

EVALUACIÓN DE LA ESTABILIDAD DE UN GEL MUCOADHESIVO FORMULADO CON EXTRACTO DE *S. AROMATICUM* Y *H. LONGIPES*

Iturriaga Díaz Gustavo Ángel (1), Bustos Gómez Chrystyan Iván (2)

1 [Bachillerato general de ingenierías, Escuela de Nivel Medio Superior de Irapuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [gustavo_angel7@hotmail.com]

2 [Laboratorio de biología, Escuela de Nivel Medio Superior, Irapuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [ci.bustos@ugto.mx]

Resumen

La efectividad de los antibióticos para el tratamiento de enfermedades orales depende de la concentración e interacción de sus principios activos, además de otros factores como su velocidad de liberación y el área en el que se necesita suministrar. Para ello, existen los sistemas de liberación local que pretenden mantener una concentración de principio activo en la zona específica por tiempo prolongado. El propósito de este proyecto fue formular un gel mucoadhesivo estable con extractos de *S. aromaticum* y *H. longipes* para el tratamiento de infecciones bucales. Se obtuvieron los extractos etanoicos correspondientes a las especies vegetales colectadas y se incorporaron a 4 bases de gel (α , β , γ , δ), para su diseño fueron utilizados carbopol 940, CMC, PEG, trietanolamina y otros excipientes, una vez formuladas fueron sometidas a diferentes pruebas fisicoquímicas para evaluar su estabilidad; ya finalizadas se determinó que todas las formulaciones mantuvieron sus propiedades como: homogeneidad, consistencia y pH después de los ensayos de estabilidad térmica y de congelación-descongelación. Por lo tanto, las 4 formulaciones son adecuadas para el tratamiento de enfermedades bucales ya que demuestran un alto nivel de mucoadhesión y estabilidad en sus propiedades fisicoquímicas asegurando así la conservación y liberación de los principios activos

Abstract

The effectiveness of antibiotics for the treatment of oral diseases depends on the concentration and interaction of their active ingredients, as well as other factors such as their rate of release and the area in which they need to be delivered. For this, there are local release systems that aim to maintain a concentration of active principle in the specific area for a long time. The purpose of this project was to formulate a stable mucoadhesive gel with extracts of *S. aromaticum* and *H. longipes* for the treatment of oral infections. The ethanoic components corresponding to the collected plant species were obtained and incorporated into 4 gel bases (α , β , γ , δ), for their design carbopol 940, CMC, PEG, triethanolamine and other excipients were used, once formulated they were subjected to different physicochemical tests to evaluate yours; The purposes were determined and determined that all the formulations were maintained as properties: homogeneity, consistency and pH after the thermal stability and freeze-thaw tests. Therefore, the 4 formulations are suitable for the treatment of oral diseases that require a high level of mucoadhesion and safety and their physicochemical properties thus ensuring the preservation and release of the active ingredients

Palabras Clave

Principio activo; Biocidas; Anestésico; Homogeneidad; pH

INTRODUCCIÓN

La periodontitis es la inflamación de los tejidos de soporte de los dientes causada por un consorcio de bacterias en forma de biopelículas lo cual ocasiona destrucción tisular, los signos clínicos que presentan incluyen: hemorragia gingival, supuración, movilidad dental, y dolor específico [1]. El tratamiento de esta enfermedad debe estar enfocado en el control de la inflamación con el uso adjunto de antibióticos en un sistema de liberación local, como lo son las formas farmacéuticas de liberación modificada que se caracterizan por tener una velocidad y lugar de liberación diferidas de sustancias activas como los sistemas bioadhesivos; estos están diseñados para aumentar el periodo de contacto del medicamento en el sitio de acción con la capacidad de resistir los procesos metabólicos y así suponer una ventaja en la biodisponibilidad [2], además de mejorar la posología y el perfil farmacocinético e incluso reducir los efectos adversos; esto se ve reflejado en la prolongación del efecto terapéutico y la disminución de los picos de concentración, además de esto un gel mucoadhesivo se caracteriza por tener una matriz de polímeros insolubles que permiten la difusión uniforme, lenta y continua del principio activo [3].

La *Heliopsis longipes* es una especie de la familia Asteraceae endémicas de México, conocida comúnmente como chilcuague la cual es utilizada en la medicina tradicional y caracterizado por su alto contenido de alcanidas presentes en sus raíces. Ésta planta se encuentra en la Sierra Gorda, en la región de colindancia de los estados de Guanajuato, San Luis Potosí y Querétaro. Esta especie se caracteriza por sus propiedades bactericidas, analgésicas y anestésicas, esta especie es la que contiene una mayor cantidad de alcanidas, principalmente la Afinina (N-isobutil-2E,6Z,8E - decatrienamida) [4]; por otra parte la *Syzygium aromaticum* o clavo es un árbol de la familia Myrtaceae nativo de Indonesia del cual se obtienen las semillas para la extracción de eugenol es un derivado fenólico que es utilizado desde hace varios siglos en la práctica odontológica debido a su efecto desinfectante y anestésico [5].

