

50
2eje

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

UNIDAD UNIVERSITARIA DE INVESTIGACION
EN CARIOLOGIA

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA
UN BARNIZ DENTAL CON FLUORURO DE SODIO

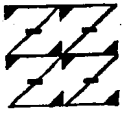
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

REYES GARCIA ERNESTO

U N A M
ZARAGOZA



LO NUMERO
DE NUESTRA REGISTRO

MEXICO, D. F.

AGOSTO 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZO EN:

PLANTA FARMACEUTICA

UNIDAD UNIVERSITARIA DE INVESTIGACION EN
CARIOLOGIA

F.E.S. ZARAGOZA

U.N.A.M.

JURADO

PRESIDENTE Q.F.B. MAURO ARRIETA SANCHEZ

VOCAL Q.F.B. PATRICIA PARRA CERVANTES

SECRETARIO C.D. DOLORES DE LA CRUZ CARDOSO

SUPLENTE Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ

SUPLENTE Q.F.B. RAMON SOTO VAZQUEZ

INDICE

| | PAGINA |
|--|--------|
| I. INTRODUCCION..... | 1 |
| II. FUNDAMENTACION DEL TEMA..... | 2 |
| III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 20 |
| IV. OBJETIVOS..... | 21 |
| V. HIPOTESIS..... | 22 |
| VI. MATERIAL Y METODOS..... | 23 |
| A. MATERIAL Y EQUIPO..... | 23 |
| 1. MATERIAL..... | 23 |
| 2. EQUIPO..... | 23 |
| 3. REACTIVOS Y MATERIAS PRIMAS..... | 24 |
| B. CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO..... | 24 |
| 1. PROPIEDADES FISICAS..... | 24 |
| 2. PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS..... | 24 |
| 3. PROPIEDADES QUIMICAS..... | 24 |
| 4. VARIABLES DE RESPUESTA..... | 25 |
| C. REPRODUCCION DE LA FORMULACION..... | 27 |
| D. ESTUDIO DE ESTABILIDAD..... | 30 |
| VII. RESULTADOS..... | 31 |
| A. PROCEDIMIENTO OBTENIDO PARA LA ELABORACION DEL BARNIZ FLUORURADO..... | 33 |
| B. ESTUDIO DE ESTABILIDAD..... | 34 |
| VIII. DISCUSION DE RESULTADOS..... | 41 |
| IX. CONCLUSIONES..... | 44 |
| X. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES..... | 45 |
| XI. BIBLIOGRAFIA..... | 46 |

I. INTRODUCCION

Hoy en día, el estudio y la determinación de la estabilidad de los medicamentos se ha convertido en una necesidad de la industria farmacéutica, a fin de poder garantizar la venta de los productos en el mercado, con una vida útil adecuada que permita permanecer al mismo en la red de distribución con la potencia requerida. Su importancia ha aumentado al punto que ya se considera como requisito indispensable en la mayoría de los países productores de fármacos para su registro y venta, y es tema obligado en las principales farmacopeas (13).

La determinación de la estabilidad no solamente es importante desde este punto de vista, sino que es necesario conocer a través del tiempo si en el medicamento aparecen o no productos tóxicos de descomposición que pudieran afectar la salud del paciente que lo reciba.

En el trabajo desarrollado a continuación se realizó el estudio de estabilidad acelerada en un barniz con fluoruro de sodio para la prevención de caries, fabricado y formulado en la F.E.S. Zaragoza, teniendo como finalidad el saber si el producto conservaba sus características fisicoquímicas originales después de someterlo a condiciones de temperatura requerida para este tipo de estudio de (4, 25, 40 y 60°C), así como al contacto con dos materiales de empaque (estaño y polietileno), para observar en cual de ellos el barniz era estable durante un tiempo mayor. Resultando que el producto conservaba más tiempo sus características físicas iniciales en los tubos colapsibles de estaño, a pesar de haber perdido también dichas características, así como estar fuera de los límites de contenido de principio activo en tiempos muy cortos, con lo que se concluyó que la formulación propuesta es inestable y por tanto no es factible su utilización (después de los tiempos determinados con el análisis químico) para obtener resultados satisfactorios en la prevención de la caries dental.

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA

A. FLUOR.

El Flúor tópico es utilizado como una medida alternativa en la prevención de la caries dental, principalmente en áreas donde el agua de consumo no es fluorurada, como ocurre en la mayor parte de pueblos y ciudades de América Latina. Los tratamientos tópicos con fluoruro han significado considerables investigaciones tanto en el hombre como en animales.

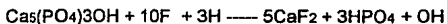
Se encontró que el esmalte dental pulverizado, al reaccionar con soluciones de varias concentraciones de fluoruro, dan como resultado la formación de fluoroapatita, en la cual el ion fluoruro ocupa la posición del ion hidroxilo en la hidroxiapatita, que es el componente principal del esmalte dental pulverizado.

La fluoroapatita es menos soluble que la hidroxiapatita y la formación de esta puede explicar el efecto cariostático. La contribución del flúor como preventivo de la caries dental ha sido multifacética, aunque no hay duda sobre la efectividad anticariogénica de los fluoruros, ya sea por vía tópica o sistémica, la acción comprobada es que hace a la estructura dentaria más resistente al proceso carioso.

La reacción de la formación de la fluoroapatita es la siguiente:



Esta reacción solo se lleva a cabo a bajas concentraciones de flúor (1% del esmalte en peso), puesto que a concentraciones mayores tenemos como producto, fluoruro de calcio.



Por ello, la meta de toda terapia tópica de fluoruro, es la formación de fluoroapatita (3).

Los mecanismos por los cuales el fluoruro reduce la caries son complejos, pero pueden expresarse bajo los encabezados siguientes:

a. Hacer al esmalte más resistente a la disolución por el ácido

Bajo la influencia del fluoruro: (1) se forman cristales más grandes, con menos imperfecciones esto estabiliza la red y presenta un área superficial menor por unidad de volumen para la disolución; (2) el esmalte tiene un contenido menor de carbonato, por lo tanto, su solubilidad es menor; (3) ocurre reprecipitación de fosfato de calcio y el fluoruro favorece su cristalización en forma de apatita.

Se afirma que la velocidad inicial de la disolución de la hidroxiapatita es la misma que la de la fluoroapatita. Sin embargo, la formación subsecuente de precipitado secundario, como fluoruro de calcio, sobre la superficie de los cristales de esmalte reduce la velocidad de difusión de los iones hidrógeno y del ácido no disociado hacia los cristales, por lo tanto reduce su índice de solución.

b. Inhibiendo los sistemas enzimáticos bacterianos que convierten los azúcares en ácidos en la placa.

Para que esto ocurra, el fluoruro debe estar presente en forma iónica libre y no unido a la placa.

c. Inhibiendo el almacenaje de polisacáridos intracelulares

En esta forma se evita la acumulación del carbohidrato dentro de la célula. De este modo, se impide su uso para formar ácidos entre las comidas.

d. En concentraciones altas, el fluoruro es tóxico para las bacterias

Por esta acción ciertas especies pueden ser eliminadas por periodos cortos después de la terapéutica tópica con fluoruro. Sin embargo, es obvio que el beneficio sólo es temporal después de esta terapéutica.

e. Reduciendo la tendencia de la superficie del esmalte a adsorber proteínas

Varios reportes de experimentos in vitro han demostrado que la placa no se deposita con tanta facilidad sobre la superficie de esmaltes tratadas con fluoruro. Es posible que se deba a que el fluoruro reduce la energía superficial de los dientes y por lo mismo su tendencia a adsorber proteínas (29).

Si después de un tratamiento, los dientes se aíslan por medio de un sellador (resinas), se ve un incremento en el tiempo de reacción entre el fluoruro y el esmalte, observándose una considerable retención de fluoruro.

Para incrementar la cantidad de fluoruro en el esmalte, se requiere de tratamientos múltiples, o como ya se mencionó, del uso de selladores o resinas aislantes. Por lo tanto, parece esencial para las necesidades de protección dental, el uso de una aplicación de este compuesto que dé un efecto prolongado.

Desde hace más de 35 años se realizan métodos terapéuticos con fluoruros tópicos, los cuales son un factor importante de la salud dental del individuo que vive en comunidades no fluoruradas, pero también son importantes en lugares donde son susceptibles a la caries a pesar de recibir el agua con flúor. Se presume que la reducción de la caries es de 40% a 60% con los fluoruros tópicos, estos se pueden clasificar según su frecuencia. Hay fluoruros que se aplican a intervalos cortos de tiempo, supervisados por el cirujano dentista como lo son los enjuagues y dentríficos. El segundo grupo son los de aplicación ocasional, donde una persona especializada se encarga de ponerlo como lo son los barnices, soluciones y geles (3).

