

## PŮVODNÍ PRÁCE

## Vplyv kvartérnej amóniovej soli na liberáciu liečiva s antiseptickým účinkom

### Influence of quaternary ammonium salt on liberation of drug with antiseptic effect

Zuzana Vitková • Petra Herdová • Jarmila Oremusová • Jozef Čižmárik • Katarína Tóthová

Došlo 16. září 2013 / Prijato 12. listopadu 2013

#### Súhrn

V príspevku sa hodnotil vplyv troch tenzidov (karbetopendecínium halogenidov) na uvoľňovanie liečiva chlórhexidínium dichlorid (CHX) v 0,1 % (m/m) koncentrácii z liekovej formy – gélu. Predmetom štúdie boli aj tokové vlastnosti gélov. Hodnotenými tenzidmi boli: karbetopendecínium bromid (SB), karbetopendecínium chlorid (SC) a karbetopendecínium iodid (SI). Koncentrácia tenzidov bola zvolená pod kritickou micelovou koncentráciou – 0,01 % (m/m). Ako gélotvorná látka bol použitý biopolymér – chitosan (CHIT) v 2,5 % (m/m) koncentrácii. Na základe štúdie tokových vlastností hodnotených gélov sa zistilo, že použité tenzidy nemali vplyv na zmenu charakteru sústavy. Gély vykazovali charakter plastických sústav s časovo nezávislým tokom. Uvoľňovanie liečiva sa sledovalo pri teplotách 20; 30 a 40 °C. Zistili sa štatisticky významné rozdiely ( $P < 0,05$ ) v množstve uvoľneného CHX medzi jednotlivými typmi tenzidov. S rastúcou teplotou rástla rýchlostná konštanta uvoľňovania CHX, čo sa prejavilo aj na stúpajúcom množstve uvoľneného liečiva. Na základe dosiahnutých výsledkov bol vyhodnotený prídavok tenzidu SI ako najvhodnejší. Z gélu s obsahom tohto tenzidu sa uvoľnilo najviac CHX s najvyššou hodnotou rýchlostnej konštanty uvoľňovania.

**Kľúčové slová:** chlórhexidínium dichlorid • tenzidy • chitosan • liberácia

#### Summary

The paper evaluates the influence of three surfactants (carbetopendecinium halogenides) on the liberation of the drug chlorhexidine dihydrochloride (CHX) in 0.1% (w/w) from the dosage form-gel and also the flow properties of gels. The following tensides were evaluated: carbetopendecinium bromide (SB), carbetopendecinium chloride (SC), and carbetopendecinium iodide (SI). The tenside concentration was set under the critical micelle concentration. The biopolymer – chitosan (CHIT) in 2.5% (w/w) concentration was used as a gel creating substance. Based on the flow properties of the studied gels, it was found that the employed tensides exhibited no influence on the character of the system. The gels exhibited the character of plastic systems with time-independent flow. The drug liberation was evaluated at the temperatures of 20, 30 and 40 °C. Between the types of the tensides, the statistically significant differences ( $P < 0.05$ ) were found as to the amount of the liberated CHX, which was reflected by the increased amount of the liberated drug. Based on the obtained results, it can be concluded that the most suitable was the SI tenside. From the gel with this tenside the greatest amount of CHX was liberated, which had the highest value of the liberation rate constant.

**Keywords:** chlorhexidine dihydrochloride • tensides • chitosan • liberation

Z. Vitková • PharmDr. Petra Herdová, PhD. (✉) • K. Tóthová  
Katedra galenickej farmácie Farmaceutická fakulta UK  
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, Slovenská republika  
e-mail: herdova@fpharm.uniba.sk

J. Oremusová  
Katedra fyzikálnej chémie liečiv, Farmaceutická fakulta,  
Univerzita Komenského, Bratislava

J. Čižmárik  
Katedra farmaceutickej chémie, Farmaceutická fakulta,  
Univerzita Komenského, Bratislava

#### Úvod

Kvartérne amóniové soli tvoria významnú skupinu povrchovoaktívnych látok – katiónových tenzidov. Majú schopnosť disociovať na kladne nabitý organický ión, ktorý je nositeľom povrchovej aktivity. Základ je obyčajne kvarterizovaný atóm dusíka, ktorý je nositeľom kladného náboja. Dusík môže byť súčasťou aromatického

cyklu. Kvartérne amóniové zlúčeniny sú stále v kyslom a nestále v alkalickom prostredí. Ich rozpustnosť vo vode závisí od povahy substituentov na atóme dusíka<sup>1)</sup>.

