

# Suppositories and Pessaries



هي مستحضرات دوائية صلبة تحتوي على مادة فعالة، وتُصمم للإدخال في المستقيم. بعد الإدخال، تبدأ بالانصهار أو الذوبان أو التشتت داخل المستقيم، ثم تُعطي تأثيراً دوائياً. هذا التأثير قد يكون موضعياً مثل علاج البواسير أو الالتهاب الموضعي، أو جهازياً Systemic عندما يمتص الدواء إلى الدم ويؤثر على الحسد كاملاً

# Definitions

- **Suppositories:** Solid medicated preparations designed for insertion into rectum where they melt, dissolve or disperse and exert a local , or a systemic effect.

هي مستحضرات صلبة تُدخل داخل المهبل، وتذوب أو تنصهر هناك لإعطاء تأثير موضعي أو جهازي. غالباً تُستخدم موضعياً لعلاج الالتهابات الفطرية أو البكتيرية أو لإعطاء هرمونات مثل البروجستيرون

- **Pessaries:** Solid medicated preparations designed for insertion into vagina where they melt or dissolve and exert a local or a systemic effect.

- **Urethral suppositories:** Are slender, pencil-shaped suppositories intended for insertion into the male or female urethra

↓  
جرعة البولي

هي تحاميل رفيعة جداً تشبه القلم، تُستخدم للإدخال في الإحليل عند الذكور أو الإناث. هذا النوع أقل شيوعاً من التحاميل الشرجية والمهبلية

# Rectal Suppositories

## Reasons for using rectal route

### ➤ The patient is unable to use the oral route:

- Nausea and vomiting → بسبب انه الدواء لا يمكن ان يبقى فيه صحافيه مني المعده حتى يمتص
- Unconscious → ويحدث ذلك بسبب خطر الافتنان
- Some categories of patients (very young, very old, mentally disturbed) ← اضطرابات عقلية  
ويمكن ان يكون مبعث عليهم بلع الاقراص والكبسولات

### ➤ The drug is less suitable for oral administration as in case of:

- Drugs causing gastrointestinal side effects
- Drugs unstable at the pH of GIT
- Drugs susceptible to first pass metabolism → first-pass تحدث في الكبد ويمكن تقلل فعاليه الدواء
- Drugs with unacceptable taste

لها طعم غير مقبول

\* لا نقصد ان الشرجي افضل من الفموي ، لكنه مفيد عندما يكون الفموي غير مناسب

# Rectal Route

## ➤ Disadvantage of this route:

أول عيب أن الامتصاص قد يتوقف أو يقل إذا حدثت عملية تبرز بعد إدخال التحميلة. كذلك مساحة سطح المستقيم صغيرة جداً مقارنة بالأمعاء الدقيقة، حيث تذكر الشريحة أن مساحة سطح مخاطية المستقيم تساوي تقريباً  $1/10000$  من مساحة سطح الأمعاء الدقيقة، لذلك يكون الامتصاص أبطأ وأقل شمولاً مقارنة بالطريق الفموي

- Absorption may be interrupted by defecation
- Has small surface area for passive absorption (Drug absorption is less extensive and slower than after oral administration: SA of rectal mucosa is  $1/10,000$  the SA of small intestine)
- Small rectal fluid content may cause problems with drug dissolution and absorption
- Inconvenient
- Rectal absorption of most drugs frequently is erratic and unpredictable
- Some suppositories “leak” or are expelled after insertion
- Problems with large scale production and the achievement of a suitable shelf -life.
- Rectal administration should not be the route of first choice.

أيضاً كمية السوائل داخل المستقيم قليلة، وهذا قد يسبب مشكلة في ذوبان الدواء، خاصة إذا كان الدواء يحتاج إلى وسط مائي ليذوب قبل الامتصاص. من العيوب كذلك أن استعمال التحاميل قد يكون غير مريح أو غير مقبول لبعض المرضى

الطريق الشرجي مفيد في حالات معينة، لكنه لا يجب أن يكون الطريق الأول إلا إذا وُجد سبب واضح لاستخدامه

من النقاط المهمة أيضاً أن امتصاص أغلب الأدوية من المستقيم يكون غير منتظم وغير متوقع Erratic and unpredictable. كما أن بعض التحاميل قد تتسرب أو تُطرد بعد الإدخال. وتوجد مشاكل تصنيعية متعلقة بالإنتاج على نطاق واسع وتحقيق مدة صلاحية مناسبة

# Rectal Route

هذا الشكل صمم لتسهيل الادخال وتقليل المقاومة

- Most commercially prepared rectal are torpedo-shaped

- 20 mm in length and weigh about 2 gm

عند البالغين

- Infant rectal suppositories are half the size of adult suppositories

لأن حجم المستقيم عند الطفل ابيض، والجرعات اقل

- The maximum amount of solid material that can be incorporated into a suppository is about 30% of the blank weight

- Thus, doses greater than 500 mg cannot be delivered with rectal suppositories but can be administered easily with vaginal suppositories

لأنه حجمها الجرمي تحايل rectal

تحايل الاطفال نصف حجم تحايل البالغين

# Rectal Route

- The factors that affect rectal absorption of a drug may be divided into two main groups:

هي العوامل المتعلقة بجسم المريض وبيئته الشرجية  
مثل وجود براز ، كمية السوائل ، PH ، الدورة الدموية

1. *Physiologic factors* and

2. *Physicochemical factors* of the drug and the base.

