



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 648 206 A5

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 K 9/52
A 61 K 33/14

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑲ Numéro de la demande: 9660/80

⑶ Titulaire(s):
A. H. Robins Company, Incorporated,
Richmond/VA (US)

⑳ Date de dépôt: 31.12.1980

⑳ Priorité(s): 13.06.1980 US 159335

⑺ Inventeur(s):
Lippmann, Irwin, Richmond/VA (US)
Popli, Shankar Dass, Richmond/VA (US)
Miller, Larry Gene, Richmond/VA (US)
Bell, Louis Gary, Richmond/VA (US)

㉔ Brevet délivré le: 15.03.1985

④ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.1985

⑦ Mandataire:
Patentanwalts-Bureau Isler AG, Zürich

⑤ Compositions pharmaceutiques à libération contrôlée de potassium.

⑤ Les compositions pharmaceutiques pour traiter une carence en potassium des animaux monogastriques, y compris l'homme, sont constituées de capsules de gélatine contenant un mélange d'une forme à libération contrôlée d'un sel de potassium micro-encapsulé et d'un agent tensio-actif hydrophile à l'extérieur des microcapsules.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une capsule de gélatine contenant un mélange d'un sel de potassium micro-encapsulé et d'un agent tensio-actif hydrophile à l'extérieur du sel micro-encapsulé.

2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que les microcapsules ont une couche extérieure en matière polymère.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif a un coefficient HLB supérieur à 10 et est présent à raison de 0,05 à 5,0% en poids.

4. Composition selon la revendication 3, caractérisée en ce que la matière polymère est l'éthylcellulose et le sel de potassium est le chlorure de potassium.

5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, pour le traitement de carence en potassium d'animaux monogastriques, y compris l'homme, caractérisée en ce qu'elle est constituée d'une capsule de gélatine contenant un mélange d'un sel de potassium micro-encapsulé à libération contrôlée et d'un agent tensio-actif hydrophile à l'extérieur du sel micro-encapsulé, ce sel micro-encapsulé contenant 3 à 50% en poids de matière polymère et l'agent tensio-actif hydrophile étant présent en une quantité, comprise entre 0,05 et 5,0% en poids par rapport au poids du sel micro-encapsulé, suffisante pour accroître la fluidité du sel micro-encapsulé dans le tube digestif partiellement occlus d'un animal monogastrique.

6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif est présent à raison de 0,05 à 1,0% en poids par rapport au poids du sel micro-encapsulé.

La présente invention concerne des compositions pharmaceutiques à libération contrôlée de potassium.

Plus particulièrement, l'invention concerne des nouvelles compositions pharmaceutiques, convenant à l'administration orale aux animaux monogastriques, y compris à l'homme, constituées de capsules de gélatine contenant un mélange d'un sel de potassium micro-encapsulé (microcapsules) et d'un agent tensio-actif hydrophile à l'extérieur des microcapsules. Les compositions permettent l'administration du potassium de façon sûre, efficace et contrôlée, notamment pour le traitement ou la prévention des carences en potassium chez l'homme. L'incorporation de l'agent tensio-actif réduit beaucoup les risques de toxicité locale et de lésions graves des muqueuses d'un hôte présentant une occlusion partielle du tube digestif. Les microcapsules ne portent pas de revêtement à délitage intestinal et, en mélange avec l'agent tensio-actif, elles sont fluides lorsqu'elles sont mouillées dans un espace limité.

Le chlorure de potassium est le sel le plus couramment utilisé pour lutter contre la carence en potassium chez l'homme ou lorsqu'on désire l'action du cation potassium. On l'utilise lorsqu'il existe une hypokaliémie ou une alcalase hypochlorémique, par exemple après une diarrhée ou des vomissements prolongés ou par suite d'un traitement par les corticoïdes ou par certains diurétiques tels que les thiazides. On l'utilise pour élever la teneur plasmatique normale en potassium par exemple dans le traitement de l'intoxication digitale. On peut l'utiliser également comme diurétique.

On sait que le chlorure de potassium irrite les voies gastro-intestinales et que l'administration de ce sel peut provoquer des nausées, des vomissements, une crise épigastrique, une gêne abdominale et des diarrhées. Une posologie excessive peut provoquer un affaiblissement, de l'apathie, de la confusion mentale, de l'hypotension, des vertiges, un arrêt cardiaque et même la mort. L'administration de chlorure de potassium s'accompagne souvent de signes de toxicité chez l'homme et elle doit être prudente.

