

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN *IN VITRO* DEL HIDROGEL

a base de un aceite esencial
de *Cinnamomum zeylanicum*.
Una propuesta para el tratamiento
de la estomatitis subprotésica

*Synthesis and in vitro characterization of hydrogel based
on an essential oil of Cinnamomum zeylanicum. A proposal
for the treatment of denture stomatitis*

POR

HENRY **MEDINA**¹

CARLA **RAMÍREZ**¹

LORENA **BUSTILLOS**²

ANA JULIA **GONZÁLEZ**³

LUIS **ROJAS-FERMÍN**⁴

ROSA **APARICIO L**⁴

REINALDO **ORTIZ**⁵

¹ Práctica privada.

² Clínica Integral del Adulto III, Departamento de Odontología Restauradora, Facultad de Odontología.

³ Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología.

⁴ Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis,

⁵ Facultad de Ciencias. Universidad de los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia: Lorena Bustillos R. Clínica Integral del Adulto III. Facultad de Odontología. Edif. del Rectorado. Calle 24 entre Av. 2y3. Mérida, Venezuela.

loritabustillos@gmail.com

Este artículo está basado en el Trabajo Especial de Grado " Hidrogel a base de un aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum*. Una propuesta para el tratamiento de la estomatitis subprotésica", presentado por Henry Medina y Carla Ramírez para obtener el título de Odontólogo.

Resumen

La estomatitis subprotésica es una patología frecuente relacionada con el uso de prótesis dental. En su tratamiento, la fitoterapia tiene poca evidencia científica. El objetivo de este trabajo fue determinar *in vitro* la adhesión, solubilidad y liberación controlada de un hidrogel a base del aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) en una solución de saliva artificial; con el propósito futuro de ser utilizado como fitoterapia en la estomatitis subprotésica. Se realizó: 1. Extracción del aceite esencial por el método de hidrodestilación e identificación de sus compuestos esenciales. 2. Elaboración del hidrogel. Se analizó el aceite esencial por el método de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-EM), identificando como compuestos principales monoterpenos y sesquiterpenos y 16 compuestos fueron determinados, siendo mayoritarios cinnamaldehído (57,48 %); eugenol (12,36 %); β -cariofileno (10,97 %). La adhesión del hidrogel se probó sobre placas acrílicas de termocurado y se determinó: solubilidad y liberación controlada en saliva artificial a través de espectrometría de UV-Visible, utilizando el programa UV WintLab como base de datos. Los resultados se manejaron a través de gráficos, demostrando que la saliva artificial y suero fisiológico son buenos medios para la liberación del hidrogel; observándose una meseta en ambos casos alrededor de los 80 minutos. Al unir estos medios con el hidrogel hubo buena adhesión del hidrogel en las placas acrílicas, homogeneidad en la mezcla, solubilidad y liberación controlada en saliva.

PALABRAS CLAVE (DeCS): Estomatitis Subprotésica, *Cinnamomum zeylanicum*, Hidrogel, Fitoterapia, Saliva Artificial.

Abstract

Denture stomatitis is a common condition related to the use of dental prosthesis. Regarding its treatment, phytotherapy has little scientific evidence published. The aim of the study was to determine *in vitro* adhesion, solubility and controlled release of a hydrogel based on essential oil of *Cinnamomum zeylanicum* (cinnamon) in artificial saliva solution; the further purpose was to propose this gel as phytotherapy for denture stomatitis. Researchers performed: (1) The extraction of the essential oil by the method of distillation and identification of its essential compounds and (2) preparation of the hydrogel. Essential oil was analyzed by the method of gas chromatography coupled with mass spectrometry (GC-MS), identifying monoterpenes and sesquiterpenes as main compounds; other 16 compounds were determined, being the majority cinnamaldehyde 57,48 %; eugenol (12.36 %) and β -caryophyllene (10.97 %). Adhesion of the hydrogel was tested on thermic acrylic plates to determine solubility and controlled release in artificial saliva through UV-Visible spectrometry by using the UV WintLab as the database. The results were presented in graphics showing that artificial saliva and physiological solution are a good way for the hydrogel release; observing a plateau in both cases for around 80 minutes. Good adhesion of hydrogel on acrylic plates was observed by joining these solutions with hydrogel; it was also observed homogeneity in the mixture, solubility and controlled release in saliva.

KEY WORDS (MeSH): denture stomatitis, *Cinnamomum zeylanicum*, hydrogel, phytotherapy, controlled release.

Introducción

La prótesis dental es un elemento artificial que reemplaza los dientes y estructuras bucales perdidas. Ésta se ha convertido en una de las necesidades básicas en la vida de muchos adultos mayores, quienes a muy temprana edad han perdido sus dientes, siendo afectados de manera física, emocional, social y psicológica^{1,2}.

