

Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar, Bioanyagtan és Fogpótlástani Tanszék*
Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Tanszék**
Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar, Konzerváló Fogászati Tanszék***
Debreceni Egyetem Fogorvostudományi Kar, Fogszabályozási Tanszék****
King's College Hospital Dental Institute, King's College Maurice Wohl Dental Centre, Department of Primary Dental Care*****

PerioChip® klórhexidin-glükonát felszabadulásának vizsgálata különböző pH-k esetén

DR. BAKÓ JÓZSEF*, DR. VARGA ISTVÁN**, DR. BÁGYI KINGA***, DR. LAMPÉ ISTVÁN*,
DR. HEGEDŰS VIKTÓRIA****, DR. BLUM IGOR R. *****, DR. HEGEDŰS CSABA*

A parodontális kezelések során a mechanikus terápia kiegészítésére alkalmazhatók olyan kémiai anyagok, melyekkel a szájból fellelhető patogén baktériumok szaporodása visszaszorítható, a gyógyulási folyamat elősegíthető. Ennek egyike lehet a PerioChip® is, mint egy klórhexidin-glükonát (CHX) leadására képes rendszer. Jelen munkánk célja ezen rendszer hatóanyag-leadó tulajdonságának vizsgálata különböző pH-jú puffer oldatok alkalmazása során. Munkánkat 4–12 pH tartományban végeztük el univerzális Britton-Robinson puffert, illetve 7,4-es pH-jú PBS puffer oldatot alkalmazva kioldódási közegként. A kioldódást 1 hét időintervallumon követtük figyelemmel, és a kioldódott CHX mennyiségét HPLC módszer segítségével határoztuk meg. A savas pH kedvező hatással volt a kioldódásra, gyors ütemben szabadult fel a hatóanyag 86,9%-a, de még pH 6 esetében is közel 80%-os volt a hatóanyag-leadás. Mindezek bázikus pH-n jelentősen kisebb értékeket mutattak, pH 8 esetében közel 40%, míg pH 10, és pH 12-nél már csak 30%-os nagyságrendbe estek. Eredményeink szerint a pH-változásnak jelentős hatása van a kioldódott CHX mennyiségére, és a kioldódás dinamikájára is.

Kulcsszavak: Klórhexidin-glükonát, PerioChip®, pH-függő kioldódás, hidrogél

Bevezetés

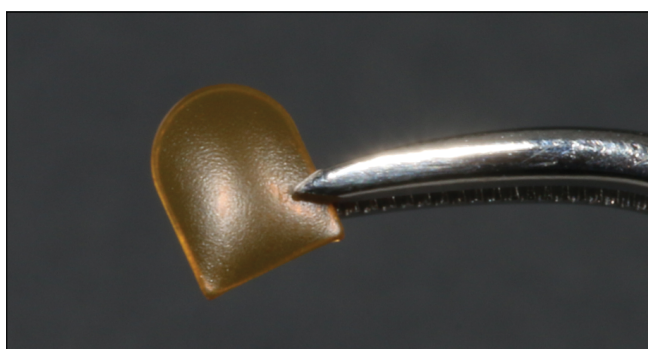
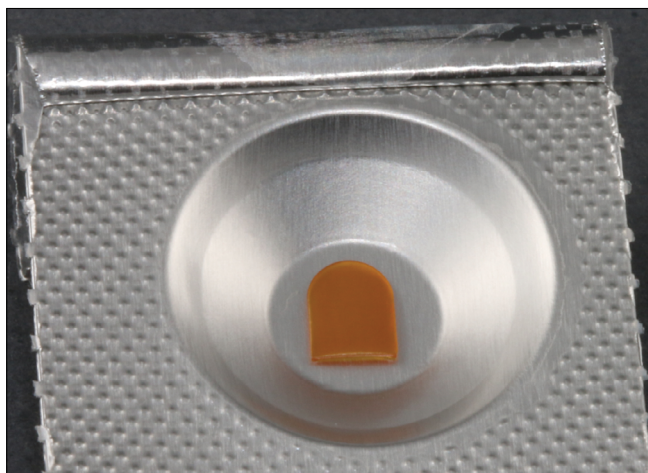
A parodontális terápia célja a gyulladás megszüntetése és a baktériumok csíraszámának csökkentése. Ennek a célnak a megvalósítása az orvossal együttműködő, motivált és instruált beteget igényel, aki képes a személyre szabott egyéni szájhigiéné megfelelő szinten tartására. A professzionális kezelés során célunk ultrahangos depurátorok és parodontális kézi műszerek segítségével a gyökérfelszínek megtisztítása. A kellő alaposággal elvégzett beavatkozás megteremtheti a fogágy reparációjának feltételeit, de a kezelés hatékonyságát számos egyéb tényező is befolyásolhatja [2, 23].

