

## Formulácia chlórhexidínu do hydrogélů

VITKOVÁ Z., HERDOVÁ P., ŠUBOVÁ M., ŠIMUNKOVÁ V.

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra galenickej farmácie, SR

Došlo 6. května 2009 / Přijato 5. června 2009

### SÚHRN

#### Formulácia chlórhexidínu do hydrogélů

Príspevok sa zaoberá výberom optimálnych pomocných látok zo skupiny enhancerov a humektantov pri formulácii chlórhexidínu do liekovej formy – chitosanového hydrogélů. Koncentrácia liečiva je vždy konštantná – 0,1% (m/m) a gélotvornej látky 2,5% (m/m). Liečivo chlórhexidín je jedno z najpoužívanějších antiseptík pri zápaloch ústnej dutiny. V práci sa hodnotilo jeho uvoľňovanie z hydrogélů bez a v prítomnosti Polysorbátu 80 v 0,1 a 0,5% (m/m) a glycerolu v 10% (m/m). Obsah liečiva sa stanovil spektrofotometricky a zistilo sa, že optimálne zloženie hydrogélů je: 0,1% chlórhexidín + 2,5% chitosan + 0,1% Polysorbát 80, kde sa uvoľnilo najviac liečiva a tento hydrogél vykazoval tixotropné vlastnosti, ktoré sú z hľadiska aplikácie žiaduce.

**KLúčové slová:** chlórhexidín – chitosan – liberácia – Polysorbát 80 – reologické vlastnosti

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 116–118

### SUMMARY

#### Formulation of chlorhexidin into gels

The paper deals with the selection of optimal auxiliary substances from the group of enhancers and humectants for the formulation of chlorhexidin into the dosage form chitosan hydrogel. The concentrations of the active ingredient and the gel-producing substance are always constant, 0.1% (m/m) and 2.5% (m/m), respectively. The active ingredient chlorhexidin is one of the most widely used antiseptic agents to treat the inflammations of the oral cavity. The paper evaluated its release from hydrogels without and with Polysorbate 80 in 0.1 and 0.5% (m/m) and glycerol in 10% (m/m). The content of the active ingredients was determined spectrophotometrically, the optimal composition of hydrogel being: 0.1% chlorhexidin + 2.5% chitosan + 0.1% Polysorbate 80, where the largest amount of the active ingredient was released and this hydrogel showed thixotropic properties desirable from the standpoint of administration.

**Key words:** chlorhexidin – chitosan – liberation – Polysorbate 80 – rheological properties

Čes. a slov. Farm., 2009; 58, 116–118

Má

### Úvod

Chlórhexidín je jedným z najpoužívanějších antiseptík vo forme vodných alebo liehových roztokov, zubných pást a aj moderných liekových foriem. Optimálne účinkuje v neutrálnom alebo slabo kyslom prostredí. V zubnom lekárstve sa najčastejšie aplikuje pri terapii a prevencii chronického zápalu ďasien, pri liečbe opakujúcich sa vriedkov v ústnej dutine, pri zápale ďasien pod zubnou protézou alebo pri chirurgických zákrokoch v ústnej dutine.

Tento príspevok je zameraný na formuláciu chlórhexidínu do hydrogélů na báze chitosanu (CH). Tento biode-

gradovateľný polymér patrí medzi biologicky bezpečné bioadhezívne polyméry, predlžuje adhézný čas ústnych gélov a uvoľňovanie liečiva z nich<sup>1,2)</sup>. Je známe, že zlepšuje predchádzanie mykóz a má fungicídnu aktivitu.

V predchádzajúcich štúdiách sa zistilo, že najvyššia fungicídna aktivita chlórhexidínu sa dosiahla pri použití 0,1% (m/m)<sup>3)</sup>. Preto obsah chlórhexidínu bol vo všetkých pripravených hydrogélůch 0,1% (m/m). Koncentrácia chitosanu 2,5% (m/m) a prísada enhanceru – Polysorbátu 80 v 0,05%; 0,1% alebo 0,5% (m/m) a humektantu – glycerolu (GL) 10% (m/m). Takto pripravené hydrogély sa podrobili hodnoteniu:

#### Adresa pre korešpondenciu:

doc. RNDr. Zuzana Vitková, PhD.

