

FORMULACIÓN DE UN GEL MUCOADHESIVO DE RUTINA

Banca Ceja, Erika Lizeth (1); Hernández Hernández Teresa (2); Alonso Castro Angel Josabad(3); Alba, Betancourt Clara(4); Ramírez Morales Marco Antonio (5)

1 [Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [liz_ugto@hotmail.com]

2 [Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | [aseret_14@outlook.com]

3 [Departamento de Farmacia, División de Ciencia Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [angeljosabad@hotmail.com]

4 [Departamento de Farmacia, División de Ciencia Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [clalbe@yahoo.com]

5 [Departamento de Farmacia, División de Ciencia Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [marco.ramirezmo@hotmail.com]

Resumen

La rutina es un derivado de un flavonoide natural, conocida por tener propiedades farmacológicas como actividades antioxidantes, anti inflamatorias, antidiabéticas, antibacterial, anti adipogénicas y efecto neuroprotector. En esta investigación se procedió a elaborar un placebo de gel mucoadhesivo para posteriormente, incorporar la rutina a dicho gel. Durante el proceso es necesario buscar el solvente adecuado para disolver la rutina ya que no es soluble. Una vez obtenido el gel mucoadhesivo, se realizaron pruebas de calidad para asegurar que cumpla con las características mínimas físicas y de estabilidad. Así mismo, una vez obtenido y analizado el gel, se procedió a estudiar las propiedades de liberación *in vitro*, con una celda de Franz. Se observó que el gel mucoadhesivo libera la rutina paulatinamente, lo cual cumple con la finalidad de esta forma farmacéutica.

Abstract

The rutin is a derivative of a natural flavonoid, known to have pharmacological properties such as antioxidants, along with anti-inflammatory, anti-diabetic, antibacterial, anti-adipogenic and neuroprotective effects. In this research, a placebo mucoadhesive gel was developed and subsequently incorporated into the product. During the process, it was necessary to search for a suitable solvent to dissolve the product, as it is not soluble. Once we obtained the mucoadhesive gel, quality tests were conducted to ensure compliance with the minimum characteristics and physical stability. At the same time, once the gel was collected and analyzed, we proceeded to study the *in vitro* release properties by using a Franz cell. It was noted that the mucoadhesive gel releases the product gradually, which complies with the purpose of this pharmaceutical form.

Palabras Clave

Rutina; Gel Mucoadhesivo; Solvente; Liberación.

INTRODUCCIÓN

La rutina es uno de los más famosos glucósido flavonoide que es extensivamente consumido a partir de derivados de plantas, frutas, té, vino y alimento [1]. Su nombre proviene del nombre *Ruta graveolens* comúnmente conocida como ruda que contiene rutina. La rutina está formada por el glucósido del flavonol quercitina y el disacárido rutinosa [2].

La rutina presenta relevantes actividades farmacológicas entre las que se destacan las actividades antioxidantes, anti inflamatorias, antidiabéticas, antibacterial, anti adipogénicas y neuroprotectoras. [1]

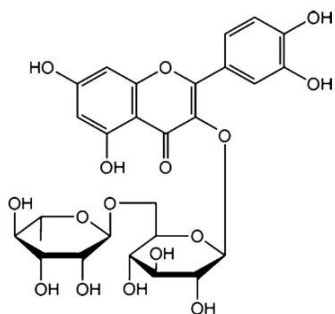


Imagen 1. Estructura química de la rutina

Uso de la rutina

Actividad Antioxidante: La rutina ayuda a neutralizar radicales libres, lo cual queda manifestado por diferentes pruebas, demostrando fuerte actividad inhibitoria contra los radicales libres [4].

Actividad antiinflamatoria:

La inflamación es la respuesta fisiológica del organismo cuando hay una lesión infección o respuesta inmune. La rutina podría ser un potencial candidato para inhibir la COX-2 que es la responsable de la producción de una gran cantidad de agentes pro-inflamatorios.

Por lo cual es de nuestro interés aprovechar, las propiedades antiinflamatorias, utilizando una forma farmacéutica de liberación controlada como es un gel bioadhesivo, el cual permitirá la adhesión de la forma farmacéutica en el sitio de acción, prolongando el efecto biológico en dicha región.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Rutina
- Carbopol 940
- Glicerina
- Etanol
- Propilenglicol
- Trietanolamina

Formulación del placebo (Hidrogel mucoadhesivo)

El gel mucoadhesivo fue formulado con 1% de carbopol 940, agua y gotas de trietanolamina. El carbopol es tamizado y posteriormente es hidratado con el agua, finalmente se ajusta la viscosidad usando trietanolamina.

