



## DETECCIÓN DE LA LIBERACIÓN DEL FLUCONAZOL CARGADO EN UN ADHESIVO PROTÉSICO.

Rómulo Leonardi<sup>1</sup>, José Páez<sup>1</sup>, Lorena Bustillos<sup>1</sup>, Reynaldo Ortiz<sup>2</sup>, Gladys Velazco<sup>1</sup>, Anajulia González<sup>1</sup>

1. Centro de Investigaciones Odontológicas. Facultad de Odontología. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.
2. Laboratorio de Electroquímica Fundamental y Aplicada. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

**Autor Corresponsal:** Romulo Leonardi. Facultad de Odontología, Calle 23 entre avenidas 2 y 3, Cátedra de Cirugía Bucal, Universidad de Los Andes (ULA), Mérida-Venezuela. Telef.: 0274-2402372.

**Email:** romulo.leonardi@gmail.com

### RESUMEN

La pérdida total de los dientes en su mayoría produce alteraciones en la cavidad bucal como cambios a nivel de la mucosa y hueso alveolar, situaciones clínicas que alteran el correcto funcionalismo protésico. El uso de los adhesivos da a los pacientes seguridad física y psicológica frente a la desinserción de sus prótesis, y favorece la masticación. Para combatir las diferentes patologías presentes en cavidad bucal producidas por prótesis totales, se debe prescribir antifúngicos por vía tópica y sistémica, eliminando efectivamente el microorganismo agresor, pero afectando también células normales, logrando un efecto agresivo y no selectivo. Por esto se plantea como objetivo determinar la liberación del fluconazol cargado en un adhesivo protésico por medio de un sistema electro-químico. Garantizando de esta manera cumplir con funciones mecánicas y antifúngicas. Por lo tanto se realizó una investigación experimental de tipo descriptiva. El procedimiento inició diluyendo el contenido de una cápsula de Diflucan®, en una sustancia buffer con pH alcalino, la cual se colocó en la celda electroquímica, al mismo tiempo medía la curva de corriente-potencial de liberación, se mezcló el contenido del fluconazol con el Corega® colocándola nuevamente en la celda y proceder al análisis electroquímico durante



un periodo de cinco horas y media. Se hicieron tres observaciones a través del microscopio óptico, comprobando así la adhesión a la base y miscibilidad del compuesto. Se comprobó que el fluconazol se liberó al medio en un 65,96% a las cinco horas y media, concluyendo la efectiva liberación del fármaco unido al adhesivo protésico utilizando voltametría de pulso diferencial.

**PALABRAS CLAVE:** liberación controlada, adhesivo, fluconazol.

## **DETECTION OF RELEASE OF FLUCONAZOLE LOADED IN A PROSTHETIC ADHESIVE**

### **ABSTRACT**

The total loss of teeth mostly causes alterations in the oral cavity as changes at the level of the mucosa and alveolar bone, clinical situations that alter the correct prosthetic functionalism. The use of adhesives gives patients physical and psychological security against detachment of the prosthesis, and promotes chewing. To combat different pathologies present in oral cavity caused by dentures, it should be prescribed antifungal topical and systemic, effectively eliminating the aggressor microorganism, but also affecting normal cells, achieving an aggressive, no selective effect. For this aim it is proposed to determine the release of fluconazole loaded on a prosthetic adhesive through an electro-chemical system. Thus ensuring comply with mechanical and antifungal functions. Thus an experimental descriptive research was conducted. The procedure initiated by diluting the contents of a capsule Diflucan®, with an alkaline pH buffer substance, which was placed in the electrochemical cell, while measuring the current-potential curve of release, the content of fluconazole was mixed with Corega® again placing the cell and electrochemical analysis to proceed for a period of five hours. three observations through the optical microscope were made and verifying adherence to the base and the compound miscibility. It was found that fluconazole was released to the media in a 65.96% at five and a half hours, concluding effective drug release or attached to the prosthetic adhesive using differential pulse voltammetry.