A través de una revisión en la literatura, se constató la realización de diversas investigaciones con el objeto de encontrar formas y agentes alternativos para la aplicación tópica profesional de este elemento, entre estas destaca el uso de barnices fluorurados, tanto por su eficacia como por su técnica simple de aplicación (3).

B. BARNIZ DENTAL

En 1967 se empiezan a producir materiales que recubren el diente, los llamados barnices que contienen flúor suspendido en resinas disueltas en etanol estos se aplican a los dientes recién limpiados y secos. Esto da lugar al aumento del tiempo de reacción del esmalte y el flúor. Resultando de todo esto el incremento de la fijación del flúor con un solo tratamiento, así como el mejoramiento del efecto cariostático (9).

Recientemente se han introducido en Europa los productos Duraphat y flúor protector, como vehículos para la aportación sostenida de fluoruro. El Duraphat es un barniz que contiene 5% de fluoruro de sodio en una suspensión alcohólica de resinas naturales y el Flúor Protector es un barniz de poliuretano que contiene difluorosilano y aporta un 0.7% de fluoruro, ambos preparados han demostrado *in vitro* que aumentan la asimilación de fluoruro por el esmalte. En pruebas clínicas limitadas sobre animales y humanos se ha observado también que ambos preparados ejercen un efecto cariostático. Se ha visto que el efecto anticaries dura hasta un año después de aplicar el Flúor Protector.

Aunque la retención de los preparados de barniz se limita a algunos días o semanas teóricamente podrían ejercer, antes de su desaparición, un pronunciado y duradero efecto antimicrobiano en los lugares tratados. Se ha informado de reducciones significativas de poblaciones de *S. mutans* que han durado hasta doce semanas en las fisuras oclusadas después de ocho o diez días de aplicaciones tópicas. También parece prometedor el uso de barnices de fluoruro en conjunción con otros agentes antimicrobianos, tales como el Iodo (28).

Los barnices dentales fluorurados constan de una goma natural disuelta en un disolvente, que al ser aplicados, el disolvente se volatiliza dejando una capa resinosa en la superficie. Este tipo de barnices caen dentro de las definiciones de suspensiones, las cuales desde el punto de vista fisicoquímico pueden definirse como un sistema de dos fases que consiste en un sólido finamente dividido, disperso en un sólido, líquido o un gas, aunque desde el punto de vista farmacéutico se da mayor énfasis a los sólidos dispersos en líquidos.

Las ventajas de los barnices dentales en la prevención de caries dental en salud pública radica en que no precisan de aislamiento absoluto, algunos endurecen en contacto con la saliva, permiten aislamiento de la reacción flúor-esmalte por un periodo de hasta 24 hrs y disminuyen el tiempo de atención del dentista hacia el paciente dando un efecto prolongado y como resultado un desarrollo prometedor con respecto al incremento de la fijación del flúor con una sola aplicación.

Debido a que el barniz contiene flúor y sustancias volátiles es necesario que el material de empaque sea idóneo garantizando la efectividad, no habiendo alteraciones del barniz dental con flúor al someterlo a estudios de estabilidad para temperatura (9).

Actualmente, en México, el uso de estos agentes en términos de salud pública no es factible por que estos barnices no son producidos en el país y su importación es costosa.

En resumen a diferencia de los productos profilácticos de uso común geles y soluciones acuosas, la utilización de un barniz con fluoruro de sodio es una alternativa en la prevención de la caries dental con efecto prolongado (9).

C. SUSPENSIONES.

Una suspensión farmacéutica es una dispersión grosera en la cual las partículas de sólido insoluble son dispersadas en un medio líquido. Las partículas tienen un diámetro mayor a 0.1 micras, y algunas partículas observadas al microscopio exhiben un movimiento Browniano si la dispersión tiene una baja viscosidad.

Una suspensión aceptable posee ciertas cualidades deseables incluyendo las siguientes. El material suspendido no debe sedimentar rápidamente, las partículas que sedimentan no deben formar un empastamiento en la parte baja del contenedor y deben ser rápidamente redispersada a una mezcla uniforme cuando se agita el contenedor.

Es importante que las características de la fase dispersa sean elegidas con cuidado para producir una suspensión que tenga propiedades físicas, químicas y farmacológicas óptimas. Distribución de tamaño de partícula, área superficial específica, inhibición de crecimiento de cristales y cambios en las formas polimórficas que son de especial significancia y el formulador debe vigilar que esas y, otras propiedades no cambien suficientemente durante el almacenaje y afecte adversamente en el funcionamiento de la suspensión. La formulación de estos sistemas extraña más que suspender un sólido en un líquido porque para producir una suspensión satisfactoria hay que conocer el comportamiento de las partículas en los líquidos.

PROPIEDADES INTERFACIALES

Poco es conocido acerca de las condiciones de energía en la superficie de sólidos, también son desconocidos los requerimientos termodinámicos necesarios para la estabilización exitosa de las partículas suspendidas.

Debe realizarse un trabajo para reducir un sólido a pequeñas partículas y dispersarlas en un medio continuo. La gran área superficial que resulta de esto es asociada con la energía libre superficial hace que el sistema sea termodinámicamente inestable, por lo cual nuestras partículas son altamente energéticas, y tienden a reagruparse para disminuir el área total y reducir la energía libre superficial. Por lo tanto las partículas en una suspensión líquida tienden a flocular en forma ligera, forman aglomerados que son unidos por fuerzas de van der Waals. Bajo ciertas condiciones las partículas pueden adherirse por fuertes fuerzas para formar un pastel compacto. El empastamiento ocurre frecuentemente por el crecimiento y unión de cristales en los precipitados para producir un agregado sólido.

La formación de cualquier tipo de aglomerado, floculos o agregados, es tomado como una medida de la tendencia del sistema para alcanzar un estado termodinámicamente estable.

Un incremento en el trabajo o energía libre superficial es ocasionado por la división de el sólido en pequeñas partículas y consecuentemente incrementando el área total de las superficies. Para llegar a un estado estable el sistema tiende a reducir la energía libre superficial, esto puede darse con la reducción del área interfacial, y la tensión interfacial puede ser reducida por la adición de surfactantes pero dicha tensión no puede llegar a cero, por lo que las partículas tienden a flocular.

Las fuerzas en la superficie de una partícula afectan el grado de floculación y aglomeración en una suspensión. Las fuerzas de atracción son del tipo de London van der Waals, las fuerzas repulsivas se originan de la interacción de la doble capa eléctrica que rodea la partícula.

Cuando la energía de repulsión es alta la barrera potencial es también alta y la colisión de las partículas es opuesto. El sistema permanece defloculado, y, cuando la sedimentación es completa, las partículas forman un arreglo apiñado llenando los espacios entre partículas con otras más pequeñas.

Las partículas más pequeñas son presionadas por el peso de las otras y la barrera energética se vence, para suspender y dispersar esas partículas es necesario vencer otra vez la barrera de energía, si esto no es fácil por la agitación, las partículas tienden a formar un empastamiento.

Para resumir, las partículas floculadas son debilmente unidas, sedimentan rapidamente, no forman empastamiento y son facilmente redispersadas; las partículas defloculadas sedimentan ligeramente y eventualmente forman un sedimento en el cual ocurre agregación con la formación de un pastel duro que dificulta la redispersión.

SEDIMENTACION

Con el fin de controlar la sedimentación de material disperso en suspensión el farmacéutico debe de conocer los factores físicos que afectan el índice de sedimentación de las partículas en condiciones ideales y no ideales. También debe conocer los diferentes coeficientes usados para expresar la cantidad de floculación en el sistema y el efecto que ella tiene sobre la estructura y el volumen del sedimento.

La velocidad a la cual sedimentan las partículas en una suspensión tiene relación con su tamaño y densidad y con la viscosidad del medio de suspensión. El movimiento browniano puede ejercer un efecto significativo, lo mismo que la ausencia o presencia de floculación en el sistema.

Ley de Stokes. La velocidad de sedimentación de una colección uniforme de partículas esféricas está regida por la Ley de Stokes, expresada así:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9n}$$

Donde v es la velocidad terminal en cm/seg, r es el radio de las partículas en cm, ρ_1 y ρ_2 son las densidades (g/cm^3) de la fase dispersa y del medio de dispersión, respectivamente, g es la aceleración debida a la gravedad (980.7 cm/seg^2) y n es la viscosidad newtoniana del medio de dispersión en poises (g/cm seg).