Katedra galenickej farmácie FaF UK

Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika

e-mail: vitkova@fpharm.uniba.sk

• uvoľňovania liečiva v pokusoch *in vitro* – 2 dni a 7 dní po príprave a tokových vlastností.

## POKUSNÁ ČASŤ

### Použité chemikálie

Chlorhexidini dichloridum SL1 – Imperial chemical industries, Geshire, GB; chitosan – stredná molekulová hmotnosť (Sigma – Aldrich, USA); glycerol (Lachema, CZ); kyselina mliečna (Interpharm, SR); Polysorbát 80 (Interpharm, SR); permeačná celofánová membrána (EKOZ s.r.o., SR); čistená voda (FaF UK, Bratislava, SR).

### Použité prístroje

Permeačná aparátúra vyrobená na KGF FaF UK, Bratislava, SR; Spektrofotometer – Philips Py Unicam 8625 Ltd., (Cambridge, GB); Termostat U10 – Prüfgeräte – Werk Medingez, D; Viskotester VT 500, dodala firma Haake Mess – Technik GmbH H.CO Karlsruhe, D.

### Zloženie hydrogélův

Nakoľko chitosan tvorí gély len v kyslom prostredí, ako disperzné prostredie na prípravu hydrogélův bola

### Hodnotenie tokových vlastností

Stanovenie reologických vlastností hydrogélův sa realizovalo na rotačnom viskozimetri po predchádzajúcej teplote na  $20 \pm 0,1$  °C. každých 10 s sa zaznamenávali hodnoty točivého momentu. Meralo sa od stupňa 1 po 10 a naspäť. Merania sa realizovali na 2. a 7. deň od prípravy.

## VÝSLEDKY A DISKUSIA

Chitosanové hydrogély sú atraktívne systémy aj v tkanivovom inžinierstve. Využíva sa schopnosť chitosanu tvoriť implantáty *in situ* <sup>4)</sup>.

Aby sa získal transparentný adhezívny hydrogél, chitosan sa musí dispergovať v roztoku kyseliny. Preto sa v predchádzajúcich štúdiách hodnotil vplyv kyseliny mliečnej a kyseliny citrónovej na pH hydrogélův <sup>5)</sup>. V prípade použitia kyseliny mliečnej sa pH pohybovalo v rozmedzí 5,75–5,99. V prípade kyseliny citrónovej to bolo 3,12–3,16. Ukázalo sa, že pre použitie hydrogélův v stomatológii je výhodnejšia formulácia s kyselinou mliečnou, s ohľadom na slabé kyslé pH. Preto sa v tejto práci pri formulácii chitosanového hydrogélův použila kyselina mliečna. Hodnotila sa liberácia chlórhexidínu z hydrogélův bez a prítomnosti enhanceru a humektantu ako aj ich vplyv na tokové vlastnosti. Uvoľnené množstvá chlórhe-

Tab. 1. Percentuálne množstvo uvoľneného chlórhexidínu z hydrogélův po 180 minút

| Zloženie   | 2,5% chitosanu + |              |                     |                              |                     |                              |
|------------|------------------|--------------|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|
|            | 0                | 10% GL       | 0,1% Polysorbátu 80 | 10% GL + 0,1% Polysorbátu 80 | 0,5% Polysorbátu 80 | 10% GL + 0,5% Polysorbátu 80 |
| po 2 dňoch | 49,61 ± 1,25     | 53,73 ± 1,99 | 85,00 ± 2,54        | 77,18 ± 3,20                 | 45,00 ± 1,95        | 49,25 ± 2,14                 |
| po 7 dňoch | 51,90 ± 1,81     | 56,23 ± 2,49 | 81,9 ± 2,98         | 71,52 ± 3,11                 | 45,74 ± 1,50        | 51,28 ± 2,39                 |

