



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1997/03/28
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1997/10/09
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2005/02/08
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 1997/12/01
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1997/000567
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1997/036575
(30) Priorité/Priority: 1996/04/01 (96/04041) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ A61K 9/02, A61K 31/685, A61K 31/66,
A61K 31/19, A61K 33/00
(72) Inventeur/Inventor:
NOTE-SIMONNARD, AXELLE, MC
(73) Propriétaire/Owner:
TECHNI-PHARMA, MC
(74) Agent: OGILVY RENAULT

(54) Titre : NOUVELLES COMPOSITIONS LAXATIVES ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION
(54) Title: NOVEL LAXATIVE COMPOSITIONS AND METHOD FOR MAKING SAME

(57) **Abrégé/Abstract:**

L'invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui de la pharmacotechnie. L'invention consiste donc en des compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale, formées d'un mélange effervescent constitué par un bicarbonate de métal alcalin et un composé à réaction acide déterminé choisi dans le groupe constitué par le phosphate monosodique ou monopotassique, le citrate monosodique, l'acide pyroglutamique et l'acide glutamique, en association ou en mélange avec un ou plusieurs diluants ou véhicules adaptés à la réalisation d'une forme pharmaceutique destinée à la voie rectale. L'invention a également pour objet un procédé de réalisation des compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale, qui consiste en ce que l'on incorpore un sel à réaction acide choisi parmi le phosphate monosodique, le phosphate monopotassique, le citrate monosodique, l'acide pyroglutamique et l'acide glutamique et un bicarbonate de métal alcalin à un excipient hydrophile puis un agent opacifiant et on introduit ce mélange dans un excipient gras fusible au voisinage de la température corporelle. Utilisation comme médicament laxatif.



PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|---|-----------|--|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/02 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 97/36575 (43) Date de publication internationale: 9 octobre 1997 (09.10.97) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00567 (22) Date de dépôt international: 28 mars 1997 (28.03.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/04041 1er avril 1996 (01.04.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): TECHNIPHARMA [MC/MC]; 7, rue de l'Industrie, Boîte postale 717, MC-98014 Monaco Cédex (MC). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): NOTE-SIMONNARD, Axelle [FR/MC]; 7, rue de l'Industrie, Boîte postale 717, MC-98014 Monaco Cédex (MC). SIRITO, Alain [FR/MC]; 7, rue de l'Industrie, Boîte postale 717, MC-98014 Monaco Cédex (MC). (74) Mandataire: BURTIN, Jean-François; Cabinet GEFIB, 85, rue Anatole-France, F-92300 Levallois Perret (FR). | | (81) Etats désignés: BR, CA, CN, KR, MX, NO, PL, US, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i> |
| (54) Title: NOVEL LAXATIVE COMPOSITIONS AND METHOD FOR MAKING SAME (54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS LAXATIVES ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION (57) Abstract <p>Pharmaceutical compositions for use in the field of therapeutic chemistry and particularly that of pharmaceutical technology are disclosed. The compositions are suitable for rectal delivery and consist of an effervescent mixture of an alkali metal bicarbonate and a predetermined acid reaction compound selected from the group which consists of monosodium or monopotassium phosphate, monosodium citrate, pyroglutamic acid and glutamic acid, combined or mixed with one or more diluents or carriers suitable for preparing a pharmaceutical form for rectal delivery. A method for making pharmaceutical compositions for rectal delivery, wherein an acid reaction salt selected from monosodium phosphate, monopotassium phosphate, monosodium citrate, pyroglutamic acid and glutamic acid, and an alkali metal bicarbonate are incorporated into a hydrophilic excipient then an opacifier, and the mixture is added to a fatty excipient that melts at a temperature adjacent to the body temperature, is also disclosed. Said compositions may be used as a laxative drug.</p> (57) Abrégé <p>L'invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui de la pharmacotechnie. L'invention consiste donc en des compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale, formées d'un mélange effervescent constitué par un bicarbonate de métal alcalin et un composé à réaction acide déterminé choisi dans le groupe constitué par le phosphate monosodique ou monopotassique, le citrate monosodique, l'acide pyroglutamique et l'acide glutamique, en association ou en mélange avec un ou plusieurs diluants ou véhicules adaptés à la réalisation d'une forme pharmaceutique destinée à la voie rectale. L'invention a également pour objet un procédé de réalisation des compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale, qui consiste en ce que l'on incorpore un sel à réaction acide choisi parmi le phosphate monosodique, le phosphate monopotassique, le citrate monosodique, l'acide pyroglutamique et l'acide glutamique et un bicarbonate de métal alcalin à un excipient hydrophile puis un agent opacifiant et on introduit ce mélange dans un excipient gras fusible au voisinage de la température corporelle. Utilisation comme médicament laxatif.</p> | | |

NOUVELLES COMPOSITIONS LAXATIVES ET LEUR PROCEDE DE FABRICATION

5 La présente invention se rapporte au domaine de la chimie thérapeutique et plus particulièrement à celui de la pharmacotechnie.

Elle a plus précisément pour objet de nouvelles compositions pharmaceutiques à propriétés laxatives dont la caractéristique principale est de renfermer un mélange
10 effervescent dégageant du gaz carbonique d'une manière rapide et progressive.

L'invention se rapporte spécifiquement à de nouvelles compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale susceptibles de provoquer par réaction chimique des principes actifs au contact de l'humidité présente dans l'ampoule
15 rectale un dégagement gazeux important et rapide.

Le brevet français n° 788.198 (Waldenmeyer J.G.) a déjà décrit un procédé de réalisation de suppositoires effervescents qui offre la possibilité de faire dégager du gaz carbonique à l'état naissant sous l'action de l'humidité, de la chaleur ou de toute
20 autre cause et dans lesquels les matières premières dégageant par leur mélange cet acide sont enrobées à titre de protection dans une matière grasse qui évite ainsi une réaction chimique prématurée et protège de ce fait contre une décomposition. Ces suppositoires cependant contiennent dans leur masse des ingrédients hydrophiles qui permettent aux fluides biologiques de pénétrer dans la masse et de permettre le
25 démarrage de la réaction chimique qui provoque l'effet physiologique.

Par la suite la demande française publiée No 2 725 371 déposée le 5 octobre 1994 au nom de la demanderesse a décrit un nouveau procédé pour fabriquer de tels suppositoires effervescents à base de tartrate acide de potassium et de bicarbonate
30 de sodium, stables à la conservation.

Le problème qui s'est posé pour la réalisation des suppositoires décrits dans la littérature antérieure a été de pouvoir former une masse suffisamment effervescente, c'est-à-dire dégageant un volume de gaz carbonique suffisamment important en un laps de temps suffisamment court pour obtenir une distension marquée des parois
5 de l'ampoule rectale, qui amène un réflexe exonérateur.

