

Desarrollo de jabón un líquido desinfectante a base de Clorhexidina

Development of Chlorhexidine-based disinfectant liquid soap

Juan Camilo García Ramírez^{1*}, Natacha Correa Pérez¹, Daniela Ávila Vizcaya¹

Asesor: León Gabriel Gómez Archila¹

¹ Facultad de Ciencias y Biotecnología, Programa de Química Farmacéutica, Universidad CES, Medellín, Colombia.

RESUMEN

La Clorhexidina gluconato es una biguanida sintética con alto potencial antiséptico y amplio espectro bactericida. Es ampliamente utilizado en desinfectantes y antisépticos en una gran variedad de formulaciones y productos para uso tanto comercial como hospitalario.⁽¹⁻³⁾ Esta última aplicación es muy importante, debido a que reduce los riesgos de adquirir infecciones asociadas a la atención en salud, las cuales son el evento secundario más frecuente en pacientes hospitalizados.⁽⁴⁾ No obstante, se ha demostrado que su uso frecuente está asociado a la producción de dermatitis y reacciones cutáneas alérgicas agresivas o incluso mortales.⁽⁵⁾ Por ende, este proyecto se enfoca en desarrollar una formulación de un jabón desinfectante a base de Clorhexidina más seguro tanto para los usuarios como para el medio ambiente, sin afectar su eficacia. Con este fin, iniciamos con ocho formulaciones, a las cuales se les varió las concentraciones de los excipientes y evaluó las características fisicoquímicas y organolépticas a través del tiempo, por medio de ensayos en cabinas de estabilidad acelerada. Luego de los análisis realizados, se encontró que la solución 3C era la que presentaba mejores características, aunque no presentaba la viscosidad adecuada, la cual no se ajustó por limitaciones de tiempo. Aun así, los resultados siguen siendo significativos porque modificar la viscosidad es más sencillo teniendo una fórmula estable como base. Este proyecto se llevó a cabo en las instalaciones del Centro de la Ciencia y la Investigación Farmacéutica (CECIF).

Palabras clave: Clorhexidina Gluconato, Desarrollo de prototipo, Ensayos de estabilidad, Características fisicoquímicas y organolépticas, Reacciones alérgicas.

ABSTRACT

Chlorhexidine gluconate is a synthetic biguanide with high antiseptic potential and a broad bactericidal spectrum. It is widely used in disinfectants and antiseptics in a wide variety of formulations and products for both commercial and hospital use.⁽¹⁻³⁾ This last application is very important, since it reduces the risks of acquiring infections associated with health care, which are the most frequent secondary event in hospitalized patients.⁽⁴⁾ However, its frequent use has been shown to be associated with the production of dermatitis and aggressive or even fatal allergic skin reactions.⁽⁵⁾ Therefore, this project focuses on developing a formulation of a chlorhexidine-based disinfectant soap that is safer for both users and the environment, without affecting its effectiveness. To this end, we started with eight formulations, in which the concentrations of the excipients were varied, and the physicochemical and organoleptic characteristics were evaluated over time, through tests in accelerated stability cabinets. After the analyzes carried out, it was found that the 3C solution was the one with the best characteristics, although it did not present the adequate viscosity, which was not adjusted due to time constraints. Even so, the results are still significant because modifying the viscosity is easier with a stable formula as a base. This project was carried out at the facilities of the Center for Pharmaceutical Science and Research (CECIF).

Keywords: Chlorhexidine Gluconate, Prototype development, Stability tests, physicochemical and organoleptic characteristics, Allergic reactions.

1. INTRODUCCIÓN:

1.1. Antecedentes e importancia:

Mantener un alto nivel de higiene y desinfección en un centro hospitalario, es de vital importancia para evitar que proliferen enfermedades de cualquier índole, reduciendo los riesgos de adquirir infecciones asociadas a la atención en salud, las cuales son el evento secundario más frecuente en pacientes hospitalizados;⁽⁴⁾ para esto se necesita emplear desinfectantes que nos brinden la eficacia y seguridad necesaria, para que el uso de estos productos sea adecuado y no provoque daños o problemas en la piel del personal o pacientes.