هي العوامل المتعلقة بالدواء نفسه وبالقاعدته المستقرة  
مثل ذوبانية الدواء في الدهون والماء ، حجم الجسيمات و طبيعته القاعدية  
وصل تذوب او تنفجر او تطلق الدواء بيسر.

# Physiologic factors affecting drug absorption from rectal suppositories

تذكر أن المستقيم عندما يكون فارغاً يحتوي فقط على حوالي 2 إلى 3 mL من سائل مخاطي خامل. هذه الكمية القليلة من السوائل قد تكون غير كافية لإذابة بعض الأدوية، خصوصاً الأدوية قليلة الذوبان في الماء

- When empty, the rectum contains only 2 to 3 mL of inert mucous fluid.

كما أن المستقيم في حالة الراحة ليس كثير الحركة، ولا يحتوي على زغابات أو زغيبات دقيقة مثل الأمعاء الدقيقة. هذا يفسر لماذا الامتصاص من المستقيم أقل كفاءة من الامتصاص من الأمعاء

- In the resting state, the rectum is not motile; there are no villi or microvilli on the rectal mucosa.

منطقة تحت المخاطية في جدار المستقيم غنية بالأوعية الدموية واللمفاوية، وهذا يسمح بامتصاص بعض الأدوية إلى الدورة الدموية

- However, there is abundant vascularization of the submucosal region of the rectum wall with blood and lymphatic vessels.

- Among the physiologic factors that affect drug absorption from the rectum are the colonic contents, circulation route, and the pH and lack of buffering capacity of the rectal fluids.

أهم العوامل الفسيولوجية هي: محتويات القولون، طريق الدوران الدموي، و pH سوائل المستقيم مع ضعف القدرة التنظيمية Buffering capacity

# Physiologic factors affecting drug absorption from rectal suppositories

## Colonic Content

عامل Colonic content أي محتوى القولون أو المستقيم.  
الامتصاص يكون أفضل عندما يكون المستقيم فارغاً، لأن وجود  
البراز قد يمنع تلامس التحميلة مع الغشاء المخاطي، وقد يعيق  
ذوبان الدواء وانتشاره

- Greater absorption may be expected from a void rectum than from one that is distended with fecal matter.

## Circulation Route

الأوردة الباسورية السفلية المحيطة بالقولون تستقبل  
الدواء الممتص وتدخله إلى الدورة الدموية العامة مع إمكانية تجاوز الكبد  
هذه نقطة مهمة. First-pass metabolism جزئياً، مما يساعد على تقليل  
جداً، لأن بعض الأدوية تُفقد نسبة كبيرة من فعاليتها عند مرورها الأول بالكبد  
بعد الامتصاص الفموي

- The lower hemorrhoidal veins surrounding the colon receive the absorbed drug and initiate its circulation throughout the body, bypassing the liver (avoid first pass metabolism).

أما بالنسبة إلى pH and lack of buffering capacity، فإن سوائل المستقيم غالباً قريبة من التعادل وليس لها قدرة تنظيمية فعالة. لذلك الشكل الكيميائي الذي يُعطى به الدواء غالباً لا يتغير كثيراً بفعل البيئة الموضعية.

الملاحظة العلمية هنا أن ضعف القدرة التنظيمية قد يكون ميزة أو عيباً؛ فهو يحافظ على شكل الدواء، لكنه لا يساعد على تعديل pH لتحسين الذوبان

## pH and lack of buffering capacity of the rectal fluids

- Because rectal fluids are essentially neutral in pH and have no effective buffer capacity, the form in which the drug is administered will not generally be chemically changed by the environment.

# Physicochemical factors affecting drug absorption from rectal suppositories

بالنسبة للدواء، أهم عاملين هما:

## ➤ Drug related factors:

Lipid–Water solubility:

أي توازن ذوبان الدواء بين الدهون والماء. إذا كان الدواء شديد الذوبان في القاعدة الدهنية، فقد يبقى داخل القاعدة ولا يتحرر بسهولة. وإذا كان مناسب الذوبان في سوائل الجسم، يمكن أن ينتقل من القاعدة إلى السوائل ثم يمتص.

Particle size:

حجم جسيمات الدواء مهم جداً، لأن الجسيمات الصغيرة تمتلك مساحة سطح أكبر، فتذوب أو تتشتت أسرع، مما يحسن التحلل والامتصاص.

## 1. Lipid–Water Solubility

## 2. Particle Size

## ➤ Base related factors:

أما القاعدة، فيهمنا هل تنصهر عند حرارة الجسم، أو تلين، أو تذوب في سوائل الجسم. كما أن طبيعتها hydrophilic أو hydrophobic تؤثر على تحرير الدواء. وتذكر الصفحة أن الخطوة المحددة للسرعة غالباً هي خروج الدواء من القاعدة وانتشاره في تجويف المستقيم

## Nature of the Base:

-Physicochemical factors of the base include its ability to melt, soften, or dissolve at body temperature, its ability to release the drug substance, and its hydrophilic or hydrophobic character.