Il existe différentes solutions pour tenter de résoudre ce problème. La première solution consiste à augmenter la quantité de principes actifs réactifs pour accroître le volume de gaz carbonique dégagé. Cependant la taille d'un suppositoire atteint rapidement une limite et de ce fait il n'est pas possible d'y incorporer davantage
10 d'ingrédients actifs sans mettre en cause la conservation et l'homogénéité des suppositoires.

L'autre solution consiste à incorporer à la masse de la composition pharmaceutique destinée à la voie rectale, un autre constituant acide plus réactif que le tartrate acide
15 de potassium et présentant toutes les garanties nécessaires de tolérance locale et l'absence de risque toxicologique dont la limite reste dans la nécessité de ne pas avoir un dégagement de CO₂ trop brutal.

Cette solution a servi de base à l'invention objet de la présente demande de brevet.
20

L'invention consiste donc en des compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale, formées d'un mélange effervescent constitué par un bicarbonate de métal alcalin et un composé à réaction acide déterminé choisi dans le groupe constitué par le phosphate monosodique ou monopotassique, le citrate monosodique, l'acide
25 pyroglutamique et l'acide glutamique, en association ou en mélange avec un ou plusieurs diluants ou véhicules adaptés à la réalisation d'une forme pharmaceutique destinée à la voie rectale.

La formulation effervescente impose la présence d'un élément alcalin susceptible de
30 dégager facilement du gaz carbonique par réaction chimique avec un composé acide. L'expérience montre qu'avec des carbonates alcalins, alcalino-terreux ou d'autres métaux la réaction est beaucoup plus lente et rarement complète dans un laps de temps relativement court. Par ailleurs le choix du composé acide nécessite

le respect de deux conditions. Il ne faut pas que ce composé acide soit irritant ou toxique d'une part, et qu'il ne déclenche pas une réaction d'effervescence trop violente ou trop rapide au contact de l'agent alcalin. Il n'y a qu'un nombre limité de composés acides qui satisfont à ces deux conditions. Parmi les facteurs qui peuvent intervenir pour le respect de ces deux conditions il y a en premier lieu le pka du composé acide utilisé et d'autre part la solubilité dans l'eau ou les milieux biologiques du composé acide. C'est ainsi qu'un composé comme le phtalimide benzoïque ou le succinimide du fait de leur faible solubilité dans l'eau n'amène qu'un dégagement limité et retardé de gaz carbonique. Il est possible également que leur faible degré d'acidité joue un certain rôle.

Inversement l'incorporation dans le mélange de composés acides forts ou d'acides très solubles dans les milieux aqueux conduit à un dégagement gazeux très violent ou trop rapide qui exclut l'utilisation de tels composés.

Il n'est donc pas possible d'utiliser tout composé acide s'il ne rentre pas dans la catégorie définie ci-dessus et ceci nécessite un ajustement préalable pour déterminer si le composé acide convient bien pour un tel usage.

Par compositions pharmaceutiques destinées à l'usage rectal on désigne en premier lieu les suppositoires faits d'une matrice grasse naturelle ou synthétique, et aussi les capsules rectales faites en gélatine. D'autres formes d'administration par voie rectale, solides ou pâteuses, peuvent également être envisagées.

Selon les besoins, la teneur en composé acide sera celle qui correspond à peu près également sur le plan molaire à la formulation définie dans la demande française publiée No 2 725 371 au nom de la Demanderesse à savoir 1,150 g de tartrate acide de potassium pour 0,700 g de bicarbonate de sodium par suppositoire adulte, c'est-à-dire entre 1,15 g et 1,20 g de préférence, 1,184 g pour le phosphate monosodique, entre 1,25 et 1,30 g et de préférence 1,2847 g pour le citrate monosodique, ou, pour une substance diacide comme l'acide glutamique, entre 0,85 et 0,90 g et de préférence 0,878 g et pour l'acide pyroglutamique entre 0,85 et 0,90 g et de préférence 0,889 g. Dans ces conditions le mélange est susceptible de

dégager un volume de CO₂ mesuré au calcimètre de Bernard, à la pression atmosphérique, de l'ordre de 100 à 120 ml pour un suppositoire en l'espace de 20 minutes.

- 5 L'étude du dégagement de gaz carbonique montre que dans les 5 premières minutes il se produit un dégagement gazeux maximal qui représente environ 80 % du dégagement total. Le dégagement se ralentit ensuite pour atteindre une valeur asymptotique au bout de 10 minutes, et au bout de 20 minutes les variations de volume deviennent très faibles. Selon la nature de l'agent acide, ce dégagement gazeux peut être très rapide et presque total au bout de 5 minutes ou bien au contraire rester faible et nécessiter plus de 40 minutes pour atteindre son achèvement. C'est donc entre ces deux valeurs extrêmes que se situe l'optimum thérapeutique.
- 10
- 15 L'invention a également pour objet un procédé de réalisation des compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale, qui consiste en ce que l'on incorpore un sel à réaction acide choisi parmi le phosphate monosodique, le phosphate monopotassique, le citrate monosodique, l'acide pyroglutamique et l'acide glutamique et un bicarbonate de métal alcalin à un excipient hydrophile puis à un agent opacifiant et on introduit ce mélange dans un excipient gras fusible au voisinage de la température corporelle.
- 20

Dans un mode de réalisation particulier l'excipient hydrophile est de préférence une lécithine végétale ou animale, comme par exemple la lécithine de soja ou les lécithines de jaune d'oeuf.

25

L'agent opacifiant est un produit minéral pulvérulent, insoluble dans l'excipient hydrophile et dans l'excipient gras. De préférence l'agent opacifiant sera un silicate d'aluminium, un silicate de magnésium, un oxyde de titane ou une silice.

30

L'excipient gras est une graisse à point de fusion située vers 40°C comme le beurre de cacao, le beurre de karité, le beurre d'Illipé ou des mélanges de ceux-ci ou bien un stéarate de polyalcools comme un stéarate de glycéryle ou de polyéthylèneglycol

semi-synthétique ou synthétique, dont le point de fusion se situe dans cette gamme de températures comme les stéarates de polyéthylène glycol commercialisés sous la dénomination Labrafil* et les glycérides semi-synthétiques décrits à la pharmacopée française 10^e Edition et commercialisés par le nom d'Estaram*, Suppocire*...

5

Dans le cas de capsules rectales on n'utilise pas d'excipient gras ou on ne l'utilise qu'en petites quantités pour assurer une masse solide homogène. Cette préparation est introduite dans une capsule de gélatine dont l'épaisseur de paroi varie de 1 à 3 mm.