Actualmente, los jabones desinfectantes a base de Clorhexidina son ampliamente utilizados en el sector salud por el personal médico, pacientes y asistencial hospitalario⁽¹⁻³⁾. Principalmente, es utilizado en el ámbito perioperatorio para lavado de manos e instrumentación, preparación para procedimientos invasivos, baño preoperatorio y esterilización del sitio quirúrgico.^(6,7) Además, también es utilizado para ducha diaria de pacientes en UCI, descontaminación orofaríngea en paciente con respirador, higienización vaginal, limpieza antes de inserción del catéter uretral, desinfección de quemaduras y antisepsia cutánea para aplicación de anestesia y de catéter venoso central.^(6,7) Asimismo, es también utilizada, con una concentración más baja, en el sector odontológico y en otros productos de aseo personal.⁽⁸⁾

Es importante resaltar que, las ventajas que justifican su empleo sobresaliendo entre otros antisépticos son: su rápida acción germicida, alcanzando su efecto máximo en 20 segundos; su capacidad de alterar la permeabilidad de la membrana y su inhibición enzimática del espacio periplásmico y su efecto residual, gracias a que tiene gran adhesividad a la piel (dura hasta seis horas). Otro aspecto importante es que, cuenta con un amplio espectro que va desde su acción bactericida contra bacterias Gram positivas, Gram negativas, anaerobias facultativas y aerobias, hasta hongos y levaduras. También, cuenta con actividad bacteriostática contra *Mycobacterium tuberculosis* e in-vitro contra virus con cubierta lipídica. Además, cuenta con un buen perfil de seguridad en comparación a su competencia (Yodóforos, Alcoholes, Triclosán), baja toxicidad en mamíferos y buena afinidad con la piel, membranas y mucosas.^(9,10,11)

No obstante, a pesar de su importancia, el uso de jabones a base de clorhexidina con más del 2% de concentración puede producir irritación local, la cual es una causa potencial de dermatitis alérgica o de contacto, fotosensibilidad, urticaria y en casos más graves, desarrollo de anafilaxia o incluso la muerte por paro cardíaco.^(12,13) Dichas reacciones graves, son relativamente raras comparadas con su amplia distribución, pero como las reacciones leves se pasan por alto, debido al poco conocimiento sobre su potencial alergénico, no se toma muy en cuenta la clorhexidina a la hora de buscar el causante de estas ni se detiene su uso.^(14,15) En consecuencia, la mayoría de veces solo se le atribuyen los efectos leves a la clorhexidina de manera retrospectiva una vez que se presenta anafilaxia.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

1.2. Propiedades Fisicoquímicas:

La Clorhexidina es una base fuerte, que se deriva en diferentes sales. El di gluconato es el más soluble en agua, así que es el que se comercializa en solución acuosa al 20%. Es incolora e inodora, es estable a temperatura ambiente, pero se descompone en cloro anilina con el calor. Su pH óptimo es entre 5 - 8, y necesita estar protegido de la luz. Otro aspecto relevante, es que la materia orgánica la inactiva fácilmente.⁽³⁾

Es compatible con derivados catiónicos y surfactantes no iónicos, aunque a altas concentraciones de estos, su actividad se puede ver reducida.⁽¹⁰⁾ En presencia de algunos ácidos inorgánicos y sales puede formar sales de baja solubilidad acuosa.⁽²⁰⁾ Otras sustancias con las que es incompatible son la goma arábiga, el alginato de sodio, el CMC, el almidón y el tragacanto. Así como los taninos y algunos colorantes como el cloranfenicol, el formaldehído, el nitrato de plata y el sulfato de zinc.⁽²⁰⁾

