

Professeur F.FALSON

Epreuve écrite avec documents (durée 1 heure)

Un nouvel anti-inflammatoire, la Galénine, est testé par voie cutanée.

Ses caractéristiques physico-chimiques sont les suivantes:

poudre blanche, cristalline, point de fusion = 230°C

Solubilités à 25°C :

Eau distillée = 0,2 g/l

Propylène glycol = 2,3 g/l

Ethanol absolu = 1,5 g/l

Ethanol à 50% = 0,8 g/l

Huile de vaseline = 10 g/l

Il faut réaliser trois formes galéniques, dosées à 0,1% en Galénine :

un gel hydro-alcoolique,  
une crème hydrophile,  
une pâte hydrophobe,

Les matières premières à disposition sont les suivantes:

Acide ascorbique  
Acide cétylique  
Alcool cétylique  
Alcool oléique  
Butylhydroxyanisol  
Butylhydroxytoluène  
Carboxyméthylcellulose sodique  
Diméthylacétamide  
Eau distillée  
Esters de sorbitanne  
Esters de sorbitanne polyoxyéthyléniques  
Ethanol  
Gallate de propyle  
Glycérol  
Huile de vaseline  
Lanoline  
Lauryl sulfate de sodium  
Oxyde de zinc  
Polyéthylène glycol 200  
Polyéthylène glycol 600  
Polyéthylène glycol 2000  
Polymère carboxyvinyle  
Propylène glycol  
Soude  
Talc  
Tocophérol  
Triéthanolamine

1/ Proposez une formule détaillée pour chaque forme galénique demandée

2/ Justifiez le choix des constituants

3/ Pour chaque formule, précisez si la forme galénique est une dispersion ou non. Dans le cas de dispersion, donnez la composition de chaque phase

TOURNEZ LA PAGE.....



4/ Parmi les formules que vous proposez, pouvez -vous obtenir une action systémique de la Galénine ? justifiez votre réponse

5/ Proposez ,si nécessaire, des modifications à l'une des formules pour obtenir cet effet systémique en justifiant votre réponse.

6/ Au cours de la formulation, il est apparu une dégradation de la Galénine par autoxydation.

6.1/ Comment pouvez-vous éviter (ou limiter ) ce phénomène ?

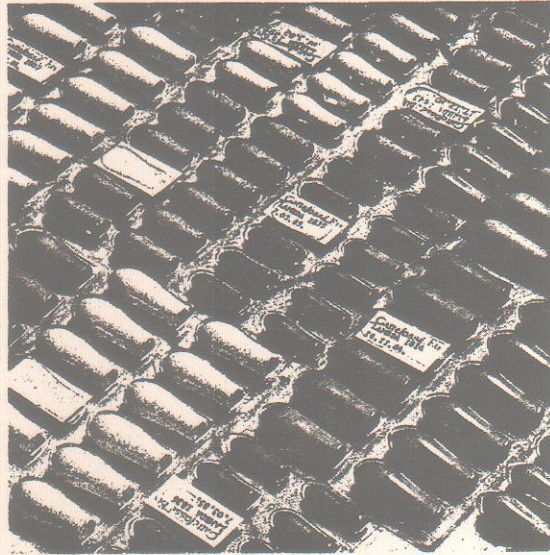
6.2/ Proposez une série de tests permettant de valider la stabilité de la Galénine dans vos préparations galéniques.

FIN



Ce document fait partie  
intégrante du cours, il est  
nécessaire de l'avoir avec soi  
le jour de l'examen -

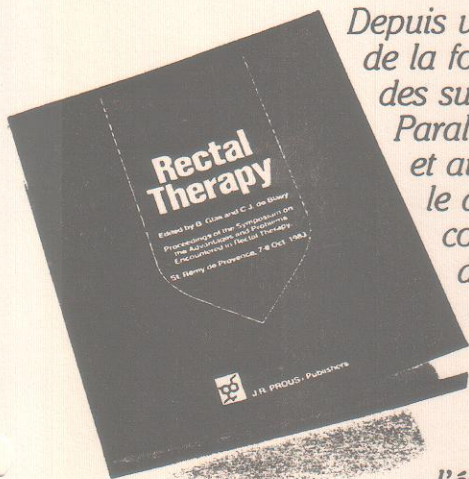
# SUPPOCIRE



Roneo III  
Galénique  
Mme - Falson

Mercredi 16 Mars 1994  
9h - 10h -





*Depuis une dizaine d'années, on assiste à un effort de rationalisation de la formulation des formes rectales et, plus particulièrement, des suppositoires.*

*Parallèlement, non seulement en Europe, mais aussi aux Etats-Unis et au Japon, on observe une éclosion de recherches dans le domaine de l'administration rectale des médicaments, concrétisée par un accroissement remarquable du nombre de publications traitant du sujet.*

*La découverte de nouvelles molécules actives de nature polypeptidique, pour lesquelles diverses voies d'administration doivent être explorées, n'est certainement pas étrangère à cette expansion. De plus, la recherche systématique de promoteurs d'absorption autres que les surfactifs, souvent nocifs pour l'épithélium rectal, ainsi que l'étude de leurs mécanismes d'action, contribuent également au regain d'intérêt constaté pour les formes rectales.*

*Au niveau du développement galénique, la connaissance de plus en plus approfondie des mécanismes des différentes étapes limitant ou inhibant cette libération de même que la mise au point de méthodes *in vitro* permettant l'évaluation précise de chacune de ces étapes ont largement contribué à la conception plus rationnelle de cette forme pharmaceutique.*

*Par conséquent, celle-ci n'est plus, comme par le passé, la forme complétant nécessairement la gamme des présentations d'une substance active donnée mise sur le marché, sans grande vérification de l'utilité et/ou de la validité thérapeutique, mais devient une forme pharmaceutique à part entière, ne véhiculant que des principes actifs bien résorbés.*

*Enfin, le choix d'excipients présentant des caractéristiques physico-chimiques reproductibles ainsi que des modifications polymorphiques mineures au cours de la conservation, sans risque de changements significatifs des propriétés de fusion, est le garant d'une biodisponibilité constante des produits fabriqués.*

*A cet égard, il faut souligner, qu'aujourd'hui, les excipients gras semi-synthétiques ont complètement supplanté les véhicules hydrosolubles dont l'utilisation peut engendrer des altérations profondes de la muqueuse rectale se traduisant, à court terme, par l'apparition d'effets secondaires inconfortables pour les patients.*

*Grâce à l'intégration de toutes ces données, le galéniste a la possibilité, aujourd'hui, d'envisager rationnellement la présentation d'un principe actif en suppositoires après avoir soigneusement soupesé les avantages de cette forme pour le cas précis qui l'occupe, en parfaite connaissance des caractéristiques de libération, de solubilité, de dissolution, de résorption et de stabilité de la molécule concernée.*

*Si ces conditions sont remplies, on peut alors affirmer que le suppositoire n'est pas une forme pharmaceutique obsoleté mais une forme en évolution constante grâce aux recherches qu'elle continue de susciter.*

Professeur A. MOES  
UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES



# Sommaire.

---

5	■	<i>Présentation.</i>
6	■	<i>Caractéristiques physico-chimiques.</i>
7	■	<i>Spécifications.</i>
8	■	<i>Fusion - Solidification.</i>
9	■	<i>Polymorphisme.</i>
10	■	<i>Types de Suppocire.</i>
11	■	<i>Choix de l'excipient.</i>
12-13	■	<i>Suppocire - Tableau de sélection.</i>
14-15	■	<i>Fabrication.</i>
16	■	<i>Contrôles des suppositoires.</i>
17	■	<i>Biogalénique.</i>
18	■	<i>Laboratoire d'application.</i>
19-20	■	<i>Formulaire.</i>
21-22	■	<i>Bibliographie.</i>
23	■	<i>Index.</i>

---



# Présentation.

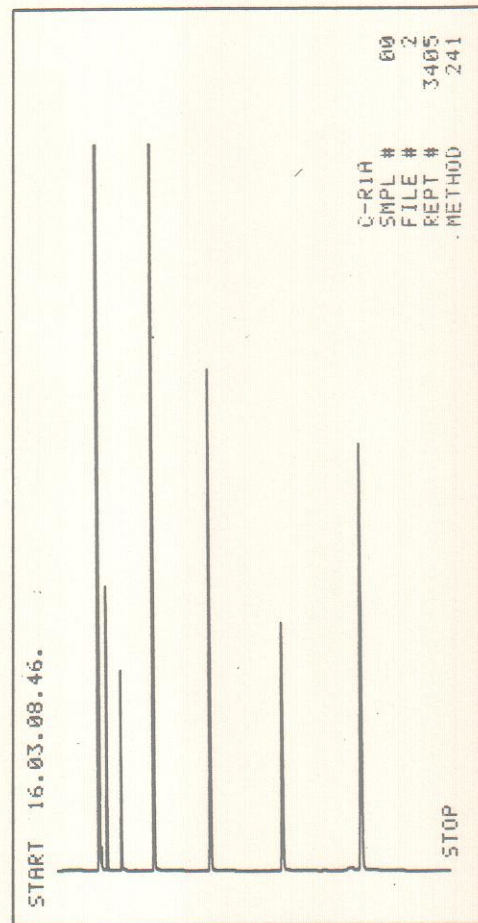
## Définition.

De nombreuses pharmacopées ont inscrit dans leurs pages la rubrique excipients pour suppositoires en particulier la pharmacopée européenne a admis une monographie intitulée Adeps Solidus / Glycérides semi-Synthétiques ou Glycérides Hémi-Synthétiques.  
La plupart des SUPPOCIRE® répondent à cette monographie.



## Origine.

Les excipients SUPPOCIRE® sont produits soit à partir de triglycérides naturels à prédominance laurique provenant de graines de palmier sévèrement sélectionnées, purifiées et hydrogénées pour éliminer les acides gras insaturés générateurs de peroxydes indésirables soit à partir des acides gras issus de ces mêmes triglycérides par fractionnement et distillation. Ces acides gras sont ensuite estérifiés dans des proportions convenables pour obtenir des excipients conformes aux exigences galéniques des laboratoires.

