RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 496 460**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 81 23594**

(54) **Suppositoires stables malgré un composant actif volatil et/ou décomposable et procédé pour leur préparation.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). **A 61 K 9/02.**

(22) Date de dépôt..... 17 décembre 1981.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Hongrie, 19 décembre 1980, n° 3050/80.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 25 du 25-6-1982.

(71) Déposant : CHINOIN GYOGYSZER- ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT., résidant en Hongrie.

(72) Invention de : Jozsef Szejtli, Lajos Szente et Imre Apostol.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin et Schrimpf, 26, av. Kléber, 75116 Paris.

La présente invention se rapporte à des suppositoires qui sont stables malgré la présence d'un composant actif volatil et/ou décomposable, et à un procédé pour la préparation de ces suppositoires.

Le problème fondamental rencontré à la préparation des suppositoires pour l'usage rectal servant en pédiatrie réside en ce que le composant actif (c'est-à-dire la substance active pharmaceutique, en général une huile essentielle) abaisse dans une mesure appréciable le point de fusion de la masse de base pour suppositoires. Par suite, au magasinage, le suppositoire se ramollit et à l'utilisation il fond trop tôt. Pour remédier à cet inconvénient, on a proposé et utilisé des produits auxiliaires variés. Selon un procédé connu, on ajoute à la masse de base pour suppositoires de la silice colloïdale ou un liquide présentant un point de fusion plus élevé que celui de la masse de base et qui est bien miscible avec celle-ci (par exemple du stéarate de cétyle, de la stéarine ou de la paraffine). Ce procédé n'a pas permis d'arriver à des résultats entièrement satisfaisants parce que la silice colloïdale doit être ajoutée au suppositoire en proportion importante, provoquant une gélification qui rend difficile, sinon impossible, un moulage uniforme du suppositoire.

Une autre difficulté réside en ce que le composant actif - l'huile essentielle - dispersé dans la masse pour suppositoires est instable et se décompose ou s'échappe rapidement.

Pour toutes les raisons exposées ci-dessus, il n'existe pas de procédé satisfaisant pour la fabrication à l'échelle industrielle de pommades contenant de tels composants actifs, parce que les produits obtenus

ne peuvent pas être bien conservés. Par suite, au lieu de produits pharmaceutiques industriels, on prépare des compositions "magistrales". Ces compositions sont préparées dans les pharmacies par des méthodes manuelles et ne peuvent être conservées que pendant de courtes durées. Cette préparation manuelle pourrait être remplacée par une fabrication à l'échelle industrielle si l'on pouvait préparer des suppositoires ou des pommades présentant une résistance mécanique et une aptitude à la conservation suffisantes avec des composants actifs compatibles avec la masse de base pour suppositoires.

Dans le cas de substances actives volatiles et/ou bien solubles dans la masse de lipides pour suppositoires - en premier lieu les huiles essentielles - ces composants actifs doivent être utilisés en quantité très supérieure à la dose réelle parce que les huiles essentielles sont très solubles dans la masse pour suppositoires de sorte que leur absorption est limitée.

On connaît par ailleurs des composants de masses de base pour suppositoires qui sont non grasses et solubles dans l'eau, par exemple la Massa polyoxyaethene (un mélange de polyéthylène-glycols) de la 6ème Pharmacopée Hongroise. Toutefois, le point de fusion de ces substances est très élevé (environ 50°C) et leur mélange avec les huiles essentielles s'accompagne de fortes pertes. Pour parvenir à un mélange moulable, il faut notamment chauffer ces masses à une température supérieure d'au moins 10°C au point de fusion, et à ces températures il se produit une forte évaporation des huiles essentielles.

Dans le brevet hongrois n° 174 699, on décrit la préparation de complexes d'inclusion de matières aromatiques et d'huiles essentielles formés avec des cyclodextrines et leur utilisation dans l'aromatisation

de produits alimentaires.