Sin embargo, el uso continuo de la prótesis dental puede desencadenar una estomatitis subprotésica, la cual es una inflamación de la mucosa que soporta la prótesis caracterizada por la presencia de eritema difuso o localizado, áreas hiperémicas, proliferación patológica de *Candida albicans* llegando incluso a desarrollar lesiones granulomas en sus periodos más avanzados. Su etiología es multifactorial y puede deberse a alergia a los materiales de la dentadura (bases acrílicas), traumatismo protésicos, deficiente higiene oral, estrés, enfermedades sistémicas y cardiovasculares e infección por *Candida albicans*^{3,4,5}.

Existen muchos tratamientos para la estomatitis subprotésica entre los que destacan colutorios con base en aceites esenciales. El *Cinnamomum zeylamicum* es una especia obtenida del árbol de canelo que ha sido usada por muchas culturas por sus propiedades culinarias, además de sus propiedades antibacterianas, fungicidas, antisépticas y antiinflamatorias^{6,7}. Diversos estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento contra ciertos tipos de *Candida* como la *Candida albicans*⁸⁻¹⁰.

Dentro de las formas farmacéuticas de liberación controlada se encuentran los hidrogeles, estos son cadenas de polímero que unidas o entrecruzadas a través de enlaces covalentes y no covalentes, adquieren la forma de una red tridimensional capaz de absorber gran cantidad de líquidos a través del hinchamiento de su estructura, permaneciendo insoluble y sin perder su forma original, Lo más importante en su uso es crear un medio en el cual se obtenga una respuesta óptima, con efectos secundarios mínimos y una eficacia prolongada en el organismo. Los mecanismos cinéticos más importantes que regulan la velocidad de liberación controlada de una droga son la difusión, el hinchamiento y la erosión¹¹.

El objetivo de este trabajo fue crear un hidrogel, preparar e incorporarle el aceite esencial de *Cinnamomun zeylanicum* (canela), conocer su adhesión a placas de acrílico de termocurado, determinar *in vitro* la liberación controlada del hidrogel a base del aceite esencial en saliva artificial, la solubilidad y liberación del hidrogel. De ser satisfactorios los hallazgos, utilizarlo en un futuro como fitoterapia en la estomatitis subprotésica.

Materiales y métodos

El tipo de investigación es descriptiva con enfoque cuantitativo y diseño experimental *in vitro*. En una primera etapa, se realizó la extracción del aceite esencial de *Cinnamomum zeylamicum* mediante la técnica de hidrodestilación utilizando

la trampa de Clevenger; para ello se trituró la rama de canela en un mortero (**FIGURA 1: A y B**), se colocó en un balón y se le adicionó 5 L de agua. Se calentó hasta el punto de ebullición y luego se disminuyó la temperatura a 60 °C, el proceso de destilación duró tres horas (**FIGURA 1: C y D**). El aceite suspendido en la trampa de Clevenger se retomó con una pipeta Pasteur y fue colocado en un recipiente de vidrio con sulfato de sodio para eliminar la humedad (**FIGURA 1: E y F**). Finalmente, se guardó en una nevera a temperatura de 4 °C, para su posterior análisis.

La separación e identificación de los componentes volátiles del aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* se realizó mediante Cromatografía de gases acoplada a Espectrometría de masas con un cromatógrafo de gases marca Hewlett Parckard modelo 6890, dotado de un detector de masas Hewlett Parckard modelo 5973. Se dio comienzo al análisis con una temperatura inicial de 60 °C a partir del cual se aumentó la temperatura a razón de 4 °C/min hasta 260 °C, para un tiempo total de la corrida de 50 min. Con un *Split* de 100:1. La identificación de los componentes se estableció usando la base de datos Wiley MS Data Library NIST®. Además se utilizó el cálculo de los Índices de Kováts comparando los tiempos de retención de los componentes del aceite esencial con una serie de *n*-parafinas (C₇-C₂₂).



FIGURA 1.

OBTENCIÓN DE ACEITE ESENCIAL DE *Cinnamomum zeylanicum*. **A)** *Cinnamomum zeylanicum* EN RAMA, **B)** MORTERO, **C)** BALÓN, **D)** EQUIPO DE HIDRODESTILACIÓN, **E)** ACEITE SUSPENDIDO EN LA TRAMPA DE CLEVINGER, **F)** ACEITE DE *Cinnamomum zeylanicum* EN UN RECIPIENTE DE VIDRIO CON TAPA.