10

Les exemples suivants illustrent les principales caractéristiques de l'invention sans toutefois les limiter.

Mesure de l'effervescence par dégagement de CO₂

15

Fonctionnement du calcimètre de Bernard.

L'essai consiste à vérifier le fonctionnement de l'installation du calcimètre de Bernard.

20

Matériel :

* Une ampoule de 500 ml

* Un tube gradué jusqu'à 200 ml

25

* Un tube en verre

* Un ballon à fond plat de 250 ml, à tubulure latérale inclinée à 30°C

* Un bouchon en caoutchouc perforé d'un trou pour le col du ballon

* Un bouchon en caoutchouc plein pour la tubulure latérale portant une nacelle pour poudres et suppositoires

30

* Un agitateur magnétique chauffant

* Solution saturée de chlorure de sodium

* Marque de commerce

Modification :

On a apporté une légère modification sur le bouchon de la tubulure latérale par l'ajout d'un robinet. Cet ajout est nécessaire pour qu'au temps 0, l'expérience
5 démarre avec une pression intérieure, égale à la pression atmosphérique.

Installation :

- * Fixer l'ampoule et le tube gradué à un support
- 10 * Relier l'ampoule et le bas du tube gradué par un tuyau permettant la communication de la solution saturée de chlorure de Na entre les deux installations
- * Relier le haut du tube gradué et le ballon de réaction par un tube en verre à travers lequel remonte le CO₂ en provenance du ballon

15

Mode opératoire :

- * Introduire une solution saturée de chlorure de sodium dans l'ampoule et le tube gradué
- 20 * Ajuster le niveau du tube gradué avant de faire démarrer l'expérience
- * Poser sur l'agitateur magnétique le ballon contenant 100 ml d'eau distillée à 37° C
- * Boucher le ballon avec un bouchon fixé préalablement au bout du tube de dégagement de CO₂
- 25 * Introduire le suppositoire dans le ballon sans qu'il y ait contact entre le suppositoire et l'eau
- * Vérifier à nouveau le niveau du chlorure de Na dans le tube gradué avant de fermer le robinet du bouchon latéral
- * Fermer le robinet
- 30 * Mettre l'agitateur en marche et laisser tomber le suppositoire, sans oublier de déclencher le chronomètre

* L'expérience se déroule à la température du laboratoire (environ 20°C).

Intensité de la réaction entre les composants de base

- 5 Cet essai effectué sur les deux principes actifs de base respectant les quantités de chaque produit selon la formule de l'industrie.

Mode opératoire :

- 10 Bicarbonate de Na 0,700 g
Tartrate acide de potassium 1,150 g

Peser exactement les quantités nécessaires des deux principes actifs pour un suppositoire.

- 15 Mélanger à la main et effectuer l'expérience.

| |
|-------|
| ESSAI |
| 1 |

| Temps (minute) | ml |
|-------------------|-------|
| 1 | 2,5 |
| 2 | 49,2 |
| 3 | 66,8 |
| 4 | 73 |
| 5 | 83,2 |
| 6 | 94,6 |
| 7 | > 100 |

Fabrication des suppositoires

On a fabriqué 10 lots de suppositoires selon le protocole de l'industrie et on les a testés le même jour.

5

Les suppositoires restent insolubles à la température du laboratoire (20°C) lors de l'étude du dégagement de CO₂

Il faut donc chauffer l'eau jusqu'à 37°C. On a donc utilisé un agitateur magnétique à plaque chauffante.

10

On a refait la courbe de référence de deux principes actifs à 37° C

- Proportions suppositoires adultes :

15

- Bicarbonate de Na 0,700 g
- Tartrate acide de K 1,150 g

nbre d'essais

5

| | ESSAI | ESSAI | ESSAI | ESSAI | ESSAI | MOYENNE |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Temps | ml | ml | ml | ml | ml | ml |
| 1 | 44.2 | 43 | 42.6 | 44.2 | 44.8 | 43.76 |
| 2 | 57.8 | 56.2 | 50 | 62 | 61.3 | 57.46 |
| 3 | 67.2 | 65.8 | 63.4 | 72.6 | 70.8 | 67.96 |
| 4 | 73.8 | 73.2 | 72.2 | 79.1 | 77.2 | 75.1 |
| 5 | 78.8 | 78.6 | 78.5 | 84.2 | 81.8 | 80.38 |
| 6 | 82.7 | 82.6 | 83.4 | 87.8 | 85.4 | 84.38 |
| 7 | 85.8 | 85.9 | 87.3 | 90.6 | 88.2 | 87.56 |
| 8 | 88 | 88.5 | 90.2 | 92.9 | 90.2 | 89.96 |
| 9 | 91.2 | 90.8 | 92.3 | 94.6 | 92.2 | 92.22 |
| 10 | 92.2 | 92.6 | 94 | 96.2 | 93.4 | 93.68 |
| 11 | 94 | 94.1 | 95.1 | 97.4 | 94.6 | 95.04 |
| 12 | 95.2 | 95.2 | 96.2 | 98.4 | 95.6 | 96.12 |
| 13 | 96.2 | 96.2 | 96.8 | 99 | 96.2 | 96.88 |
| 14 | 96.7 | 97 | 97.6 | 99.6 | 96.7 | 97.52 |
| 15 | 97.6 | 97.8 | 98.4 | 100 | 97.2 | 98.2 |
| 16 | 98.4 | 98.4 | 99 | 100 | 97.8 | 98.72 |
| 17 | 99 | 99 | 99.4 | 100 | 98.1 | 99.1 |
| 18 | 99.6 | 99.5 | 99.7 | 100 | 98.4 | 99.44 |
| 19 | 100 | 99.8 | 99.8 | 100 | 98.4 | 99.6 |
| 20 | 100 | 100 | 99.8 | 100 | 98.4 | 99.64 |
| 21 | | | | | | |

- Proportions suppositoires enfants :