Aunque las condiciones en una suspensión farmacéutica no son estrictamente iguales a las fijadas para la Ley de Stokes la ecuación suministra los factores que pueden influir en el índice de sedimentación: la velocidad de sedimentación disminuye junto con el tamaño de las partículas siempre que éstas se mantengan en estado defloculado. El índice de sedimentación es función inversa de la viscosidad del medio de dispersión, pero una viscosidad excesiva es indeseable especialmente si el medio suspensor es newtoniano, pues entonces se hace difícil redispersar el material sedimentado. También puede ser incómodo retirar una suspensión viscosa de su recipiente.

Según la ley de Stokes el índice de sedimentación es menor si es posible reducir la diferencia entre las densidades de las partículas dispersas y de la fase continua. Esto casi nunca es posible en la práctica.

MOVIMIENTO BRAWNIANO. Cuando el tamaño de las partículas en proceso de sedimentación se reduce a 2 micras se observa un movimiento brawniano arbitrario y el índice de sedimentación se aparta marcadamente de las predicciones teóricas de la Ley de Stokes. El tamaño real al cual el movimiento brawniano se hace significativo depende de la densidad de la partícula y de la viscosidad del medio de dispersión, pero en el límite inferior de la gama de tamaños gruesos de las partículas dispersas pueden permanecer suspendidas durante mucho tiempo debido a este fenómeno.

EFFECTO DE LA FLOCULACION. En un sistema defloculado que contiene una distribución de tamaños de partículas, las más grandes sedimentan naturalmente más pronto que las más pequeñas. Las partículas muy pequeñas permanecen suspendidas durante mucho tiempo y no se forma un límite definido entre el sobrenadante y el sedimento. Incluso cuando un sedimento se hace discernible el sobrenadante sigue siendo turbio.

Cuando el sistema se hace floculado, dos efectos son inmediatamente visibles. Primero, los flóculos tienden a caer juntos y se observa fácilmente un límite definido entre el sedimento y el sobrenadante; segundo, el sobrenadante es claro y esto demuestra que las partículas muy finas se han incorporado a los flóculos. El índice inicial de sedimentación en sistemas floculados está determinado por el tamaño de los copos y la porosidad de la masa agregada (7).

D. MATERIAL DE EMPAQUE.

En cuanto al material de empaque a seleccionar para el barniz propuesto, es necesario que cumpla con ciertas características con respecto a la protección de el producto, por jugar esto un papel muy importante en cuanto a la estabilidad del mismo, ya que se ha encontrado que procedimientos de fabricación, sistemas de limpieza, condiciones de almacenamiento de estos envases pueden afectar su uso, así como también se sabe que algunos principios activos interactúan causando la migración, la degradación, la adsorción o bien la volatilización del vehículo, teniendo como consecuencia un producto de mala calidad, rápida degradación y con pérdidas. Además de las características anteriores el envase debe tener buena presentación hacia el consumidor (7,11).

Dentro de los materiales de empaque tenemos a los envases de plástico como lo son el polietileno de alta, media y baja densidad, cloruro de polivinilo, polipropileno, poliestireno, etc. Así como los tubos colapsibles de estaño.

Para el estudio de estabilidad se eligieron como material de empaque el tubo de estaño por la recomendación hecha por los formuladores del barniz dental debido a que con este material obtuvieron buenos resultados en la conservación del producto y el envase de polietileno de alta densidad como material de empaque alternativo. Debido a su gran resistencia a la mayoría de los disolventes y productos químicos, por ser insípido e inodoro además de su fácil adquisición y bajo costo.

E. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.

La estabilidad de un producto farmacéutico puede ser definida como la capacidad de una formulación particular, en un contenedor específico para conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas (2)

Es necesario regular los estudios de estabilidad sobre una base lógica y realista de acuerdo a las actuales posibilidades de la industria farmacéutica en México y teniendo como principal objetivo, que los productos que sean lanzados al mercado, se mantengan en óptimas condiciones durante su vida útil y mientras el paciente los esté utilizando, tomando en cuenta las especificaciones de almacenaje que aparecen en la leyenda autorizada por la S.S.A.

Es conveniente contar con diferentes protocolos para materias primas y medicamentos. Dentro de los medicamentos se deben establecer protocolos específicos dependiendo de cada forma farmacéutica.

El fabricante es el responsable de la estabilidad del medicamento en el mercado y las autoridades son las encargadas de vigilar que esto se cumpla adecuadamente.

Todos los análisis que se llevan a cabo durante el estudio de estabilidad de cualquier forma farmacéutica, deben hacerse con métodos analíticos confiables.

Esto significa que el método analítico que se presente a la S.S.A., junto con los datos de estabilidad, deberán tener las siguientes características: sensible, lineal, exacto, preciso, reproducible y específico.

Para poder obtener una fecha de caducidad tentativa de 24 meses a temperatura ambiente, se requerirán datos analíticos de 3 lotes piloto, en el material de empaque, (envase primario), con que el producto saldrá al mercado a 35°C-37°C (75% H), 45°C y 60°C (los productos que lo soporten) por un período de 3 meses, durante el cual el principio activo no deberá haber sufrido ningún cambio apreciable.

Con el objeto de comprobar y ampliar la fecha de caducidad tentativa, se requerirá de 3 lotes de producción de preferencia con lotes diferentes de principio activo, fabricados bajo las mismas condiciones, con la misma formulación y envasados en el mismo material de empaque, (en el mercado), que se mantengan a temperatura ambiente (envejecimiento natural) y a 35°C-37°C (75% humedad relativa).

En algunos casos será necesario guardar y analizar muestras sometidas a 5°C.

Toda esta información será complementada con observaciones físicas de los lotes a las temperaturas mencionadas, además de muestras cicladas a diferentes temperaturas durante el día y la noche (5° y 37°C) por un periodo de cuando menos 10 días.

En algunos casos será conveniente el llevar a cabo pruebas de campo en ciudades del país en climas extremos de temperatura y humedad (1).

CONSIDERACIONES ESPECIFICAS SOBRE SUSPENSIONES

Las siguientes características deben ser examinadas en cada período de muestreo: Contenido de principio activo, apariencia (precipitado), pH, color y redispersabilidad. Deberán guardarse muestras boca abajo y boca arriba para poder determinar si el contacto del fármaco con el sistema de cierre afecta la integridad física del sistema (1)

Los parámetros de estabilidad de un medicamento se pueden influenciar por las condiciones ambientales tales como: Luz, humedad, temperatura y aire, así como también por los componentes del envase, pues aunque este último se emplea para proteger el medicamento de los factores ambientales, puede influir decisivamente sobre la estabilidad del preparado, especialmente los plásticos, que tienden a liberar algunas sustancias que entran en su composición.

Similarmente factores tales como el tamaño de la partícula, el pH, propiedades del agua y otros solventes empleados, así como la presencia de otras especies químicas como resultado de la contaminación

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto se puede clasificar la estabilidad desde diferentes puntos de vista como se expone a continuación:

a) Estabilidad Física: En este caso se estudia si ha ocurrido algún cambio en las propiedades físicas tales como color, uniformidad, redispersabilidad, transparencia, solubilidad, etc.

La determinación de este tipo de estabilidad es de suma importancia, tanto desde el punto de vista terapéutico como desde el punto de vista estético ya que si notamos algún cambio físico en la forma farmacéutica tal como en el color eso nos indica que puede estar ocurriendo alguna reacción que motive dicho cambio, la cual puede producir productos tóxicos para el paciente o simplemente provocar la pérdida de efectividad del medicamento, o por ejemplo cambios en la uniformidad de contenido, para el caso de las suspensiones el paciente no estaría tomando la dosis requerida para que el medicamento funcione.

Desde el punto de vista estético, se ha determinado que un elevado número de pacientes se guían por la apariencia de las formas farmacéuticas y si esta tiene mal aspecto dudará en adquirirlos.

Este análisis generalmente acompaña al análisis químico.

b) Estabilidad Química: Es la más generalmente estudiada, ya que se basa en la determinación a través del tiempo del mantenimiento de la integridad química del medicamento, así como su potencia establecida en la etiqueta durante el tiempo de vencimiento señalado, empleando para ello métodos de análisis químico-físicos específicos. Puede contemplar el aislamiento, purificación y determinación de productos de descomposición.

c) Estabilidad Microbiológica: Estudia si la esterilidad o la resistencia al crecimiento microbiano establecida en la formulación es efectiva durante el período de vigencia señalado. Puede incluir la determinación de la potencia de los antibióticos a fin de comprobar su caducidad.

d) Estabilidad Biológica: Está relacionada principalmente con aquellos productos de fuerte actividad biológica tales como enzimas, hormonas, etc.