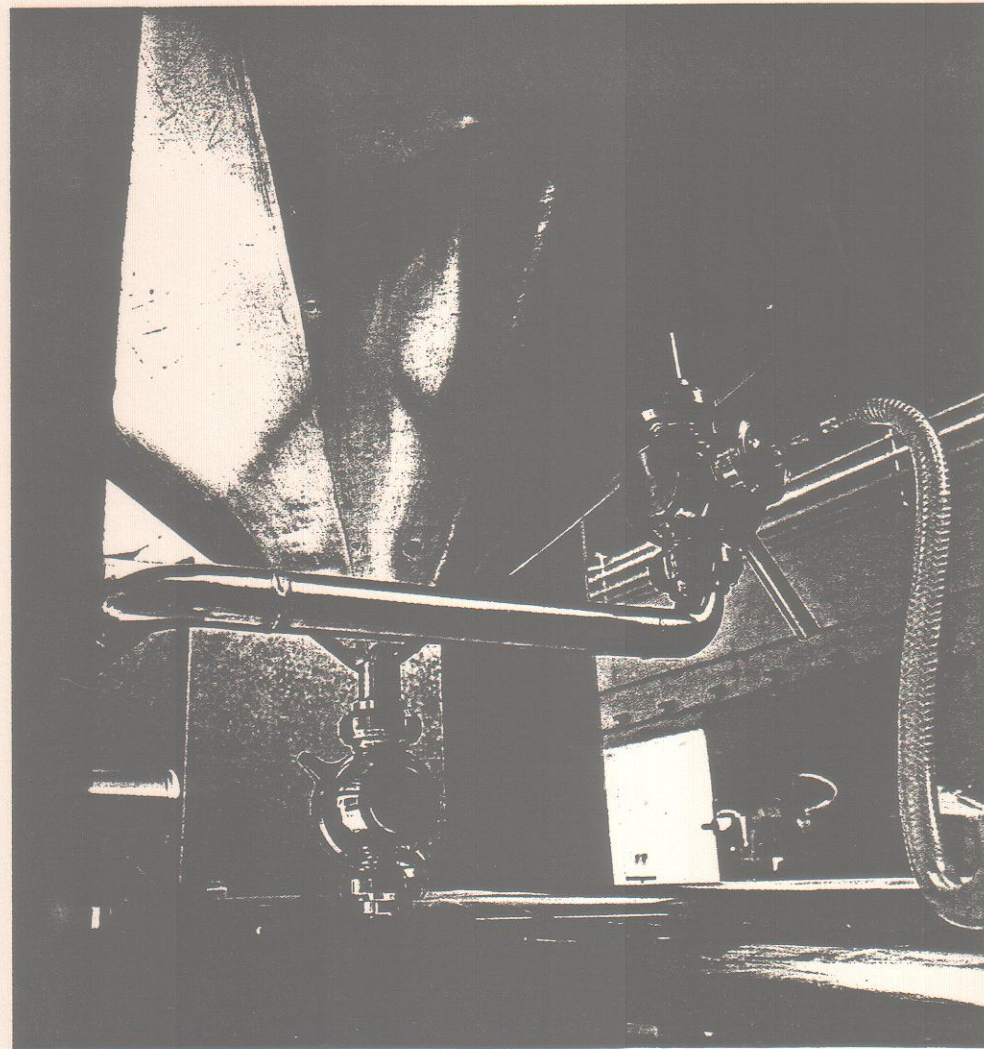


## Fabrication.

Les opérations d'hydrogénation, de transestérification ou d'estérification, de filtration sont conduites sous vide ou sous gaz inerte dans des réacteurs en acier inoxydable de grande capacité, automatisés. En cours de fabrication les opérations sont soumises au contrôle permanent des paramètres importants comme le point de fusion, l'indice d'acide et la couleur.

Enfin les produits sont conditionnés immédiatement après fabrication sous différentes formes de présentation :

- Blocs,
- Pastilles,
- ou Fûts.





# Caractéristiques physico-chimiques.

<b>Densité</b> (20 °C).	0,955 ± 0,05.	
<b>Chaleur spécifique</b> (0-20 °C).	0,50 ± 0,1 Kcal.kg <sup>-1</sup> C <sup>-1</sup> .	
<b>Chaleur de fusion</b> (22-40 °C).	28 ± 4 Kcal.kg <sup>-1</sup> .	
<b>Solubilités.</b>		
Ether	très soluble	
Chloroforme	très soluble	
Tétrachlorure de carbone	très soluble	
Toluène	très soluble	
Alcool 95°	partiellement soluble	
Eau	insoluble	
Ether de pétrole (40-60 °C)	très soluble	
<b>Teneur en eau</b> (Karl Fischer).	< 0,5 %.	
<b>Indice de peroxyde.</b>	< 10 microgrammes d'oxygène actif/gramme	
<b>Cendres totales.</b>		
Qualité standard Qualité N Qualité P	} < 0,02 %	
avec additif L.		< 0,05 %
<b>Métaux.</b>		
Fer	< 1 ppm	qualité L et X < 5 ppm
Cadmium		< 0,05 ppm
Cuivre		< 0,1 ppm
Etain		< 0,2 ppm
Chrome		< 0,05 ppm
Nickel		< 0,5 ppm
Plomb		< 0,2 ppm
Arsenic		< 0,1 ppm
Zinc		< 0,5 ppm
Titane	< 0,5 ppm	qualité L et X < 1 ppm



# Spécifications.

Suppocire type	Point de goutte °C	Indice d'acide	Indice de saponification	Indice d'hydroxyle	Indice d'iode	Insaponifiable	Impuretés à réaction alcaline
----------------	--------------------	----------------	--------------------------	--------------------	---------------	----------------	-------------------------------

## Qualité standard.

AI	33 / 35	< 0,5	225 / 245	20-30	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
AIX (OSIX)	33,0 / 35,0	< 0,5	220 / 240	20-30	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
AIM	33 / 35	< 0,2	225 / 245	< 6	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
AIML	33 / 35	< 0,5	225 / 245	< 6	< 3	< 0,6 %	< 50 ppm
A	35 / 36,5	< 0,5	225 / 245	20-30	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
AM	35 / 36,5	< 0,2	225 / 245	< 6	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
AML	35 / 36,5	< 0,5	225 / 245	< 6	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
AS <sub>2</sub>	35 / 36,5	< 0,5	225 / 245	15-25	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
AS <sub>2</sub> X	35 / 36,5	< 0,5	225 / 245	15-25	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
AT	35 / 36,5	< 0,5	225 / 245	25-35	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
B	36 / 37,5	< 0,5	225 / 245	20-30	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
BM	36 / 37,5	< 0,2	225 / 245	< 6	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
BML	36 / 37,5	< 0,5	225 / 245	< 6	< 3	≤ 0,6 %	< 50 ppm
BS <sub>2</sub>	36 / 37,5	< 0,5	225 / 245	15-25	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
BS <sub>2</sub> X	36 / 37,5	< 0,5	220 / 240	15-25	< 3	≤ 0,6 %	< 50 ppm
BT	36 / 37,5	< 0,5	225 / 245	25-35	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
C	38 / 40	< 0,5	220 / 240	20-30	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
CM	38 / 40	< 0,2	225 / 245	< 6	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
CS <sub>2</sub>	38 / 40	< 0,5	225 / 245	15-25	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
CS <sub>2</sub> X	38-40	< 0,5	220 / 240	15-25	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
CT	38 / 40	< 0,5	220 / 240	25-35	< 2	≤ 0,5 %	< 10 ppm
D	42 / 45	< 0,5	215 / 235	20-30	< 2	< 0,5 %	< 10 ppm
DM	42 / 45	< 0,2	215 / 235	< 6	< 2	< 0,5 %	< 10 ppm

## Qualité N.

NAI 0	33,5 / 35,5	< 0,5	220 / 245	≤ 3	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NAI 5	33,5 / 35,5	< 0,5	220 / 245	≤ 5	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NAI 10	33,5 / 35,5	< 0,5	220 / 245	< 15	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NAI	33,5 / 35,5	< 0,5	225 / 245	< 40	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NAIL	33,5 / 35,5	< 1	225 / 245	< 40	< 3	< 0,6 %	< 50 ppm
NAIX	33,5 / 35,5	< 0,5	220 / 240	< 40	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
NA 0	35,5 / 37,5	< 0,5	225 / 245	≤ 3	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NA 5	35,5 / 37,5	< 0,5	225 / 245	≤ 5	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NA 10	35,5 / 37,5	< 0,5	225 / 245	≤ 15	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NA	35,5 / 37,5	< 0,5	225 / 245	< 40	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NAL	35,5 / 37,5	< 0,5	225 / 245	< 40	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
NAX	35,5 / 37,5	< 0,5	220 / 240	< 40	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
NB	36,5 / 38,5	< 0,5	215 / 235	< 40	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
NBL	36,5 / 38,5	< 0,5	220 / 240	< 40	< 3	< 0,6 %	< 50 ppm
NBX	36,5 / 38,5	< 0,5	215 / 235	< 40	< 2	< 0,6 %	< 50 ppm
NC	38,5 / 40,5	< 0,5	220 / 240	< 40	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
ND	42 / 45	< 0,5	210 / 230	< 40	< 2	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg

## Qualité P.

AIP	30 / 33	< 1	205 / 225	30-50	< 1	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
AP	33 / 35	< 1	200 / 220	30-50	< 1	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
BP	35 / 37	< 1	200 / 220	30-50	< 1	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg
CP	37 / 39	< 1	200 / 220	30-50	< 1	< 0,5 %	≤ 30 mg/kg



# Fusion. Solidification.

quel que soit l'excipient utilisé, la fabrication des suppositoires obéit à deux phénomènes importants : **fusion** et la **solidification**.

Pour la mesure de ces deux paramètres beaucoup de méthodes différentes sont offertes. En ce qui concerne le **point de fusion** les méthodes proposées donnent en général satisfaction. La difficulté réside en la comparaison des résultats obtenus selon des méthodes différentes.

Cette difficulté provient de ce que ces méthodes n'ont pour objet que de "ponctualiser" un phénomène complexe qui consiste en la fusion successive et continue des différents triglycérides qui constituent l'excipient jusqu'à liquéfaction totale.