El objetivo de este estudio fue diseñar un gel mucoadhesivo estable que conserve sus propiedades fisicoquímicas al ser formulado con extracto de *H. longipes* y *S. aromaticum*, los cuales presentan efectos anestésicos, analgésicos y bactericidas, y puedan ser utilizados como coadyuvante en el tratamiento de infecciones bucales

MATERIALES Y MÉTODOS

Colecta vegetal y obtención de extractos

El material vegetal de *H. longipes* se colectó en el huerto localizado en el poblado de “Rio Chico” (Log.100.045278Lat. 21.309167) del municipio de Xichú ubicado en la Sierra Gorda de Guanajuato durante el verano. Se realizó la identificación de acuerdo a la descripción taxonómica referida por Rzedowski. Se realizó una separación en cada uno de sus órganos; Para la realización del extracto se seleccionó únicamente la raíz, se lavó y seccionó en porciones de 0.5 cm. Se pesó 10 gr de materia vegetal, se adicionaron 100 ml de alcohol etílico absoluto grado reactivo (99.5%); por su parte las muestras de *S. aromaticum* fueron compradas en el expendio de semillas de la central de abastos de la ciudad de Irapuato, a continuación, se pesaron 10 gr de clavo y se dejaron macerar en 100 ml de éter de petróleo. posteriormente ambas muestras se trituraron por 1 hr en mortero. Se dejaron en maceración por 7 días. La materia orgánica y los extractos crudos fueron separados por decantación, para separar las partículas más pequeñas de las muestras se utilizó una centrifuga a 2500 rpm (C818-PowerSpin). Después, las muestras fueron evaporadas y concentradas en un parilla caliente con agitación magnética (Scorpion scientific) a $75\pm 5^{\circ}\text{C}$

Preparación de las formulaciones de gel

Se formularon 4 diferentes geles (alfa, beta, gama y delta), para esto se pesaron las cantidades exactas de carbopol 940, posteriormente, por separado se pesa la cantidad exacta de carboximetilcelulosa indicada en la

tabla 1. A continuación se mide el agua destilada con una probeta, se vacía en dos vasos de precipitado por separado, se colocan los vasos en parrillas con agitación magnética hasta alcanzar una temperatura de 50°C, a este punto se deja de suministrar calor, dejando sólo agitación. Después se vierte la carboximetilcelulosa en un vaso y el carbopol en otro vaso, así hasta su totalidad. Se mezclan bien los dos geles obtenidos hasta obtener uno homogéneo. Al final se agrega la cantidad indicada en la tabla 1 de afinina, PEG 400, glicerina eugenol y alcohol y trietanolamina

INGREDIENTES	Formulaciones			
	Alfa	Beta	Gamma	Delta
1. Carbopol 940 (g)	0.5	1.5	0.5	0.5
2. Carboximetilcelulosa de sodio (g)	1.5		0.5	1.5
3. Extracto de H. longipes (g)	1	1	1	1
4. Extracto de S. Aromaticum (g)	-	-	-	0.5
5. Glicerina (ml)	-	-	5	-
6. PEG 400 (ml)	5	-	-	5
7. Alcohol (75%) (ml)	5	5	5	-
8. Alcohol absoluto (99.5%) (ml)	-	-	-	5
9. Trietanolamina	-	qs	qs	-
10. Agua destilada (ml)	50	50	50	50

para cada formulación.

Evaluación de las formulaciones de geles

Apariencia física de formulaciones de gel

Las formulaciones de gel fueron inspeccionadas visualmente por su claridad, color, homogeneidad, consistencia, y presencia de partículas. Para investigar la consistencia de las formulaciones, una pequeña cantidad de gel fue presionada entre el pulgar y el dedo índice y la consistencia del gel fue reportado.

Determinación de pH en las formulaciones de gel y prueba de centrifugación.

El pH fue medido en cada formulación de gel, usando una tira de indicadora una vez formulado el gel, 72 horas, 96 horas y 1 semana después de la preparación para detectar alguna variación en la composición. Para investigar la estabilidad de las formulaciones en contra de la fuerza de centrifugación, después de la preparación, las formulaciones fueron transferidas en 4 tubos y fueron centrifugadas a 2000 rpm en intervalo de 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 1 hora; posteriormente se verificaron si existió separación de los componentes.

