

LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE RECTALE

Les suppositoires

Dr. HAMICI A.



Université Mostefa Ben Boulaid Batna -2-
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Service de pharmacie galénique

2019-2020

PLAN DU COURS

- Les formes pharmaceutiques destinées à la voie rectale

- I. **Les suppositoires**
 1. Définition
 2. Avantages et inconvénients de la forme suppositoire
 3. Mode d'action
 4. Excipients pour suppositoire
 5. Fabrication des suppositoires par fusion et coulée
 6. Appareillage
 7. Contrôle

- II. **Autres formes destinées à la voie rectale**
 1. Capsules rectales
 2. Solutions, émulsions, et suspensions rectales
 3. Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales
 4. Préparations rectales semi-solides
 5. Mousses rectales
 6. Tampons rectaux
 7. Autres formes rectales (En recherche)

- Bibliographie

**Université Moustefa Ben Boulaid Batna -2-
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Service de pharmacie galénique**

2019-2020

LES FORMES PHARMACEUTIQUES DESTINEES A LA VOIE RECTALE

Les formes destinées à cette voie sont de consistance solide, semi-solide ou liquide ; elles sont administrées en vue, d'une action locale ou systémique.

Selon la pharmacopée nous distinguons :

- **Capsules rectales.**
- **Solutions et suspensions rectales.**
- **Poudres ou comprimés pour solutions ou suspensions rectales.**
- **Préparation rectales semi-solides.**
- **Mousses rectales.**
- **Tampons rectaux**
- **Suppositoires.**

I. LES SUPPOSITOIRES

C'est une forme pharmaceutique très ancienne, utilisée depuis l'antiquité : Elle a d'abord été employée en thérapeutique locale (laxatif, anti hémorroïdale, antiseptique), puis en vue d'une action générale au même titre que les médicaments administrés par voie orale ou parentérale.

1. DEFINITION

« Les suppositoires sont des préparations unidoses solides. Leur forme, volume et consistance sont adaptés à l'administration par voie rectale.

Ils contiennent un ou plusieurs principes actifs dispersés ou dissous dans une base appropriée qui est, suivant le cas, soluble ou dispersible dans l'eau ou fond à la température du corps. Ils peuvent également contenir, si nécessaire, d'autres excipients tels que des agents diluants, absorbants, tensioactifs, lubrifiants, des conservateurs antimicrobiens et des colorants autorisés par l'Autorité compétente »

2. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA FORME SUPPOSITOIRE

➤ **Avantages**

- Permet l'administration de médicaments irritants pour le tube digestif ou altérés par les sucs gastriques.
- Facilité l'utilisation pour les nourrissons et les patients alités.
- Résorption rapide du principe actif car le rectum est très vascularisé.
- Une partie des principes actifs évite l'effet de premier passage hépatique car les veines hémorroïdales inférieures et moyennes sont reliées à la veine iliaque et non à la veine porte.

➤ **Inconvénients**

- De très nombreux principes actifs sont peu résorbés au niveau du rectum.
- C'est une forme qui plait peu.
- Transport et prise difficiles dans la journée (conservation au frais).

3. MODE D'ACTION

➤ **Dans quel sens insère-t-on un suppositoire rectal ?**

▪ **Méthode 1 : la tête en premier (Bonzaï)**

Méthode la plus populaire, qui occasionne le moins d'inconfort et qui semble la plus logique.

▪ **Méthode 2 : Par derrière...dans le derrière**

Méthode moins agréable mais qui assure une propulsion maximale et une plus grande distance parcourue dans le rectum.

➤ **Action mécanique**

- Laxatif, ex : suppositoires à base de glycérine

➤ **Action locale**

- Calmant ou curatif ; action anti hémorroïdales ou anti parasitaire.

➤ **Action générale**

- Voie veineuse directe : les principes actifs passent rapidement dans les veines hémorroïdales inférieure et moyenne qui irriguent l'ampoule rectale puis par l'intermédiaire des veines iliaques, dans la veine cave inférieure puis dans le cœur, ils évitent donc le passage par le foie et peuvent exercer une action générale.
- Voie veineuse indirecte : passage par les veines hémorroïdales supérieures, la veine porte puis par le foie.

L'action générale obtenue par administration rectale, bien qu'elle ne semble pas permettre de détourner à 100% la barrière hépatique, permet néanmoins d'obtenir dans différents cas une action plus rapide que celle qu'on obtient habituellement par voie buccale.