En thérapeutique, on administre fréquemment 1 à 2 g de chlorure de potassium deux à six fois par jour. Chez l'homme, on a utilisé diverses formes d'administration du chlorure de potassium, telles que des liquides, des comprimés nus ou à revêtement à délitage intestinal, des microcapsules et similaires mais on a souvent observé des ulcères gastro-intestinaux, une occlusion, des hémorragies et des perforations ainsi que les symptômes de toxicité précédemment indiqués par suite d'une concentration importante du cation potassium dans l'organisme.

On a commercialisé, comme source de libération lente du potassium, des comprimés dragéifiés contenant du chlorure de potassium dans une matrice de cire (sans revêtement à délitage intestinal). Le «Physicians Desk Reference» (1979), p. 794, indique qu'on observe moins de lésions intestinales avec les comprimés à matrice de cire qu'avec les produits à base de chlorure de potassium à revêtement à délitage intestinal, mais qu'on dispose de peu de publications concernant les hémorragies des voies gastro-intestinales hautes associées aux comprimés à matrice de cire. Lorsqu'on observe des vomissements importants, une douleur abdominale, une distension ou une hémorragie gastro-intestinale, on doit arrêter immédiatement l'administration des produits à revêtement de cire et envisager l'existence d'une occlusion ou d'une perforation.»

On a pensé que l'administration des capsules de gélatine contenant des microcapsules ayant une paroi en éthylcellulose avec du chlorure de potassium comme noyau permettrait d'administrer de façon efficace à l'homme des cations potassium avec un minimum d'effets secondaires par rapport aux autres formes d'administration. Cependant, on a constaté que le chlorure de potassium micro-encapsulé s'immobilise lors de la rupture de la capsule de gélatine qui le contient et s'agglomère dans le tube digestif. L'agglomérat peut séjourner dans une partie du tube digestif, en particulier dans un passage étroit partiellement obstrué et provoquer des lésions de la muqueuse telles qu'une ulcération ou même une perforation. Dans quelques cas rares, des lésions de sténose et/ou d'ulcération peuvent apparaître par suite de concentrations élevées en potassium provenant d'un agglomérat de microcapsules immobilisé par exemple dans un duodénum en occlusion partielle.

D'autres ont utilisé des agents tensio-actifs pour améliorer la vitesse de dissolution de médicaments sous forme de poudres agglomérées et ont indiqué que la vitesse de dissolution est proportionnelle à la diminution de la tension superficielle dans le suc gastrique («Remington's Pharmaceutical Sciences», 15^e édition (1973), p. 297). D'autres ont utilisé des tensio-actifs tels que le Polysorbate 20, comme ingrédients à l'intérieur de microcapsules pendant la préparation des microcapsules et ont traité des effets nuisibles de ces agents sur l'accroissement de la vitesse de libération des solides par les microcapsules [Luzzi et coll., «J. Pharm. Sci.», 56 (9), 1174-7 (1967)].

Avant l'invention, on ignorait que la combinaison de microcapsules d'un sel de potassium et d'un agent tensio-actif hydrophile à l'extérieur des microcapsules constituait une composition pharmaceutique à libération contrôlée permettant d'administrer du potassium à des animaux monogastriques, pratiquement dépourvue d'effets secondaires indésirables sur l'estomac et dépourvue d'effets secondaires graves chez les rares individus sachant ou non qu'ils présentent une occlusion partielle du tube digestif, par exemple de l'œsophage ou du duodénum. De plus, on ignorait si une telle combinaison ne risquait pas d'avoir des effets toxiques locaux ou généraux au niveau de l'estomac ou de l'intestin au lieu de réduire ces effets, pas plus qu'on ne savait l'effet que l'agent tensio-actif était susceptible d'avoir sur l'échange des ions potassium quelque peu toxiques qui se produit dans le tissu gastrique au cours du processus d'absorption.

L'invention repose sur la découverte que le mélange d'un agent tensio-actif hydrophile avec des microcapsules de chlorure de potassium et l'administration de ce mélange dans une capsule suppriment la toxicité grave que provoquent les microcapsules de chlorure de potassium dans les passages étroits et en occlusion partielle du tube

digestif tels que le duodénum, tout en maintenant un taux de libération du chlorure de potassium pratiquement inchangé et de valeur appropriée sans poser de nouveaux problèmes de toxicité dans une quelconque partie du tube digestif par suite d'une altération de la barrière muqueuse et de l'exposition à l'action du chlorure de potassium en présence d'un agent tensio-actif.