**KEYWORDS:** controlled, adhesive, fluconazole release.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la vida el ser humano ha hospedado gran variedad de microorganismos potencialmente patógenos. La relación entre huésped sano y su microflorabucal propia representa un sistema biológico equilibrado, el cual permite la supervivencia de ambos. En los ancianos la presencia de microorganismos fúngicos es frecuente, pero en este tipo de pacientes por sus condiciones sistémicas, llegan a ocasionar distintas lesiones bucales (1,2,3,4,5,6). Existe en la actualidad una búsqueda por implementar fármacos de forma más práctica y segura para pacientes geriátricos, ya que su capacidad de memoria y motricidad a la hora de aplicar medicamentos se va disminuyendo con el pasar de los años. Fármacos como el fluconazol el cual es un medicamento triazol antimicótico usado en el tratamiento y prevención de infecciones fúngicas superficiales y sistémicas, de uso diario para combatir la *candida albicans*, es de constante uso en personas afectadas por estomatitis subprotésica (7), pero dada la problemática de no existir un adhesivo protésico unido a un antimicótico, el cual es necesario en ocasiones por los

pacientes portadores de prótesis dental, que cumpliría con funciones mecánicas como retención, estabilidad y soporte (7,8,9), así como también farmacológicas y terapéuticas, se busca con esta investigación determinar la liberación del fluconazol cargado en un adhesivo protésico por medio de un sistema electro-químico. Se trata de hacer énfasis en la detección de la liberación de fluconazol cargado en un adhesivo protésico, a través de voltametría de pulso diferencial, ya que implementar tecnologías de liberación controlada es cada vez más importante y necesario en el área farmacéutica y odontológica, debido que la liberación controlada presentan ventajas de dosificación con respecto a otras presentaciones, entre ellas se encuentran la disminución de los efectos colaterales secundarios, el tiempo de actividad prolongado, y el brindar protección a fármacos sensibles a ataques enzimáticos o degradación ácida debido al pH local, entre otros.

## METODOLOGÍA.

La presente investigación presenta un diseño experimental ya que en el desarrollo de la misma se manipulará la variable independiente de manera controlada, midiéndose los cambios

existentes en la variable dependiente. El estudio será de tipo descriptivo cumpliendo con un enfoque cuantitativo. Las Variables son Variable Independiente: Concentración del Fluconazol y Variables Dependientes: Liberación controlada de Fluconazol, Miscibilidad entre el antifúngico y el adhesivo protésico y Adhesión a la base protésica. La hipótesis parte del fluconazol liberado controladamente puede ser medido electroquímicamente por voltametría de pulso diferencial; será posible evaluar la velocidad de liberación del fluconazol a través de un adhesivo protésico, mediante la determinación voltamétrica de la cantidad de fluconazol liberado

#### **Técnica e Instrumento de Recolección de datos**

Los experimentos de voltametría se realizaron con un potencióstato marca Radiometer, modelo VoltaLab PST050 Analytical Voltammetry, acoplado a una computadora equipada con el software adecuado para la adquisición y manipulación de datos, del mismo modo se basará en la observación, en la cual se utilizará un instrumento previamente diseñado, en el que se especifiquen los elementos que serán observados. El instrumento que se utilizara para la recolección de dichos datos será una ficha de registro.

#### **Población y Muestra Biológica.**

Se realizó un estudio electroquímico en el cual se represento una cápsula de fluzonazol diluida en una sustancia buffer conectada una celda electroquímica, una placa de acrílico rosado como la que es utilizada en las prótesis totales removibles, las cuales serán impregnadas con Corega® y fluconazol.

#### **Procedimiento**

El procedimiento inició pesando en una balanza digital el contenido de una cápsula de Diflucan® 150mg, posteriormente se diluyo en 10ml de sustancia buffer con pH alcalino, la cual fue sometida a 5 minutos de vibración ultrasónica y se colocó en la celda electroquímica con los electrodos de platino conectados a su vez al potencióstato, donde registraban los datos de manera cuantitativa, al mismo tiempo medía la curva de corriente-potencial de liberación para obtener la curva de referencia. Simultáneamente se mezcló el contenido del fluconazol con el Corega® hasta crear una pasta homogénea de 3,2gr colocándola nuevamente en la celda y proceder al análisis electroquímico durante un periodo de cinco horas y media. Seguidamente se hicieron tres observaciones a través del microscopio óptico: una de la placa de acrílico sin sustancia adhesiva, la segunda con una pequeña cantidad de Corega® y por último la mezcla de Corega® con el

fluconazol, comprobando así la adhesión a la base y miscibilidad del compuesto.

