de la charge (voir figure IV) et le niveau de revêtement ou son épaisseur (voir figure III). Par exemple, on peut augmenter la quantité de kaolin ou d'une autre charge dans la formulation de revêtement jusqu'au point où l'intégrité du film est perdue et où il se produit une libération immédiate du médicament.

De même, une couche de revêtement d'épaisseur insignifiante serait une barrière inefficace à la libération. Généralement, des épaisseurs de revêtement correspondant à un rapport revêtement d'ensemble/composant actif (c'est-à-dire revêtement/médicament) d'environ 2 à environ 98% sont souhaitables. De préférence, on utilise un rapport revêtement/médicament de l'ordre de 10 à 90%, ceci dépendant du médicament et des caractéristiques physico-chimiques du médicament.

Des variantes raisonnables telles que celles pouvant apparaître à l'artisan expérimenté, peuvent être appliquées sans se départir de l'esprit de l'invention.

REVENDEICATIONS

1.- Composition de revêtement pour des formes pharmaceutiques à libération prolongée qui consiste essentiellement en:

- 5 (a) un polymère d'ester poly(meth)acrylique dispersible dans l'eau, ce polymère ne contenant pas de groupes fonctionnels ionisables;
(b) une charge insoluble dans l'eau; et
(c) de l'eau.

2.- Composition de revêtement selon la revendication 1, qui contient environ 2 à environ 30% en poids de (a), environ 2 à environ
10 30% en poids de (b), le complément à 100% étant de l'eau.

3.- Composition de revêtement selon la revendication 2, dans laquelle (b) est choisi dans le groupe constitué par: kaolin, talc, dioxyde de titane et leurs mélanges.

4.- Composition de revêtement selon la revendication 2, dans
15 laquelle (b) est du kaolin.

5.- Forme pharmaceutique revêtue avec la composition selon la revendication 1.

6.- Forme pharmaceutique revêtue avec la composition selon la revendication 3.

20 7.- Forme pharmaceutique revêtue avec la composition selon la revendication 4.

8.- Méthode de réduction du toucher collant de compositions polymères aqueuses appliquées à des formes pharmaceutiques solides qui consiste à employer dans ces compositions comme seul composant polymère,
25 un polymère d'ester (meth)acrylique dispersible dans l'eau.

9.- Méthode selon la revendication 8, dans laquelle les compositions contiennent également une charge insoluble dans l'eau choisie dans le groupe constitué de: kaolin, talc, dioxyde de titane et leurs mélanges.

30 10.- Méthode d'augmentation de la perméabilité à l'eau d'une forme pharmaceutique revêtue qui consiste à employer comme seul composant polymère de la composition de revêtement, un polymère dispersible dans l'eau consistant en ester poly(meth)acrylique, ce polymère ne contenant pas de groupes fonctionnels ionisables.

35 11.- Méthode selon la revendication 10, dans laquelle les compositions contiennent également une charge insoluble dans l'eau choisie dans le groupe constitué par: kaolin, talc, dioxyde de titane et leurs mélanges.