Pueden también relacionarse con la estabilidad química en el estudio de la toxicidad de determinados productos de descomposición a fin de establecer límites adecuados para los mismos (13).

Actualmente hay 3 metodologías mediante las cuales es posible realizar los estudios de estabilidad:

- 1) Métodos de vida de anaquel.
- 2) Métodos cinéticos isotérmicos.
- 3) Métodos cinéticos no isotérmicos.

1. METODOS DE VIDA DE ANAQUEL.

Es el método más clásico, el cual ha sido empleado desde el comienzo mismo de los estudios de estabilidad. Para ello se seleccionan de la producción toda una serie de muestras conocidas como lotes testigos, las cuales son almacenadas en las mismas condiciones prescritas por el productor.

Posteriormente, se selecciona un método analítico específico apropiado y las muestras son valoradas periódicamente organoléptica y química o microbiológicamente, siendo registrados estos resultados hasta que se observa una pérdida de potencia por debajo de lo establecido (10% en la generalidad de los casos).

Al final del período en estudio se puede conocer mediante el análisis de varios lotes la fecha de vencimiento del producto en cuestión.

Este tipo de estudio tiene como principal limitante la cantidad de tiempo necesario a emplear para poder conocer la fecha de vencimiento, ya que solamente se puede ir alargando la misma de acuerdo al período analizado. Tiene también la desventaja de que si la fórmula no es suficientemente estable, esto sólo se conocerá al final del trabajo, lo que significaría una pérdida considerable de tiempo.

Sin embargo, de todas las variantes, es el modo más seguro de conocer con exactitud la fecha de vencimiento y aún cuando se apliquen otros métodos, esta variante nunca debe ser desconocida (13).

2. METODOS CINETICOS ISOTERMICOS.

En este caso se aplican los principios de la cinética, química, teniendo como premisa que la velocidad de reacción aumenta con la temperatura.

Para ello se colocan las muestras en hornos a diferentes temperaturas y se van realizando valoraciones en el tiempo hasta alcanzar una concentración del producto final cercana al 50% y se obtiene una serie de datos de concentración contra tiempo. Una vez realizado esto, es necesario comenzar el procesamiento matemático de los datos a fin de verificar toda una serie de parámetros cinéticos como son:

Orden de reacción.

Obtener el valor de la constante de velocidad en las diferentes isoterma.

Definiéndose el orden de reacción como el número de moléculas de cuya concentración depende la velocidad de reacción.

Así, en una reacción de orden cero, la velocidad de reacción es independiente de la concentración de los reactivos y la representación de la concentración en función del tiempo es una recta cuya pendiente es la constante de velocidad de reacción y la ordenada al origen la concentración inicial.

En una reacción de primer orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de uno de los reactivos, y para las reacciones de segundo orden, la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos o a la segunda potencia de uno de ellos.

A fin de obtener el valor del orden de reacción se puede emplear toda una serie de métodos, dentro de estos métodos tenemos los siguientes:

Sustitución. Se sustituyen los valores de concentración y tiempo en cada una de las ecuaciones correspondientes a los diferentes ordenes de reacción hasta obtener un valor constante de la constante de velocidad de reacción.

Grafico. Se plotean los valores de concentración contra tiempo de acuerdo a los diferentes ordenes de reacción. Se selecciona aquel que produce una mayor linealidad en el grafico.

Vida Media. Los valores de la vida media se comportan de acuerdo al orden de reacción.

Para el caso de las reacciones de segundo orden se puede utilizar el método de las fracciones parciales en el cual se hallan independientemente los ordenes de cada una de las reacciones. Cabe mencionar que de los métodos anteriores el más usado es el método grafico (10, 13).

3. METODOS NO ISOTERMICOS.

Estos métodos son de reciente aplicación y se diferencian en que, en este caso, se aplica un aumento constante de temperatura en el tiempo a la misma muestra, según un programa de tiempo predeterminado de acuerdo a una relación matemática que puede ser lineal, cóncava o convexa.

Con la aplicación de este aumento programado de temperatura, se hace una corrida extrayendo las muestras a intervalos de tiempo programado, lo que permite construir posteriormente las curvas de concentración vs tiempo.

El tratamiento cinético-matemático de los datos es en general bastante complejo, por lo que actualmente se busca la forma de realizarlo a través de la computación lo que permite una mayor flexibilidad y confiabilidad en los resultados obtenidos. Existen numerosas variantes de estos métodos en la literatura, pero son más imprecisos que los dos anteriores, por lo que actualmente se presta más atención a los métodos de vida de estante y los métodos isotérmicos por su mayor precisión.

No obstante, es importante señalar que estos métodos pueden ser sumamente útiles durante la etapa del estudio de preformulación donde es necesario analizar toda una serie de variantes tecnológicas con el fin de seleccionar la mejor en el menor tiempo posible, además de que esta metodología permite dar respuesta a estas interrogantes más rápidamente, ya que los ensayos pueden realizarse en ocasiones desde su inicio hasta el final en una sola jornada de trabajo.

Aunque en todos los casos es importante conocer la vida útil de cada medicamento, la metodología a aplicar varía en dependencia de la forma terminada a que se aplique el estudio ya que los fármacos no se comportan de igual forma en solución, que en forma sólida o en forma de suspensión.

Los métodos de vida de estante son aplicados en todos los casos, y deben tomarse como base para el resto de los estudios que se hagan, por lo que es imprescindible guardar muestras a temperatura ambiente con el fin de poder realizar las comprobaciones pertinentes de las predicciones realizadas en el caso de que se hayan realizado estudios cinéticos (13,23).

CINETICA QUIMICA.

Todos los métodos aplicables a la predicción de un periodo de vida útil tienen una base fisicoquímica, ya que la degradación comprende una o mas reacciones cuya velocidad puede calcularse cinéticamente. La cinética es una disciplina fundamental para el estudio de la estabilidad en preparados farmacéuticos.

Desde el punto de vista técnico tiene varios objetivos:

1. Obtener experimentalmente los datos cinéticos.
2. Correlacionarlos mediante ecuaciones matemáticas.
3. Proponer el o los mecanismos de reacción.
4. Diseñar las experiencias necesarias para confirmar la hipótesis propuesta.
5. establecer las condiciones para acelerar o disminuir la velocidad de reacción según requerimientos preestablecidos (10)

El estudio de la cinética de descomposición de un fármaco, el desarrollo de una forma de dosis estable y el establecimiento de datos de expiración para productos farmacéuticos comerciales son fenómenos relativamente recientes, ya que hasta 1950 los métodos utilizados eran cualitativos y semicuantitativos (2).

Así estudiando los mecanismos de degradación se ha obtenido suficiente información para lograr mayor estabilidad en formulaciones inestables (10).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la importación de un barniz dental resulta en un alto costo y por lo tanto de uso restringido, por lo que resulta necesario formular un producto dental con características físicas y químicas estables. De esta manera se podrá contar en el mercado nacional con un producto farmacéutico de acción profiláctica que cumpla con las especificaciones de la Secretaría de Salud.

Para obtener la actual formulación se inició estableciendo el proceso de fabricación, lo cual se logro con un trabajo anterior realizado en la planta farmacéutica de la F.E.S. Zaragoza (9).

Ya obtenido el proceso de fabricación se realizaron estudios de estabilidad por medio de un ciclado térmico encontrándose con esto que el envase que mejores resultados dio de los que se probaron fue el tubo colapsible de estaño, además de que la formulación no era estable a temperaturas mayores de 40°C en este tipo de empaque.

Debido a lo anterior es necesario que se realice un estudio de estabilidad acelerada durante por lo menos tres meses con diferentes materiales de empaque (estaño y un material alternativo, ya que el estaño tiende a desaparecer) y sometidos a diferentes condiciones de temperatura, para establecer su material de empaque idóneo, así como su vida de anaquel.

IV. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Realizar el estudio de estabilidad fisicoquímica acelerada para la formulación de un barniz fluorurado formulado en la F.E.S. Zaragoza.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Reproducir la formulación y el proceso de fabricación del barniz de fluoruro de sodio.

Realizar el estudio de estabilidad acelerada a el barniz preparado.