Medzi bežne používané katiónové tenzidy patria benzododecínium bromid (Ajatín) a karbetopendecínium bromid (Septonex). Je známe, že disponujú antiseptickým a dezinfekčným účinkom a používajú sa ako konzervanty<sup>2)</sup>. Účinkujú hlavne na grampozitívne baktérie, huby, améby. Ich účinok spočíva v deštrukcii bunkovej membrány bielkovín. Používajú sa ako emulgátory v kyslých krémoch a telových mliekach<sup>1)</sup>.

Karbetopendecínium bromid je povrchovoaktívne antiseptikum, ktorý patrí medzi kvartérne amóniové soli. Má výraznejší baktericídny účinok na grampozitívne ako na gramnegatívne baktérie, nie je účinný na spóry. Má variabilnú antifungálnu aktivitu a pri dlhšej expozícii je účinný proti niektorým vírusom. Účinnosť kvartérnych amóniových solí je najväčšia v neutrálnych alebo slabobazických roztokoch<sup>3)</sup>. Septonex sa používa aj ako stabilizátor liekových foriem. V predchádzajúcej štúdiu sa hodnotila jeho kritická micelová koncentrácia (CMC)<sup>4)</sup>. Je to biely až žltkastý prášok, ľahko rozpustný vo vode, etanole 96% a chloroforme<sup>5)</sup>. Jeho vodný roztok pri trepaní silne pení. Používa sa ako 0,5–1% roztok alebo tinktúra, na kožu k povrchovej dezinfekcii<sup>6)</sup>. Používa sa na dezinfekciu drobných kožných poranení, na začínajúce prejavu kožného hnisania (impetigo) s prejavmi začervenania, mokvania a následne vzniknutými chrastami, na dezinfekciu pooperačných jaziev a fistúl<sup>3)</sup>.

Cieľom tejto práce bolo sledovať vplyv kvartérnych amóniových solí karbetopendecínium halogenidov na liberáciu liečiva chlórhexidínium dichloridu z chitosanových gélov pri troch teplotách. Hodnotili sa tri soli karbetopendecínia – bromid, chlorid a iodid. Na základe známych hodnôt CMC<sup>7)</sup> použitých tenzidov bola zvolená ich koncentrácia v géloch pod CMC v celom teplotnom rozsahu.

## Pokusná časť

### Použité chemikálie

Chlórhexidínium dichlorid (CHX) – (Chlorhexidini dihydrochloridum) – 1,1'-hexamethylenebis-[5-(p-chlorophenyl-biguanide)]dihydrochloride – Imperial chemical industries, Geshire, GB; Chitosan – stredná molekulová hmotnosť, stupeň deacetylácie 75–85 % (CHIT) – Sigma-Aldrich, USA; Karbetopendecínium bromid – (Carbopendecini bromidum) – [1-(ethoxycarbonyl)-pentadecyl]-trimethylammonium bromide (Septonex bromid – SB) – Saneca Pharmaceuticals, a.s., Hlohovec, SR; Karbetopendecínium chlorid – (Carbopendecini chloridum) – [1-(ethoxycarbonyl)-pentadecyl]-trimethylammonium chloride (Septonex chlorid – SC), Karbetopendecínium iodid – (Carbopendecini iodidum) – [1-(ethoxycarbonyl)-pentadecyl]-trimethylammonium iodide (Septonex iodid – SI) – Výskumný ústav liečiv, Modra, SR; kyselina mliečna – Interpharm, SR; čistená voda – FaF UK, Bratislava, SR.