La présente invention concerne des suppositoires qui contiennent un ou plusieurs composants actifs volatils et/ou décomposables mais qui ne présentent pas les inconvénients des produits connus, c'est-à-dire qu'ils peuvent être conservés pendant des durées prolongées sans se décomposer, que la substance active contenue ne s'échappe pas au magasinage, qu'ils possèdent des propriétés mécaniques avantageuses et apportent à l'usage le composant actif contenu sous une forme bien absorbable.

L'invention comprend également un procédé de préparation de ces suppositoires, applicable à l'échelle industrielle, comme pour la préparation d'autres compositions pharmaceutiques.

D'autres buts et avantages de l'invention apparaîtront à la lecture de la description ci-après.

Ces buts et avantages ont été atteints contre toute attente et on a obtenu des suppositoires répondant à toutes les exigences exposées ci-dessus en utilisant le composant actif volatil et/ou décomposable à l'état de complexe d'inclusion formé avec l'α-, la β-, ou la γ-cyclodextrine.

l'invention concerne donc des suppositoires stables contenant des composants actifs volatils et/ou sensibles à la décomposition, ces suppositoires se caractérisant en ce qu'ils contiennent de 0,05 à 20 % en poids d'un complexe d'inclusion d'une ou plusieurs substances actives volatiles et/ou décomposables formés avec l'α-, la β- ou la γ-cyclodextrine, et de99,95 à 80 % en poids d'une masse de base pour suppositoires de type connu en soi et couramment utilisé pour la préparation de suppositoires.

On a constaté que les complexes d'inclusion de composants actifs volatils et sensibles à la décomposition formés avec des cyclodextrines pouvaient être parfaitement homogénéisés avec les masses de base pour suppositoires aussi bien du type gras que du type hydrophile (Massa polyoxyaethene) sans abaisser le point de fusion de la masse pour suppositoires du type gras, et qu'à la température de moulage il n'y avait pas de perte du composant actif contenu dans les masses à base de Massa polyoxyaethene.

L'invention est basée sur la découverte surprenante que, à partir du complexe d'inclusion de cyclodextrine dispersé dans une masse de base grasse, la libération et l'absorption du composant actif sont plus fortes, de plusieurs ordres de grandeur, qu'à partir de la masse de base grasse classique.

Selon une autre caractéristique de l'invention, celle-ci concerne un procédé pour préparer les suppositoires définis ci-dessus, procédé qui se caractérise en ce que l'on mélange de 0,05 à 20 % en poids d'un complexe d'inclusion d'une ou plusieurs substances actives volatiles et/ou décomposables formé avec l'α-, la β- ou la γ-cyclodextrine avec 99,95 à 80 % en poids d'une masse de base pour suppositoires de type connu et utilisé d'une manière générale dans la préparation des suppositoires, éventuellement en présence de produits auxiliaires connus, et en forme les suppositoires à partir du mélange obtenu.

Pour la préparation des suppositoires selon l'invention on peut utiliser des composants actifs volatils et/ou décomposables d'un type quelconque possédant une activité thérapeutique. Parmi les représentants

préférés de ces composants actifs convenant à l'utilisation dans l'invention, on peut citer, sans que cette énumération soit nullement restrictive, les substances suivantes : l'essence de fenouil officinal, l'essence d'eucalyptus, le camphre, le menthol, l'essence de camomille, l'azulène, etc.

Les complexes d'inclusion peuvent être préparés comme décrit dans le brevet hongrois n° 174 699.

Conformément à l'invention, on peut utiliser des masses de base pour suppositoires de types classiques et bien connus, aussi bien du type gras (par exemple le beurre de cacao, Adipus solidus, etc.) que du type hydrosoluble (par exemple des polyéthylène-glycols de poids moléculaires variés, etc.). Les suppositoires peuvent également contenir divers additifs et produits auxiliaires connus et usuels.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé selon l'invention, on peut préparer les suppositoires en fondant la masse de base pour suppositoires (par exemple au bain-marie) et en ajoutant le complexe d'inclusion du composant actif et de la cyclodextrine à l'état finement pulvérisé et éventuellement les autres additifs, sous agitation constante. Le mélange est homogénéisé et moulé aux formes et dimensions appropriées ; on utilise de préférence des moules coniques refroidis au préalable. On peut également opérer en introduisant le mélange homogénéisé dans des moules pour suppositoires au moyen de machines et d'appareillages appropriés.