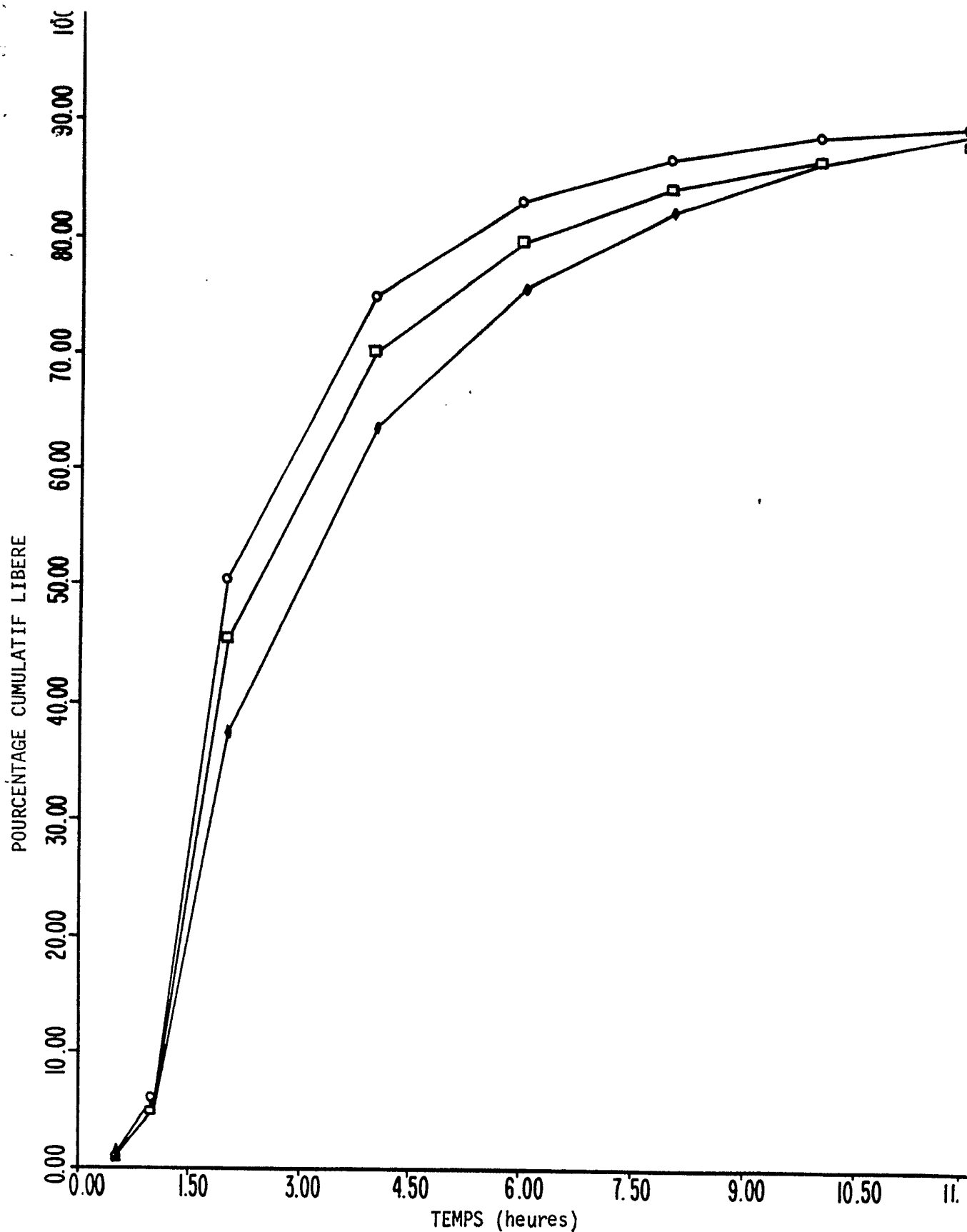


Fig. 1

PROFILS DE LIBERATION DE PSEUDOEPHEDRINE DANS
 ○ SUC GASTRIQUE SIMULE
 □ FLUIDE INTESTINAL SIMULE
 ◆ EAU

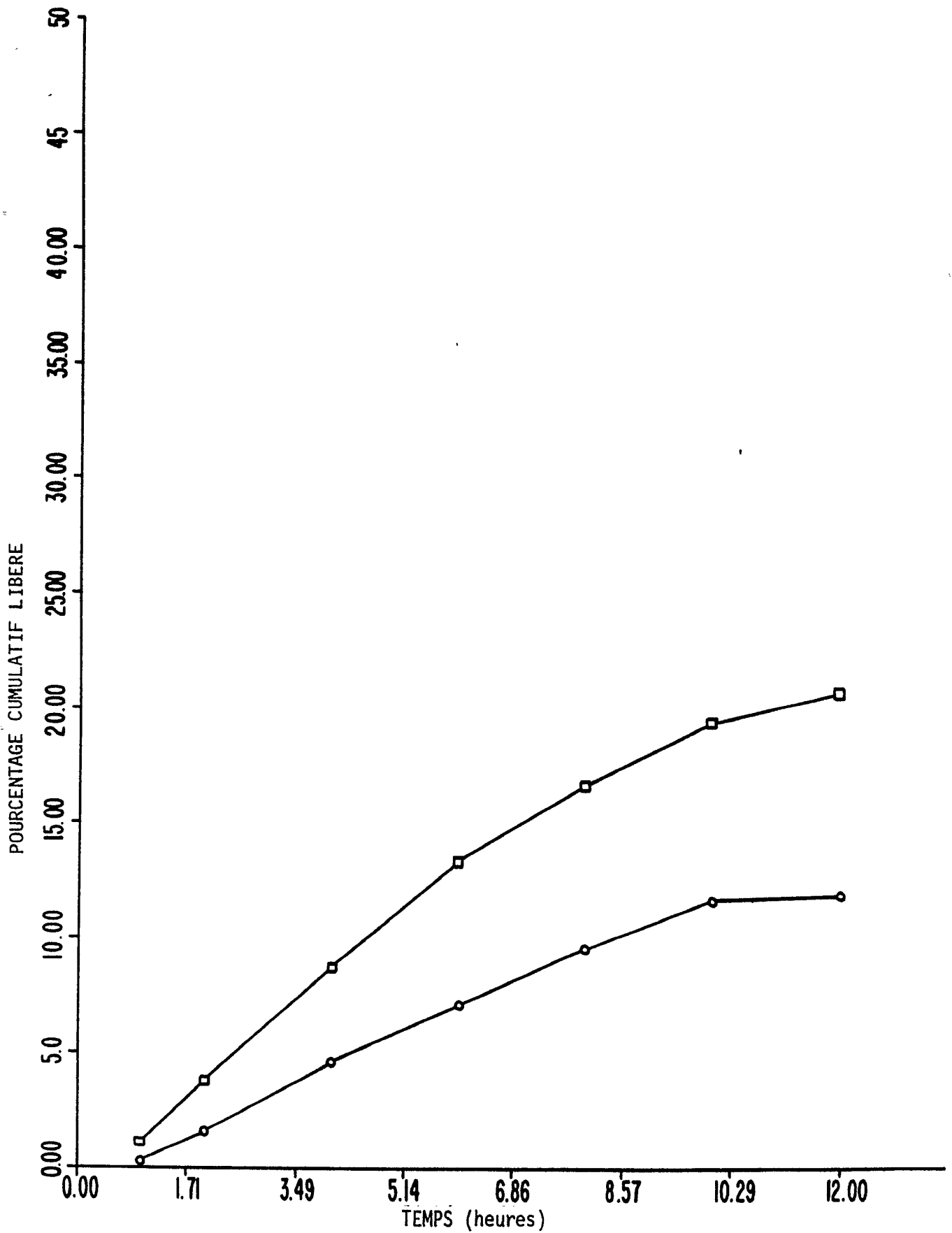