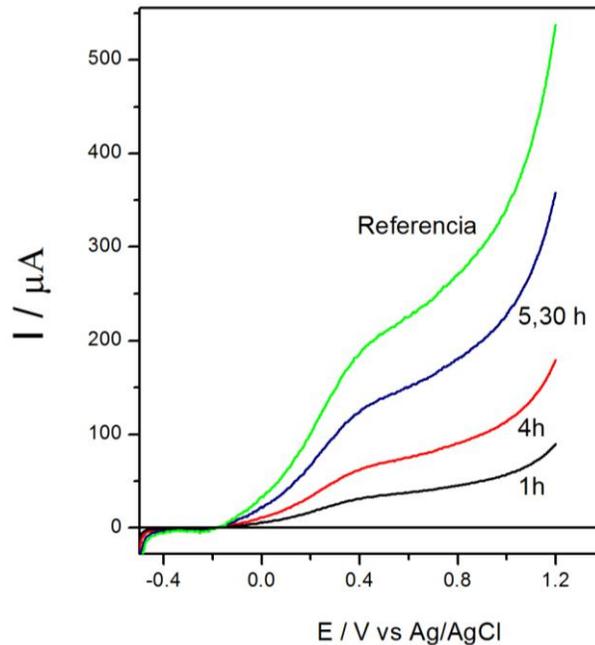
## RESULTADOS y ANÁLISIS

Los resultados electroquímicos revelaron que la liberación del fluconazol se mantuvo de manera permanente unida al adhesivo protésico, como también al estar de forma aislada e intacta, luego de ser sometido al procedimiento experimental empleando voltametría de pulso diferencial. Al realizar la observación a través del microscopio óptico se apreció la adhesión a la base protésica y la miscibilidad del compuesto.

### Resultados Experimentales

Con la Voltametría de pulso diferencial se estudio de la detección de la liberación del fluconazol cargado en un de potencial de -0,4 a 1,2 V vs Ag/AgCl, sumergiendo el electrodo de platino en una solución patrón de saliva artificial como medio de liberación, la respuesta voltamétrica mostró picos de interferencia muy altos, lo cual enmascara cualquier respuesta posible del fluconazol. Este comportamiento pudo deberse a compuestos electroactivos que se encuentran en la composición de la saliva artificial como son; el cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de calcio y excipientes acuosos como sorbitol, carboximetilcelulosa sódica, entre otros. Debido a esto, se procedió a elaborar una solución buffer de fosfato, con un pH de 8,1 para ser usada como blanco la cual ha

sido reportada en la bibliografía (1), como un medio adecuado para determinar fluconazol en otro tipo de muestras y fluidos biológicos, encontrándose que el mismo puede ser utilizado como electrolito de soporte, ya que presenta buena conductividad eléctrica y no hay respuesta electroquímica apreciable en la zona donde se espera la respuesta del fluconazol. Una vez disuelta la capsula de Diflucan® 150mg, en 10ml de buffer, la misma fue sometida a vibración ultrasónica por 5 minutos, para posteriormente verterla en la celda electroquímica. Se obtuvo un voltagrama el cual se toma de referencia, presentando una corriente pico de 212,24  $\mu\text{A}$ , lo cual correspondería con 100 % de la liberación del fármaco. Posteriormente se procedió a mezclar una capsula de fluconazol más Corega® en crema, alcanzando 3,2 g del compuesto, igualmente se realizó el estudio voltamétrico detectando la efectiva liberación del fármaco unido al adhesivo protésico. El primer registro voltamétrico se realizó a la hora del inicio del procedimiento, alcanzando un pico de 37,25  $\mu\text{A}$ , cuatro horas después se obtuvo 73,01  $\mu\text{A}$  y finalmente a las cinco horas y media alcanzo el pico máximo de 140  $\mu\text{A}$ , reflejando un aumento significativo de liberación del fármaco a medida que transcurrió el tiempo (gráfico 1).