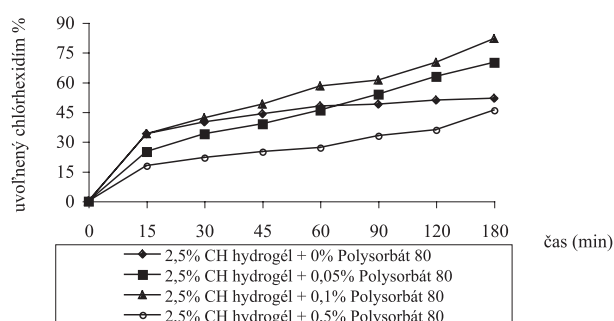
použitá 1% (m/m) kyselina mliečna. Liečivo chlórhexidín bolo použité v hydrogélůch 0,1% (m/m) koncentracii. Glycerol 100% sa použil v 10% (m/m) koncentracii a Polysorbát 80 v 0,1 a 0,5% (m/m) koncentracii. Blanky boli pripravené bez chlórhexidínu. Hydrogély sa skladovali pri laboratórnej teplote a boli hodnotené 2 a 7 dní po príprave.

### Liberácia liečiva a stanovenie obsahu

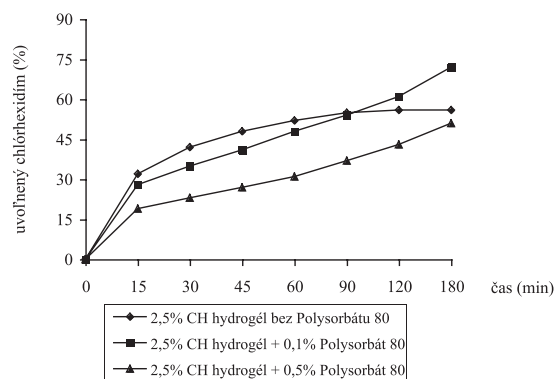
Liberácia liečiva z hydrogélův sa hodnotila v 6 komôrkach, kde do donorovej časti sa dali 3 g gélu a do akceptorovej časti 20 ml fyziologického roztoku (0,9% NaCl). Aparátúra sa temperovala na  $37 \pm 0,2$  °C. Odbery sa robili v časovom rozsahu 3 hodín, t.j. po 15, 30, 45, 60, 90, 120 a 180 minút. Obsah liečiva sa stanovil spektrofotometricky pri 254 nm.

xidínu z 2,5% (m/m) chitosanových hydrogélův bez a s prísadou pomocnej látky sú uvedené v tabuľke 1. Ako z tabuľky vidieť po 3 hodinách sa najviac liečiva uvoľnilo z hydrogélův s 0,1% (m/m) prísadou enhanceru – Polysorbátu 80. Tu ide o zvýšenie priepustnosti membrány vplyvom tenzidu, ktorý plní aj funkciu enhanceru. Druhé najvyššie percento uvoľneného chlórhexidínu sa zaznamenalo použitím 0,1% (m/m) Polysorbátu 80 a 10% glycerolu, ktorý plní aj úlohu humektantu v hydrogélůch, t.j. zabraňuje jeho vysychaniu. V prítomnosti 0,5% koncentrácie Polysorbátu 80 samotného ako aj v kombinácii s humektantom sa štatisticky významné rozdiely nezaznamenali –  $P > 0,05$ . Tak isto možno konštatovať, že medzi % uvoľneného chlórhexidínu po 2 a 7 dňoch neboli zistené štatisticky významné rozdiely.

