

Artículo Original/Original Article

Estudio de propiedades y estructura de geles de aplicación tópica para uso en alvéolos dentarios postextracción

Study of properties and structure of gels for topical application in post-extraction tooth sockets

Virga C, Aguzzi A, De Leonardi A, Moro C.

Universidad Nacional de Córdoba, Facultad Odontología, Cátedras de Farmacología y Terapéutica A y B

*Correspondencia a/Corresponding to:

Dr. Carolina Virga

Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Odontología,

Cátedra B de Farmacología y Terapéutica

Departamento de Patología Bucal.

Correo electrónico/E-mail: maria.virga@unc.edu.ar

Rev Fac Odont (UNC). 2022; 32 (3): 4-9

doi: 10.25014/revfacodont271.2022.32.3.4

revistas.unc.edu.ar/index.php/RevFacOdonto

Received 7 June 2022; Accepted 2 October 2022

Abstract

The process from an active ingredient to the final medicine requires pre-formulation and stability studies of the product developed under different conditions, as well as the standardization of the extract as raw material. The objective of this work was to characterize formulations for topical application (gels), for use in post-extraction tooth sockets. Materials and methods: The gels were made according to good laboratory practice standards. The pH of the gel formulations was measured with a pH meter (Eutech, Cyberscan) using 1% aqueous solutions of the gels at room temperature. Extensibility was determined with a wooden block and glass slide apparatus. The gel was added and the time it took to completely separate from the fixed was noted. The spreading capacity was calculated using formulas ($S = W \times L / T$). The measurement of the consistency of the gels was carried out by dropping a cone from a fixed distance of 10 cm in such a way that it lands in the center of a glass cup filled with the gel. Cone penetration was measured from the surface of the gel to the tip of the cone within the gel. The distance traveled by the cone after 10 seconds was recorded. To analyze the superficial topographic characteristics of the gels, photographs were taken with a confocal microscope. Results: All formulations are in a range of pH values close to neutrality (pH 6.4-6.9). The gel prepared with alendronate presented higher extensibility, while the others showed lower extensibility with similarities between them. The consistency analysis showed no differences between the formulations. The selected formulations presented a brown olive-green color with different intensities; they presented a homogeneous appearance to the naked eye, but heterogeneous when observed under a confocal microscope. Conclusions: In the characterization of the gels, it was shown that they have a variable texture and consistency depends on the type and concentration of the active ingredient used. The most suitable gel formulation was alendronate.

KEYWORDS: Alendronate, *Arnica montana*, gel characterization

Resumen

El proceso de un principio activo al medicamento final requiere de estudios de pre-formulación y de estabilidad del producto desarrollado en distintas condiciones, así como la estandarización del extracto. El objetivo fue caracterizar formulaciones de aplicación tópica, para uso en alvéolo postextracción dentaria. Materiales y métodos: Los geles fueron preparados según normas de buenas prácticas de laboratorio. El pH de las formulaciones se midió con medidor de pH (Eutech, Cyberscan) usando 1% soluciones a temperatura ambiente. La extensibilidad se determinó con un bloque de madera y un aparato de portaobjetos de vidrio. Se añadió el gel y se anotó el tiempo que tarda para separarse completamente del fijo. La capacidad de esparcimiento se calculó mediante fórmulas ($S = W \times L / T$) La medición de la consistencia se llevó a cabo dejando caer un cono desde una distancia fija de 10 cm de tal manera que caiga en el centro de una taza de vidrio llena con el gel. La penetración del cono se midió desde la superficie del gel hasta la punta del cono dentro del gel. Se anotó la distancia recorrida por el cono después de 10 segundos. Para analizar las características topográficas superficiales se tomaron fotografías con microscopio confocal. Resultados: Todas las formulaciones se encuentran en un rango de valores de pH cercanos a la neutralidad (pH 6,4-6,9). La muestra con alendronato presentó mayor extensibilidad, mientras que los otros demostraron menor extensibilidad. El análisis de la consistencia no mostró diferencias entre las formulaciones. Las formulaciones presentaron un color verde oliva pardo; presentaron aspecto homogéneo a simple vista, pero heterogéneos cuando se observaron bajo microscopio confocal. Conclusiones: se pudo demostrarse que presentan una textura y consistencia variable que depende del tipo y concentración del principio activo empleado. La fórmula de gel más adecuada fue la de alendronato.

