

Zastosowanie pomiarów przewodnictwa do oceny badań kontrolowanego uwalniania chloroheksydyny z termowrażliwych mikrożeli, pochodnych N-izopropylakryloamidu

Witold Musiał^{1,2)}, Vanja Kokol¹⁾, Bojana Voncina¹⁾

¹⁾Uniwersytet w Mariborze, Zakład Materiałów Włókienniczych,
Laboratorium Chemii Barwników i Polimerów, Slovenia

²⁾Akademia Medyczna we Wrocławiu,
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku, Polska

Streszczenie

Celem pracy była ocena zmian przewodnictwa w środowisku wodnym, zawierającym chloroheksydynę (CX) oraz mikrożel - pochodną N-izopropylakryloamidu, w zakresie temperatur pomiędzy 25°C i 42°C, jako wskaźnika służącego rozwojowi mikrożeli przeznaczonych do kontrolowanego uwalniania chloroheksydyny, pod wpływem zmian temperatury. Wraz ze zmianami temperatury w badanych preparatach wykazano specyficzne zmiany przewodnictwa. W przypadku systemu z polimerem PNM I wartości przewodnictwa były w zakresie 104,47 $\mu\text{S/cm}$ - 134,70 $\mu\text{S/cm}$, dla zakresu temperatury 25°C - 42°C. Dla preparatu PNM II - CX odpowiednie wartości wynosiły 91,75 $\mu\text{S/cm}$ - 135,95 $\mu\text{S/cm}$. Najniższe wartości zaobserwowano w przebiegu badania preparatu PNM III - CX. Wyznaczone pomiarowo wartości wynosiły w tym przypadku 96,90 $\mu\text{S/cm}$ - 117,37 $\mu\text{S/cm}$.

Podczas zmian temperatury układu zawierającego chloroheksydynę dochodzi do zmian, które umożliwiają uzyskanie kontrolowanego uwalniania chloroheksydyny z łożyska polimerowego w temperaturach pomiędzy 25°C i 42 °C. Powinowactwo chloroheksydyny do polimeru może być oceniane za pomocą oznaczeń konduktometrycznych. Rozpuszczalność chloroheksydyny w badanych preparatach

powinna być w przyszłości przedmiotem dalszych badań, w celu oceny jej wpływu na zmiany przewodnictwa oceniane w zróżnicowanych temperaturach.

Słowa kluczowe: chloroheksydyna, mikrożel, N-izopropylakryloamid, termowrażliwość, przewodnictwo, kontrolowane uwalnianie

WPROWADZENIE

Chloroheksydyna stanowi skuteczny antyseptyk przeciwko bakteriom płytki nazębnej, a ze względu na tendencję do retencji w błonach śluzowych, uważana jest za jedną z najważniejszych substancji stosowanych w zwalczaniu płytki nazębnej [1]. Również inne potencjalne zastosowania chloroheksydyny przyciągają uwagę badaczy. Rouse i wsp. analizowali irygacje pochwy chloroheksydyną w celu zapobiegania infekcjom dróg rodnych [2]. Chloroheksydyna jest zalecana w celu zmniejszenia śmiertelności i zachorowalności noworodków i matek w ośrodkach, które dysponują niskimi środkami budżetowymi - miejscowe zastosowanie chloroheksydyny u noworodków oraz płukanki dopochwowe u matek w stężeniu 0,25% i 1,00%, zmniejszały wymienioną wcześniej zachorowalność i śmiertelność u matek i niemowląt [3].

Działanie przeciwdrobnoustrojowe chloroheksydyny jest szeroko stosowane w dezynfekcji przedoperacyjnej całego ciała, kiedy konieczne jest wdrożenie profilaktyki zakażeń ran [4]. Zmiany składu flory bakteryjnej na powierzchni skóry były oceniane przez wielu autorów. Zgodnie z tymi danymi codzienne wcieranie chloroheksydyny zmniejszało kolonizację skóry przez oporne na antybiotyki szczepy *Staphylococcus epidermidis* [5]. Pole zastosowań chloroheksydyny obejmuje także procedurę dezynfekcji skóry w przebiegu katetyzacji naczyń krwionośnych [6].

