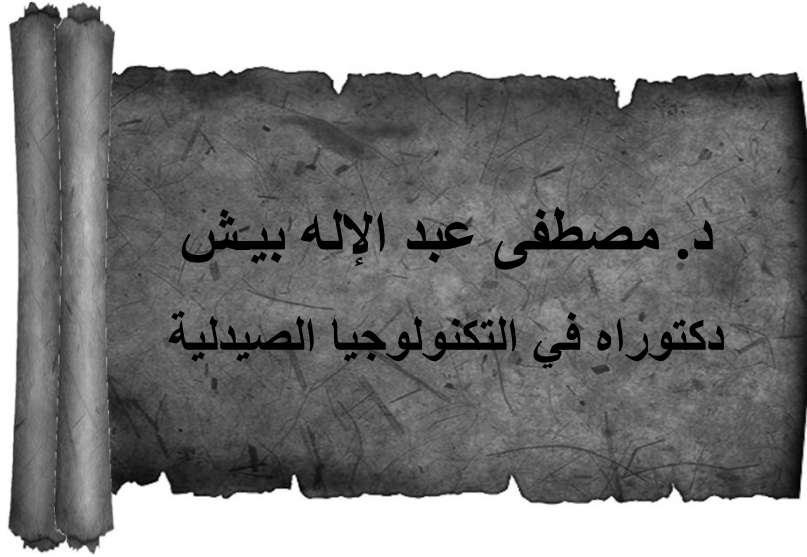


# التحاميل Suppositories (1)



1

تكنو 2- د.بیش



2

تكنو 2- د.بیش

محتوى المقرر	
<p>Theoretical section:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Skin products technology.</li> <li>- A general idea about the anatomical skin structure.</li> <li>- Drug absorption via the various layers of the skin.</li> <li>- Enhancement of drug absorption through the skin.</li> <li>- Semi-solid preparations</li> <li>- Raw material used in the manufacture of semi-solid preparations.</li> <li>- mechanism of action of surfactants contained in skin preparations.</li> <li>- Formulation development and ingredients of oleaginous and hydrophilic ointments bases.</li> <li>- Formulation considerations and ingredients of oil/water and water/oil creams.</li> <li>- Manufacturing technology of aqueous and oily gels.</li> <li>- Gelling agents and cross-linking agents.</li> <li>- rheology and flow behavior of the skin preparations.</li> </ul>	<p>القسم النظري:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- تكنولوجيا المستحضرات الجلدية</li> <li>2- فكرة عامة عن بنية الجلد</li> <li>3- امتصاص الدواء من خلال طبقات الجلد المختلفة</li> <li>4- تعزيز إمتصاص الدواء عبر الجلد</li> <li>5- تصنيف و مزايا المستحضرات نصف الصلبة</li> <li>6- المواد الأولية الأساسية المستخدمة في تصنيع المستحضرات نصف الصلبة</li> <li>7- آلية عمل المواد الفعالة على السطح في المستحضرات الجلدية</li> <li>8- تركيب المرهم المحبة للماء و المحبة للزيت</li> <li>9- تركيب الكريمات المحبة و الكارهة للماء</li> <li>10- تكنولوجيا صناعة الهلامات المحبة و الكارهة للماء</li> <li>11- البوليميرات المستخدمة في عملية التهلیم، العامل المصالب</li> <li>12- دراسة انسيابية المستحضرات الجلدية</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Classification of suppositories</li> <li>- Applications of suppositories.</li> <li>- the structure of the rectum and the factors affecting drug bioavailability through the rectal route.</li> <li>- Suppositories bases.</li> <li>- The preparation methods of urethral, rectal and vaginal suppositories</li> <li>- Skin preparations technology and skin penetration</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>13- التصنيف الدستوري للتحاميل</li> <li>14- أشكال تطبيق التحاميل</li> <li>15- بنية المستقيم و العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي</li> <li>16- الأسس المستخدمة في صناعة التحاميل</li> <li>17- طريقة تحضير التحاميل الشرجية و البولية و البويضات المهبلية</li> <li>18- تكنولوجيا لمستحضرات الجلدية للعبور عبر الجلد.</li> </ol>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mechanism of action, formulation ingredients</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>19- الوافيات السمية الواعية و آلية عملها و تركيبها و استخدامها</li> </ol>

## 1. Definition

Suppositories are **solid** dosage forms intended for insertion into body **orifices** where they **melt, soften, or dissolve** and **exert localized or systemic effects**.



## Solid suppositories



Solid suppositories are the most common dosage form used for rectal drug administration and represent greater than 98% of all rectal dosage forms. Typically, these are torpedo-shaped dosage forms composed of fatty bases (low-melting) or water-soluble bases (dissolving) which vary in weight from 1 g (children) to 2.5 g (adult). The composition is largely dictated by the physicochemical properties of the drug and the desired drug release profile. Lipophilic drugs are usually incorporated into water-soluble bases while hydrophilic drugs are formulated into the fatty base

