

La importancia de la galénica en una formulación con CHX y CPC como Perio-Aid.

La introducción de la Clorhexidina y de sus sales en el armamentario terapéutico disponible ha sido sin duda un hito muy importante. En particular el mundo relacionado con la salud bucal se ha beneficiado de forma muy importante obteniéndose un control y una prevención completa de enfermedades debidas a microorganismos patógenos como la gingivitis y su consecuencia más grave la periodontitis.

Todavía hoy la Clorhexidina sigue considerándose, y de hecho lo es, el "Gold Standard" en el tratamiento de estas enfermedades.

Como suele ocurrir a menudo, el descubrimiento de las potencialidades de la Clorhexidina como antiséptico ha sido una casualidad debiéndose a la investigación de las propiedades biológicas de derivados poliguanidínicos realizada en el marco de la búsqueda de moléculas activas contra la malaria por los Laboratorios de la empresa británica Imperial Chemical Industries (ICI).

El descubrimiento de este compuesto tan activo como antiséptico era notificado a la comunidad científica en el ya lejano año 1954 mediante un artículo publicado en el Brit.J. Pharmacol (1954),9,192 cuya portada original se reproduce a continuación:

Brit. J. Pharmacol. (1954), 9, 192.

**1:6 -DI-4'- CHLOROPHENYLDIGUANIDOHXANE
("HIBITANE"*). LABORATORY INVESTIGATION OF A NEW
ANTIBACTERIAL AGENT OF HIGH POTENCY**

BY

G.E. DAVIES, J. FRANCIS, + A. R. MARTIN, F.L. ROSE, AND G.SWAIN

*From Imperial Chemical Industries, Limited, Biological and Research Laboratories, Hexagon House,
Manchester, 9*

(RECEIVED JANUARY 7, 1954)

Fig. 1

En este estudio a parte de verificar la elevada actividad antiséptica sobre distintas bacterias se asentaban firmemente los conocimientos acerca de la relación actividad – estructura de esta clase de compuestos pudiéndose así fijar de forma definitiva los detalles estructurales de la actual Clorhexidina codificada en el estudio de ICI como derivado 10,040.

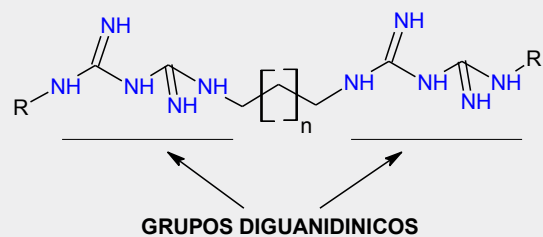
La siguiente Tabla, extraída del mismo artículo, aclara definitivamente cuál de los numerosos compuestos sintetizados presentaba la mejor actividad antiséptica medida sobre 3 cepas bacterianas distintas:

TABLE I
COMPARATIVE BACTERIOSTATIC ACTIVITY OF A NUMBER OF AGENTS RELATED TO 10,040
 Compounds of type: $R-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-NH(X)-NH-C(=NH)-NH-C(=NH)-R$

Code No.	Terminal Group R	Central Unit X	Comparative Bacteriostatic Effect		
			<i>Bact. Coli</i>	<i>Staph. Aureus</i>	<i>Ps. Pyocyanea</i>
12,483	4-Chlorophenyl	Trimethylene	0-3	1	0-3
10,040	"	Hexamethylene	1	1	1
11,383	"	Decamethylene	0-3	0-3-1	<0-01
11,385	"	(4:4')-Diphenylmethane	1	0-3	0-3
11,384	"	(1:4)-Phenylene	0-1	0-1	0-03
10,387	Phenyl	Hexamethylene	0-3-1	0-3-1	0-1
11,386	3:4-Dichlorophenyl	"	0-3	0-3	1
11,108	4-Hydroxyphenyl	"	0-03	0-01	<0-01
10,689	4-Methoxyphenyl	"	0-3	0-1	0-01
10,691	4-Carboxyphenyl	"	<0-01	<0-01	<0-01
9,381	RNH.=Et ₂ N	"	0-1	0-3	<0-01
14,575	RNH.=4-CICXHXNMe-	"	0-3	1	0-1
10,030	RNH.C.=hydrogen NH	"	<0-01	<0-01	<0-01
11,717	RNH.C.=4-chlorophenyl NH	"	0-03	0-03	0-03