2. MÉTODOS:

2.1. Análisis de compatibilidad de materias primas:

Se evaluó la compatibilidad de los excipientes a utilizar con la clorhexidina, realizando mezclas binarias del principio activo y el excipiente en su concentración máxima para formulaciones de este tipo, añadiendo agua según se necesite. Luego se les realizó una prueba de estrés de temperatura, en una cabina de estabilidad, bajo condiciones climáticas según normativas ICH, (Temperatura 40° +/-2°C y humedad relativa 75% +/-5%). La compatibilidad se evaluó según si la apariencia inicial cambia de 8 a 15 días después, observando si hay reacciones de oxidación (cambio de color) y evidencia o no de partículas extrañas o turbidez que indicaría precipitaciones no deseadas o contaminación.⁽²¹⁻²⁴⁾

2.2. Ensayos de preformulación:

Se escogieron las materias primas que presentaron mejores condiciones de estabilidad y se realizaron 8 soluciones de 50 mL a partir de las mezclas binarias. Cada una de las soluciones se preparó a partir de 10 mL de 5 mezclas binarias diferentes, conteniendo un emoliente, un disolvente, un viscosante y 2 surfactantes, además de la Clorhexidina ya contenida en las mezclas binarias. Se les midió el pH a las soluciones y se ajustó a valores cercanos a 6.5 con gotas de citrato de sodio o ácido cítrico según correspondiera, ya a que es un pH óptimo para la estabilidad de

la Clorhexidina.^(3,25) Las soluciones se almacenaron en la cabina de estabilidad, se les tomó el pH luego de 21 días y el delta de pH se calculó con el valor absoluto del pH inicial luego de ajustar menos el pH a los 21 días. Se describieron los cambios organolépticos de manera visual. También se evaluó la capacidad de hacer espuma y su perfil sensorial de manera manual, así como la estabilidad de la espuma de 1 ml de jabón en 10 ml de agua, para esto se midió la altura de la columna de espuma en una probeta de 25 mL luego de agitar y a los 5 minutos.

2.3. Diseño experimental:

A partir de los prototipos que presentaron mejores características (2, 3, 6 y 7), que contenían bajos porcentajes de sus componentes, se realizó un diseño experimental. Para esto, se realizaron 3 réplicas de cada formulación, variando las concentraciones de sus componentes (**Ver Tabla 1**). Y luego se evaluaron las características fisicoquímicas y organolépticas anteriormente descritas. El delta de pH se calculó con el valor absoluto del pH inicial luego de ajustar menos el pH a los 15 días.

Tabla 1 - Composición de fórmulas para el diseño experimental.

Solución	Formula	Viscosante	Emoliente	Disolvente	Surfactante 1	Surfactante 2	Principio Activo
1 y 2	A	0.5%	5%	7%	2.5%	5%	4%
	B	1%	4%	10%	3%	2%	4%
	C	1.5%	3.5%	6%	5%	4%	4%
3 y 4	A	0.5%	5%	7%	3%	4%	4%
	B	1%	3%	6%	5%	1.5%	4%
	C	1.5%	4%	6%	4%	4%	4%
5 y 6	A	0.5%	5%	8%	4.5%	2%	4%
	B	1%	4%	10%	2%	4%	4%
	C	1.5%	2.5%	8%	3%	5%	4%
7 y 8	A	0.5%	3.5%	6%	5%	5%	4%
	B	1%	4%	9%	4%	2%	4%
	C	1.5%	2.5%	10%	2.5%	3.5%	4%

2.4. Ensayo con otros viscosantes:

Debido a un problema con los viscosantes utilizados inicialmente (descrito en resultados), las soluciones del diseño experimental no presentaron la viscosidad necesaria. Así que luego de escoger la formulación con mejores características en general (3C), se realizaron 3 ensayos para aumentar su viscosidad, uno con PVP K30 al 7%, otro con PVP K30 al 7% + Polisorbato 80 al 2%, y otro con Glicerina al 7% + Polisorbato 80 al 1%.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

3.1. Análisis de compatibilidad de materias primas:

El Polisorbato 80 y la Cocamida presentaron leves cambios de color, pero no muy significativos. La saturación del PEG 75 se puede explicar por su alta concentración (10%). Solo se descartaron el Brij O20 y el aceite de castor antes de continuar con la siguiente etapa.