Pochodne N-izopropylakryloamidu o strukturze sferycznej i średnicy ok. 1µm, wciąż stanowią atrakcyjny przedmiot badania, szczególnie ze względu na potencjalne właściwości, takie jak termowrażliwość, wrażliwość na zmiany pH, itd. Nowe kopolimery, zawierające N-izopropylakryloamid i inne kopolimery syntetyzowane, są stosowane w celu otrzymania makrocząsteczek o odpowiednich właściwościach chemicznych, fizycznych i biologicznych. Depozycja biologicznie

czynnych składników na powierzchni i wewnątrz cząsteczek mikrożelu jest obecnie szeroko badana.

Cząsteczkę protoporfiryny IX wiązano z nowym polimerem, otrzymanym na bazie mikrożelu poli(N-izopropylakryloamidu) z grupą imidazolową, w celu uzyskania rozpuszczalnych struktur, zawierających liczne jony żelaza [7]. Zhang i współpracownicy zsyntetyzowali nowy, biodegradowalny termowrażliwy mikrożel, o strukturze zbliżonej do Pluronicu F127 i opracowali odpowiednią technikę w celu enkapsulacji trzech białek, tj. natywnej hemoglobiny o masie cząsteczkowej ok. 67.000, wołowej albuminy osoczowej o masie cząsteczkowej ok. 66.000, oraz insuliny o masie cząsteczkowej ok. 5.700 [8]. Termowrażliwe nanocząstki poli(N-winylokaprolaktamu) zastosowano do wiązania trzech modelowych substancji leczniczych, tj. nadololu, propranololu i takryny. Wymienione cząsteczki substancji biologicznie czynnych wpływały na pęcznienie zsyntetyzowanego polimeru: nadolol i propranolol i wiązały się mocniej z polimerem wraz ze wzrostem temperatury [9]. Kontrolowane uwalnianie dokсорubicyny uzyskano w eksperymentach z zastosowaniem termowrażliwych mikrożeli [10]. Według autorów wspomnianych badań jest to pierwszy przypadek systemu opracowanego w celu symulacji naturalnej sieci polimerowej ciałek wydzielniczych, w którym wykorzystano przemianę fazową w odpowiednim środowisku.

W celu oceny uwalniania oraz charakterystyki substancji aktywnej w obecności różnych nośników, stosowano liczne metody, w tym zalecenia farmakopealne [11]. Jednak ocena obecności cząsteczek substancji czynnej w wewnętrznej lub zewnętrznej fazie badanego systemu, może być prowadzona metodami łączącymi prostotę wykonania z odpowiednią dokładnością.

W poprzednich badaniach autorzy niniejszej pracy zaproponowali ocenę uwalniania chloroheksydyny i lidokainy z jonowych [12] i niejonowych podłoży [13]. Zgodnie z danymi bibliograficznymi uwalnianie substancji czynnej z nośnika do kompartmentu akceptorowego może być badane za pomocą odpowiedniej elektrody, selektywnej wobec wybranego leku; zastosowano np. elektrodę selektywną wobec prokainy [14].

Istnieją także liczne metody opierające się na podstawie oznaczeń elektrochemicznych, które stosuje się w badaniach biosystemów w skali nanotechnologicznej [15]. Analiza konduktometryczna jako taka była rozwijana z dobrymi rezultatami w celu badania uwalniania substancji leczniczej z systemów

kontrolowanego uwalniania leku, zawierających chlorowoderek naltreksonu, oraz chlorowoderek morfiny [16]. Metoda konduktometryczna była także z sukcesem stosowana w celu oceny stałej kompleksowania systemu alprostadil - alfa cyklodekstryna [17]. W ostatniej pracy Abad-Villar i wsp. badania przewodnictwa były wykorzystywane w celu wykrywania chloroheksydyny w kroplach do oczu [18].

Celem pracy była ocena zmian przewodnictwa w środowisku wodnym, zawierającym chloroheksydynę oraz mikrożel - pochodną N-izopropylakryloamidu, w zakresie temperatur pomiędzy 25°C i 42°C, jako wskaźnika służącego rozwojowi mikrożeli przeznaczonych do kontrolowanego uwalniania chloroheksydyny, pod wpływem zmian temperatury.