- Bicarbonate de Na 0,350 g
- Tartrate acide de K 0,575 g

5

nombre d'essais

3

| ESSAI 2 | ESSAI 3 | ESSAI 4 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|---------|
|---------|---------|---------|---------|

| Temps | ml | ml | ml | ml |
|-------|------|------|------|-------|
| 1 | 16,2 | 15,4 | 14,4 | 15,33 |
| 2 | 25,8 | 25,4 | 24,6 | 25,27 |
| 3 | 32,8 | 32,8 | 32,1 | 32,57 |
| 4 | 37,9 | 38,2 | 37,8 | 37,97 |
| 5 | 42 | 42,2 | 41,8 | 42,00 |
| 6 | 45,1 | 45 | 44,8 | 44,97 |
| 7 | 47,2 | 47,4 | 47,2 | 47,27 |
| 8 | 48,8 | 49 | 48,9 | 48,90 |
| 9 | 49,9 | 50,4 | 50,1 | 50,13 |
| 10 | 50,6 | 51,6 | 51 | 51,07 |
| 11 | 51,4 | 52,7 | 51,9 | 52,00 |
| 12 | 52 | 53,3 | 52,6 | 52,63 |
| 13 | 52,4 | 53,6 | 53 | 53,00 |
| 14 | 52,6 | 54 | 53,4 | 53,33 |
| 15 | 53 | 54,4 | 53,8 | 53,73 |
| 16 | 53 | 54,6 | 54 | 53,87 |
| 17 | 52,3 | 54,9 | 54,2 | 53,80 |
| 18 | 54 | 55 | 54,2 | 54,40 |
| 19 | 54,2 | 55 | 54,2 | 54,47 |
| 20 | 54,4 | 55 | 54,2 | 54,53 |

**I - ETUDE DE FORMULATION
SELON L'INVENTION
SACCHARINE ACIDE**

- 5 Cet essai commence par le calcul stoechiométrique pour déterminer la quantité de saccharine nécessaire à utiliser sans changer la quantité de bicarbonate contenu dans la formule industrielle.

Saccharine ($C_7H_5O_3NS$) ; 1 mole = 183g -----> $6,10^{-3}$ mole = 1,119g

10

Pour un suppo adulte il faut 1,119g de saccharine acide.

Pour un suppo enfant il faut $1,119g : 2 = 0,5595g$ de saccharine acide

Formule :

15 Saccharine acide 0,5595g

Bicarbonate Na 0,350g

Tamiser la saccharine avant la pesée (tamis 0,315)

Résultats de dégagement :

nbre d'essais

2

| | ESSAI | | MOYENNE |
|-------|----------|----------|---------|
| | 0.5595 g | 0.5595 g | |
| Temps | ml | ml | ml |
| 1 | 24,00 | 27,60 | 25,80 |
| 2 | 28,40 | 33,40 | 30,90 |
| 3 | 32,10 | 37,50 | 34,80 |
| 4 | 35,00 | 40,30 | 37,65 |
| 5 | 37,40 | 42,60 | 40,00 |
| 6 | 39,40 | 44,40 | 41,90 |
| 7 | 41,30 | 45,80 | 43,55 |
| 8 | 42,90 | 47,00 | 44,95 |
| 9 | 44,20 | 48,00 | 46,10 |
| 10 | 45,40 | 48,80 | 47,10 |
| 11 | 46,50 | 49,40 | 47,95 |
| 12 | 47,40 | 50,20 | 48,80 |
| 13 | 48,10 | 50,80 | 49,45 |
| 14 | 48,80 | 51,30 | 50,05 |
| 15 | 49,40 | 51,50 | 50,45 |
| 16 | 50,00 | 51,80 | 50,90 |
| 17 | 50,40 | 51,90 | 51,15 |
| 18 | 50,80 | 52,00 | 51,40 |
| 19 | 51,20 | 52,20 | 51,70 |
| 20 | 51,60 | 52,40 | 52,00 |
| 21 | 51,80 | 52,60 | 52,20 |

II - ACIDE PYROGLUTAMIQUE

Calcul stoechiométrique :

5 Acide pyroglutamique ($C_5H_7O_3N$) ; 1 mole = 147g -----> $6,10^{-3}$ mole = 0,899g

Pour un suppo adulte il faut 0,899g d'acide pyroglutamique

Pour un suppo enfant il faut $0,899g : 2 = 0,4495g$ d'acide pyroglutamique

10 Formule :

| | |
|----------------------|---------|
| Acide pyroglutamique | 0,4495g |
| Bicarbonate Na | 0,350g |

15

Réduction de la quantité d'acide pyroglutamique

Formule :

| | |
|-------------------------|--------|
| 20 Acide pyroglutamique | 0,400g |
| Bicarbonate Na | 0,350g |

Conclusion :

25 Avec l'acide pyroglutamique (0,4495g) le même phénomène se produit qu'avec la saccharine acide : dans les 2 premières minutes le dégagement de CO_2 est important.

Avec un taux d'acide pyroglutamique un peu plus faible (0,400g), le temps de dégagement de CO_2 est un peu plus court.

30

III - PHOSPHATE MONOPOTASSIQUE CRIST.

Calcul stoechiométrique :

5

Phosphate monopotassique crist. ($\text{H}_2\text{KO}_4\text{P}$) ; 1 mole = 136,09g --->

$6,10^{-3}$ mole = 0,832g

Pour un suppo adulte il faut 0,832g de phosphate monopotassique

10 Pour un suppo enfant il faut $0,832\text{g} : 2 = 0,416\text{g}$ phosphate monopotassique

Formule :

Phosphate monopotassique 0,416g

15 Bicarbonate Na 0,350g

Conclusion :

Dégagement faible de CO_2 .

20

Utiliser une quantité double par rapport au calcul stoechiométrique.

25 Résultats de dégagement :

nbre d'essais

3

| Dose de phosphate monopotassique | Bicar 0.7 g | | | MOYENNE |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------|
| | ESSAI | ESSAI | ESSAI | |
| Temps | 0.832 g ml | 0.832 g ml | 0.832 g ml | ml |
| 1 | 15.2 | 13 | 12.8 | 13.67 |
| 2 | 22 | 19.8 | 20.4 | 20.73 |
| 3 | 27.6 | 25.4 | 26.5 | 26.50 |
| 4 | 32.6 | 30.1 | 31.8 | 31.50 |
| 5 | 36.9 | 34.2 | 36.2 | 35.77 |
| 6 | 40.6 | 37.7 | 40 | 39.43 |
| 7 | 43.9 | 40.9 | 43.4 | 42.73 |
| 8 | 46.8 | 43.5 | 46.1 | 45.47 |
| 9 | 49.1 | 45.8 | 48.6 | 47.83 |
| 10 | 51.4 | 48 | 50.8 | 50.07 |
| 11 | 53.3 | 49.8 | 52.7 | 51.93 |
| 12 | 54.8 | 51.3 | 54.2 | 53.43 |
| 13 | 56.2 | 52.7 | 55.7 | 54.87 |
| 14 | 57.4 | 54.1 | 56.9 | 56.13 |
| 15 | 58.5 | 55.4 | 58 | 57.30 |
| 16 | 59.6 | 56.5 | 58.8 | 58.30 |
| 17 | 60.4 | 57.4 | 59.7 | 59.17 |
| 18 | 61.1 | 58.4 | 60.5 | 60.00 |
| 19 | 61.8 | 59.2 | 61.1 | 60.70 |
| 20 | 62.4 | 59.8 | 61.6 | 61.27 |
| 21 | 63 | 60.3 | 62.1 | 61.80 |
| 22 | 63.4 | 60.9 | 62.6 | 62.30 |
| 23 | 63.8 | 61.4 | 63.1 | 62.77 |
| 24 | 64.3 | 62 | 63.4 | 63.23 |
| 25 | 64.7 | 62.4 | 63.8 | 63.63 |
| 26 | 65 | 62.6 | 64 | 63.87 |
| 27 | 65.2 | 62.8 | 64.3 | 64.10 |
| 28 | 65.4 | 63 | 64.5 | 64.30 |
| 29 | 65.5 | 63.2 | 64.5 | 64.40 |
| 30 | 65.6 | 63.2 | 64.5 | 64.43 |
| 31 | 65.8 | 63.2 | 64.5 | 64.50 |