A mechanikus terápia hatékonyságának fokozására különböző antimikrobiális szereket alkalmazhatunk. Mivel a kiegészítő szisztémás antibiotikumterápia során felléphetnek nem kívánt mellékhatások, valamint rezisztencia kialakulásával is számolhatunk, ezért a figyelem a lokálisan is alkalmazható (közvetlenül a tasakba helyezhető) szerek irányába fordult. Alkalmazásuk azért is indokolt lehet, mert egyes parodonto-patogén baktériumok szövetinvasív tulajdonságokkal rendelkeznek, illetve a gyökérfelszínek morfológiai sajátosságai is egyediek lehetnek. Ezen készítmények nagy előnyei közé tartozik, hogy az elérhető szulkuszfolyadék-kon-

centráció többszöröse lehet a vérben elérhető értéknek [15, 20].

A klórhexidin-glükonát plakkellenes hatása bizonyított, szájjöblítőkben alkalmazva a fogorvos terápiai eszköztárának fontos részét képezi. A fő probléma viszont a klórhexidin-glükonát tartalmú szájjöblítőkkel, hogy jó hatásukat nem tudják kifejteni parodontális tasakok esetében, mivel nem képesek mélységi penetrációra. Ennek a hiányosságnak a kiküszöbölésére már a nyolcvanas évek kezdetétől történtek próbálkozások, tasakba helyezett, szabályozott hatóanyag leadású rendszerek kifejlesztésére. A klórhexidin-glükonátot tartalmazó PerioChip® rendszert (Dexcell Pharma Ltd, Izrael) először 1998-ban mutatták be az Amerikai Egyesült Államokban. Szobahőmérsékleten is stabil változatát 2002-ben kezdték forgalmazni [9, 12, 23].

A PerioChip® egy 2,5 mg klórhexidin-glükonát (CHX) hatóanyagot tartalmazó 5 × 4 × 0,3 mm nagyságú, biodegradábilis matrix-szal rendelkező hidrolizált zselatin, ami keresztkötésű glutáraldehidet tartalmaz. Nagy előnye, hogy biodegradábilis, ezért nem kell a tasakból eltávolítani. A klórhexidin-glükonátnak köszönhetően széles spektrummal rendelkezik, és hatékony számos parodontális kórokozóval szemben, így *P. gingivális*, *P. intermedia*, *B. forsythus* és *C. rectus* csíraszám csök-



1. kép: PerioChip®

közvetlenül a tasak felnyitását követően, és a gél felszíne

2. kép: PerioChip® alkalmazása

kenése figyelhető meg alkalmazása után. Mivel hatóanyaga egy antiszeptikum, így rezisztencia nem alakul ki vele szemben és nem okozza az opportunista patogén baktériumok számának emelkedését. A rendszer farmakodinámiájának jellemzője a klórhexidín-glükonát kétfázisú kibocsátása. Irodalmi adatok szerint a PerioChip® in vitro 24 óra alatt hatóanyagának 40%-át kioldódás következtében adja le, majd ezt követően a maradék 60% körülbelül 7–10 nap alatt enzimatisz degradáció révén szabadul fel. Klinikai alkalmazás során a rendszer átlagosan 1 hétig képes tartósan 100 µg/ml klórhexidín-glükonát koncentrációt biztosítani a szulcuszfolyadékban, amely elegendő a minimális gátló koncentráció eléréséhez [5, 7, 15, 17, 21, 22, 24].

Kutatások során több munkacsoport is vizsgálta a különböző külső paraméterek hatását a kioldódásra, és egyesek ezt a körülményektől független jelenséggént határozták meg, a különböző pH hatásait külön ki nem emelve [4, 16]. Ezen kísérletek sorába illeszkedik jelen kutatásunk is, mellyel egy hatóanyag-leadó rendszer kibocsátó képességét kívánjuk vizsgálni különböző pH-jú puffer oldatok segítségével, ezzel modellezve a gyulladáshoz vezető területen megjelenő pH-változások okozta különbségeket az aktív komponensek felszabadulásának dinamikájában.

Jelen kutatás célja a PerioChip® klórhexidín-glükonát tartalmának különböző pH-ra beállított puffer köze-

gekben történő kioldódásának vizsgálata. Méréseink során a különböző időintervallumok alatt egyedileg felszabaduló hatóanyagtartalmak, és a teljes bevitt mennyiséghez viszonyított kioldódási arányok is összehasonlításra kerültek.

Anyagok és módszerek

A PerioChip® gélek hatóanyag-leadó tulajdonságainak vizsgálatát előre meghatározott pH-ra beállított Britton-Robinson puffer oldatokban végeztük. A Britton-Robinson puffer összetétele 100 ml: 0,04 M H_3BO_3 (Reanal Kft., Budapest), 100 ml: 0,04 M CH_3COOH (VWR Kft., Magyarország), 100 ml: 0,04 M H_3PO_4 (VWR International Kft., Magyarország), mely oldatok pH-jának pontos beállítását 0,2 M NaOH (VWR International Kft., Magyarország) megfelelő mennyiségének adagolásával értük el. Az elméletileg meghatározott 4, 6, 8, 10, 12 pH-kat Thermo Scientific Orion 2 Star pH mérővel Thermo Orion 9157BNMP trióda (Thermo Scientific Ltd, Amerikai Egyesült Államok) alkalmazásával mértük, s pontos értékek 4,0, 6,12, 8,08, 10,06 és 12,03-nak adódott. A kioldódás-vizsgálat 24 lyukú sejtenyészítő lemezen (Ther-

