

302827

28

2ij



UNIVERSIDAD MOTOLINIA A.C.

ESCUELA DE QUIMICA

CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.

FORMULACION DE TABLETAS
MASTICABLES DE 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 :

ALMA NANCY PEREZ QUIROZ

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**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 esta 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.

A Dios por guiarme con su infinita luz en todo momento.

*A mis Padres ,Martín y Rafaela por estar conmigo
los quiero y respeto*

*A mis hermanos. German, Ricardo, Bety y Paty Gracias. Por
apoyarme y estar siempre conmigo*

*A mis sobrinos Karina, Gustavo y German que quiero y espero ser el apoyo para su
formación estudiantil*

A mis amigas Carmen, Alejandra, Martha Elena, Paty R,

*A mis profesores que me apoyaron en cada momento
Francisco Lopez, Graciela Sosa*

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN LA PLANTA PILOTO
DE LA UNIVERSIDAD METROPOLITANA DE XOCHIMILCO**

BAJO LA DIRECCIÓN DE :

Q.F.I. ALEJANDRA HERNANDEZ LEÓN

I N D I C E

| | pag. |
|--|------|
| CAPITULO I | |
| INTRODUCCIÓN | |
| 1.1 Planteamiento del problema | 2 |
| 1.2 Objetivo | 3 |
| 1.3 Hipótesis | 3 |
| | |
| CAPITULO II | |
| ANTECEDENTES | |
| 2.1 Fisiología del diente | 5 |
| 2.2 Caries | 11 |
| 2.3 Monografía del fluoruro de sodio | 12 |
| 2.4 Mecanismos de acción del fluoruro de sodio | 15 |
| 2.5 Formas farmacéuticas orales | 23 |
| 2.6 Fabricación de las tabletas masticables | 26 |
| 2.6.1 Compresión vía humedad | 26 |
| 2.6.2 Compresión vía directa. | 27 |
| 2.7 Excipientes | 28 |
| 2.8 Controles en las tabletas. | 34 |
| | |
| CAPITULO III | |
| PARTE EXPERIMENTAL | |
| 3.1 Diagrama flujo | 38 |
| 3.2 Formulación cualitativa | 39 |
| 3.2.1 Formulación cuantitativa | 39 |
| 3.3 Material Reactivos y Equipo | 40 |
| 3.3.1 Material de laboratorio | 40 |
| 3.3.2 Reactivos de laboratorio | 40 |
| 3.3.3 Materias primas | 40 |
| 3.3.4 Equipos | 41 |
| 3.4 Procedimiento de fabricación | 42 |
| 3.5 Métodos analíticos | 47 |
| 3.5.1 Preparación de soluciones | 47 |
| 3.5.2 Curva Tipo | 47 |
| 3.5.3 Método | 48 |
| 3.5.4 Condiciones | 48 |

C A P I T U L O I

I N T R O D U C C I Ó N

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La caries, es una enfermedad de origen bacteriano en la cual, las estructuras duras de los dientes son destruidas progresivamente por un proceso que afecta a los componentes orgánicos y minerales del esmalte y de la dentina. El causante principal de la caries es el *Streptococcus mutans*, aunque también se encuentran involucrados otros microorganismos, (Lactobacilos).

El proceso de lesión cariosa en el diente se debe a dos factores principales:

- a) La acumulación de la placa bacteriana.
- b) Los ácidos producidos por el *Streptococcus mutans* capaces de disolver el esmalte.

La caries es una enfermedad multifactorial ya que existen factores locales, genéticos y etiológicos que influyen en la probabilidad de su iniciación y desarrollo.

En México la tasa de morbilidad por caries va en aumento, ya que 95 - 96 % de la población infantil es la que presenta mayor incidencia de caries en México el cual, comparado con otros países es un porcentaje alto. Debido a estos índices de morbilidad de caries dental y a su progresivo aumento en México y los bajos recursos económicos del país se desarrolló una forma farmacéutica destinada a los niños, a base de fluoruro de sodio, ya que esta sustancia se emplea para disminuir la inhibición media porcentual del desarrollo de la caries con un límite de confianza del 95 %, en presentación de tabletas masticables o bien para chuparlas, para que el fluoruro

esté en contacto por más tiempo en la boca para que exista el intercambio Fluoruro de Sodio con ión OH de la hidroxihapatita (que es la parte calcificada del esmalte y de la dentina) cambiando ésta hacia fluoruropatita que es más resistente a la disolución por los ácidos producidos

1.2 OBJETIVOS

- a)Elaborar la formulación de una forma farmacéutica sólida, que contenga, como principio activo Fluoruro de Sodio.
- b) Obtener tabletas masticables, que cumplan con las especificaciones Farmacopeicas.