Le point de ramollissement des suppositoires selon l'invention ne diffère pas sensiblement de celui de la masse de base pour suppositoires mise en oeuvre ; le composant actif contenu dans les suppositoires n'est pas

libéré au magasinage et ne subit pas de modifications indésirables au cours de ce magasinage. Dans de nombreux cas, l'absorption du composant actif du complexe est beaucoup plus favorable qu'en l'absence du complexe d'inclusion, de sorte que, conformément à l'invention, on peut parvenir aux mêmes effets avec une dose plus faible de composant actif .

Un autre avantage du procédé selon l'invention réside en ce qu'il peut être mis en oeuvre à l'échelle industrielle au moyen de machines de fabrications industrielles, comme d'autres formes de compositions pharmaceutiques.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée ; dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

Exemple 1

On dissout 10 g de β-cyclodextrine dans 100 ml d'eau et on ajoute à 60°C une solution de 1,30 g d'essence de fenouil officinal (aetheroleum foeniculi) dans 10 ml d'éthanol à 96 %. On refroidit le mélange à température ambiante sous agitation énergique en 4,5 à 5 heures puis on laisse reposer pendant 12 heures en refroidissant à la glace afin de faciliter une cristallisation complète. On filtre le produit qui a précipité sur un filtre en verre fritté et on le sèche à l'air à température ambiante. On obtient 10,58 g du complexe contenant 8,2 % de composant actif.

Exemple 2

On dissout 10 g de β-cyclodextrine dans 100 ml d'un mélange 1:2 d'éthanol et d'eau à 50°C puis on ajoute une solution de 0,60 g d'essence de fenouil officinal

dans 5 ml d'éthanol à 96 %. On refroidit le mélange de réaction à température ambiante sous agitation énergique en 4 heures puis on laisse reposer pendant 12 heures en refroidissant à la glace. On lave le complexe d'inclusion cristallisé d'essence de fenouil officinal et de β-cyclodextrine qui a précipité à deux reprises par 10 ml d'éther éthylique froid à chaque fois et on sèche. On obtient ainsi 10,2 g du complexe d'inclusion blanc de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine. Il contient 4,0 % d'essence de fenouil officinal (détermination par photométrie).

Exemple 3

On dissout 10 g de β-cyclodextrine dans 100 ml d'eau distillée à 60°C. Lorsqu'on a obtenu une solution claire, on ajoute sous agitation une solution de 1,70 g d'essence d'eucalyptus et 15 ml d'éthanol à 96 %. On refroidit le mélange à température ambiante sous agitation énergique en 4,5 à 5 heures puis on laisse reposer sous refroidissement à la glace pendant 12 heures afin de faciliter une cristallisation complète. On filtre le produit qui a précipité sur filtre en verre fritté et on sèche à l'air à température ambiante. On obtient 10,70 g du complexe à 9,6 % de composant actif.

Exemple 4

On dissout 10 g de β-cyclodextrine dans 100 ml d'eau distillée à 60°C et on ajoute sous agitation constante une solution de 1,5 g de camphre et 15 ml d'éthanol à 96 %. On refroidit le mélange à température ambiante sous agitation énergique en 4,5 à 5 heures et on laisse reposer en refroidissant à la glace pendant 12 heures afin de faciliter une cristallisation complète. On filtre les cristaux qui ont précipité sur filtre en

verre fritté et on sèche à l'air à température ambiante. On obtient 11,0 g de complexe à 10,2 % de composant actif.

Exemple 5

On dissout 10 g de β-cyclodextrine dans 100 ml d'eau distillée à 60°C et on ajoute une solution de 1,48 g de menthol et 10 ml d'éthanol à 96 %. On refroidit le mélange à température ambiante sous agitation énergique en 4,5 à 5 heures et on laisse reposer en refroidissant à la glace pendant 12 heures afin de favoriser la cristallisation complète. On filtre le produit qui a précipité sur filtre en verre fritté et on sèche à l'air à température ambiante. On obtient 10,75 g de complexe à 9,60 % de composant actif.