mo Scientific Nunclone, Dánia) 1 ml megfelelő pH-jú Britton-Robison pufferben, három párhuzamos minta vizsgálatával történt. Az összehasonlítások alapjául szolgáló kioldó közegként 7,4-es pH-jú foszfát-puffer oldatot (PBS) (Gibco, Egyesült Királyság) alkalmaztunk. A kioldó közeg minden előre meghatározott mérési pontban lecserélésre került. A kioldódott CHX mennyisége 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 96, 168 órában került meghatározásra. A vizsgálatok minden esetben 3 párhuzamos minta alkalmazásával kerültek kivitelezésre. A vizsgálat ideje alatt a lemezt Heidolph Unimax 1010 (Heidolph Instruments GmbH, Németország) síkrázó készüléken 100 rpm sebességgel folyamatosan mozgattuk.

Hatóanyag tartalom meghatározáshoz Thermo Scientific Dionex Ultimate 3000 HPLC (Dionex Softron GmbH, Németország) készüléket használtunk. Az elválasztást Hypersil gold-CN kolonna és előtét kolonna felhasználásával valósítottuk meg 60% (0,1% Trifluoecetsavval (Sigma-Aldrich Kft. St. Louis, USA)) módosított, és 0,22 µm PES membránszűrt (TPP, Svájc) Salsol (TEVA Gyógyszergyár Zrt.) fizioológias sóoldat és 40% HiPerSolv Chromanorm acetonitril (VWR International Kft., Magyarország) eluens, és 0,6 ml/perc áramlási sebesség alkalmazásával. A hatóanyag detektálása 258 nm-en történt. A kioldódott hatóanyag mennyiségének meghatározása külső kalibráció útján történt 0,001–2,5 mg/ml között meghatározott 8 pont segítségével. Az oldatok 20%-os CHX (Sigma-Aldrich Kft., Amerikai Egyesült Államok) oldatból kerültek kialakításra. Az eredmények statisztikai elemzését a Microsoft Office Professional Plus 2013 programcsomag Analysis Tool Pack kiegészítőjén keresztül elérhető kétmintás F-próbát követő páros t-próba alkalmazásával végeztük.

Eredmények

Az 1. ábrán bemutatott egyedi mérési pontokban meghatározott CHX mennyiségekből jól látható, hogy a leg erősebben savas kioldó közeg kedvezett leginkább a hatóanyag gyors kioldódásának. Az egyedileg mért CHX mennyiségek átlagának matematikai összegzésével kaptuk a 2. ábrán szerepeltetett értékeket, melyek a bevitt hatóanyag-tartalomhoz viszonyítva mutatják be a teljes kioldódott mennyiséget. 4-es pH-n már az első fél órában távozott a hatóanyag-tartalom 10%-a, amekkora értéket megközelítő mennyiség távozott a rendszerből a következő fél órában is. Ez a kezdeti nagyarányú kioldódás a következő periódusban is folytatódott, és egy óra alatt megközelítőleg 15%, míg 2 óra és 4 óra alatt 20-20%-ot meghaladó kioldódás volt tapasztalható. Így mivel a 8. órára a teljes bevitt hatóanyag-mennyiség 75%-a távozott a rendszerből, egy erős visszaesés volt megfigyelhető a következő mérési pontokban. A 12. órás mérési pontban még 6% CHX kioldódott, de ezt követően már a hosszabb kioldódási idők mellett is csökkenő mennyiségek voltak detektálhatók. Így összességében 168 óra alatt a formulázott

