

①9



Octrooilraad
Nederland

①1 192430

①2 C OCTROOI

②1 Aanvraag om octrooi: 8100468

②2 Ingediend: 30.01.81

⑤1 Int.Cl.⁶
A61K33/14, A61K9/48, A61K9/52

③0 Voorrang:
13.06.80 US 0000159335

④3 Ter inzage gelegd:
04.01.82 I.E. 82/01

④4 Openbaargemaakt:
01.04.97 I.E. 97/04

④7 Dagtekening:
04.08.97

④5 Uitgegeven:
01.10.97 I.E. 97/10

⑦3 Octrooihouder(s):
A.H. Robins Company, Incorporated te
Richmond, Virginië, Verenigde Staten van
Amerika (US).

⑦4 Gemachtigde:
Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s. te 2587 BN Den
Haag.

⑤4 Farmaceutisch preparaat voor vertraagde toediening van kalium.

Farmaceutisch preparaat voor vertraagde toediening van kalium

De uitvinding heeft betrekking op een farmaceutisch preparaat, dat geschikt is voor door orale toediening bestrijden van kaliumgebrek bij dieren met één maag en dat een gelatinecapsule die microcapsules met een kaliumzout bevat, omvat.

Dergelijke preparaten zijn bekend uit de Franse octrooiaanvraag 2.279.414. Dit document beschrijft gelatinecapsules die microcapsules, waarin zowel een kalium- als een magnesiumzout aanwezig is, bevatten en die bestemd zijn voor orale toediening aan mensen met een gebrek aan magnesium.

Het toedienen van gelatinecapsules, die microcapsules met kaliumchloride als kernmateriaal bevatten, werd aanvankelijk beschouwd als een doelmatige methode om kaliumionen toe te dienen aan mensen met een minimum aan neveneffecten in vergelijking met andere doseringsvormen. Het bleek echter, dat het kaliumchloride in de microcapsules tijdens het afbreken van de gelatinecapsule immobiel wordt en in het darmkanaal agglomereert. Een aldus ontstaan agglomeraat kan in sommige gevallen op één plaats in het darmkanaal aanwezig blijven, in het bijzonder in een gedeeltelijk versperde nauwe doorgang, en dan schade veroorzaken aan de slijmvliezen, bijvoorbeeld door zweervorming, waarbij zelfs perforatie kan ontstaan. In enkele gevallen kunnen ook stenotische en/of zweerachtige wonden worden ontwikkeld als gevolg van grote kaliumconcentraties, die worden uitgeloozd uit de niet meer beweeglijke agglomeraten van microcapsules, bijvoorbeeld in een gedeeltelijk versperde twaalfvingerige darm of slokdarm.

De uitvinding beoogt een farmaceutisch preparaat te verschaffen, dat als middel kan worden toegediend aan dieren met één maag en dient als bron voor een langzame afgifte van kaliumionen, waarbij in de maag vrijwel geen onaangename neveneffecten optreden, en dat gemakkelijk kan worden verplaatst door gedeeltelijke versperringen of vernauwingen in het spijsverteringskanaal.

Derhalve wordt het farmaceutische preparaat volgens de uitvinding gekenmerkt, doordat de gelatinecapsule tevens een hydrofiele oppervlakte-actieve stof met een HLB-getal van meer dan 10 bevat, die zich buiten de microcapsules bevindt.

Kaliumchloride is het zout, dat het meest wordt gebruikt om kaliumgebrek bij mensen te compenseren, of wanneer de werkzaamheid van kaliumkationen gewenst is. Het zout wordt gebruikt, wanneer hypokalemia of hypochloremische alkalosis bestaat, bijvoorbeeld na langdurige diarree of braken of na een behandeling met adrenale steroïden of na een behandeling met sommige diuretica, zoals thiaziden. Het zout wordt gebruikt om de normale kaliumspiegel in het plasma te verhogen, bijvoorbeeld bij vergiftiging met digitalis. Het kan ook worden gebruikt als diureticum.