L'invention a pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques ayant des applications très importantes dans le traitement des carences en potassium des animaux monogastriques et en particulier de l'homme. Les compositions sont constituées d'une capsule de gélatine convenant à l'ingestion orale, contenant un mélange d'un sel de potassium micro-encapsulé convenant en pharmacie et d'un agent tensio-actif hydrophile convenant en pharmacie à l'extérieur des microcapsules en une quantité accroissant la fluidité des microcapsules en contact avec des liquides dans le tube digestif et permettant l'écoulement des microcapsules mouillées à travers des ouvertures étroites telles que celles d'un œsophage ou d'un duodénum en occlusion partielle. L'agent tensio-actif accélère également la désintégration et la séparation de la capsule de gélatine des microcapsules. En d'autres termes, l'addition de l'agent tensio-actif empêche l'immobilisation du sel de potassium micro-encapsulé dans un espace limité du tube digestif.

Le rôle essentiel des compositions de l'invention est de fournir au sujet auquel on les administre par voie orale un apport contrôlé constant de l'élément potassium sous une forme ionisée pendant une période d'environ 8 h sans qu'on ait à se préoccuper d'une occlusion partielle éventuelle du tube digestif. Bien entendu, les compositions conviennent à l'administration des sels de potassium à un hôte ayant un tube digestif normal avec une diminution des effets secondaires par rapport à ceux observés avec des microcapsules ne contenant pas d'agent tensio-actif et, si on le désire, on peut utiliser des mélanges de deux sels de potassium micro-encapsulés ou plus.

L'invention a également pour objet une forme pharmaceutique efficace et sûre pour administrer du potassium à l'homme, cette forme étant facilement transportée à travers des passages partiellement occlus ou rétrécis du tube digestif.

Pour traiter ou prévenir une carence en potassium chez l'homme avec un minimum d'effets secondaires, on peut administrer par voie orale une capsule de gélatine selon l'invention contenant un mélange d'une forme à libération lente d'un sel de potassium micro-encapsulé et d'un agent tensio-actif hydrophile à l'extérieur du sel micro-encapsulé.

L'invention va maintenant être décrite de façon détaillée.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont des capsules. Les capsules sont des formes d'administration solides dans lesquelles les substances, dans l'invention un sel de potassium et un agent tensio-actif hydrophile, sont enfermées dans une enveloppe soluble, dure ou molle, d'une forme appropriée de gélatine. On peut utiliser des capsules de tailles et de formes différentes à la seule condition que ces capsules soient suffisamment grosses pour contenir la dose particulière utilisée. On peut remplir les capsules à la main ou à la machine et ces opérations sont bien connues dans l'art. Pour assurer l'uniformité du poids des microcapsules dont on remplit les capsules, en particulier dans le cas du remplissage à la machine, on peut ajouter à la composition un lubrifiant facilitant sa mise en œuvre tel que du stéarate de magnésium ou du stéarate d'aluminium généralement avec un tambour d'agitation. On trouvera aux pages 1598-1605 du «Remington's Pharmaceutical Sciences», 15^e édition (1973), une explication détaillée de la préparation des capsules.

Les microcapsules utiles dans l'invention sont constituées d'une matière de revêtement ou matière extérieure faite d'un polymère convenant en pharmacie et d'une matière intérieure ou noyau constitué d'un sel de potassium. Les microcapsules contiennent normalement environ 3 à 50% en poids de la matière polymère et environ 50 à 97% en poids de sel de potassium. De préférence, les microcapsules contiennent environ 10 à 25% en poids de la matière polymère et environ 75 à 90% en poids de sel de potassium. On peut préparer les microcapsules utiles dans l'invention selon un procédé connu quel-

conque de micro-encapsulation. Selon ces procédés, on applique des revêtements minces, de façon reproductible, à de petites particules de solide, des gouttelettes de liquide ou des dispersions. On peut différencier facilement ces procédés des autres procédés d'enrobage en ce que la taille des particules obtenues peut être très faible, par exemple de 1 μm , et en ce que les particules forment des poudres fluides. Il suffit selon l'invention que le revêtement mince soit constitué de la matière polymère et que les particules enrobées soient constituées du sel de potassium.