Pruebas de solubilidad de la rutina

Las pruebas de solubilidad se realizaron con 3 disolventes: etanol, glicerina y polietilenglicol, se colocó una pequeña cantidad de rutina con 1 ml del solvente.

Formulación de gel mucoadhesivo 2%

El gel de rutina se formuló con 1% de Carbopol, 20 ml de glicerina y rutina al 2%. La rutina se disolvió en la glicerina caliente, después se agregó el Carbopol tamizado, se incorporó la mezcla hasta formar el gel, finalmente se agregaron 3 gotas de trietanolamina para lograr la consistencia adecuada.

Prueba de estabilidad térmica

Colocar en tres frascos transparentes y perfectamente cerrados, 5g de la muestra después de 48hrs de su preparación, posteriormente colocar las muestras a 4°C, 25°C y 37°C, evaluar a las 24h y cada semana.

Determinación de pH

Usar un pH metro previamente calibrado, pesar medio gramo de la muestra y disolverla en 10 mL de agua a pH=7, insertar el electrodo en la muestra durante 10 min antes de tomar la lectura a temperatura ambiente.

Liberación *in vitro* (Celda de Franz)

En una celda de Franz colocar Buffer pH=7.4, en la parte superior de la celda se coloca la piel de

cerdo, cerrando el sistema y colocando un 1 ml del gel con carbopol, en otra celda se repite el mismo procedimiento, cambiando la muestra por una solución de rutina en glicerina.

Posteriormente se toman muestra cada determinado tiempo y se mide la concentración en UV.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Formulación del placebo (Hidrogel mucoadhesivo)

El placebo es la base del gel mucoadhesivo sin el principio activo, se realiza para establecer las condiciones iniciales en la formulación.



IMAGEN 2: Placebo.

Pruebas de solubilidad del principio activo

Las pruebas de solubilidad se hacen con la finalidad de elegir el mejor disolvente para el principio activo, se realizaron pruebas con etanol, glicerina, polietilenglicol, en frío y caliente, determinándose que la mejor solubilidad es en la glicerina. Se esperó 24 hrs para ver si no existía fenómenos de precipitación o cristalización, a causa de una desestabilización después de ese tiempo.

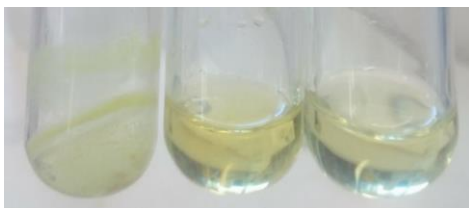


IMAGEN 3: Pruebas de solubilidad después de 24 hrs.

Tabla 1: Pruebas de solubilidad

Pruebas de solubilidad	Resultados	
	t. amb.	calentamiento
1. Etanol	Insoluble	Parcialmente soluble
2. Glicerina	Poco soluble	Soluble
3. polietilenglicol	insoluble	Soluble

Incorporación de la rutina.

Al inicio del estudio se intentó replicar la formulación del placebo, con la rutina, sin embargo, al agregar las gotas de trietanolamina, se observó descomposición de la rutina, al cambiar la consistencia del gel y el color del mismo, así que se cambió la formulación.



IMAGEN 4: Gel mucoadhesivo de rutina precipitado.

Formulación del gel mucoadhesivo de rutina 2%.

Se planteó formular un gel mucoadhesivo sin agregarle la trietanolamina para que no afectara la rutina y para mejorar la consistencia se le agrego 2% de carbopol.

Características organolépticas del gel mucoadhesivo.

El gel mucoadhesivo mostro buenas características organolépticas y físicas.

Tabla 2: características organolépticas del gel mucoadhesivo.

Características	Resultados
Característica	Resultado
1. Color	Amarillo claro, transparente
2. Olor	Incoloro
3. Sensación al tacto	Dulce
4. Extensibilidad en la piel	Medio
5. Viscosidad aparente	Alta
6. Consistencia aparente.	Alta



IMAGEN 5: Muestra del gel mucoadhesivo de rutina.

Determinación de pH

La determinación del pH del gel indica si es adecuado para el uso humano, el pH determinado fue de 7.1 tanto para el gel como para la solución de glicerina, el cual es cercano a un pH neutro lo cual no puede afectar en el uso tópico del gel.

Prueba de estabilidad térmica

Es necesario que las muestras del Gel mucoadhesivo de rutina, mantengan las mismas condiciones organolépticas durante la prueba. Cumpliendo satisfactoriamente con esta prueba, durante el mes de observación, no se registrarán cambios.

Tabla 3. Prueba de estabilidad térmica.