Het is bekend, dat kaliumchloride het maagdamkanaal iriteert, zodat toedienen van het zout misselijkheid, braken, epigastrische storingen, diarree en buikongemak kan veroorzaken. Een te grote dosis kan zwakte, lusteloosheid, geestelijke verwarring, verlaagde bloeddruk, duizeligheid, hartblokkering en zelfs de dood veroorzaken. Kaliumchloride leidt dikwijls tot vergiftigingsverschijnselen, bij toediening aan mensen en moet daarom zeer voorzichtig worden toegediend.

Voor therapeutische doeleinden worden dikwijls kaliumchloridedoses toegediend van 1-2 g en dat 2-6 maal per dag. Verschillende doseringsvormen van kaliumchloride, zoals vloeistoffen, al dan niet enterisch beklede tabletten, microcapsules en dergelijke zijn al toegepast voor toediening aan mensen, maar in vele gevallen bleken die te leiden tot maagzweren of zweren in de twaalfvingerige darm, verstopping, bloeding en perforatie en/of tot de vergiftigingsverschijnselen, die hierboven zijn genoemd, als gevolg van een te grote concentratie van kaliumionen in het lichaam.

Met suiker beklede tabletten, welke kaliumchloride bevatten in een matrix van was (niet enterisch bekleed), zijn in de handel als een bron van kalium, die het kalium langzaam afgeeft. Physicians Desk Reference (1979), blz. 794, vermeldt: "fewer bowel lesions are observed with wax-matrix tablets compared to enteric-coated potassium chloride products, but that there have been reports of upper gastrointestinal bleeding associated with the wax-matrix tablets. Use of the wax-coated products should be discontinued immediately and the possibility of bowel obstruction or perforation considered if severe vomiting, abdominal pain, distention or gastrointestinal bleeding occurs."

Overigens is reeds voorgesteld oppervlakactieve stoffen te gebruiken om het oplossen van geneesmiddelen te versnellen, wanneer poeders agglomereren en men meent, dat de oplosbaarheid evenredig is aan de vermindering van de oppervlaktespanning van het maagsap, (Remington's Pharmaceutical Sciences, 15e Ed. (1973) pag. 297). Anderen hebben oppervlakte-actieve stoffen toegepast, zoals polysorbaat 20 binnen de microcapsules tijdens de bereiding van de microcapsules en het nadelige effect van dergelijke middelen op de toegenomen oplosbaarheid van vaste stoffen uit de microcapsules is besproken (Luzzi et al. J. Pharm. Sci. 56 (9), 1174-7 (1967)).

Tot dusver was het niet bekend microcapsules van een kaliumzout te combineren met een hydrofiele

oppervlakte-actieve stof buiten de microcapsules en het geheel onder te brengen in een gelatinecapsule om te dienen als bron voor langzaam af te geven kalium aan dieren met één maag, als middel dat betrekkelijk vrij is van onaangename neveneffecten in de maag en dat vrij is van ernstige neveneffecten voor dat kleine gedeelte van de bevolking dat wel of niet bewust, een gedeeltelijke versperring van het spijsverteringskanaal heeft, bijvoorbeeld in de slokdarm of in de twaalfvingerige darm. Verder was niet bekend, dat dergelijke combinaties niet zouden leiden tot de meer ernstige plaatselijke of algemene vergiftigingstoestanden in de maag of de ingewanden in plaats van de gewenste verbetering, omdat niet bekend was welk effect de oppervlakte-actieve stof zou hebben op de uitwisseling van het enigszins giftige kaliumion met het maagweefsel tijdens de absorptie.