تکنو 2- د.بیش

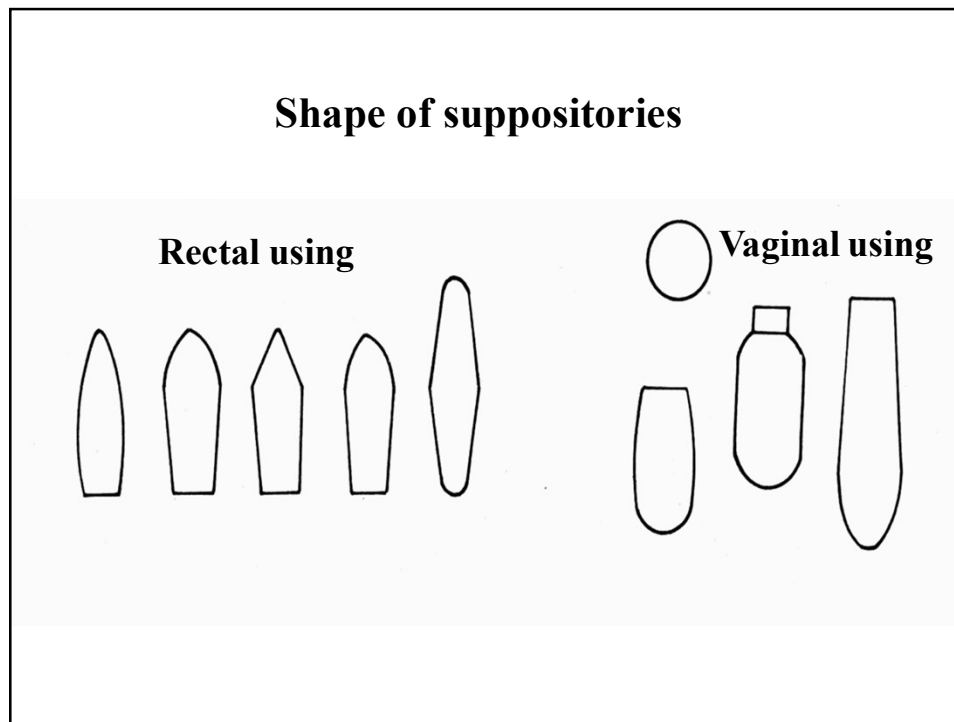
5

## 2. Body orifices for using

- ❖ **Suppositories are commonly employed rectally, vaginally and occasionally urethrally.**
- ❖ **They have various shapes and weights depending upon the density of the base and the medicaments present in it, and the individual manufacturer's product.**

تکنو 2- د.بیش

6



### The use of suppositories in the world

- Rectal as well as urethral and vaginal delivery of drugs via suppositories makes excellent therapeutic sense, and their use can be traced as far back as in the writings of Hippocrates.
- In Japan, rectal dosage forms are more acceptable by the patient than other routes of administration.
- More than 7.5% of all prescriptions in France were formulations intended for rectal administration.

تکنو 62 د.بیش



- **Anglo-Saxon countries**, where **social convention preclude** greater use of rectal delivery (**generally do not prescribe suppositories**).
  - **Latin American and Mediterranean Europeans** use suppositories far more routinely.
- In summary the use of rectal suppositories is limited and are vary between nations.**

تکنو 2- د.بیش

9

## Types:

- 1- Rectal suppository: **32 mm** in length, **cylindrical**, have **one or both** end tapered.
  - a) **Adult** rectal supp. Weight **2- 3gm**
  - b) **Infant** rectal supp. **1gm**
- 2- Vaginal suppository: **pessaries, 5 gm**, usually oviform or cone shaped, weight from 3-5 gm
- 3- **Urethral suppository: bougies 4gm** and **10-15 cm** long **for male** and **6-7.5cm** long **for female.** , **pencil shaped.**

تکنو 2- د.بیش

10

### 3.character of action

#### 1)Local Action

- ❖ Rectal suppositories are most frequently employed to relieve constipation or the pain, irritation, itching, and inflammation associated with **hemorrhoids** or other anorectal conditions.
- ❖ Vaginal suppositories or **inserts** are employed mainly as contraceptives, antiseptics in feminine hygiene, and as specific agents to combat an invading pathogen.
- ❖ **Urethral** suppositories may be used as **antibacterial** and as a **local anesthetic** preparative to **urethral** examination.

11

تکنو 2- د.بیش

#### 2) Systemic Action

Administered rectally in the form of suppositories for systemic **effects include:**

- (a) For the **relief of nausea and vomiting** and as a **tranquilizer**
- (b) For **narcotic analgesia**
- (c) For the **relief of migraine syndrome**
- (d) **Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic.**

12

تکنو 2- د.بیش

### 3) advantages over oral therapy (rectal route for achieving systemic effects )

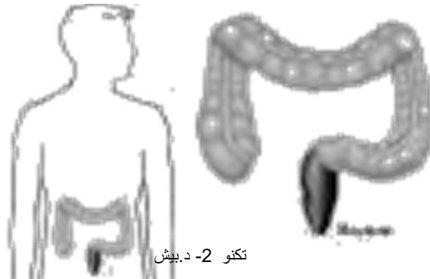
- (a) Drugs destroyed or inactivated by the **pH** or **enzymatic activity** of the stomach or intestines need not be exposed to these destructive environments;
- (b) Drugs **irritating to the stomach** may be given without causing such irritation;
- (c) Drugs **destroyed by portal circulation** may by pass the liver after rectal absorption (drugs enter the portal circulation after oral administration and absorption);

تکنو 2- د.بیش

13

(d) The route is convenient for administration of drugs to adult or pediatric patients who may be unable or unwilling to swallow medication;

(e) It is an effective route in the treatment of patients with vomiting episodes.



تکنو 2- د.بیش

14

Region of the GI tract	Physical characteristics					
	Length, cm	Internal diameter, cm	Volume, mL	Surface area, cm <sup>2</sup>	pH	Average residence time
Entire GI tract	530-870	3-9		$2 \times 10^6$	1.5-7	Up to 38 h
Mouth cavity	15-20	10		700		
Esophagus	20	2-4		200		
Stomach						
Fasted state	25	15	25-50		1.4-2.1	0.5-1.5 h
Fed state			1000-1600		2-5	2-6 h
Small intestine	370-630	3-5		$2.1-5.9 \times 10^6$ *	4.4-7.4	$3 \pm 1$ h
Duodenum	20-30	3-5		113,000-283,000*	4.9-6.4	3-10 min
Jejunum	150-260	3-5		270,000-750,000*	4.4-6.4	0.5-2 h
Ileum	200-350	3-5		360,000-1,050,000*	6.5-7.4	0.5-2.5 h
Large intestine	150	3-9		15,000	5.5-7.4	Up to 27 h
Caecum	7	7		500	5.5-7	
Colon	90-150	3-9		15,000	7.4	
Rectum	11-16	2.5		150	7	

\* In the small intestine there is an amplification factor of 600 times the mucosal cylinder, with the folds of Kerckring accounting for 3 times, the villi 10 times, and the microvilli 20 times. The ranges of surface area are based on the range of diameters and length of each segment. This is according to the American Gastroenterological Association Teaching Project: Unit VII-A, Physiology of intestinal water and electrolyte absorption.