▪ **Biodisponibilité**

La biodisponibilité du suppositoire est conditionnée par :

- Fusion de l'excipient** : point de fusion, zone de ramollissement, viscosité (adjuvants)
- Vitesse de dissolution** : excipient hydrosoluble
- Diffusion dans les liquides du rectum** : solubilité du PA dans l'excipient et dans les liquides et coefficient de partage
- Absorption** : localisation, du pH du milieu, et du pKA du PA, de sa concentration et de son degré de division

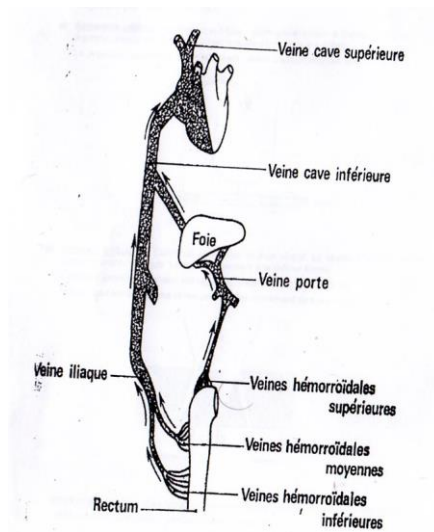


Fig.1 schéma de l'irrigation de l'ampoule rectale

4. EXCIPIENTS

4.1. Qualités

Les qualités essentielles des excipients à suppositoires sont :

➤ **Relative à la fabrication (faisabilité)**

- Consistance convenable : ni trop mou, ni trop cassant.
- Plage thermique : c'est l'intervalle entre le point de fusion et le point de solidification.

Trop réduite : coulée difficile.

Suffisante : souple dans la fabrication.

- Viscosité suffisante :

A l'état fondu pour éviter la sédimentation des principes actifs en suspension.

- Rétraction suffisante : pour faciliter le démoulage.

➤ **Relative au stockage :**

- Bonne conservation ; stabilité physique et microbiologique.

➤ **Relative à l'utilisation :**

- Innocuité et tolérance vis-à-vis de la muqueuse rectale
- Compatibilité vis-à-vis des principes actifs.
- Pour une action systémique, il doit assurer une libération rapide et le plus complètement possible du principe actif, après dissolution dans le fluide rectal ou fusion (37°C un point de fusion proche de la température rectale) afin d'en assurer une bonne résorption.
- Pour une action locale, il doit libérer lentement le principe actif.

4.2. Classification :

Les excipients utilisés dans la fabrication des suppositoires peuvent être classés en 02 grandes catégories :

➤ **Triglycérides (*excipients lipophiles*)**

- *Beurre de cacao*
- *Glycérides semi-synthétiques*

➤ **Excipients hydrosolubles**

➤ **Triglycérides :**

▪ ***Beurre de cacao :***

Solide et suffisamment dur à la température ordinaire

Avantage : totale innocuité et une bonne tolérance rectale.

Inconvénients :

- Mauvaise conservation ; excipient qui rancit facilement.
- Surfusion.
- Rétraction insuffisante (la diminution du volume par passage de l'état liquide à l'état solide est peu importante), donc nécessité de lubrifier afin de faciliter le démoulage.
- Lipophilie élevée.
- Des trois formes α , β et β II, seul β est stable et fond à 32-35°C

▪ ***Glycérides semi-synthétiques :***

Ils sont de plus en plus utilisés et il en existe de très nombreuses variétés en fonction des principes actifs à incorporer. Ce sont des huiles hydrogénées contenant en quantité variable de mono et diglycérides. En officine, on trouve essentiellement : les ***suppocires*** et les ***witepsols***.

• **Avantage**

- Meilleure conservation.
- Point de fusion inchangeable.
- Hydrophilie élevée.

➤ **Excipients hydrosolubles :**

Il s'agit essentiellement des polyoxyéthylènes glycols (PEG) commercialisés sous le nom de ***Carbowax*** et ***Emkapols*** etc.

Inconvénients :

- Action irritante vis-à-vis de la muqueuse rectale.
- Incompatibilité vis-à-vis de certains principes actifs.
- Hygroscopicité : se dégradent facilement en milieu humide.