IV - PHOSPHATE MONOSODIQUE ANHYDRE

Calcul stoechiométrique :

5

Phosphate monosodique anhydre (NaH_2PO_4) ; 1 mole = 119,98g ---->

$6,10^{-3}$ mole = 0,734g

Pour un suppo adulte il faut 0,734g phosphate monosodique

10 Pour un suppo enfant il faut $0,734\text{g} : 2 = 0,366\text{g}$ phosphate monosodique

Formule : quantité double par rapport au calcul stoechiométrique.

Phosphate monosodique 0,734g

15 Bicarbonate Na 0,700g

Résultats de dégagement :

nbre d'essais

3

Bicar:0,7 g. Tamis 0,250 mm

Phosphate
monosodique

| Temps | ESSAI | ESSAI | ESSAI | MOYENNE |
|-------|---------|---------|---------|---------|
| | 0,734 g | 0,734 g | 0,734 g | |
| | ml | ml | ml | ml |
| 1 | 16,2 | 16,5 | 13,6 | 15,43 |
| 2 | 24,2 | 24,9 | 21,2 | 23,43 |
| 3 | 30,4 | 31,8 | 28 | 30,07 |
| 4 | 35,5 | 37,3 | 33,8 | 35,53 |
| 5 | 39,8 | 41,9 | 38,6 | 40,10 |
| 6 | 43,3 | 45,5 | 42,2 | 43,67 |
| 7 | 46,2 | 48,8 | 45,4 | 46,80 |
| 8 | 48,7 | 51,3 | 48,1 | 49,37 |
| 9 | 50,9 | 53,6 | 50,4 | 51,63 |
| 10 | 52,7 | 55,5 | 52,4 | 53,53 |
| 11 | 54,2 | 57,2 | 54,1 | 55,17 |
| 12 | 55,6 | 58,6 | 55,6 | 56,60 |
| 13 | 56,9 | 59,7 | 57 | 57,87 |
| 14 | 58,2 | 60,9 | 58 | 59,03 |
| 15 | 59,2 | 61,8 | 59 | 60,00 |
| 16 | 60,2 | 62,4 | 59,6 | 60,73 |
| 17 | 61 | 63 | 60,3 | 61,43 |
| 18 | 61,6 | 63,4 | 60,8 | 61,93 |
| 19 | 62,2 | 63,8 | 61,2 | 62,40 |
| 20 | 62,6 | 64,1 | 61,6 | 62,77 |
| 21 | 63,1 | 64,4 | 61,9 | 63,13 |
| 22 | 63,4 | 64,6 | 62,1 | 63,37 |
| 23 | 63,8 | 64,8 | 62,3 | 63,63 |
| 24 | 64,2 | 64,9 | 62,5 | 63,87 |
| 25 | 64,5 | 64,9 | 62,6 | 64,00 |
| 26 | 64,6 | 64,9 | 62,8 | 64,10 |
| 27 | 64,8 | 64,9 | 62,8 | 64,17 |
| 28 | 64,9 | 64,9 | 62,8 | 64,20 |
| 29 | 65 | 64,9 | 62,8 | 64,23 |
| 30 | | | | |

V - SUCCINIMIDE

Calcul stoechiométrique :

Succinimide ($C_4H_5NO_2$) ; 1 mole = 99,09g -----> $6,10^{-3}$ mole = 0,606g

- 5 Pour un suppo adulte il faut 0,606g de Succinimide
 Pour un suppo enfant il faut $0,606g : 2 = 0,303g$ Succinimide

Formule :

| | | |
|----|----------------|--------|
| 10 | Succinimide | 0,303g |
| | Bicarbonate Na | 0,305g |

Résultats de dégagement : (voir tableau)

- 15 Conclusion :

Le dégagement de CO_2 est dérisoire en comparaison avec les quantités de principe actif prévues par le calcul stoechiométrique.

| ESSAI | | nbre d'essais |
|-------|---------|---------------|
| Temps | ml | |
| | 0,303 g | 1 |
| 1 | 2.0 | |
| 2 | 2.6 | |
| 3 | 3.1 | |
| 4 | 3.4 | |
| 5 | 3.7 | |
| 6 | 4.1 | |
| 7 | 4.4 | |
| 8 | 4.7 | |
| 9 | 5.1 | |
| 10 | 5.3 | |
| 11 | 5.6 | |
| 12 | 5.9 | |
| 13 | 6.1 | |
| 14 | 6.3 | |
| 15 | 6.6 | |
| 16 | 6.8 | |
| 17 | 7.0 | |
| 18 | 7.3 | |
| 19 | 7.5 | |
| 20 | 7.6 | |
| 21 | 7.8 | |
| 22 | 7.9 | |
| 23 | 8.0 | |
| 24 | 8.1 | |
| 25 | 8.2 | |
| 26 | 8.3 | |

B - ESSAI GALENIQUE DE SUPPOSITOIRES AVEC LE
PHOSPHATE MONOSODIQUE ANHYDRE

5 Pour avoir un bon dégagement de CO₂ on a été obligé de mettre le double de la quantité stoechiométrique.

Formule de référence pour enfants :

| | | |
|----|---------------------|---------|
| | Tartrate acide de K | 0,575g |
| 10 | Bicarbonate de Na | 0,350g |
| | Lécithine de soja | 0,105g |
| | Talc | 0,0525g |
| | Suppocire | 0,9175g |
| | | ===== |
| 15 | | 2,000g |

Utilisation phosphate monosodique anhydre à la place de tartrate acide de K :

Formule :

| | | |
|----|-------------------------------|---------|
| 20 | Phosphate monosodique anhydre | 0,734g |
| | Bicarbonate de Na | 0,700g |
| | Lécithine de soja | 0,105g |
| | Talc | 0,0525g |
| 25 | Suppocire | 0,4085g |
| | | ===== |
| | | 2,000g |

Calculé pour 10 suppos.