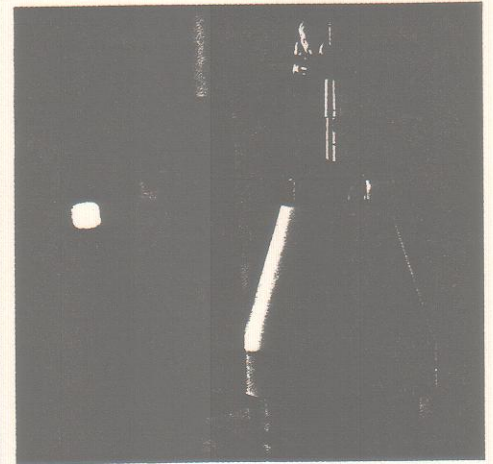
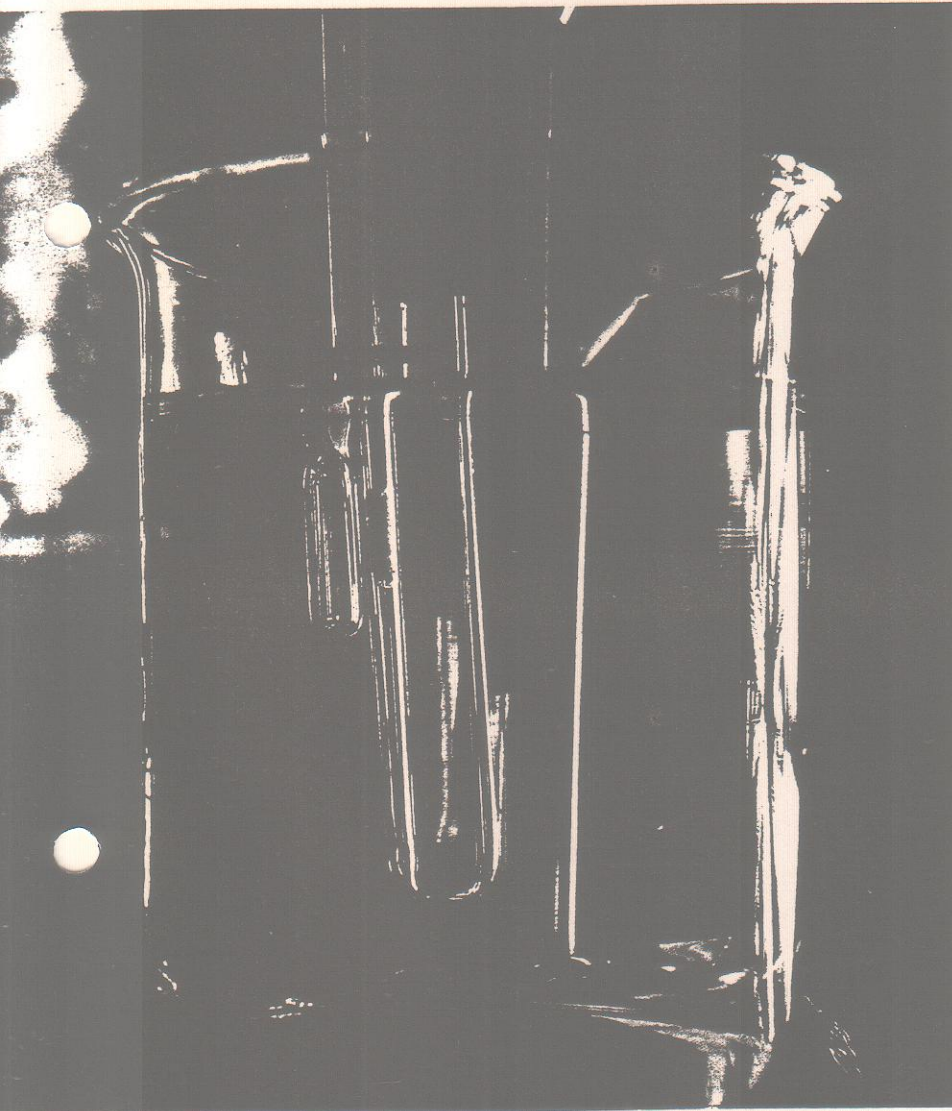
Les méthodes les plus utilisées sont :

- Le tube capillaire droit.
- Le tube en U,
- Le point de goutte.

La **solidification** comme la fusion n'est pas un phénomène simple et la méthode de "ponctualisation" offre les mêmes inconvénients lorsque l'on veut comparer les résultats selon diverses méthodes.

Les plus utilisées sont :

- La méthode de Shukoff,
- La courbe de Pichard.



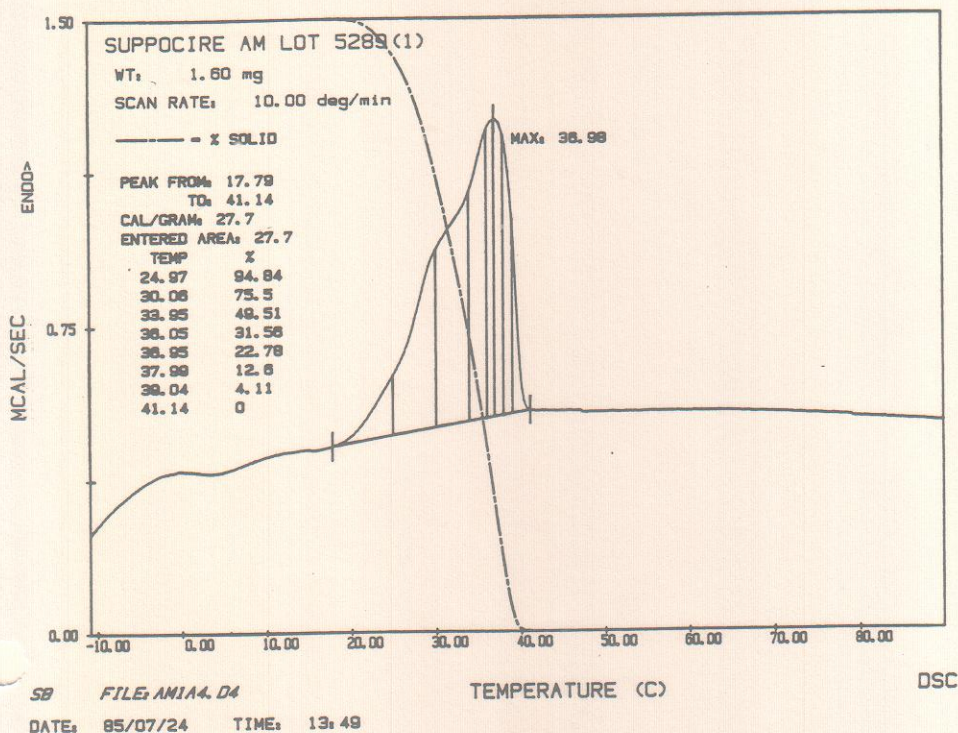
Pour mieux connaître les phénomènes de fusion et de solidification, les techniques modernes offrent des possibilités intéressantes, en particulier l'examen des teneurs en liquide/solide à différentes températures, obtenues soit par :

- Dilatométrie,
- Analyse thermique différentielle,
- RMN,
- ou D.S.C.





# Polymorphisme.



Les glycérides semi-synthétiques, auxquels appartiennent les SUPPOCIRE® comme tous les excipients gras pour suppositoires dérivés de lipides naturels, présentent un comportement thermique complexe.

Ce comportement est dû, d'une part au polymorphisme propre à chaque glycéride qui les constituent et d'autre part au nombre relativement élevé de ces glycérides.

Le polymorphisme, c'est-à-dire le potentiel d'une substance à cristalliser en des systèmes cristallins différents, a en général, pour conséquence directe une augmentation plus ou moins rapide du point de fusion de la substance dont les constituants passent plus ou moins rapidement d'une forme cristalline instable à une forme cristalline stable. La vitesse de transition est directement liée à la température de stockage et cette vitesse sera d'autant plus grande que le stockage a lieu à une température

inférieure mais voisine du point de fusion.

Chaque glycéride qui constitue les excipients gras pour suppositoires est capable d'exister sous 3 formes cristallines qui sont appelées  $\alpha$ ,  $\beta'$ , et  $\beta$ , quelquefois sous une forme intermédiaire située entre  $\beta'$  et  $\beta$ . La mise en évidence de ces différentes formes cristallines est possible grâce à plusieurs méthodes ou procédés tels que :

- Diffraction aux rayons X,
- l'analyse thermique différentielle,
- la dilatométrie,
- la résonance magnétique nucléaire.

Tous les excipients pour suppositoires du type glycérides semi-synthétiques sans exception, sont soumis à ces modifications polymorphiques. Celles-ci ont lieu dans le même sens c'est-à-dire celui d'une augmentation du point de fusion au cours du temps

Forme instable  $\longrightarrow$  Forme stable  
 $\alpha \longrightarrow \beta' \longrightarrow \beta$

Pour revenir à la forme  $\alpha$  instable, il est nécessaire de passer par la forme liquide, c'est-à-dire de fondre le produit. Les suppositoires sont généralement fabriqués par fusion puis coulée et refroidissement, et par conséquent, ceux-ci contiendront souvent, au moment de la fabrication, des cristaux en forme instable. Il est possible, à condition de stocker le suppositoire à environ 3 °C en-dessous de son point de fusion théorique, d'accélérer le phénomène de transformation polymorphique et d'obtenir rapidement le suppositoire en forme stable et par conséquent de définir le point de fusion maximum.

La pratique de ce test de vieillissement accéléré appelé "TEMPERING" est indispensable à la mise au point d'une forme suppositoire à condition d'utiliser une méthode de mesure du point de fusion non destructive comme celle du tube en U, à l'exclusion de toute autre technique qui oblige à fondre le prélèvement avant la mesure.

Ces mesures de variation du point de fusion au cours du stockage permettent également de vérifier l'influence des principes actifs qui peuvent selon leur solubilité ou insolubilité dans l'excipient aggraver ou atténuer le phénomène de polymorphisme.

Ces phénomènes polymorphiques de caractère inéluctable qui sont donc impossibles à éliminer complètement doivent faire, par contre, l'objet de contrôles attentifs et doivent toujours être pris en compte lors d'une formulation de suppositoires.