On peut également mentionner la glycérine solidifiée par la gélatine. Ce serait un excellent excipient mais son effet laxatif en limite l'emploi aux formules destinées à cet usage.

4.3. Essais :

Les essais réalisés sur les excipients sont les suivants :

○ Essais physiques :

- Point de fusion : cette mesure est essentielle pour les excipients insolubles dans l'eau puisqu'ils doivent fondre assez rapidement dans le rectum.
- Point de solidification : ce paramètre est important à connaître pour déterminer les conditions de fabrication.
- Viscosité : elle est mesurée à $40 \pm 0,5$ °C
- Dureté : la dureté doit être suffisante à la température ordinaire
- Densité : elle doit être constante pour un excipient donné puisque la répartition de la masse se fait en volume

○ Essais chimiques :

Il s'agit souvent de la détermination des indices des corps gras, indice d'acide, indice de saponification, indice d'iode, indice d'hydroxyle, insaponifiable, indice de peroxyde etc.

○ Essais physiologiques :

Il s'agit essentiellement de s'assurer de l'innocuité et de la tolérance des excipients vis-à-vis de la muqueuse rectale. Après des administrations répétées de l'excipient à un animal.

5. FABRICATION DES SUPPOSITOIRES PAR FUSION ET COULEE

Sachant que la préparation des suppositoires par fusion et coulée nécessite une division volumétrique du mélange (principe actif, excipient), le point le plus délicat de la préparation est : quelle sera donc la quantité d'excipient à introduire au sein d'une formule de suppositoire, pour avoir une exactitude de dosage.

5.1. Densités principes actifs et excipients identiques :

Dans ce cas, le médicament occupe le même volume pour une quantité identique d'excipient.

Exemple :

PA.....0,10 g
Excipient.....q.s.p un suppositoire de 2 g

La formule sera

PA0,10 g
Excipient..... 1,9 g

5.2. Densités principes actifs et excipients différentes :

Dans ce cas, le médicament occupe un volume différent pour une même quantité d'excipient.

Exemple :

Un principe actif dense occupe un volume beaucoup plus faible qu'une quantité identique d'excipient.

- **Calcul de la masse d'excipient**

$$M = F - f.s$$

M : masse d'excipient pour le nombre de suppositoires à préparer

f : facteur de déplacement

F : contenance du moule

s : masse du principe actif pour le nombre de suppositoires à préparer.

Cas particulier : cas de plusieurs substances médicamenteuses :

$$M = F - (f_1 s_1 + f_2 s_2 + \dots + f_n s_n)$$

5.3. Notion du facteur de déplacement

Définition

La quantité exprimée en gramme d'excipient déplacé par un gramme de principe actif.

- **Facteur de déplacement étant une donnée :**

Exercice

Phénobarbital..... 0,10 g

Beurre de cacao..... q.s.p un suppositoire de 2g

Préparation de dix suppositoires sachant que $f = 0,62$ (le facteur de déplacement dépend de l'excipient utilisé)

$$M = 19.38 \text{ g (masse d'excipient pour 10 suppositoires)}$$

- **Facteur de déplacement étant une inconnue :**

Méthode n° 1 :

- Première étape (calibrage du moule)

Réaliser une série de suppositoires à base d'excipient seul, les peser et noter le poids X g.

- Deuxième étape :

Réaliser une série de suppositoires à base de principe actif et d'excipient (20% PA et 80% excipient), les peser et noter le poids Y g.

Méthode n° 2 :

- Première étape

Réaliser une série de suppositoires à base d'excipient seul, les peser et noter le poids X g.

- Deuxième étape :

Réaliser une série de suppositoires à base de principe actif (p g) et d'excipient, les peser et noter le poids Y g.

Calcule du facteur de déplacement :

$$f = \frac{X - (Y - 0.2 Y)}{0.2 Y} \quad \text{méthode n°1}$$

$$f = \frac{X - (Y - p)}{p} \quad \text{méthode n°2}$$

- **Calcul de la masse d'excipient :**

$$M = F - fs$$

NB/ faire le calcul pour le nombre de suppositoires préparer, majoré de 10 %.