-The rate limiting step is the drug partitioning and diffusing out of the base material in rectal lumen.

# Formulation of suppositories

## Suppositories are composed of:

1. A suppository base
2. Active ingredient
3. Additives

### Suppository base — القاعدة:

وهي المادة الحاملة التي تعطي التحميلة شكلها وصلابتها، وتذوب أو تنصهر لتطلق الدواء.

### Active ingredient — المادة الفعالة:

وهي الدواء المسؤول عن التأثير العلاجي.

### Additives — المواد المضافة:

قد تشمل مواد حافظة، مواد محسنة للقوام، مضادات أكسدة، مواد مزلفة، أو مواد تساعد على التوزيع المتجانس

# Suppository bases

- In suppositories and pessaries, the drug is incorporated into an inert vehicle. The vehicle is known as the base. Such bases should have some desirable criteria as:

- ✓ Melt at, or just below body temperature or dissolve in body fluids.

يجب أن تنصهر عند درجة حرارة الجسم أو أقل قليلاً، أو تذوب في سوائل الجسم. فإذا كانت لا تنصهر ولا تذوب، لن يتحرر الدواء بالشكل المطلوب

- ✓ Solidify quickly after melting.

- ✓ Be easily moulded and removed from the mould.

- ✓ Be chemically stable even when molten.

- ✓ Release the active ingredient readily.

كما يجب أن تتصلب بسرعة بعد صبها في القالب، لأن البطء في التصلب قد يؤدي إلى ترسب المادة الفعالة وعدم تجانس الجرعة. ويجب أن تكون سهلة الصب والتشكيل والإزالة من القالب

- ✓ Be easy to handle.

- ✓ Be bland, i.e. non-toxic and non-irritant.

من الشروط المهمة أيضاً أن تكون مستقرة كيميائياً حتى عند التسخين، وأن تطلق المادة الفعالة بسهولة، وأن تكون سهلة التعامل أثناء التصنيع. كما يجب أن تكون Bland أي غير سامة وغير مهيجة للأنسجة

# Suppository bases

## 1- The fatty bases:

- i. Theobroma oil (cocoa butter).
- ii. Synthetic fats

Fatty bases القواعد الدهنية

وتشمل:

Theobroma oil أو Cocoa butter، وهي زبدة الكاكاو.

Synthetic fats، وهي دهون صناعية غالباً ناتجة من هدرجة الزيوت النباتية.

## 2- Water-soluble and water-miscible bases:

- i. Glycerol-gelatin bases
- ii. Macrogols

Water-soluble and water-miscible bases القواعد الذائبة أو الممتزجة بالماء

وتشمل:

Glycerol-gelatin bases.

Macrogols، وهي Polyethylene glycols.

الفكرة الأساسية: القواعد الدهنية غالباً تعما، بالانصهار، عند حرارة الجسم، بينما القواعد المائية أو المحبة للماء تعما، غالباً بالذوبان، في سوائل الجسم.

# Theobroma oil

- Theobroma oil has a melting point range of 30-36°C and so readily melts in the body.

زبدة الكاكاو لها مجال انصهار بين 30-36°C، لذلك تنصهر بسهولة داخل الجسم.

من مزاياها أنها تذوب بسهولة عند التسخين وتتصلب سريعاً عند التبريد. كما أنها لطيفة وغير مهيجة للأنسجة

- **Advantages:**

- ✓ It liquefies easily on heating but also sets rapidly when cooled.
- ✓ It is also bland, therefore no irritation occurs.

كذلك زبدة الكاكاو تنكماش قليلاً فقط عند التبريد، لذلك قد تلتصق بالقالب وتحتاج إلى مادة مزلفة. كما أنها غير مناسبة جداً في المناخ الحار لأنها قد تلين أو تنصهر. وقد تنخفض نقطة انصهارها عند إضافة بعض الأدوية النائية فيها

لكن لها عيوب مهمة. أولها Polymorphism، أي أنها قد توجد بأشكال بلورية مختلفة. الشكل المستقر هو  $\beta$  form، أما  $\alpha$  و  $\gamma$  فهي أشكال غير مستقرة. إذا سُخنت بطريقة غير صحيحة ثم بُردت، قد تتكون الأشكال غير المستقرة، مما يغير نقطة الانصهار ويؤثر على جودة التحميلة

- **Disadvantages:**

- Polymorphism: Stable  $\beta$  form vs. unstable  $\alpha$  and  $\gamma$  forms
- Shrinks only slightly on cooling and therefore tends to stick to the mould thus needs a lubricant.
- Storage in hot climates.
- Reduction of melting point by the addition of soluble drugs.
- *Note: for the previous two points, melting point can be raised by the addition of beeswax (up to 10%).*
- Prone to oxidation.
- Batch to batch variation.

يمكن رفع نقطة الانصهار بإضافة Beeswax حتى 10%. ومن عيوبها أيضاً أنها معرضة للاكسدة، وقد يحدث اختلاف بين دفعة وأخرى.

# Synthetic fats

- These are prepared by hydrogenating suitable vegetable oils. They have many of the advantages of theobroma oil but fewer disadvantages.
- Their solidifying points are unaffected by overheating.
- They have good resistance to oxidation because their unsaturated fatty acids have been reduced.
- No mould lubricant is necessary because they contract significantly on cooling.