Un procédé de micro-encapsulation que l'on préfère pour fabriquer les microcapsules utiles dans les compositions pharmaceutiques de l'invention est celui mis au point par NCR Corp., Etats-Unis d'Amérique. Ce procédé de nature chimique repose sur des techniques de séparation de phases ou de coacervation. Ce procédé comporte trois stades: 1) la formation de trois phases non miscibles: une phase de liquide de fabrication, une phase de matière du noyau et une phase de matière de revêtement; 2) le dépôt de la matière de revêtement sur la matière du noyau, et 3) la solidification du revêtement normalement selon des techniques thermique, de réticulation ou de désolvatation, pour former des microcapsules. L'épaisseur de la matière de revêtement peut varier beaucoup selon la surface spécifique de la matière constituant le noyau et des autres caractéristiques physiques du système. Après isolement et séchage, les microcapsules forment une poudre fluide convenant au remplissage de capsules. Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3415758 décrit un procédé approprié pour préparer des microcapsules de sel de potassium revêtu d'un polymère convenant dans l'invention.

Les matières polymères utiles comme matières formant la paroi des microcapsules que l'on utilise dans les compositions de l'invention doivent être hydrophobes et capables, en solution, de mouiller le noyau de sel de potassium afin qu'il se dépose et qu'il se forme une paroi autour des noyaux lors de la formation des microcapsules. Des matières polymères appropriées permettant de former une paroi sont l'éthylcellulose, le nitrate de cellulose, l'acétatephthalate de cellulose, le polyméthacrylate de méthyle, les copolymères d'acrylonitrile et de styrène, les polystyrènes, les copolymères de chlorure de vinylidène et d'acrylonitrile, les résines époxydes et similaires. On préfère que la matière polymère formant les parois soit de l'éthylcellulose, en particulier une éthylcellulose ayant une teneur en éthoxy d'environ 47,5% en poids et une viscosité de 22 cPo à la concentration de 5% en poids dans un mélange 80/20 de toluène et d'éthanol à 25 °C.

Les sels de potassium utiles comme matières des noyaux des microcapsules des compositions de l'invention consistent en l'un quelconque des sels de potassium qui apportent de façon appropriée des cations potassium au sujet à traiter et qui peuvent être administrés par voie interne. Des sels de potassium appropriés sont le chlorure de potassium, l'iode de potassium, le gluconate de potassium, l'acétate de potassium, le citrate de potassium, le tartrate de potassium et de sodium, le phosphate de potassium et similaires. Le sel de potassium que l'on préfère dans l'invention est le chlorure de potassium.

Généralement, les microcapsules utiles dans l'invention, lorsqu'on les combine avec une quantité d'un agent tensio-actif hydrophile comprise entre 0,5 et 5% en poids, libèrent de façon caractéristique 80 à 100% du sel de potassium qu'elles contiennent, uniformément en 6 à 10 h lorsqu'on les soumet à un essai selon la méthode de l'USP XIX, p. 651, qui est résumée ci-après. On considère que des microcapsules qui présentent cette caractéristique sont des microcapsules à libération contrôlée de sel de potassium.

Les agents tensio-actifs utiles dans l'invention sont des agents tensio-actifs ayant une portion hydrophobe (chaîne alkyle) et une portion hydrophile (groupes carboxy et carboxylates). Il suffit que l'agent tensio-actif utilisé ait une nature hydrophile et convienne en pharmacie. L'un quelconque de ces agents tensio-actifs ou d'une de leurs combinaisons ayant un équilibre hydrophile/lipophile (coefficient HLB) supérieur à 10 convient dans l'invention. Le coefficient HLB est simplement le pourcentage pondéral du groupe hydrophile divisé par 5. Par exemple, une molécule hydrophile à 100% (poly-