3.2. Ensayos de preformulación:

La primera solución se tornó lechosa al ajustar su pH, así que se descartó. Luego de 3 semanas en la cabina de estabilidad no se observaron cambios visibles, esto debido a las bajas concentraciones de sus excipientes. Sin embargo, hubo diferencias significativas en sus características fisicoquímicas (**Ver Tabla 2**). A la solución 4 se le añadió tanto ácido como base al ajustar el pH, lo cual creó una solución buffer que permitió mayor estabilidad en el pH. Del resto, se puede concluir de manera general que las soluciones con Hidroxipropilmetil celulosa presentaron mejor estabilidad que sus contrapartes con Hidroxietil celulosa.

Tabla 2 - Observaciones organolépticas y fisicoquímicas de las soluciones del ensayo de preformulación luego de 21 días.

Solución	Δ pH	Espuma t = 0 min	Espuma t = 5 min	Observaciones
1	-	-	-	Precipitado lechoso. Se descarta
2	0.98	4.5 cm	3.0 cm	No genera mucha espuma, aguada y deja las manos secas.
3	1.03	7.0 cm	6.0 cm	Genera buena espuma y no dejan las manos secas.
4	0.43	6.0 cm	5.0 cm	Genera buena espuma y no dejan las manos secas.
5	0.52	2.3 cm	2.0 cm	Nivel de espuma medio
6	0.48	3.0 cm	0.5 cm	Nivel de espuma medio
7	0.63	5.0 cm	3.5 cm	No presentan mucha espuma y no dejan las manos secas
8	0.66	3.0 cm	2.5 cm	No presentan mucha espuma y no dejan las manos secas

Aunque lo ideal sería repetir estos ensayos para comprobar que la Hidroxipropilmetil celulosa genera mejor estabilidad que la Hidroxietil celulosa, por cuestiones de tiempo y recursos se decidió avanzar a la siguiente etapa solamente con las soluciones de Hidroxipropilmetil celulosa.

3.3. Diseño experimental:

Tomando en cuenta los resultados de la preformulación, se eligieron cuatro de las ocho soluciones: 2, 3, 6 y 7, para realizar el diseño experimental. Al elaborar las fórmulas 2A, 2B, 2C, 3A, 3B y 3C se evidenció la sedimentación de la Hidroxipropilmetil celulosa como un precipitado gelatinoso insoluble tras algunos días en cabina de estabilidad. Debido a esto, los ensayos fueron descartados y se realizó un ensayo a partir de la solución 3, reduciendo la concentración de viscosante a utilizar a 0,1% y 0,2% y comparándolo con hidroxietilcelulosa y una solución sin viscosante.

Al hacer esto, se evidenció que todas presentaban este precipitado menos la solución sin viscosante, por ende, se optó por reiniciar el diseño experimental, utilizando las mismas formulaciones, pero sin viscosante, para posteriormente corregir su viscosidad. Así pues, luego de observar las características fisicoquímicas y organolépticas de estos ensayos luego de 15 días en cabina de estabilidad, se evidencio que las formulaciones con mejores características eran la 3A, 3B y 3C (**Ver Tabla 3**). Además de que estas fueron las únicas que no presentaron ningún tipo de precipitado. (**Ver Figura 1**)

Se escogió la fórmula 3C como la mejor debido a que generaba mejor espuma que las otras 2, además de ser la que presentó un valor inicial de pH más central (cercano a 6.5), lo cual facilita su ajuste y ayuda a la estabilidad de la Clorhexidina.

Tabla 3 - Observaciones organolépticas y fisicoquímicas de las formulaciones del diseño experimental luego de 15 y 21 días en cámara de estabilidad.