MATERIAŁY I METODY

Materiały

Polimery

W badaniach zastosowano mikrożele pochodzące z poprzednio wykonanych badań z zakresu chemii mikrożeli. Polimery syntetyzowano w przebiegu polimeryzacji emulsyjnej bez dodatku surfaktanta. Stosowano dejonizowaną wodę, a syntezę prowadzono w temp. 343 K, w atmosferze gazu obojętnego. Podstawowe właściwości polimerów zaprezentowano w tabeli 1.

Chloroheksydynę zakupiono w firmie Sigma Aldrich. Woda oczyszczona pochodziła z urządzenia TKA DI 6000 (Niemcy) i stosowano ją w poniżej opisanych badaniach. N-izopropylakryloamid >99%, inicjatory i komonomery zakupiono od przedsiębiorstw rynkowych.

Skład badanych preparatów

Skład ocenianych preparatów zestawiono w tabeli 2. Podane ilości wagowe chloroheksydyny łączono z rozproszeniem zsyntetyzowanego polimeru. Mieszanie prowadzono przez dwadzieścia cztery godziny w temperaturze pokojowej.

Ocena konduktometryczna

Przewodnictwo mierzono w ocenianych układach w następujących temperaturach: 25°C, 32°C i 42°C. Przewodnictwo rozproszenia chloroheksydyny oznaczano w stężeniu zastosowanym w badanych preparatach polimer-chloroheksydyna. W pomiarach używano konduktometru SevenMulti Metler Toledo, TDS/SAL/resistivity z czujnikiem InLab 730, NTC, 0,001-1000 mS/cm, o zakresie mierzonych temperatur -5 °C – 100 °C.

WYNIKI

Wraz ze zmianami temperatury w badanych preparatach wykazano specyficzne zmiany przewodnictwa. Zaprezentowano je w kolumnie 3 w tabeli 3. W przypadku systemu z polimerem PNM I wartości przewodnictwa były w zakresie 104,47 $\mu\text{S/cm}$ - 134,70 $\mu\text{S/cm}$, dla zakresu temperatury 25°C - 42°C. Dla preparatu PNM II - CX odpowiednie wartości wynosiły 91,75 $\mu\text{S/cm}$ - 135,95 $\mu\text{S/cm}$. Najniższe wartości zaobserwowano w przebiegu badania preparatu PNM III - CX. Wyznaczone pomiarowo wartości wynosiły w tym przypadku 96,90 $\mu\text{S/cm}$ - 117,37 $\mu\text{S/cm}$.

Odpowiednie wartości dla chloroheksydyny rozproszonej w wodzie były znacznie niższe i wynosiły 46,62 $\mu\text{S/cm}$, 38,08 $\mu\text{S/cm}$ i 41,18 $\mu\text{S/cm}$, kiedy stosowano temperatury odpowiednio 25°C, 32°C i 42°C.

W kolumnie 4 w tabeli 3 bazując na przyjętym założeniu, że przewodnictwo ocenianych systemów jest wartością addytywną, przedstawiono odpowiednie wartości wyznaczone teoretycznie, obliczeniowo. W przebiegu ogrzewania preparatu PNM I - CX od temperatury 25°C, poprzez 32°C do 42°C, wartości te powinny wzrastać zgodnie z przedstawioną kolejnością: 55,15 $\mu\text{S/cm}$, 48,33 $\mu\text{S/cm}$, 64,42 $\mu\text{S/cm}$. Dla preparatu PNM II - CX odpowiednie wartości wynosiły: 58,03 $\mu\text{S/cm}$, 62,74 $\mu\text{S/cm}$ i 85,81 $\mu\text{S/cm}$. W przypadku PNM III - CX uzyskano interesujący ciąg wartości: 58,21 $\mu\text{S/cm}$, 51,39 $\mu\text{S/cm}$, 63,26 $\mu\text{S/cm}$.

Różnice pomiędzy oznaczonymi instrumentalnie i wyznaczonymi teoretycznie wartościami przewodnictwa zebrano w tabeli 3, w kolumnach 5 oraz 6, odpowiednio jako liczby bezwzględne i udział procentowy.