### Použité prístroje a materiál

Permeačná aparatúra vyrobená na KGF, FaF, UK, Bratislava, SR; Permeačná membrána (celofán hrúbky

0,24  $\mu\text{m}$ ) – EKOZ s. r. o, SR; Spektrofotometer – Philips Pyll Unicam 8625 Ltd., Cambridge, GB; Termostat U 10-Prüfgeräte – Werk Medingen, D; Viskotester VT 500 Haake Mess-Technik GmbH, Karlsruhe, D.

### Zloženie a príprava hydrogélů

Boli pripravené gély na báze 2,5 % (m/m) CHIT. Nakoľko CHIT sa rozpúšťa a tvorí gély len v kyslom prostredí, použila sa kyselina mliečna v 1% (m/m) koncentrácii. Liečivo chlórhexidínium dichlorid bolo použité v koncentrácii 0,1 % (m/m). Vo funkcii tenzidu sa použili tri soli karbetopendecínia (SB, SI, SC) v koncentrácii 0,01 % (m/m). Pre porovnanie výsledkov boli pripravené blanky.

**vzorka č. 1:** 2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m) CHX + 0,01 % (m/m) SC

**vzorka č. 2:** 2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m) CHX + 0,01 % (m/m) SB

**vzorka č. 3:** 2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m) CHX + 0,01 % (m/m) SI

### Liberácia liečiv z hydrogélů a stanovenie obsahu liečiv

Liberácia liečiv sa sledovala použitím permeačnej aparatúry v 6 komôrkach. Do ich donorovej časti sa navážilo 3 g gélu a do akceptorovej časti 20 ml aqua purificata. Aparatúra sa temperovala na 20; 30 a 40  $\pm$  0,2 °C. V časovom rozsahu 3 hodín t.j. po 15, 30, 45, 60, 90, 120 a 180 minúte sa odoberala vzorka. Ako semipermeabilná membrána bol použitý celofán. Vykonalo sa 6 paralelných stanovení. Uvoľnené množstvo CHX sa stanovilo spektrofotometricky pri vlnovej dĺžke maxima CHX:  $\lambda_{\text{CHX}} = 254 \text{ nm}$ .

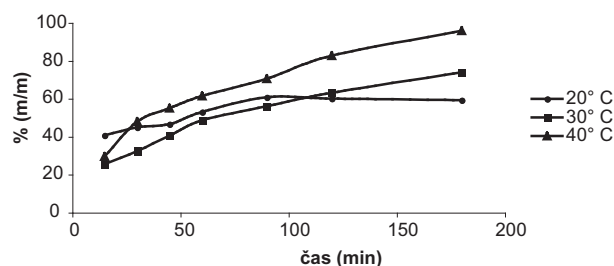
### Stanovenie reologických parametrov

Reologické vlastnosti hydrogélů sa hodnotili 48 h po príprave hydrogélů pomocou rotačného viskozimetra VISCOTESTER VT 500 pri teplote 20  $\pm$  0,2 °C.

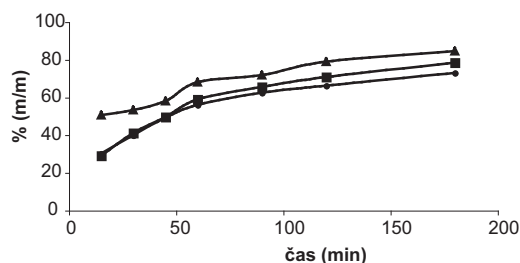
## Výsledky

Cieľom tejto štúdie bolo vyhodnotiť vplyv zloženia tenzidu na liberáciu liečiva CHX z hydrogélů pri rôznej teplote. V práci sa hodnotili tiež tokové vlastnosti pripravených gélov.