La mise à disposition du ou des principes actifs à partir d'un suppositoire étant directement liée à son point de fusion, la connaissance de son évolution est un facteur déterminant dans la biodisponibilité du médicament et dans la recherche de la meilleure efficacité thérapeutique.



# Types de Suppocire®.

## Qualité standard.

Fabriqués à partir d'huiles végétales hydrogénées transestérifiées. Cette qualité offre, grâce à la présence de triglycérides à chaînes moyennes, une "auto-lubrification" assurant une exceptionnelle tolérance rectale. Ce type de SUPPOCIRE®, grâce à sa parfaite innocuité, est d'ailleurs depuis longtemps agréé comme support parfaitement inerte pour les tests de tolérance d'autres substances chez l'animal. Enfin, la présence de triglycérides à chaînes moyennes permet de limiter les effets du durcissement des suppositoires au cours du temps (Hardening effect).

## Qualité N.

Fabriqués à partir d'acides gras distillés sélectionnés. Cette qualité permet d'obtenir des suppositoires d'excellente résistance mécanique même en présence de solvants, huiles essentielles ou de principes actifs liposolubles.

## Qualité P.

Fabriqués selon un procédé original exclusif. Cette qualité, grâce à ses propriétés amphiphiles offre dans beaucoup de cas une biodisponibilité accrue par rapport aux excipients traditionnels. Recommandés dans tous les cas où l'on recherche une libération rapide et massive du ou des principes actifs. La mise en œuvre et la fabrication s'effectuent dans les conditions habituelles sans difficulté et le suppositoire fini présente des propriétés physiques et mécaniques tout à fait comparables à un excipient traditionnel.



# Choix de l'excipient.

Avant la mise au point effective d'une forme suppositoire il y a lieu de définir les qualités ou les propriétés que doit présenter l'excipient. Celui-ci doit répondre à un certain nombre de critères et la réponse la plus parfaite possible à ces questions constitue un élément déterminant dans l'orientation du choix.

## Critères généraux.

L'excipient doit garantir :

- sa propre stabilité physico-chimique,
- l'inertie chimique vis à vis des principes actifs,
- l'absence de toxicité et une excellente tolérance rectale,
- des caractéristiques de fusion et de solidification bien définies.

## Critères de choix en fonction des principes actifs.

Afin d'obtenir une bonne homogénéité du couple principe actif/excipient, un examen préalable du comportement à la chaleur, des caractéristiques chimiques, des solubilités des actifs est nécessaire.

### Typologie des principes actifs.

Etat	Solide		Liquide	
	SOLUBLE	INSOLUBLE	SOLUBLE	INSOLUBLE
SOLUBILITÉ DANS L'EXCIPIENT				
COMPORTEMENT POSSIBLE POUR ÉLÉMENT A CONSIDÉRER	Augmentation du PF Recristallisation Modification de la cristallisation des glycérides	Épaississement du mélange Migration Taille des particules	Abaissement du PF Modification de la cristallisation des glycérides	Solutions aqueuses, glycérine, glycol, PEG, extraits alcooliques. Autres solutions. Exsudation possible.

## Critères d'ordre technologique.

### Type de façonnage.

- En moules métalliques,
- En alvéoles avec coulée directe,
- Par compression.

### Type de machines.

- Principe de fonctionnement,
- Type de mélangeur,
- Mode de chauffage,
- Mode de refroidissement.

### Type de conditionnement.

- Matériau utilisé,
- Type de sondage.

## Critères d'ordre biogalénique.

Action locale.

Action systémique.

Vitesse de libération.



# Suppocire<sup>®</sup> tableau de sélection

Zone de fusion C°	Excipients à grande souplesse d'utilisation et pour fabrications à cadences moyennes ou manuelles.	Excipients polyvalents pour formulations simples et pour fabrications à cadences moyennes.	Excipients polyvalents pour tous types de fabrications ou de machines.	Excipients standards pour fabrications à cadences élevées.
33-35		AI NAI	NAI <sub>10</sub>	AIM NAI <sub>5</sub>
35-37	AT	A NA	AS <sub>2</sub> NA <sub>10</sub>	AM NA <sub>5</sub>
36-38	BT	B NB	BS <sub>2</sub>	BM
38-40	CT	C NC	CS <sub>2</sub>	CM
42-45		D ND		DM

## Vitesse de cristallisation

Faible	Moyenne	Moyenne	Rapide
--------	---------	---------	--------



# ction.

Excipients pour principes actifs instables ou sensibles aux groupements hydroxyles.	Excipients spécifiques pour prévenir les risques d'épaississement à la fabrication.	Excipients spécifiques pour solutions aqueuses, glycol, PEG, glycérol, extraits végétaux, solutions alcooliques.	Excipients à haute performance de biodisponibilité.	
<b>NAI<sub>0</sub></b>	<b>AIML NAIL</b>	<b>AIX<sub>0S1X</sub> NAIX</b>	<b>AIP</b>	Pour suppositoires à forte teneur en principes actifs pulvérulents insolubles dans l'excipient ou qui augmentent le point de fusion.
<b>NA<sub>0</sub></b>	<b>AML NAL</b>	<b>AS<sub>2</sub>X NAX</b>	<b>AP</b>	Pour suppositoires à faible teneur en principes actifs insolubles dans l'excipient, sans influence sur le point de fusion.
	<b>BML NBL</b>	<b>BS<sub>2</sub>X NBX</b>	<b>BP</b>	Pour suppositoires à faible teneur en principes actifs solubles dans l'excipient ou qui abaissent légèrement le point de fusion.
		<b>CS<sub>2</sub>X</b>	<b>CP</b>	Pour suppositoires à teneur élevée en principes actifs solubles dans l'excipient et qui abaissent fortement le point de fusion.
				Pour suppositoires à forte teneur en principes actifs solubles dans l'excipient et qui abaissent très fortement le point de fusion.

Très rapide



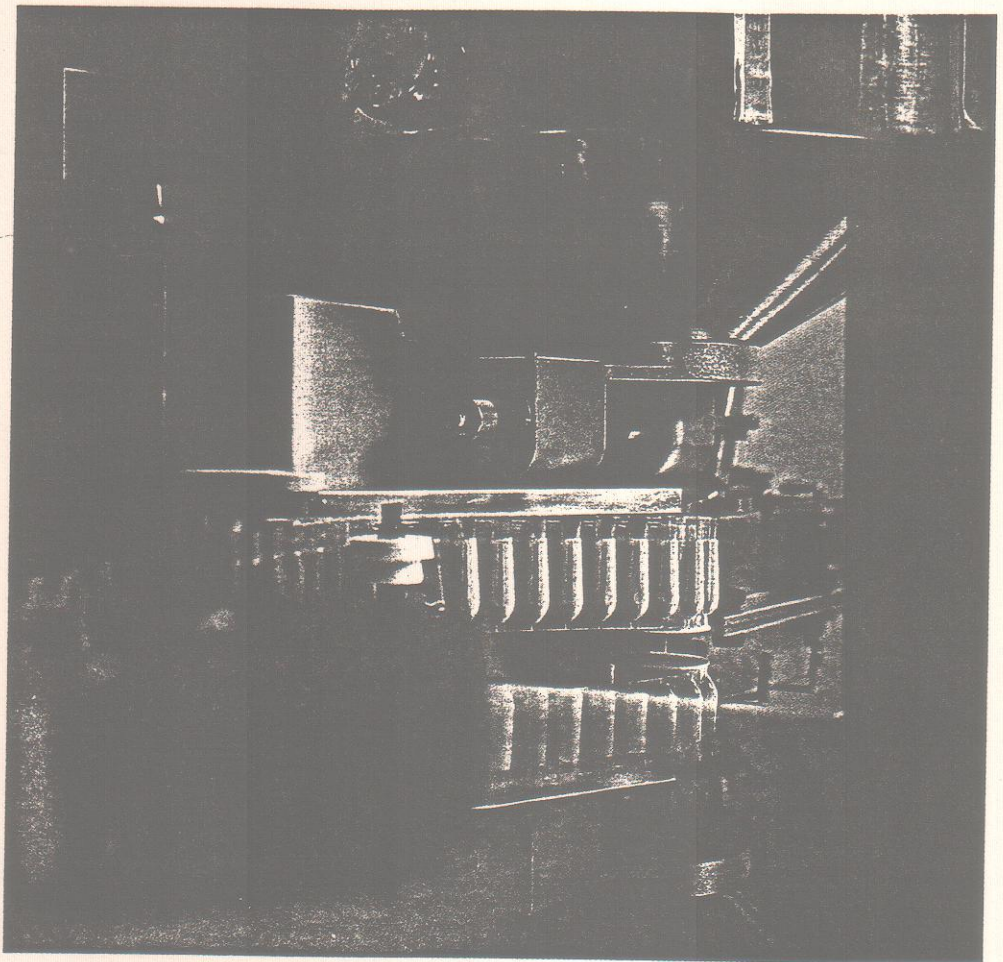
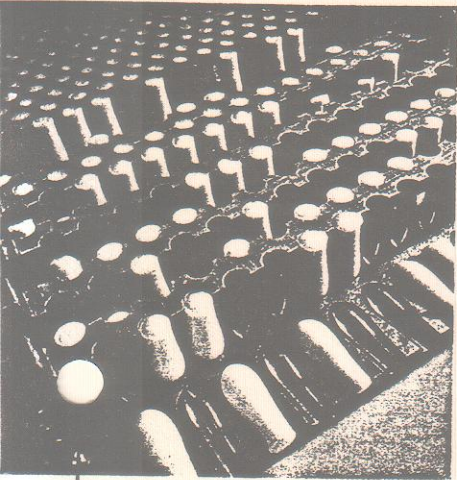
# Fabrication.

La fabrication des suppositoires fait appel à deux grands modes de préparation :

- Le premier consiste en une fusion de l'excipient à 45/50 °C dans un fondoir thermostaté. La température de fusion relativement basse a pour but de conserver une partie importante de cristaux en forme  $\beta$  stable et également de permettre l'introduction des principes actifs dans de bonnes conditions de stabilité.