éthylèneglycol) a un coefficient HLB de 20. Les agents tensio-actifs ayant un coefficient HLB supérieur à 20, tels qu'un laurylsulfate, ont un comportement hydrophile supérieur à celui des groupes polyoxyéthylènes seuls. On peut citer comme exemples d'agents tensio-actifs utiles dans l'invention le polyoxyéthylène/monostéarate, le Polyéthylèneglycol 400/monostéarate, l'oléate de triéthanolamine, un polyoxyéthylène/alkylphénol, la gomme adragante, le polyoxyéthylène/sorbitanne/monolaurate, le polyoxyéthylène/huile de ricin, le polyoxyéthylène/sorbitanne/monooléate, le polyoxyéthylène/sorbitanne/monopalmitate, le polyoxyéthylène/éther laurylique, le monostéarate de polyoxyéthylène, l'oléate de sodium, le laurylsulfate de sodium et similaires. Des mélanges de deux agents tensio-actifs conviennent également dans l'invention, sous réserve que le coefficient HLB de la combinaison des deux agents tensio-actifs soit supérieur à 10. On peut ainsi mélanger un agent tensio-actif ayant un coefficient HLB faible avec un agent tensio-actif ayant un coefficient HLB élevé pour obtenir un mélange d'agents tensio-actifs convenant dans l'invention.

On préfère que l'agent tensio-actif utilisé dans l'invention appartienne aux agents tensio-actifs anioniques ou non ioniques. Ces agents tensio-actifs sont particulièrement utiles dans les systèmes pharmaceutiques en raison de leur compatibilité, de leur stabilité et de leur absence de toxicité. Un agent tensio-actif doit être présent dans les compositions pharmaceutiques de l'invention à raison d'environ 0,05 à 5,0% du poids du sel de potassium micro-encapsulé utilisé dans la composition, et de préférence à raison d'environ 0,05 à 1,0% en poids. Il suffit d'utiliser l'agent tensio-actif en une quantité efficace, c'est-à-dire une quantité qui accroît de façon appropriée la fluidité des microcapsules mouillées lorsqu'on les administre à l'homme, et en particulier à des sujets dont le tube digestif comporte un passage rétréci, afin d'éviter l'apparition d'effets toxiques localisés graves. On ajoute généralement l'agent tensio-actif aux microcapsules dans un mélangeur à tambour. Les agents tensio-actifs préférés sont le laurylsulfate de sodium, le Polysorbate 20 et le Polysorbate 80.

Description des microcapsules étudiées

On prépare les microcapsules utilisées dans les exemples à partir de cristaux cubiques de chlorure de potassium ayant une taille moyenne des particules de 438 µm. On effectue la micro-encapsulation des cristaux avec de l'éthylcellulose par coacervation avec de l'éthylcellulose pour produire des microcapsules contenant 20% en poids d'éthylcellulose constituant la matière de la paroi et de 80% en poids de chlorure de potassium constituant la matière des noyaux (formule 80/20). Les microcapsules ont une taille moyenne des particules de 509 µm.

Mode de détermination de la dissolution in vitro

L'appareil d'essai de dissolution utilisé dans les exemples est constitué d'un panier en toile d'acier inoxydable ayant des ouvertures de mailles de 0,42 mm placé sur l'extrémité d'un arbre tournant d'un moteur à vitesse variable. On plonge le panier contenant la capsule dans 900 ml d'eau maintenue à 37°C et on fait tourner à 100 tr/min. On maintient constant le volume de liquide par addition d'un volume égal à celui des échantillons prélevés.

Mode de comparaison in vivo de l'efficacité sur un duodénum partiellement rétréci par ligature

On ligature le pylore de gros chats anesthésiés et on effectue une ligature lâche en une position distale à 7 cm environ du pylore. On effectue une petite perforation en une position distale à environ 1 à 2 cm de la ligature lâche et on insère une capsule de gélatine contenant le sel de potassium micro-encapsulé ou une capsule de gélatine contenant un mélange de chlorure de potassium encapsulé avec de l'éthylcellulose et un agent tensio-actif hydrophile et on les pousse à travers la ligature lâche pour les placer 2 à 6 cm au-dessus d'elle. On fait passer à travers la piqûre une tige de verre de 5 mm de diamètre ayant une longueur supérieure à la profondeur d'insertion et on fait

monter jusqu'à un point situé au-delà de la ligature lâche, puis on serre la ligature autour de la tige de verre, puis on retire cette dernière. On place ensuite les chats inclinés à 30° avec la tête en haut. Après 4 h, on sacrifie les chats avec l'Euthanasia Agent T-61, on prélève le duodénum, on l'ouvre, on le lave à l'eau et on évalue les altérations tissulaires telles qu'une inflammation, une ulcération, etc. Avant le lavage, on observe également la quantité résiduelle de microcapsules.