PALABRAS CLAVE: Alendronato, *Arnica montana*, caracterización de geles.

Introducción

El proceso de elaboración de un medicamento a partir de un principio activo no es una tarea sencilla, requiere de estudios de pre-formulación que incluyen: estabilidad del producto desarrollado en distintas condiciones, estandarización del extracto como materia prima, estudio de la compatibilidad y estabilidad del extracto con los distintos excipientes de una formulación y, por último, la selección de la forma farmacéutica más apropiada para el uso dado¹.

Los geles son soluciones acuosas o dispersiones de carbohidratos o proteínas de alto peso molecular, que están unidas en una red molecular interconectada que extiende el volumen de líquido del medio. Las formas de dosificación mucoadhesivas, incluidos geles y películas, se han desarrollado ampliamente para el tratamiento de enfermedades bucodentales. Se utilizan con frecuencia en terapia local de inflamaciones periodontales. A pesar de que una de las limitaciones de las formulaciones de gel es su incapacidad para administrar una dosis cuantificada del fármaco en el sitio, los geles tienen algunas ventajas sobre otras formulaciones, como la facilidad de preparación y administración, liberación relativamente más rápida del fármaco incorporado, así como una mayor biocompatibilidad y mucoadhesividad^{2,3}.

Los derivados de celulosa son polímeros semisintéticos obtenidos por tratamiento y

modificación de la celulosa. En la metilcelulosa, algunos de los grupos OH son remplazados por grupos metoxi (CH₃), lo cual atenúa los enlaces de hidrógenos disminuyendo la cristalinidad de la celulosa y aumentando la solubilidad en agua.⁴ La carboximetilcelulosa es uno de los polímeros hidrofílicos más generales, que se usa ampliamente en muchos campos debido a su facilidad de uso, excelente capacidad de formación de películas, buena biocompatibilidad y biodegradabilidad⁵. Además, se ha demostrado que posee propiedades de formación de hidrogel, que son esenciales para la mucoadhesión, y también se hincha rápidamente debido a la alta capacidad de absorción de agua, incluida la exhibición de propiedades mucoadhesivas moderadas⁶.

Arnica montana es una planta que ha sido ampliamente estudiada por contener propiedades antiinflamatorias, cicatrizantes y analgésicas capaces de prevenir o mejorar lesiones. Ensayos *in vitro* permiten demostrar su actividad antiinflamatoria, así como los posibles mecanismos de acción. La mayor parte de estos ensayos no se han realizado con extractos o preparados de la droga, sino con principios activos aislados⁷. Algunos extractos y las lactonas sesquiterpénicas inhiben la síntesis de prostaglandinas (PGs), inhiben igualmente la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB) en diferentes

células y la activación del factor de transcripción nuclear de células T activadas (NF-AT). Un extracto metanólico de árnica ha demostrado también reducir significativamente los niveles de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y de ciclooxigenasa 2 (COX-2) en macrófagos murinos J774; así mismo reduce el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)⁸.

El alendronato es un bifosfonato usado en tratamientos para la osteoporosis. Este fármaco actúa inhibiendo la reabsorción ósea e induce a los osteoblastos a promover formación ósea temprana. El uso de bifosfonatos, destacando el alendronato, se ha comprobado que inhibe la producción de interleukina-1 α (IL), IL-6 y TNF causada por los monocitos y la reabsorción ósea, desencadenando propiedades osteoestimulativas.⁹

Los solventes como la glicerina y el propilenglicol pueden alterar la reología y las características de administración de fármacos de los geles tópicos debido a sus diferentes viscosidades y al cambio en las interacciones solvente-polímero y solvente-solventes. El objetivo principal de este estudio fue realizar una caracterización detallada y extensa de la reología de los microgeles de carboximetilcelulosa formulados con un sistema de solvente que se usa típicamente en las formulaciones de gel tópico.