1. táblázat

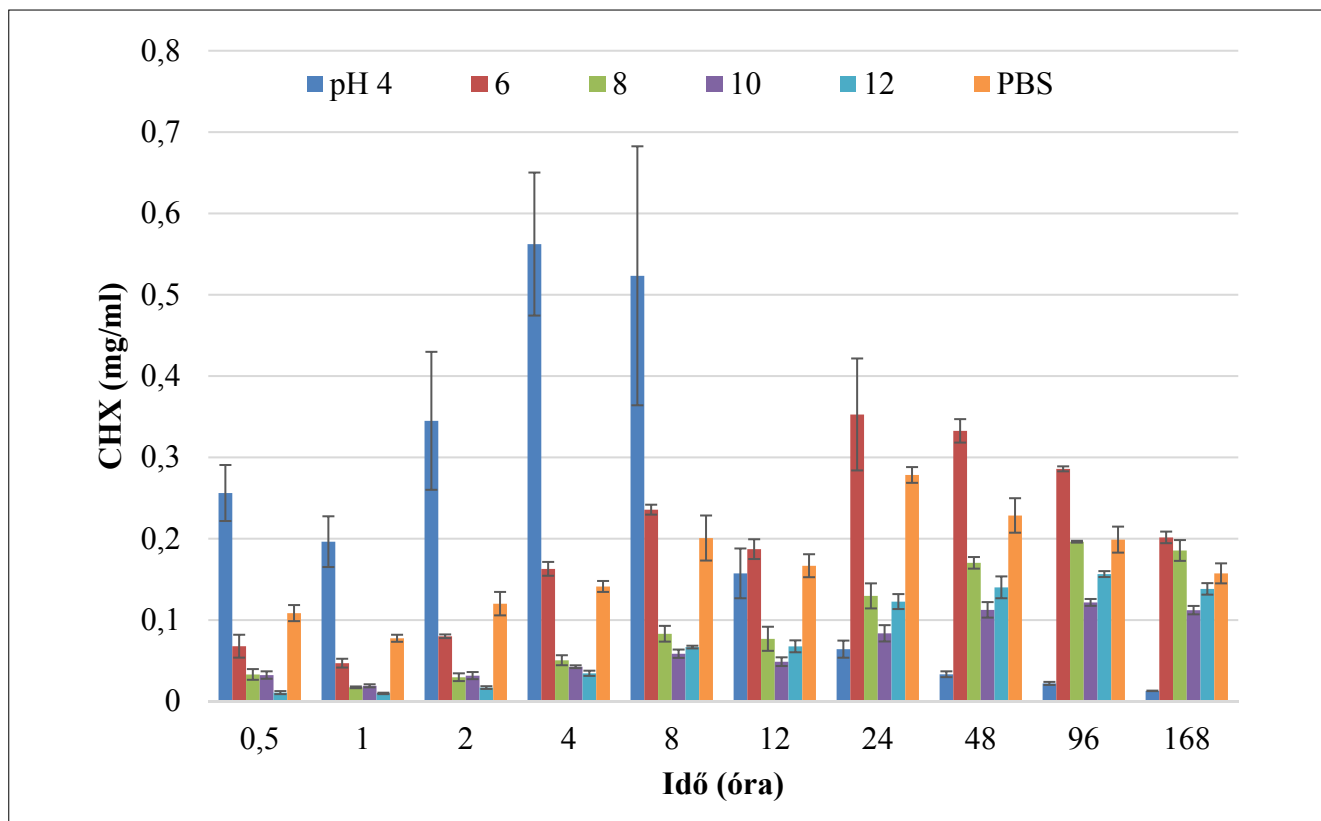
A 168 óra alatt kioldódott teljes CHX mennyiségek az eredetileg formulázott hatóanyag-tartalomhoz viszonyítva

pH	%	SD
pH 4	86,93	±0,01
pH 6	78,16	±0,29
pH 8	38,91	±0,51
pH 10	26,54	±0,2
pH 12	30,58	±0,28
PBS	67,15	±0,49