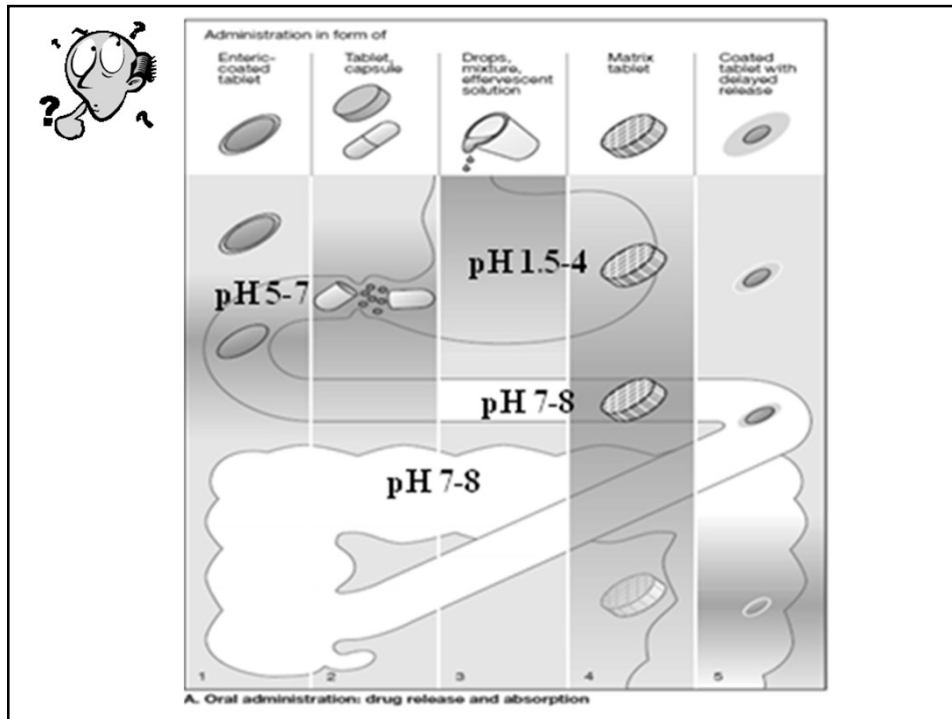
Site	Surface area	Fluid volume available for drug dissolution, pH	Relative enzyme activity
Intravenous	Capillary bed in target tissue	95 mL/minute (median cubital vein), 7.4	Moderate
Intramuscular	Capillary bed in muscle tissue	0.15-0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Subcutaneous	Capillary bed in subcutaneous tissue	0.15-0.2 mL/g tissue, pH 7.4	Moderate
Oral cavity	100-200 cm <sup>2</sup>	0.9-1.1 mL, pH 5.8-7.4	Moderate
Stomach	0.1-0.2 m <sup>2</sup>	118 mL, pH 1-3.5	High
Small intestine	100 m <sup>2</sup>	212 mL, pH 5.0-7.0	High
Large intestine	0.5-1 m <sup>2</sup>	187 mL, pH 6.4-7.0	Moderate
Rectum	200-400 cm <sup>2</sup>	2-3 mL, pH 7.0-7.4	Low
Nose	160 cm <sup>2</sup>	Airway surface liquid 0.7-7 $\mu$ L/cm <sup>2</sup> , pH 5.5-7.4	Moderate
Lungs	>70 m <sup>2</sup>	Airway surface liquid 0.7-7 $\mu$ L/cm <sup>2</sup> , alveolar surface liquid approx. 0.02 $\mu$ L/cm <sup>2</sup> , pH 6.6-6.9	Moderate
Skin	1.73 m <sup>2</sup>	Negligible (water is 10-20% of stratum corneum by weight), pH 4.2-5.6	Moderate
Vagina	65-107 cm <sup>2</sup>	1 mL/hour premenopausal	Moderate

16



Table A.1 Membrane and drug permeability characteristics by route				
Membrane	Paracellular resistance ( $\Omega \text{ cm}^2$ )	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Ophthalmic (cornea)	1012	$\leq 500$	Cyclosporin (1202.6)	1.0–2.0
Ophthalmic (RPE)	2000	$\leq 400$	Bevacizumab (149 000)	0–5.0
Nasal	261	$\leq 1000$	Salmon calcitonin (3432)	1.0–4.0
Pulmonary	266 (bronchial)	$< 500$	Insulin (5808) $< 76\ 000$	-1 to 4
Buccal	1803 (buccal)	$< 500$	Buprenorphine (467.6)	2–4
Small intestine	211–266	$\leq 500$	Cyclosporin (1202.6)	1–5
Rectal	406	$\leq 300$	Ergotamine (581.6)	0–5
		تکنو 2- د بیش		17

Membrane	Paracellular resistance ( $\Omega \text{ cm}^2$ )	Optimal transcellular MW (Da)	Largest commercial product (MW in Da)	Optimal log P
Blood–brain barrier	2000	$\leq 400$	Amphotericin B (924)	0–5
Intramuscular		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145–160 kDa	NA
Subcutaneous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145–160 kDa	NA
Intravenous		$< 67\ 000$	Immunoglobulins 145–160 kDa	NA
Skin	9703	$< 500$	Tacrolimus (822)	1.0–4.0
Transdermal	9703	$< 400$	Buprenorphine (467.6)	2.0–4.0
		تکنو 2- د بیش		18



## Rectal & Vaginal Route

### Advantages

- Can be used when oral route unsuitable
- Useful when drug causes GI irritation
- Can be used for local action

### Disadvantages

- Absorption irregular and unpredictable
- Less convenient than oral route
- Low patient acceptability

#### 4. Quality control of suppository

The shape and size of a suppository must be such that

- ❖ The medicaments and base mixed uniformly with certain hardness under condition of shipment and storage
- ❖ Capable of being easily inserted into the intended body orifice without causing undue distension.
- ❖ Once inserted, the base melts, softens, or dissolves, distributing the medicaments it carries to the tissues of the region. It must be retained for the appropriate period of time for local effects or quickly absorbed for systemic effects .