Fig. 2

Era esto el derivado de código 10,040 cuya estructura general era la siguiente:



Si R = R₁ = p-Cloro Fenilo y n = 4 la molécula es la CLORHEXIDINA

Fig. 3

Como se pudo constatar la distancia óptima entre los grupos diguanidínicos en términos de unidades -CH₂- (o grupos metilénicos) era de 6 unidades y el mejor grupo R sustituyente a los extremos de la molécula era un p-Cloro Fenilo.

Y ahora sí, y finalmente después de tanta disquisición, llegamos a tener una “fotografía” de nuestro amado y apreciado antiséptico en la forma de la sal di-gluconato, una de las más solubles, comercialmente disponible:

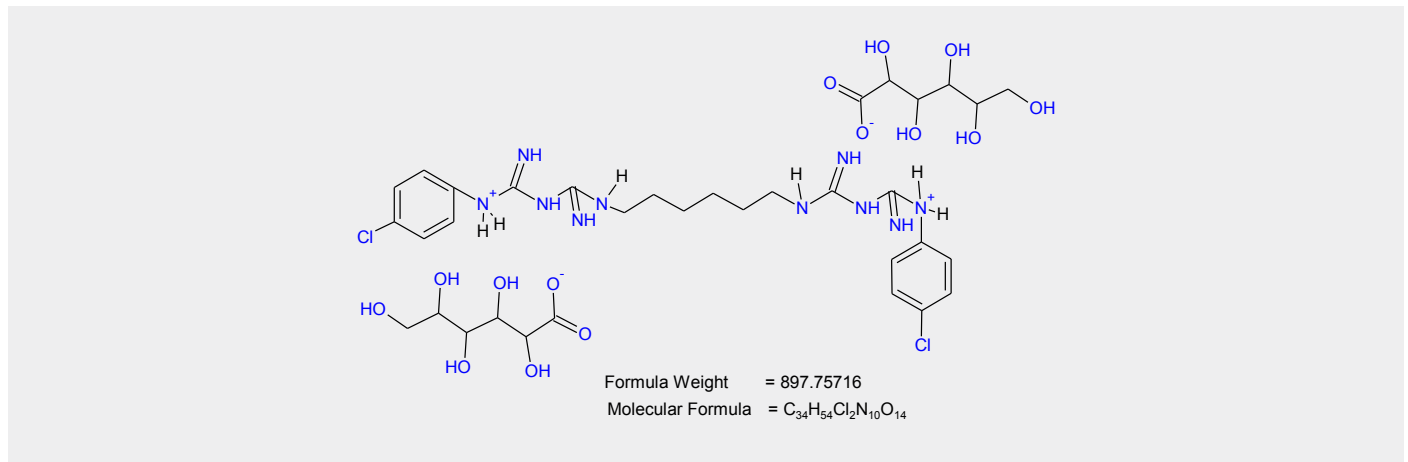


Fig. 4

Realmente es una molécula muy impresionante que nos mira desde lo alto de su complejidad y de su alto peso molecular, con sus dos cargas positivas en el átomo de nitrógeno más cercano al grupo p-Cloro-Fenilo debidas a la formación de la sal con el Ácido Glucónico.

El di-Gluconato de Clorhexidina es la sal comercialmente más disponible de este principio activo y se vende como solución al 20% en agua.

A partir de este momento con el termino CHX siempre nos referiremos a Clorhexidina di-Gluconato.

A partir de su síntesis y luego de su descubrimiento como potente antiséptico ¿cuál ha sido su recorrido durante tantos años hasta hoy?