Exemple 6

On fond au bain-marie 95 g d'une graisse solide (Adeps solidus de la Pharmacopée Hongroise VI). On laisse refroidir la masse fondue à 35-38°C et on ajoute sous agitation 5 g du complexe d'inclusion de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine préparé dans l'exemple 1 et tamisé au préalable sur un tamis n° VI (Pharmacopée Hongroise VI). On agite avec soin le mélange et on le coule dans des moules coniques refroidis au préalable à 34°C. On obtient des suppositoires d'un poids moyen de 1,025 g.

A titre de comparaison, on prépare des suppositoires de type classique par le même mode opératoire en fondant 95 g d'Adeps solidus (Pharmacopée Hongroise VI) comme décrit ci-dessus, en ajoutant 5 g d'essence de fenouil officinal (Pharmacopée Hongroise VI) sous agitation et en transformant en suppositoire d'un poids moyen de 1 g.

Exemple 7

On opère comme dans l'exemple 6 mais on

remplace le complexe d'inclusion de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine par un complexe d'inclusion de l'essence d'eucalyptus et de la β-cyclodextrine.

Exemple 8

On opère comme décrit dans l'exemple 6 mais on remplace le complexe d'inclusion de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine par un complexe d'inclusion du camphre et de la β-cyclodextrine.

Exemple 9

On opère comme décrit dans l'exemple 6 mais en utilisant un complexe d'inclusion du menthol et de la β-cyclodextrine.

Exemple 10

On fond au bain-marie à une température de 60 à 70°C 23,4 g de Massa polyoxyaetheni (Pharmacopée Hongroise VI). A la masse fondue refroidie à 50°C on ajoute sous agitation 2 g d'un complexe d'inclusion de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine et on coule le mélange dans des moules d'1 g refroidis et enduits de paraffine. Le poids moyen des suppositoires est de 1,35 g.

A titre de comparaison, on a tenté de préparer des suppositoires contenant, à la place du complexe d'inclusion, uniquement l'essence de fenouil officinal. On n'est pas parvenu à préparer des suppositoires parce que, à la température de moulage d'environ 50°C il se produisait une très forte évaporation de l'huile essentielle.

Exemple 11

On opère comme décrit dans l'exemple 10 mais on remplace le complexe d'inclusion de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine par le complexe

d'inclusion de l'essence d'eucalyptus et de la β-cyclodextrine.

Exemple 12

On opère comme décrit dans l'exemple 10 mais on utilise un complexe d'inclusion du camphre et de la β-cyclodextrine.

Exemple 13

On opère comme décrit dans l'exemple 10 mais en utilisant un complexe d'inclusion du menthol et de la β-cyclodextrine.

Détermination de la libération in vitro du composant actif

L'étude de la libération in vitro du composant actif contenu dans les suppositoires est faite selon le mode opératoire de Mühlemann [Pharm. Acta. Helv. 31, 305 (1956)].

On utilise une membrane de cellulose comme membrane de dialyse [Medicell International Ltd., Londres, diamètre de pores 2,4 nm, épaisseur (à sec) 25 µm]. La diffusion se produit au travers d'une surface de 8,5 cm2 à 37 ± 5°C. Sur une face de la membrane on place un suppositoire dans 10 ml d'eau distillée et sur l'autre face de la membrane 30 ml d'eau distillée. On place dans 5 cellules de dialyse des suppositoires contenant uniquement Adeps solidus, dans 5 cellules un complexe d'inclusion de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine (50 mg d'un complexe à 4 % d'huile essentielle par suppositoire) dispersé dans une masse de base pour suppositoires consistant en Adeps solidus (suppositoire "a") et dans 5 cellules de l'essence de fenouil officinal (50 mg d'huile essentielle par suppositoire) dispersée dans une masse de base pour suppositoires consistant en Adeps solidus (suppositoire "b").