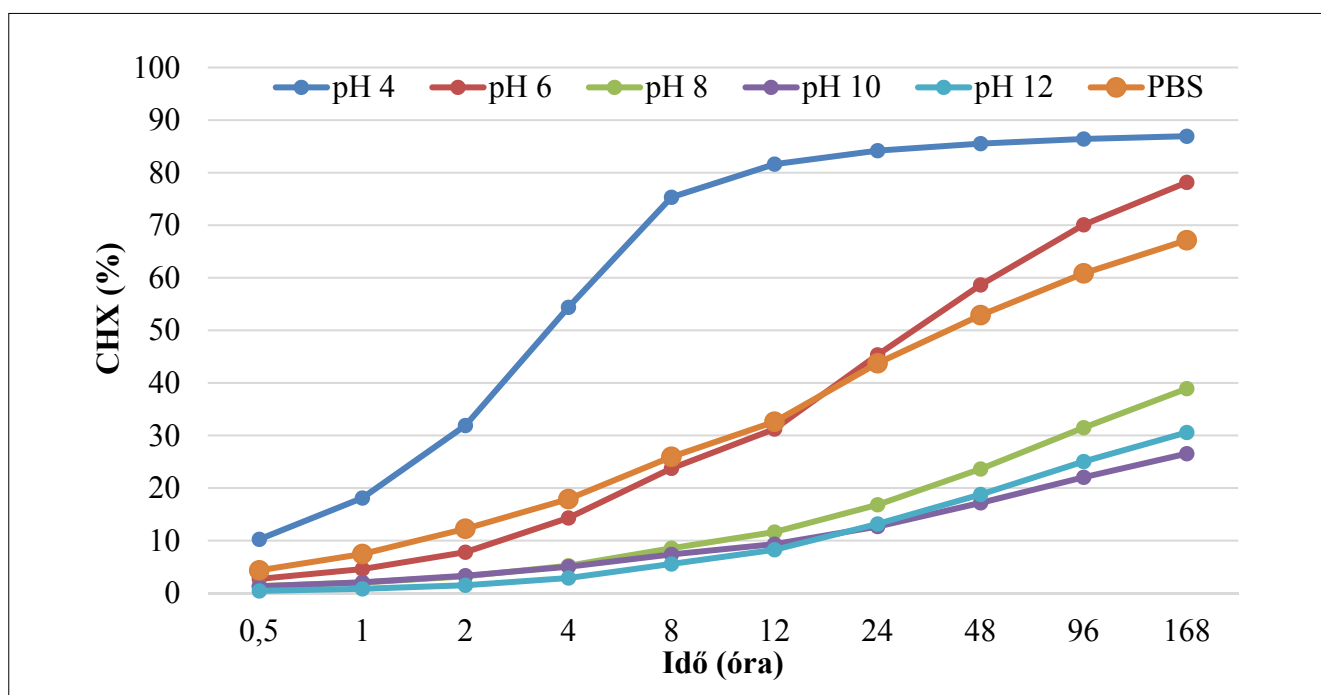
hatóanyag közel 90%-a távozott a rendszerből (1. táblázat). A kevésbé savas – pH 6-os – közeg már jól láthatóan kevésbé kedvez a hatóanyag robbanásszerű kioldódásának. A kezdeti 3%-ot el sem érő kioldódott mennyiség is tovább csökken a következő fél órára, ahol a 2%-os mélypontot követően fokozatos növekedés veszi kezdetét. A 2. órában megjelenő 3%, majd az újabb két óra alatt kioldódó 6%-os szintet követően még egy 10%-hoz közeli mennyiséget figyelhetünk meg. Ezt követően egy négy óra alatt kioldódó ~7,5%-os kisebb megtorpanás volt tapasztalható, amit viszont a következő 12 órában felszabaduló 14%-os maximum követett. Ebben az esetben a következő hosszabb periódusok lehetőséget biztosítottak a 10% fölötti kioldódásokra, ami csak az utolsó mérési pontban csökkent újra 8%-os szintre. A teljes hét alatt 6-os pH-n a bevitt CHX majdnem 80%-a felszabadult a chipekből. A CHX kioldódása a bázikus kémhatású pufferekben szemmel láthatóan erősen gátolt. Tendenciáját tekintve a kioldódás kezdeti szakaszában az előző esetekben is tapasztalt dinamika jelenik meg. Az első fél óra csekély kioldódását követően a következő fél óra egy kismértékű csökkenést mutat, amit egy lassú emelkedés követ. Az első négy mérési pontban a bázikusság növekedésével párhuzamosan csökkent a különböző időintervallumokban kioldódó CHX mennyisége. A trend ezt követően változik, miszerint a 12-es pH-jú oldatban ezt követően rendre nagyobb mértékű kioldódást tapasztalhattunk, mint 10-es pH-n. Ennek következtében a 12. órára már majdnem teljesen ki is egyenlítődik a kioldódott CHX mennyiség, amely a 24. órára már nagyobb értéket is mutat 10-es pH-n, mint 12-esen. Ezt követően a jellemző egyéni kioldódott mennyiségek sorrendje már nem változott, és a 10-es pH-jú pufferben tapasztalt kioldódás rendre meghaladta a 12-es pH esetében megfigyelhető mértékeket. Összességében az egy hét vizsgálati idő alatt $38,9 \pm 0,5\%$, $26,5 \pm 0,2\%$ és $30,6 \pm 0,3\%$ CHX távozott a chipekből 8-, 10- és 12-es pH-jú Britton-Robinson puffer oldatok kioldó közegként történt alkalmazásakor. A 7,4-es pH-jú PBS alkalmazása során azt tapasztaltuk, hogy a kioldódási profil az aktuális kémhatás függvényeként a 6-os, és 8-as pH-jú pufferek között fut. Az első 2 órában még meg is haladja a kioldódott CHX mennyisége a 6-os pH-jú Britton-Robinson puf-

fer esetében mért értékeket. A 4. órában tapasztaltunk először a 6-os pH-n mért mennyiségtől kisebb mértékű $0,14 \pm 0,006$ mg-os kioldódást, mely tendencia ezt követően már állandósult. A 8. és a 12. órában kioldódott kisebb mennyiségek lehetővé tették, hogy a 12. órára