**Grafico 1. Voltagrama de pulso diferencial donde se evidencia la detección del Diflucan®**

En el grafico 1 se presenta la respuesta voltamétrica obtenida como referencia del Diflucan® puro disuelto en el buffer e incorporado con el adhesivo protésico. En ella se aprecian las curvas características del fluconazol libre (línea verde), como para el Corega® mezclado con el Diflucan®; en el cual se observa que la curva características del antifúngico es similar a las curvas alcanzadas en voltagramas obtenidos en diferentes periodos de tiempo, razón por la cual, se puede afirmar que el medicamento no sufre alteraciones significativas al mezclarse con el adhesivo protésico, ni limitan de manera negativa su liberación al medio. Para obtener resultados

porcentuales de la liberación del Diflucan®, se aplico la siguiente ecuación:

$$I_{ref} = 212, \mu A \times 100\%$$

$$I_m / I_{ref} \times 100 = X$$

$$37,25 \mu A / 212,24 \mu A * 100 = 17,55\%$$

$$73,01 \mu A / 212,24 \mu A * 100 = 34,39 \%$$

$$140 \mu A / 212,24 \mu A * 100 = 65,96 \%$$

Si 212,24 μA la corriente de referencia ( $I_{ref}$ ), equivalen a un 100%, la corriente obtenida en cada intervalo de tiempo ( $I_m$ ), reflejará el porcentaje de liberación en cada periodo. De este modo a la hora se liberó el 17,55%; cuatro horas más tarde un 34,39% y por último se

obtuvo el mayor porcentaje de liberación de fluconazol al medio después de haber transcurrido cinco horas y media alcanzando el 65,96 %.

### Observación a través de microscopia óptica

Se realizó tres observaciones a través del microscopio óptico marca Nikon modelo Diaphot 300 acoplado a una cámara CCD de alta resolución y un PC para adquisición de imágenes. La primera consistió en detallar una placa de acrílico sin sustancia adhesiva, se observó una superficie plana, corrugada y uniforme en toda su dimensión (figura 6).



Figura 6. Imagen microscópica de la placa de acrílico.

La segunda al agregarle una pequeña cantidad de Corega® se percibió mayor irregularidades y depresiones, abultamientos en forma globular y una superficie semejante de trabeculado esponjoso (Figura 7).

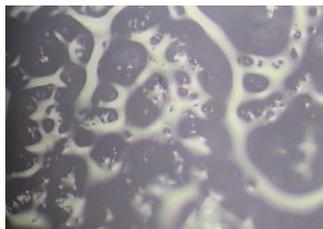


Figura 7. Imagen microscópica de la placa de acrílico con adhesivo protésico

Por último al observar la placa mezclada con Corega® y fluconazol, no se aprecia el contenido del antifúngico dentro del adhesivo protésico, ni grandes cambios dimensionales ni estructurales (figura 8), comprobando así la adhesión a la base y miscibilidad del compuesto.

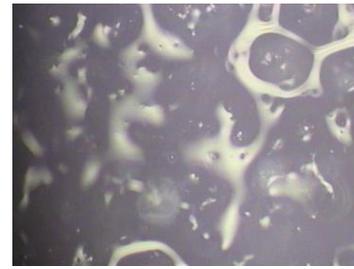


Figura 8. Imagen microscópica de la placa de acrílico unida al adhesivo protésico y fluconazol

### DISCUSIÓN

Para lograr la liberación controlada de fármacos existen diferentes técnicas electroanalíticas las cuales reflejan la cantidad de compuesto liberado hacia el medio, la voltimetría de pulso diferencial envía en forma de onda la señal de excitación, donde en una serie de pulsos a manera de escalera, el potencial de base aumenta gradualmente en pequeños intervalos entre 10 y 100 mili voltios, de tal modo a medida de que transcurra el tiempo se registrara los picos máximos de liberación medidos en impulsos eléctricos (2). Los resultados electroquímicos revelaron que la liberación del fluconazol

se mantuvo de manera permanente unida al adhesivo protésico, como también al estar de forma aislada e intacta, luego de ser sometido al procedimiento experimental empleando voltametría de pulso diferencial. Otros estudios (10); utilizaron la misma técnica electroquímica para determinar la velocidad de liberación de metronidazol incorporado en membranas de quitosano. Al realizar el estudio voltamétrico con una solución patrón de saliva artificial como medio de liberación, la respuesta indicó picos de referencia muy altos que interferían con la lectura del fluconazol, obligando a la sustitución de la misma por una sustancia buffer de fosfato con un pH de 8,1 (11,12). Sin embargo el mismo autor, demostró que la saliva artificial es un buen medio electrolítico para llevar a cabo la reducción del metronidazol en una ventana de potencial y que el sistema se comporta de forma irreversible en estas condiciones (2, 3, 4). En la aplicación de voltametría de pulso diferencial como