Résultats :

La fabrication des suppos s'est avérée difficile car il a fallu chauffer jusqu'à 60°C pour remplir les alvéoles d'une part et la masse était trop pâteuse et granuleuse d'autre part. Cette difficulté est peut être due à la faible quantité de supposcine utilisée.

Le test de dégagement de CO₂ effectué après 24 heures est indiqué dans le tableau ci-après.

| | ESSAI | ESSAI | ESSAI | MOYENNE | CORRECTION |
|-------|---------|---------|-------|----------|------------|
| | 2,3738g | 2,3687g | 2,4g | 2,38083g | 2g |
| Temps | ml | ml | ml | ml | |
| 1 | 4,5 | 6 | 6,2 | 5,57 | 4,68 |
| 2 | 23,4 | 23,2 | 26,6 | 24,40 | 20,50 |
| 3 | 34,8 | 34,4 | 40,2 | 36,47 | 30,63 |
| 4 | 43,4 | 42,2 | 49,4 | 45,00 | 37,80 |
| 5 | 49,8 | 48,5 | 56,1 | 51,47 | 43,23 |
| 6 | 54,6 | 52,3 | 61,1 | 56,00 | 47,04 |
| 7 | 58,3 | 55,2 | 64,8 | 59,43 | 49,93 |
| 8 | 61,1 | 58,2 | 67,8 | 62,37 | 52,39 |
| 9 | 63,2 | 60,7 | 69,8 | 64,57 | 54,24 |
| 10 | 65 | 63 | 71,4 | 66,47 | 55,84 |
| 11 | 66,3 | 64,8 | 72,6 | 67,90 | 57,04 |
| 12 | 67,5 | 66,1 | 73,6 | 69,07 | 58,02 |
| 13 | 68,4 | 67,2 | 74,1 | 69,90 | 58,72 |
| 14 | 69,1 | 68,4 | 74,8 | 70,77 | 59,45 |
| 15 | 69,8 | 69,4 | 75,4 | 71,53 | 60,09 |
| 16 | 70,4 | 70,3 | 75,8 | 72,17 | 60,62 |
| 17 | 71 | 71,4 | 76,2 | 72,87 | 61,21 |
| 18 | 71,6 | 72,2 | 76,4 | 73,40 | 61,66 |
| 19 | 72 | 72,8 | 76,8 | 73,87 | 62,05 |
| 20 | 72,4 | 73,3 | 77 | 74,23 | 62,36 |
| 21 | 72,7 | 73,6 | 77,2 | 74,50 | 62,58 |
| 22 | 72,8 | 74 | 77,2 | 74,67 | 62,72 |
| 23 | 72,9 | 74,3 | 77,2 | 74,80 | 62,84 |
| 24 | 73,2 | 74,7 | 77,2 | 75,03 | 63,03 |
| 25 | 73,2 | 75 | 77,2 | 75,13 | 63,12 |
| 26 | 73,2 | 75,4 | 77,2 | 75,27 | 63,23 |
| 27 | 73,2 | 75,5 | 77,2 | 75,30 | 63,26 |
| 28 | 73,2 | 75,7 | 77,2 | 75,37 | 63,31 |

Conclusion :

La comparaison des courbes obtenues avec les poudres de tartrate plus bicarbonate Na d'une part et les poudres PO_4HNa plus bicarbonate Na d'autre part avec la

5 courbe des suppositoires de PO_4HNa plus bicarbonate Na montre qu'il n'y a pas de réaction entre la poudre et les excipients. Les suppositoires donnent une courbe identique à celle du mélange des poudres seules.

nbre d'essais

3

| Temps | ESSAI | ESSAI | ESSAI |
|-------|--------|--------|-----------|
| | TARTRE | HPO4Na | Suppo 2 g |
| | ml | ml | ml |
| 1 | 15,33 | 15,43 | 4,68 |
| 2 | 25,27 | 23,43 | 20,5 |
| 3 | 32,57 | 30,07 | 30,63 |
| 4 | 37,97 | 35,53 | 37,8 |
| 5 | 42,00 | 40,1 | 43,23 |
| 6 | 44,97 | 43,67 | 47,04 |
| 7 | 47,27 | 46,8 | 49,93 |
| 8 | 48,90 | 49,37 | 52,39 |
| 9 | 50,13 | 51,63 | 54,24 |
| 10 | 51,07 | 53,53 | 55,84 |
| 11 | 52,00 | 55,17 | 57,04 |
| 12 | 52,63 | 56,6 | 58,02 |
| 13 | 53,00 | 57,87 | 58,72 |
| 14 | 53,33 | 59,03 | 59,45 |
| 15 | 53,73 | 60 | 60,09 |
| 16 | 53,87 | 60,73 | 60,62 |
| 17 | 53,80 | 61,43 | 61,21 |
| 18 | 54,40 | 61,93 | 61,66 |
| 19 | 54,47 | 62,4 | 62,05 |
| 20 | 54,53 | 62,77 | 62,36 |
| 21 | 54,53 | 63,13 | 62,58 |
| 22 | | 63,37 | 62,72 |
| 23 | | 63,63 | 62,84 |
| 24 | | 63,87 | 63,03 |
| 25 | | 64 | 63,12 |
| 26 | | 64,1 | 63,23 |
| 27 | | 64,17 | 63,26 |
| 28 | | 64,2 | 63,31 |
| 29 | | 64,23 | |

COMPARAISON DES DIFFERENTS DOSAGES DE $\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$

Le tableau ci-dessous indique les résultats regroupés des différents dosages de 5 suppositoires de phosphate monosodique anhydre par rapport aux suppositoires de 2 g à fabrication industrielle et aux suppositoires de 2 g fabriqués au Laboratoire GALENIQUE.