Observar los cambios fisicoquímicos que sufre el barniz al someterlo a diferentes temperaturas y con diferentes materiales de empaque.

Mediante estudios de cinética de degradación del barniz establecer su vida de anaquel.

V. HIPOTESIS.

Al realizar el estudio de estabilidad acelerada a la formulación del barniz fluorurado a las temperaturas de 4, 25, 40 y 60°C y con los diferentes materiales de empaque, se obtendrá la fecha de caducidad del mismo, así como el material de empaque idóneo a la formulación.

VI. MATERIAL Y METODOS.

MATERIAL.

Malla de acero inoxidable numero 200.

Parrilla de calentamiento

Picnómetro para sólidos.

Pipeta volumétrica.

Probeta

Propela marina

Vaso de acero inoxidable

Mortero con pistilo

Termómetro

Embudo de separación

Vasos de precipitado

Matraz volumétrico

Thermolyne modelo 2200

IVA 12/24

Pyrex

P.K. 100ml

long. 2.5cm D 6cm

1000ml

Brannon -10 a 160

Pyrex 60ml

Pyrex 100ml

Pyrex 100, 50, 25ml

EQUIPO.

Agitador caframo

Balanza analítica

Microscopio

Potenciometro

Refrigerador

Viscosimetro Brookfield

Estufas para estabilidad

Modelo TYPE RZRT.

Mettler modelo H35AR.

Rosbach.

Orion Research modelo 701A

IEM

Helipath Stand Modelo D

CAISA.

REACTIVOS Y MATERIAS PRIMAS.

Etanol.
Fluoruro de sodio
Cloruro de sodio
Resina de colofonia
Metilmetacrilato
Cloroformo
Hidróxido de sodio
Acido acético glacial

Laboratorios Laitz.
J.T. Baker.
Merck
Droguería Cosmopolita.
Helm de México.
Merck.
J.T. Baker.
J.T. Baker.

CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

PROPIEDADES FISICAS.

Densidad relativa (11).
Homogeneidad (11).
Separación de fases (9).
Tamaño de partícula (9).
Viscosidad (11).
Tiempo de secado (9).

PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS.

Color.
Olor.
Sabor.

PROPIEDADES QUIMICAS.

Contenido de principio activo (9).

VARIABLES DE RESPUESTA DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

Contenido de principio activo.

Propiedades organolépticas.

Separación de fases.

Tamaño de partícula.

METODOLOGIA EN EL CONTROL DEL PRODUCTO.

Densidad relativa. Densidad es la relación que existe, entre el peso de un volumen de sustancia y el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura dada.

Donde: $DR=D/C$

DR =Densidad relativa.

D =Peso de la muestra en gramos.

C =Peso del agua en gramos medida a 25°C.

Se pesa el barniz en un picnómetro para sólidos.

Homogeneidad. No debe presentar partículas visibles después de haber sido extendido con una varilla de vidrio sobre un portaobjetos.

Separación de fases. Se observa visualmente que no aparezca una fase sólida y una líquida.

Tamaño de partícula. Se coloca una muestra en un portaobjetos y se extiende con una varilla de vidrio, posteriormente se observa al microscopio, el tamaño de las partículas debe ser de una micra.

Tiempo de secado y formación de película. Se extiende un gramo de muestra en un portaobjetos y se deja secar al aire. Se mide el tiempo que tarda en evaporarse el disolvente.

Viscosidad. Consiste en medir la resistencia que ofrece una muestra semisólida al movimiento rotatorio, realizándose por el método Brookfield.

Se colocan 40 gr. de muestra en tarros de polietileno y se mide en el viscosímetro de Brookfield (rotatorio) con aguja de número 4 a 6 r.p.m., con repetición y la medición obtenida se transforma a cps mediante las tablas que vienen con el viscosímetro.

METODO DE ANALISIS PARA LA CUANTIFICACION DEL FLUOR.

Para la cuantificación del ion flúor existe gran variedad de métodos analíticos, por complejometría, cromatografía de líquidos de alta resolución, cromatografía de gases, espectrofotometría, gravimetría, y por potenciometría, con electrodo de ion flúor selectivo (8).

METODO POTENCIOMETRICO.

Se pesaron 2.26 gr. de barniz (equivalente a 113 mg. de fluoruro de sodio), y se disolvieron en 5ml de cloroformo, posteriormente el flúor fue extraído con tres porciones de 5ml de agua desionizada, y se le adicionaron 15ml de amortiguador TISAB con la finalidad de estabilizar los iones, finalmente se midió la conductividad de la muestra en el potenciómetro en mv comparando con una curva estándar de fluoruro de sodio.

AMORTIGUADOR TISAB pH 5.5.

Colocar 500ml de agua desionizada en un vaso de precipitado de 1000ml, adicionar 57ml de ácido acético y 58 gramos de cloruro de sodio. Adicionar poco a poco, una solución de hidróxido de sodio 5 M hasta obtener un pH de 5.5, llevar al aforo con agua desionizada. Almacenar en frascos de polietileno a baja temperatura.

CURVA DE CALIBRACION.

1) Preparación. Se pesaron 1.68gr de NaF y se aforo a 100ml, de ahí se tomo una alícuota de 25ml y se aforo a 50ml, posteriormente se tomo de ésta 25ml y se aforo a 50ml, se tomo otra alícuota de 25ml y se aforo a 50ml, una alícuota de 5ml se tomo de la primera solución y se aforo a 25ml. Se tomaron 15ml de cada concentración y se les agrego 15ml de solución TISAB.

2) Niveles de concentración. Los que se obtuvieron son 0.4M, 0.2M, 0.1M, 0.08M y 0.05M.

3) Evaluación de los resultados. Con los datos que se obtuvieron de la curva de calibración estándar se procedió a la cuantificación del flúor.

REPRODUCCION DE LA FORMULACION.

Se elaboraron series de tres lotes de acuerdo a la metodología descrita en la figura 1, con la finalidad de obtener un producto similar al especificado por los formuladores (9).

1ª.-Se elaboraron 3 lotes de acuerdo a la metodología descrita en la figura 1. y con los siguientes componentes

Para un litro de barniz.

| | |
|-------------------------------|---------|
| Resina colofonia | 820 g. |
| Etanol | 350 ml |
| Fluoruro de sodio | 50 g |
| Goma laca Shellac | 20 g |
| Metilmetacrilato (Eudragit L) | 0.025 g |
| Propilenglicol | 70 ml. |

METODOLOGIA EN EL PROCESO DE ELABORACION DEL BARNIZ CON FLUOR



FIGURA 1. Diagrama de flujo del proceso de elaboración del barniz con flúor.

Debido a que la formulación propuesta del barniz dental fluorurado no pudo reproducirse se realizaron algunas modificaciones en la formulación, las cuales se mencionan a continuación:

2ª.- Se elaboraron lotes con un control de la temperatura a la que se fundía la colofonia 65°C.

3ª.- Estos lotes se fabricaron verificando que no quedaran cristales de colofonia sin fundir, trabajando a la temperatura de 70-75°C.

4ª.- Se realizaron lotes con estricto control de las variables temperatura, velocidad y tiempo de agitación.

5ª.- Se hicieron variaciones en cuanto al orden de adición de las mezclas.

6ª.- Se fabricaron lotes con la metodología hasta ese entonces usada pero utilizando una goma recién adquirida.

7ª.- En estos lotes se modificó el orden de adición, agregando la base ya fundida junto con los excipientes mezclados, al flúor suspendido previamente en el propilenglicol. Además de utilizar una goma laca que no presentaba gránulos.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

ESTUDIO DE ESTABILIDAD FISICA ISOTERMICA.

Se procedió a realizar un estudio de estabilidad física acelerada durante 15 días con la elaboración de 2 lotes de barniz y envasado del mismo en tubos colapsibles de estaño y frascos de polietileno de alta densidad.

Las muestras se sometieron a las temperaturas de 4, 25, 40 y 60°C. El análisis solo fue físico realizándose este diariamente.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD NO ISOTERMICO.

Las muestras fueron sometidas por medio de un ciclaje a las siguientes condiciones: temperaturas de 4, 25 y 40°C, elaborando para ello 2 lotes, cada uno con un metacrilato diferente (Eudragit L y Eudragit s). El ciclaje tuvo una duración de 8 días, envasando el producto en tubos colapsibles de estaño, la cantidad de 5gr y realizando el análisis físico cada dos días.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ISOTERMICA..