10 De uitvinding is daarom gebaseerd op de ontdekking, dat mengen van een hydrofiele oppervlakte-actieve stof met kaliumchloride bevattende microcapsules en toedienen van dit mengsel in een capsule ernstige vergiftigingen voorkomt, die anders zouden worden veroorzaakt door het kaliumchloride in de microcapsules in de nauwe gedeeltelijk versperde doorgangen in het spijsverteringskanaal, bijvoorbeeld in de twaalfvingerige darm, terwijl tegelijk de snelheid van de afgifte van kaliumchloride praktische onveranderd blijft binnen
15 een geschikt gebied en bovendien nergens in het spijsverteringskanaal nieuwe vergiftigingsproblemen ontstaan als gevolg van verstoring van de slijmvliezen en blootstellen daarvan aan kaliumchloride bij aanwezigheid van een oppervlakte-actieve stof. De oppervlakte-actieve stof versnelt ook het uiteenvallen en het scheiden van de gelatinecapsule van de microcapsules. Anders gezegd, toevoegen van de oppervlakte-actieve stof verhindert, dat het kaliumzout in de microcapsules onbeweeglijk wordt in een nauwe ruimte in
20 het spijsverteringskanaal.

De primaire functie van de preparaten volgens de uitvinding is, bij orale toediening aan een gastheer, het element kalium in ionvorm toe te dienen met een constante en beheerste snelheid gedurende ongeveer 8 uur, zonder dat men zich behoeft af te vragen of er een gedeeltelijke versperring van het spijsverteringskanaal bestaat. Het is duidelijk, dat de preparaten eveneens geschikt zijn voor toediening van kaliumzouten
25 aan een gastheer met een normaal spijsverteringskanaal, terwijl men ook dan het voordeel heeft van verminderde neveneffecten, in vergelijking met microcapsules, waarin geen oppervlakte-actieve stof aanwezig is en desgewenst kan ook een mengsel worden gebruikt van twee of meer kaliumzouten, ieder in microcapsules.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding bestaan uit capsules. Capsules zijn vaste
30 toedieningsvormen, waarin de stoffen, in dit geval een kaliumzout en een hydrofiele oppervlakte-actieve stof, zijn opgesloten in een harde of zachte oplosbare houder of huls met een geschikte vorm van gelatine. De capsules kunnen worden gebruikt in een aantal verschillende vormen en afmetingen, waarbij het alleen nodig is, dat de capsule groot genoeg is om de gekozen doseringshoeveelheid te bevatten. Het vullen van de capsules kan plaatsvinden met de hand of met de machine en dergelijke procedures zijn algemeen
35 bekend. Om bij het vullen van de capsules te zorgen dat elk een gelijke hoeveelheid bevat, in het bijzonder bij vullen per machine, kan een glijmiddel worden toegevoegd, zoals magnesium- of aluminiumstearaat, hetgeen gewoonlijk plaatsvindt in een tuimelapparaat. Een gedetailleerde uiteenzetting van de bereiding van capsules is te vinden in: Remington's Pharmaceutical Sciences, 15e Ed. (1973), op blz. 1598-1605.

De microcapsules, die volgens de uitvinding kunnen worden gebruikt, zijn die met een farmaceutisch
40 aanvaardbaar polymeermateriaal als buitenmateriaal of bekledingsmateriaal en met een kaliumzout als kemmateriaal. Deze microcapsules zullen gewoonlijk 3-50 gew.% polymeermateriaal bevatten en 50-97 gew.% kaliumzout. Bij voorkeur bevatten de microcapsules 10-25 gew.% polymeermateriaal en 75-90 gew.% kaliumzout. De volgens de uitvinding te gebruiken microcapsules kunnen worden verkregen met elke bekende methode om microcapsules te vervaardigen. Dit zijn werkwijzen of technieken, waarbij dunne
45 bekledingslagen op reproduceerbare wijze worden aangebracht op kleine deeltjes vaste stof, druppeltjes vloeistof of dispersies daarvan onder vorming van microcapsules. Deze methoden kunnen gemakkelijk worden onderscheiden van andere bekledingsmethoden, doordat de afmetingen van de verkregen deeltjes zeer klein kan zijn, bijvoorbeeld 1 micron in middellijn, terwijl het product de eigenschappen heeft van een vrij vloeïend poeder. Voor de toepassing volgens de uitvinding is slechts nodig, dat de dunne bekledings-
50 lagen bestaan uit het polymere materiaal en dat de beklede deeltjes bestaan uit het kaliumzout.