| temps | | | PO4HNa0.592 g | PO4HNa0.5624 | PO4HNa0.497 g | PO4HNa0.367 g |
|-------|-------------|-----------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| | moyindus2gr | moylab2gr | moylab2gr | moylab2gr | moylab2gr | moylab2gr |
| 0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 1 | 2.20 | 3.48 | 5.88 | 4.79 | 3.83 | 3.63 |
| 2 | 5.20 | 9.00 | 16.79 | 13.19 | 9.69 | 7.04 |
| 3 | 8.61 | 14.95 | 22.67 | 19.24 | 14.51 | 10.02 |
| 4 | 11.97 | 20.10 | 27.52 | 24.03 | 18.80 | 12.62 |
| 5 | 15.21 | 24.37 | 31.50 | 28.20 | 22.34 | 14.68 |
| 6 | 18.24 | 27.52 | 35.14 | 31.46 | 25.33 | 16.47 |
| 7 | 20.95 | 30.39 | 38.25 | 34.25 | 27.24 | 17.99 |
| 8 | 23.51 | 32.68 | 41.02 | 36.79 | 29.84 | 19.23 |
| 9 | 25.98 | 34.59 | 43.27 | 38.79 | 31.78 | 20.26 |
| 10 | 28.18 | 36.35 | 45.52 | 40.48 | 33.36 | 21.13 |
| 11 | 30.42 | 37.78 | 47.34 | 41.99 | 34.79 | 21.89 |
| 12 | 32.55 | 39.11 | 48.98 | 43.34 | 36.01 | 22.65 |
| 13 | 34.52 | 40.34 | 50.54 | 44.49 | 37.09 | 23.19 |
| 14 | 36.29 | 41.49 | 51.84 | 45.40 | 38.08 | 23.73 |
| 15 | 38.02 | 42.58 | 53.14 | 46.19 | 38.90 | 24.06 |
| 16 | 39.56 | 43.69 | 54.09 | 46.88 | 39.59 | 24.60 |
| 17 | 41.06 | 44.61 | 55.04 | 47.47 | 40.20 | 25.14 |
| 18 | 42.39 | 45.59 | 55.91 | 47.97 | 40.89 | 25.68 |
| 19 | 43.73 | 46.32 | 56.60 | 48.44 | 41.32 | 26.12 |
| 20 | 44.86 | 47.11 | 57.29 | 48.85 | 41.78 | 26.55 |
| 21 | 45.89 | 47.72 | 57.81 | 49.19 | 42.03 | 26.87 |
| 22 | 46.79 | 48.39 | 58.16 | 49.45 | 42.29 | 27.15 |
| 23 | 47.56 | 49.01 | 58.42 | 49.66 | 42.54 | 27.42 |
| 24 | 48.26 | 49.48 | 58.76 | 49.88 | 42.72 | 27.63 |
| 25 | 48.83 | 50.04 | 59.20 | 50.04 | 42.95 | 27.85 |
| 26 | 49.40 | 50.53 | 59.54 | 50.13 | 43.05 | 28.07 |
| 27 | 49.80 | 50.97 | 59.71 | 50.29 | 43.13 | 28.28 |
| 28 | 50.23 | 51.40 | 59.89 | 50.39 | 43.23 | 28.39 |
| 29 | 50.56 | 51.74 | 60.41 | 50.45 | 43.23 | 28.50 |
| 30 | 50.83 | 52.10 | 60.75 | 50.45 | | 28.61 |

Etude de conservation des préparations de suppositoires en proportions adultes par vieillissement à température ambiante (20°C) dans une étuve thermostatée à hygrométrie contrôlée :

5 Formule de référence

Formule de référence fabriquée au Laboratoire GALENIQUE:

| | | |
|----|-----------------------------|---------|
| | Tartrate acide de potassium | 1,150 g |
| 10 | Bicarbonate de sodium | 0,700 g |
| | Lécithine de soja | 0,210 g |
| | Talc | 0,105 g |
| | Suppocire | 1,835 g |
| | | ----- |
| 15 | | 4,000 g |

Résultats :

Bonne homogénéité du lot.

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | ESSAI 3 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|---------|
| 3,9058 | 3,9226 | 3,9246 | 3,9177 |

20

| Temps | ml | ml | ml | ml |
|-------|-------|------|-------|--------|
| | | | | |
| 5 | 44,5 | 31,5 | 42 | 39,33 |
| 10 | 73 | 63 | 72 | 69,33 |
| 20 | 100,5 | 96 | 100,5 | 99,00 |
| 40 | 108,5 | 110 | 112,5 | 110,33 |

Ramené à 4 g :

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | ESSAI 3 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|---------|
| 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 |

| Temps | ml | ml | ml | ml |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | |
| 5 | 45,6 | 32,1 | 42,8 | 40,2 |
| 10 | 74,8 | 64,2 | 73,4 | 70,8 |
| 20 | 102,9 | 97,9 | 102,4 | 101,1 |
| 40 | 111,1 | 112,2 | 114,7 | 112,6 |

5 Compositions selon l'invention

1 - Avec le phosphate monosodique

Formule

10

Phosphate monosodique 1,184 g

Bicarbonate de sodium 1,128 g

Lécithine de soja 0,210 g

Talc 0,105 g

15 Suppocire 1,373 g

4,000 g

Résultats :

Bonne homogénéité du lot.

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | ESSAI 3 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|---------|
| 4,6744 | 4,4121 | 4,3818 | 4,4894 |

5

| Temps | ml | ml | ml | ml |
|-------|------|-------|-----|--------|
| 5 | 71,5 | 59 | 64 | 64,83 |
| 10 | 94 | 84 | 85 | 84,67 |
| 20 | 121 | 107,5 | 110 | 112,83 |
| 40 | 134 | 121,5 | 126 | 127,17 |

Ramené à 4 g :

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | ESSAI 3 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|---------|
| 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 |

| Temps | ml | ml | ml | ml |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| 5 | 61,2 | 53,5 | 58,4 | 57,7 |
| 10 | 80,4 | 76,2 | 77,6 | 78,1 |
| 20 | 103,5 | 97,5 | 100,4 | 100,5 |
| 40 | 114,7 | 110,2 | 115,0 | 113,3 |

10

2 - Avec de l'acide Glutamique

Formule :

| | | |
|----|-----------------------|---------|
| 5 | Acide glutamique | 0,878 g |
| | Bicarbonate de sodium | 0,700 g |
| | Lécithine de soja | 0,210 g |
| | Talc | 0,105 g |
| | Suppocire | 2,107 g |
| 10 | | ----- |
| | | 4,000 g |

Résultats :

Lot homogène.

15

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|
| 3,5728 | 3,6235 | 3,5982 |

| Temps | ml | ml | ml |
|-------|------|------|--------|
| 5 | 58 | 57,5 | 57,75 |
| 10 | 85 | 81,5 | 83,25 |
| 20 | 97,5 | 100 | 98,75 |
| 40 | 101 | 102 | 101,50 |

Ramené à 4 g :

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|
| 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 |

| Temps | ml | ml | ml |
|-------|-------|-------|-------|
| | | | |
| 5 | 64,9 | 63,5 | 64,2 |
| 10 | 95,2 | 90,0 | 92,6 |
| 20 | 109,2 | 110,4 | 109,8 |
| 40 | 113,1 | 112,6 | 112,8 |

5 3 - Avec de l'acide pyroglutamique

| | | |
|----|-----------------------|---------|
| | Acide pyroglutamique | 0,889 g |
| | Bicarbonate de sodium | 0,700 g |
| | Lécithine de soja | 0,210 g |
| 10 | Talc | 0,105 g |
| | Suppocire | 2,096 g |
| | | ----- |
| | | 4,000 g |

Résultats : Lot homogène.