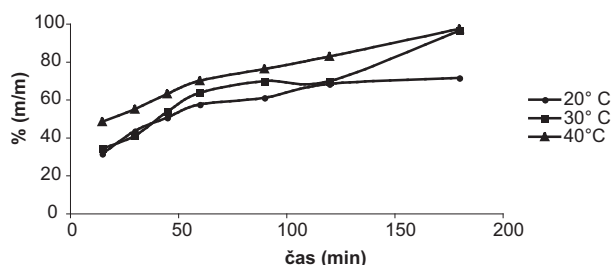
Prvým hodnoteným tenzidom bol SC. Ako vidieť z grafu 1 so vzrastajúcou teplotou sa uvoľnilo väčšie množstvo liečiva. Medzi teplotami 20–40 °C boli zistené štatisticky významné rozdiely ( $P < 0,05$ ) v uvoľnenom množstve CHX. Najviac liečiva sa uvoľnilo pri 40 °C



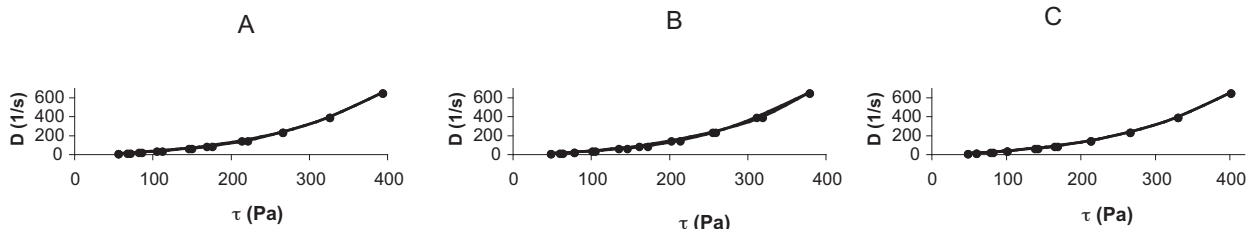
Graf 1. Liberácia liečiva CHX zo vzorky č. 1



Graf 2. Liberácia liečiva CHX zo vzorky č. 2



Graf 3. Liberácia liečiva CHX zo vzorky č. 3



Graf 4. Tokové krivky vzorky č. 1 (A), 2 (B), 3 (C)

95,83 % (m/m). Z tabuľky 1 je zrejmé, že s rastúcou teplotou rástla aj rýchlostná konštanta uvoľňovania CHX. V ďalšej etape výskumu sa hodnotil tenzid SB (graf 2). S rastúcou teplotou sa zistili štatisticky významné rozdiely ( $P < 0,05$ ) v množstve uvoľneného CHX. Najviac liečiva sa uvoľnilo pri 40 °C 84,47 % (m/m). S nárastom teploty vzrastalo množstvo uvoľneného CHX ako aj rýchlostná konštanta jeho uvoľňovania (tab. 1).

Ďalším sledovaným tenzidom bol SI. Ako vidieť z priebehu grafu 3 z tejto vzorky sa najlepšie uvoľňoval CHX v porovnaní so vzorkou č. 1 a 2. Po 180 min sa najviac liečiva uvoľnilo pri 40 °C 97,08 % (m/m) s najvyššou hodnotou rýchlostnej konštanty (tab. 1).

V poslednej časti výskumu sa hodnotili tokové vlastnosti pripravených gélov. Gély vykazovali charakter neneutronovských, časovo nezávislých plastických sústav. Použitý typ tenzidu neovplyvnil charakter sústavy (obr. 4).

Záverom možno konštatovať, že použitý typ tenzidu môže ovplyvniť uvoľňovanie CHX. Dosiahli sa štatisticky významné rozdiely ( $P < 0,05$ ) v množstve uvoľneného CHX medzi jednotlivými typmi tenzidov. Príčinou zmeny liberácie CHX môže byť vplyv teploty na rozpustnosť liečiva ako aj tenzidov. Uvoľňovanie liečiva súvisí aj so zmenou CMC, ktorá sa mení jednak vplyvom teploty, tak aj pre jednotlivé soli Septonexu. Zistilo sa, že s rastúcou teplotou narastala rýchlostná konštanta uvoľňovania CHX, čo sa prejavilo aj na rastúcom množstve uvoľneného liečiva. Najrýchlejšie a najviac sa uvoľňoval CHX z gélu nasledovného zloženia:

2,5 % (m/m) CHIT + 0,1 % (m/m) CHX + 0,01 % (m/m) SI (vzorka č. 3).