Een werkwijze om microcapsules te vervaardigen, welke bij voorkeur wordt gebruikt voor de volgens de uitvinding te gebruiken microcapsules, is die, welke ontwikkeld is door N.C.R. Corporation, U.S.A. Deze werkwijze is chemisch van aard, is gebaseerd op fasenscheidingen of coacervatietechnieken en bestaat uit drie stappen:

- 55 1. vorming van drie niet mengbare fasen n.l.: een vloeibare hulpfase, een fase bestaande uit kemmateriaal en een fase, bestaande uit het kledingsmateriaal;
2. afzetten van het bekledingsmateriaal op het kemmateriaal; en

3. verstijven van het bekledingsmateriaal, hetgeen gewoonlijk plaatsvindt langs thermische weg door verknopen of door verwijderen van oplosmiddel, waarna de microcapsule is gevormd. De laagdikte van het bekledingsmateriaal kan binnen ruime grenzen worden gewijzigd, afhankelijk van het specifieke oppervlak van het kemmateriaal en andere fysische eigenschappen van het gebruikte systeem. Na isoleren en drogen worden de microcapsuledeeltjes verkregen als een vrij vloeïend poeder, dat geschikt is voor verwerking in capsules. Een geschikte werkwijze om het met polymeer beklede kaliumzout te verkrijgen in een vorm, die geschikt is volgens de uitvinding, is beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 3.415.758.

De polymere materialen, die geschikt zijn voor toepassing als een buitenlaag of als wandmateriaal van de microcapsules die volgens de uitvinding worden gebruikt, zijn bij voorkeur hydrofoob en in staat om in oplossing de kern die uit kaliumzout bestaat, te bevochtigen, zich daarop af te zetten en tijdens de vorming van de microcapsules een wand rondom de kerndeeltjes te vormen. Geschikte polymere materialen om de wand te vormen zijn ethylcellulose, cellulosenitrat, celluloseacetaat-ftalaat, polymethylmethacrylaat-acrylonitril-styreencopolymeren, polystyrenen, vinylideenchloride-acrylonitril-copolymeren, epoxyharsen, en dergelijke. Bij voorkeur bestaat het polymere materiaal uit ethylcellulose, in het bijzonder ethylcellulose met ongeveer 47,5 gew.% ethoxygroepen en een viscositeit van 0,022 Pa.s (22 cP) in een 5 gew.%'s oplossing in een mengsel van 80/20 toluen-ethanol bij 25°C.

De kaliumzouten, die geschikt zijn als kemmateriaal in de microcapsules kunnen bestaan uit ieder kaliumzout, dat een voldoende hoeveelheid kaliumionen afgeeft aan de te behandelen mens en geschikt is voor orale toediening. Geschikte kaliumzouten zijn: kaliumchloride, kaliumjodide, kaliumgluconaat, kaliumacetaat, kaliumcitraat, kaliumnatriumtartraat, kaliumfosfaat en dergelijke. Bij voorkeur gebruikt men volgens de uitvinding kaliumchloride.

In de regel zullen microcapsules, die geschikt zijn voor toepassing volgens de uitvinding in combinatie met ongeveer 0,05–5 gew.% hydrofiële oppervlakte-actieve stof gewoonlijk 80–100% van het aanwezige kaliumzout gelijkmatig afgeven in de loop van 6–10 uur bij onderzoek volgens U.S.P. XIX, blz. 651, welke methode hieronder kort wordt beschreven. Microcapsules met deze eigenschap worden beschouwd als kaliumzout in microcapsulevorm met beheerste afgifte.