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | ESSAI 3 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|---------|
| 3,7341 | 3,7351 | 3,5711 | 3,6801 |

| Temps | ml | ml | ml | ml |
|-------|-------|------|------|--------|
| 5 | 47 | 55 | 43 | 48,33 |
| 10 | 89,5 | 92,5 | 81,5 | 87,83 |
| 20 | 107,5 | 103 | 97 | 102,50 |
| 40 | 110 | 103 | 100 | 104,33 |

Ramené à 4 g :

5

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | ESSAI 3 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|---------|
| 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 |

| Temps | ml | ml | ml | ml |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| 5 | 50,3 | 58,9 | 48,2 | 52,5 |
| 10 | 95,9 | 99,1 | 91,3 | 95,4 |
| 20 | 115,2 | 110,3 | 108,6 | 111,4 |
| 40 | 117,8 | 110,3 | 112,0 | 113,4 |

4 - Essai avec du citrate monosodique

10 Formule :

Citrate monosodique 1,2847 g

Bicarbonate de sodium 0,700 g

Lécithine de soja 0,210 g

Talc 0,105 g

15 Suppocire 1,7003 g

4,000 g

Résultats : Lot homogène.

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|
| 3,9785 | 4,148 | 4,0633 |

| Temps | ml | ml | ml |
|-------|-------|-----|--------|
| | | | |
| 5 | 98 | 110 | 104,00 |
| 10 | 124 | 131 | 127,50 |
| 20 | 142,5 | 147 | 144,75 |
| 40 | 149,5 | 149 | 149,25 |

Ramené à 4 g :

5

| ESSAI 1 | ESSAI 2 | MOYENNE |
|---------|---------|---------|
| 4,0000 | 4,0000 | 4,0000 |

| Temps | ml | ml | ml |
|-------|-------|-------|-------|
| | | | |
| 5 | 98,5 | 106,1 | 102,3 |
| 10 | 124,7 | 126,3 | 125,5 |
| 20 | 143,3 | 141,8 | 142,5 |
| 40 | 150,3 | 143,7 | 147,0 |

ETUDE COMPARATIVE DES STABILITES DES DIVERS LOTS APRES TROIS MOIS

On a regroupé l'ensemble des courbes sur la même planche pour une vision
5 générale des résultats.

Résultats :

- 10 * Courbe 1 : Après vieillissement de 3 mois le dégagement de CO₂ a nettement augmenté.
- * Courbe 2 : Dégagement de CO₂ identique dans les 10 premières minutes et peu d'écart sur la fin.
- 15 * Courbe 3 : Augmentation de dégagement de CO₂
- * Courbe 4 : Diminution de CO₂. C'est le seul des 5 produits qui a moins dégagé au bout de 3 mois de CO₂
- 20 * Courbe 5 : Augmentation de dégagement de CO₂

1er Jour

| Courbe 1 | Courbe 2 | Courbe 3 | Courbe 4 | Courbe 5 |
|-------------|-----------|----------|-------------|------------|
| Sup.de réf. | Ph.monoNa | Ac.glut. | Ac.pyroglut | Cit.monoNa |

| Temps | ml | ml | ml | ml | ml |
|-------|-------|------|------|--------|--------|
| 5 | 26,65 | 59,4 | 41,2 | 88,9 | 70,52 |
| 10 | 52,31 | 76 | 66,6 | 107,16 | 96,99 |
| 20 | 77,31 | 93,3 | 88,5 | 122,58 | 120,97 |
| 40 | 92,93 | 99,6 | 96,7 | | 132,51 |

Après 3 mois

| | | | | |
|-------------|-----------|----------|-------------|------------|
| Courbe 1 | Courbe 2 | Courbe 3 | Courbe 4 | Courbe 5 |
| Sup.de réf. | Ph.monoNa | Ac.glut. | Ac.pyroglut | Cit.monoNa |

| Temps | ml | ml | ml | ml | ml |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | |
| 5 | 40,2 | 57,7 | 64,2 | 52,5 | 102,3 |
| 10 | 92,2 | 78,1 | 92,6 | 95,4 | 125,5 |
| 20 | 117,0 | 100,5 | 109,8 | 111,4 | 142,5 |
| 40 | 121,6 | 113,3 | 112,8 | 113,4 | 147,0 |

5

La planche 1/1 rassemble les résultats obtenus. Le symbole A définit les valeurs au premier jour de la fabrication - le symbole B définit les valeurs après 3 mois de conservation.

10

CONCLUSION

15

Après une période de conservation de 3 mois, les résultats de contrôle de dégagement de CO₂ montrent une augmentation très nette pour les formules 1, 3 et 5.

20

Ce phénomène s'explique par un retour à l'état stable des glycérides semi-synthétiques se traduisant par une diminution de la résistance à l'écrasement avec pour conséquence une meilleure réactivité entre les composants dans certaines formules.

Par contre, les formules 2 et 4 libèrent après conservation une quantité de CO₂ sensiblement la même qu'après fabrication.

Les réalisations de l'invention, au sujet desquelles un droit exclusif de propriété ou de privilège est revendiqué, sont définies comme suit :

1. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques destinées à la voie rectale, caractérisé en ce que :

a) on prépare un mélange en incorporant un sel à réaction acide choisi parmi le groupe constitué par le phosphate monosodique, le phosphate monopotassique, le citrate monosodique, l'acide pyroglutamique et l'acide glutamique, et un bicarbonate de métal alcalin à la lécithine, puis à un agent opacifiant, et

b) on introduit ledit mélange dans un excipient gras fusible au voisinage de la température corporelle, de façon à former des suppositoires homogènes et de longue conservation, provoquant un dégagement gazeux maximal qui représente 80 % du dégagement total dans les cinq premières minutes, au contact d'une ampoule rectale humide.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit excipient gras est un glycéride semi-synthétique.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la teneur en bicarbonate de sodium est d'environ 0,700 g et la teneur en citrate monosodique s'échelonne entre 1,25 et 1,30 g par prise unitaire.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la teneur en bicarbonate de sodium est d'environ 0,700 g et la teneur en acide pyroglutamique s'échelonne entre 0,85 g et 0,90 g par prise unitaire.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la teneur en bicarbonate de sodium est d'environ 0,700 g et la teneur en phosphate monosodique s'échelonne entre 1,15 et 1,20 g.

6. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la teneur en lécithine est d'environ 5 % en poids, la teneur en talc est d'environ 2,5 % en poids et la teneur en excipient gras est d'environ 34,5 % en poids, par rapport à la masse totale du suppositoire.

