

## MODIFICĂRI FIZICE ALE ACETATULUI DE HIDROCORTIZON ÎN DIFERITE BAZE DE UNGUENT \*

Adriana Popovici, I. Fűzi

Forma fizică a corticosteroizilor constituie unul din factorii importanți pentru asigurarea stabilității în cursul perioadei de valabilitate, în special pentru unele forme farmaceutice ca: soluțiile parenterale, soluțiile oftalmice, aerosolii și unguentele (1, 3, 4, 6, 7, 14, 15). Eficacitatea clinică a acetatului de hidrocortizon este dependentă de mărimea particulelor, motiv pentru care în administrarea topică sau parenterală se utilizează pulberea micronizată (3, 7, 21).

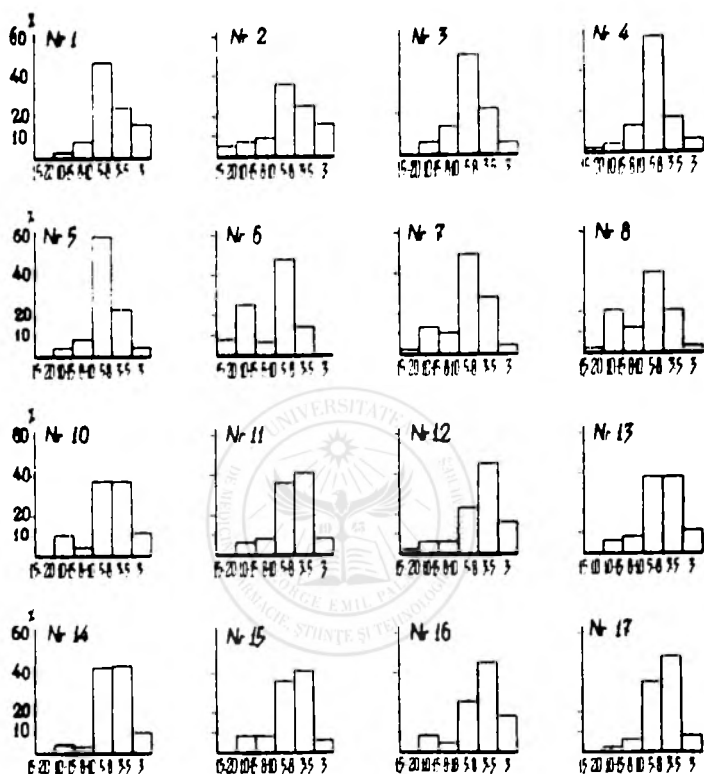
Deși, fără tendință spre polimorfism, existând sub o singură formă cristalină se constată, în timp, o creștere a cristalelor de acetat de hidrocortizon, ceea ce a determinat introducerea probei de pasaj prin acul de seringă nr 16 la efectuarea controlului calității unor preparate farmaceutice lichide (5, 12, 14, 20). Obiectivul acestei lucrări a fost cercetarea modificării formei sau mărimii acestor cristale în timp, din baze diferite de unguent.

### *Material și metodă*

S-a utilizat acetat de hidrocortizon, de calitate conform B.P.C. (21), care s-a inclus prin suspendare în concentrație de 1 % în 16 baze de unguent cu următoarea

\* Lucrare prezentată la ședința de comunicări U.S.S.M., Filiala Tirgu Mureş, la 6 iunie 1969.

ADRIANA POPOVICI, I. FŪZI: MODIFICĂRI FIZICE ALE ACETATULUI DE HIDROCORTIZON ÎN DIFERITE BAZE DE UNGUENT



REPREZENTAREA REPARTIȚIEI PROCENTUALE A DIAMETRULUI MEDIU AL CRISTALELOR DE ACETAT DE HIDROCORTIZON LA PREPARARE DIN BAZE DE

