

# **THESE: LES SUPPOSITOIRES**

## **LA TABLE DES MATIERES**

- 1- Les suppositoires comme forme médicamenteuse, caractéristiques, classification et leurs impératifs.
- 2- Les bases des suppositoires, classification et caractéristiques.
- 3- Influence du type de base sur l'efficacité thérapeutique des suppositoires.
- 4- La préparation des suppositoires par la méthode de moulage.
- 5- La préparation des suppositoires par la méthode du coulage.
- 6- La préparation des suppositoires par la méthode du pressage.
- 7- L'influence du moyen de l'introduction des substances médicamenteuses à la base sur le dégagement et leur bioaccessibilité.
- 8- Les paramètres de qualités des suppositoires.

## 1) Les suppositoires comme forme médicamenteuse, caractéristiques, classification et leurs impératifs:

### **DEFINITION et CARACTERISTIQUES:**

Les suppositoires sont des formes galéniques, des préparations de consistance solide, de forme conique ou ovoïde, contenant par unité de prise un ou plusieurs principes actifs et destinés à la voie rectale.

La ou les substances médicamenteuses sont préalablement broyées et tamisées, puis dispersées ou dissoutes dans un excipient simple ou composé qui est suivant le cas soluble ou dispersable dans l'eau et qui fond à la température du corps.

Le poids des suppositoires est de 3 grammes pour adulte, 2 grammes pour enfant et 1 gramme pour bébé. Cette forme médicamenteuse est très utilisée de nos jours, car elle permet l'administration facile de médicaments irritants pour le tube digestif, et d'absorption difficile pour certains malades par voie buccale. De plus, la voie rectale permet l'absorption rapide de principes actifs du fait de la grande perméabilité des veines du rectum. Mais pour ce faire, le médicament doit être uniformément réparti dans la masse. Les principes actifs après avoir franchi la muqueuse rectale sont entraînés directement dans le torrent circulatoire par les veines hémorroïdales inférieures et moyennes.

Ainsi certains médicaments antiseptiques, balsamiques, expectorants s'éliminant par voie pulmonaire tels que: eucalyptol; gaiacol; camphre; créosote, pourront par la veine-cave inférieure gagner le cœur droit d'où les artères pulmonaires les distribueront à l'ensemble des lobules pulmonaires évitant la barrière hépatique.

Ainsi pourra être réalisé un traitement facile et rapide des différentes affections broncho-pulmonaires.

On distingue trois types de suppositoires :

- les plus nombreux, qui administrent une substance active par absorption à travers la muqueuse rectale ; en France, leur prescription est plus courante que dans d'autres pays, notamment pour les enfants, car ils peuvent être plus faciles à leur administrer que des formes orales telles que sirops ou comprimés;
- ceux administrant localement une substance, notamment pour le traitement des hémorroïdes;
- les laxatifs locaux libèrent une substance, comme de la glycérine, ayant un effet laxatif.

Les suppositoires médicamenteux les plus courants comprennent notamment ceux administrant des analgésiques (paracétamol) des anti-inflammatoires, des substances à visée eupnéisantes (eucalyptol). Un suppositoire médicamenteux doit être administré dans un rectum vide, sous peine de risquer d'être expulsé prématurément lors de la défécation. Il est donc recommandé que le patient aille à la selle avant l'administration. Malgré cette précaution il est plus difficile de prédire la diffusion des substances dans l'organisme que par voie orale. De plus certaines substances peuvent provoquer des rectites.

La composition des suppositoires comprend un excipient gras (naguère, du beurre de cacao) qui fond à la température corporelle ; cet excipient est expulsé aux prochaines selles, et parfois lors de flatulances.

Contrairement aux suppositoires à excipient gras, les suppositoires de glycérine ne sont pas naturellement lubrifiés. Il est éventuellement indiqué d'utiliser un lubrifiant intime pour faciliter leur administration. Dans la plupart des cas, il suffit de les humidifier.

Les suppositoires sont connus depuis longtemps et largement utilisés en thérapeutique. Cette forme galénique permet une action locale ano-rectale aussi bien que systémique. Elle a pour avantage de faciliter la prise médicamenteuse en cas de nausées ou de vomissements ou de goût désagréable. Elle évite l'effet de premier passage hépatique et l'inactivation par les sécrétions gastro-intestinales.