- **1950s** – Síntesis y descubrimiento como potente antiséptico
- **1954** – La CHX es introducida comercialmente en UK como desinfectante y antiséptico de uso tópico
- **1970s** – El lavado de las manos con CHX demuestra reducir la flora bacteriana presente en las mismas de un 90%. La CHX se introduce en USA
- **1976** – Se demuestra la capacidad de la CHX de inhibir la formación del biofilm dental
- **1980s** – Formulación de colutorios con el 0,20% de CHX al principio y luego al 0,12% de CHX
- **1992** – Se introduce Perio·Aid colutorio con CHX al 0,12%
- **Desde 1995 en adelante** – Se introduce en el mercado Perio·Aid Tratamiento (0,12% de CHX + 0,05% CPC) y Perio·Aid Mantenimiento (0,05% CHX + 0,05% CPC)

A partir de la mitad de los años 70 disponemos entonces de un principio activo, la CHX, que es un antiséptico y un antiplaca muy potente capaz de preservar la boca de la gingivitis y de su posterior y grave evolución: la periodontitis. Tenemos un antiséptico muy potente, que no genera resistencias y con un perfil toxicológico favorable. Pero hay más: también se caracteriza por una propiedad especial que la rinde prácticamente única: la SUSTANTIVIDAD. Este término tan hermético indica la capacidad de nuestra CHX de “pegarse” a las estructuras de la boca y liberarse poco a poco en el tiempo asegurando así un efecto alargado en el tiempo.

En resumen podemos comparar las propiedades de la CHX con las de otro antiséptico muy conocido y usado en oral care, el Cetil Piridinio Cloruro (CPC):

PROPIEDADES	CHX	CPC
ELEVADA ACTIVIDAD ANTISÉPTICA	SÍ	SÍ
ELEVADO PODER ANTIPLACA	SÍ	SÍ
NO CREA RESISTENCIAS	SÍ	SÍ
SUSTANTIVIDAD*	SÍ (8-12 horas)	SÍ (3-4 horas y solo si su concentración es del 0,05%)

Fig. 5

(*): capacidad de la molécula de ligarse a las estructuras de la boca durante un tiempo y durante el cual es liberada progresivamente.

El mecanismo de acción de ambos antisépticos es prácticamente el mismo: ruptura de la pared celular con salida del citoplasma y consecuente muerte celular.

Podemos constatar que en la “extraña pareja” también el CPC tiene propiedades de primerísimo orden pero con una menor sustentividad.

Aquí va su estructura:

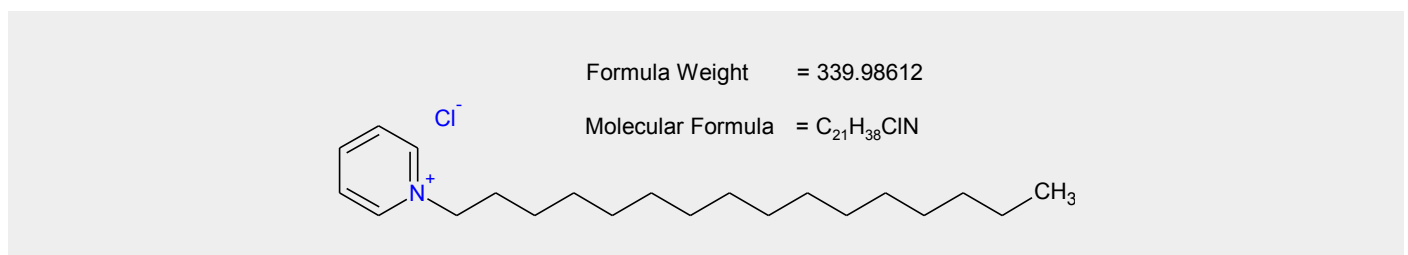


Fig. 6

Como podemos ver también en este caso se trata de un molécula bastante voluminosa y con una carga positiva permanente presente en el átomo de Nitrógeno del núcleo pirimidínico: esta carga positiva conjuntamente a la larga “cola” (15 unidades metilénica –CH₂– + un –CH₃ terminal) conforman la típica estructura de un tensoactivo y son los responsables de su elevada actividad antiséptica.