Fig. 2

POURCENTAGE DE LIBERATION DE LA THEOPHYLLINE DANS L'EAU
NIVEAUX DE REVETEMENT □ A 18% ET ○ A 22%

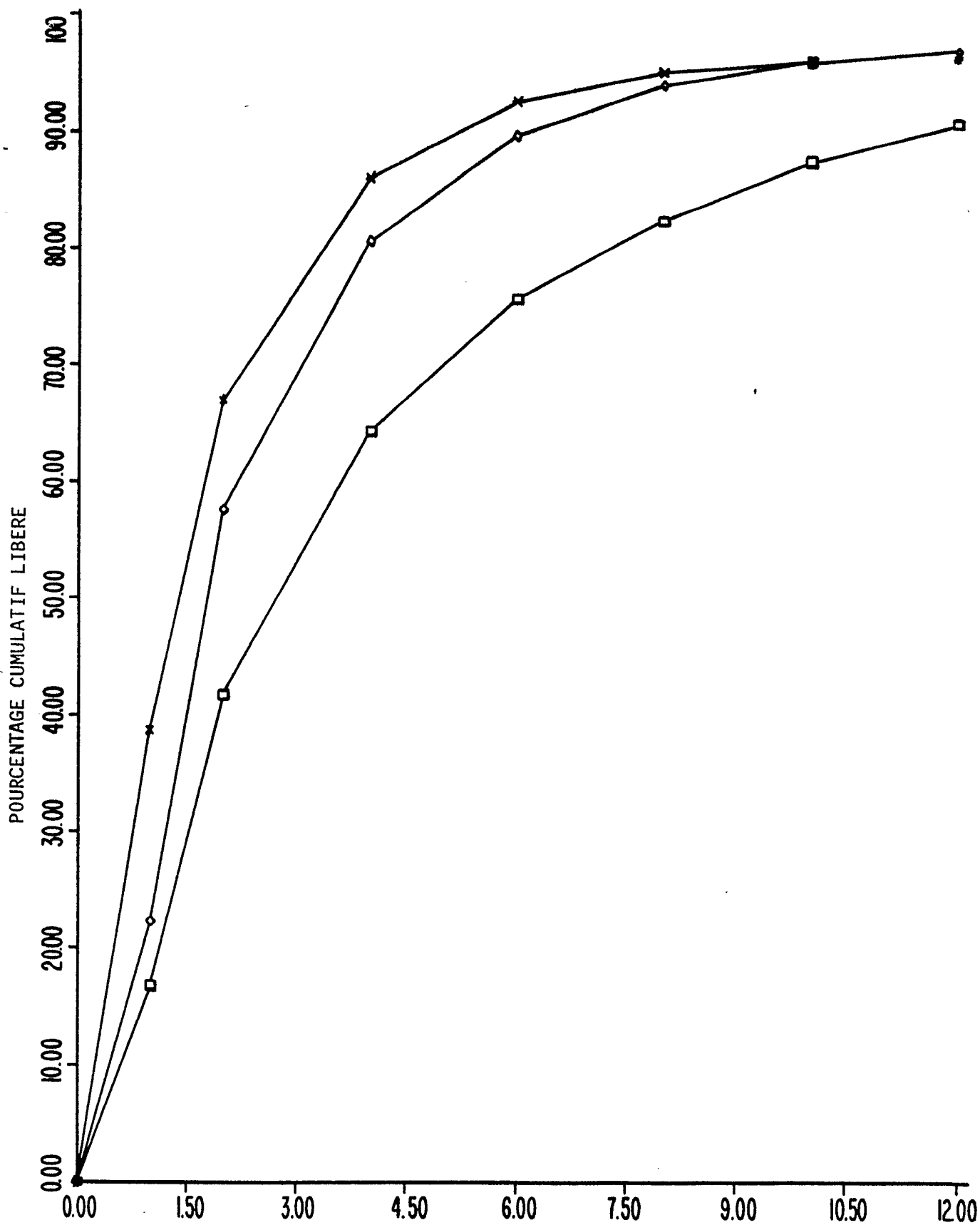


Fig. 3

PROFILS DE LIBERATION DES PASTILLES DE PSEUDOEPHEDRINE RE-
TUES AVEC DIFFERENTS RAPPORTS DE LA RESINE EUDRAGIT^R E 30 D
AU KAOLIN

□ 3.1, ◇ 3.2, * 1:1 (MILIEU DE DISSOLUTION: EAU)