Le suppositoire contenant uniquement la masse de base d'Adeps solidus est soumis à l'essai en raison de la présence d'impuretés qui provoquent une absorption dans l'ultraviolet. De temps à autre, on prélève des échantillons sur la face de la membrane sur laquelle à l'origine se trouvait l'eau distillée pure et on mesure l'absorption dans l'ultraviolet à la longueur d'onde de 259 nm (l'essence de fenouil officinal contient 50 à 60 % d'anéthole qui présente un maximum d'absorption à 259 nm). On dresse une courbe d'étalonnage avec des dilutions variées de l'essence de fenouil officinal à 259 nm. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau I ci-après.

Ces résultats montrent que la libération du composant actif est de 110 à 150 fois plus forte avec les suppositoires contenant le complexe d'inclusion qu'avec les suppositoires gras de type classique contenant uniquement l'huile essentielle. Une condition préalable à l'absorption de l'huile essentielle dans l'organisme humain est que le composant actif doit pouvoir passer dans la phase aqueuse.

On a étudié de manière analogue la libération in vitro du composant actif à partir du suppositoire préparé dans l'exemple 9. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau II ci-après.

Table I

Durée de diffusion (heures)	Suppositoire "b"		Suppositoire "a"		Multiplication de la vitesse de libération dans le cas du complexe (nombre de fois)
	mg	%	mg	%	
1	0,029	0,058	0,173	8,64	150
2	0,051	0,104	0,311	15,56	149
3	0,072	0,145	0,413	20,655	142
5	0,109	0,219	0,562	28,08	129
8	0,159	0,318	0,706	35,28	111

Table II

Durée de diffusion (heures)	Quantité d'huile essentielle diffusant de 108 mg du complexe (soit 4,24mg d'essence de fenouil officinal par suppositoire)		Multiplication de la vitesse de libération, comparativement à l'huile essentielle (nombre de fois)
	mg	%	
1	1,39	32,9	571
2	1,87	44,2	425
3	1,99	47,1	325
4	2,19	51,6	236

2496460

Les résultats apportés dans le tableau II montrent que lorsqu'on disperse le complexe de β-cyclodextrine de l'huile essentielle dans la Massa polyoxyaetheni, la libération du composant actif est rapide et importante, de 230 à 570 fois plus que dans le cas où l'huile essentielle est dispersée de la manière habituelle dans Adeps solidus.

Détermination des propriétés physiques des suppositoires

On a comparé les points de solidification, les durées de désintégration et la résistance à la rupture des suppositoires ci-après :

- suppositoire préparé à partir d'Adeps solidus ;
- suppositoire préparé à partir d'Adeps solidus et contenant l'huile essentielle ;
- suppositoire préparé à partir d'Adeps solidus et contenant un complexe d'inclusion de l'huile essentielle et de la cyclodextrine ;
- suppositoire préparé à partir de Massa polyoxyaetheni ;
- suppositoire préparé à partir de Massa polyoxyaetheni et contenant une huile essentielle ;
- suppositoire préparé à partir de Massa polyoxyaetheni et contenant un complexe d'inclusion d'une huile essentielle et de cyclodextrine.

Les suppositoires sont préparés de la manière suivante :

Suppositoire "A"

Suppositoire d'Adeps solidus, poids moyen 1 g.

Suppositoire "B"

Essence de fenouil officinal	0,05 g
Camphre	0,05 g
Essence d'eucalyptus	0,10 g
Silice colloïdale	0,05 g