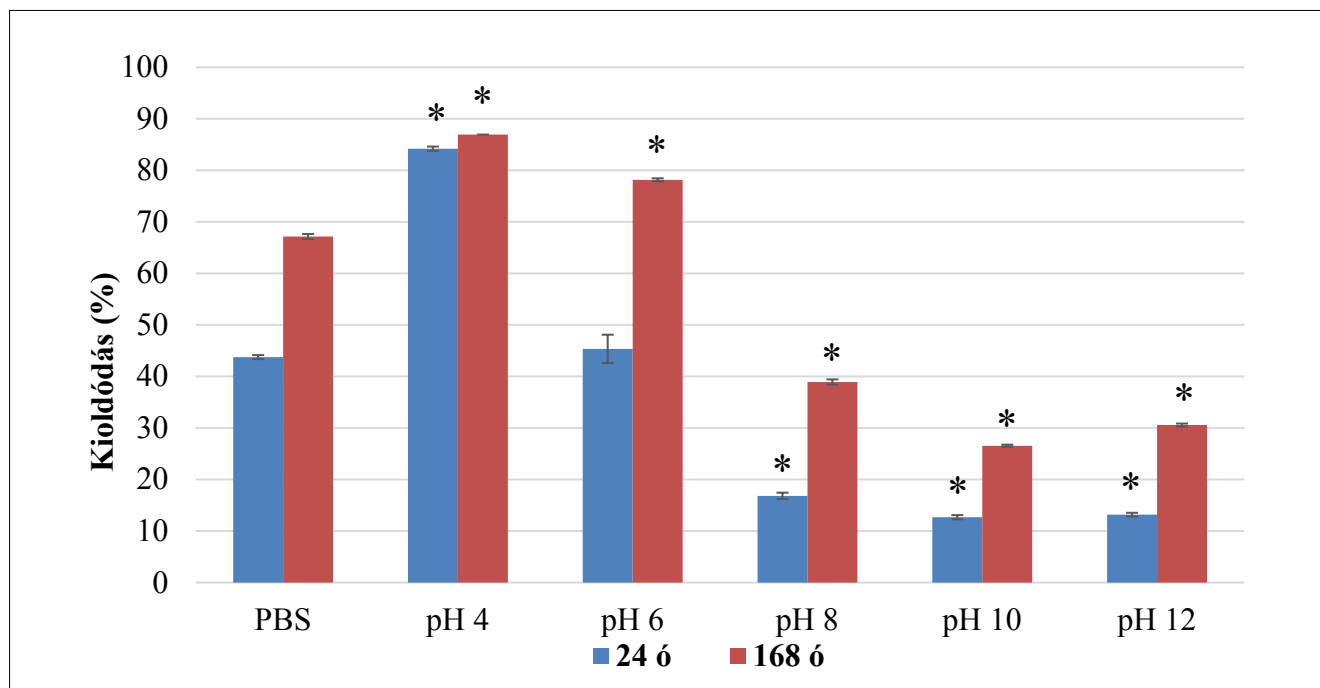
kioldódott teljes mennyiség szinte teljesen megegyezzen a PBS és a 6-os pH-jú Britton-Robinson pufferek esetében. A következő 12 órában érte el ez a rendszer is a 6-os pH-val azonos módon a maximális kioldódott mennyiséget $0,28 \pm 0,009$ mg-mal. S ezt követően



1. ábra: Az előre meghatározott időpontokban gyűjtött minták CHX tartalma



2. ábra: A kioldódott CHX mennyiségek meghatározása a teljes előre bevitt tömeghez viszonyítva



3. ábra: Az egy nap és az egy hét alatt kioldódott CHX mennyiségek statisztikai összevetéseinek az eredménye. Csillaggal (*) jelölt oszlopok között szignifikáns különbség volt kimutatható a PBS közeghez viszonyítva, az egy nap, és az egy hét kioldódási időtartamok esetén. $p < 0,05$ szint alkalmazásával.

a növekvő kioldódási idők ellenére is csak kisebb mértékű felszabadulás volt tapasztalható. A teljes vizsgálati idő végre a 7,4-es pH-jú PBS esetében a chipekben található CHX mennyiségének $67,2 \pm 0,5\%$ -a oldódott ki.

A statisztikai elemzés kimutatta, hogy a PBS kioldó közeghez viszonyítva már az egy napos kioldódási eredmények is jelentős eltérést mutatnak, és a pH 6-os közeget kivéve, minden egyéb kémhatású oldatból szignifikánsan eltérő mennyiségű CHX szabadul fel. Ez az eredmény az egy hét alatt kioldódott mennyiségekre még kifejezettebbé vált, mert ennél a mérési pontnál már $p < 0,05$ mellett minden kioldó közeg szignifikáns eltérést mutatott a PBS-ben megjelenő hatóanyag-tartalomhoz képest.

Megbeszélés

A PerioChip® mint hidrogél bázisú hatóanyag-leadó rendszer számos közlemény által bemutatásra került, mind a 90'-es években, mind a 2010-es éveket követően is [5, 6, 10, 11, 18–20]. Mindezen tanulmányok megerősítik a készítmény hatékonyságát, még ha ezzel kapcsolatosan egy, a közelmúltban megjelent tanulmány a parodontális gondozás fázisában alkalmazva elég kevés meggyőző, és jól alátámasztott kísérleti eredményt talált a szakirodalom áttekintése során [13].

Vizsgálatunk *in vitro* jellegénél fogva nem foglalkozik a termék gyakorlati megítélésével. Választ kerestünk viszont olyan más szerzők által leírt kérdésekre, amelyek gyakorlati vonatkozásokkal is rendelkezhet-