5.4. Densités PA et excipients connus

le facteur de déplacement peut être calculé plus rapidement selon la formule :

$$f = \text{Densité excipient} / \text{Densité principe actif}$$

NB:

En générale la densité moyenne des excipients pour suppositoire est voisine de **0,97**

5.5. Préparation des suppositoires :

- Fusion contrôlée de l'excipient (température $\leq 40^\circ\text{C}$)
- Incorporation du principe actif tamisé.
- Homogénéisation.
- Coulée de la masse dans les alvéoles appropriées.
- Refroidissement, qui ne doit pas être brutal, car la masse peut devenir cassante.
- Retrait de la chaîne de froid,
- Racler le surplus,
- Démouler.

5.5.1. Traitement des principes actifs :

- Si P.A soluble dans l'excipient : pas de traitement
- Si P.A insoluble : l'amener à un degré de ténuité convenable (à sec ou au sein de l'excipient –moulin colloïdal)
- Si PA insoluble dans l'excipient mais très soluble dans l'eau: émulsionné

5.5.2. Traitement de l'excipient :

- Faire fondre l'excipient à la température la plus basse possible et incorporer les P.As.
- À l'officine : bain marie et béciers en inox
- Industriellement : fondoirs inox à double parois

5.5.3. Préparation de la masse :

- Excipient fondu + PA dans des mélangeurs adaptés
- Cas des suspensions et émulsions passage par une filière ou un moulin colloïdal
- Une agitation lente de la masse durant la répartition (éviter sédimentation)

5.5.4. Division de la masse :

- Moulage dans des moules métalliques
- Moulage dans des moules-emballage en matière plastique

6. APPAREILLAGE :**➤ A l'officine**

Moules manuels et moules semi-automatiques.

**➤ A l'industrie**

Fondoirs et moules emballage ; le remplissage des alvéoles est assuré par une pompe doseuse



7. CONTROLE

7.1. Contrôle organoleptique

- Aspect homogène en surface et en profondeur (coupes horizontale et verticale)
- Surface unie, lisse et brillante
- Absence de fissuration.
- Absence de sédimentation et d'agglomération du principe actif, et absence de cheminet.
- Absence de cristallisation des principes actifs en surface.
- La partie basale doit être bien plane.

7.2. Essais physiques

- **Uniformité de poids**

L'échantillon représentatif du lot de fabrication sera de 20 suppositoires.

- Ecart limite en % par rapport au poids moyen 5%,
- 02 suppositoires peuvent présenter un écart de poids compris entre + ou - 10% du poids moyen.

- **Résistance à la rupture des suppositoires**

Uniquement pour excipients gras.

Cet essai est destiné à déterminer, dans des conditions définies, la résistance à la rupture des suppositoires et des ovules, mesurée par la masse nécessaire pour provoquer leur rupture par écrasement.

- **Temps de désagrégation**

Le temps de désagrégation ne doit pas dépasser 30 minutes pour les excipients lipophiles et 60 minutes pour les excipients hydrosolubles.

- **Temps de ramollissement**

Le temps de ramollissement effectué sur des suppositoires lipophiles, ne fait pas l'objet de spécifications, contrairement à l'essai de désagrégation.

Cet essai consiste à déterminer à une température de $36^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ le temps écoulé jusqu'à ce qu'un suppositoire placé dans l'eau soit suffisamment ramolli pour ne plus offrir de résistance à une charge définie.

- **Point de fusion – méthode au tube capillaire ouvert**

Cet essai est réalisé sur 5 échantillons (excipient & produit fini), n'est pas exigé par la Pharmacopée Européenne sur le produit fini.

7.3. Contrôle chimique

○ **Identifications et dosages**

Les suppositoires doivent répondre aux essais d'identifications et de dosages de l'excipient et du (ou des) médicament (s).

- **Uniformité de teneur** : suivant teneur en principe actif par suppositoire
- **Taille des particules** : dans le cas où le principe actif est en suspension.

7.4. Essais physiologiques :

○ **Test de résorption**

Ce test consiste à vérifier la bonne résorption du principe actif ; il consiste à doser le principe actif dans le sang ou dans l'urine ou encore l'observation des effets thérapeutiques recherchés.

○ **Test de tolérance**

Ce test consiste à vérifier la bonne tolérance du suppositoire par la muqueuse rectale.
NB/ les essais physiologiques sont réalisés pour la mise au point d'une nouvelle formule.

8. CONDITIONNEMENT ET CONSERVATION

Les moules emballage.

Les plaques en matière plastique assez rigide à demi-alvéoles préformés.