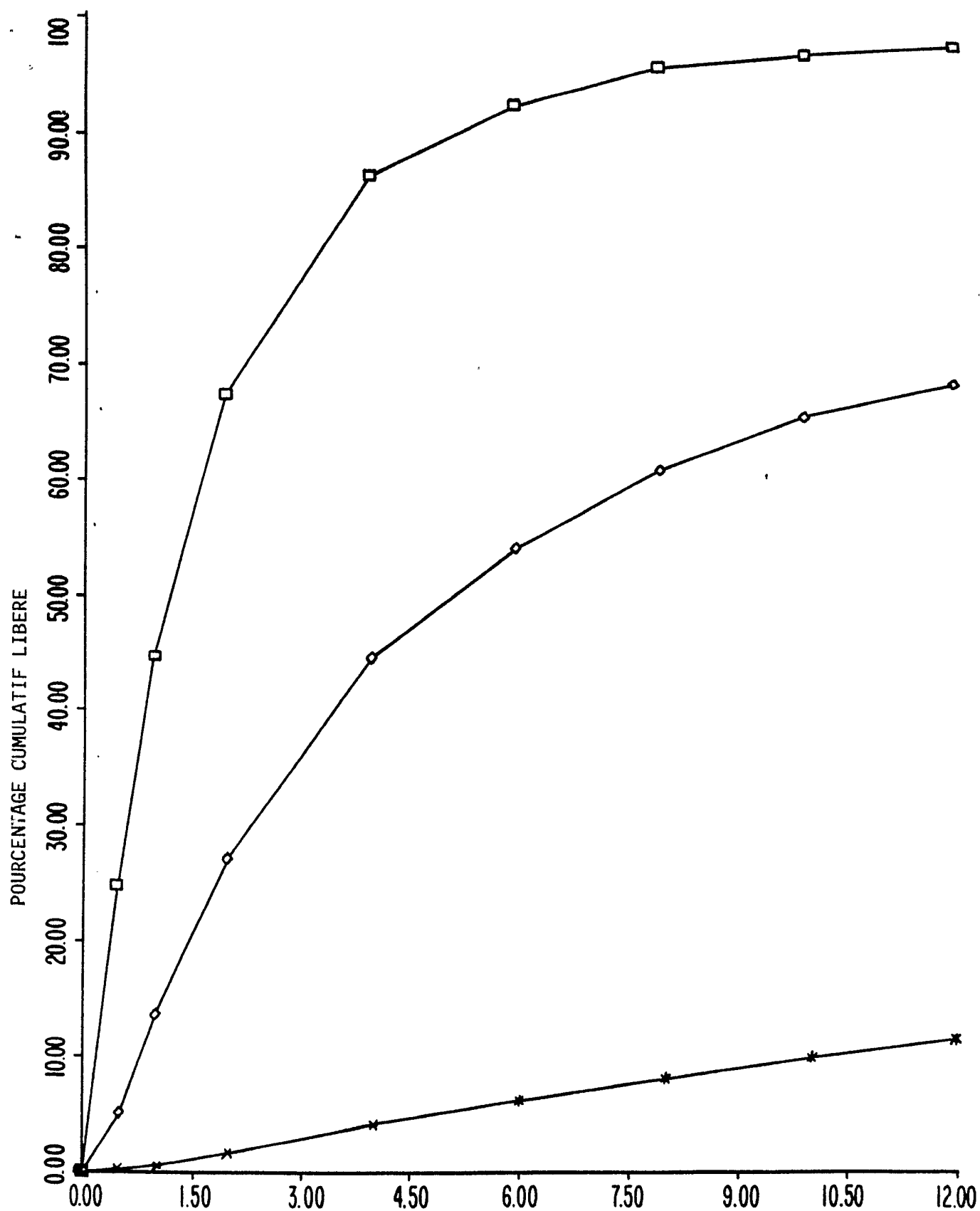


Fig. 4

PROFILS DE LIBERATION DES PASTILLES DE THEOPHYLLINE REVETUES
AVEC 3 PARTIES DE RESINE EUDRAGIT^R E 30 D ET 2 PARTIES DE
KAOLIN A DIFFERENTS NIVEAUX DE REVETEMENT

□ 4%, ◇ 9%, * 20% (MILIEU DE DISSOLUTION: EAU)