Graisse solide (Adeps solidus)	1,75 g
(préparation N° 200 des Formulae Normales V.)	
Suppositoire "C"	
Essence de fenouil officinal	0,05 g
Camphre	0,05 g
Complexe essence d'eucalyptus-β-cyclodextrine de l'exemple 3	1,04 g
Silice colloïdale	0,05 g
Graisse solide (Adeps solidus)	0,81 g
Suppositoire "D"	
Suppositoire d'Adeps solidus, poids moyen 2 g.	
Suppositoire "E"	
Menthol	0,05 g
Camphre	0,10 g
Essence d'eucalyptus	0,30 g
Silice colloïdale	0,10 g
Graisse solide (Adeps solidus)	3,45 g
(préparation N° 201 des Formulae Normales V.)	
Suppositoire "F"	
Menthol	0,05 g
Camphre	0,10 g
Complexe de l'essence d'eucalyptus et de la β-cyclodextrine de l'exemple 3	3,13 g
Silice colloïdale	0,10 g
Graisse solide (Adeps solidus)	0,62 g
Suppositoire "G"	
Suppositoire de Massa polyoxyaetheni, poids moyen 1 g.	
Suppositoire "H"	
Identique au suppositoire "C" mais on utilise comme masse de base pour suppositoires, à la place d'Adeps solidus, la même quantité de Massa polyoxyaetheni (polyéthylène-glycol).	

Suppositoire "I"

Suppositoire de Massa polyoxyaetheni, poids moyen 2 g.

Suppositoire "J"

Identique au suppositoire "F" mais on utilise comme masse de base pour suppositoires, à la place d'Adeps solidus, une quantité égale de Massa polyoxyaetheni.

On procède aux mesures suivantes :

Point de solidification : La mesure est faite selon la méthode normalisée "au thermomètre tournant" de la Pharmacopée Hongroise VI. Les résultats rapportés dans le tableau sont les résultats moyens de trois essais parallèles.

Durée de désintégration : On détermine la durée de fusion et de dissolution des suppositoires en se servant de l'appareillage et en observant le mode opératoire normalisés décrits dans la Pharmacopée Hongroise VI. Les résultats rapportés dans le tableau sont les valeurs moyennes obtenues dans cinq essais parallèles.

Résistance à la rupture : Cet essai est effectué sur les suppositoires maintenus par thermostat à une température de 15°C à l'aide d'un appareil de mesure de la résistance à la rupture des comprimés de type Erveka ou Schleuniger.

Les résultats rapportés dans le tableau sont les valeurs moyennes obtenues dans vingt essais parallèles.

Les résultats rapportés dans le tableau 3 montrent que si l'huile essentielle diminue le point de solidification des suppositoires à base d'Adeps solidus, le complexe d'inclusion de l'huile essentielle et de la cyclodextrine provoque au contraire une légère augmentation de ce point de fusion. Mais l'utilisation du complexe d'inclusion se manifeste en premier lieu dans l'amélioration de la durée de désintégration et de la résistance à la rupture. Lorsqu'on disperse une huile

essentielle dans le suppositoire, on diminue la durée de désintégration au tiers de sa valeur d'origine ; par contre, lorsqu'on disperse l'huile essentielle sous la forme du complexe de cyclodextrine, la durée de désintégration reste pratiquement la même. A la suite de la dispersion de l'huile essentielle, la résistance à la rupture devient 4 à 7 fois plus faible ; avec le complexe d'inclusion de l'huile essentielle et de la cyclodextrine, la résistance à la rupture reste la même ou même augmente légèrement. Dans le cas des suppositoires de Massa polyoxyaetheni, le complexe d'inclusion de l'huile essentielle et de la cyclodextrine ne diminue ni la durée de désintégration ni la résistance à la rupture.

Ces résultats prouvent de manière non ambiguë que l'utilisation des huiles essentielles sous la forme de leurs complexes de β-cyclodextrine permet d'améliorer dans une mesure importante les propriétés et caractéristiques physiques des suppositoires.

