

# IMPLANTES OSTEOINTEGRABLES DE FLUCONAZOL PARA EL TRATAMIENTO LOCAL DE INFECCIONES ÓSEAS. ESTUDIO PRELIMINAR

*Esther Sánchez; A. Yolanda Martín; Carmen Évora; Isabel Soriano.*

Dpto. de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna. Tenerife. Spain.

## Resumen / Abstract

El objetivo de este trabajo fue el desarrollo de implantes biodegradables y osteoconductores compuestos por fosfatos, DL-PLA y fluconazol, destinados al tratamiento de infecciones óseas, y el estudio de los factores que afectan a la cesión *in vitro* de fluconazol desde los implantes, con el fin de optimizar el sistema para proporcionar niveles óptimos del antifúngico durante 3 meses en el foco de infección y al mismo tiempo, inducir la regeneración ósea.

Abstract: The aim of this work was to develop a biodegradable bone implant composed of tricalcium phosphate, hydroxyapatite, DL-PLA and fluconazol to maintain local fungicidal concentration and to induce bone replacement at the same time.

## Introducción

El fluconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro que está siendo empleado, como alternativa a la anfotericina B en el tratamiento de una gran variedad de infecciones fúngicas superficiales y sistémicas (1). Los grupos triazólicos y la inserción de dos átomos de fluor incrementan la polaridad e hidrosolubilidad del fármaco, permitiendo su uso por vía parenteral (2). Aunque *Candida sp* es un importante agente patógeno en las infecciones, la osteomielitis por candida es todavía poco común. Fundamentalmente, este tipo de osteomielitis afecta a la columna (50 %), seguida por los huesos largos y el esternón. El tratamiento de elección es la anfotericina B, pero recientes publicaciones han mostrado que los

derivados triazólicos pueden ser efectivos en el tratamiento de estas infecciones (3,4).

## Materiales y Métodos

### • Elaboración de los implantes

Los implantes se elaboraron con una mezcla de fosfatos (P): hidroxapatita (HAP) (Merck) y fosfato tricálcico (FTC) (Panreac), en la proporción 25:75. A esta mezcla se le añadió una cierta cantidad de DL-PLA de 30 kD (Boehringer Ingelheim) y Fluconazol (FLU) (cedido por Laboratorios Pfizer) y se comprimió utilizando una prensa hidráulica (Calver) con un punzón de 6 mm, aplicando una presión de 312 Mpa. Con objeto de conseguir la formulación óptima, en cuanto a velocidad de cesión, se estudió la influencia de tres factores: tamaño del implante, presencia de fosfatos en la mezcla y carga inicial de fluconazol.

### • Ensayos de cesión *in vitro*

Como medio de cesión se utilizó una solución tamponada de fosfato isotónico, pH 7.4, empleando un volumen adecuado para mantener las condiciones sink. El ensayo se llevó a cabo con agitación y a 37°C durante 12-18 semanas y las muestras se valoraron por espectrofotometría a 260 nm.

## Resultados y Discusión

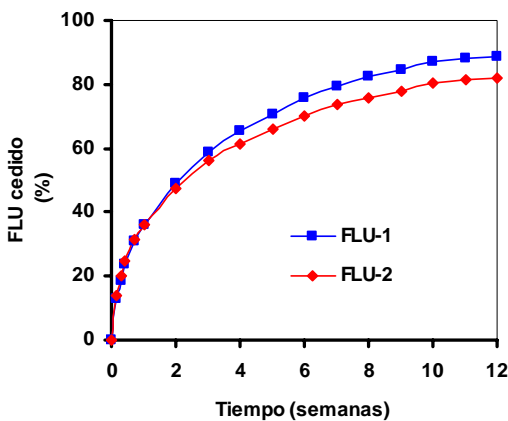
La composición de los implantes de las cuatro formulaciones elaboradas, así como el porcentaje cedido a las doce semanas, se recoge en la tabla 1.

**Tabla 1.** Composición de los implantes de fluconazol.

Form.	FLU (%)	P (%)	Peso (mg)	% Cedido (12 sem)
FLU-1	5	20	400	88,9
FLU-2	5	20	200	81,8
FLU-3	5	0	200	19,8
FLU-4	1	20	200	18,9

El porcentaje de incorporación de FLU fue del  $99,5 \pm 3,4\%$ .

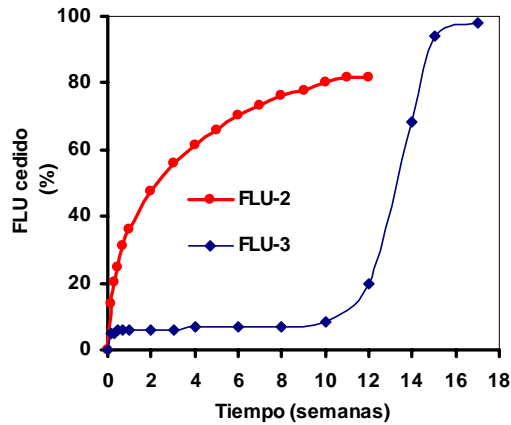
**Efecto del tamaño.** Para evaluar la influencia de este factor, sobre la velocidad de cesión de FLU, se compararon los lotes FLU-1 frente a FLU-2 (figura 1).