تکنو 2- د.بیش

21



TABLE 12.1 EXAMPLES OF RECTAL SUPPOSITORIES

SUPPOSITORY	COMMERCIAL PRODUCT	ACTIVE CONSTITUENT	TYPE OF EFFECT	CATEGORY AND COMMENTS
Bisacodyl	Dulcolax (Boehringer-Ingelheim)	10 mg	Local	Cathartic. Base: hydrogenated vegetable oil
Chlorpromazine	Thorazine (GlaxoSmith Kline)	100 mg	Systemic	Antiemetic; tranquilizer. Base: glycerin, glyceryl monopalmitate, glyceryl monostearate, hydrogenated fatty acids of coconut and palm kernel oils
Hydrocortisone	Anusol-HC (Salix)	25 mg	Local	Pruritus ani, inflamed hemorrhoids, other inflammatory conditions of the anorectum. Base: hydrogenated glycerides
Hydromorphone	Dilaudid (Abbott)	3 mg	Systemic	Analgesic. Base: cocoa butter with silicon dioxide
Indomethacin	Indocin	50 mg	Systemic	Anti-inflammatory: Base: polyethylene glycols
Mesalamine	Canasa (Axcan Scandipharm)	500 mg	Local	Anti-inflammatory. Base: hard fat
Oxymorphone	Numorphan (Endo)	5 mg	Systemic	Analgesic. Base: polyethylene glycols 1000 and 3350
Prochlorperazine	Compazine (SmithKline Beecham)	2.5, 5, 25 mg	Systemic	Antiemetic. Base: glycerin, monopalmitate, glyceryl monostearate, hydrogenated fatty acids of coconut and palm kernel oils
Promethazine HCl	Phenergan (Wyeth)	12.5, 25 mg	Systemic	Antihistamine, antiemetic, sedative: used to manage allergic conditions; preoperative or postoperative sedation or nausea and vomiting; motion sickness. Base: cocoa butter, white wax

H الفينوتيازين :  
ربع المقدار المقدم فموياً نفس التوافر الحيوي

## II Ingredients of suppositories

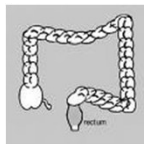
- ❖ Contains drug, base and other adjuvant ,which the affecting factors for preparation are the physicochemical nature of the drug, the nature of the suppository *vehicle* and its capacity to release the drug and clinical desired effects from administration
- ❖ Drug
- ❖ Properties as the relative solubility of the drug in lipid and in water , the particle size of a dispersed drug (50-100 μ ).

تكنو 2- د.بیش

24

## Factor affecting drug absorption form rectal suppository:

### 1) Physiologic Factor:



The human rectum is approximately **15-20 cm in the length**, when **empty** of fecal material; **it contains 2-3 ml of inert mucous fluid**. In resting state, the rectum is **non motile**. There is **no villa or microvillus** on rectal mucosa. **Physiological factors include:**

تکنو 2- د.بیش

25

### A) Colonic Content:

When systemic effect are desired from suppository greater absorption may be expected from a rectum that is void than that with fecal matter. An evacuation enema maybe administered before insertion of a suppository.

**Diarrhea, colonic obstruction and tissue dehydration influence the rate & degree of drug absorption from rectum.**

تکنو 2- د.بیش

26

**B) Circulation:**

Drugs absorbed rectally **partially** by pass portal circulation, thereby enabling drug destroyed in liver to exert systemic effect. Depending on the height at which absorption occurs at rectum, **the drug passes into inferior, middle or superior hemorrhoid veins.**

The inferior is nearest to the anus, the upper hemorrhoid vein → portal circulation .thus it is advisable to keep supp in the lower part of rectum. **50% -70% of drug administered rectally, reported to go directly into general circulation.**

تکنو 2- د.بیش

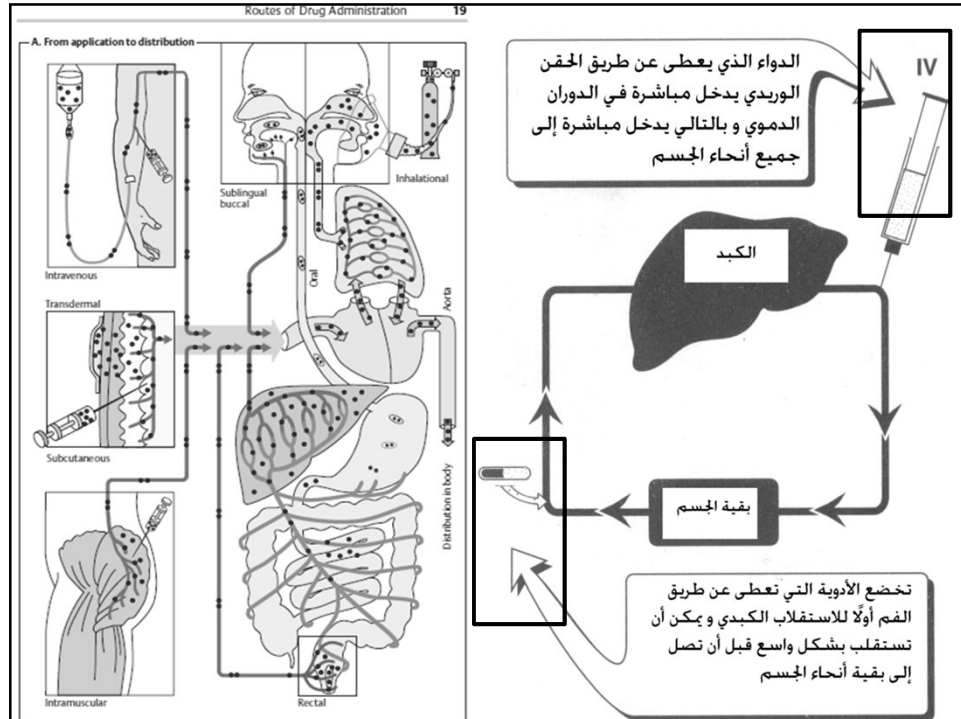
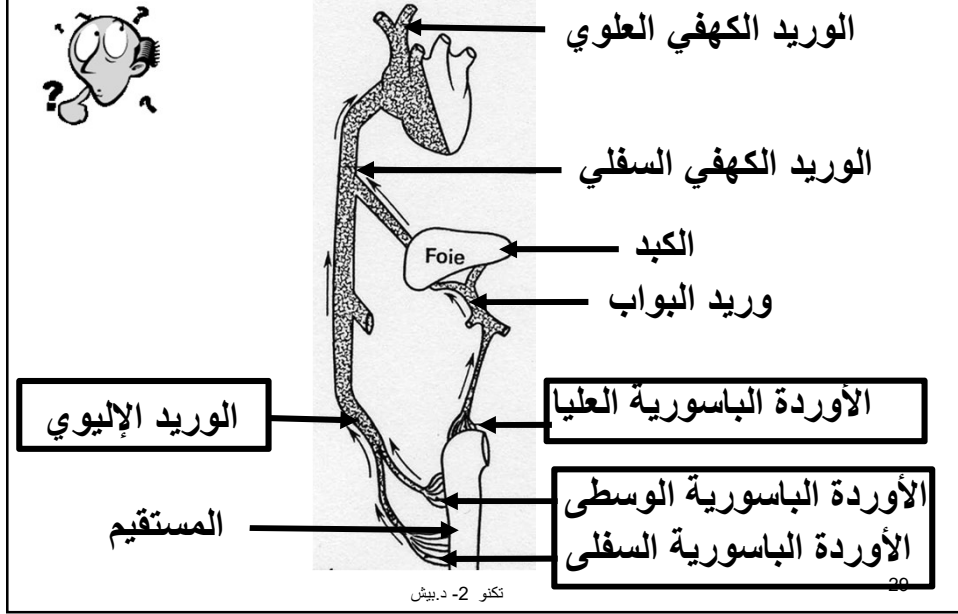
27