Oppervlakte-actieve stoffen, geschikt voor toepassing volgens de uitvinding, zijn de oppervlakte-actieve stoffen met een hydrofoob gedeelte (alkylgroep) en een hydrofiel gedeelte (carboxyl- of carboxylaatgroep). Het is slechts nodig, dat de oppervlakte-actieve stof hydrofiel van aard is en farmaceutisch aanvaardbaar. Elke dergelijk oppervlakte-actieve stof of een combinatie van dergelijke stoffen met een verhouding hydrofiel/lipofiel (HLB) groter dan 10 is geschikt voor toepassing volgens de uitvinding. De HLB-waarde is eenvoudig het gewichtsperscentage hydrofiële groep gedeeld door 5. Bijvoorbeeld een 100% hydrofiel molecuul (polyethyleenglycol) heeft een HLB-waarde van 20. Oppervlakte-actieve stoffen met een HLB-waarde groter dan 20, zoals laurylsulfaat, vertonen een sterker hydrofiel gedrag dan de polyoxyethyleengroepen alleen. Voorbeelden van oppervlakte-actieve stoffen, die geschikt zijn voor doeleinden van de uitvinding zijn polyoxyethyleenmonostearaat, polyethyleenglycol 400 monostearaat, triëthanolamineoleaat, polyoxyethyleenalkylfenol, tragacanth, polyoxyethyleensorbitanmonolauraat, polyoxyethyleenricinusolie, polyoxyethyleensorbitanmonooleaat, polyoxyethyleensorbitanmonopalmitaat, polyoxyethyleenlaurylether, polyoxyethyleenmonostearaat, natriumoleaat, natriumlaurylsulfaat, en dergelijke. Mengsels van oppervlakte-actieve stoffen zijn eveneens geschikt voor de doeleinden van de uitvinding, terwijl het alleen nodig is dat de HLB-waarde van het mengsel van de twee oppervlakte-actieve stoffen groter is dan 10. Op deze wijze kan een oppervlakte-actieve stof met een kleine HLB-waarde worden gemengd met een oppervlakte-actieve stof met een grote HLB-waarde, zodanig, dat het verkregen mengsel van oppervlakte-actieve stoffen geschikt is voor toepassing volgens de uitvinding.

Bij voorkeur wordt de oppervlakte-actieve stof gekozen uit de anionogene of niet-ionogene oppervlakte-actieve stoffen. Deze zijn bijzonder geschikt in farmaceutische mengsels om hun verdraagbaarheid, stabiliteit en omdat ze niet giftig zijn. De oppervlakte-actieve stof is in de farmaceutische preparaten bij voorkeur aanwezig in een hoeveelheid van 0,05–5,0 gew.% berekend op de in de microcapsules aanwezige hoeveelheid kaliumzout en bij voorkeur in een hoeveelheid van 0,05–1,0 gew.%. Het is alleen nodig, dat de hoeveelheid oppervlakte-actieve stof een werkzame hoeveelheid is, dat wil zeggen groot genoeg om het vloeien van de bevochtigde microcapsules na toediening aan mensen in voldoende mate te bevorderen, in het bijzonder bij gastheren met een vernauwde doorgang in het spijsverteringskanaal om ernstig plaatselijke vergiftigingsverschijnselen te voorkomen. De oppervlakte-actieve stof wordt gewoonlijk aan de microcapsules toegevoegd in een tuimelapparaat. De bij voorkeur gebruikte oppervlakte-actieve stoffen zijn natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 20 en polysorbaat 80.

De microcapsules, gebruikt in de onderstaande voorbeelden werden bereid uit kubische kristallen met een gemiddelde deeltjesgrootte van 438 µm. De kristallen werden verwerkt tot microcapsules met ethyl-

cellulose door coaguleren met ethylcellulose onder vorming van microcapsules, die 20 gew.% ethylcellulose bevatten als bekledingsmateriaal en 80 gew.% kaliumchloride als kemmateriaal (formule 80-20). De microcapsules hadden een gemiddelde deeltjesgrootte van 509 μm .