Temperatura en °C	Resultado
4	Sin cambios
25	Sin cambios
37	Sin cambios

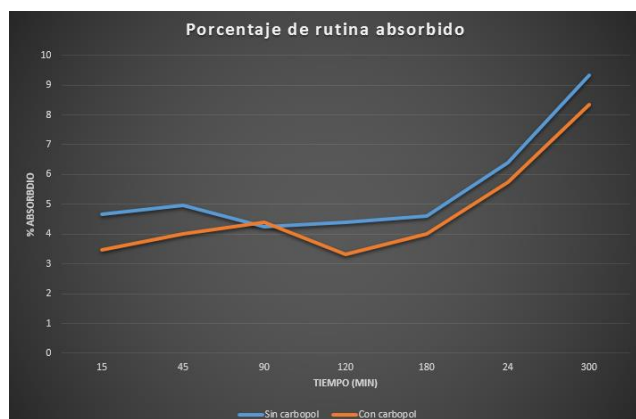
Liberación *in vitro*

En esta prueba se determinó la liberación de la formulación, con respecto a la solución de rutina disuelta en glicerina.

Se tomaron muestras a varios intervalos de tiempo determinado y se calculó la concentración liberado usando un espectrofotómetro de UV, para posteriormente calcular el porcentaje de rutina liberado con respecto al tiempo.

Tabla 4: Porcentaje de rutina absorbida.

	Con carbopol	Sin carbopol
Tiempo(min)	%	%
15	3.464	4.66
45	4.02	4.96
90	4.402	4.261
120	3.315	4.404
180	4.017	4.606
240	5.734	6.415
300	8.348	9.337



GRAFICA 1: porcentaje de rutina absorbida.

En la gráfica se observa que la solución sin carbopol se libera más rápidamente que el gel mucoadhesivo.

Los datos a las 24 hrs nos indican que se alcanzó una liberación de 62.76% en el gel mucoadhesivo y 56.17% en la solución, lo que nos indica que, aunque la liberación de la rutina en el gel mucoadhesivo es paulatina a las 24 hrs es mayor la cantidad de rutina que se libera en comparación con la solución.

CONCLUSIONES

La rutina presenta una gran variedad de propiedades que la hacen candidata ideal para ser usada como fármaco, sin embargo, no es soluble más que en glicerina la cual está interfiriendo en el proceso de absorción como se demuestra en la liberación *in vitro*, ya que lo hace más lento.

Por lo cual, se deben de buscar condiciones de solubilidad que permitan la liberación más inmediata y no retarden demasiado dicho proceso.

REFERENCIAS

[1] Lee Suan Chua (2013) A review on plants-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. institute of Bioproduct development, 1-3.

[2] M. Atanassova, V. Bagdassarian (2009), Rutin content in plant products, Nacional Center of public Health protection 2-3.

[3] Motoichi Kurisawa (2003) Enzymatic Syntesis and antioxidant properties of poly (rutin) 25-26.

[4] Jianxiong Yang, Juan Guo, (2007) In vitro antioxidant properties of rutin, Collage of life science, Shaanxi Normal University, 15-16.

[5] Nuray yildizoglu-Ari (1999) Pharmacological Effects of rutin, department of pharmacology pag 2-3 recuperado de https://www.researchgate.net/.../229868791_Pharmacological

[6] Abram Y, B. Patersen (2008) Antioxidant Flavonoid glycosides from de leaves of ficus pumilla L. food Chem 109, 415-420.

[7] Bombardelli E, Morazzoni P (1993) The flavonoids: new perspectives in biological activities and therapeutics. Chim Oggi 1, 25-28.

[8] Robak J, Gryglewsky R. J (1996) Bioactivity of Flavonoids. Pol. J. Pharmacol. Pharm. 48, 555-557.

[9] Wolf B., Crista M., Manfred S. (1994) Flavonoids antioxidants: Rate constant for reactions with oxygen radicals. Methods Enzymol, 234, 420-429.

[10] Perez Guerrero, C. Martin, (1994) Prevention by rutin of gastric lesions induced by ethanol in rats. Gen Pharmacol. 25, 575-580.

[11] Afenas ev IB, Ostrachovich EA, (1995) Diferent antioxidant activities of bioflavonoids rutin in normal and ironoverloading rats. Biochem Pharmacol. 50, 627-631.

[12] Korkina LG Samochatova EV. (1992) The use of rutin for the treatment of fanconi anemia patients. Drugs of today. 28, 165-170.

[13] G. Di Carlo, N. Mascolo, (1999) Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs, Life Sci. 65, 377-380.

[14] L.E. Pelzer, T. Guardia. A.O Juarez. E. Guerreiro (1998) Acute and chronic antiinflamatory effects of plants flavonoids, Farmaco 54, 421-426