DYSKUSJA

Polimery termowrażliwe w formie małych, sferycznych cząstek posiadają specyficzne właściwości, które umożliwiają rozciąganie i zapadanie się sieci polimerowej, kiedy dochodzi do zmian w temperaturze badanego układu. Zmiany w objętości mikrożelu odzwierciedlają się w jego rozpuszczalności, bądź posługując się innym terminem w jego objętości fazowej. Zgodnie z tym, w momencie osiągnięcia tzw. Lower Critical Solution Temperature (LCST) albo określanej w zbliżony sposób Volume Phase Transition Temperature (VPTT), dochodzi do zapadania się mikrocząstki. Konsekwencją zmian objętości mikrocząsteczki staje się zmniejszenie dostępności grup funkcyjnych, ponieważ są one "schowane" wewnątrz zapadającej się mikrocząsteczki. Stąd zapadanie się i rozwijanie mikrosfery w różnych warunkach termicznych wpływa na wiązanie i uwalnianie substancji leczniczej, lub innych małych molekuł w/z mikrożelu. W niniejszym badaniu wpływ temperatury na przewodnictwo preparatów mikrożelowych był oceniany jako pośredni czynnik, odzwierciedlający obecność w preparacie termowrażliwym niezwiązanej substancji o niskiej rozpuszczalności - chloroheksydyny.

Według wykresu na rycinie 1, przewodnictwo preparatu PNM - CX wzrasta wraz ze wzrostem temperatury. W poprzednich badaniach wykazano tendencję wodnych rozproszeń badanych polimerów do wzrostu przewodnictwa wraz ze wzrostem temperatury [19]. Wzrost ten mógł być oceniany jako zależność o charakterze funkcji wykładniczej, z wyjątkiem polimeru PNM II, którego wzrost przewodnictwa był znacznie większy w temperaturze 42°C, porównując z innymi polimerami. Zgodnie z tą informacją, podwyższenie temperatury wpływa na aktywność grup jonowych w obrębie mikrożelu PNM II. Można ten fakt wykorzystać w opracowaniu postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu substancji czynnej.

Wzrost przewodnictwa stosowanych w badaniach preparatów był porównywany dla wartości wyznaczonych teoretycznie i oznaczonych w pomiarach. Dane w kolumnie 3 w tabeli 3 były porównywane do wartości w kolumnie 4. Regularne zmiany zaobserwowano w przypadku wszystkich badanych systemów, tzn. przewidywane wartości były ok. 50% niższe od wartości oznaczonych w pomiarach przewodnictwa.

Dla mieszaniny PNM I - CX zmierzone przewodnictwo w temp. 25°C było 47% wyższe od obliczonego. Zgodnie z tym wynikiem można stwierdzić, że w powyższych warunkach temperatury część chloroheksydyny jest lepiej zsolubilizowana, porównując z czystym rozproszeniem chloroheksydyny, lub jonizacja w całym systemie odpowiednio wzrastała. Także przy wyższych temperaturach 32°C i 42°C, zmierzone wartości wynosiły 59% i 52% więcej, porównując do teoretycznie przewidywanych, tak więc można stwierdzić wzrost ilości zjonizowanych substancji w badanych dyspersjach. Należy tu podkreślić, że interakcja ta była obserwowana, niezależnie od tego czy polimer syntetyzowano z udziałem inicjatora alkalicznego czy kwasowego, aczkolwiek w przypadku PNM I oddziaływanie to było nieco silniejsze.

Podobnie zachowywał się preparat PNM II - CX - przewodnictwo wyznaczone pomiarowo jest tu wyższe od wartości wyliczonych. Biorąc pod uwagę fakt, że PNM II został zsyntetyzowany z udziałem inicjatora alkalicznego istotnie przewodnictwo w tym systemie powinno być nieco niższe niż w preparacie PNM I - CX, ze względu na możliwość cofnięcia dysocjacji chloroheksydyny. Faktycznie zaobserwowano w preparacie PNM I - CX następujące wartości przewodnictwa: 36,75 $\mu\text{S/cm}$, 49,53 $\mu\text{S/cm}$ i 36,88 $\mu\text{S/cm}$ odpowiednio dla temperatur 25°C, 32°C i 42°C. Różnica około 10%, może być przypisana zmniejszonej jonizacji chloroheksydyny w obecności grup kationowych pochodzących z inicjatora alkalicznego.