## Disadvantages:

- The viscosity of the melted fats is lower than that of theobroma oil. As a result there is a greater risk of drug particles sedimentation during preparation leading to a lack of uniform drug distribution which can give localized irritancy. This problem is partly compensated for in that these bases set very quickly.
- These bases become brittle if cooled too rapidly, so should not be refrigerated during preparation.
- There is a series of grades of synthetic fatty bases, each with different hardness and melting point ranges resulting in a variety of drug absorption and release profiles. This can be used to compensate for melting point reduction by soluble drugs. However, release and absorption of the drug in the body may vary depending on the base being used.

الدهون الصناعية تُحَضَّر عادة من خلال هدرجة زيوت نباتية مناسبة. هذه القواعد تمتلك كثيراً من مزايا زبدة الكاكاو، لكنها أقل في العيوب.

من ميزاتها أن نقطة التصلب لا تتأثر كثيراً بفرط التسخين، وهذا يجعلها أسهل في التصنيع. كما أنها أكثر مقاومة للأكسدة لأن الأحماض الدهنية غير المشبعة فيها تم تقليلها بالهدرجة. ولا تحتاج غالباً إلى مادة مزلفة لأنها تنكمش بوضوح عند التبريد، مما يسهل خروجها من القالب.

لكن لها عيوب. لزوجة الدهون الصناعية المنصهرة أقل من لزوجة زبدة الكاكاو، وهذا يزيد خطر ترسب جسيمات الدواء أثناء التحضير، وقد يؤدي إلى عدم تجانس توزيع الدواء داخل التحميلة. هذا قد يسبب جرعة غير متجانسة أو تهيجاً موضعياً في منطقة معينة.

كما أن هذه القواعد قد تصبح هشّة إذا بُردت بسرعة شديدة، لذلك لا يُنصح بتبريدها في الثلاجة أثناء التحضير. وتوجد منها درجات مختلفة تختلف في الصلابة ونقطة الانصهار، وهذا قد يكون مفيداً لتعديل التحرر الدوائي، لكنه يعني أيضاً أن الامتصاص قد يختلف حسب نوع القاعدة المستخدم

# Glycerol-gelatin bases

هذه القواعد تتكون من خليط من الجليسرول والماء مع الجيلاتين كمادة تعطي الصلابة. التركيبة الشائعة حسب BP تحتوي على 14% w/w gelatin و 70% w/w glycerol. في المناخات الحارة يمكن زيادة الجيلاتين إلى 18% w/w لزيادة الصلابة

- These bases are a mixture of glycerol and water stiffened with gelatin. The commonest is Glycerol Suppositories Base BP, which has 14% w/w gelatin, and 70% w/w glycerol. In hot climates the gelatin content can be increased to 18% w/w.

الجيلاتين هو بروتين منقى ينتج من التحلل المائي لأنسجة غنية بالكولاجين مثل الجلد والعظام

- Gelatin is a purified protein produced by the hydrolysis of the collagenous tissue, such as skins and bones, of animals.

نوعين من الجيلاتين:

**Type A gelatin:**

ينتج من التحلل الحمضي، ويكون ذا طبيعة موجبة Cationic. يتوافق مع مواد مثل boric acid و lactic acid.

- Two types of gelatin are used for pharmaceutical purposes, Type A, which is prepared by acid hydrolysis and is cationic, and Type B, which is prepared by alkaline hydrolysis and is anionic.

**Type B gelatin:**

ينتج من التحلل القلوي، ويكون ذا طبيعة سالبة Anionic. يتوافق مع مواد مثل zinc oxide

- Type A is compatible with substances such as boric acid and lactic acid while Type B is compatible with substances like zinc oxide.

# Glycerol-gelatin bases

## Disadvantages:

- They are also hygroscopic and therefore require careful storage.
- Glycerol-gelatin bases cause rectal irritation.
- As they dissolve in the mucous secretions of the rectum, osmosis occurs producing a laxative effect.
- Because of the water content, microbial contamination is more likely than with the fatty bases. Preservatives may be added to the product, but can lead to problems of incompatibilities.
- They are much more difficult to prepare and handle than other bases. Lubrication of the mould is essential.
- The solution time depends on the content and quality of the gelatin and also the age of the suppository.

This type of base is commonly used for pessaries rather than suppositories.

## عيوب قواعد الجليسرول جيلاتين.

أولاً هي **Hygroscopic**، أي تمتص الرطوبة من الجو، لذلك تحتاج إلى تخزين محكم وجاف. كما أنها قد تسبب تهيجاً في المستقيم، ولهذا تُستخدم أكثر في الفرزجات المهبلية وليس التحاميل الشرجية.

عند ذوبانها في الإفرازات المخاطية للمستقيم، يحدث تأثير أسموزي بسبب الجليسرول، وهذا قد يؤدي إلى تأثير ملين **Laxative effect**. ولهذا قد تسبب رغبة في التبرز أو عدم راحة.

بسبب احتوائها على الماء، تكون أكثر عرضة للتلوث الميكروبي مقارنة بالقواعد الدهنية. يمكن إضافة مواد حافظة، لكن هذه المواد قد تسبب مشاكل توافق مع بعض المكونات.