nek. Az egyik ilyen kérdés volt a Zeng és mtsai által leírt klórhexidin oldhatósági kérdéskör elemzése, miszerint kérdéses lehet a szájüregben jelenlévő hatóanyag mennyisége, a jelenlévő ionok okozta esetleges kicsapódás veszélye miatt [26]. A kérdéskör gyakorlati oldalát Abouassi és mtsai vizsgálták, és a CHX hatékonyságának csökkenését írták le a nyálban lévő fehérjék jelenlétének következtében, melyet etanol mint adalékanyag alkalmazásával tudtak kiküszöbölni [1]. Vizsgálataink során a PBS és az univerzális puffer-oldatok esetében sem tapasztaltuk CHX kicsapódásának a jeleit, így a kioldódott hatóanyag-mennyiségekért a kémhatásbeli különbségek tehetőek felelőssé. A másik kérdésünk a hatóanyag-kioldódás dinamikájára vonatkozott. Demonstráltuk, hogy a hatóanyag-felszabadulás jól látható módon függ a kioldó közeg pH-jától. Ez az összefüggés a savas tartomány pH 4-es értékénél szigorúnak tekinthető, és kijelenthető, hogy ebben az esetben a PBS-hez viszonyítva nő a kioldódás mértéke és sebessége. A semleges pH közelében ez az összefüggés már nem tekinthető egyedül meghatározónak. A fent említett 7,4-es pH-jú PBS esetében tapasztalható teljes kioldódott CHX mennyiség és kioldódási dinamika is jobban követi a 6-os pH-jú Britton-Robinson puffer esetében tapasztalható jelenségeket, amit jól példáz, hogy az egy nap alatt kioldódó mennyiség nem mutat szignifikáns eltérést a két esetben. A jelenség a zselatinban fellelhető savas oldalláncot tartalmazó komponensek, az aszparaginsav és a glutaminsav következtében jelenik meg, melyek a duzzadási képességekre is jelentős hatást gyakorolhatnak, de ennek pontos vizsgálata

és bizonyítása további kísérleteket igényel. A teljes egy hét vizsgálati időintervallumot tekintve a kioldódott CHX mennyiségek már minden esetben szignifikáns eltérést mutattak az összehasonlítás alapjául választott PBS kioldó közeghez viszonyítva.

A különböző fejlett hatóanyag-leadó rendszerek, melyek fogászati célterületre koncentrálnak, mind a mai napig aktív kutatási területként van jelen a tudományos életben, így jelenleg is alkalmazott módszerek és technikák folyamatos fejlődésével, és hatékonyságuk növekedésével kell számolnunk [3, 8, 14, 25].

Vizsgálatunk során az aktív komponens felszabadulásnak dinamikáját követtük nyomon különböző pH-jú puffer oldatok segítségével, és megállapítottuk, hogy a pH változások jelentős különbségeket okoznak. A 4-es pH-jú Britton-Robinson puffer közeg esetében fokozott kioldódás volt tapasztalható, míg a semleges közeli pH-k kioldódási szintje és dinamikája magasnak volt tekinthető. Egyedül a bázikus tartományt tudtuk csökkent kioldódási sajátságokkal jellemezni. Vizsgálatainkat modellként tekintve kijelenthetjük, hogy a gyulladásszerű területek megváltozott pH-jú környezete befolyásolhatja a hatóanyag-leadó rendszerek kioldódási dinamikáját.

Köszönetnyilvánítás

A tanulmány alapjául szolgáló kutatást az Emberei Erőforrások Minisztériuma által meghirdetett Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program támogatta, a Debreceeni Egyetem biotechnológia tématerületi programja keretében. A kutatás a GINOP-2.3.2-15-2016-00011 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00022 projektek támogatásával valósult meg. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Irodalom