Na obrázku 1 je znázornená časová závislosť percenta uvoľneného chlórhexidínu bez a s prísadou Polysorbátu



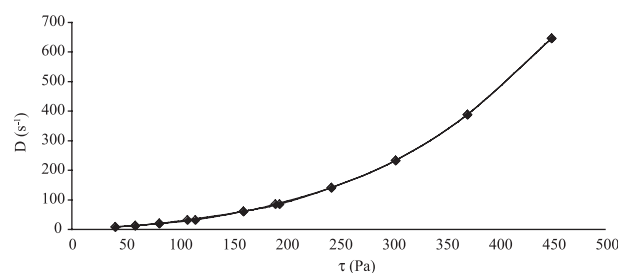
Obr. 1. Liberácia chlórhexidínu z 2,5% chitosanových hydrogélů (v % po 7 dňoch)



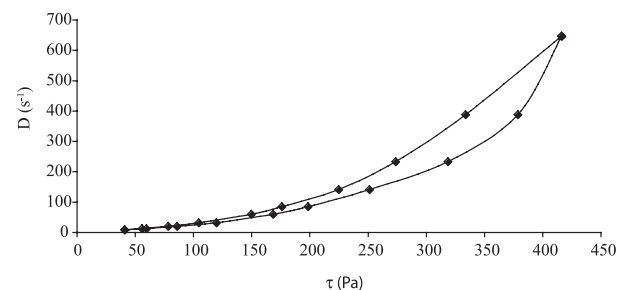
Obr. 2. Liberácia chlórhexidínu z 2,5% chitosanových hydrogélů s 10% glycerolu a Polysorbátom 80

80, použitého v koncentrácii 0,05 až 0,1% (m/m). Na obrázku 2 je znázornená časová závislosť uvoľneného chlórhexidínu z hydrogélů, ktoré obsahovali humektant – glycerol. Aj v tomto prípade sa v prítomnosti humektantu s 0,1 % (m/m) Polysorbátu 80 uvoľnilo po 180 minút najviac liečiva.

Problematika formulácie chlórhexidínu do gélů je zaujímavá aj preto, že gely v porovnaní s roztokmi môžu významne predĺžiť čas dostupnosti liečiva v ústnej dutine, a tým zlepšiť terapeutický efekt. Ako aj Senel, S. et al.<sup>3)</sup> potvrdili, že koncentrácia 2% chitosanového gélu je viskóznejšia ako 1%, čím sa zvyšuje vhodnosť topickej aplikácie bez spôsobenia ťažkostí pri natieraní. Tak isto zistili, že so zvyšujúcou sa koncentráciou chitosanu sa zvyšuje fungicídna aktivita liečiva. V príspevku sa hodnotil vplyv pomocných látok – Polysorbátu 80 a glycerolu aj na tokové vlastnosti hydrogélů. Tokové vlastnosti hydrogélů závisia od zloženia, chitosanový hydrogél s chlórhexidínom vykazoval plastický tok, prísada 0,1% Polysorbátu 80 ako aj 10% glycerolu plastický tok zmenila na tixotropný, ktorý z hľadiska aplikácie je žiadúci (obr. 3, 4).



Obr. 3. Reogram hydrogélů: 0,1% chlórhexidín + 2,5% chitosan



Obr. 4. Reogram hydrogélů: 0,1% chlórhexidín + 0,1% Polysorbát 80 + 2,5% chitosan

Rozhodujúcu úlohu pri výbere vhodných pomocných látok zohrala tixotropia, ktorá zaručuje ľahkú aplikáciu hydrogélů vo forme sólu a dlhodobější účinok. Ako optimálny sa ukázal hydrogél zloženia: 0,1% Polysorbát 80 + 0,1% chlórhexidín + 2,5% chitosan. Je to ten istý hydrogél, ktorý sa aj z hľadiska dostupnosti liečiva po 3 hodinách ukázal ako najvhodnejší.

Výskum bol podporený grantom VEGA 1/0320/08, grantom UK/167/2009 a grantom Farmaceutickej fakulty 1/2009.

## LITERATÚRA

1. Senel, S. et al.: Int. J. Pharm., 2000; 193, 197–203.
2. Cristallini, C. et al.: J. Appl. Biomater. Biomech., 2007; 5, 184–191.
3. Wang, T., Turhan, M., Gunasekaran, S.: Polym. Int., 2004; 53, 911–918.
4. Schuetz, Y.B., Gurny, R., Jordan, O.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 2008; 68, 19–25.
5. Vitková, Z., Šubová, M., Halenárová, A.: Farm. Vestn., 2008; 59, 283–284.