## CONCLUSION

Los adhesivos protésicos con las características de la Corega® pueden ser utilizados como fuente de liberación controlada de antimicóticos tipo fluconazol en el caso de pacientes complicados con estomatitis su protésica causada por *candida albicans*, Las respuestas electroquímicas determinar la eficacia de la liberación del compuesto en un medio similar a la cavidad bucal.

técnica electroquímica para detectar la liberación del fluconazol cargado a un adhesivo protésico, se utilizó un electrodo de platino para registrar los impulsos eléctricos emitidos por el compuesto en un medio alcalino pH 8,1. Método por el cual se corrobora con estudios reportados (12); cuyo objetivo fue determinar el comportamiento del fluconazol en soluciones acuosas con electrodos de platino (Pt), y de carbono (carbón vítreo), a través del uso de varias técnicas de voltametría. Los resultados arrojados demostraron que el proceso de oxidación depende del pH del medio, siendo más eficaz en medio alcalino y con electrodos de platino (3, 6, 7,13). De esta manera, corroboramos la ausencia de estudios que determinen la liberación de un antifúngico unido a un adhesivo protésico, siendo pioneros en aplicar técnicas electroquímicas en un medio donde se encuentre Diflucan® y Corega® en crema.

## REFERENCIAS

1. Velazco G, Ortiz R, Arellano L, Bustillos L, González A. "Evidencia Microscópica de la presencia de *Candida albicans* en bases prótesicas retiradas de la cavidad bucal". Revista Cubana de Estomatología. 2009; 46(2): 1-8.
2. Trujillo V, Guilarte C, Pardi G. Pruebas rápidas para la detección de

- candida albicans* en cavidad bucal. Acta Odontológica Venezolana 2006; 44(3):441-3.
3. Panizo MM, Reviakina V. Adhesinas y receptores involucrados en el fenómeno de adherencia de *candida albicans* a las células epiteliales. RevSoc Ven Microbio/2001;21(4):5-11.
4. Arévalo ER, Moreno MV, Antuna BS, Fortoul Van Der Goes T, Muñoz HB. Análisis microscópico de la adherencia de *candida albicans in vitro* sobre resina acrílica utilizada para bases de dentaduras procesada con tres diferentes técnicas Revista Odontológica Mexicana 2006;10(6):167-72.
5. Rodríguez V, Godoy C, Rico L, García, E, Ramiro. Adhesivos para prótesis completas: situación actual 2007.
6. Rodríguez, I.C.; Cerezo, A.; Salem, I.I. Sistemas de liberación Bioadhesivos *Ars Pharmaceutica*, **41:1**; 115-128, 2000
7. Noguera, G. Fleitas, A. Frecuencia de estomatitis subprotésica en pacientes portadores de dentaduras totales. Revista Odontológica de los Andes. Mérida – Venezuela. 2006
8. Lazarde, Janet. Estomatitis subprotésica / Denturestomatitis. Acta Odontológica Venezolana: 39(3):9-17. 2001
9. Carreira Pilotol V, Almagro Urrutia ZE. La estomatitis subprótesis en pacientes desdentados totales. Rev CubanaEstomatol 2003;37(3):133-39.
- 10 Ortiz, R. Técnicas electroanalíticas parte II voltamperometría. Mérida, Venezuela. 2.006
- 11 Diaz, Y.; Martel I; Zamora J. Afecciones de la mucosa oral encontradas en pacientes geriátricos portadores de prótesis estomatológicas. Rev Cubana Estomatol 2007; 44(3).
- 12 Salazar, E; Cardozo, E; Pardi, G; Perrone. Seguridad y eficacia en el control de la estomatitis sub-protésica asociada a *candida*. Acta Odontológica Venezolana - volumen 47 n° 2 / 2009.
- 13 .Garcia, E; Godoy, L; Pradies,G; Valle, C. Adhesivos para prótesis completas- situación actual. RCOE. Vol 12, n 4. Madrid, España 2007.