Tableau III

Caractéristiques physiques des suppositoires

Suppositoire	Point de solidification °C	Durée de désintégration	Résistance à la rupture kg
"A" (Adeps s, 1 g)	28,6	5mn25s	6,50
"B" (Adeps s, + huile essentielle)	26,7	1mn40s	0,88
"C" (Adeps s, + complexe)	30,0	5mn37s	6,50
"D" (Adeps s, 2 g)	28,6	9mn15s	10,30
"E" (Adeps s, + huile essentielle)	26,6	3mn56s	2,50
"F" (Adeps s, + complexe)	30,0	10mn35s	11,00
"G" (Massa p, 1 g)	-	24mn51s	9,20
"H" (Massa p, + complexe)	-	26mn52s	12,50
"I" (Massa p, 2 g)	-	31mn37s	13,60
"J" (Massa p, + complexe)	-	45mn50s	14,50

Détermination de la stabilité du suppositoire et du composant actif

On prépare des suppositoires contenant l'essence de fenouil officinal et le complexe de β-cyclodextrine de cette essence , comme décrit dans les exemples 6 et 10 respectivement. La composition des suppositoires est la suivante :

Suppositoire "K"

Essence de fenouil officinal	0,005 g
Graisse solide (Adeps solidus)	0,995 g

Suppositoire "L"	
Complexe essence de fenouil officinal-β-cyclodextrine de l'exemple 1	0,024 g
Adeps solidus	0,976 g
Suppositoire "M"	
Essence de fenouil officinal	0,05 g
Massa polyoxyaetheni	1,20 g
Suppositoire "N"	
Complexe essence de fenouil officinal + β-cyclodextrine de l'exemple 1	0,024 g
Massa polyoxyaetheni	1,226 g

Les suppositoires "K" et "L" sont moulés à 34-36°C et les suppositoires "M" et "N" à une température de 50 à 55°C. La teneur en huile essentielle du suppositoire "M" est beaucoup plus forte parce que, à la température plus forte de 50 à 55°C, on s'attend à ce qu'une partie de l'huile essentielle s'échappe. Il ressort des résultats rapportés dans les tableaux ci-après qu'après moulage, la teneur en huile essentielle du suppositoire n'est que de 31,45 mg/suppositoire. Ainsi donc, durant la période de 30 minutes de moulage, 37 % de l'huile essentielle ont été perdus : ce mode opératoire ne convient pas pour la production industrielle de suppositoires.

Les suppositoires sont conservés au réfrigérateur pendant une semaine puis on maintient 25 suppositoires de chaque groupe à 40 et 60°C dans des boîtes de Petri , les températures étant contrôlées par thermostat. On conserve dans les mêmes conditions des quantités correspondantes des deux types de masses de base pour suppositoires.

On prélève des échantillons au moment indiqué dans le tableau IV et on soumet à l'analyse. Les suppo-

sitoires à base d'Adeps solidus sont dissous dans 5 ml de chloroforme ; on dilue par 25 ml de diméthylformamide (pour dissoudre des complexes). On dilue 10 fois par l'éthanol à 96 %. On dissout les suppositoires à base de Massa polyoxyaetheni dans 25 ml d'un mélange à 1:2 en volume d'eau et d'éthanol à 96 % et on dilue 10 fois par l'éthanol à 96 %. On obtient une solution claire dont on mesure l'extinction à 259 nm. On utilise comme solutions témoins des solutions d'Adeps solidus et de Massa polyoxyaetheni traités à la chaleur respectivement, à la même concentration.

Dans le cas des suppositoires contenant l'huile essentielle libre, non seulement l'extinction mesurée à 259 nm diminue mais il apparaît de nouveaux pics à 244, 273 et 291 nm (produits de décomposition du composant actif).

Avec les suppositoires contenant le complexe d'inclusion de l'huile essentielle, il n'y a pas de diminution appréciable du maximum à 259 nm et il n'apparaît pas de nouveaux pics ; par conséquent, on ne décèle aucune décomposition.