En base a lo expuesto anteriormente, podemos concluir que las moléculas de CHX y CPC ofrecen una poderosa actividad antibacteriana que nos permitirán tratar y prevenir eficazmente la enfermedad periodontal y periimplantaria.

Hay que tener en cuenta que la incorporación de estos activos en formulaciones no es fácil si queremos conseguir la MÁXIMA EFICACIA en la lucha contra la enfermedad periodontal y periimplantaria.

A pesar de sus favorables características físico-químicas (p.e. su elevada solubilidad en agua) no es suficiente disolver estos antisépticos en cualquier excipiente, para poder disponer de un producto con elevada capacidad antiséptica y anti placa.

En efecto, estas dos moléculas:

- a. Requieren un estudio profundo y una selección adecuada de los excipientes de la fórmula en la cual se incorporan porque puede ser fácil inactivarlas.
- b. Debemos ser capaces de poder evaluar con mucho cuidado la actividad del producto formulado.

La INACTIVACIÓN de un antiséptico o de cualquier otro principio activo puede ser definida como aquel fenómeno, o conjunto de fenómenos, que impide que la acción terapéutica prevista pueda desarrollarse con la intensidad y modalidad requerida.

¿Cómo podemos medir la actividad de un producto formulado con antisépticos?

Podemos pensar en 3 niveles de actuación:

- i. **Test *in vitro* sobre una batería de microorganismos presentes en la flora oral:** consiste en colocar una suspensión de bacterias en contacto con el producto que contiene el antiséptico durante 1 minuto. Posteriormente, se evalúa la cantidad de microorganismos supervivientes. Este Test se denomina SIKT (Short Interval Killing Test), que ha sido desarrollado por DENTAID® y publicado en el año 2003 en el Journal of Clinical Periodontology. Este Test está indicado para tener una idea inicial sobre la actividad del producto testado y es un herramienta muy valiosa en la fase de desarrollo de nuevas formulaciones.
- ii. **Test *in vitro* sobre BIOFILMS que contienen microorganismos presentes en la cavidad oral:** se tratan durante 1 minuto con el producto a testar, un conjunto de bacterias incluidas en un biofilm, una estructura muy compleja donde las mismas bacterias se encuentran adheridas en capas, a un soporte (normalmente placas de Hidroxiapatita) y envueltas por elementos polisacáridos que las protegen. En este tipo de test se representa una situación mucho más cercana a la realidad, y las bacterias no son tan vulnerables como cuando se encuentran en suspensión. El resultado de este Test es muy importante para evaluar exactamente las potencialidades del producto: la actividad antiséptica de dos productos que hayan dado un resultado igual o parecido en el SIKT, podrán diferenciarse eficazmente con este test. La tecnología requerida en los tests de actividad antiséptica sobre BIOFILMS es sin embargo MUY COMPLEJA y requiere un mayor tiempo de ejecución. En DENTAID® generamos BIOFILMS equivalentes a los presentes en la boca con unas 10 especies de bacterias distintas, mediante el empleo de un bio-reactor específico y de una BOCA ARTIFICIAL que ha sido objeto de numerosas publicaciones científicas. Tras el contacto del biofilm con el producto a testar, se emplean coloraciones específicas y un MICROSCOPIO CONFOCAL para evaluar los resultados obtenidos.
- iii. **Ensayos clínicos standards o multicéntricos:** consiste en el desarrollo de estudios clínicos por distintos grupos de investigación que testan el producto contemporáneamente e independientemente, con pacientes que presentan diferentes patologías bucales.

En un próximo capítulo examinaremos en detalle el papel de los excipientes en dichas formulaciones.