Posteriormente se elaboró el hidrogel. Se pesaron 15 g de PVP K90 y 0,5 g de benzoato de sodio. Se colocó el benzoato de sodio en un beaker de 250 mL y se añadió agua destilada para completar 100 mL y se llevó al agitador mecánico para dispensar la PVP K90 a velocidad media (FIGURA 2), este procedimiento se realizó por duplicado. A uno de los hidrogel se le agregó 0,25 mL de aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* y se mezcló hasta que se formó una emulsión, el otro hidrogel se dejó como base sin el aceite; ambos hidrogel fueron almacenados en envases plásticos con tapas previamente rotuladas.

Se prepararon 100 mL de hidrogel base y 100 mL de hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* siguiendo el procedimiento descrito; éstos presentan una textura espesa lo que le confiere un ángulo de contacto disminuido presentando humectación.

La evaluación de las propiedades del hidrogel de aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum*, se dividió en tres procedimientos donde se evaluó: 1. Adhesión del hidrogel de aceite de *Cinnamomum zeylanicum* a las placas de acrílico; 2. Solubilidad del hidrogel de aceite de *Cinnamomum zeylanicum* en saliva artificial y 3. Liberación controlada del hidrogel de aceite de de *Cinnamomum zeylanicum* en saliva artificial a través de Espectrometría UV-Visible.

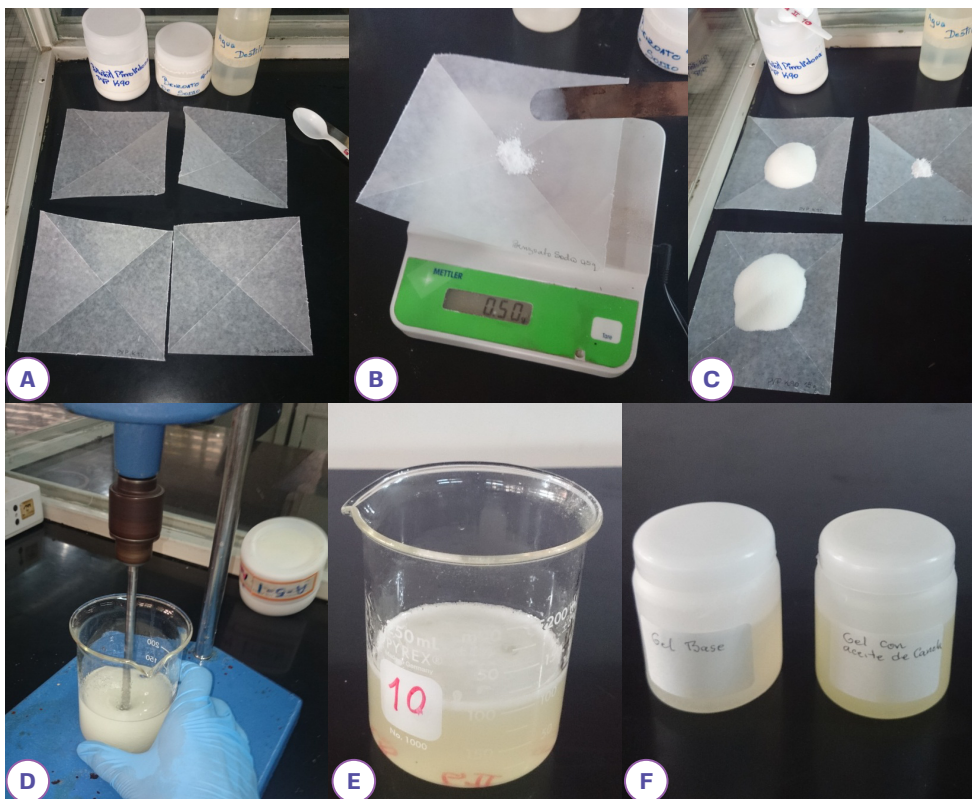


FIGURA 2.

ELABORACIÓN DEL HIDROGEL. A) PVP 90, BENZOATO DE SODIO, AGUA; B) MEDICIÓN DE LA CANTIDAD CON LA BALANZA, C) MEDIDAS DE CADA ELEMENTO, D) MEZCLADO DE LOS COMPONENTES CON UN AGITADOR, E) HIDROGEL YA CULMINADO, F) HIDROGEL EN RECIPIENTE Y ROTULADO.

Para evaluar la adhesión se tomaron diez (10) placas de acrílico con una medida de 1 x 1 cm que simulaban la base protésica. Cinco (5) placas fueron pinceladas con el hidrogel de canela y las restantes con hidrogel base; éstas se dejaron secar por una (1) hora para luego ser observadas placa por placa a través de la lupa estereoscópica. Igualmente se utilizó una pinza algodонера, con la cual se trató de desprender el hidrogel de la superficie de la placa acrílica.