Anatomic area	Function	Affect on drug absorption
Rectum	The rectum is about 15cm long, ending at the anus. In the absence of fecal material, the rectum has a small amount of fluid, (about 2m) with a pH about 7. The rectum is perfused by the superior, middle, and inferior hemorrhoidal veins. The inferior hemorrhoidal vein (closest to the anal sphincter) and the middle hemorrhoidal vein feed into the vena cava and back to the heart. The superior hemorrhoidal vein joins the mesenteric circulation, which feeds into the hepatic portal vein and then to the liver	Drug absorption may be variable depending upon the placement of the suppository or drug solution within the rectum. A portion of the drug dose may be absorbed via the lower hemorrhoidal veins, from which the drug feeds directly into the systemic circulation; some drug may be absorbed via the superior hemorrhoidal veins, which feeds into the mesenteric veins to the hepatic portal vein to the liver, and metabolized prior to systemic absorption

تکنو 2- د.بیش

28

• تجدر الإشارة إلى وجود ثلاث أوردة دموية تزود المستقيم، اثنان منهم تذهب إلى الدورة القلب بشكل مباشر والثالث يمر عبر الكبد.



### C) pH and lack of buffering capacity of the rectal fluid :

Rectal fluids are neutral (**pH 7-7,5**), have **no** effective **buffer capacity**. The barrier separating colon lumen from the blood is preferentially **permeable to the unionized** forms of drugs, thus absorption of drug would be enhanced by **change in pH** of the rectal mucosa to one that increase the proportion of **unionized drugs**.

تكنو 2- د.بیش

31



بهاء (4-3.6)	بهاء (7-6.8)	
%42	%12	حمض الصفصاف +
%37	%36	الفينول -
%9	%20	كينين +
%32	%44	أنيلين -

تكنو 2- د.بیش

32





تکنو 2- د.بیش

33

## 2) Physiochemical characteristics of the drug:

### A) Lipid water solubility of a drug (partition coefficient):

- The lipid water partition coefficient of a drug is important in selecting the suppository base and in **anticipating** drug release from that base
- **lipophilic drug**, in other word, distributed in a **fatty** suppository base has **fewer tendencies to escape to the surrounding queues fluids**

تکنو 2- د.بیش

34

## 2) Physiochemical characteristics of the drug:

الدواء في السواغ  $\Leftarrow$  الدواء في سائل المستقيم  $\Leftarrow$  امتصاص الدواء عبر مخاطية المستقيم

1- انحلالية المادة الفعالة :  $\Uparrow$  الدسم -  $\Downarrow$  الانتشار

2- عامل توزع المادة الفعالة بين السواغ الدسم وسائل المستقيم :  
المواد الفعالة المعلقة في الدسم والمنحلة في الماء تتحرر  $\Uparrow$  من السواغ الدسم.

مثال: الأمينوفيلين شديد الانحلال في الماء لا يحتجز إلا قليلاً في السواغ الدسم بينما الباراسيتامول قليل الانحلال في الماء وشديد الانحلال في الدسم فيمسك به من قبل السواغ الدسم المصهور داخل المستقيم.

تكنو 2- د.بيش

35

## 2) Physiochemical characteristics of the drug:

3- أبعاد أجزاء المادة الفعالة :

الأجزاء الصغيرة جداً (أقل من  $50 \mu$ ) يمكن أن تحدث ازدياد في لزوجة الكتلة المصهورة ما يؤدي إلى تبطيء مختلف مراحل الانتقال المؤدية للامتصاص.