Materiales y métodos

Preparación de los geles

Para la elaboración de los geles se utilizaron: Polímeros de carboximetilcelulosa (CMC), *Arnica montana* (AR) y Alendronato (AL); con los cuales se prepararon las siguientes formulaciones:

- CMC (Control),
- CMC+AR20%,
- CMC+AR40%, CMC+AR60%,
- CMC+AL. *Arnica montana*

Esta última fue proporcionada por Laboratorio Proyar SA.

Para la preparación se colocó en un recipiente estéril el diluyente propilenglicol y agua en una concentración final del gel del 4%. Proporción para 50 ml: 45 ml de agua + 5 ml de propilenglicol. Se disolvió en ese volumen la concentración requerida del principio activo árnica 60%, para 50 ml (30g). Luego se mezcló bien la solución y se agregó lentamente el

carboximetil celulosa (2 g) se continuó mezclando suavemente evitando la formación de grumos y burbujas de aire. Se dejó reposar 24 h. continuando con el mezclando durante el tiempo hasta disolver bien todos los ingredientes. Se procedió a rotular el frasco con el principio activo, concentración y tipo de gel, fecha de elaboración y dosis a utilizar: 2 mg. De igual manera se prepararon los geles con las distintas concentraciones y el gel de alendronato. A todos los geles se les realizó controles de bacterias aerobias ufc/ y hongos-levaduras ufc/.

Medición de pH

El pH de las formulaciones de gel se midió con un medidor de pH (Eutech, Cyberscan) usando 1% soluciones acuosas de los geles a temperatura ambiente.

Test de extensibilidad

La extensibilidad es definida como el área ocupada por una cantidad dada de muestra sometida a una presión estándar entre dos placas de cristal. La extensibilidad se determinó con un bloque de madera y un aparato de portaobjetos de vidrio. Se añadió el gel y se anotó el tiempo que tarda para separarse completamente del fijo. La capacidad de esparcimiento se calculó mediante fórmulas ($S = W \times L / T$) La medición de la consistencia de los geles se llevó a cabo dejando caer un cono desde una distancia fija de 10 cm de tal manera que caiga en el centro de una taza de vidrio llena con el gel. La penetración del cono se midió desde la superficie del gel hasta la punta del cono dentro del gel. Se anotó la distancia recorrida por el cono después de 10 segundos.

Características topográficas

Para analizar las características topográficas superficiales de los geles se tomaron fotografías con microscopio confocal.

Resultados:

Los controles de bacterias aerobias ufc/ y hongos-levaduras ufc/ dieron negativos. Todas las formulaciones se encuentran en un rango de valores de pH cercanos a la neutralidad (pH 6,4-6,9). (Tabla 1).

Tabla 1. Valoración de pH. Polímeros de carboximetilcelulosa (CMC), *Arnica montana* (AR) y Alendronato (AL)

Sustancia	pH
CMC4%	6
CMC+AL	5-6
CMC+AR20%	4-5
CMC+AR40%	4-5

La sensibilidad al pH depende de si el hidrogel posee grupos funcionales ionizables en su estructura. Una determinada variación en el pH conduce al hinchamiento del sistema aumentando el tamaño de los poros de la red polimérica y, de esta forma, facilitando la migración de las moléculas del fármaco hacia el exterior.

El gel preparado con Alendronato presentó mayor extensibilidad, mientras que los otros demostraron menor extensibilidad con parecidos entre sí. (Fig. 1) El análisis de la consistencia no mostró diferencias entre las formulaciones.