Les films thermocollants non préformés (ex : films d'aluminium).

II. AUTRES FORMES DESTINEES A LA VOIE RECTALE

1. Les capsules rectales

▪ Définition

Ce sont des préparations unidoses solides. Sous forme de capsules molles légèrement allongée comme les suppositoires. Elles sont lisses et leur aspect extérieur est uniforme. Elles contiennent un principe actif dispersé dans un excipient pâteux ou liquide, souvent une huile à laquelle est ajouté un émulsionnant pour faciliter la diffusion dans l'ampoule rectale. Elles peuvent être recouvertes d'un enrobage lubrifiant.

▪ Avantages et inconvénients

C'est une forme intéressante : le dosage en principe actif est réalisé avec une bonne précision,

Les capsules conservent leur forme dans les pays tropicaux et la dissémination dans l'ampoule rectale est bonne.

L'inconvénient par rapport aux suppositoires réside surtout dans le mode de fabrication qui demande des installations très complexes et très délicates.

▪ Fabrication :

- Fabriquées industriellement par la méthode par soudure et injection simultanées.
- Le liquide médicamenteux est injecté par doses précises à l'aide d'une pompe volumétrique au moment de la formation de la capsule. De plus, les matrices sont cylindriques, ce qui permet une fabrication en continu.

▪ Contrôle

- Les capsules rectales doivent répondre aux essais d'uniformité de masse, de teneur, de dissolution et de désagrégation décrits pour les suppositoires. La limite pour la désagrégation est de 30 min.
- Dans le cas des capsules rectales adaptées à une libération modifiée ou à une action locale prolongée, un essai approprié est réalisé pour démontrer que la libération de la ou des substances actives est satisfaisante.

2. Solutions, émulsions, et suspensions rectales

- Préparations liquides destinées à l'administration rectale (action locale, systémique ou diagnostique)
- P.As dissouts ou dispersés dans de l'eau, du glycérol, des macrogols ou d'autres solvants appropriés

- Instabilité réversible tolérée (crémage des émulsions, sédimentation des suspensions).
- Elles sont conditionnées en récipient unidose de **2,5ml à 2000ml**, adapté à l'application de la préparation dans le rectum ou muni d'un dispositif approprié : ex. tube à pommade muni d'une canule rectale

3. Poudres et comprimés pour solutions ou suspensions rectales

- Préparations unidoses dissoutes ou dispersées dans l'eau ou d'autres solvants appropriés au moment de l'administration.

Formulation :

- Excipients destinés à faciliter la dissolution ou la dispersion ou à empêcher l'agrégation des particules
- Excipients des formes sèches (diluants, lubrifiants...)

Contrôle :

Désagrégation des comprimés pour solutions ou suspensions rectales : < 3 minutes (2.9.1)

4. Préparations rectales semi-solides

- **Pommades, crèmes ou gels**
- Conditionnement muni d'un dispositif approprié
- Satisfont aux exigences de la monographie Préparations semi-solides pour application cutanée

5. Mousses rectales

- Dispersion d'un gaz dans un liquide contenant un tensioactif
- Les mousses rectales satisfont aux exigences de la monographie Mousses médicamenteuses.

6. Tampons rectaux

- Préparations unidoses solides destinées à être introduites dans la partie inférieure du rectum pour une durée limitée.
- Ils satisfont aux exigences de la monographie Tampons médicamenteux.
- Peu utilisé

7. Autres formes rectales (En recherche)

- Comprimés rectodispersibles
- Systèmes auto-émulsionnants (SEDDS)
- Microparticules
- Nanoparticules et nanoformulations

- **Bibliographie**

- **Le Hir Alain** Abrégé de Pharmacie Galénique (bonnes pratiques de fabrication des médicaments) 8^{ème} édition – édition Masson 2001 pages 334-346
- **Denine Rachid** cours de Pharmacie Galénique édition – OPU 10/2008 pages 159-164
- **Seiller Monique, Martini Marie-Claude** Formes pharmaceutiques pour application locale – édition Lavoisier/Galénica 1996 pages 301-309
- **Rossetto Yves** Pharmacotechnie Industrielles φ41 imt éditions/Grepic 1998 pages 460-465
- **Wehrlé Paul** Pharmacie galénique (formulation et technologie Pharmaceutique) édition Maloine 2007 pages 212-217