Solución	Formula	Δ pH	Espuma t = 0 min	Espuma t = 5 min	Observaciones
2	A	0.07	2.5 cm	1.7 cm	No genera mucha espuma. Luego de 21 días se evidencio un precipitado blanco.
	B	0.13	3.0 cm	2 cm	
	C	0.05	2.5 cm	1 cm	
3	A	0.00	6.0 cm	5.5 cm	Buen nivel de espuma, no mejor que 3C
	B	0.05	3.5 cm	3 cm	No genera mucha espuma
	C	0.11	6.5 cm	5.5 cm	Es la que mejor espuma genera
6	A	-	-	-	A los 15 días se evidencio un precipitado blanco, se descartaron y no se tomo ninguna medida.
	B	-	-	-	
	C	-	-	-	
7	A	0.08	4.5 cm	4.0 cm	Nivel de espuma medio. Luego de 21 días se evidencio un precipitado blanco.
	B	0.01	4.0 cm	4.0 cm	
	C	0.02	5.0 cm	3.0 cm	

Figura 1 - Soluciones 3A 3B y 3C luego 21 días en cámara de estabilidad.



3.4. Ensayo con otros viscosantes:

Las 3 fórmulas presentaron buenas características fisicoquímicas y organolépticas (**Ver Figura 2**), siendo la mejor la que contenía PVP K30 y Polisorbato 80 debido a que presentó buena espuma y viscosidad, aunque no tiene la viscosidad ideal (**Ver Tabla 4**).

Tabla 4 - Observaciones organolépticas y fisicoquímicas del ensayo con viscosantes diferentes luego de 15 días en cámara de estabilidad.

Formula	Δ pH	Espuma t = 0 min	Espuma t = 5 min	Observaciones
PVP K30 7%	0.08	6.5 cm	5.0 cm	Le falta viscosidad, buena espuma.
PVP K30 7% + Polisorbato 80 2%	0.05	6.0 cm	6.0 cm	Buena viscosidad, buena espuma.
Glicerina 7% + Polisorbato 80 al 1%	0.20	7.0 cm	6.5 cm	Le falta viscosidad, muy buena espuma.

Figura 2 - Soluciones con variaciones en la viscosidad después de 15 días en cámara de estabilidad.



4. CONCLUSIONES:

La solución 3 demostró ser estable en general y con buenas características. siendo la 3C la mejor debido a que generaba mejor espuma y presenta un valor inicial de pH cercano a 6.5, lo cual facilita su ajuste y ayuda a la estabilidad de la Clorhexidina.

Aunque la mejor formulación fue la 3C con PVP K30 y Polisorbato 80, aún es necesario ajustar su viscosidad, lo cual no fue posible hacer por cuestiones de tiempo. Además de esto, para obtener unos resultados más concluyentes, sería necesario realizar un estudio de estabilidad con valoración por HPLC y medición de pH cada 15 días durante 2 meses a partir de un prototipo de producto terminado.

A pesar de esto, la solución 3C preparada inicialmente demostró estabilidad fisicoquímica y organoléptica durante los dos meses que estuvo en cabina de estabilidad, por lo cual se espera lo mismo de las soluciones a las cuales se les ajustó la viscosidad. Además, los resultados siguen siendo significativos por el hecho de que el modificar la viscosidad es más sencillo teniendo ya una fórmula estable como base.

A largo plazo, si se demostrara la viabilidad de la formulación por medio de más estudios, podría tener impacto en el mercado y servir como una alternativa más segura tanto para los usuarios como para el medio ambiente que los productos existentes en el mismo, y que además aporte beneficios tanto a los pacientes como al personal hospitalario.

5. BIBLIOGRAFÍA:

1. Opstrup MS, Jemec GBE, Garvey LH. Chlorhexidine Allergy: On the Rise and Often Overlooked. *Curr Allergy Asthma Rep.* mayo de 2019.
2. Silvestri DL, McEnery-Stonelake M. Chlorhexidine: Uses and Adverse Reactions. *Dermatitis.* 2013.
3. Diomedi A, Chacón E, Delpiano L, Hervé B, Jemenao MI, Medel M, et al. Antisépticos y desinfectantes: apuntando al uso racional. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud, Sociedad Chilena de Infectología. *Rev Chil Infectol.* abril de 2017.