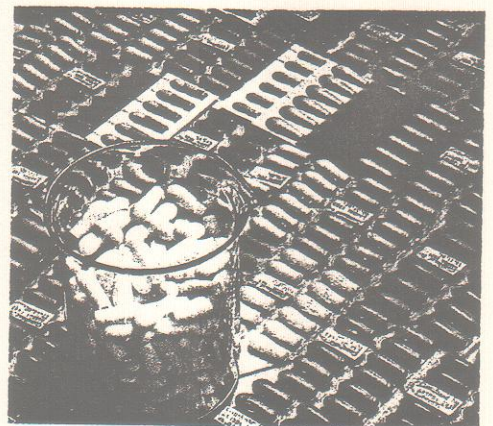
Le mélange excipient/principes actifs est alors coulé à une température préalablement fixée au cours de la mise au point et qui tient compte de la viscosité du mélange et du type d'excipient utilisé.

La coulée peut s'effectuer en moules métalliques en alliage spécial préalablement refroidis. On procède alors au râclage puis au démoulage des suppositoires qui sont ensuite conditionnés en alvéoles individuelles. La coulée peut également s'effectuer directement dans des emballages préformés en différents matériaux (plastique, aluminium, composite).



- Le second mode de fabrication qui utilise la compression nécessite l'utilisation :

1. d'excipients pulvérulents souvent difficiles à conserver sous cette forme,
2. de machines spéciales qui permettent des cadences élevées de production. Cette technique délicate est surtout réservée à la fabrication de suppositoires contenant des principes actifs très sensibles à la chaleur.



→ moule en acier inox.



# Fabrication.

## Principaux incidents, causes et remèdes.

CAUSES	REMÈDES
<b>Fendillements et fissures.</b>	
Excipient à forte contraction. Écart de température trop important entre la température de coulée et la température de refroidissement.	Utiliser un excipient à cristallisation plus lente. Diminuer cet écart soit en abaissant si possible la température de coulée soit en augmentant la température de refroidissement ou encore en agissant sur les deux températures.
<b>Cheminées.</b>	
Écart de température trop important entre la température de coulée et la température de refroidissement.	Diminuer cet écart soit en abaissant si possible la température de coulée soit en augmentant la température de refroidissement ou encore en agissant sur les deux températures.
<b>Difficultés de démoulage (collage).</b>	
Moules ou alvéoles mal adaptés. Démoulage précoce (moule). Excipient à faible contraction. Refroidissement insuffisant.	Utiliser un matériel adapté. Augmenter le temps de démoulage. Utiliser un excipient à cristallisation plus rapide. Abaisser la température de refroidissement.
<b>Épaississement de la masse avant coulée.</b>	
Principes actifs solides qui se solubilisent partiellement à chaud dans l'excipient au cours du temps. Principes actifs pulvêreux en fortes proportions.	Utiliser une masse qui contient un anticristallisant du type L.
<b>Hétérogénéité du suppositoire.</b>	
Agitation insuffisante. Température de coulée trop élevée. Refroidissement trop faible.	Améliorer. Abaisser si possible. Relever si possible.
<b>Solidité insuffisante.</b>	
Introduction d'air. Excipient mal adapté.	Vérifier le niveau et le type d'agitation. Utiliser un excipient à forte résistance mécanique.
<b>Anomalies de surface.</b>	
Fat bloom, blanchiment.	Fusion de l'excipient à une température > 60 °C. Diminuer. Vérifier le comportement du principe actif.
<b>Exsudats.</b>	
Mauvais rapport excipients/principes actifs. <i>(mauvaise adaptation du facteur de déplacement)</i>	Reformuler dans le cas de solutions aqueuses. Utiliser un excipient contenant un émulateur du type X.



# Contrôles des suppositoires.

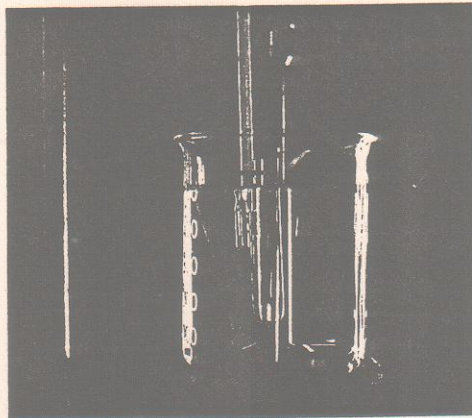
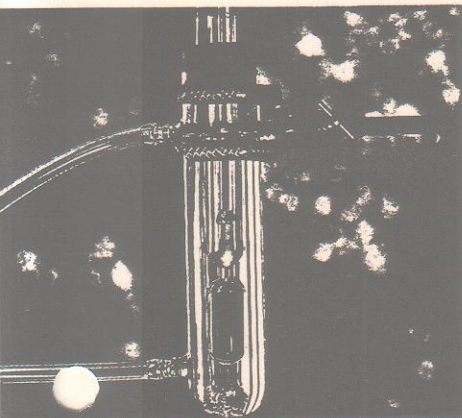
Après mise au point ou fabrication, les suppositoires doivent subir un certain nombre de tests simples mais qui permettent de manière aisée de vérifier la bonne tenue du produit fini. Ces examens doivent être répétés périodiquement au cours du stockage.

## Caractères organoleptiques.

L'aspect et la couleur peuvent être contrôlés par simple examen visuel de surface pour vérifier :

- l'absence de fissuration,
- l'absence de cheminée,
- l'absence de fat bloom,
- l'absence d'exsudat,
- l'absence de migration de principes actifs.

Cet examen peut être complété par une coupe longitudinale pour vérifier l'homogénéité de la répartition du principe actif.



## Point de fusion.

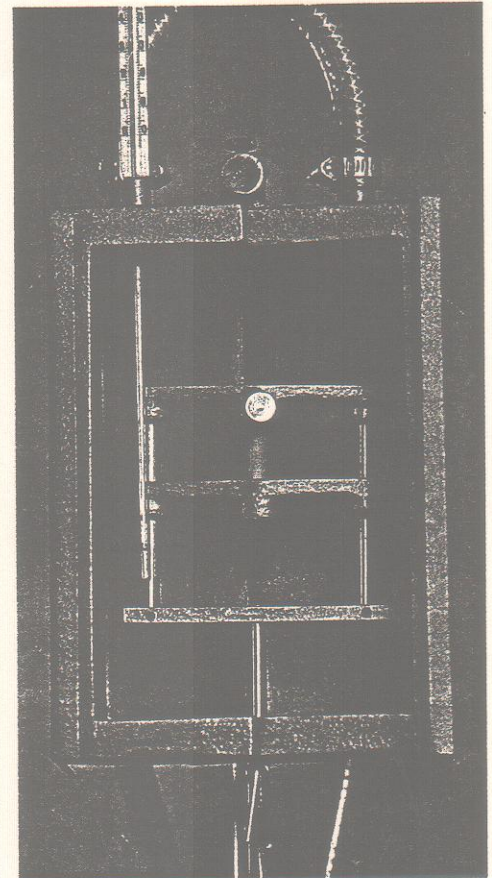
Élément déterminant dans la vitesse de libération des principes actifs, il sera vérifié périodiquement à l'aide d'une méthode non destructive (tube en U) sur le suppositoire tel quel. Toute méthode qui oblige à la fusion avant mesure est à proscrire car elle ramènerait les constituants du suppositoire en forme métastable. Le point de fusion du suppositoire fini doit généralement ne pas être supérieur à 37 °C.

## Temps de liquéfaction.

Élément important du comportement physique du suppositoire soumis à sa température maximum d'utilisation (37 °C). La méthode de Krowczynski convient bien à ce type de détermination qui est complémentaire du point de fusion et avec lequel elle est en relation directe. Le temps de liquéfaction ne doit en aucun cas être supérieur à 20 minutes.

## Résistance mécanique.

Mesure de la charge nécessaire à la rupture du suppositoire. Cette détermination permet de vérifier la solidité du suppositoire et son aptitude à la manipulation. La méthode ERWEKA convient bien à cette mesure. La résistance mécanique ne doit en aucun cas être inférieure à 1,800 kg-2,000 kg.





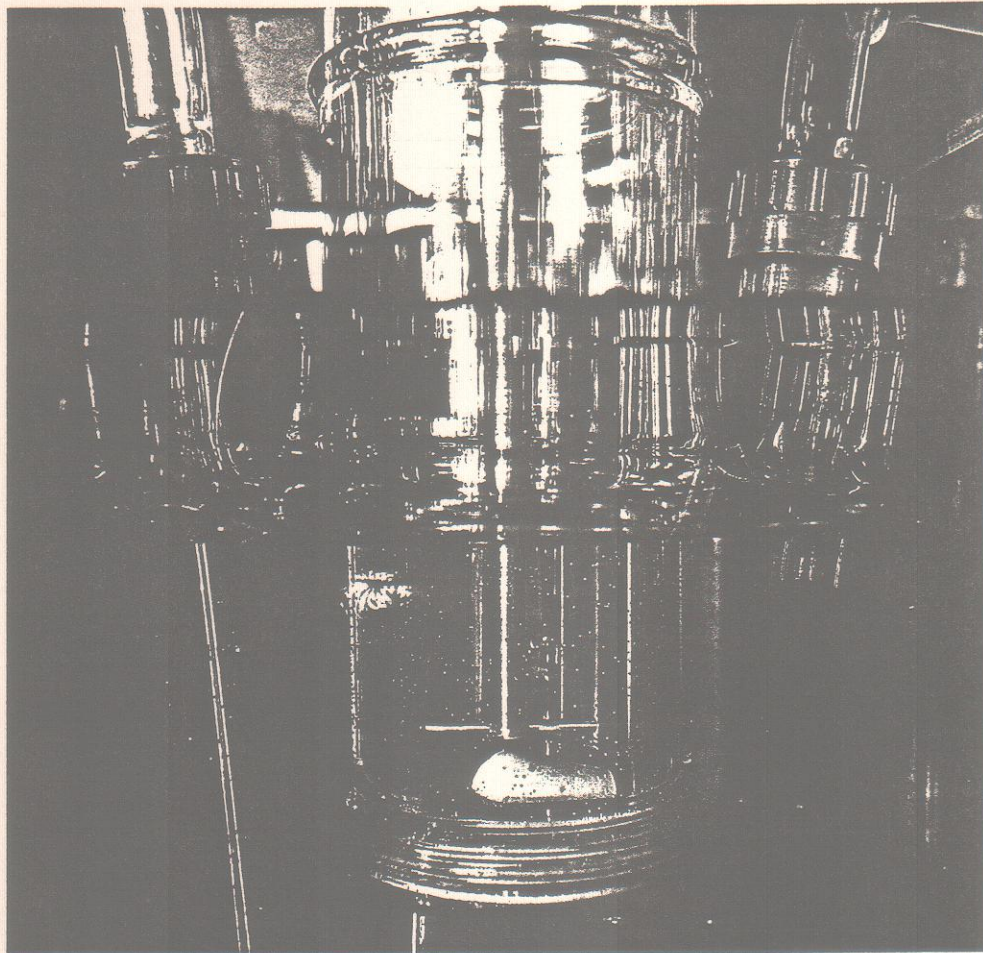
# Biogalénique.