5 *Oplosproef in vitro*

De in de voorbeelden gebruikte oplosapparatuur bestond uit een mand van roestvrij staal met openingen van 0,42 mm, geplaatst aan het einde van de roeras van een motor met variabel toerental. De mand, welke de capsule bevatte, werd ondergedompeld in 900 ml water, dat op 37°C werd gehouden en rondgedraaid met een snelheid van 100 omw/min. Het volume van de vloeistof werd constant gehouden door telkens een

- 10 volume water toe te voegen, dat gelijk was aan de voor monsterdoeleinde afgevoerde hoeveelheid.
Testprocedure in vivo om de werkzaamheid in een gedeeltelijk versperde twaalfvingerige darm te vergelijken.

Bij grote geanesthetiseerde katten werd de darm dichtgebonden bij de poortspieren eveneens, maar losjes, dichtgebonden ongeveer 7 cm vanaf de poortspier. Een kleine steekwond werd aangebracht

- 15 ongeveer 1-2 cm voorbij de losse binding en een gelatinecapsule, welke microcapsules met kaliumzout of een gelatinecapsule welke een mengsel van met ethylcellulose bekleed kaliumchloride en hydrofiële oppervlakte-actieve stof bevatte, werd naar binnen gebracht en stroomopgeduwd tot voorbij de losse binding en 2-6 cm stroomop van die losse binding geplaatst. Een glazen staaf met een middellijn van 5 mm werd door de steekwond gedeeltelijk stroomop naar binnen gestoken tot een punt juist voorbij de losse binding en
20 de aanvankelijk losse binding werd aangetrokken en vastgebonden rondom de glazen staaf, waarna deze staaf weer werd verwijderd. Vervolgens werden de katten met de kop naar boven gelegd op een plank met een helling van 30°. Na 4 uur werden de katten gedood met Euthanasia agent T-61, de twaalfvingerige darm werd verwijderd, opengesneden, gewassen met water en beoordeeld op weefselschade, zoals ontsteking, zweervorming en dergelijke. Vóór het wassen werd eveneens de hoeveelheid nog achtergebleven
25 microcapsules beoordeeld.

Wanneer capsules volgens de uitvinding, bijvoorbeeld volgens voorbeeld V, werden onderzocht op deze wijze, waren de microcapsules uit het dichtgebonden gebied verwijderd en werd geen schade aan de weefsels gevonden. Wanneer echter een soortgelijke capsule maar zonder hydrofiële oppervlakte-actieve stof werd onderzocht, dan bleven de microcapsules in het afgebonden gedeelte en dan kan weefselschade
30 worden verwacht. Met was beklede tabletten kaliumchloride, die op dezelfde wijze werden onderzocht, veroorzaakten uitgebreide weefselschade in het blootgestelde gebied.

De uitvinding wordt toegelicht door de volgende voorbeelden. De voorbeelden I t/m III zijn niet, de voorbeelden IV t/m VIII wel volgens de uitvinding.

35 *Voorbeeld 1 (ter vergelijking)*

In uit twee delen bestaande gelatinecapsules nr. Q werd met de hand 750 mg microcapsules gebracht (bovenstaande formule 80-20) zodat elke capsule 600 mg kaliumchloride bevatte. De capsules werden geplaatst in het oplosapparaat onder de hierboven genoemde omstandigheden. Door een inspectie van de microcapsules na 1 uur bleek, dat deze in aanzienlijke mate geagglomereerd waren. Analyse van de
40 oplosvloeistof toonde aan, dat in deze periode 13,2 gew.% van het kaliumchloride was opgelost.

Voorbeeld II (ter vergelijking)

Eenzelfde capsule werd vervaardigd als in voorbeeld I maar ditmaal werd per capsules 2 mg magnesiumstearaat als glijmiddel toegevoegd. De gelatinecapsules werden ook ditmaal met de hand gevuld. Tijdens de
45 oplosproef agglomereerden de microcapsules. Analyse van de oplosvloeistof toonde, dat na 1 uur 4,4 gew.% van het aanwezige kaliumchloride was opgelost.

Voorbeeld III (ter vergelijking)

- Dezelfde capsuleformulering werd gebruikt als in voorbeeld II. De gelatinecapsules werden gevuld met de
50 machine. Ook ditmaal agglomereerden de microcapsules tijdens de oplosproef. Analyse van de oplosvloeistof toonde, dat na 1 uur 8,2 gew.% van het aanwezige kaliumchloride was opgelost.