Pruebas de estabilidad térmica y resistencia a congelamiento y descongelamiento

Para investigar la estabilidad de las formulaciones en diferentes condiciones climáticas, se colocaron 4 gr de las formulaciones en tubos de ensayo, 48 horas después de la preparación de las formulaciones, se colocó una muestra de cada formulación a 10° C, 25° C y 37° C. Las formulaciones de gel fueron evaluadas en los tiempos de 24 horas, 72 horas, 96 horas y 1 semana. Para investigar la estabilidad de las formulaciones en extremo frío, 24 horas después de la preparación de cada formulación, cada formulación se sometió a 0° C por 24 horas, posteriormente se exponían a una temperatura de 37° C durante 24 horas por 6 ciclos. La estabilidad de las formulaciones fueron evaluadas después de una semana para observar cambios.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Después de la evaporación y eliminación del solvente de los extractos de *S. aromaticum* y *H. longipes* se obtuvieron 2 ml y 1.5 ml de extracto concentrado respectivamente, estos mismos fueron incorporados a las 4 bases de gel formuladas de acuerdo a las concentraciones de la tabla 1. Cabe mencionar que antes de diseñar las 4 formulaciones (alfa, beta, gama y delta) se realizaron pruebas piloto con variaciones del gel y los principios activos, en estas primeras pruebas se observó una separación de los componentes y la modificación de las características fisicoquímicas por lo que se optó mejorar el sistema de excipientes en los cuales los principios activos se estabilizan en la base del gel. La apariencia física, la homogeneidad y la coherencia de las formulaciones alfa, beta y delta eran buenas, presentaban una tonalidad amarilla-marrón; La consistencia y adherencia de alfa y delta fue alta en comparación de beta y gama. La apariencia física y la homogeneidad de beta no eran buenas después de la exposición prolongada al ambiente por lo que se recomienda mantenerse envasar en frascos ámbar. Como se mencionó anteriormente se pudo observar la precipitación de los componentes en las pruebas piloto, lo que podría ser debido a la incompatibilidad en el sistema de polímeros. Por lo tanto, se descartaron estas formulaciones, este efecto no se observó en las 4 formulaciones finales, cada formulación fue dividida por cuadruplicado para la realización de las pruebas IMAGEN 1.

IMAGEN 1: Formulación de gel base incorporado con los extractos y excipientes

Dado que la consistencia y la apariencia física de α , β , γ , δ eran buenas, se llevaron a cabo las pruebas de centrifugación, evaluación de pH, ensayo térmico y prueba de congelación-descongelación; después de los periodos de centrifugación a los cuales fueron sometidas las formulaciones no se observó la precipitación de los componentes por lo que se puede inferir que el sistema de excipientes utilizado estabiliza los principios activos en la formulación solubilizando sus grupos funcionales con el sistema de polímeros del gel. Por otra parte los resultados de la medición de pH no presentaron variaciones en los diferentes lapsos en los que fueron medidos como se muestra en la tabla 2, esto es indicativo de persistencia de los componentes en la formulación ya que al existir una variación del equilibrio ácido-base es indicativo la descomposición de moléculas.

Los resultados obtenidos en las pruebas de estabilidad térmica y congelamiento-descongelamiento (0°C, 37°C, 25°C y 37°C) no presentaron variaciones significativas en sus propiedades fisicoquímicas a excepción de algunas modificaciones del volumen ocupado del gel, esto se atribuye a la modificación de la movilidad, compresión y expansión de las formulaciones por acción de la temperatura, específicamente en las muestras que fueron sometidas a 37°C se observó una mayor movilidad debido a la disminución de la densidad, mientras que las muestras que se encuentran a 0°C muestran una liberación de las burbujas de aire capturadas en el proceso de envasado. Por otro lado las formulaciones beta y gama presentaron buenas

características y estabilidad sin embargo el tiempo de solubilización en la encía era menor, sin embargo no se descarta su utilidad.

Tabla 2: Medición de pH

Lapsos	Formulación Alfa	Formulación Beta	Formulación Gamma	Formulación Delta
1 HORA	5	5	5	5
72 HORAS	5	5	5	5
96 HORAS	5	5	5	5
1 semana	5	5	5	5

CONCLUSIONES

Las formulaciones alfa y delta presentaron buenas características de fuerza mucoadhesiva, además que se comprobaron que las propiedades fisicoquímicas se mantuvieron estables en condiciones experimentales, garantizando así un mayor tiempo de exposición del principio activo en contacto con la mucosa prolongando el tiempo de residencia y mejorando su eficacia clínica en infecciones orales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero del POA 2018 y logístico recibido por el personal y directivos de la ENMSI ya que hicieron posible este trabajo de investigación

REFERENCIAS

- [1] Palacio P. A. & Herrera L.M (2008) Sistemas de liberación controlada de antimicrobianos en periodoncia; Revista CES Odontología Vol. 21 - No. 2 2008
- [2] Aslani A. & Ghannadi A. & Najafi H. (2013) Design, formulation and evaluation of a mucoadhesive gel from *Quercus brantii* L. and *coriandrum sativum* L. as periodontal drug delivery, *Advanced Biomedical Research*, 2013; 2: 21. Published online 2013 Mar 6.
- [3] Paredero Domínguez JM (2007) Nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada: revisión y relevancia, Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria, I.S.S.N.: 1576-2416
- [4] García A., Ramírez E. & Molina J. (2004) El género *Heliopsis* (heliantheae; asteraceae) en México y las alcanidas presentes en sus raíces, *Acta Botanica Mexicana* 69: 115-131 (2004)
- [5] AFPD. 2008. African Flowering Plants Database - Base de Donnees des Plantes a Fleurs D'Afrique.