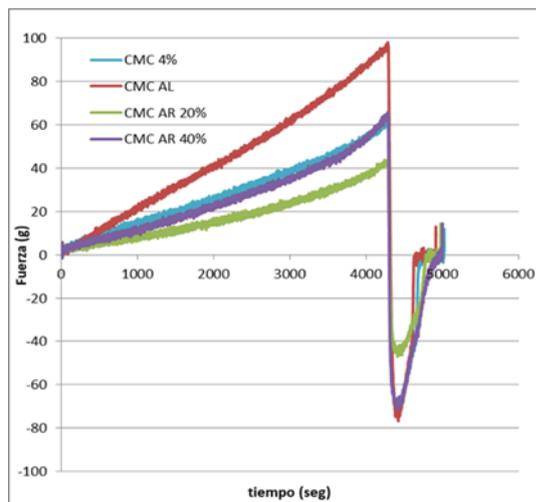


Figura 1. Fuerza de adhesividad

La rigidez de un gel surge de la presencia de una red formada por la interconexión de partículas de agente gelificante. La naturaleza de las partículas y el tipo de fuerza es responsable de los enlaces, que determina la estructura de la red y las propiedades del gel. Las posibles disposiciones de tales partículas en una red de gel se muestran en la (Figs. 2-4). En macromoléculas lineales la red se compone de moléculas entrelazadas, el punto de contacto entre las cuales puede ser relativamente pequeño o consistir en varias moléculas

alineadas en un orden cristalino, como se muestra en las Figs. 2 y 3, respectivamente.

Las formulaciones seleccionadas presentaron un color verde oliva pardo con distintas intensidades. El análisis de la superficie de los hidrogeles sin fármaco se presenta homogéneo y no presenta aglomeraciones de CMC sin reaccionar en la superficie. Las muestras presentaron aspecto homogéneo a simple vista, pero heterogéneos en presencia del principio activo, cuando se observaron bajo microscopio confocal. (Figs. 1-4).

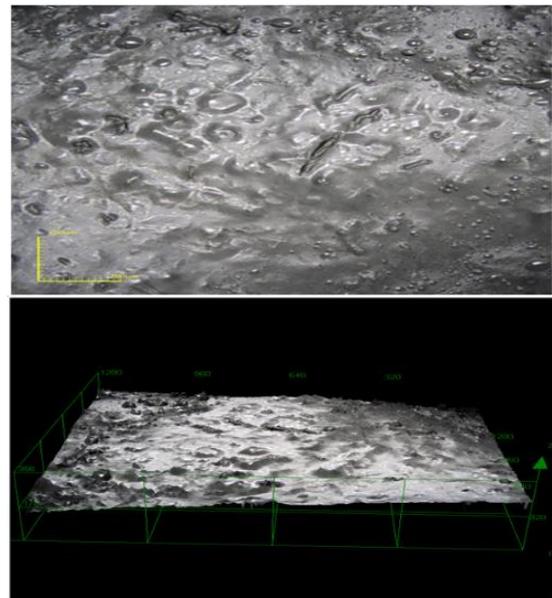


Figura 2. Superficie de gel de carboximetilcelulosa.

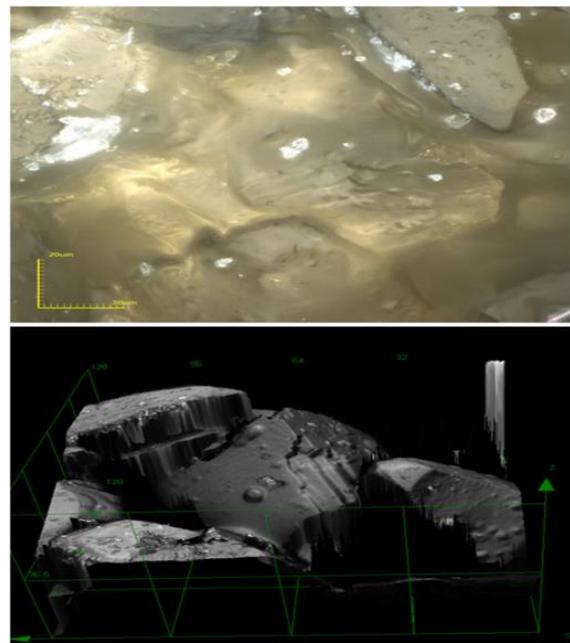


Figura 3. Superficie de gel de *Arnica montana* al 40%.