La solubilidad se evaluó introduciendo las placas de acrílico previamente pinceladas tanto con el hidrogel con *Cinnamomum zeylanicum* y con el hidrogel base como control, en vasos de precipitado cargados con saliva artificial, observando directamente si se incorporaba lentamente a la solución de saliva; retirando las placas a los primeros 15 minutos y luego a los 30, 45 y 60 minutos, palpándolas y apreciando su textura que comprobó la interacción del hidrogel con la saliva artificial.

Para determinar la liberación controlada del hidrogel se utilizó un espectrofotómetro UV-Visible y el programa UV WintLab® como base de datos, además, presentándose gráficamente con el programa OriginLab8®. Los hidrogeles fueron separados y colocados en envases plásticos abiertos, identificados con la letra A el hidrogel base y con la letra B el hidrogel con *Cinnamomum zeylanicum*, dejando solidificar por ocho (8) días. Después de una semana, al solidificar los hidrogeles guardados previamente, se realizaron los espectros de absorbancia en diferentes periodos de tiempos para evaluar la liberación de éstos, colocados tanto en saliva artificial, como en solución fisiológica.

Resultados

Se procedió al análisis del aceite de *Cinnamomum zeylanicum* (canela) empleando la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas utilizando un detector marca Hewlett Parckard modelo 5973, el cual arrojó un cromatograma (FIGURA 3: A) que indica los componentes del aceite esencial; el cual es similar al espectro cromatográfico de referencia de la base de datos Wiley MS Data Library (FIGURA 3: B).

La TABLA 1, enseña entre los componentes principales el cinamaldehído (57,48%), el eugenol (12,36%) y el beta cariofileno (10,96%) respectivamente.

Para determinar la adhesión del hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* en las placas acrílicas se utilizó en primer lugar una lupa estereoscópica, tomando 10 placas de acrílico que semejan la base protésica. Inicialmente fue observada sin el hidrogel, evidenciándose una superficie plana y uniforme (FIGURA 4).

Siguiendo con el procedimiento, cinco placas fueron valoradas con el hidrogel base y las cinco restantes se apreciaron con el hidrogel con canela, en ambos casos se observó uniformidad y unión a las placas acrílicas (FIGURA 5: A y B).

Por otra parte, se tomó una pinza algodонера para realizar una prueba mecánica de la adhesión y se observó que el hidrogel no se desprende con facilidad

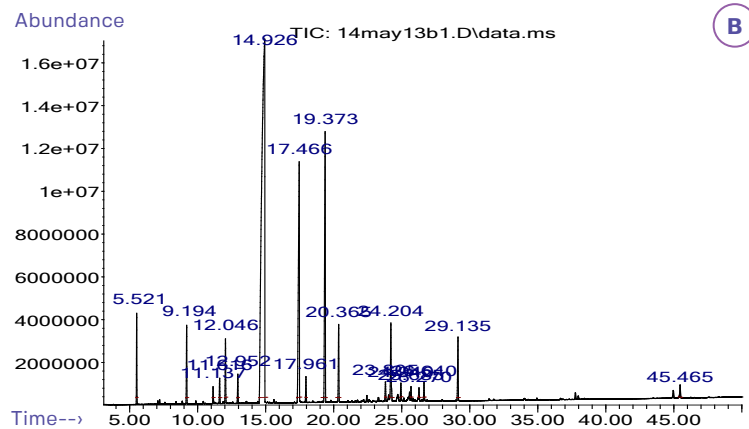
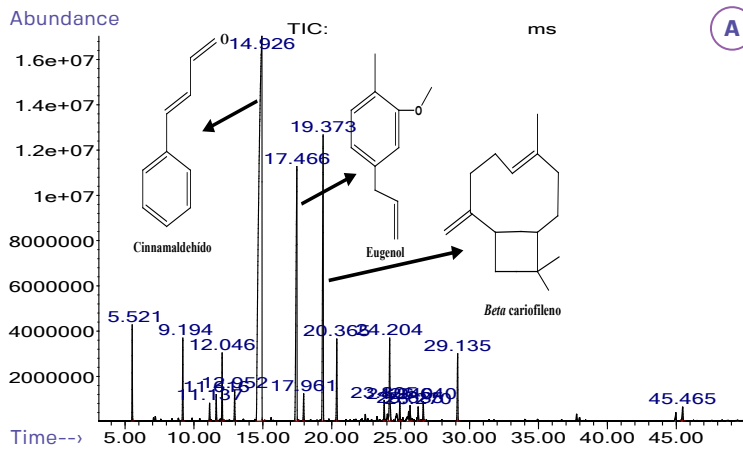


FIGURA 3.