- ABOUASSI T, HANNIG C, MAHNCKE K, KARYGIANNI L, WOLKEWITZ M, HELLWIG E, et al.: Does human saliva decrease the antimicrobial activity of chlorhexidine against oral bacteria? *BMC Research Notes*. 2014; 7: 711.
- ADDY M: Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. *J Clin Periodontol*. 1986; 13 (10): 957–964.
- FULLRIEDE H, ABENDROTH P, EHLERT, N, DOLL K, SCHÄSKE J, WINKEL A, et al.: pH-responsive release of chlorhexidine from modified nanoporous silica nanoparticles for dental applications. *BioNanoMaterials*. 2016; 17 (1–2): 59–72.
- GUPTA S, SINGH RP, SHARMA R, KALYANWAT R, LOKWANI P: Osmotic pumps: a review. *Int J Compr Pharm*. 2011; 2 (6): 2–8.
- HEASMAN PA, HEASMAN L, STACEY F, MCCracken GI: Local delivery of chlorhexidine gluconate (PerioChip) in periodontal maintenance patients. *J Clin Periodontol*. 2001; 28 (1): 90–95.
- JAGADISH PAI BS, RAJAN SA, SRINIVAS M, PADMA R, SURAGIMATH G, WALVEKAR A, et al.: Comparison of the efficacy of chlorhexidine varnish and chip in the treatment of chronic periodontitis. *Contemp Clin Dent*. 2013; 4 (2): 156–161.
- JEFFCOAT MK, BRAY KS, CIANCIO SG, DENTINO AR, FINE DH, GORDON JM, et al.: Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol*. 1998; 69 (9): 989–997.
- JOSHI D, GARG T, GOYAL AK, RATH G: Advanced drug delivery approaches against periodontitis. *Drug Deliv*. 2016; 23 (2): 363–377.
- KALSI R, VANDANA KL, PRAKASH S: Effect of local drug delivery in chronic periodontitis patients: A meta-analysis. *J Indian Soc Periodontol*. 2011; 15 (4): 304–309.
- KILLOY WJ: The use of locally-delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. *J Clin Periodontol*. 1998; 25 (11Pt 2): 953–958.
- MACHTEI EE, HIRSH I, FALAH M, SHOSHANI E, AVRAMOFF A, PENHASI A: Multiple applications of flurbiprofen and chlorhexidine chips in patients with chronic periodontitis: a randomized, double blind, parallel, 2-arms clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2011; 38 (11): 1037–1043.
- MANDLIK VB, JHA AK: Periochip. *MJAFI*. 2007; (63): 368–369.
- MANRESA C, SANZ-MIRALLES EC, TWIGG J, BRAVO M: Supportive periodontal therapy (SPT) for maintaining the dentition in adults treated for periodontitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; (1). Art. No.: CD009376.
- NGUYEN S, HIORTH M: Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity. *Ther Deliv*. 2015; 6 (5): 595–608.
- PAOLANTONIO M, DOLCI M, PERFETTI G, SAMMARTINO G, D'ARCHIVIO D, SPOTO G, et al.: Effect of a subgingival chlorhexidine chip on the clinical parameters and the levels of alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during the non-surgical treatment of periodontitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2008; 22 (1): 63–72.
- PATEL A, DODIYA H, SHEKATE P, SHASTRI D, DAVE D: Design, Characterization, and Optimization of controlled drug delivery system containing antibiotic drug/s. *J Drug Deliv*. 2016; vol. 2016, Article ID 9024173, 15 pages.
- PRIYA K, LAZARUS F, GEORGE JP, SELVAM A, PRABHUJI ML: Adjunctive Effects of A Piscean Collagen-Based Controlled-Release Chlorhexidine Chip in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Clinical and Microbiological Study. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9 (5): ZC70–ZC74.
- PURI K, DODWAD V, BHAT K, PURI N: Effect of controlled-release Periochip™ on clinical and microbiological parameters in patients of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013; 17 (5): 605–611.
- RAMS TE, SLOTS J: Local delivery of antimicrobial agents in the periodontal pocket. *Periodontol 2000*. 1996; 10: 139–159.
- SOSKOLNE WA, CHAJEK T, FLASHNER M, LANDAU I, STABHOLTZ A, KOLATCH B, et al.: An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *J Clin Periodontol*. 1998; 25 (12): 1017–1021.
- SOSKOLNE WA, HEASMAN PA, STABHOLTZ A, SMART GJ, PALMER M, FLASHNER M, et al.: Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *J Periodontol*. 1997; 68 (1): 32–38.
- SOSKOLNE WA, PROSKIN HM, STABHOLTZ A: Probing depth changes following 2 years of periodontal maintenance therapy including adjunctive controlled release of chlorhexidine. *J Periodontol*. 2003; 74 (4): 420–427.
- STABHOLTZ A, SELA MN, FRIEDMAN M, GOLOMB G, SOSKOLNE A: Clinical and microbiological effects of sustained release chlorhexidine in periodontal pockets. *J Clin Periodontol*. 1986; 13 (8): 783–788.
- STABHOLTZ A, SHAPIRA L, MAHLER D, GELLMAN Y, RAMON T, DOLEV E, et al.: Using the PerioChip in treating adult periodontitis: an interim report. *Compend Contin Educ Dent*. 2000; 21 (4): 325–328.
- STEWART CA, FINER Y, HATTON BD: Drug self-assembly for synthesis of highly-loaded antimicrobial drug-silica particles. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 895.
- ZENG P, RAO A, WIEDMANN TS, BOWLES W: Solubility properties of chlorhexidine salts. *Drug Dev Ind Pharm*. 2009; 35 (2): 172–176.

JÓZSEF BAKÓ, ISTVÁN VARGA, KINGA BÁGYI, ISTVÁN LAMPÉ,
VIKTÓRIA HEGEDŰS, IGOR R. BLUM AND CSABA HEGEDŰS

**The Chlorhexidine gluconate release profile from PerioChip® in various pH solutions:
an in vitro study**

The management of periodontal disease is frequently aided by the use of local antimicrobial adjuncts to therapeutically support mechanical debridement. Various antimicrobial agents have been shown to be effective against putative periodontal pathogenic microorganisms, thereby promoting the healing processes. PerioChip®, as a locally delivered chlorhexidine gluconate (CHX) controlled releasing system, is such a local antimicrobial adjunct. The aim of this study was to determine the CHX release profile of the PerioChip® system in different pH buffer solutions. Phosphate-buffered saline (PBS) at pH 7,4 and universal Britton-Robinson buffer solutions in the range of pH 4–12 were used as releasing mediums. The total period of release was 1 week. The amounts of released CHX were measured by HPLC. Acidic pH showed a positive effect on the release rate and speed. The rate and speed of release were fastest at pH 4, when 86,9% of the embedded antimicrobial agent was released from the gel. In contrast, the observation was notably different in an alkaline pH environment. A 39% release was noted at pH 8 which decreased to 27% at pH 10. These findings suggest that the pH of a medium has a significant impact on the dynamics of the local release process of adjunctive chlorhexidine gluconate from the PerioChip® system, thereby playing an important role in the bioavailability of the antimicrobial therapeutic agent in the combat of periodontal disease.

Keywords: Chlorhexidine gluconate, PerioChip®, pH-dependent release, hydrogel