Dane z przeprowadzonych badań będą dalej rozwijane, m. in. w celu oceny wpływu zwiększonej lipofilowości PNM III, na przewodnictwo preparatu z chloroheksydyną. Jak to wynika z tabeli 3, kolumna 6, przewodnictwo PNM III - CX w temperaturach 25°C, 32°C i 42°C może być interpretowane jako pośrednie pomiędzy PNM I - CX i PNM II - CX. Należy wnioskować, że zarówno zwiększona lipofilowość polimeru, jak i obecność grup kwasowych mają wspólny wpływ na stopień jonizacji preparatu PNM III - CX.

Zależności w zakresie przewodnictwa, związane ze zmianami temperatury badanych systemów, przedstawiono na rycinie 2. $K_{(25)}$, $K_{(32)}$ i $K_{(42)}$ odzwierciedlają w badaniu powinowactwo substancji czynnej do mikrożelu, w zmieniających się temperaturach pomiaru konduktometrycznego. Wartości stałej K różnią się nieznacznie w ocenianych systemach i zależą zarówno od rodzaju badanego preparatu, jak i od temperatury. Wartości K dla systemów PNM I - CX, PNM II - CX

i PNM III - CX układają się w następujący sposób: $K_{(25)} > K_{(32)} < K_{(42)}$. Jednakże przy porównaniu powinowactwa chloroheksydyny do ustalonego polimeru można ustalić następujący porządek stałych: $K_{(PNM\ II)} > K_{(PNM\ III)} > K_{(PNM\ I)}$. Ważnym czynnikiem, który w przyszłości powinien posłużyć dalszej ocenie oddziaływań polimer-chloroheksydyna w zróżnicowanych temperaturach, jest rozpuszczalność tej substancji czynnej.

WNIOSKI

1. Podczas zmian temperatury układu zawierającego chloroheksydynę dochodzi do zmian, które umożliwiają uzyskanie kontrolowanego uwalniania chloroheksydyny z łożyska polimerowego w temperaturach pomiędzy 25°C i 42 °C.

2. Powinowactwo chloroheksydyny do polimeru może być oceniane za pomocą oznaczeń konduktometrycznych.

3. W przypadku kationowego inicjatora polimeryzacji, zgodnie z zaobserwowanymi zmianami przewodnictwem polimer na bazie N-izopropylakryloamidu może być zastosowany w produktach przeznaczonych do kontrolowanego uwalniania chloroheksydyny w podwyższonej temperaturze.

4. Także pochodne N-izopropylakryloamidu zsyntetyzowane z zastosowaniem inicjatora kwasowego i komonomeru lipofilowego, mogą być wykorzystane do kontrolowanego uwalniania chloroheksydyny wraz ze wzrostem temperatury.

5. Rozpuszczalność chloroheksydyny w badanych preparatach powinna być w przyszłości przedmiotem dalszych badań, w celu oceny jej współwplywu na zmiany przewodnictwa oceniane w zróżnicowanych temperaturach.

LITERATURA

- [1] Medlicott N J., Holborow D. W., Rathbone M. J., Jones D. S., Tucker J. G.: Local delivery of chlorhexidine using a tooth-bonded delivery system. J. Control. Release (1999), 61, 337–343.
- [2] Rouse D. J., Hauth J. C., Andrews W. W., Mills B. B., Maher J. E.: Chlorhexidine vaginal irrigation for the prevention of peripartur infection: A placebo-controlled randomized clinical trial. Am. J. Obstetr. Gynecol. (1997), 176, 617-622.