كما أنها أصعب في التحضير والتعامل، وتحتاج إلى تزييت القالب بشكل ضروري. زمن الذوبان يعتمد على كمية ونوعية الجيلاتين وعمر التحميلة.

الخلاصة: هذه القواعد مفيدة، لكن استخدامها يتطلب انتباهاً خاصاً للتخزين، التوافق، والتلوث الميكروبي.

# Macrogols

يمكن خلط أنواع مختلفة منها للحصول على **Polyethylene glycols** هي **Macrogols** على قاعدة بخصائص مختلفة من حيث نقطة الانصهار، سرعة الذوبان، والصلابة.

- These **polyethylene glycols** can be blended together to produce suppository bases with varying melting points, dissolution rates and physical characteristics.

تحرير الدواء من هذه القواعد يعتمد على ذوبان القاعدة وليس انصهارها، لأن نقطة الانصهار قد تكون حوالي 50°C، وهي أعلى من حرارة الجسم. لذلك لا نعتمد على الذوبان الحراري، بل على ذوبانها في سوائل الجسم

- Drug release depends on the base dissolving rather than melting (the melting point is often around 50°C).

كلما زادت نسبة البوليمرات ذات الوزن الجزيئي العالي، أصبحت التحميلة أكثر صلابة وأبطأ في تحرير الدواء، لكنها قد تكون أكثر هشاشة

- Higher proportions of high molecular weight polymers produce preparations which release drug slowly and are also brittle.

من مميزات أنها لا تملك تأثيراً فسيولوجياً واضحاً، وليست عرضة بسهولة للتلوث الميكروبي، ولها قدرة عالية على امتصاص الماء. وعندما تذوب تعطي محلولاً لزجاً، مما يقلل احتمالية التسرب من الجسم. كما أنها تنكمش عند التبريد، لذلك لا تحتاج إلى تزييت القالب.

## Advantages:

1. They have no physiological effect.
2. Are not prone to microbial contamination.
3. Have a high water-absorbing capacity.
4. As they dissolve, a viscous solution is produced which means there is less likelihood of leakage from the body.
5. The base contracts on cooling and no lubricant is necessary.

# Macrogols

## Disadvantages:

- They are hygroscopic which means they must be carefully stored and this could lead to irritation of the rectal mucosa.
- In addition crystal growth occurs with some drugs causing irritation to the rectal mucosa and, if the crystals are large, prolonged dissolution times.
- They become brittle if cooled too quickly and also may become brittle on storage.
- Incompatibility with several drugs and packaging materials, e.g. benzocaine, penicillin and plastic, may limit their use.

هي **Hygroscopic**، أي تمتص الماء، وهذا يتطلب تخزيناً جيداً. امتصاص الماء قد يؤدي أيضاً إلى تهيج مخاطية المستقيم.

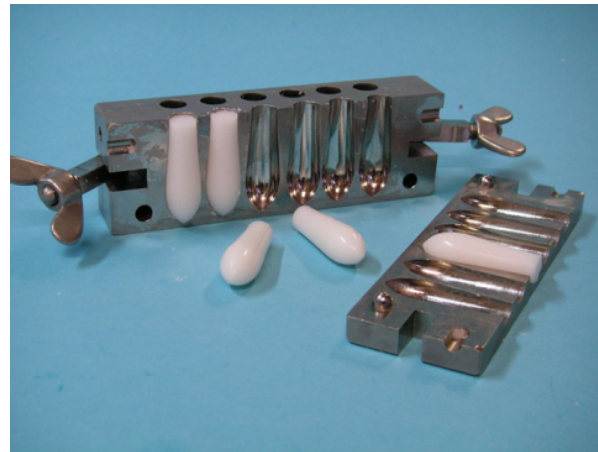
قد يحدث نمو بلوري لبعض الأدوية داخل القاعدة، وهذا قد يسبب تهيجاً للمخاطية إذا كانت البلورات كبيرة، كما قد يطيل زمن الذوبان.

تُصبح هذه القواعد هشّة إذا بُردت بسرعة، وقد تصبح هشّة أيضاً أثناء التخزين. كما توجد حالات عدم توافق مع أدوية ومواد تغليف معينة مثل benzocaine و penicillin وبعض أنواع البلاستيك.

الخلاصة: **Macrogols** ممتازة من ناحية قلة التسرب وثباتها الميكروبي، لكنها تحتاج إلى دراسة توافق وتخزين دقيق

# Preparation of suppositories

- Suppository mould (metal or plastic)
- Moulds are made in four sizes: 1, 2, 4 and 8 g.
- Some bases need lubrication as follows:
  - ✓ Theobroma oil: soap spirit
  - ✓ Glycerol-gelatin base: almond oil, mineral oil
  - ✓ Synthetic fats and macrogols: no need



يتم استخدام Suppository mould، وقد يكون معدنيًا أو بلاستيكيًا. القوالب تتوفر بأحجام مختلفة: 1 g, 2 g, 4 g, 8 g.