Para esto se fabricaron 3 lotes y se envasaron en tubos colapsibles de estaño de 5gr, los cuales se sometieron a las temperaturas de 4, 25 y 40°C, realizándose el muestreo para su análisis fisicoquímico cada semana, con los siguientes controles.

Contenido de principio activo.

Propiedades organolépticas.

Separación de fases.

Tamaño de partícula.

VII. RESULTADOS.

TABLA I. Series de lotes fabricados con las modificaciones realizadas a la formulación propuesta.

| 1ª | 2ª | 3ª | 4ª | 5ª | 6ª | 7ª |
|---|---|---|---|---|--|--|
| 1. Reducir el tamaño de partícula de la base. | 1. Reducir el tamaño de partícula de la base. | 1. Reducir el tamaño de partícula de la base. | 1. Reducir el tamaño de partícula de la base. | 1. Reducir el tamaño de partícula de la base. | 1. Reducir el tamaño de partícula de la base. | 1. Reducir el tamaño de partícula de la base. |
| 2. Pesado de materiales | 2. Pesado de materiales. | 2. Pesado de materiales | 2. Pesado de materiales | 2. Pesado de materiales. | 2. Pesado de materiales | 2. Pesado de materiales. |
| 3. Homogeneidad del tamaño de partícula del NaF. | 3. Homogeneidad del tamaño de partícula del NaF | 3. Homogeneidad del tamaño de partícula del NaF | 3. Homogeneidad del tamaño de partícula del NaF. | 3. Homogeneidad del tamaño de partícula del NaF. | 3. Homogeneidad del tamaño de partícula del NaF. | 3. Homogeneidad del tamaño de partícula del NaF |
| 4. Fundir la base. | 4. Fundir la base a T=65°C. | 4. Fundir la base a T=70-75°C | 4. Fundir la base a T=70-75°C | 4. Disolver el Eudragit y fundir la base a T=70-75°C. | 4. Disolver el Eudragit y fundir la base a T=70-75°C | 4. Disolver el Eudragit y fundir la base a T=70-75°C |
| 5. Agregar la base a (NaF+excipientes) | 5. Agregar la base a (NaF+excipientes) | 5. Agregar la base a (NaF+excipientes) | 5. Agregar la base a (NaF+excipientes) | 5. Agregar la base a (NaF+excipientes) | 5. Agregar la base a (NaF+excipientes) | 5. Agregar la base+excipientes al NaF suspendido en propilenglicol |
| 6. Mezclar y controlar variables | 6. Mezclar y controlar variables | 6. Mezclar y controlar variables | 6. Mezclar y controlar variables | 6. Mezclar y controlar variables | 6. Mezclar y controlar variables | 6. Mezclar y controlar variables |
| 7. T= 65° agitación 150rpm tiempo 30min. | 7. T= 65° agitación 150rpm tiempo 30min. | 7. T=65°C agitación 150rpm tiempo 30min. | 7. T=65°C agitación 150rpm tiempo 30min. | 7. T=65°C agitación 150rpm tiempo 30min. | 7. T= 65°C agitación 150rpm tiempo 30min. | 7. T= 65°C agitación 150rpm tiempo 30min. |

TABLA II. Problemas que se presentaron en las formulaciones propuestas.

| FORMULACION | PROBLEMAS |
|-------------|---|
| 1ª | Se presentaron problemas de oscurecimiento del barniz y sedimentación del fluoruro de sodio observándose dichos problemas al día siguiente. |
| 2ª | Se eliminó el problema de oscurecimiento, pero continuo el de sedimentación acompañado de la formación de cristales de colofonia. |
| 3ª | Solo se presentaron problemas de sedimentación |
| 4ª | Continuó el problema de sedimentación. |
| 5ª | Continuó el problema de sedimentación. |
| 6ª | Se obtuvo un barniz con formación de gránulos además de la sedimentación por lo que se decidió utilizar una goma Laca Shellac nueva. |
| 7ª | No se presentaron problemas de formación de gránulos ni de sedimentación del fluoruro. |

PROCEDIMIENTO OBTENIDO PARA LA ELABORACION DEL BARNIZ

TAMAÑO DEL LOTE 1000 ml.

- 1.- Reducción del tamaño de partícula de la colofonia (con ayuda de un mortero con pistilo).
- 2.- Homogeneidad del tamaño de partícula del fluoruro de sodio (pasarlo por malla 200),
- 3.- Pesado de materiales.
- 4.- En un vaso de acero inoxidable disolver 0.025 g de Eudragit L en 100ml de etanol con ayuda de calentamiento y agitación con el caframo provisto de la propela marina.
- 5.- Agregar la colofonia poco a poco para fundirla, a una temperatura de 70-75°C, ayudando la fundición con la adición de etanol en pequeñas porciones hasta completar 150 ml.
- 6.- En un vaso de precipitados disolver 20 g de goma laca en 100 ml de etanol caliente a 50°C agitándolo con una barra magnetica.
- 7.- Agregar la goma laca a la colofonia ya fundida y mezclar durante 20 minutos a una velocidad de agitación de 150 rpm.
- 8.- En otro vaso de acero inoxidable suspender con ayuda de una barra magnetica 50 g de fluoruro de sodio en 70ml de propilenglicol hasta obtener una pasta homogénea.
- 9.- Agregar 7 a 8 lentamente y agitar con ayuda de un caframo provisto de propela marina a, 150 revoluciones por minuto, durante 30 minutos, a la temperatura de 65°C.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD FISICA ISOTERMICA.

Se encontró que las muestras sometidas a 4°C no presentaron sedimentación, en las sometidas a 25°C se observó una ligera sedimentación, apareciendo esta en el día 11 de haberse sometido a esa temperatura.

Por lo que respecta a las muestras sometidas a 40 y 60°C se encontró sedimentación al siguiente día de haberse sometido a dichas condiciones, siendo más apreciable a la temperatura de 60°C.

Un resultado importante de esta experiencia, fue el de encontrar que el envase de polietileno de alta densidad fue menos adecuado para el envasado de el barniz, con lo que el envase que se eligió fue el tubo colapsible de estaño.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD NO ISOTERMICA.

De este estudio se encontró que no había una variabilidad al usar el Eudragit L o el Eudragit S que hiciera cambiar la velocidad de sedimentación del fluoruro de sodio, eligiéndose el Eudragit L por su más rápida disolución.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ISOTERMICA.

ANÁLISIS DEL PRODUCTO A GRANEL ⁽⁹⁾

| | |
|---------------------------------|-----|
| Densidad. | D. |
| Viscosidad | V. |
| Tiempo de secado de la película | TS. |
| Separación de fases | SF. |
| Tamaño de partícula | TP. |
| Contenido de principio activo | CP. |
| Color. | |
| Olor. | |
| Sabor. | |

Tabla III. Resultados del análisis del producto a granel.

| | Lote 1 | Lote 2 | Lote 3 | Especificación No. Bibliografía. |
|---------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| D | 1.093 | 1.093 | 1.094 | 9 |
| V | 50000 cps | 55000cps | 50000cps | 9 |
| TS | 40 min | 49 min. | 41 min. | 9 |
| SF | no observada | no observada | No observada | 9 |
| TP | 1 micra | 1 micra | 1 micra | 9 |
| CPA (%) | 96.04 | 99.41 | 96.99 | 9 |
| Color | amarillo ocre | amarillo ocre | amarillo ocre | 9 |
| Olor | a resina | a resina | a resina | 9 |
| Sabor | a colofonia | a colofonia | a colofonia | 9 |

Fuente. Experimental directa (Datos obtenidos experimentalmente)

ESTABILIDAD FISICA.

Separación de fases. Esta se determinó visualmente iniciándose en los tiempos siguientes:

- A T=4°C en la semana 4.
- A T=25°C en la semana 3.
- A T=40°C en la semana 1.

Tamaño de partícula. Al pasar la primera semana se encontró que en las muestras sometidas a 40°C se presentaban en algunas partes del portaobjetos diferentes tamaños de partículas.

Para la temperatura de 25°C se encontraron diferentes tamaños de partícula a la 2ª semana y las muestras expuestas a 4°C presentaron diferencias en el tamaño de partícula a la 3ª semana. encontrándose tamaños de 1 hasta 4 micras.

En cuanto a las propiedades organolépticas se encontró que el olor y el sabor no variaron al transcurrir el tiempo de exposición a las diferentes condiciones, pero el color cambio conforme sedimentaba el fluoruro de sodio, tomando un color mas transparente el barniz de la parte superior del tubo de estaño, y en la parte inferior un color blanquecino.