CROMATOGRAMA DEL ACEITE DE *Cinnamomum zeylanicum*. **A)** CROMATOGRAMA OBTENIDO DE FORMA EXPERIMENTAL: LA FLECHA INDICA LOS PICOS CORRESPONDIENTES A CINNAMALDEHÍDO (14,92), EUGENOL (17,46) Y BETA CARIOFILENO (19,37) Y **B)** CROMATOGRAMA DE REFERENCIA DE LA BASE DE DATOS WILEY MS DATA LIBRARY.

en ninguna de las diez placas de acrílico. Con esto se evidencia que la incorporación del aceite de *Cinnamomum zeylanicum* no afecta la adhesión de dicho hidrogel a las placas acrílicas (**FIGURA 6**).

Los resultados obtenidos en la solubilidad al introducir las placas de acrílico previamente pinceladas tanto con el hidrogel con *Cinnamomum zeylanicum*, como con el hidrogel base en vasos de precipitado cargados con saliva artificial, demostraron como el hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* se incorpora lentamente a la solución de saliva sin ningún inconveniente y sin mostrar ningún cambio en la misma. Se retiraron las placas a los primeros 15 minutos y luego a los 30, 45 y 60 minutos, palpándolas y apreciando una textura pegajosa que comprobó que el hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* se mantuvo en las placas disolviéndose con lentitud.

Para evaluar la liberación primero se realizó un espectro de referencia de la saliva artificial (**FIGURA 7**), observándose picos que van desde 200 a 350 nm de longitud de onda correspondientes a los componentes de la misma.

TABLA 1.

COMPONENTES DEL ACEITE ESENCIAL DE *Cinnamomum zeylanicum*, ÍNDICE DE KOVÁTS, BASE DE DATOS WILEY 275.L

Nº P	NOMBRE COMPUESTO	T.R	% ÁREA	IK Tab	IL CALC.
1	Benzaldehído	5,52	1,89	960	988
2	Linalool	9,19	1,92	1096	1089
3	Benzenopropanal	11,13	0,45	1160	1159
4	Terpinen-4-ol	11,61	0,61	1175	1174
5	Alfa terpineol	12,04	1,71	1188	1187
6	Cinnamaldehído (E)	12,95	0,86	1217	1214
7	Cinnamaldehído (Z)	14,92	57,48	1270	1280
8	Eugenol	17,46	12,36	1359	1360
9	Alfa Copaene	17,95	0,74	1376	1375
10	Beta Cariofileno	19,37	10,96	1454	1416
11	Alfa humuleno	20,36	2,43	1513	1451
12	Alfa cariofileno alcohol	23,80	0,59	1572	1564
13	Óxido de Cariofileno	24,20	2,99	1583	1576
14	PM = 138	24,94	0,59	N.I	1598
15	Cariofila-4(12),8(13)-dien-5-beta-ol	25,68	0,48	1639	1619
16	Óxido de Cariofileno	26,27	0,42	1640	1644
17	PM = 220	26,64	0,58	N.I	1659
18	Benzoato de bencilo	29,13	2,13	1760	1756
19	PM = 318	45,46	0,52	N.I	2458

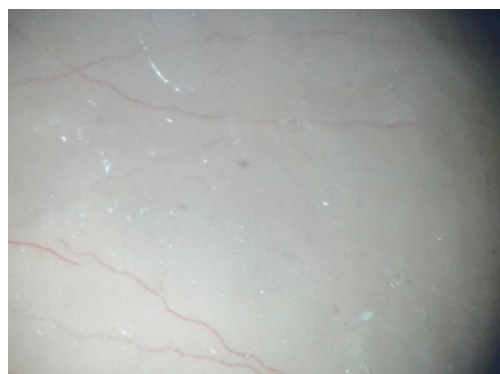


FIGURA 4.
 MICROSCOPIA DE PLACA ACRÍLICA SIN
 HIDROGEL.

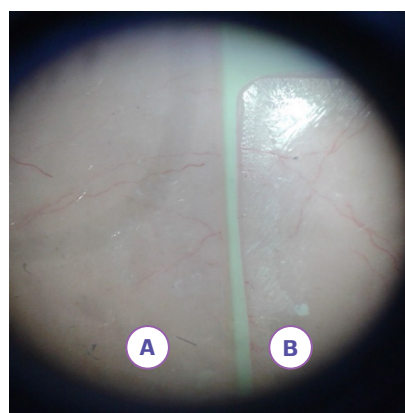


FIGURA 5.
 MICROSCOPIA DE PLACAS ACRÍLICAS
 CON HIDROGELES. **A)** HIDROGEL SIN
Cinnamomum zeylanicum;
B) HIDROGEL CON *Cinnamomum zeyla-*
micum.



FIGURA 6.
 PRUEBA MECÁNICA.