بعض القواعد تحتاج إلى تزييت القالب قبل الصب لتسهيل إخراج التحميلة بعد التصلب:

زبدة الكاكاو Theobroma oil تحتاج إلى soap spirit.  
قواعد الجليسيرول جيلاتين تحتاج إلى almond oil أو mineral oil.  
أما الدهون الصناعية و Macrogols فلا تحتاج عادة إلى تزييت لأنها تنكمش عند التبريد

# Mould calibration

سعة القالب المكتوبة تكون Nominal capacity، أي سعة اسمية وليست دقيقة تماماً. قد تختلف الكمية التي يحملها القالب حسب نوع القاعدة وكثافتها. لذلك قد يكون قالب g 1 لا يعطي بالضبط g 1 مع كل قاعدة

- The capacity of a suppository mould is nominal and each mould will have minor variations. Therefore the weight of material contained in different moulds may be different and will also depend on the base being used.
- It is therefore essential that each mould be calibrated for each different base.
- The capacity of the mould is confirmed by filling the mould with the chosen base.
- The total weight of the perfect suppositories is taken and a mean weight calculated. This value is the calibration value of the mould for that particular base.

لهذا يجب معايرة كل قالب مع كل قاعدة مختلفة. تتم المعايرة بملء القالب بالقاعدة المختارة فقط بدون دواء، ثم وزن التحاميل السليمة الناتجة، وبعد ذلك حساب متوسط الوزن. هذا المتوسط هو Calibration value لذلك القالب مع تلك القاعدة

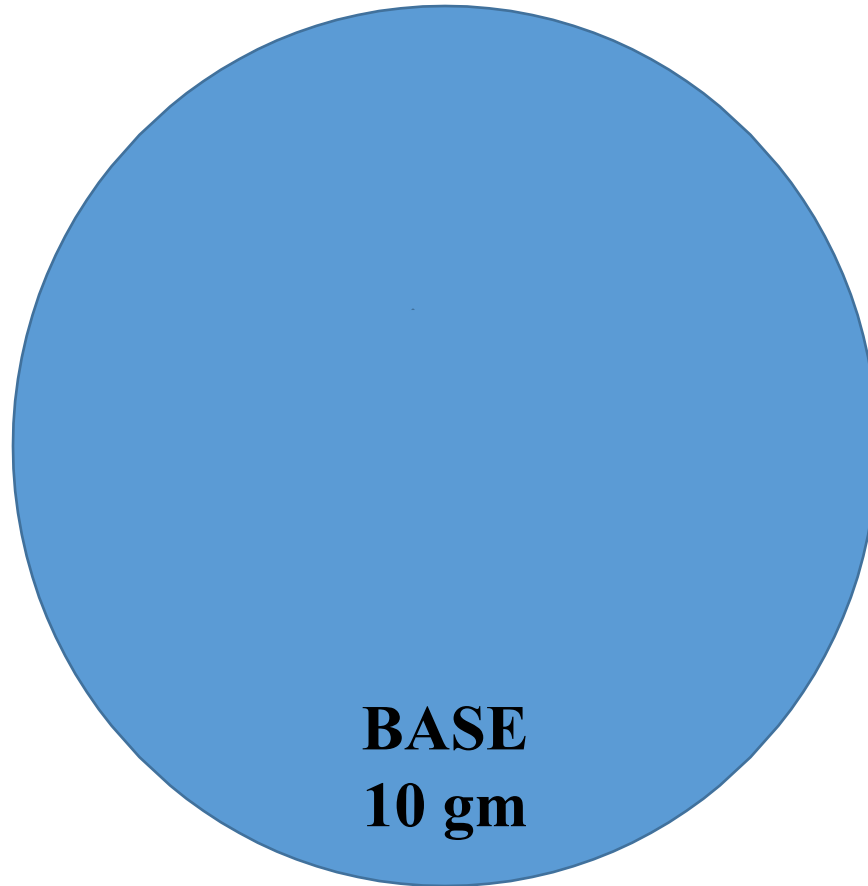
# Displacement value

عند وصف تحاميل دوائية، غالباً يُذكر مقدار المادة الفعالة فقط، ويترك للصيدلي حساب كمية القاعدة اللازمة. المشكلة أن القالب يَمَلأ بالحجم، لكن التركيب يُحسب بالوزن

- In the prescription of medicated suppositories to be prepared extemporaneously by the pharmacist, only the amount of the medicinal substance is indicated. >>> The required amount of base is left for the pharmacist to figure out.
- A suppository mould is filled by volume, but the suppository is formulated by weight.

حجم التحميلة من قالب معين ثابت تقريباً، لكن وزنها يتغير إذا وُجد دواء لأن كثافة الدواء قد تختلف عن كثافة القاعدة. لذلك عندما نضيف الدواء، فإنه يزيح جزءاً من القاعدة. كمية القاعدة المزاحة تعتمد على كثافة الدواء مقارنة بالقاعدة
- The volume of a suppository from a particular mould is uniform but its weight can vary when a drug is present due to difference in densities between the drug and base.





**1 gm of  
base**

**Therefore DV is (5)  
As the displacement equal in  
volume not the mass !**

# Displacement value

- How to determine the required amount of the base and ensure that the required amount of the drug is incorporated in each suppository?

هو عدد الأجزاء الوزنية من الدواء التي تزيح أو تشغل نفس حجم جزء Displacement value وزني واحد من القاعدة.