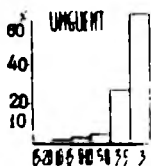
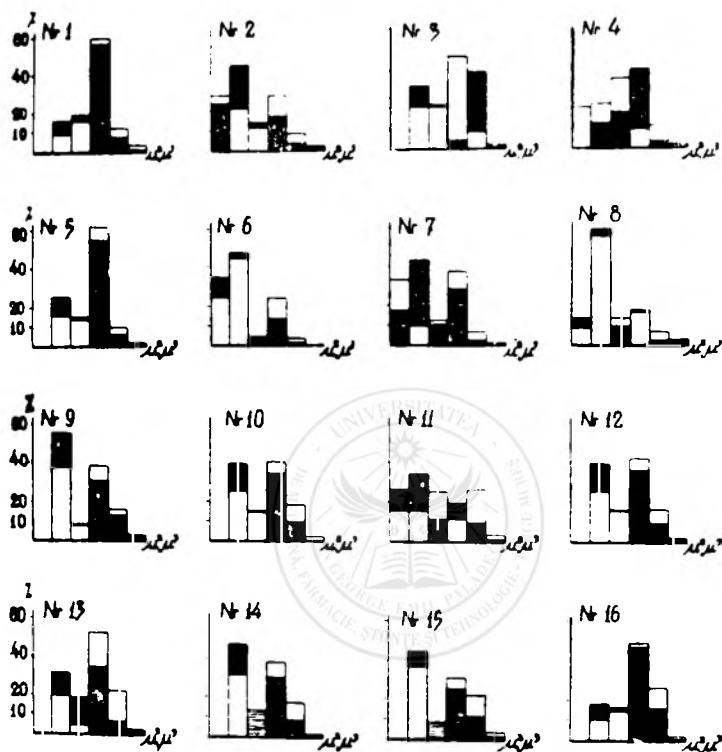


Fig. nr. 1

ADRIANA POPOVICI, I. FUZI: MODIFICĂRI FIZICE ALE ACETATULUI  
DE HIDROCORTIZON ÎN DIFERITE BAZE DE UNGUENT



REPREZENTAREA SUPRAFETEI SI VOLUMULUI  
CRISTALELOR DE ACETAT DE HIDROCORTIZON  
LA PREPARARE DIN BAZE DE UNGUENT

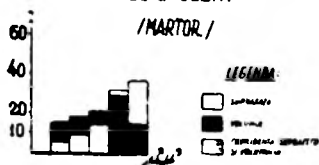


Fig. nr. 2

structură: 1. Bază emulsifiantă U/A cu laurilsulfat de sodiu, hidratată 60 %; 2. Bază emulsifiantă U/A cu ceară Lanette, hidratată 73 %; 3. Bază emulsifiantă U/A cu tween 80, hidratată 45 %; 4. Polioxietilengel cu monostearat de gliceril și vaselină; 5. Bază emulsifiantă A/U cu emulgin, hidratată 33 %; 6. Polioxietilengel cu laurilsulfat de sodiu și propilenglicol; 7. Bază emulsifiantă U/A anionică, hidratată 20 %; 8. Polioxietilengel cu span 40, hidratat 9 %; 9. Bază emulsifiantă U/A cu tween 80, hidratată 36 %; 10. Bază emulsifiantă U/A cu ceară Lanette, hidratată 60 %; 11. Gel de hidrocarburi cu 1 % colesterol; 12. Bază emulsifiantă U/A cu emulgator cu alcool cetostearilic emulsifiant, hidratat 60 %; 13. Silicongel; 14. Hidrogel de bentonită 10 % cu lipogeluri, hidratat 57 %; 15. Gel cu stearat de trietanolamină, hidratat 60 %; 16. Lipogel. Unguentele au fost stocate la temperatura camerei (24°C) în cutii de aminoplast, protejate de lumină, timp de 15 luni.

Variația dimensiunii cristalelor de acetat de hidrocortizon din bazele de unguent a fost urmărită prin metoda micrometrică, iar valorile diametrelor medii obținute au fost prelucrate statistic cu testul Student (tabelul nr. 1, figura nr. 1). Reprezentarea procentuală a suprafeței și volumului acestor cristale în funcție de frecvența diametrelor medii minime și maxime din fiecare bază, comparativ cu pulbera micronizată considerată ca martor, este redată în diagramele 1—16 din fig. nr. 2. Paralel s-au executat microfotografiile din toate bazele cercetate.