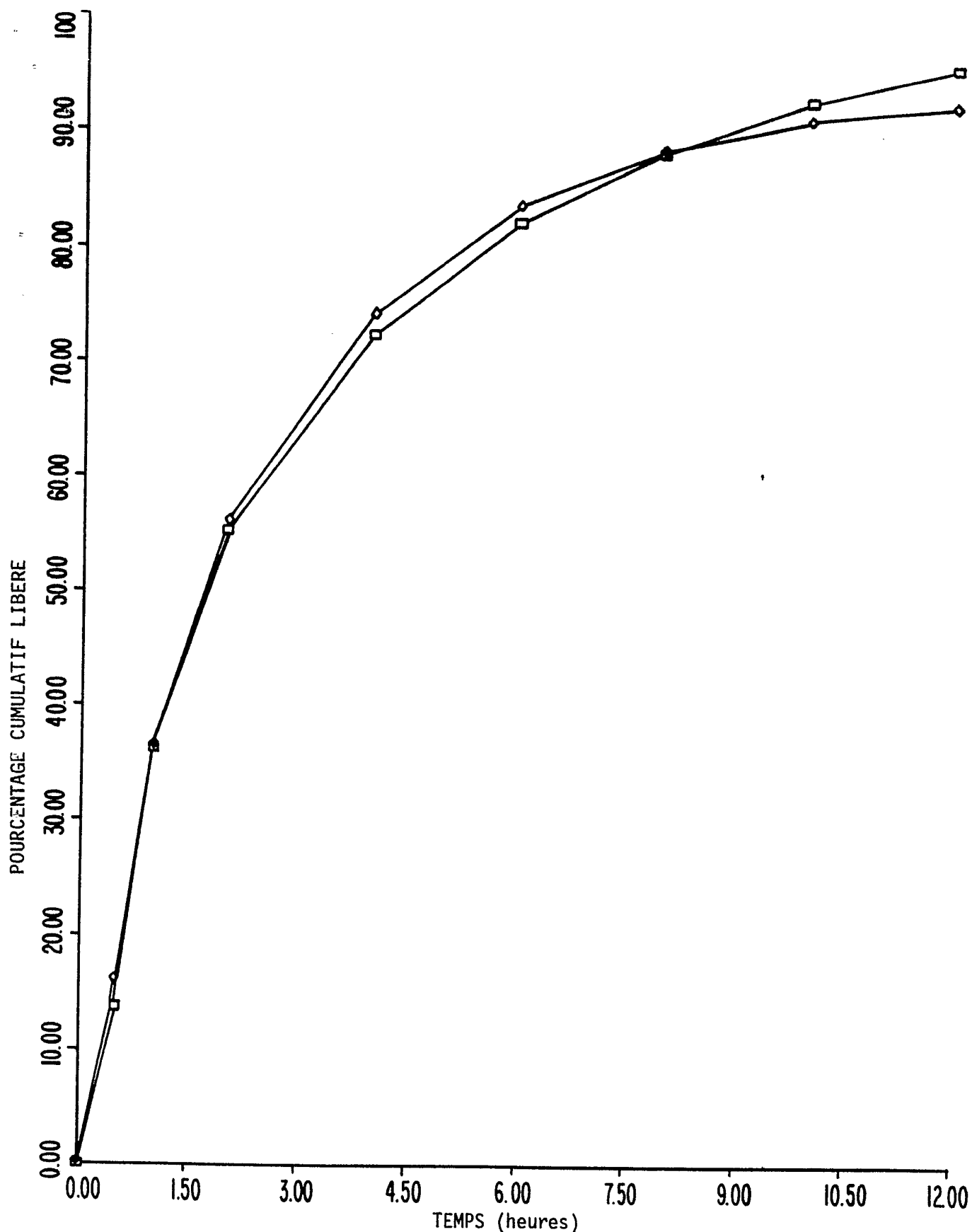


Fig.5

- ◇ PROFIL DE LIBERATION DE PASTILLES DE PSEUDOEPHEDRINE REVETUES AVEC 3 PARTIES DE LA RESINE EUDRAGIT^R E 30 D ET 2 PARTIES DE TRISILICATE DE MAGNESIUM
- PROFIL DE LIBERATION DE DIPHENHYDRAMINE REVETU AVEC 3 PARTIES DE RESINE EUDRAGIT^R E 30 D ET 2 PARTIES DE TALC
(MILIEU DE DISSOLUTION: EAU)