Stret záujmov: žiadny.

Tab. 1. Množstvo uvoľneného CHX vzorky č. 1–3 po 180 min, rýchlostné konštanty ( $k_u$ ), koeficient korelácie ( $r$ )

	Vzorka č. 1			Vzorka č. 2			Vzorka č. 3		
	CHX (% (m/m))	$k_u$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$r$	CHX (% (m/m))	$k_u$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$r$	CHX (% (m/m))	$k_u$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$r$
20 °C	59,21	0,0031	0,7574	73,08	0,0056	0,9792	71,33	0,0051	0,9515
30 °C	73,94	0,0063	0,9962	78,39	0,007	0,9689	96,18	0,0155	0,929
40 °C	95,83	0,0162	0,981	84,47	0,0074	0,9883	97,08	0,0163	0,9614

Tab. 2. Kritická micelová koncentrácia (CMC) tenzidov (SC, SB, SI) a hmotnosť tenzidov pri CMC ( $m$ ) (7)

	SC		SB		SI	
	CMC.10 <sup>4</sup>	$m$	CMC.10 <sup>4</sup>	$m$	CMC.10 <sup>4</sup>	$m$
	( $\text{mol.dm}^3$ )	(g)	( $\text{mol.dm}^3$ )	(g)	( $\text{mol.dm}^3$ )	(g)
20 °C	10,89	0,0206	7,93	0,0168	–	–
30 °C	11,89	0,0225	8,20	0,0173	5,01	0,0117
40 °C	13,59	0,0257	8,72	0,0184	5,79	0,0136

**Literatura**

1. **Broze G.** Handbook of Detergents Part A: Properties. In: Surfactant Science Series. New York: Marcel Dekker 1999; 82, 8 a 23–24.
2. **Waldhoff H., Spilker R.** Handbook of Detergents Part C: Analysis. In: Surfactant Science Series. New York: Marcel Dekker 2005; 123, 291.
3. <http://www.adcc.sk/web/humane-lieky/spc/septonex-spc-23620.html> (12. 9. 2013)
4. **Oremusová J., Vitková Z., Herdová P.** Influence of Adjuvances on the Drug Release from Hydrogels. Sci Pharm. 2010; 78(3), 627.
5. [http://www.lekopis.cz/Kap\\_6\\_1\\_Carbethopendecinii\\_bromidum.htm](http://www.lekopis.cz/Kap_6_1_Carbethopendecinii_bromidum.htm) (12. 9. 2013)
6. **Lincová D., Farghali H.** Základní a aplikovaná farmakologie. 2. vyd. Praha: Galén 2007; 592–594.
7. **Oremusová J., Greksáková O.** Micellization Parameters of Cationic Surfactants Consisting of the [1-(Ethoxycarbonyl)-pentadecyl]trimethylammonium Ion and Various Anions. Tenside Surf. Det. 2003; 40(1): 35–39.

**Abstrakta z akcí ČFS v časopisu Česká a slovenská farmacie**

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie nabízí možnost zveřejňovat limitované množství abstrakt z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností, například symposií, seminářů, pracovních dnů apod.

Jednotlivá abstrakta (písmo Courier New, velikost 12, řádkování 2), by neměla přesáhnout 1 rukopisnou stranu formátu A4.

Počet abstrakt předem dohodnou předsedové příslušných sekcí, které akci pořádají, případně osoby zodpovědné za akci s redakcí časopisu, která poskytne i bližší informace.

Lze zveřejnit rovněž na internetových stránkách ČFS ([www.cfs-cls.cz](http://www.cfs-cls.cz))

**Kontakt:**

doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD., vedoucí redaktor, Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ  
100 05 Praha 10, Ruská 85, e-mail: [komarek@ipvz.cz](mailto:komarek@ipvz.cz), tel.: 271 019 278