Tabelul nr. 1\*

Variația diametrului mediu al cristalelor de acetat de hidrocortizon, după 15 luni de conservare în diferite baze de unguent

Baza de unguent	Diametrul mediu după 15 luni în micrometri $\mu \pm \delta$	$e x$	$t_c$	$t_t$
Nr. 1	5,50±2,31	±0,32	7,73	2,58
Nr. 2	6,50±3,63	±0,50	6,90	2,58
Nr. 3	6,39±2,45	±0,35	9,51	2,58
Nr. 4	6,55±2,47	±0,34	10,22	2,58
Nr. 5	6,41±1,18	±0,28	11,40	2,58
Nr. 6	8,46±3,66	±0,50	10,70	2,58
Nr. 7	6,86±2,84	±0,41	9,20	2,58
Nr. 8	7,39±3,07	±0,42	10,20	2,58
Nr. 9	5,77±2,86	±0,41	6,70	2,58
Nr. 10	5,77±2,60	±0,37	7,40	2,58
Nr. 11	5,54±3,00	±0,43	5,90	2,58
Nr. 12	5,75±2,39	±0,34	7,70	2,58
Nr. 13	5,33±1,96	±0,28	7,90	2,58
Nr. 14	5,52±2,39	±0,35	7,10	2,58
Nr. 15	5,46±2,68	±0,38	6,30	2,58
Nr. 16	5,25±1,84	±0,26	8,20	2,58
Martor	2,87±1,71	±0,12	0,015	2,85

\*  $q = 0,01$   $p = 99 \%$   
 $e x$  = eroarea mediei aritmetice,  
 $t_c$  =  $t$  calculat,  
 $t_t$  =  $t$  tabelă.

$p$  = probabilitate.  
 $\delta$  = deviația standard,  
 $q$  = prag de semnificație.

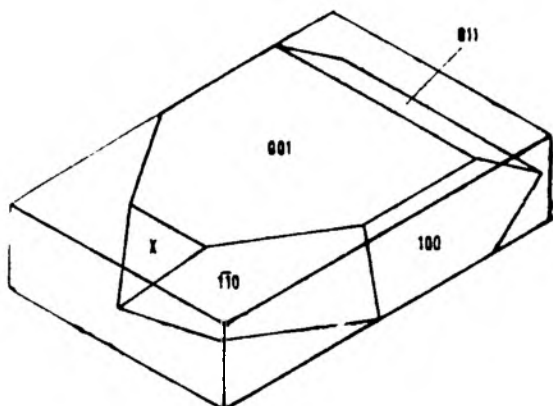


Fig. nr. 3.: Cristal de acetat de hidrocortizon în proiecție isometrică. Fața 031 nu este vizibilă la cristale mici, iar fața 110 este absentă de cele mai multe ori. Fața X nu este descrisă de SHELL.

#### Discuția rezultatelor

Comparativ cu dimensiunea inițială a pulberii micronizate de acetat de hidrocortizon ( $2,87 \pm 1,71$  microni), se constată după 15 luni de conservare o modificare a dimensiunii cristalelor, în sensul unei tendințe de creștere a lor, în măsură diferită, în funcție de natura bazei de unguent, după cum urmează: modificări mai mici (creșteri de 1,5—2 ori) se constată în cazul asocierii cu lipogeluri (baza nr. 11 și 16), silicongeluri și gel de stearat de trietanolanină (baza nr. 13 și 15) și prin asociere în hidrogeluri pe bază de bentonită și unele baze hidrofile cu ceară Lanette (bazele nr. 1, 14, 10).

Stabilirea fizică este mult mai redusă prin asociere cu polixietilengeluri (bazele nr. 4, 6, 8), în care se produce o mărire a diametrului mediu al cristalelor de acetat de hidrocortizon de 2,5—3 ori. Aceste schimbări se reflectă evident prin mărirea proporției de particule cu diametru mediu maxim (între 5—10 microni), comparativ cu pulberea micronizată adăugată inițial la care predominau particulele cu un diametru mediu pînă la 3 microni. Consecința practică a acestui fenomen care se manifestă prin mărirea sau aglomerarea cristalelor, constă în micșorarea suprafeței de contact și a volumului cristalelor cu dimensiuni mici, care sînt mai eficiente terapeutic și o mărire a suprafeței și volumului cristalelor cu dimensiuni mai mari (fig. nr. 2). Acest fenomen fizic, intensificîndu-se în timp, duce la scăderea eficacității terapeutice și a stabilității unguentelor (9, 10, 16, 17, 18).

Descrierea cristalografică a acetatului de hidrocortizon, aparține lui Shell (2) care a relevat prin proiecție izometrică microscopică structura sa prismatică rectangulară, a cărei suprafață a fost determinată de Michaels. Cristalele fragmentate în urma micronizării, denumite cristale metastabile, avînd suprafața alcătuită din fațete de dimensiuni diferite, prezintă energii de suprafață inegale, dependent de mărimea acestor fațete. Introduse în solvenți (bazele de unguent cu polietilenglicol, propilenglicol) vor crea în jurul lor o soluție suprasaturată, în care va exista

tendința continuării cristalizării pînă la întregirea cristalului, deci a formei stabile (17, 19).

