

GEL DE FASE CÚBICA CON CURCUMINA COMO ANTIVARICOSO

Mata Ledesma María Fernanda ⁽¹⁾, Ramírez Morales Marco Antonio ⁽²⁾, Martínez Alcaraz Edith Ruth⁽²⁾, Zapata Morales Juan Ramón⁽²⁾, Alonso Castro Ángel Josabad ⁽²⁾, Solorio Alvarado César Rogelio⁽²⁾.

¹[Químico Farmacéutico Biólogo] | [Dirección de correo electrónico: tomoyo_fer95@hotmail.com]

² [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | [Dirección de correo electrónico: marco.ramirezmo@hotmail.com]

Resumen

Las varices son venas dilatadas, que se le conoce como insuficiencia venosa crónica (IVC), son padecidas por más del 50% de la población mexicana, es por ello que el objetivo de este proyecto es formular un gel en fase cubica que contenga como principio activo la curcumina, que contiene propiedades antiangiogénicas (antivaricosas) debido a su efecto antiinflamatorio basado en su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Durante el presente trabajo se formularon varios placebos con monooleato de glicerilo, polietilenglicol y agua hasta encontrar una combinación con características organolépticas adecuada, posteriormente se prosiguió a incorporar el principio activo curcumina al 1% de la formulación, una vez obtenido el gel con curcumina se realizaron las pruebas físicas, de estabilidad térmica y biológicas. El gel de fase cúbica con curcumina obtenido cuenta con las características organolépticas, físicas, y de estabilidad adecuadas para un producto farmacéutico de uso tópico, las pruebas biológicas comprobaron el efecto antivaricoso de la formulación. Por lo cual el gel de fase cubica obtenido como una forma farmacéutica de liberación prolongada presenta el efecto antivaricoso a corto plazo debido a las propiedades antiinflamatorias de la curcumina.

Abstract

Varicose veins are dilated, which is known as chronic venous insufficiency (CVI), are suffered by more than 50% of the Mexican population, which is why the goal of this project is to formulate a gel in cubic phase containing as a principle active curcumin, which contains anti-angiogenic (anti-varicose) properties due to its anti-inflammatory effect based on its ability to inhibit the synthesis of prostaglandins. During the present work, several placebos were formulated with glyceryl monooleate, polyethylene glycol and water until a combination with adequate organoleptic characteristics was found. Subsequently, the active ingredient curcumin was added to 1% of the formulation, once the gel was obtained with curcumin, the physical, thermal stability and biological tests. The cubic phase gel with curcumin obtained has the appropriate organoleptic, physical and stability characteristics for a pharmaceutical product for topical use, the biological tests proved the anti-varicose effect of the formulation. Therefore, the cubic phase gel obtained as a prolonged-release pharmaceutical form exhibits the short-term anti-varicose effect due to the anti-inflammatory properties of curcumin.

Palabras Clave

Gel en fase cubica, curcumina, *Curcuma longa* L, Insuficiencia Venosa Crónica (IVC), varices

INTRODUCCIÓN

Varices

Las varices son una dilatación anómala de las venas superficiales de las piernas, as venas de las extremidades inferiores son las más propensas a padecerlas, ya que son las más alejadas del corazón y soportan una presión mayor ^[1].

La función de las venas es conducir la sangre al corazón sin contar para ello de ninguna musculatura únicamente de las válvulas que se encuentran dentro de su estructura. Por ello, cuando falta un desarrollo de las válvulas, las paredes de las venas se alteran y se debilitan, las venas se dilatan por la presión de a sangre y se forman las varices ^[1].

En México, del 50 al 60% de la población tiene Insuficiencia Venosa Crónica (IVC), mejor conocida como várices, afirma Bertha Sola, representante de Armstrong laboratories. Dicho padecimiento está directamente asociado a las condiciones de trabajo y puede manifestarse levemente en forma de "arañitas" en la piel; o de forma más severa con venas pronunciadas, acompañadas de otros síntomas como dolor, calambres y entumecimiento de las piernas ^[2].

De acuerdo con el Dr. Luis Carlos Canto, angiólogo y autor de la Guía de referencia. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Venosa Crónica de CENETEC, la aparición de várices se ve especialmente favorecida por determinados factores, pueden tener un origen hereditario y otras causas como la obesidad, el sedentarismo, el embarazo, la edad (aumenta en personas mayores), pasar más de cinco horas de pie o más de dos sentados son factores que agravan el problema. Pero, lo más importante, es prevenir una IVC o en todo caso tratarla en una etapa temprana, es decir cuando comienza la sintomatología característica de pesadez, ardor y dolor principalmente en las extremidades inferiores ^[2]. Es por ello que en este proyecto se pretende formular un gel en fase cubica con curcumina como principio activo, que presente un efecto antivaricoso al ser aplicado de forma tópica sobre la zona afectada.