ESTABILIDAD QUIMICA.

Tabla IV. Concentración en (%) de NaF vs tiempo a 4, 25 y 40°C. Lote 1.

| | T=4°C | T=25°C | T=40°C |
|---------|---------------|---------------|---------------|
| Semanas | Concentración | Concentración | Concentración |
| 0 | 96.04 | 96.04 | 96.04 |
| 1 | 94.33 | 93.39 | 11.84 |
| 2 | 87.67 | 89.36 | -0 |
| 3 | 90.35 | 80.29 | |
| 4 | 67.12 | 59.38 | |
| 5 | 63.27 | 50.94 | |
| 6 | 63.04 | 46.67 | |
| 9 | 48.75 | 34.25 | |

Fuente. Experimental directa.

Tabla V Concentración en (%) de NaF vs tiempo a 4, 25 y 40°C. Lote 2.

| | T=4°C | T=25°C | T=40°C |
|---------|---------------|---------------|---------------|
| Semanas | Concentración | Concentración | Concentración |
| 0 | 99.41 | 99.41 | 99.41 |
| 1 | 99.57 | 93.78 | 8.68 |
| 2 | 93.93 | 85.21 | 7.76 |
| 3 | 89.42 | 80.09 | |
| 4 | 63.20 | 49.76 | |
| 5 | 61.81 | 49.41 | |
| 6 | 59.23 | 45.31 | |
| 9 | 46.68 | 32.48 | |

Fuente. Experimental directa.

Tabla VI. Concentración en (%) de NaF vs tiempo a 4, 25 y 40°C. Lote 3.

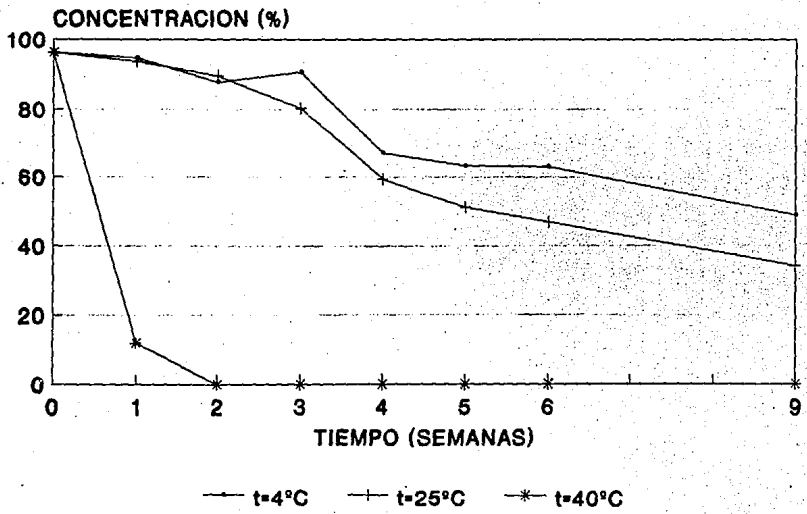
| | T=4°C | T=25°C | T=40°C |
|---------|---------------|---------------|---------------|
| Semanas | Concentración | Concentración | Concentración |
| 0 | 96.99 | 96.99 | 96.99 |
| 1 | 94.82 | 95.81 | 5.86 |
| 2 | 94.37 | 86.16 | 2.15 |
| 3 | 82.42 | 63.09 | |
| 4 | 74.28 | 53.05 | |
| 5 | 66.66 | 48.64 | |
| 6 | 59.51 | 43.12 | |
| 9 | 43.03 | 29.00 | |

Fuente. Experimental directa.

GRAFICA No. 1

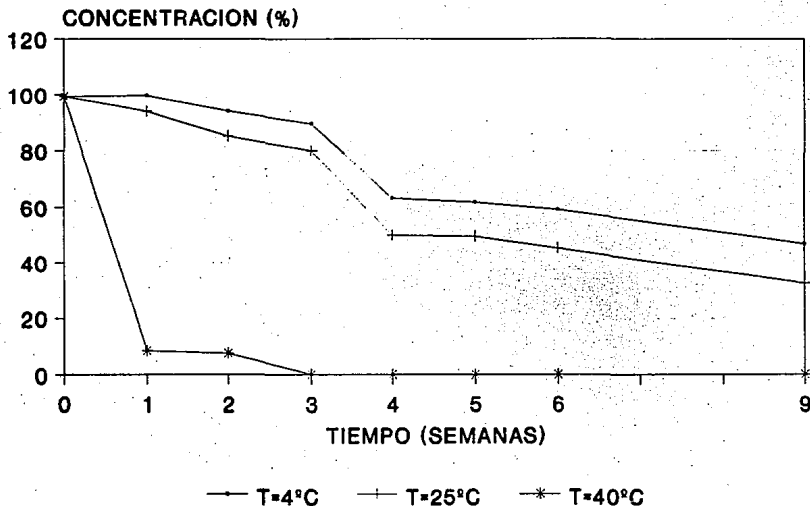
EVALUACION QUIMICA DEL FLUOR LOTE 1

CONCENTRACION VS TIEMPO



FUENTE. TABLA IV

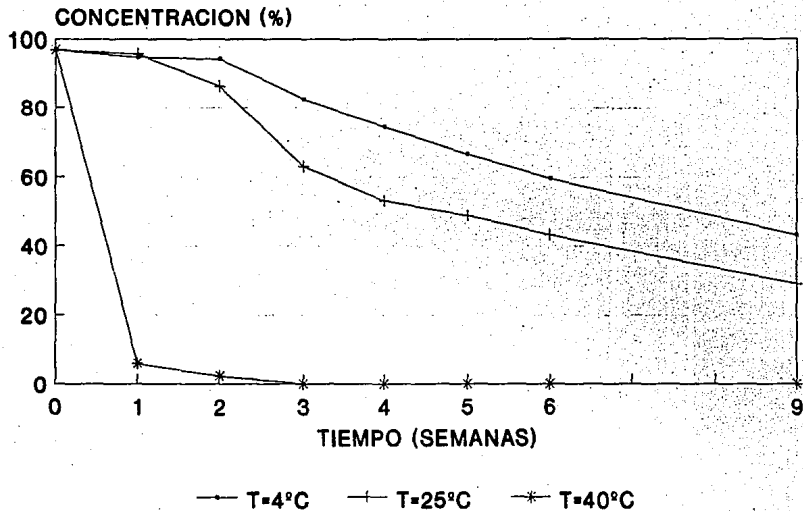
GRAFICA No 2 EVALUACION QUIMICA DEL FLUOR LOTE 2 CONCENTRACION VS TIEMPO



FUENTE. TABLA V

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA No 3
EVALUACION QUIMICA DEL FLUOR LOTE 3
CONCENTRACION VS TIEMPO



FUENTE. TABLA VI

VII. DISCUSION DE RESULTADOS.

Al evaluar la reproducción de la formulación se presentó el problema de que no se lograba obtener el barniz fluorurado con características similares al formulado anteriormente en la F.E.S. Zaragoza, lo cual se debió a que no se contaba con todas las especificaciones del proceso así como de algunas materias primas, ya que para reproducir una formulación es necesario tener bien especificadas todas las variables involucradas para la elaboración del producto. Por lo que se decidió realizar algunas modificaciones en el proceso de fabricación, lográndose fabricar un barniz similar al reportado por los formuladores.

Como se muestra en los resultados, en el procedimiento encontrado para la elaboración del barniz se hicieron algunas modificaciones, también se realizó el control de las materias primas utilizadas como es el caso de los metacrilatos eligiéndose el Eudragit L, debido a su mayor solubilidad, así como se detalló la metodología a seguir en el procedimiento.

Una parte importante dentro de las modificaciones fue la de la temperatura a la que se fundía la resina colofonia, ya que a la temperatura con la que se trabajaba anteriormente (65°C) se presentaban problemas de formación de cristales, además de que la colofonia a esa temperatura era muy viscosa por lo que dificultaba la agitación, y por ende la fundición de la misma proponiéndose la temperatura de 70-75°C.

Las especificaciones de las materias primas utilizadas así como del procedimiento a seguir se realizaron con el fin de evitar que se tengan nuevamente los problemas en la formulación del barniz fluorurado.