L'importance que revêt l'excipient dans le rôle de véhicule des principes actifs n'est plus à démontrer aujourd'hui.

Depuis plus de dix ans, par des travaux réalisés sous notre contrôle dans les milieux universitaires français ou étrangers par des études internes, nous avons tenté de comprendre les règles et d'établir les critères qui influent sur la libération du ou des principes actifs à partir de suppositoires.

Ces études dont la plupart ont fait l'objet de publication nous permettent aujourd'hui, en fonction des principes actifs à incorporer, d'orienter le galéniste vers le type d'excipient SUPPOCIRE® le mieux adapté à son problème.

Le choix est confirmé, lorsque les principes actifs s'y prêtent, par une étude de libération "in vitro" pratiquée dans l'appareil mis au point par le Professeur Muranishi de Kyoto réalisé spécialement à cet effet et qui donne des résultats fiables et reproductibles. Ces études de libération "in vitro" constituent le prolongement naturel et indispensable à la mise au point galénique.





# Laboratoire d'application.

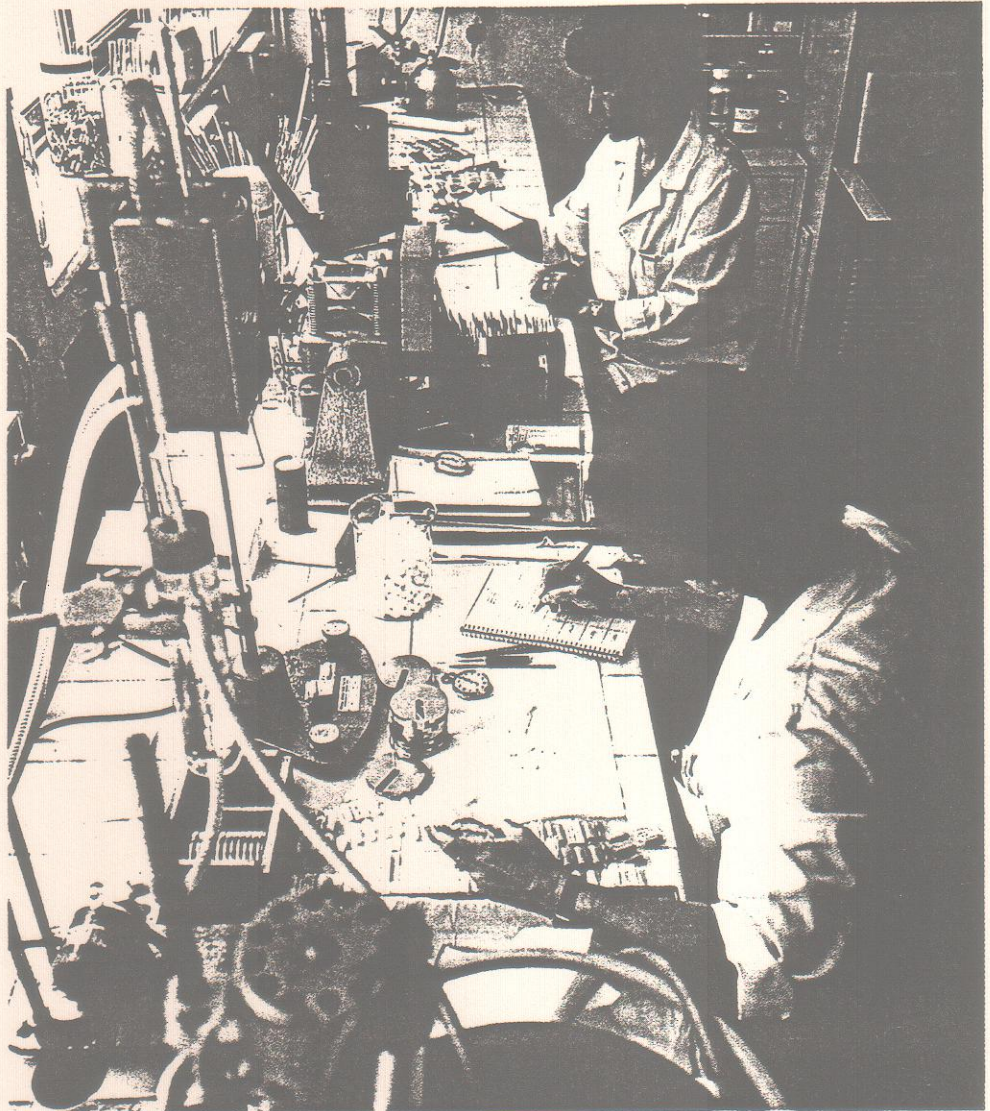
Le laboratoire créé dans les années 1960 a vu son activité s'accroître considérablement au cours des dernières années. Grâce à un matériel adapté et des moyens de contrôle appropriés, il a réalisé à ce jour, plus de 2 000 formules finies différentes. Ces spécialités qui ont donné toute satisfaction sur le plan galénique et au point de vue stabilité au stockage, sont périodiquement contrôlées et constituent à notre connaissance, la plus grande "suppothèque" au monde.

Le laboratoire d'application ATTEFOSSE est mis gracieusement à la disposition de la clientèle qui désire nous confier son problème galénique. Sans contrat mais sous le sceau du secret, avec des principes actifs définis, ses spécialistes mettront tout en œuvre pour définir l'excipient le mieux adapté au problème posé.

Pendant tout au long de la mise au point, ils garderont le souci permanent de réaliser le compromis, pas toujours facile, entre des exigences souvent contradictoires comme : la meilleure forme galénique, la facilité de fabrication, la pérennité des principes actifs, la meilleure libération possible.

La réponse donnée à chacune de ces exigences convergeant vers un seul but l'efficacité thérapeutique.

Le laboratoire d'application ATTEFOSSE met également à la disposition de la clientèle son unité de production en coulée directe pour tout essai industriel ou pour la réalisation de lots en vue de l'expertise clinique, sous la responsabilité du pharmacien responsable du laboratoire pharmaceutique concerné.





# Formulaire.

Parmi les nombreuses formules développées au cours des 25 dernières années dans nos laboratoires, nous avons retenu parmi les principales activités thérapeutiques de la forme suppositoires celles qui font appel à des principes actifs connus et qui ont donné entière satisfaction sur le plan galénique.

Pour chacune d'elles, nous tenons à la disposition des laboratoires pharmaceutiques intéressés, une échantillothèque de ces suppositoires finis qui peuvent vous être adressés sur simple demande accompagnée de la composition centésimale du mode opératoire et des contrôles.

## Classement par activité thérapeutique.

### Anti-épileptiques. Anti-convulsifs.

Acide Valproïque ..... NC  
Phénobarbital ..... A, AM

### Tranquillisants. Sédatifs.

Butalbital ..... AIM, AM  
Buthétal ..... AIM, AM  
Chlormézanone ..... AS2  
Diazépam ..... AM  
Ibrotamide ..... BM  
Oxazépam ..... BM  
Sécobarbital ..... AM

### Relaxants musculaires.

Aminophylline ..... AML  
Diprophylline ..... AM, NA-O  
Méthocarbamol ..... AM, AML  
Orphénadrine, HCl ..... BS2X  
Théophylline ..... AIM, AIML, AP, AM, AML

### Anti-pyrétiques. Analgésiques.

Acétylsalicylate de Ca ..... AM  
Amidopyrine ..... AM  
Antipyrine ..... AM, NA-O  
Aspirine ..... AM, NA-O  
Bumadizon ..... AI  
Dipyronne ..... AM  
Noramidopyrine ..... AML  
Paracétamol ..... AM, AIM, AML, AIML  
Pentazocine Lactate ..... AM  
Phénacétine ..... AM, AML

### Anti-inflammatoires.

Acide Méfénamique ..... AML, BML  
Buféxamac ..... AM, AP  
Dichlofénac Sodique ..... AM, NAI-O  
Fluocinolone Acétonide ..... BM  
Glaféline ..... AML, AP  
Hydrocortisone (acétate) ..... AM, AP  
Indométacine ..... AP  
Kétoprofen ..... AML  
Phénylbutazone ..... AM, BM  
Prédnisolone ..... AT

### Antiseptiques. Anti-bactériens.

### Anti-fongiques.

Bronchocilline ..... BS2  
Chloramphénicol ..... AM, NA  
Chlorquinaldol ..... AM, AP  
Chlorure de Benzalkonium ..... OVUCIRE WL 2558  
Négatol ..... BM  
Néomycine Sulfate ..... AP, BP  
Nystatine ..... AM, AS2  
Oxytétracycline ..... AM  
Spiramycine ..... AML, BML  
Sulfadiméthoxine ..... AM  
Sulfaméthazine ..... AM, BM  
Sulfaméthoxazole ..... AIML, APL  
Sulfanilamide ..... AIX  
Tétracycline (HCl) ..... AM  
Triméthoprim ..... AIML, APL  
Tyrothricine ..... AIX



# Formulaire.

## Classement par activité thérapeutique.

### Anesthésiques locaux.

#### Anti-hémorroïdaires.

benzocaïne .....	ATX
butacaïne .....	BS2X
butanben .....	CM
tribucaïne (HCl) .....	AI
tidocaïne (HCl) .....	AS2, AS2X
oxéthazaïne .....	BM
ramoxine (HCl) .....	AS2X
rocaïne .....	NA, NB