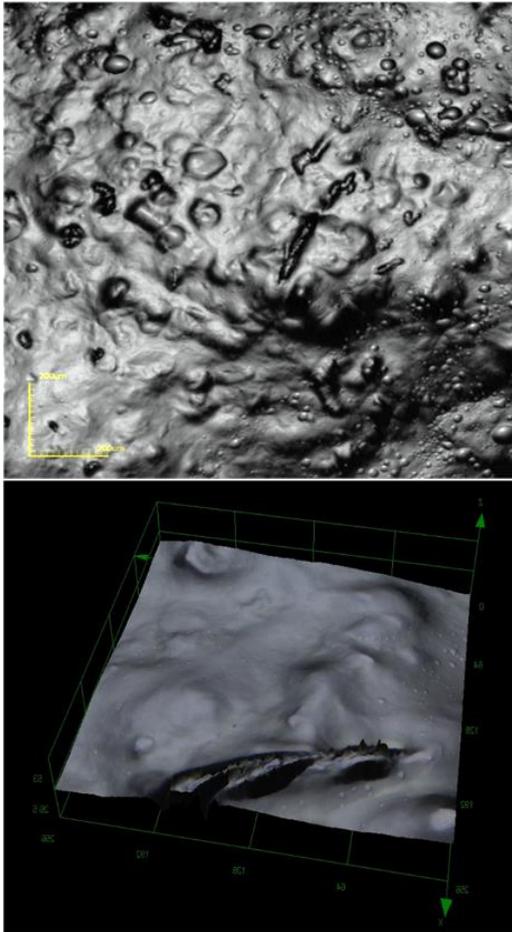


Figura 4. Superficie de gel de Alendronato.

Discusión y conclusiones

Los geles se están volviendo más populares hoy en día porque son más estables y también pueden proporcionar una liberación controlada que otros semisólidos, preparaciones como cremas, ungüentos, pastas, etc. La formulación en gel puede proporcionar mejores características de absorción y, por lo tanto, aumentar la biodisponibilidad del fármaco. La principal ventaja de la administración tópica de fármacos radica al dirigir la acción del fármaco directamente al sitio del trastorno al permitir la acumulación de una alta concentración local del fármaco dentro del tejido y alrededor de su vecindad para mejorar la acción del fármaco.

Existe muy poca evidencia bibliográfica de estudios realizados en geles de *Arnica montana*. Se encontró un trabajo de Bergamante *et al*¹², quienes prepararon un gel al 4% de extracto glicólico de AM, usando 1% de Carbopol 974P como agente gelificante; en su estudio determinaron que la comparación entre la solubilidad en el medio y la capacidad del

medio para liberar el fármaco sugiere que la principal fuerza impulsora de la liberación es el gradiente de concentración del fármaco disuelto entre la formulación y la membrana. Como consecuencia, una liberación rápida y constante de una formulación tópica se obtiene mejor con una alta solubilidad que con una velocidad de disolución rápida. (10)

En la caracterización de los geles pudo demostrarse que presentan una textura y consistencia variable que depende del tipo y concentración del principio activo empleado. En general, son de color verde oliva pardo, con pH neutro o levemente ácido.