Con el estudio de estabilidad física isotérmica se encontró que el tubo colapsible de estaño era el más idóneo para el envasado del barniz, ya que en el envasado del barniz en el envase de polietileno se presentó el problema de la evaporación del solvente lo que concuerda con el resultado obtenido en el estudio de ciclado realizado en la formulación del barniz dental. Esto debido no tanto a la porosidad del polietileno de alta densidad sino mas bien debido a la deficiente hermeticidad de el mismo, ya que la tapa de rosca del envase de polietileno no sellaba completamente permitiendo la evaporación del etanol, dando como resultado un aumento en la densidad, viscosidad, así como una disminución en la fluidez y en el tiempo de secado del barniz.

En el estudio de estabilidad fisicoquímica isotérmica, las bajas concentraciones del principio activo encontradas a las tres temperaturas 4, 25, 40°C en las partes superiores de el material de empaque las, cuales se muestran en las tablas IV, V y VI así como las tendencias de disminución de la concentración del fluoruro mostradas en las gráficas 1, 2 y 3, nos indican que la sedimentación del principio activo se incrementa conforme aumenta la temperatura a la que es sometida el producto, lo cual se debe principalmente a que la viscosidad que es un factor importante para la suspensión del principio activo se ve disminuida y al disminuir ésta aumenta la velocidad de sedimentación en este tipo de suspensiones.. Cabe aclarar que las muestras sometidas a temperatura de 60°C no se analizaron, debido a que la sedimentación era casi total al primer día de exponerse el barniz fluorurado a esas condiciones. Además de que el tiempo de estudio sólo fue durante 9 semanas y no como se contemplaba al inicio del proyecto (por lo menos 12 semanas), esto debido a que la sedimentación ocurrida hasta ese tiempo fue muy elevada, no teniendo caso seguir analizando las muestras

En lo que respecta a la estabilidad física, la separación de fases fue una causa de la sedimentación del fluoruro de sodio, ya que al ocurrir esto el fluoruro de sodio se acumuló en la parte inferior del material de empaque, observándose con ello una fase solida y una fase liquida en la parte superior que correspondía a los demás excipientes.

Una explicación posible que se puede tomar del por que la aparición de los diferentes tamaños de partícula en la suspensión conforme pasaba el tiempo es que se formaban aglomeraciones de partículas de fluoruro de sodio por la interacción entre dichas partículas lo cual es debido también a que no se tiene el agente suspensor adecuado que disminuya esas posibles interacciones.

Analizando la rápida sedimentación del principio activo, todos los problemas que con ello se ocasionan y las causas que pudiesen llevar a esas alteraciones del producto, se piensa que el causante principal de tal problema es el que no se tiene el agente suspensor adecuado para mantener al fluoruro de sodio mas tiempo suspendido y disperso en la fase continua.

Por ultimo, con los resultados presentados en las tablas IV; V y VI y los obtenidos en la estabilidad física se puede decir que el barniz pierde sus óptimas condiciones y por tanto deja de ser útil al primer día de someterlo a la temperatura de 60°C, a la primera semana para la temperatura de 40°C , a la segunda semana para la temperatura de 25°C y a la tercera semana a la temperatura de 4°C

IX. CONCLUSIONES.

Debido a los resultados encontrados con los materiales de empaque utilizados en el estudio se puede decir que el material de empaque que más se adecua a la formulación del barniz fluorurado es el tubo colapsible de estaño ya que impide durante más tiempo la evaporación del disolvente.

Sin embargo por las alteraciones físicas apreciables que sufrió el barniz se concluye que el producto formulado se vuelve inestable en tiempos muy cortos y por tanto no puede estar en el mercado ya que no cumple con los requisitos mínimos necesarios de estabilidad para su uso.

X. PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES.

Realizar un nuevo estudio de formulación para el barniz atacando el problema de la sedimentación del principio activo, utilizando otros agentes suspensores que presenten menor variabilidad en sus características.

A la par con el estudio de reformulación llevar a cabo el estudio de estabilidad acelerada, ya que las personas que realicen la reformulación serán las más indicadas para predecir y observar las alteraciones que pueda sufrir el barniz y solucionar los problemas que puedan acarrear dichas alteraciones.

XI. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Secretaría de Salud., Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos; Conclusiones de las Mesas Redondas sobre los Requisitos Mínimos para las Pruebas de Estabilidad para Medicamentos. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 18 20-25 (1987).
- 2.- Connors K; Kennon L. and Amidon G; Chemical Stability of Pharmaceutical, 2ª ed., John Wiley and Sons, New York, U.S.A., 1986, pp 135-159.
- 3.-De la Cruz C.D., Investigación para la Elaboración y Comprobación Clínica y Epidemiológica de un Barniz con Flúor como Preventivo para Caries Dental, Universidad Nacional Autónoma de México, (E.N.E.P. Zaragoza), México D.F., 1985, pp 16-18,31-34.
- 4.- Catwrihth A.C., Stability Tests on Active Substances and Finished Products: New European Guideline, Drug Development and Industrial Pharmacy, 15(10), 1743-1757, (1989).
- 5.- Lachman L. Lieberman A. and Kanig J., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª ed., Ed LEA and Febiger, Philadelphia, U.S.A., 1986, pp 163-182.
- 6.- Parrot L. E., Pharmaceutical Technology, 3ª ed., Burgess Publishing Company, U.S.A., 1971, pp 250-273.
- 7.- Remington., Farmacia, 17ª ed., Ed. Interamericana, Buenos Aires, 1987, pp 439-440,2001-2012,2047-2048.
- 8.- Tapia R. I., Desarrollo y validación de un Método Analítico para Flúor en un Barniz Dental, U.N.A.M. (E.N.E.P. Zaragoza), México, D.F., 1986, pp 1-32.

- 9.- Morales G. M. T., Optimización del Proceso de Fabricación y Estudios de Estabilidad para la Formulación de un Barniz con Flúor, U.N.A.M. (E.N.E.P. Zaragoza), México D.F. 1992, pp 1-45.
- 10.- Sbarbaty., Estabilidad de Medicamentos. Ed. El Ateneo, Argentina, 1975. pp. 4 46.
- 11.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., México, 1988, pp 120-122,295-303.
- 12.- Boylan J. C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, 1986, pp 41,234.
- 13.- Valdés S. J., La Estabilidad de los Productos Farmacéuticos, 1989, pp-16,55,71..
- 14.- Tucker Ian., Nonisothermal Stability Testing, Pharmaceutical Technology, V 9, 68-78, 1989.
- 15.- Martin A., Physical Pharmacy, 3ª , Ed. LEA and FEBIGER, U.S.A., 1983, pp 544-553.
- 16.- Tingstad J. et al.. Simplified Method for Determining Chemical Stability of Drug Substances in Pharmaceutical Suspensions. Journal Pharmaceutical Sciences. Vol 62, 1361-1363, 1973.
- 17.- Edel E. and Baltzer M., Nonisothermal Kinetics with Programmed Temperature Steps. Journal Pharmaceutical Sciences. V. 69, 287-289. 1980.
- 18.- Rong-Kun Chang., Formulation Approaches for Sustained-Release Oral Suspensions. Pharmaceutical Technology, March. 134-136, 1992.
- 19.- Fusari S., Reference Thermal Exposure and Performance of Room Temperature Stability Studies. Pharmaceutical Technology. Jan. 48-52, 1984.

20.- PMA's Joint QC-PDS Stability Committee., Room-Temperature Stability Studies. Storage Conditions, Pharmaceutical Technology. 92-96,1991

21.- Fritz B. et al.. Chemical Stability of Selected Pharmaceuticals Repackaged in Glass and Plastic. Pharmaceutical Technology, Nov. 44-52, 1988.

22.- Cartensen J. T., Theory of Pharmaceutical Sístems. V. 1, Academic Press, N.Y., 1972, pp 185-190.

23.- Rubinstein M.H., Pharmaceutical Technology Drug Stability, John Wiley and sons, N.Y., 1989, pp 113-117.

24.- Valdés S. J., Ventajas y Limitaciones de la Cinética Química en los Estudios de Estabilidad, 1989, pp 63-67.

25.- Cartensen J. T. Theory of Pharmaceutical Sístems, V. 2, Academic Press, N. Y., 1973, pp 4-59.

26.- PMA's Joint QC PDS Stability Committee, Stability Concepts, Pharmaceutical technology, 8(6), 42 48, 1984.

27.- Jenkins. N., Fisiología y Bioquímica Bucal., Ed. Limusa, México 1983, pp. 506-509.

28.- Menaker L., Bases Biológicas de la Caries Dental, Ed. Salvat, Barcelona 1986, pp 483-489.

29.- Silverstone L. M., Caries Dental, Etiología, Patología y Prevención, Ed. El Manual Moderno, México 1981, pp 248-257.