Voorbeeld IV

- Dezelfde capsuleformulering werd gebruikt als in voorbeeld II, maar ditmaal werd per capsule 0,6 mg
55 natriumlaurylsulfaat toegevoegd. De gelatinecapsules werden met de hand gevuld. De microcapsules werden snel vrijgemaakt uit de capsule en werden tijdens de oplosproef vrij vloeiend. Analyse van de oplosvloeistof na 1 uur toonde aan, dat 18,1 gew.% van het kaliumchloride was opgelost. Na 8 uur zal dus

ongeveer 90% van het aanwezige kaliumchloride uit de microcapsules zijn opgelost.

Voorbeeld V

- Dezelfde capsuleformulering werd gebruikt als in voorbeeld IV. De gelatinecapsules werden gevuld met een machine. De microcapsules werden bij de oplosproef snel vrijgemaakt uit de capsule en werden vrij vloeïend. Analyse van de oplosvloeistof na 1 uur toonde, dat 28,5 gew.% van het aanwezige kaliumchloride was opgelost. Na 8 uur was 90% van het kaliumchloride uit de microcapsules opgelost.

Voorbeeld VI

- Dezelfde capsuleformulering als in voorbeeld II werd gebruikt, maar per capsule werd 3 mg toegevoegd van een mengsel van 70 gew.% dioctylnatriumsulfosuccinaat en 30 gew.% colloïdaal siliciumdioxide. De gelatinecapsules werden met de hand gevuld. De microcapsules werden snel uit de capsule vrijgemaakt en werden tijdens de oplosproef vrij vloeïend. Analyse van de oplosvloeistof na 1 uur, toonde, dat 20 gew.% van het kaliumchloride was opgelost.

15

Voorbeeld VII

- Dezelfde capsuleformulering werd gebruikt als in voorbeeld II, maar bovendien werd 3,0 mg toegevoegd van een mengsel van polyoxyethyleensorbitanmonoöleaat (polysorbate 80) en 1,9 mg colloïdaal siliciumdioxide. De gelatinecapsules werden met de hand gevuld. Tijdens de oplosproef werden de microcapsules snel vrijgemaakt uit de capsules en werden vrij vloeïend. Analyse van de oplosvloeistof na 1 uur toonde, dat 17,1 gew.% van het aanwezige kaliumchloride was opgelost.

Voorbeeld VIII

- Dezelfde capsuleformulering werd gebruikt als in voorbeeld II, maar per capsule werd 3,0 mg toegevoegd van een mengsel van polysorbate 20 (polyoxyethyleensorbitanmonolauraat) en 1,9 mg colloïdaal siliciumdioxide. De gelatinecapsules werden met de hand gevuld. Bij de oplosproef werden de microcapsules snel vrijgemaakt uit de capsule en werden tijdens de oplosproef vrij vloeïend. Analyse van de oplosvloeistof na 1 uur toonde, dat 16,9 gew.% van het aanwezige kaliumchloride was opgelost.

30

Conclusies

1. Farmaceutisch preparaat, dat geschikt is voor door orale toediening bestrijden van kaliumgebrek bij dieren met één maag en dat een gelatinecapsule die microcapsules met een kaliumzout bevat, omvat, met het kenmerk, dat de gelatinecapsule tevens een hydrofiele oppervlakte-actieve stof met een HLB-getal van meer dan 10 bevat, die zich buiten de microcapsules bevindt.
2. Farmaceutisch preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de microcapsules een kern van een kaliumzout en een buitenlaag van ethylcellulose in een hoeveelheid van 3–50 gew.%, berekend op het gewicht van de microcapsules, hebben en dat de hydrofiele oppervlakte-actieve stof aanwezig is in een hoeveelheid van 0,05–1,0 gew.%, berekend op het gewicht van de microcapsules.

40