**Figura 1.** Efecto del tamaño de los implantes de FLU sobre el perfil de cesión in vitro a partir de las formulaciones FLU-1 y FLU-2.

En ambas formulaciones se observa un perfil de cesión prácticamente idéntico hasta las 3 semanas. A partir de este momento, la velocidad de la formulación de 400 mg (FLU-1) fue ligeramente mayor que la de 200 mg (FLU-2). La diferencia en el perfil de cesión no fue significativa ( $f_2 > 50$ ).

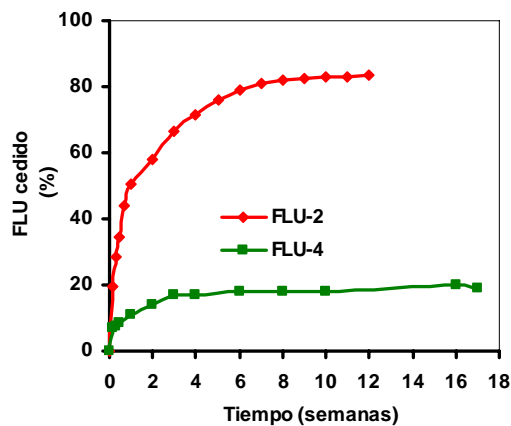
**Influencia de los fosfatos.** En la figura 2 puede observarse el efecto que la presencia o no de la mezcla de fosfatos tiene sobre la cesión del fluconazol desde este tipo de implantes.



**Figura 2.** Efecto de la incorporación de fosfatos en los implantes de FLU sobre el perfil de cesión in vitro a partir de las formulaciones FLU-2 y FLU-3.

Mientras que la cesión de fluconazol desde la formulación elaborada con PLA-30 y mezcla de fosfatos (FLU-2) es continua y regular durante 12 semanas (82 % cedido), la formulación sin fosfatos (FLU-3) presenta una cesión muy lenta, con un pico aproximadamente a las 12 semanas (20% cedido). Durante este tiempo, los implantes mantienen su integridad, por la plasticidad proporcionada por el polímero, cediéndose el 80% restante en las siguientes 6 semanas. Por tanto, la presencia de la mezcla de fosfatos, HAP y FTC, en la formulación origina una velocidad de cesión más rápida, permitiendo una cesión constante durante 12 semanas.

**Efecto de la carga de CFX.** En la figura 3, se muestra el efecto de la carga sobre la cesión de FLU para los lotes FLU-2 y FLU-4.



**Figura 3.** Efecto de la carga sobre el perfil de cesión in vitro a partir de las formulaciones FLU-2 y FLU-4.

El porcentaje cedido desde los implantes conteniendo un 1% de FLU fue menor que el de un 5% ( $f_2 < 50$ ), indicando que la velocidad de cesión de FLU aumenta al aumentar la carga, resultados que están de acuerdo con lo publicado por otros autores.

El estudio realizado nos permite prever en qué sentido van a influir los parámetros estudiados sobre la velocidad de cesión del fluconazol a partir de este tipo de sistemas de cesión sostenida. De acuerdo con los resultados obtenidos, el porcentaje cedido aumenta en presencia de fosfatos y al aumentar la carga de fluconazol, mientras que no se ve alterado por el tamaño del implante.

**Autor de contacto:**

*Nombre y apellidos: Esther Sánchez Sánchez*

*e-mail: esanchez@ull.es*

*Institución: Dpto. de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de La Laguna.*

*Dirección: Campus de Anchieta. Avda. Astrofísico Francisco Sánchez*

*Ciudad: La Laguna-Tenerife*

*Telf.: 922-318-509*

*Fax: 922-318-514*

### **Bibliografía**

1. Goa K.L. and Barradel L.B., Fluconazole: An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromised patients, *Drug*, 50, 658 (1995).
2. Debruyne D. and Ryckelynck J.P., Clinical pharmacokinetics of fluconazol, *Clin. Pharmacokinet.*, 24(1), 10 (1993).
3. Almekinders L.C., Grene W.B., Vertebral candida infections. A case report and review of the literature, *Clin. Orthop.*, 267, 174 (1991).
4. De la Torre Lima J., Jiménez Mejías M.E., de Francisco J.L., Martín sanz V., Viciano Fernández J.M., Canas García Otero E., Candida albicans espondylodiscitis, *Med. Clin. (Barc)*, 27, 461 (1993).

### **Agradecimientos**

Este trabajo ha sido financiado por la Consejería de Educación Cultura y Deportes del Gobierno de Canarias como parte del proyecto IP2001-055.