- [3] McClure E. M., Goldenberg R. L., Brandes N., Darmstadt G. L., Wright L. L.: The use of chlorhexidine to reduce maternal and neonatal mortality and morbidity in low-resource settings. *Int. J. Gynecol. Obstetr.* (2007), 97, 89-94.
- [4] Lynch W., Davey P. G., Malek M., Byrne D. J., Napier A.: Cost-effectiveness analysis of the use of chlorhexidine detergent in preoperative whole-body disinfection in wound infection prophylaxis. *J. Hosp. Inf.* (1992), 21, 179-191.
- [5] Hedin G., Hambræus A.: Daily scrub with chlorhexidine reduces skin colonization by antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis*, *J. Hosp. Inf.* (1993), 24, 47-61.
- [6] Traore O., Allaert F. A., Fournet-Fayard S., Verriere J. L., Laveran H.: Comparison of in-vivo antibacterial activity of two skin disinfection procedures for insertion of peripheral catheters: povidone iodine versus chlorhexidine. *J. Hosp. Inf.* (2000), 44, 147-150.
- [7] Cornelius V. J., Snowden M. J., Silver J., Fern G. R.: A study of the binding of the biologically important hematin molecule to a novel imidazole containing poly(N-isopropylacrylamide) microgel. *React. Func. Polym.* (2004), 58, 165-173.
- [8] Zhang Y., Zhu W., Wang B., Ding J.: A novel microgel and associated post-fabrication encapsulation technique of proteins. *J. Control. Release.* (2005), 105, 260-268.
- [9] Vihola H., Laukkanen A., Hirvonen J., Tenhu H.: Binding and release of drugs into and from thermosensitive poly(N-vinyl caprolactam) nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2002), 16, 69-74.
- [10] Kiser P. F., Wilson G., Needham D.: Lipid-coated microgels for the triggered release of doxorubicin. *J. Control. Release.* (2000), 68, 9-22.
- [11] The United States Pharmacopoeia 31st ed. - The National Formulary 26th ed. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention Inc.; 2007.
- [12] Musial W., Kokol V., Voncina B.: The preliminary assessment of chlorhexidine and lidocaine release from preparations of anionic polymer, evaluated by the conductivity measurements. *Polim. Med.* (2009), 39, 3-15.
- [13] Musial W., Kokol V., Voncina B. The application of conductivity measurements for preliminary assessments of chlorhexidine and lidocaine hydrochloride release from methylcellulose gel at various temperatures. *Polim. Med.* (2009), 39, 17-29.
- [14] Tan J. P. K., Tam K. C.: Application of drug selective electrode in the drug release study of pH-responsive microgels. *J. Control. Release.* (2007), 118, 87-94.

- [15] Ambrosi A., Merkoci A., de la Escosura-Muniz A.: Electrochemical analysis with nanoparticle-based biosystems. *Tr. Anal. Chem.* (2008), 27, 568-584.
- [16] Caraballo I., Alvarez-Fuentes J., Melgoza L. M., Millan M., Holgado M. A., Rabasco A. M., Fernandez-Arevalo M.: Validation study of the conductometrical analysis. Application to the drug release studies from controlled release systems. *J. Pharm. Biomed. Anal.* (1998), 18, 281-285.
- [17] Sheehy P. M., Ramstad T.: Determination of the molecular complexation constant between alprostadil and alpha-cyclodextrin by conductometry: Implications for a freeze-dried formulation *J. Pharm. Biomed. Anal.* (2005), 39, 877-885.
- [18] Abad-Villar E. M., Etter S. F., Thiel M. A., Hauser P. C.: Determination of chlorhexidine digluconate and polyhexamethylene biguanide in eye drops by capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. *Anal. Chim. Acta.* (2006), 561, 133-137.
- [19] Musial W., Kokol V., Voncina B.: The use of conductometric assessments for development of pulsed release of lidocaine hydrochloride from thermosensitive N-isopropylacrylamide microgels. *Polim. Med.* (2009), 39, 4, 15-24.

Badanie zostało wykonane w ramach programu Marie Curie Transfer of Knowledge Fellowship of the European Community 6th Frame Programme, kontrakt nr MTKD-CT-2005-029540-POLYSURF, w Uniwersytecie w Mariborze.