بمعنى: إذا كان  $DV = 2.7$ ، فهذا يعني أن  $g$  من الدواء تشغل نفس حجم  $1 g$  من القاعدة

- The displacement value of a drug is the number of parts by weight of drug which displaces (occupies the same volume of) 1 part by weight of the base.
- Displacement values refer to values for theobroma oil. These values can also be used for other fatty bases.
- With glycerol-gelatin suppository base approximately  $1.2g$  occupies the same volume as  $1g$  of theobroma oil.

قيم الإزاحة غالباً تشير إلى زبدة الكاكاو Theobroma oil، ويمكن استخدامها أيضاً مع القواعد الدهنية الأخرى. أما مع قاعدة الجليسرول جيلاتين، فهناك اختلاف في الكثافة؛ إذ إن حوالي  $1.2 g$  من قاعدة الجليسرول جيلاتين تشغل نفس حجم  $1 g$  من زبدة الكاكاو

**Table 21.2 Displacement values with respect to fatty bases**

<b>Medicament</b>	<b>Displacement value</b>
Aspirin	1.1
Bismuth subgallate	2.7
Chloral hydrate	1.4
Cinchocaine hydrochloride	1.0
Codeine phosphate	1.1
Hamamelis dry extract	1.5
Hydrocortisone	1.5
Ichthammol	1.0
Liquids	1.0
Metronidazole	1.7
Morphine hydrochloride	1.6
Paracetamol	1.5
Pethidine hydrochloride	1.6
Phenobarbital	1.1
Zinc oxide	4.7

القيمة العالية مثل Zinc oxide = 4.7 تعني أن كمية كبيرة من الدواء تشغل نفس حجم كمية صغيرة من القاعدة. لذلك تأثيره على حساب القاعدة مختلف عن دواء DV له قريب من 1

## Displacement value

To calculate the displacement value of a drug:

Weight of six unmedicated suppositories = 6 g.

Weight of six suppositories containing 40% drug = 8.8 g.

Weight of base is then = 60% =  $60/100 \times 8.8 = 5.28$  g.

Weight of drug in suppositories = 40% =  $40/100 \times 8.8 = 3.52$ .

Weight of base displaced by drug =  $6 - 5.28 = 0.72$  g.

If 0.72 g of base is displaced by 3.52 g of drug, then

1g of base will be displaced by  $3.52/0.72\text{g} = 4.88$  g.

Therefore displacement value of drug = 4.9 (rounded to one decimal place).

# Displacement value

Q) Prepare six suppositories each containing 250 mg bismuth subgallate.

**\*\* Quantities are calculated for an excess of TWO suppositories.** (to compensate for the inevitable loss of some material and to ensure having enough material.)

- Therefore calculate for eight suppositories.
- DV of bismuth subgallate = 2.7
- A 1 g mould will be used with mould calibration = 0.94.

To calculate the amount of base required, a simple equation is used:

$$\text{Amount of base} = (N \times y) - (N \times D / DV)$$

Where N is the number of suppositories to be made, y is the mould calibration, D is the dose in one suppository, DV is the displacement value.

$$N=8 \quad y = 0.94 \quad D = 250 \text{ mg} = 0.25 \text{ g} \quad DV = 2.7$$

$$\text{Amount of base required} = (8 \times 0.94) - ((8 \times 0.25) / 2.7) = 7.52 - 0.741 = 6.779 \text{ g} = 6.78 \text{ g}$$

# Displacement value

## Calculations for more than one drug:

Calculate the quantities required to make 15 suppositories each containing 150 mg hamamelis dry extract and 560 mg of zinc oxide. A 2g mould, with mould calibration of 2.04, will be used. DV of hamamelis dry extract = 1.5, DV of zinc oxide = 4.7.

\*Calculate for 17 suppositories (2 excess).

Weight of hamamelis dry extract =  $17 \times 0.15 = 2.55$  g.

Weight of zinc oxide =  $17 \times 0.56 = 9.52$  g.

Weight of base =  $17 \times 2.04 - (2.55/1.5 + 9.52/4.7) = 34.68 - (1.7 + 2.03) = 30.95$  g.

# Example Rx1:

- Bismuth subgallate      300 mg
- Cocoa butter              q.s.
- Ft. supp.

• **M.ft. 6 supp. using 1 g mold**

• Calculations :

- To allow for unavoidable wastage , we calculate for eight suppositories.
- DV of bismuth subgalallate = 2.7 (i.e. 2.7 g )
- bismuth subgallate =  $8 \times 300 \text{ mg} = 2.4 \text{ g}$
- $2.4 / 2.7 = 0.89 \text{ g}$  displaced base
- The weight of base required to prepare eight unmedicated suppositories =  
 $1 \times 8 = 8 \text{ g}$
- Therefore , the weight of base required for medicated suppositories =  
 $8 - 0.89 = 7.21 \text{ g}$

## Example 2:

- calculate the DV of the drug in cocoa butter ( base) containing 40% of drug and prepared in 1 g mold
- ( wight of 6 supp is 8.8 ) :
- A batch of unmedicated suppositories is prepared and the products are weighed.
- A batch of medicated suppositories containing a known concentration of the required drug is prepared and the products are weighed .