Table IV

Mesures de stabilité à la chaleur

Durée de chauffage	Supp. "K"	Supp. "L"	Supp. "M"	Supp. "N"
		à 40 °C		
Après moulage	1,725 mg = 100%	1,984 mg = 100%	31,450 mg = 100%	1,808 mg = 100%
1 jour	1,469 mg = 85,2%	2,009 mg = 101,2	24,230 mg = 77,0	1,711 mg = 94,6
3 jours	1,203 mg = 69,7	1,791 mg = 96,3	15,851 mg = 50,4	1,730 mg = 95,7
8 jours	0,572 mg = 33,2	1,875 mg = 94,5	-x	1,573 mg = 87,0
14 jours	0,116 mg = 6,7	1,929 mg = 97,2	-x	1,646 mg = 91,0
21 jours	0 = 0	1,936 mg = 97,6	-x	1 646 mg = 91 0
		à 60 °C		
Après moulage	1,725 mg = 100%	1,984 mg = 100%	31,450 mg = 100%	1,808 mg = 100%
1 jour	0 = 0	1,793 mg = 90,4	6,519 mg = 20,7	1,551 mg = 85,8
4 jours	0 = 0	1,549 mg = 78,1	0,339 mg = 1,1	1,525 mg = 84,3

Remarques : La Massa polyoxyaetheni et les suppositoires préparés à partir de cette masse ne fondent pas à 40°C.

$^{-x}$ = On n'a pas fait l'essai

La quantité en mg donnée dans chaque colonne est la quantité d'essence de fenouil officinal par suppositoire.

Pour vérifier la stabilité du composant actif contenu on opère de la manière suivante :

On prépare des suppositoire pesant 1 g et contenant 51,7 mg du complexe essence de fenouil officinal-β-cyclodextrine de l'exemple 1 en utilisant Adeps solidus comme masse de base pour suppositoires. Les suppositoires sont préparés comme décrit dans l'exemple 6 puis emballés à froid un par un dans des feuilles d'aluminium et conservés au froid. On mesure la teneur en composant actif du suppositoire au bout de 5 mois. On ne constate pas de diminution par rapport à la teneur initiale en composant actif (4,24 mg et 4,29 mg d'essence de fenouil officinal contenue dans le complexe par suppositoire ; cette différence se situe à l'intérieur des écarts de mesure et constitue un écart standard ; $\pm$ 0,08 et $\pm$ 0,07 mg respectivement).

Les résultats expérimentaux rapportés ci-dessus montrent que les suppositoires selon l'invention peuvent être conservés pendant des durées prolongées sans aucune diminution de la teneur en substance active.

REVENDICATIONS

1. Suppositoires stables contenant un composant actif volatif et/ou sensible à la décomposition, caractérisés en ce qu'ils contiennent 0,05 à 20 % en poids d'un complexe d'inclusion d'une ou plusieurs substances actives volatiles et/ou sensibles à la décomposition formés avec l'α-, la β- ou la γ-cyclodextrine, et de 99,95 à 80 % en poids d'une masse de base pour suppositoires de type connu en soi et utilisé habituellement pour la préparation des suppositoires.

2. Suppositoires selon la revendication 1, caractérisés en ce que la masse de base pour suppositoires est une masse grasse.

3. Suppositoire selon la revendication 2, caractérisé en ce que la masse de base grasse est une graisse solide (Adeps solidus).

4. Suppositoire selon la revendication 1, caractérisé en ce que la masse de base pour suppositoires est une masse de base pour suppositoires soluble dans l'eau.

5. Suppositoire selon la revendication 4, caractérisé en ce que la masse de base hydrosoluble consiste en un mélange de polyéthylène-glycols.

6. Suppositoire selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que son composant actif est un complexe d'inclusion de l'essence de fenouil officinal et de la β-cyclodextrine.

7. Suppositoire selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que son composant actif est un complexe d'inclusion de l'essence d'eucalyptus et de la β-cyclodextrine.

8. Procédé de préparation des suppositoires selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on mélange de 0,05 à 20 % en poids d'un complexe d'inclusion d'une ou plusieurs substances actives volatiles et/ou sensibles à la décomposition formés avec l'α -, la β- ou la γ-cyclodextrine, avec 99,95 à 80 % en poids d'une masse de base pour suppositoires de type connu et utilisé couramment dans la préparation de suppositoires, éventuellement en présence de produits auxiliaires connus, et on forme les suppositoires à partir du mélange obtenu.