Gel en fase cubica

Los lípidos se han utilizado ampliamente para la administración de fármacos en diversas formas tales como liposomas y matrices sólidas. Las fases cúbicas, son formadas espontáneamente cuando se colocan lípidos anfifílicos en un medio acuoso, y en la actualidad son utilizadas para la administración de fármacos ^[3].

La capacidad de la fase cúbica para incorporar y controlar la liberación de fármacos de diverso tamaño y características polares, así como la biodegradabilidad de los lípidos, lo convierten en un interesante sistema de administración de fármacos para diversas vías de administración, además, la liberación de fármacos desde la fase cúbica típicamente muestra una liberación controlada por difusión de una matriz como se indica por la raíz cuadrada de Higuchi de la cinética de liberación de tiempo ^[3].

La fase cúbica como sistema de liberación de principios activos, es adecuada para disolver o dispersar dichos principios activos, independientemente de su polaridad. Respecto a esto, la fase cúbica tiene una gran flexibilidad ya que puede incorporar principios activos con diferente polaridad y tamaño. Típicamente los fármacos hidrofílicos pueden ser disueltos en agua y los fármacos lipofílicos pueden disolverse en la fase lipídica y al incorporarse las fases, se formará la fase cúbica ^[3].

Curcumina

La curcumina es la molécula más importante y con mayor uso extraída de la *Curcuma longa L* ^[4]. La curcumina tiene varios efectos medicinales comprobados científicamente, como la reducción de inflamación en caso de artritis, prevención de arteriosclerosis, efectos hepatoprotectores, desordenes respiratorios y gastrointestinales, afecciones de la piel, prevención de cáncer, propiedades antiangiogénicas y capacidad antioxidante ^[5].

La cúrcuma aumenta el contenido de glutatión y su actividad glutatión-s-transferasa en hígado, sustancias protectoras clave frente a los efectos dañinos de las toxinas y los radicales libres, es por ello que la curcumina es un poderoso antioxidante [6][7].

La curcumina es capaz de aliviar problemas inflamatorios relacionados con esclerosis múltiple, artritis reumatoide y psoriasis al modular la señal de las citoquinas, un tipo de moléculas proinflamatorias, además de que es capaz de inhibir la síntesis de prostaglandinas [7].

Estudios *in vivo* muestran la capacidad de la curcumina de reducir el estrés, mejorar la irritabilidad y la ansiedad, modular la depresión y los mecanismos de neurotransmisión modificando la señal celular [8].

Se ha informado que la curcumina tiene actividad potencial quimio-preventivo y quimioterapéutico a través de varios procesos que influyen, induciendo la detención del ciclo celular, la diferenciación y la apoptosis en una serie de cánceres. Sin embargo, la pobre solubilidad de curcumina limita sus aplicaciones adicionales en el tratamiento del cáncer [9] [10].

MATERIALES Y MÉTODOS

Tras realizar una serie de placebos, se eligió la formulación del gel en fase cubica con las características organolépticas más adecuadas y se prosiguió a incorporar la curcumina siguiendo la siguiente metodología:

Fundir el monooleato de glicerilo en un vaso de precipitados a una temperatura de 60°C, con un agitador magnético. En otro vaso de precipitado calentar polietilenglicol a 60°C y agregar poco a poco la curcumina, con agitación, una vez disuelta la curcumina se adiciona esta mezcla a la preparada con anterioridad.

En otro vaso calentar el agua destilada hasta 60°C, una vez alcanzada la temperatura se procede a incorporar el agua a la fase oleosa obtenida previamente. Dejar que la mezcla alcance temperatura ambiente. Una vez formado el gel de fase cúbica, se dejar reposar.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las características de gel obtenido se pueden observar en la Imagen 1 y se describen en la Tabla 1.



IMAGEN 1: Gel en fase cubica con curcumina como principio activo

Tabla 1: Características organolépticas	
Características	Resultado
Olor	Aceitoso
Color	Amarillo
Brillo	Medio
Consistencia	Homogénea

Debido a que la curcumina se utiliza como pigmento, al incorporar la curcumina a la formulación esta se pigmentó, y el mismo efecto se observó en la piel sobre la que fue aplicada.