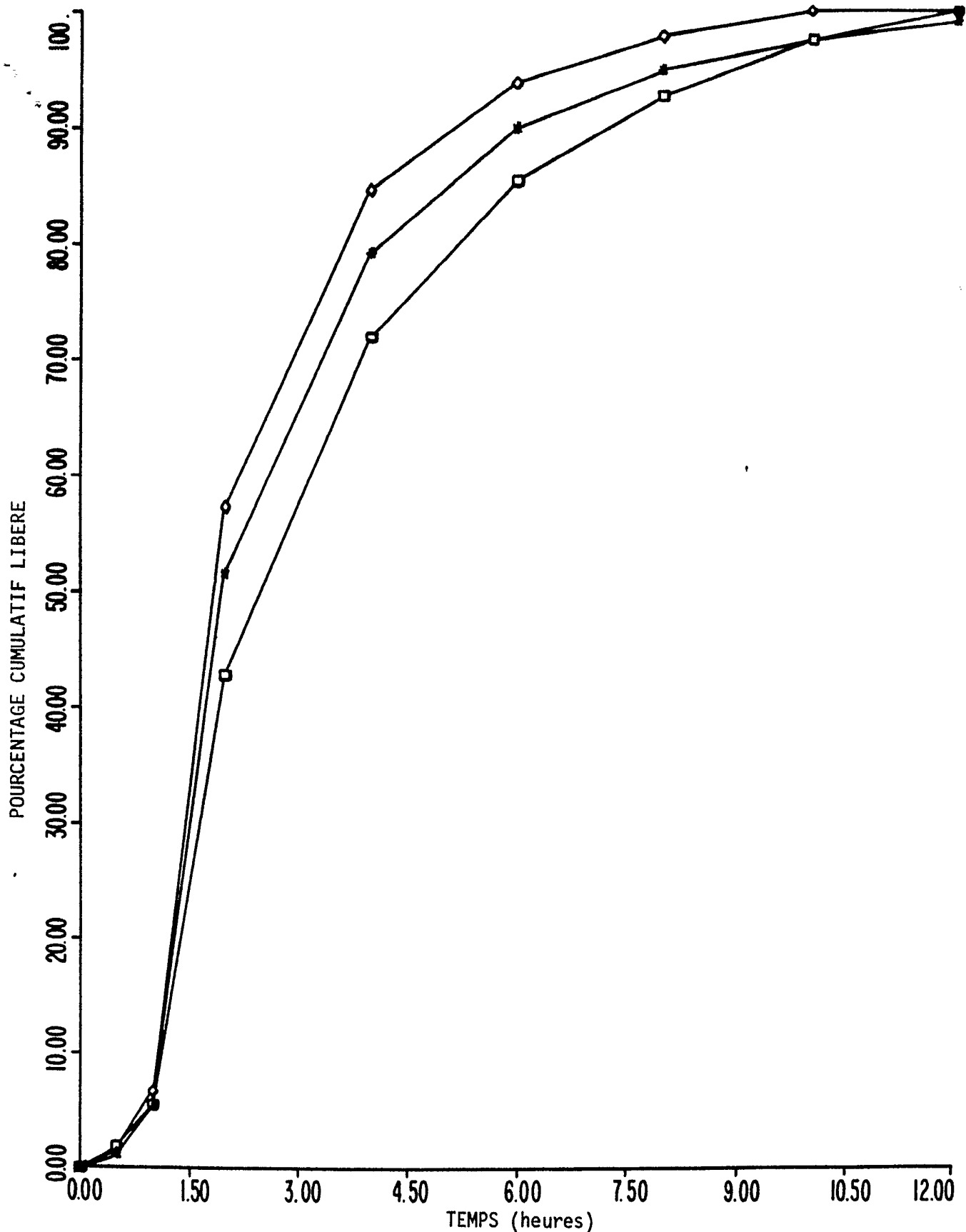


Fig. 6

PROFILS DE LEBERATION DE PASTILLES DE PSEUDOEPHEDRINE REVETUES
AVEC 3 PARTIES DE RESINE EUDRAGIT^R E 30 D ET 2 PARTIES DE KAOLIN
DANS DIFFERENTS MILIEUX DE DISSOLUTION

- FLUIDE INTESTINAL SIMULE
- * EAU
- ◇ FLUIDE GASTRIQUE SIMULE