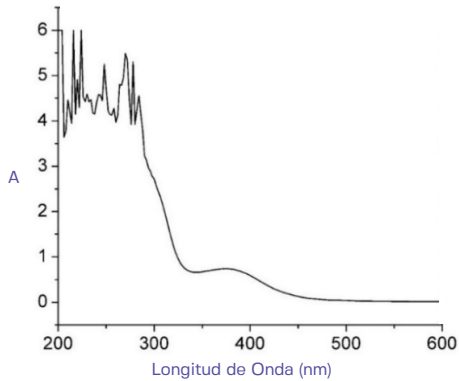


FIGURA 7.
ESPECTRO DE REFERENCIA DE LA SALIVA ARTIFICIAL.

Al continuar con la aplicación de la espectrometría al hidrogel base tanto en saliva artificial como en solución fisiológica, se observó que en ninguno de los espectros realizados en diferentes tiempos hubo señales de liberación (**FIGURA 8: A y B**). En el mismo orden se realizaron espectros al hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* en solución de saliva artificial con una secuencia de aproximadamente 10 minutos, el primer registro alcanzó un pico de 0,21 A, el segundo 0,32 A, a los 10 minutos. Se siguió con una serie de registros hasta alcanzar a los 47 minutos un pico de 0,69 A; a los 77 minutos el pico fue de 1,05 A, a los 87 minutos de 1,10 A. Se pudo observar que existe una liberación del aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* en el medio de saliva artificial (**FIGURA 8: C**).

Igualmente se tomaron espectros con el hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* en solución fisiológica, con una secuencia de 15 minutos. A los 48 minutos se llevó a cabo otro espectro que alcanzó un pico de 1,16 A. El siguiente registro, alcanzó un pico de 1,24 A a los 70 minutos; a los 85 minutos se registró 1,32 A, y el último registro alcanzó un pico de 1,34 A a los 100 minutos. Se observó una liberación sostenida del aceite contenido en el hidrogel (**FIGURA 8: D**).

Una vez realizado el registro de todos los resultado de la espectrometría se prosiguió a graficar la cinética de la liberación en saliva artificial (**FIGURA 9: A**) y en solución fisiológica (**FIGURA 9: B**). Tomando como referencia los picos más altos de la absorbancia en relación al tiempo, podemos observar que sigue una cinética de primer orden, luego a los 90 minutos el pico empieza a mantenerse (formándose lo que se conoce como meseta).

Mediante el estudio de espectrometría se logró observar que durante un periodo de tiempo se mantuvo la liberación del hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* en la solución fisiológica y en la saliva artificial, se determinó que en ambos casos se alcanzó la meseta a los 80 minutos aproximadamente, luego de someterse a espectrometría de luz UV/visible.

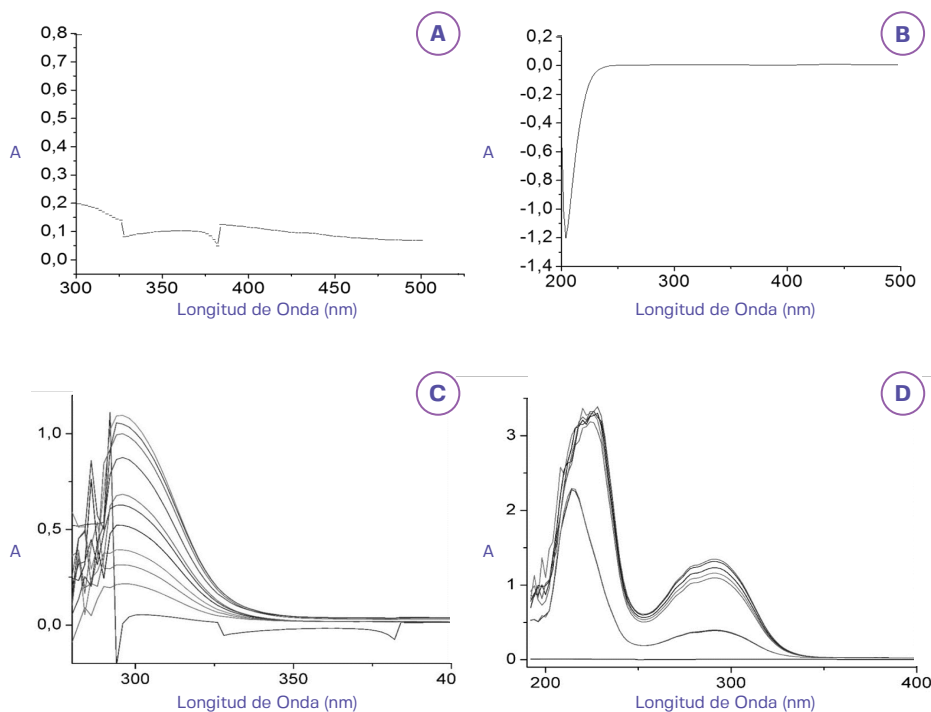
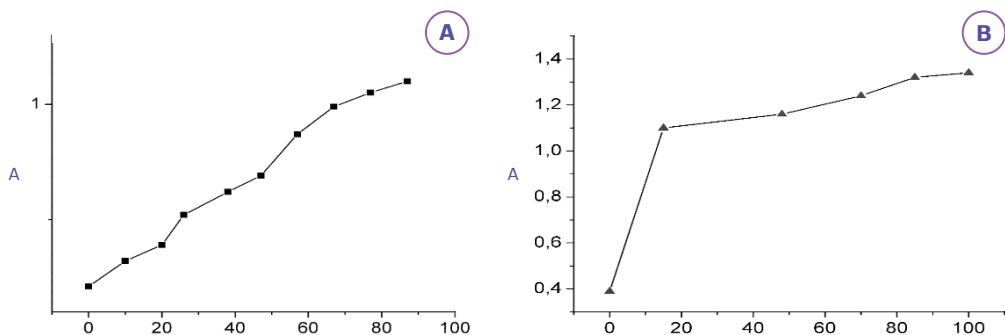