On a longtemps considéré cette voie d'administration comme anodine et inoffensive. Pourtant, les suppositoires et les lavements peuvent avoir des effets indésirables au niveau de l'anus, du rectum ou du côlon, rarement accompagnés d'effets indésirables systémiques. La fréquence de ces complications locales est probablement sous-estimée et certaines d'entre elles peuvent être graves. Une meilleure connaissance de ces lésions ano-recto-coliques permettrait de les prévenir. Cette mise au point a pour but de définir les aspects cliniques, endoscopiques et histologiques, sur traitement et leur physiopathologie.

## **Histoire:**

Les premiers suppositoires sont sans doute d'origine égyptienne, et ils ont été utilisés également par les Grecs, les Hébreux, les Arabes (au [X<sup>e</sup> siècle](#), le savant arabe Ibn El Jezzar, fait mention), puis les Européens. Au début, ils étaient constitués d'un support solide et neutre (métal, corne) sur lequel était déposé le principe actif.

Au [XVII<sup>e</sup> siècle](#), ils sont utilisés comme purgatifs en remplacement des lavements, par une action surtout mécanique. Cette substitution au lavement est peut-être à l'origine du mot : *supponere* signifiant en latin « substituer ».

Ils sont alors constitués de miel solidifié (selon Nicolas Lémery), avec divers composants purgatifs. En 1762 les premiers suppositoires à base

de beurre de cacao apparaissent, qui permettent d'encapsuler les principes actifs et donc de mieux les diffuser. Leur utilisation ne se généralise qu'au [XIX<sup>e</sup> siècle](#).

Après la Seconde Guerre mondiale, le beurre de cacao est remplacé par d'autres excipients.

## **2) Les bases des suppositoires, classification et caractéristiques:**

### **LES BASES DES SUPPOSITOIRES (LES EXCIPIENTS):**

Les excipients depuis la guerre ont vu leurs nombres considérablement augmentés; les produits de remplacement du beurre de cacao, excipient habituel, ont bien entendu vite disparu. Mais des travaux importants ont permis la réalisation d'autres excipients qui tendent surtout dans l'industrie à suppléer ce beurre de cacao. Nous citerons les principaux en rappelant tout d'abord les qualités essentielles que doit posséder un bon excipient :

- 1- Innocuité totale vis-à-vis de la muqueuse rectale, très irritable.
- 2- Point de fusion proche de la température rectale.
- 3- Stabilité physique et chimique.
- 4- Sans action sur le médicament incorporé.
- 5- Facilité d'emploi.
- 6- Homogénéité.
- 7- Bonne conservation.

### **Classification des bases des suppositoires:**

Lipophile – Hydrophile – Biphasique.

## **Les bases lipophiles:**

Ces bases représentent les graisses, les substances lipoidiques et leur alliage avec les hydrocarbures. Ce sont les bases naturelles ou les bases d'origine semi-synthétiques.

**Beurre de cacao :** c'est l'excipient de choix le plus couramment utilisé. Il est obtenu par torréfaction du cacao pour enlever l'enveloppe tégumentaire. Les amandes sont ensuite réduites en pâte par écrasement au mortier de fer chauffé; la pâte est, après chauffage au bain-marie soumise à la pression qui lui donne sa forme.

Le point de fusion de beurre de cacao est de 34 à 35°, solidification à 23°. Il peut être élevé par addition de cire qui permet, d'autre part, l'incorporation d'eau à la formule, mais il ne faut en aucun cas dépasser la proportion de 4%.

Le beurre de cacao est de bonne conservation et n'est pas irritant. Mais toute surchauffe (au dessus de 36°) lui confère une certaine instabilité. Il faut noter enfin que l'incorporation de certains produits (camphre, chloral, phénols) abaisse son point de fusion.

**Blanc de baleine :** Dissous dans l'huile d'olive à la proportion de 30%, ce mélange a l'inconvénient de fournir des suppositoires trop mous (pratiquement abandonné).