الأسبيرين:  $50-100 \mu$  أفضل امتصاصاً من  $300-400 \mu$

تكنو 2- د.بيش

36

Table 2.3 Particle sizes in commercially manufactured dosage forms		
Dosage form	Drug particle size range (µm)	
Ophthalmic suspensions	≤10	
Oral suspensions	10-50	
Parenteral suspensions	0.5-25	
Parenteral dispersions for intravenous use (emulsions, liposomes, nanoparticles) USP	0.1-0.5	
Aerosols for the lung	1-5	
Tablets and capsules, immediate release	≤50	
Topical aerosols	50-100	
Topical emulsions	≤50	
Topical suspensions	2-50 ميكرون	37

4-تركيز المادة الفعالة في سائل المستقيم :  
 كلما كان تركيز المادة الفعالة في سائل المستقيم أكبر كان الامتصاص أسرع.  
 ويمكن حساب الكمية الكلية الممتصة للمادة الفعالة المنحلة بدء من التحميلة  
 بالاستعانة بمعادلة Higuchi

$$Q = 2C_0 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}$$

Q كمية المادة الفعالة الممتصة من قبل واحدة السطح غ/سم<sup>2</sup>  
 D عامل انتشار المادة الفعالة  
 T الزمن بعد تقديم التحميلة  
 C<sub>0</sub> تركيز المادة الفعالة المنحلة في السواغ  
 أما إذا كانت المادة معلقة في السواغ فان المعادلة تكون بالشكل التالي :

$$Q = \sqrt{2C_0 C_s D_t}$$

C<sub>0</sub> تركيز المادة الفعالة المعلقة في السواغ  
 C<sub>s</sub> انحلالية المادة الفعالة في السواغ  
 وهي ضئيلة أمام C<sub>0</sub>  
 D ثابتة انتشار المادة الفعالة  
 T الزمن بعد تقديم التحميلة

تكنو 2- د. بيش

38



تکنو 2- د.بیش

39

**Q22** In the case of suppositories, which of the following statements is true?

- A  suppositories are semisolid dosage forms, intended for insertion into body orifices, where they melt, soften or dissolve
- B  suppositories may exert local action to relieve constipation or the pain, irritation and inflammation associated with haemorrhoids and anorectal conditions
- C  suppository bases such as theobroma oil and macrogols do not influence the release of the drug incorporated into the base
- D  glycerin suppositories do not promote laxation, as they do not have a dehydrating effect on the mucous membranes
- E  suppositories may not exert systemic action, since the mucous membranes of the rectum do not permit the absorption of drugs

تکنو 2- د.بیش

40

**Q23** A limitation in using suppositories, compared with orally administered drugs, is that drugs:

- A  that are destroyed by pH or the enzymatic activity of the stomach may be administered in this way
- B  bypass the liver after rectal absorption
- C  administered rectally are used in the treatment of patients with vomiting episodes
- D  may be administered to adult or paediatric patients who are unable to swallow
- E  may be slowly or incompletely absorbed, with inter- and intra-subject variations reported

تکنو 2- د.بیش

41

**Q27** An ideal suppository base:

- 1  melts at room temperature and dissolves or disperses in body fluids
  - 2  retains its shape on handling and is stable at body temperature
  - 3  is non-toxic and non-irritant to the mucous membranes of the rectum
- A  1, 2 and 3
  - B  1 and 2
  - C  2 and 3
  - D  3
  - E  1 and 3

تکنو 2- د.بیش

42

### **3) Physiochemical Characteristics of the Base and Adjuvant:**

أ- تأثير قدرة السواغ الحالة للمادة الفعالة:

تزداد سرعة تحرر الدواء من السواغ كلما كان الدواء قليل الانحلال في هذا السواغ.

**مثال 1: حمض الصفصاف** المحب للدسم ينتشر بسرعة أقل بدءاً من سواغات دسمة (قابل للانحلال فيها) من سرعة انتشاره من السواغات المنحلة في الماء (غير قابل للانحلال فيها).

**مثال 2: الأملاح الصودية للباربيطوريات** تتحرر بسرعة أكبر من سواغ دسم كزبدة الكاكاو (غير منحلة فيه) من سرعة تحررها من سواغ بولي إيثيلين غليكول (منحلة فيه).

تكنو 2- ديبش

### **Rate of drug release from different suppository bases**

<b>Drug vs. base characteristics</b>	<b>Approximate drug release rate from dosage form</b>
<b>Oil-soluble drug with oily base</b>	Slow release – <b>poor escaping tendency</b>
<b>Water-soluble drug with oily base</b>	<b>Rapid release</b>
<b>Oil-soluble drug with water miscible base</b>	<b>Moderate release rate</b>
<b>Water-miscible drug with water miscible base</b>	<b>Moderate release</b>

تكنو 2- ديبش

44

### **3) Physiochemical Characteristics of the Base and Adjuvant: (تابع)**

ب- تأثير مواصفات انصهار السواغات :

نميز نقاط الانصهار التالية للسواغات الدسمة:

1- نقطة الانصهار السائل وهي درجة الحرارة التي ينساب فيها السواغ الموضوع ضمن أنبوب شعري.

2- نقطة الانصهار الواضح الشفاف وهي درجة الحرارة التي يكون فيها السواغ الدسم مصهور تماماً بحيث يصبح شفاف.

3- ويطلق تعبير فاصل الانصهار على الفرق بين نقطة الانصهار السائل ونقطة الانصهار الواضح الشفاف.

تكنو 2- د.بيش

45

### **3) Physiochemical Characteristics of the Base and Adjuvant: (تابع)**

ج- تأثير قرينة هيدروكسيل السواغات:

تعرف قرينة الهيدروكسيل بأنها عدد ميلغرامات هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH) اللازمة لتعديل حمض الخل المتحد في شروط محددة بمقدار 1 غ سواغ

\* زيادة نسبة زمر الهيدروكسيل الحرة داخل السواغ تؤدي إلى تبطيء انتشار المواد المنحلة في الماء مثل كلوريدات البروكائين بينما هي ضعيفة التأثير على انتشار المواد الفعالة المنحلة في الدسم مثل البييراميدون.

- يفضل أن تكون قرينة هيدروكسيل السواغات الدسمة المستخدمة في تحاميل تحوي مواد ذات تأثير عام وسريع أخفض ما يمكن .