Adres autorów

Uniwersytet w Mariborze, Wydział Materiałów Włókienniczych

Laboratorium Chemii Barwników i Polimerów

2000 Maribor, Smetanova 17, Słowenia

Tel: +386 2 220-7500, Fax: +386 2 220-7990

e-mail: bojana.voncina@uni-mb.si

Akademia Medyczna we Wrocławiu,

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku,

50-139 Wrocław, ul. Szewska 38, Polska

Tel: +48 71 784-03-15, Fax +48 71 784-03-17

witold@ktpl.am.wroc.pl

Tabela 1. Charakteryzacja zastosowanych w badaniach mikrożeli
 Table 1. Characterization of microgels applied in the present study

Rodzaj polimeru Polymer assignation	Struktura grupy funkcyjnej Structure of the functional
PNM I	$\text{H}-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-\text{R1}$
PNM II	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{HC} - \text{C} - \text{R1} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H}_2\text{N} \quad \text{CH}_3 \end{array}$
PNM III	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} - \text{NH} \\ / \quad \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{R1} \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$

Tabela 2. Skład badanych systemów polimerowych

Table 2. The composition of assessed systems

Skład Composition	PNM I [mg]	PNM II [mg]	PNM III [mg]	CX [mg]	Woda Water [g]
PNM I - CX	5,00	-	-	5,00	60,00
PNM II - CX	-	5,00	-	5,00	60,00
PNM III CX	-	-	5,00	5,00	60,00
CX	-	-	-	5,00	60,00

PNM I, PNM II, PNM III - polimery/polymers, CX - chlorheksydyna/chlorhexidine

Tabela 3. Przewodnictwo badanych układów, w których zastosowano polimery i chloroheksydyne

Table 3. Conductivity of evaluated systems with polymers and chlorhexidine

Temperatura Temperature [°C]	Typ Type	Przewodnictwo/Conductivity [μS/cm]					
		1*	2	3	4	5	6
		Mikrożel Microgel	CX	Wartości zmierzone CX + mikrożel Measured values CX + microgel	Wartości obliczone CX + mikrożel Estimated values CX + microgel	Różnica Poz. 4 i 3 Difference It. 4 and 3	Przyrost Increase [%]
25	PNM-I	8.73	46.4 2	104.74 ±0.77 SD	55.15	49.59	47.34
32	PNM-I	10.25	38.0 8	118.35 ±0.79 SD	48.33	70.02	59.17
42	PNM-I	23.24	41.1 8	134.70 ±0.24 SD	64.42	70.28	52.17
25	PNM-II	11.61	46.4 2	91.75 ±1.04 SD	58.03	33.72	36.75
32	PNM-II	24.66	38.0 8	124.32 ±0.84 SD	62.74	61.58	49.53
42	PNM-II	44.63	41.1 8	135.95 ±0.61 SD	85.81	50.14	36.88
25	PNM-III	11.79	46.4 2	96.90 ±0.79 SD	58.21	38.70	39.94
32	PNM-III	13.31	38.0 8	105.29 ±0.57 SD	51.39	53.90	51.19
42	PNM-III	22.08	41.1 8	117.37 ±0.71 SD	63.26	54.11	46.10

PNM I, PNM II, PNM III - polimery/polymers, CX - chloroheksydyna/chlorhexidine,

*dane opracowane i przedstawione wcześniej, przy analizie systemów zawierających chlorowoderek lidokainy/

data considered and presented in former research which involved the use of lidocaine hydrochloride, SD - odchylenie standartowe/standard deviation