4. Maya JJ, Ruiz SJ, Pacheco R, Valderrama SL, Villegas MV. Papel de la clorhexidina en la prevención de las infecciones asociadas a la atención en salud. *Infectio*. junio de 2011.
5. Beitia JM, Moreno A, Mínguez G, De la Parte B, Rubio M, Barrio MD. Caso Clínico: Urticaria aguda por clorhexidina. N°6. diciembre de 2001.
6. Arévalo JM, Arribas JL. Guía de utilización de antisépticos. 1998.
7. Franklin Eduardo Meza Vera. DESINFECTANTES QUÍMICOS. febrero de 2006.
8. ASCIA. Chlorhexidine allergy. 2019 .
9. Boyce JM. Best products for skin antiseptics. *Am J Infect Control*. 1 de junio de 2019.
10. M. Rosio Roldan. Clorhexidina: concepto, lavado de manos quirúrgico y su asociación con el alcohol [Internet]. Salud y medicina presentado en; [citado 9 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://es.slideshare.net/MRosioRoldan/clorhexidina-concepto-lavado-de-manos-quirurgico-y-su-asociacion-con-el-alcohol>.
11. Antisépticos y desinfectantes | Farmacia Profesional. Volumen 23, Número 4. julio de 2019.
12. Okano M, Nomura M, Hata S, Okada N, Sato K, Kitano Y, et al. Anaphylactic Symptoms due to Chlorhexidine Gluconate. *Arch Dermatol*. 1 de enero de 1989.
13. Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A, et al. National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infections in NHS Hospitals in England. *J Hosp Infect*. enero de 2014.
14. Reacciones adversas medicamentos [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.uv.es/derma/CLindex/CLtoxicodermias/CLtoxicodermias.html>
15. Garvey LH, Krøigaard M, Poulsen LK, Skov PS, Mosbech H, Venemalm L, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol*. 1 de agosto de 2007.
16. Pemberton MN, Gibson J. Chlorhexidine and hypersensitivity reactions in dentistry. *Br Dent J*. diciembre de 2012.
17. Ministerio de sanidad, política, social e igualdad Español. FICHA TÉCNICA Hibiscrub 40 mg/ml solución cutánea [Internet]. 2015 [citado 9 de octubre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51606/FT_51606.pdf

18. Font E. Antisépticos y desinfectantes. revista Offarm. febrero de 2001.
19. Cumbreño S, Pérez F. Clorhexidina 0,05% solución antiséptica. revista offarm. diciembre 2005.
20. Rowe RC, Sheskey P, Quinn M. Handbook of Pharmaceutical excipients [Internet]. Libros Digitales - Pharmaceutical Press; 2009 [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/5143>
21. B. Calvo. Etapa de preformulación en la elaboración de medicamentos [Internet]. [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/5403/PREFORMULACI%C3%93N.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
22. Santos JWF, Avalos GIG. Formulación de tres productos desinfectantes y evaluación de su actividad antimicrobiana. [san salvador, el salvador]: universidad de el salvador; 2011.
23. Sanín F. Determinación de las propiedades físico - químicas del jabón líquido elaborado a partir de la planta medicinal piper aduncum, matico, para uso Dermatológico. [Internet] [Trabajo de titulación como requisito previo para optar por el grado de Química Farmacéutica]. [Guayaquil]: Universidad de Guayaquil; 2015 [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/8157/1/BCIEQ-T-0088%20San%C3%ADn%20Cepeda%20Fanny%20Katherine.pdf>
24. Bryan Jefferson Armas Herrera. Diseño de una planta para la fabricación de alcohol yodado y jabón quirúrgico [Internet] [Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención del título de Ingeniero Químico]. [Quito]: Universidad San Francisco de Quito; 2015 [citado 20 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/bitstream/23000/5276/1/122888.pdf#page71>
25. D'Santiago I, Marcano MEV de. El pH de los jabones. Dermatol Venez [Internet]. 1996 [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://svderma.org/revista/index.php/ojs/article/view/558>