FIGURA 8.
A) LIBERACIÓN CONTROLADA DEL HIDROGEL BASE EN SALIVA ARTIFICIAL, **B)** LIBERACIÓN CONTROLADA DEL HIDROGEL BASE EN SOLUCIÓN FISIOLÓGICA, **C)** LIBERACIÓN CONTROLADA DEL HIDROGEL DE *Cinnamomum zeylanicum* EN SALIVA ARTIFICIAL, **D)** LIBERACIÓN CONTROLADA DEL HIDROGEL DE *Cinnamomum zeylanicum* EN SOLUCIÓN FISIOLÓGICA

FIGURA 9.
A) CINÉTICA DE LIBERACIÓN DEL HIDROGEL DE CANELA EN SALIVA ARTIFICIAL, **B)** CINÉTICA DE LA LIBERACIÓN CONTROLADA EN SOLUCIÓN FISIOLÓGICA.



Discusión y conclusión

En concordancia con los estudios realizados por Koketsu y Cáceres^{11,12}, a cada compuesto se le realizó el cálculo del índice de retención de Kováts que al ser comparado las bases de datos WILEY 275.L y NIST, se confirma que se trata del aceite de *Cinnamomum zeylanicum*, demostrando que el componente principal del aceite es el cinamaldehído, siguiéndole el *beta* cariofileno y el eugenol respectivamente.

Siguiendo el procedimiento descrito por Bonan¹³, se preparó el hidrogel base y el hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum*; los cuales presentaron una textura espesa con un ángulo de contacto disminuido. Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Bonan en su investigación; igualmente se obtuvo una humectación favorable semejante al trabajo realizado por Korogiannak¹⁴.

Con respecto al método de observación microscópica de la placa acrílica, fue el mismo utilizado por Leonardi *et al.*¹⁵, quienes utilizaron un microscopio óptico en donde se determinó la liberación del fluconazol cargado en un adhesivo protésico. Confirmando así que la técnica de análisis microscópico es factible para observar la adhesión de sustancias a placas acrílicas.

Albaladejo¹⁶ y Gamarra¹⁷, evaluaron respectivamente la solubilidad de aceites esenciales de limón y molle en una solución de etanol, alcanzando la meseta a los 80 minutos aproximadamente, luego de someterlos a espectrometría de luz UV/visible; en el presente estudio, se evaluó la solubilidad introduciendo las placas de acrílico pinceladas con el hidrogel con *Cinnamomum zeylanicum* y con el hidrogel base en vasos de precipitado cargados con saliva artificial, y se obtuvo la meseta en el mismo tiempo que los estudios antes citados. Igualmente al someterlos al estudio de espectrometría se observó que durante un periodo de tiempo se mantuvo la liberación del hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* en la solución fisiológica y en la saliva artificial, determinando que en ambos casos se alcanza la meseta a los 80 minutos aproximadamente, luego de someterse a espectrometría de luz UV/visible. Resultados que coinciden con los de análisis electroquímicos de Bonan¹³, al realizar pruebas de liberación *in vitro* de los compuestos volátiles del aceite de Copaiba, corroborando ser mecanismos útiles para evaluar la liberación controlada de aceites esenciales.

Mediante la aplicación de espectrometría de luz UV/visible se pudo demostrar que la saliva artificial es un buen medio para la liberación del hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum*, lo que indica que puede ser utilizado en futuros estudios.