**Gélatine :** Excellent excipient dissous dans l'eau additionnée de glycérine. Il a cependant une action un peu irritante.

**Les glycérides semi-synthétiques** qui sont constitués par des mélanges d'huiles végétales hydrogénées et d'esters du glycol (Hydrobase, suppicires, Witepsol). Ils sont bien tolérés.  $F=+37^{\circ}$ .

## **Les bases hydrosolubles :**

(Carbowax, Nycolines, Solvillines, polyoxymethylene glycols).

Ce sont des dérivés polymères de l'oxyde de l'éthylène, solubles dans l'eau,  $F > 40^\circ$ . Incompatibles avec pyramidon, camphre et aspirine, leur tolérance n'est pas parfaite mais ils ont l'avantage de pouvoir être utilisés dans les pays chauds.

Ces bases sont utilisées plus souvent pour la fabrication des suppositoires par la méthode de moulage.

**La base de gélatine et de glycérine:** sa composition officinale comprend une partie de gélatine, 2 parties d'eau, 5 parties de glycérine. La fabrication de la base est réalisée en tenant compte des particularités de technologie de la solution de gélatine. Cette base est utilisée principalement pour les suppositoires vaginaux, préparée par la méthode de moulage.

**La base de savon et de glycérine:** cette base n'est pas indifférente physiologiquement. C'est un moyen médicamenteux avec l'effet purgatif.

**Les polyéthylénoxydes:** Ce sont les substances actives reçues par la polymérisation de l'oxyde éthylène. Ces bases sont stables à la conservation, elles ont une grande activité osmotique ce qui peut causer la déshydratation et l'irritation de la muqueuse du rectum. Cette base est incompatible avec certaines substances médicinales (phénols, sels de métaux lourds).

### **Les bases insolubles et hydrosolubles :**

Dérivant d'acides gras estérifiés par des glycols (Monolène, Estane, Portonal, Scuro). La conservation et la tolérance sont bonnes.  $F = 39^\circ$  qui peut être abaissé par addition de beurre de cacao). Ils sont d'un emploi commode avec les produits pulvérulents, leur manipulation est plus délicate avec les solutions (manque d'homogénéité).

### **3) L'influence du type de la base sur l'efficacité thérapeutique des suppositoires:**

**Beurre de cacao :** défauts: polymorphisme qui se manifeste après sa fusion. Dans ce cas la température de fusion diminue jusqu'à 23-24°, et la température de solidification jusqu'à 17-18°. Ce qui entraîne l'apparition des difficultés pendant la formation des suppositoires. Il doit être utilisé en état pur pour le formage manuel.

Si la base n'est pas indiquée dans l'ordonnance, on utilise le beurre de cacao car il représente la base la plus indifférente, il se mélange bien avec les substances médicinales et donne des bonnes masses plastiques.

**La base de gélatine et de glycérine:** Les substances médicinales se dégagent facilement de cette base mais elle est instable physiologiquement et se soumet facilement à la contamination microbienne.

**Les polyéthylénoxydes:** Ces bases sont stables à la conservation, mais elles ont une grande activité osmotique ce qui peut causer la déshydratation et l'irritation de la muqueuse du rectum.

## **La technologie de fabrication des suppositoires:**

### **Les stades de fabrication:**

La fabrication des suppositoires comprend plusieurs stades:

- Préparation de la base.
- Introduction des substances médicinales et réception de la base des suppositoires.
- Dosage.
- Formage des suppositoires.

- Emballage.
- Préparation pour la vente.

#### **4)La préparation des suppositoires par la méthode de moulage :**

Cette méthode est plus commode, plus hygiénique et permet de recevoir des suppositoires de la même forme, de la masse stable.

Cette méthode exige des moules spéciales qui peuvent être fabriquées du métal, du polysterol ou d'autres matériels.

Si la quantité des substances médicinales est  $>5\%$  de la masse des suppositoires, il faut tenir compte du rapport entre le volume occupé par la substance médicinale et la base. Dans ce cas on utilise le coefficient de remplacement direct (E) ou inverse (1/E). (E) C'est la quantité des substances médicinales qui remplace 1g de base grasseuse de la densité 0.95 (beurre de cacao).