Los resultados de las pruebas físicas y de estabilidad del gel con curcumina se describen en la Tabla 2:

Tabla 2: Resultados de las pruebas físicas y de estabilidad			
Prueba		Resultado	
Física:	pH	6.7	
	Extensibilidad	20 g	(69.92 ± 2.72) cm ²
		40 g	(74.70 ± 3.68) cm ²
		60 g	(79.70 ± 3.80) cm ²
		80 g	(85.62 ± 6.79) cm ²
100 g	(87.40 ± 8.31) cm ²		
Estabilidad térmica:	A 24°C	Estable	
	A 4°C	Estable	

La formulación obtenida se considera aceptable, debido a que las pruebas organolépticas confirman que su textura, evanescencia, color y olor son agradables, así mismo, la formulación presenta características físicas adecuadas, su pH es de 6.7, el cual es adecuado para su uso tópico, la extensibilidad también se encuentra en el rango de 40 a 90cm², el cual es el esperado para esta forma farmacéutica. Las pruebas de estabilidad térmica, se realizaron a 4°C y a T. amb., donde la formulación es estable, sin embargo, a 37°C el gel se descompone por efecto de sus componentes que son de bajo punto de fusión, por lo que no se consideró esta temperatura al realizar esta prueba. El gel de fase cúbica presenta buenas propiedades para su uso terapéutico, sin embargo, la pigmentación amarilla residual sobre la piel en la que se aplica, es el único efecto adverso observado hasta el momento.

Para la prueba biológica se trataron las varices de una paciente de 45 años, la cual presentaba síntomas de pesadez y ardor en sus piernas. El tratamiento se llevó a cabo durante 4 semanas, en donde la paciente aplico sobre las varices el gel de curcumina una vez al día. Después del tratamiento se obtuvieron resultados visibles como se muestra en la Imagen 2, donde se observa la desaparición de las pequeñas venas (arañitas) además de que la paciente informó que la pesadez y el ardor disminuyo casi en su totalidad en la zona de aplicación.

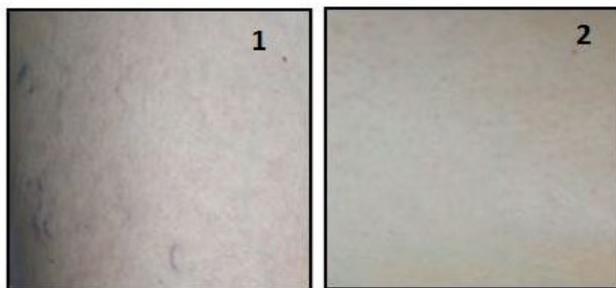


IMAGEN 2: Resultados de Prueba biológica, 1) Varices de la paciente antes del tratamiento, 2) Piel de la paciente después del tratamiento con el gel de curcumina.

CONCLUSIONES

Se logró formular un gel en fase cúbica con características organolépticas (color, olor, textura, brillo y consistencia) aceptables, que cumple con las pruebas físicas y de estabilidad características de una crema de uso tópico. Las pruebas biológicas mostraron que la formulación de gel en fase cúbica con curcumina produce el efecto antiartrítico esperado.

REFERENCIAS

- [1] Murullo Alba R. Del cuerpo y del Alma: permanecer joven más tiempo (2da ed), Madrid, España: Visión Net.
- [2] Sola M, (2017), Laboratorios Armstrong: Várices, afectan a más de la mitad de las personas. Fecha de consulta 28/06/2018. Recuperado de: <http://www.cronica.com.mx/notas/2017/1038450.html>
- [3] Shah, J. C., Sathale, Y., & Chilukuri, D. M. (2001). Cubic phase gels as drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47(2-3), 229-250. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00108-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00108-9)
- [4] National Tropical Botanical Garden corporación 501 (c) (3) bajo las regulaciones de los Estados Unidos. (1964). Fecha de consulta 28/06/2018. Recuperado de www.ntbg.org
- [5] Vistel Vigo, M.; Ríos Silveira, I.; Freire González, A. y Silveira García, D. 2003. Curcuma longa L., un estudio integrador. *Infogest*.
- [6] Gryniewicz, G. y Slifirski, P. 2012. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica (ABP)*, 59 (2):201-212.
- [7] Witkin, J. M. y Li, X. 2013. Curcumin, an active constituent [sic] of the ancient medicinal herb Curcuma longa L.: some uses and the establishment and biological basis of medical efficacy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 12(4):1-11.
- [8] Hishikawa, N.; Takahashi, Y.; Amakusa, Y.; Tanno, Y.; Tuji, Y.; Niwa, H.; Murakami, N. y Krishna, I. K. 2012. Effects of turmeric on Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Ayu*, 33(4):499-504. doi: 10.4103/0974-8520.110524. PMID: PMC3665200.
- [9] Dulbecco, P. y Savarino, V. 2013. Therapeutic potential of curcumin in digestive diseases. *World J Gastroenterol*; 19(48): 9256-9270. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
- [10] Gryniewicz, G. y Slifirski, P. 2012. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica (ABP)*, 59 (2):201-212.