Por otra parte, en la prueba física de la adhesión se observó que el hidrogel no se desprende con facilidad en ninguna de las diez placas de acrílico, evidenciando que la incorporación del aceite de *Cinnamomum zeylanicum* no afecta la adhesión de dicho hidrogel a las placas acrílicas para eventualmente poder ser aplicado en la cavidad bucal.

Recomendación

Los resultados obtenidos en la investigación, permiten plantear un estudio piloto *in vivo*, utilizando hidrogel de *Cinnamomum zeylanicum* como tratamiento alternativo en la estomatitis subprotésica. Resultaría una solución económica y viable de preparar, lo que ayudaría en la resolución de este tipo de lesiones sobre todo a aquellos pacientes económicamente más desfavorecidos.

Referencias

- 1 Pardi G, Cardozo E, Perrone M, Salazar E. Detección de *Candida albicans* en pacientes con estomatitis subprotésica, medicados con anfotericina tópica. Acta Odontol Venez, 2003; 41(3):188-194.
- 2 Lazarde J. Estomatitis subprotésica. Acta Odontol Venez, 2001; 39(3):9-17.

- 3 Sánchez M, Reyes D, Arias R, Rondón E. Estomatitis subprotésica en pacientes venezolanos portadores de prótesis removibles. MEDISAN, 2013; 17(11):8057-8063.
- 4 Noguera G, Fleitas AT. Frecuencia de estomatitis subprotésica en pacientes portadores de dentaduras totales. Rev Odontol Los Andes, 2005; 1(1):20-27.
- 5 Pardi G. Algunas consideraciones sobre el tratamiento de la estomatitis subprotésica de origen infeccioso: Revisión Bibliográfica. Acta Odontol Venez, 2002; 40(3):305-309.
- 6 Albornoz A. Medicina tradicional herbaria. Caracas: Instituto Farmacoterapéutico latino, 1993; 67-73.
- 7 Bruneton J. Fitoquímica y Farmacognosia. Plantas medicinales. segunda. Acribia, 2001; 481-501.
- 8 Marca M. Actividad antimicótica «*in vitro*» del aceite esencial *Cinnamomum zeylanicum* Breyn «canela» frente a *Candida albicans* ATCC 6538, (internet) (thesis). Tacna: Universidad Nacional José Basadre Grohmann; 2012; Disponible en: <http://tesis.unjbg.edu.pe:8080/handle/unjbg/202>
- 9 Balmont CC. Cinamaldehído: no sólo un dulce aroma. MoleQla Rev Cienc Univ Pablo Olavide, 2014;(14):1-4.
- 10 Oliviera I, de Araújo R, de Oliviera E, Porto N, Leite E. Actividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. Rev Bras Farmacogn, 2006; 16(2):197-201.
- 11 Koketsu M, Gonçalves SL, Godoy RL de O, Lopes D, Morsbach N. Óleos essenciais de cascas e folhas de canela (*Cinnamomum verum Presl*) cultivada no Paraná. Food Sci Technol Camp, 1997; 17(3):281-285.
- 12 Cáceres I, Colorado R, Salas E, Castellanos N, Hernández L. Actividad antifúngica in vitro de extractos acuosos de especias contra *Fusarium oxysporum*, *Alternaria alternata*, *Geotrichum candidum*, *Trichoderma spp.*, *Penicillium digitatum* y *Aspergillus niger*. Rev Mex Fitopatol, 2013; 31(2):105-112.
- 13 Bonan RF, Bonan PRF, Batista AUD, Sampaio FC, Albuquerque AJR, Moraes MCB, et al. In vitro antimicrobial activity of solution blown spun poly(lactic acid)/polyvinylpyrrolidone nanofibers loaded with Copaiba (*Copaifera sp.*) oil. Mater Sci Eng C, 2015; 48:372-377.
- 14 Korogiannaki M, Guidi G, Jones L, Sheardown H. Timolol maleate release from hyaluronic acid-containing model silicone hydrogel contact lens materials. J Biomater Appl, 2015;30(3):361-376.
- 15 Leonardi R, Páez J. Detección de la liberación del Fluconazon cargado en un adhesivo protésico. (Tesis). Mérida. Universidad de Los Andes; 2014.
- 16 Albaladejo Meroño Q. El Aceite esencial de limón producido en España. Contribución a su evaluación por Organismos Internacionales [Internet]. (Tesis Doctorales en Red); 2000. Disponible en: <http://www.tesisenred.net/handle/10803/11059>
- 17 Gamarra R. Obtención de sustancias aromáticas por fraccionamiento del aceite esencial del molle (*Schinus molle* L.) y usos (Tesis). Perú: Universidad Nacional Santiago Antúnez de Mayolo. 2010.