# Answer

- Weight of six unmedicated suppositories = 6 g ( since the mould is fixed (1gm each )
- Weight of six medicated suppositories containing 40% drug = 8.8 g  
**( from the question)**
- Weight of the **base** in the suppositories = 60%  
 $(60/100)*8.8 = 5.28 \text{ g}$
- Weight of the **drug** in the suppositories = 40 %  
 $(40/100)*8.8 = 3.52 \text{ g}$
- **Weight of the base displaced by the drug = 6 -5.28 = 0.72 g**
- If the **0.72 g** of the base is displaced by **3.52g** of the drug then 1 g of the base is displaced by  $3.52/0.72 = 4.88 \text{ g}$
- **Therefore displacement value of the drug is 4.9**

## Displacement value

- Calculation of quantities when the active ingredient is stated as a percentage

A displacement value is NOT required when calculating quantities stated as percentages.

- Q) Prepare eight suppositories containing 18% zinc oxide.  
Calculate for 10 suppositories (2 excess). Mould calibration = 1**

Weight of base required to fill mould =  $10 \times 1 = 10\text{g}$ .

Zinc oxide is 18% of total = 1.8g

Weight of base required =  $10 - 1.8 = 8.2\text{ g}$ .

## Containers for suppositories

كل تحميلة يجب أن تُلف بورق مقاوم للدهون greaseproof paper، خصوصًا إذا كانت القاعدة دهنية، لمنع الالتصاق والتلوث

- Each suppository should be wrapped in greaseproof paper.
- Glass or plastic screw-topped jars are possibly the best choice of container for extemporaneously prepared suppositories and pessaries.
- Cardboard cartons may be used but these offer little protection from moisture or heat. They are therefore not suitable for hygroscopic materials.

العبوات الزجاجية أو البلاستيكية ذات الغطاء اللولبي تعتبر من أفضل الخيارات للتحاميل والفرزجات المحضرة في الصيدلية.

يمكن استخدام علب كرتونية، لكنها لا توفر حماية جيدة من الرطوبة أو الحرارة، لذلك لا تناسب المواد Hygroscopic مثل Macrogols أو glycerol-gelatin bases

الملاحظة: التغليف ليس مجرد شكل تجاري، بل له علاقة مباشرة بثبات الدواء ومنع امتصاص الرطوبة أو الانصهار

# Shelf life

- Provided they are well packaged and the storage temperature is low, suppositories and pessaries are relatively stable preparations. Unless other information is available, an expiry date of 1 month is appropriate.

التحاميل والفرزجات تكون مستقرة نسبياً إذا كانت مغلفة جيداً ومحفوظة بدرجة حرارة منخفضة.

إذا لم تتوفر معلومات محددة عن الثبات، فإن مدة صلاحية مناسبة تكون شهر واحد.

هذه النقطة مهمة في التحضير الصيدلاني Extemporaneous preparation، لأن المستحضرات المحضرة في الصيدلية عادة لا تعطى مدة صلاحية طويلة مثل المنتجات الصناعية، بسبب قلة اختبارات الثبات وعدم توفر بيانات موسعة.

# Labelling for suppositories

- How to use the product.
- 'Store in a cool place'
- 'For rectal use only' or 'For vaginal use only', whichever is appropriate.
- 'Do not swallow' can be put on the label but do not use 'For external use only'. The preparation is being inserted into a body cavity and this instruction is therefore incorrect.

يجب كتابة طريقة الاستخدام بوضوح. ويجب وضع عبارة:

Store in a cool place

أي يُحفظ في مكان بارد.

كما يجب كتابة:

For rectal use only إذا كانت للاستعمال الشرجي

أو For vaginal use only إذا كانت للاستعمال المهبلي.

ويمكن كتابة:

Do not swallow

أي لا يبلع.

لكن الصفحة تنبه إلى عدم استخدام عبارة For external use only، لأن التحاميل لا تُستخدم خارجياً على الجلد، بل تُدخل داخل تجويف من تجاويف الجسم. لذلك هذه العبارة غير دقيقة وقد تسبب لبساً.

## Key points

- Both rectal and vaginal administration can be used for local or systemic drug action,
- Bases may be fatty or water miscible.
- Synthetic fatty bases, made from hydrogenated vegetable oils, are easier to use than theobroma oil.
- Glycerol-gelatin base produces a laxative effect.
- Type A (cationic) or Type B (anionic) gelatin can be used to avoid incompatibilities.
- Macrogol bases are blends of high and low molecular weight polymers which dissolve in rectal contents.
- Suppositories have nominal capacities of 1,2,4 and 8 g and must be calibrated with the base to be used.
- When using theobroma oil and glycerol-gelatin base, the mould has to be lubricated.

# Key points

- To allow for contraction on cooling, overfilling with oily bases is required.
- Each mould should be calibrated for each base.
- Because glycerol-gelatin base has a higher density than fatty bases, moulds hold approximately 1.2 times the nominal weight.
- The displacement value is the number of parts by weight of drug which displaces one part by weight of base.
- Unless the density of the drug and base are the same, a displacement value is required to calculate the amount of base displaced by the drug.
- Labels should include either “For rectal use only” or “ For vaginal use only”, and “Store in a cool place”.