تكنو 2- د.بيش

46

### 3) Physiochemical Characteristics of the Base and Adjuvant: (تابع)

- د- تأثير العوامل الفعالة سطحياً:
- زيادة الـ HLB – زيادة الانتشار
  - العوامل متساوية HLB تكون مختلفة التأثير (توين – مرج - برج)
  - تراكيز منخفضة HLB – انتشار أفضل من زبدة الكاكاو

تكنو 2- د.بيش

47

#### مشتقات عديد اكسي اتيلين

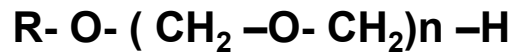
□ استرات عديد اكسي اتيلين مع PEG مع الحموض الدسمة ( تسمى

تجارياً ميرج® Merj)



حيث R = جذر حمض دسم مشبع او غير مشبع ( مؤلف من 12-18 فحماً)

□ اتيرات بولي اكسي اتيلين مع الاغوال الدسمة ( تسمى تجارياً Brij®)



حيث R = جذر غول دسم ( مؤلف من 12-18 فحماً)

48

تكنو 2- د.بيش



اتيرات الأغوال الدسمة مع <i>Polyoxyethylene</i>		استرات الأحماض الدسمة مع <i>Polyoxyethylene</i>	
<i>POE = 4</i> Lauryl ether (Brij 30)	9.7	<i>POE = 8</i>	
<i>POE = 23</i> Lauryl ether (Brij 35)	16.9	Polyoxyethylene monostearae (Myrj 45)	11.1
<i>POE = 2</i> Cetyl ether (Brij 52)	5.3	<i>POE = 40</i>	
<i>POE = 10</i> Cetyl ether (Brij 56)	12.9	Polyoxyethylene monostearae (Myrj 52)	16.9
<i>POE = 20</i> Cetyl ether (Brij 58)	15.7	<i>POE = 53</i>	
<i>POE = 2</i> Stearyl ether (Brij 72)	4.9	Polyoxyethylene monostearae (Myrj 53)	17.9
<i>POE = 10</i> Stearyl ether (Brij 76)	12.4		
<i>POE = 20</i> Stearyl ether (Brij 78)	15.3		
<i>POE = 100</i> Stearyl ether (Brij 700)			
<i>POE = 2</i> Oleyl ether (Brij 92)	4.9		
<i>POE = 10</i> Oleyl ether (Brij 96)	12.4		
<i>POE = 20</i> Oleyl ether (Brij 98)	15.3		

تكنو 2- د.بيش 49

## المعايير الوصفية لسواغات التحاميل

- 1- أن ينصهر السواغ في درجة حرارة الجسم و أن ينحل أو يتبعثر في مفرزات المستقيم.
  - 2- أن يكون خاملا فيزيولوجيا الا اذا كان مخصصا لتحضير التحاميل المليئة.
  - 3- خالي السمية لا يخرش المستقيم ناعم الملمس.
  - 4- يحافظ على قوامه في درجات حرارة حفظه الاعتيادية.
  - 5- يبقى ثابتا طوال مدة حفظه.
  - 6- يبقى ثابتا لدى تسخينه لدرجة حرارة أعلى من درجة حرارة انصهاره.
  - 7- قابل للتقوالب.
  - 8- يتوافق مع المواد الدوائية المضافة اليه.
  - 9- يؤمن توزيعا متجانسا لكمية المادة الدوائية الموصوفة.
  - 10- قادر في بعض الحالات على امتصاص المحاليل المائية للمواد الدوائية.
  - 11- في حال تحاميل ذات تأثير علاجي عام على السواغ أن يحرر سريعا المادة الفعالة و بشكل تام لضمان الامتصاص الجيد للمادة الدوائية.
  - 12- في حال تحاميل ذات تأثير علاجي موضعي على السواغ أن يحرر الدواء ببطء.
- تكنو 2- د.بيش 50

## 4 -Specifications for Suppository Bases:

### 1- نقطة التصلب:

➤ انتقال السواغ من الحالة السائلة إلى حالة التماسك  
تحضير التحاميل بطريقة الصب الحار حيث يجب أن تتصلب  
السواغات بأسرع ما يمكن وذلك :



➤ لتجنب ترسب المواد الفعالة العالقة  
➤ لزيادة الطاقة الانتاجية بالتعبئة الآلية

- السواغ المثالي : نقطة انصهاره وتصلبه أقل من 3.5 م  
- تتأثر نقطة تصلب السواغ بعوامل منها تعدد الشكل وإدخال مواد  
مضافة أو مواد دوائية (الفينولات- الزيوت العطرية).

تكنو 2- د.بيش

51

**Table 1** Suppository bases

Vehicle	Melting range (°C)	Solidification point (°C)
<b>Fatty bases</b>		
Witepsol	32–44	27–38
Cocoa butter	30–35	24
Hard butters	36–45	32–40
Estarinum	29–50	26–40
Suppocire	35–45	30–37
Agrasup A;H	35–40	—
<b>Water soluble</b>		
Myrj 51	39–42	39
PEG <sup>a</sup>	38–49	38–42
Tween 61	35–49	—

<sup>a</sup>Polyethylene glycol.

## 4 -Specifications for Suppository Bases:

### 2- تعدد الشكل البلوري (Polymorphism):

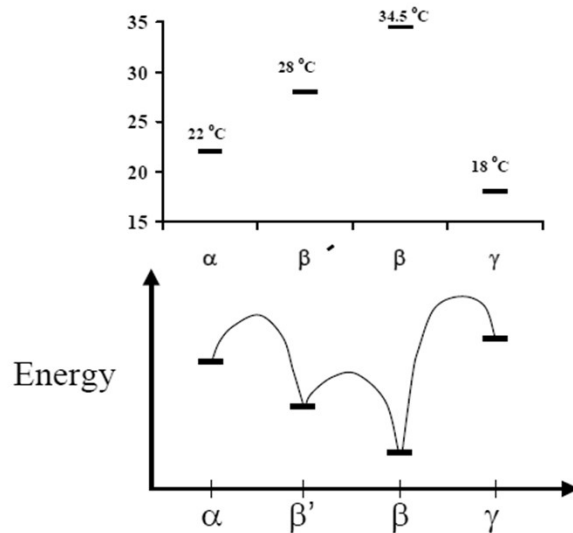
يمكن لزبدة الكاكاو أن تتبلور وفق أربعة أشكال: بلورات  $\beta$  الثابتة - بلورات  $\beta'$  - بلورات  $\alpha$  - بلورات  $\gamma$  و حين تسخن زبدة الكاكاو لدرجة أعلى من  $36^\circ\text{C}$  م يتحول الشكل الثابت  $\beta$  إلى مزيج لأشكال غير ثابتة  $\alpha$  و  $\beta'$  تتصلب في درجات ما بين  $16-19^\circ\text{C}$  م وتنصهر في درجات تتراوح ما بين  $22-26.5^\circ\text{C}$  م حيث يؤدي انخفاض نقاط التصلب والانصهار إلى إطالة لزمن تماسك السواغ (من 7 إلى 30 دقيقة) وإن هذه الأشكال تختفي خلال (1-4 أيام).