Lorsqu'on étudie ainsi une composition de l'invention, par exemple la composition de l'exemple 5, dans le duodénum d'un chat, les microcapsules quittent la zone de ligature et on n'observe pas d'altération tissulaire. Au contraire, lorsqu'on étudie une composition semblable ne contenant pas d'agent tensio-actif hydrophile, les microcapsules demeurent dans la zone de ligature et on peut s'attendre à des altérations tissulaires. Des comprimés de chlorure de potassium enrobés de cire étudiés de la même façon provoquent des lésions tissulaires importantes dans la zone limitée.

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

Exemple 1:

On introduit à la main 750 mg de microcapsules (formule 80/20 ci-dessus) dans des capsules de gélatine N° 0 en deux parties pour obtenir une dose de 600 mg de chlorure de potassium dans chaque capsule. On place les capsules dans l'appareil de dissolution dans les conditions indiquées ci-dessus. Après 1 h, on observe les microcapsules qui sont fortement agglomérées. L'analyse du liquide de dissolution révèle que 13,2% en poids du chlorure de potassium ont été dissous pendant cette période.

Exemple 2:

On prépare la même composition pour capsules que dans l'exemple 1, si ce n'est qu'on ajoute à la composition 2 mg par capsule de stéarate de magnésium comme lubrifiant. On remplit les capsules de gélatine à la main. Les microcapsules s'agglomèrent pendant l'essai de dissolution. L'analyse du liquide de dissolution montre qu'après 1 h, 4,4% en poids du chlorure de potassium sont dissous.

Exemple 3:

On prépare la même composition pour capsules que dans l'exemple 2. On remplit les capsules de gélatine à la machine. Les microcapsules s'agglomèrent pendant l'essai de dissolution. L'analyse du liquide de dissolution montre qu'après 1 h, 8,2% en poids du chlorure de potassium sont dissous.

Exemple 4:

On utilise la même composition pour capsules que dans l'exemple 2, si ce n'est qu'on ajoute à la composition 0,6 mg/capsule de laurylsulfate de sodium. On remplit les capsules de gélatine à la main. Les microcapsules sont rapidement libérées des capsules et sont à l'état fluide dans l'essai de dissolution. L'analyse du liquide de dissolution après 1 h révèle que 18,1% en poids du chlorure de potassium sont dissous. Après 8 h, environ 90% du chlorure de potassium sont dissous des microcapsules.

Exemple 5:

On utilise la même composition pour capsules que dans l'exemple 4. On remplit les capsules de gélatine à la machine. Les microcapsules sont rapidement libérées des capsules et sont à l'état fluide dans l'essai de dissolution. L'analyse du liquide de dissolution après 1 h montre que 28,5% en poids du chlorure de potassium sont dissous. Après 8 h, 90% du chlorure de potassium sont dissous des microcapsules.

Exemple 6:

On utilise la même composition pour capsules que dans l'exemple 2, si ce n'est qu'on ajoute à la composition 3 mg/capsule d'un mélange à 70% en poids de dioctylsulfosuccinate de sodium et 30% en poids de dioxyde de silicium colloïdal. On remplit des capsules de

gélatine à la main. Les microcapsules sont rapidement libérées des capsules et sont à l'état fluide dans l'essai de dissolution. L'analyse du liquide de dilution après 1 h révèle que 20% en poids du chlorure de potassium sont dissous.

Exemple 7:

On utilise la même composition pour capsules que dans l'exemple 2, si ce n'est qu'on ajoute 3,0 mg par capsule de Polysorbate 80 (polyoxyéthylène/sorbitanne/monooléate) et 1,9 mg par capsule de dioxyde de silicium colloïdal. On remplit des capsules de gélatine à la main. Les microcapsules sont rapidement libérées des capsules et sont à l'état fluide lors de l'essai de dissolution. L'analyse du liquide de dissolution, après 1 h, montre que 17,1% en poids du chlorure de potassium sont dissous.

Exemple 8:

On utilise la même composition pour capsules que dans l'exemple 2, si ce n'est qu'on ajoute 3,0 mg/capsule de Polysorbate 20 (polyoxyéthylène/sorbitanne/monolaurate) et 1,9 mg/capsule de dioxyde de silicium colloïdal. On remplit des capsules de gélatine à la main. Les microcapsules sont rapidement libérées des capsules et sont à l'état fluide dans l'essai de dissolution. L'analyse du liquide de dissolution après 1 h montre que 16,9% en poids du chlorure de potassium sont dissous.

Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs, sans sortir du cadre de l'invention.