Bazele de unguent cu agenți tensioactivi neionici sau anionici formează un film suficient de durabil în jurul particulelor suspendate pentru a împiedica creșterea mai accentuată a cristalelor. Din acest motiv, la bazele hidrofile în compoziția cărora intră acești agenți tensioactivi, deși prezintă un grad de hidratare avansat, diametrul mediu al cristalelor nu s-a modificat semnificativ.

Deoarece cele mai mici modificări s-au petrecut la bazele nehidratate (bazele nr. 11, 13, 16), reiese că gradul avansat de hidratare influențează negativ stabilitatea fizică a acetatului de hidrocortizon. Putem aprecia însă că formele farmaceutice semisolide, datorită viscozității ridicate a gelului, nu reproduc cu aceeași viteză și intensitate modificările care se semnalează în formele farmaceutice lichide cu acetat de hidrocortizon.

### Concluzii

1. Stabilitatea fizică a acetatului de hidrocortizon micronizat, după 15 luni de conservare în diferite baze de unguent, este mai mare în: lipogeluri, sili-congeluri, hidrogeluri și baze hidrofile cu ceară Lanette. Cristalele metastabile au o tendință de creștere mai accentuată în polioxietilengeluri (2,5—3 ori).

2. Gradul avansat de hidratare al bazelor de unguent influențează negativ stabilitatea fizică.

3. Prezența unor agenți tensioactivi (neionici, anionici) favorizează formarea unui film suficient de durabil pentru a împiedica mărirea cristalelor metastabile.

Sosit la redacție: 14 februarie 1970.

### Bibliografie

1. BAN PETRA, SAVOPOL E.: Farmacia (1965), II. 641; 2. BEAN H. S., BECKETT A. H., CARLESS J. E.: Advances in Pharmaceutical Sciences, Academic Press, London and New York, 1967, 2, 168; 3. BOYMOND P.: Schw. Apotheker Ztg. (1960), 29, 561; 4. BRĂILEANU CL., STĂNESCU V. FICA CORNELIA, GHERCULESCU D.: Farmacia (1965), 13, 10; 5. CALLOW R. K., KENNARD O. J.: J. Pharm. Pharmacol. (1961), 12, 723; 6. CHAPMAN J. H., NEUSTADTER E. L.: J. Pharm. Pharmacol. (1965), 17, supl. 138; 7. COLLARD R. E.: Pharm. J. (1961), 186, 113; 8. EDMUNDSON I. C., LEES K. A.: J. Pharm. Pharmacol. (1965), 17, 193; 9. EDKINS R. P.: The Pharm. Journal (1958), 4919, 97; 10. GYENES I., SPRUNG MAGDA: Die Pharmazie (1961), 9, 454; 11. MESLEY R. J., JOHNSON C. A.: J. Pharm. Pharmacol. (1965), 17, 329; 12. Norma internă M.I.C., N.I.I. 1769—66 (Hidrocortizon suspensie injectabilă); 13. OSLET J.: Journal de Pharm. Belgique (1963), 3—4, 121; 14. POPA BURCĂ E., PAIUȘAN R., PILEA V., DORIN L., ZAHARIA N.: Farmacia (1966), 10, 607; 15. POPESCU C., BRĂILEANU O. L., BEACA M., FICA CORNELIA, GUDJIU I., DAVID M., GLAVAN I., CHIRICEANU M., MIDAN F.: Lucrare prezentată la Congr. Naț. de Farmacie, București, 1968, 101; 16. RENOZ LEIKA: J. de Pharm. Belgique (1967), 1—2, 41; 17. RUYSEN R., MOLLE L.: Principes de chimie physique à l'usage des pharmaciens et biologistes, Ed. Masson Paris, 1965; 18. SÁRKÁNY J., HADGRAFT J., CARON A., BARRETT C. W.: The British Journal of Dermatology (1965), 77, 11, 569; 19. SAVOPOL E.: Practica farmaceutică (1968), 2, 45; 20. \*\*\* Farmacopeea Română, Ed. VIII. Ed. Medicală București, 1965; 21. \*\*\* British Pharmaceutical Codex, London, 1963