للحد من الظاهرة يتم :

- تجنب التسخين أو  $10-33\%$  دون صهر أو سواغات نصف صناعية.

تكنو 2- د.بش

## Polymorphic Properties



**Cacao butter exhibited polymorphism (exist in different crystalline forms). Cacao butter is thought to exist in 4 crystalline states:**

- 1)  $\alpha$  - crystal - melt at 22°C - unstable
- 2)  $\gamma$  - crystal - melt at 18°C - unstable
- 3)  $\beta'$  - crystal - melt at 27°C - unstable
- 4)  $\beta$  - stable crystal - melt at 34-36°C - **Stable**

تکنو 2- د.بیش

55

Various forms of cacao butter **depend on:**

- 1- Degree of heating.
- 2- Cooling process.
- 3- Conditions during this process.



The **re-conversion** to the **stable B-** form takes form **one to four days** depending on the **storage temperature**, the **higher** the temperature the **faster** the change.

تکنو 2- د.بیش

56

## 4 -Specifications for Suppository Bases:



### 2- تعدد الشكل البلوري (Polymorphism) (تابع)

ملاحظة: يؤدي إدخال العطور وهيدرات الكلورال والخلاصات المائية إلى تخفيض نقاط انصهار وتصلب التحاميل وتعالج هذه المشكلة بإدخال مواد ترفع نقطة الانصهار والتصلب :

- كشمع النحل
- أبيض البال
- البارافين الصلب
- باستخدام سواغات نصف صناعية ذات نقاط انصهار مرتفعة.

تكنو 2- د.بيش

57

## 4 -Specifications for Suppository Bases:

### 3- اللزوجة وخصائص الانسيابية:

➤ ينجم عنها توزع غير متكافئ للمادة في التحاميل حين يحصل الترسيب في مرحلة ما قبل الصب أو تراكم كمية من المادة في أسفل تجويف القالب

➤ يجب للسواغ المثالي القادر على تجنب هذه الظاهرة أن يتمتع بخاصة التكتوتروبي بإضافة :

- مونو ستترات الألمنيوم
- الغليسول
- الايروزيل
- البنتونيت.



تكنو 2- د.بيش

58

#### 4 -Specifications for Suppository Bases:

##### 4- قابلية التاكسد:

- يحدث ظاهرة الزنخ لتظهر كمية الأوكسجين وتثبت معطية فوق الأوكسيد
- وهي ذات تأثير مخرش لغشاء المستقيم ومخرب لبعض المواد الدوائية.
- تعرف قرينة اليود بمقدار اليود الذي يثبت 100 غ من المادة الدسمة مقدراً بالغرام.
- القدرة المؤكسدة للسواغات فتعرف من خلال قرينة البيروكسيد وهي مقدار الأوكسجين المثبت على غرام واحد من المادة الدسمة بشكل فوق أكاسيد مقدراً بالميكروغرام وتتعين بأكسدة يود البوتاسيوم في وسط حمضي بتأثير أوكسجين فوق الأوكسيد حيث يتحرر اليود ويعاير بتحت الكبريتيت.

تكنو 2- د. بيش

59

#### 4 -Specifications for Suppository Bases:

##### 5- القدرة على امتصاص الماء :

- لدى إضافة محاليل مائية للمواد الدوائية إلى سواغات التحاميل الدسمة حيث ترتبط بقدرة السواغات على امتصاص الماء
- تعرف قرينة الماء بعدد الميلترات من الماء المستحلبة في 100 غ من المادة الدسمة وعادة لا تؤخذ كامل قرينة الماء في تحديد كمية الماء الممكن امتصاصها
- يمكن زيادة قرينة ماء زبدة الكاكاو بإضافة عوامل استحلابية م/ز مثل لانولين - كوليسترول - مونوسترات الغليسرول - غول سيتيلي.



تكنو 2- د. بيش

60

#### 4 -Specifications for Suppository Bases:

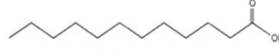
##### 6- القدرة على التقلص:

➤ لتسهيل نزعها من القوالب بعد صب السواغات على الساخن كما يلزم ألا تتقلص السواغات بشدة وإلا ستظهر شقوق وتصدعات على سطح التحميلة.

➤ السواغات نصف الصناعية والتي احتوائها على حمض الغار يلعب دوراً أساسياً في تقلصها

➤ ضعيفة التقلص : تزلق القوالب بزيت البارافين

##### Lauric Acid



$C_{12}H_{24}O_2$  200.32

Density

0.883 g/cm<sup>3</sup> at 20°C;

0.8679 g/cm<sup>3</sup> at 50°C.

61

#### 4 -Specifications for Suppository Bases:

##### 7- المظهر الخارجي:

➤ ظاهرة التزهر : هجرة بعض البلورات غير الثابتة الناجمة عن انخفاض نقطة انصهار السواغ بسبب التسخين الزائد لزبدة الكاكاو نحو السطح

➤ المظهر الدبق : وجود كمية كبيرة من استرات لحموض دسمة منخفضة الوزن الجزيئي (غليسيريدات حمض الكابرونيك C6 - الكابريليك C8 - الكابريك C10 ) والتي يمكن أن تبدي لدى إماهتها في المستقيم حدوث تخريشات معوية



تكنو 2- د.بيش

62

#### 4 -Specifications for Suppository Bases:

##### 8- القوام :

➤ يجب أن تقاوم التحاميل فعل الرض والهز خلال عملية التوضيب والشحن ويتم تحديد قوام سواغات التحاميل بقياس قساوة التحاميل المحضرة في الدرجة 25 ° م

➤ يجب أن لا تقل قساوة التحاميل عن 1.8-2 كغ

تكنو 2- د.بيش

63



تكنو 2- د.بيش

64