### Anti-protozoaires.

létronidazole .....	AM, AIM
---------------------	---------

### Anti-tussifs. Anti-catarrheux.

isa .....	AIM, AM
carbétapentane .....	BS2
codéine (phosphate) .....	AM
codéthylène .....	BS2X
loscabine .....	CS2X
oxéladine (citrate) .....	AS2
holcodine .....	CM, NB

### Bronchodilatateurs.

éphédrine (base) .....	NA
éphédrine (HCl) .....	AIM, AS2, AP
léxoprénaline (sulfate) .....	AM

### Anti-émétiques. Anti-nauséeux.

métoclopramide .....	AM
lovamine .....	AS2

### Anti-histaminiques.

Diphénylhydramine .....	NA-O
Prométhazine (HCl) .....	NAI

### Vasoconstricteurs.

Ergotamine (tartrate) .....	AM
-----------------------------	----

### Vasodilatateurs coronariens.

Dipyridamol .....	AM, AP
-------------------	--------

### Vitamines.

A .....	AM, NA, NAIX
Ascorbate de Calcium .....	BM
B1 .....	AML
B2 .....	AS2X
B6 .....	NA
C .....	AM, BM
D2, D3 .....	NA, NAIX
F .....	BS2
Gluconate de Calcium .....	BM, AS2
Huile de foie de morue .....	BM
Palmitate d'Ascorbyle .....	AM
Panthoténate de calcium .....	AM
Pyridoxal-S Phosphate .....	AM
Pyridoxine (HCl) .....	BM

### Extraits mous. Extraits fluides

AIX, AS2X, BS2X, NAX, NBX

### Huiles essentielles.

B, BS2, NB, C, CS2, NC



# Bibliographie.

- Torrado Valeiras (J.J.)** Biofarmacia de PAS como tuberculo statico. Anales de la Real Academia de Farmacia, 1966, pp. 29-56.
- Beckett (A.H.), Kourounakis (P.), Vaughan (D.P.), Mitchard (M.)** The absorption blood concentrations and excretion of pentazocine after oral, intramuscular or rectal administration to man. J. PHARM. PHARMAC 22, Suppl, 1970, pp 169 S-174 S.
- Merinero (C.), Fauli (C.), Cemeli (J.), et DEL POZO (A.)** Aportaciones al estudio de un nuevo excipiente para supositorios. Rivista Ciencia et Industria Farmaceutica, Vol 4, n° 8, 1972. Résumé en Anglais dans GATTEFOSSE Report n° 1, 1976, pp 15-20.
- Guillot (B.R.) et Lombard (A.P.)** Le suppositoire, édition française. Paris, Maloine S.A., 1973.
- Guillot (B.R.) et Lombard (A.P.)** The suppository, édition anglaise. Paris, Maloine S.A., 1973.
- Banarer (M.) et Ritschel (W.A.)** Determination of fraction absorbed of proxyphylline upon peroral and rectal of administration in man. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 68, 1973, pp 56-65.
- Whitworth (C.W.), Luzzi (L.A.), Tompson (B.B.), et An (H.W.)** Stability of aspirin in liquid and semi-solid bases II: Effect of fatty additives on stability in a polyethylene glycol base. Journal of Pharmaceutical Sciences, 62, n° 8, 1973, pp 1372-1374.
- Ritschel (W.A.) et Rotmensch (J.)** In vitro study of influence of particle size, drug concentration and type of vehicle on drug release from suppositories. Pharma International, 3, 1974, pp 4-15.
- Moes (A.)** Etude des propriétés rhéologiques d'excipients gras pour suppositoires. Journal de Pharmacie de Belgique, n° 2, Mars-Avril 1974, pp 113-125.
- Ritschel (W.A.) et Rotmensch (J.)** Etude de la disponibilité biologique de la proxyphylline sur deux différentes bases suppositoires. Pharma International n° 4, 1974, pp 3-15.
- Moes (A.)** Etude de l'influence de l'excipient sur la biodisponibilité du N-acétyl-p-aminophénol administré par voie rectale. Journal de Pharmacie de Belgique, n° 4, Juillet-Août 1974, pp. 319-332.
- Lombard (A.) et Germain (R.)** The suppository. Conférence prononcée le 10 avril 1975. Brighton polytechnic school of Pharmacy. Non publiée.
- Insert (J.)** Etude de l'influence des excipients gras et des antioxydants sur la conservation de suppositoires contenant des dérivés de la phénothiazine. Thèse de Pharmacie de l'Université de Strasbourg, 1975.
- Moes (A.)** Biodisponibilité du Paracétamol administré par voie rectale. Problème posé par le vieillissement des suppositoires. Labo-Pharma vol 4, n° 249, Décembre 1975, pp 1191-1195.
- Commission de travail de la SFSTP** Technologie du Suppositoire - La formulation - Labo-Pharma vol 4, n° 2, Fév. 1975, pp 101-121.
- Blaey (C.J. de), Rutten-Kingma (J.J.) et Polderman (J.)** Biopharmaceutical aspects of rectal administration of drugs. Conférence prononcée lors du 15<sup>e</sup> Colloque de Pharmacie industrielle Gentse Universiteit AOSV. GENT. Avril 1976.
- Moes (A.) et Jaminet (F.)** Influence of ageing of suppositories on rectal absorption of Paracetamol. Pharma. Acta Helvetiae 51, 1976, pp 119-125.
- Blaey (C.J. de) et Rutten-Kingma (J.J.)** Biopharmaceutics of aminophylline suppositories I.: Introduction and "in vivo" melting behaviour. Pharma. Acta Helvetiae 51, n° 6, 1976, pp 186-192.
- Villemeay (M.C.)** Investigation of the influence of some physico-chemical properties of semi-synthetic glycerides used as excipient for suppositories upon the release of an hydrosoluble drug. GATTEFOSSE Report n° 1, 1976, pp 47-49.
- Jrad (M.)** Influence d'excipients galéniques sur la biodisponibilité des antigènes T.A.B.D.T. administrés par voie rectale chez le lapin. Thèse de Doctorat d'état en Pharmacie, Lyon, 1976.
- Trublin (F.)** Etude de la biodisponibilité de l'adrénaline dans diverses formes galéniques (pommades, suppositoires). Thèse de doctorat d'état en Pharmacie, Lille, 1976.
- Aumonier (P.), Bildet (J.) et Bonini (F.)** Contribution à l'étude de la biodisponibilité rectal du phénobarbital chez le lapin. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 70, 1977, pp 7-11.
- Waginaire (L.)** Excipient pour suppositoires. Point de solidification selon Shukoff. Etude critique de la méthode. Bulletin Technique GATTEFOSSE, n° 70, 1977, pp 43-50.
- Moes (A.)** Aspects biopharmaceutiques de la formulation des suppositoires. Bulletin Technique GATTEFOSSE, n° 70, 1977, pp 13-22.
- Ritschel (W.A.), Erni (W.) et Hammer (G.V.)** Pharmacokinetics of tetracycline upon rectal route of administration in rabbits using different suppository bases. Bulletin Technique GATTEFOSSE, n° 70, 1977, pp 37-41.
- Glas (B.)** Influence de la structure glycéridique des excipients pour suppositoires sur leurs performances, Aspect biopharmaceutique. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 70, 1977, pp 23-32.
- Ritschel (P.), Ritter (S.M.) et Reiser (C.R.)** Are suppository bases absorbed? Study on peroral and rectal absorption of lipids in rabbits Pharm. Ind., 40, n° 1, 1978, pp 82-88.
- Carp (G.B.), Brossard (D.), Chemtob (C.), Chaumeil (J.C.)** Le contrôle de la libération "in vitro" des principes actifs à partir de suppositoires. Sciences et Techniques Pharm. t-7, n° 3, mars 1978, pp 159-164.
- Viornerly (M.)** Suppositoires antidyspnéiques, antitussifs, antiseptiques bronchopulmonaires. bulletin Technique GATTEFOSSE n° 71, 1978, pp 47-49.
- Glas (B.)** Les différents types de Suppocire. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 71, 1978, p 41.
- Karoui (M.)** Le suppositoire en Tunisie. Thèse de doctorat d'état en Pharmacie, Grenoble, 1978, résumé dans le Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 72, 1979, p 64.
- Torrado-Valeiras (J.J.)** Absorption du trimetoprim en suppositoires (in vivo chez l'homme). Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 71, 1978, pp 45-46.
- Ozmelek (A.N.)** Bioavailability of rectal dosage forms determined from saliva as reference fluid. Thèse de doctorat en Sciences Naturelles. Swiss federal Institute of Technology, Zurich, 1979.
- Casahoursat (L.)** Evolution, des systèmes chimiques homogènes et hétérogènes. Application à l'étude de résorption des dérivés salicylés administrés sous forme de suppositoires. Thèse de doctorat en Pharmacie, Bordeaux, 1979.
- Cadorniga (R.), Hassan (S.), Montero (D.) et Torrado (J.J.)** Etude de la biodisponibilité par voie rectale de l'association sulfaméthoxazole Trimetoprim. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 72, 1979, pp 58-64.
- Gonzales-Alfonso (M.)** Estudio de la cession "in vivo" e "in vitro" de supositorios de clorpromacina. Thèse de doctorat en Pharmacie, Madrid, 1979.
- Whitworth (C.W.), Pongpaibul (Y.)** The influence of some additives on the stability of aspirin in an oleagenous suppository base. Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 14, n° 2, Avril 1979, pp 36-38.