Il est plus commode d'utiliser le coefficient inverse de remplacement qui signifie la quantité de la base grasseuse qui remplace 1g des substances médicinales c'est-à-dire la quantité de base grasseuse qui occupe le même volume qu'1g de substances médicinales.

#### **5)La préparation des suppositoires par la méthode de coulage :**

Effectuée dans des moules appropriées métalliques (en cuivre, laiton, duralumin) qui sont refroidis pour durcir la masse à  $-10^{\circ}$  ou  $-20^{\circ}\text{C}$ , ou en matières plastiques (polyéthyle), ou encore, en complexe aluminium-matière plastique, ces deux derniers types étant appelés moules-emballage.

**Méthode n1** : Les principes actifs sont divisés dans un tiers d'excipient, les deux autres tiers fondus au bain-marie. Cette méthode a l'avantage de mieux respecter les principes actifs sensibles à la

chaleur puisqu'il est possible de refroidir de quelques degrés la partie en fusion avant sa réunion avec la partie médicamenteuse (ex. : extraits mous, ichtiol, sel d'argent...).

**Méthode n2** : Les principes actifs sont homogénéisés au mortier avec tout l'excipient rapé ; porter la masse au bain-marie, puis à consistance légèrement crémeuse on la coule dans les moules appropriés.

**Méthode n3** : La méthode du flacon, utile pour les substances volatiles (ex. : camphre, menthol, gaiacol, essences...), consiste à tout introduire dans le flacon qui est bien obturé. Il n'est ouvert qu'après fusion et un peu refroidi après agitation, pour le coulage.

### **6)La préparation des suppositoires par la méthode de pressage :**

Cette méthode est effectuée dans des machines à comprimer rotatives identiques à celles avec des matrices et des poinçons de forme appropriée, mais qui sont refroidis pour éviter la fusion partielle de la masse sous l'effet de la pression de compression.

### **7)L'influence du moyen de l'introduction des substances médicamenteuses à la base sur leur dégagement et leur bioaccessibilité :**

Les suppositoires peuvent comprendre les substances les plus variées. L'ordre de leur introduction dans la base dépend des propriétés physico-chimiques et tout d'abord de leur dissolubilité.

Les substances solubles dans la base (camphre, chloral hydrate, phénol et d'autres) doivent être dissoutes dans une partie de base ou dans toute la base.

Les substances liquides ou visqueuses (ichtiol, pétrol, de naphthalane, dimilyne) doivent être mélangées directement avec la base.

Les substances hydrosolubles exigent un grand volume d'eau pour leur dissolution, on les introduit finement concassées.

A la fabrication des suppositoires par la méthode manuelle on ajoute de la lanoline anhydre (1g/30g de base) dans la substance dissoute dans une petite quantité et on mélange tout avec du beurre de cacao concassé.

Les substances insolubles dans la base et insolubles ou peu solubles dans l'eau doivent être introduites sous forme d'une poudre fine par la voie du concassage soigneux avec une partie de beurre de cacao concassé en cas de modelage, et avec une partie de beurre de cacao fondue en cas de moulage (par ex. : oxyde de zinc, préparation de bismuth, céroforme, dermatol...).

### **8) Les paramètres de la qualité des suppositoires :**

On contrôle la couleur, l'odeur, la vue extérieure, la forme, la dimension, l'homogénéité du mélange (sur une coupe longitudinale des suppositoires). Si les suppositoires sont fabriqués par la méthode de moulage, on admet la présence d'une tige aérienne sur une coupe longitudinale.

Pour les suppositoires à la base lipophile on définit le temps de la déformation complète qui ne doit pas dépasser 15min.

Pour les suppositoires de la base hydrophile on définit le temps de la dissolution qui ne doit pas dépasser 1h à  $t=37^{\circ}\text{C}$ .

L'écart de la masse des suppositoires particuliers ne doit pas dépasser 5%.

La masse moyenne des suppositoires est définie par le pesage de 20 suppositoires.

Les suppositoires fabriqués dans la pharmacie ne doivent pas dépasser + de 10 jours dans un endroit frais et sec.