Reddy *et al*¹⁰, utilizaron un gel de alendronato sódico al 1 % y los estudios de uniformidad de contenido mostraron que el fármaco se distribuía uniformemente en todas las formulaciones. Los estudios de viscosidad mostraron que la viscosidad aumentaba con el aumento de la concentración de polímero. La viscosidad de todas las formulaciones fue suficiente para pasar a través de una aguja roma de calibre 23, lo que permitiría su fácil aplicación local. Este estudio reveló que la formulación del gel es simple y cómoda, fácil de administrar y tiene menos efectos secundarios¹¹.

Por otro lado, Kim et al, formularon geles de fibrina con diversas concentraciones de alendronato (AL). Los geles formados fueron sólidos, de apariencia semitransparente. Los resultados de la cinética de liberación de AL mostraron que la cantidad de AL liberado aumentaba con su concentración. En general, los resultados mostraron una liberación sostenida de AL de aproximadamente el 45 % hasta 10 días¹².

En nuestro trabajo, de acuerdo a las características analizadas podríamos decir que la formulación de gel más adecuada fue la de alendronato, el cual ha demostrado en otras investigaciones ser efectivo en forma tópica como coadyuvante de las terapias periodontales.

Conflicto de intereses/Conflict of interest

Todos los autores declaran que no existen conflictos potenciales de interés con respecto a la autoría y / o publicación de este artículo.

All authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Referencias

1. Kaewpinta A, Khongkhunthian S, Chaijareenont P, Okonogi S. Preparation and characterization of rice gels containing tooth-bleaching agent. *Drug Discov Ther.* 2018; 12(5):275-282. doi: 10.5582/ddt.2018.01057.
2. Okonogi S, Kaewpinta A, Khongkhunthian S, Yotsawimonwat S. Effect of rice variety on the physicochemical properties of the modified rice powders and their derived mucoadhesive gels. *Drug Discov Ther.* 2015; 9(3):221-8. doi: 10.5582/ddt.2015.01009.
3. Fini A, Bergamante V, Ceschel GC. Mucoadhesive gels designed for the controlled release of chlorhexidine in the oral cavity. *Pharmaceutics.* 2011; 3(4):665–680.
4. Ortiz Lucio E, Antonio Cruz R, Cruz Gómez J, Mendoza Martínez A. M, Morales Cepeda A. B. Síntesis y caracterización de hidrogeles obtenidos a partir de acrilamida y metilcelulosa. *Revista Iberoamericana de Polímeros.* 2006; 7(4): 247-253.
5. Deyjak Novak S, Sporar E, Baumgartner S, Vrečer F. Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* 2012; 66:136–143
6. Raszewski Z, Nowakowska-Toporowska A, Weźgowiec J, Nowakowska D. Design and characteristics of new experimental chlorhexidine dental gels with anti-staining properties. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28(7):885–890.
7. Li J., Mooney D.J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat. Rev. Mater.* 2016; 1:16071. doi: 10.1038/natrevmats.2016.71.
8. Ho D, Jagdeo J, Waldorf HA. Is There a Role for Arnica and Bromelain in Prevention of Post-Procedure Ecchymosis or Edema? A Systematic Review of the Literature. *Dermatol Surg.* 2016; 42(4):445-63. doi: 10.1097/DSS.0000000000000701.
9. Adkison JD, Bauer DW, Chang T. The effect of topical arnica on muscle pain. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(10):1579-84. doi: 10.1345/aph.1P071. Epub 2010 Aug 31. PMID: 20807867.
10. Reddy GT, Kumar TM, Veena KM. Formulation and evaluation of alendronate sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in periodontitis. *Drug Deliv.* 2005; 12:217–22.
11. Kim BS, Shkempi F, Lee J. In Vitro and In Vivo Evaluation of Commercially Available Fibrin Gel as a Carrier of Alendronate for Bone Tissue Engineering. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:6434169. doi:10.1155/2017/6434169
12. Bergamante V, Ceschel GC, Marazzita S, Ronchi C, Fini A. Effect of Vehicles on Topical Application of Aloe Vera and Arnica Montana Components. *Drug Delivery.* 2007; 14:7, 427-432.



Publisher's Note: This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)