# Bibliographie.

- Rodriguez (F.), Luig (P.), Bonnet (L.), et Rouffiac (R.)**  
Influence de la matière de l'excipient sur la biodisponibilité de la théophylline par voie rectale. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 72, 1979, pp 67-68.
- Guidici (R.A.) et Gelinsky (A.M.)**  
Formulation and development of Neomycin-hydrocortisone suppository. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 72, 1979, pp 13-16.
- Thornery (M.)**  
Study of the bioavailability of drugs by rectal route of administration. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 72, 1979, pp 17-22.
- Huong (A.)**  
Capsules molles et formes rectales. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 72, 1979, p 46.
- Taylor (J.)**  
The in vitro melting and dissolution behaviour of aminophylline suppositories. Bulletin Technique GATTEFOSSE, n° 72, 1979, pp 6-12.
- unning (S.R.)**  
Choice of bases for suppositories for systemic absorption - Bulletin Technique GATTEFOSSE, n° 72, 1979, pp 4-5.
- las (B.)**  
Critères de choix d'un excipient pour suppositoires. Sciences et Technique Pharmaceutiques T.9, n° 7, Sept. 1980, pp 317-333.
- Casahoursat (L.), Bildet (J.), aux (M.C.), et rockett (R.)**  
Etude de la fusion des suppositoires. Labo-Pharma, n° 301, Sept. 1980, pp 609-620.
- loes (A.J.)**  
Etude de l'évolution des propriétés physiques d'excipients gras pour suppositoires au cours de la conservation. APGI, Juin 1980, Tome V. p 143.
- oben (L.J.), ordi (N.G.)**  
Physical stability of semisynthetic suppository bases - J. Pharm. Scien., Vol 69, n° 8, 1980, pp 955-960.
- anon (J.F.), ekonomidis (G.) et Canellas (J.)**  
Mise au point d'une méthode d'étude de l'absorption rectale sur rectum isolé de rat. Application à l'étude de suppositoires de Théophylline. Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux. T. 119, 1980, pp 3-8.
- eggil (S.) et Betul (A.)**  
Diffusion of anhydrous ampicillin, ampicillin trihydrate and ampicillin sodium from different suppository bases. Bulletin Technique GATTEFOSSE, n° 73, 1980.
- Thoma (K.)**  
Arzneiformen zur rektalen und vaginalen applikation. Frankfurt, Am Main, 1980.
- Islalioglu (S.)**  
Bioavailability of nitrofurantoin suppositories-I. Congrès de Biopharmacie de Clermont-Ferrand, Vol. I, Avril 1981, p 96.
- Casahoursat (L.), aux (M.C.), Bildet (J.), Baquey (C.H.)**  
Etude comparée de l'absorption rectale des dérivés salicylés administrés sous forme de suppositoires. Labo-Pharma, n° 358, Avril 1981, pp 253-262.
- Taylor (J.B.), Simpkins (D.E.)**  
Aminophylline suppositories: in vitro dissolution and bioavailability in man. The Pharmaceutical Journal, Novembre 1981, pp 601-603.
- Salvado (A.)**  
Etude de la libération "in vitro" et "in vivo" du paracétamol à partir de suppositoires. Thèse d'état en Pharmacie, Barcelone, 1981. Résumé dans le Bulletin Technique GATTEFOSSE, n° 74, 1981, pp 61-63.
- von Eckert (TH.), Knie (V.) et van Husen et Heers (W.)**  
Über die bioverfügbarkeit bei gelagerten suppositorien: untersuchungen am beispiel des naproxen. 2 Mitterlung: Zur bioverfügbarkeit des Naproxen bei gelagerten suppositorien. Pharma. Ind. 44, n° 9, 1982.
- Rodríguez (F.)**  
Théophylline: biodisponibilité et absorption rectale. Thèse de doctorat d'état en pharmacie, Toulouse, 1982.
- Cassou (F.)**  
Les suppositoires. Etude d'un nouveau dispositif de libération dissolution: la cellule "Suppodisso!". Thèse d'état en Pharmacie, Bordeaux, 1982.
- Thoma (K.)**  
Temperaturabhängigkeit der schmelzzeitverlängerung von hartfettsuppositorien. Pharma Industr. 1982, 44, n° 10, pp 1074-1080.
- Keller**  
Modèles simples pour évaluer l'aptitude à l'étalement des excipients pour suppositoires. Acta Pharm. 1982, 28, n° 4, pp 277-286.
- Lasserre (Y.), Jacob (M.), Puech (A.)**  
Disponibilité in vitro à partir de la forme suppositoire: développement d'un appareil pour le contrôle galénique. Labo-Pharma 30, n° 319, Avril 1982, pp 259-262.
- Garrel (Ch.)**  
Contribution à l'étude du comportement thermique des excipients pour suppositoires "suppocire" par analyse calorimétrique différentielle. Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Grenoble, U.E.R. de pharmacie, 1982.
- Santos Ruiz-Diaz (M.)**  
Monographie des formes pharmaceutiques administrées par voie rectale et vaginale. Thèse Universitaire, Madrid, 1983.
- Dauchot (O.)**  
Essai de constitution d'un fichier excipient pour suppositoires. Thèse Universitaire, Grenoble, Juillet 1983.
- Ikonomidis (G.)**  
Contribution à l'étude de la biodisponibilité de médicaments administrés sous forme de suppositoires. Thèse Universitaire, Bordeaux, 1983. Résumé dans le Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 76, 1983, p 22.
- Casahoursat (L.), Huong (P.V.), Aumonier (P.)**  
Etude par spectroscopie infrarouge des interactions entre les dérivés salicylés et le Suppocire A.M. - APGI 3<sup>e</sup> Congrès International de Technologie Pharmaceutique. Paris, Juin 1983. Vol. III, pp 266-267.
- Ritschel (W.A.) et Ritschel (G.B.)**  
Rectal administration of insulin. Bulletin Technique GATTEFOSSE n° 76, 1983, p 18.
- Thoma (K.)**  
Relation entre le temps de fusion des suppositoires et les propriétés de l'excipient. Pharm. Industr. 45, n° 2, 1983, pp 192-196.
- Thoma (K.)**  
Détection par diffractométrie aux rayons X de la polymorphie des excipients pour suppositoires. Pharm. Industr. 45, n° 4, 1983, pp 420-425.
- Tukker (J.J.), Hoffman (C.) et Blijdendisk (J.G.)**  
Paracetamol/Silicium oxide in suppositories: The influence of bodyposition and lecithin. Congrès de biopharmacie, 1984, Salamanque.
- Rodriguez (F.), Rouffiac (R.) et Bonnet (L.)**  
Interprétation des cinétiques salivaires et urinaires pour l'étude de l'absorption rectale de la théophylline. Labo-Pharma 32, n° 340, Mars 1984, pp 200-208.
- De Blaey (C.J.), Varkevisser (F.A.), Kalk (A.)**  
Pulsed proton NMR and solid-liquid fat ratio determinations in suppository vehicles and aminophylline suppositories. Pharmaceutisch Weekblad scientific edition vol 6, 1984, pp 203-208.
- Rectal therapy**  
Edité par B. Glas et C.J. De Blaey - Proceedings of the Symposium on the advantages and problems encountered in rectal therapy. St-Rémy-de-Provence. 7/8 Octobre 1983. Barcelone: J.R. Prous Publishers, 1984, 146 p.
- Touitou Elka et Yosselson-Superstine Shimona**  
Theophylline versus aminophylline in rectal administration - Bull. Technique GATTE-FOSSE n° 77, 1984, pp 71-75.
- Bos Régine**  
Essais physiques des excipients pour suppositoires: Tests usuels - Utilisation d'un analyseur de textures et d'un thermo-couple. Thèse de doctorat pharmacie Faculté de Toulouse, 1985.
- Raunio (O.), Turakka (L.), Makela (K.), and Aaltonen (T.)**  
Release of tolfenamic acid from suppository bases - S.T.P. Pharma, 1985, T 1, n° 4, pp 275-280.
- Iddir (M.)**  
Influence des traitements thermiques sur les caractéristiques physiques des excipients pour suppositoires. Thèse de 3<sup>e</sup> Cycle, Sciences pharmaceutiques, 1985, Faculté de pharmacie de Monastir, Tunisie.



# Index.

## A

Acide (indice d')	7
Acides Gras	10
Amphiphilie	10
Anomalies de surface	15
ATD	8

## B

## C

Capillaire droit	8
Cendres	6
Chaleur spécifique	6
Cheminées	15
Collage	15
Compression	14
Coulée	11-14
Cristallisation	9

## D

Densité	6
Diffraction aux rayons X	9
Dilatométrie	8
DSC	8
Durcissement	10

## E

Eau	6
Epaississement	15
Exsudats	15

## F

Fendillements	15
Fragilité	15
Fusion	9-14
Fusion (chaleur de)	6
Fusion (point de)	8-16

## G

Goutte (point de)	8-16
-------------------	------

## H

Hétérogénéité	15
Hydroxyle (indice d')	7

## I

Impuretés alcalines	7
Incidents	15
Insaponifiables	7
Iode (indice d')	7

## J

## K

Krowczynski	16
-------------	----

## L

Libération	17
Liquéfaction (temps de)	16
Liquide / solide	8

## M

Métaux	6
Moules	14

## N

## O

## P

Péroxydes (indice de)	6
Pichard	8
Polymorphisme	9

## Q

## R

Résistane mécanique	16
RMN	8

## S

Saponification (indice de)	7
Solidification	8
Solubilités	6
Shukoff	8

## T

Tempering	9
Tolérance	10
Triglycérides	5-10
Tube en U	8-16

## U

## V

## W

## X

## Y

## Z



ALGÉRIE - ARGENTINE - AUTRICHE - AUSTRALIE - BELGIQUE - BRÉSIL - BULGARIE - CANADA - CHILI -  
COLOMBIE - COSTA RICA - CHYPRE - TCHÉCOSLOVAQUIE - DANEMARK - ÉQUATEUR - ÉGYPTÉ - FINLANDE -  
FRANCE - GABON - GRÈCE - HONG KONG - HONGRIE - INDONÉSIE - IRAN - IRLANDE - ISRAËL - ITALIE - JAPON -  
JORDANIE - KOWEÏT - MADAGASCAR - MEXIQUE - MONACO - MAROC - PAYS-BAS - YÉMEN DU NORD - NORVÈGE -  
PÉROU - POLOGNE - PORTUGAL - ROUMANIE - RUSSIE - ARABIE SAOUDITE - AFRIQUE DU SUD - CORÉE DU SUD -  
ESPAGNE - SUÈDE - SUISSE - SYRIE - TAIWAN - TUNISIE - TURQUIE - ROYAUME-UNI - ÉTATS-UNIS - URUGUAY -  
VENEZUELA - ALLEMAGNE DE L'OUEST - YOUGOSLAVIE -



**Gattefossé**  
ETABLISSEMENTS

**Siège social, usine, laboratoires**  
36, chemin de Genas  
F - 69800 Saint-Priest - FRANCE  
B.P. 603 F - 69804 Saint-Priest Cedex  
Tél. 78 90 63 11  
Télex 340240 F GATFOSS