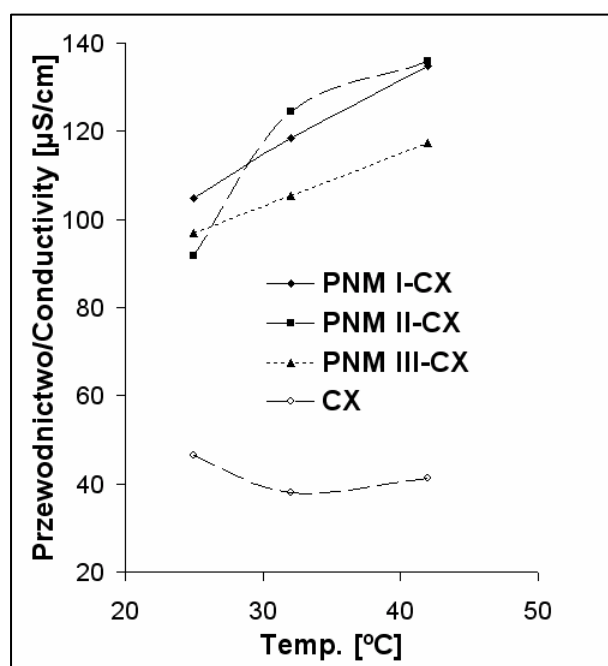
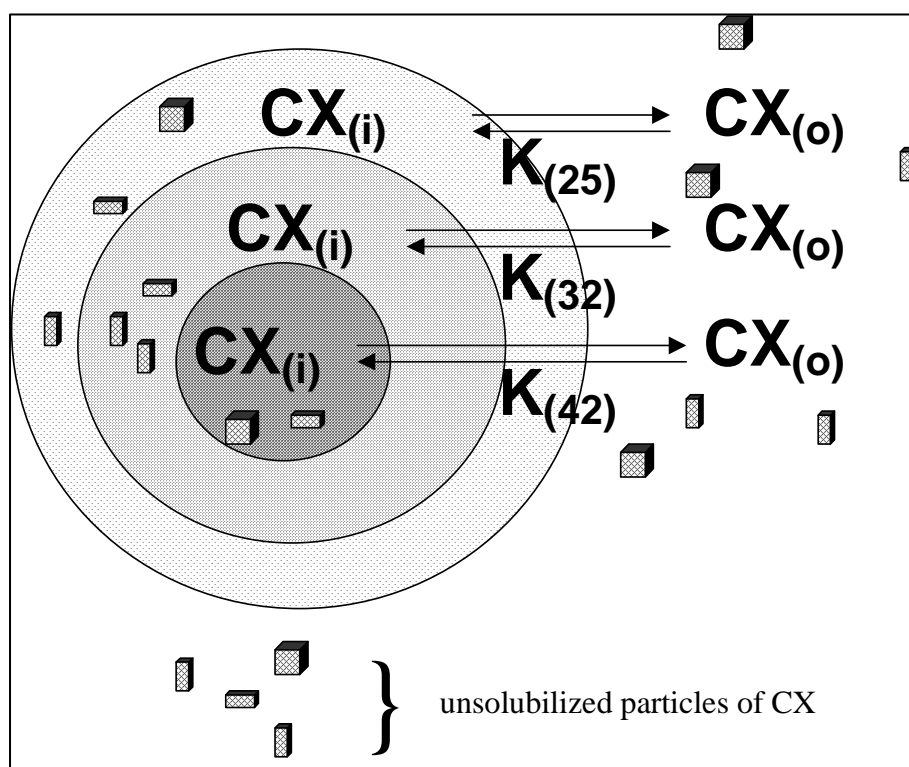


Fig. 1. Wpływ temperatury na przewodnictwo badanych systemów zawierających polimery i chlorheksydyne, oraz na samą chlorheksydyne w układzie wodnym, PNM I - CX, PNM II - CX, PNM III - CX: odpowiednie mieszaniny polimerów i chlorheksydyny, CX: chlorheksydyna

Fig. 1. Influence of temperature on the conductivity of assessed systems containing polymers and chlorhexidine, PNM I - CX, PNM II - CX, PNM III - CX: respective mixtures of polymers and chlorhexidine, CX: chlorhexidine



Ryc. 2. Wizualizacja wiązania chloroheksydy z mikrożelami, w zależności od temperatury pomiaru. $CX_{(i)}$ - chloroheksydyna związana z mikrożelem, $CX_{(o)}$ - chloroheksydyna poza mikrożelem, gęstość zacielenia odpowiada zmianom morfologicznym zachodzącym w trakcie podwyższania i obniżania temperatury rozproszenia mikrożeli

Fig. 2. Visualization of the influence of temperature on the binding of chlorhexidine with microgels. $CX_{(i)}$ - chlorhexidine bonded to microgels, $CX_{(o)}$ - chlorhexidine outside the microgels, density of the dots represents the alterations during increasing and decreasing the temperature