1.3 HIPÓTESIS

- a) Si la Forma Farmacéutica sólida cumple con las Normas requeridas de Control de Calidad entonces pueden decir que es eficaz y segura.

C A P I T U L O H

A N T E C E D E N T E S

2.1 FISIOLÓGIA DEL DIENTE.

ESMALTE

Es la capa externa de la corona, las células formativas (los ameloblastos) degeneran en cuanto se forma el esmalte por lo tanto, el esmalte no posee la propiedad de repararse cuando padece algún daño, y su morfología no se altera por ningún proceso fisiológico después de la erupción experimenta multitud de mudanzas a causa de la presión al masticar, de la acción química de los fluidos y de la acción bacteriana.(6)

El esmalte es además muy quebradizo y su estabilidad depende de la dentina, que es el tejido situado debajo de él. Cuando el esmalte se socava debido a la destrucción cariosa de la dentina se quiebra fácilmente con la fuerza de la masticación, se puede cortar con un cincel afilado siempre que se haga el corte en dirección paralela a los prismas.

La superficie del esmalte está cubierta por una película llamada cutícula. Algunas especies de bacterias de la cavidad oral se adhieren a la cutícula. Esto se debe a una absorción selectiva, por puentes de calcio otras bacterias se adhieren a las ya existentes, quizá por la formación de ciertos polisacáridos tales como dextran se adhieren por cohesión.

El espesor del esmalte varían en diferentes regiones del mismo diente y en distintos dientes. Al hacer erupción los dientes anteriores temporales, el esmalte es más grueso en las áreas masticatorias donde reciben la presión de su función.

El esmalte calcificado es el tejido más duro del cuerpo. Es generalmente liso y translucido, con tonos que van del blanco amarillento claro hasta el amarillo grisáceo y el amarillo pardusco. Esta variedad de tonos se debe en parte al reflejo de la dentina subyacente y en parte a las pequeñísimas cantidades de minerales tales como el cobre, cinc, hierro etc., que existen en el esmalte. (6)

En algunas áreas de unión de la dentina y el esmalte es ondulada, este contorno ondulado se observa en algunas regiones de la membrana basal de los ameloblastos antes de empezar la formación del tejido duro. (6)

Cada varilla o prisma está rodeada por una cubierta y las varillas se mantienen unidas a una sustancia interprismática. Además de las varillas de esmalte existen varias sustancias de estructuras orgánicas son la matriz de esmalte que se llaman penachos husos y laminillas.

PENACHOS

Son bastante comunes y se cree que son varillas hipocalcificadas de esmalte, son visibles en la unión de la dentina y el esmalte, se extienden a corta distancia.

HUSOS

Son extensiones de las prolongaciones odontoblásticas a varias profundidades del esmalte a veces los husos se ven gruesos en sus regiones terminales.

LAMINILLAS

Son conductos orgánicos en el esmalte que se extienden desde su superficie a varias profundidades del esmalte. Algunas veces se extienden en línea recta y cruzan la unión de la dentina y el esmalte para entrar en la dentina, otras se extienden irregularmente en dirección lateral. (6)

DENTINA

Es un tejido calcificado con un 25 a 30 por ciento de la misma, consiste en una matriz orgánica, colágena que está impregnada de sales inorgánicas sobre todo en forma de apatita. La apatita es un mineral de los huesos y los dientes que pertenece a la familia cristalográfica de los apatitas. Estas son sales de fosfato cálcico con una relación Ca/P de 1.67, pero numerosas sustituciones iónicas posibles, pueden cambiar su relación de componentes iónicos, la sustitución del ión hidroxilo por el fluoruro cambia el hidroxiapatita en fluoroapatita, mineral que es más resistente al ácido, mientras que la sustitución del fosfato por carbonato reduce esa resistencia.

La dentina esta formada por una serie de tubitos microscópicos que se mantienen unidos a una sustancia parecida a la del cemento; estos tubitos suelen extenderse en dirección encorvada desde la pulpa hasta la unión de la dentina y el esmalte. Cada tubito contiene una fibra protoplásmica; las fibrillas laterales se anastomosan con las fibras contiguas.

La incineración del diente hace que se separe el esmalte de la dentina debido a la diferencia en el coeficiente de concentración y dilatación entre dos tejidos. En la dentina y el cemento se destruye la sustancia orgánica, con lo que se reduce el volumen, pero conserva la formación general debido a las sales minerales. (6)

La descalcificación disuelve las sales orgánicas y conserva la matriz orgánica sin alterar su morfología y tampoco modifica el detalle de la estructura (6)

Las irregularidades de la estructura que se deben únicamente a factores locales como son la consecuencia de irritaciones funcionales mecánicas, químicas o bacterianas, varían según el grado de la alteración con su naturaleza y con la duración de la irritación.

CEMENTO

El cemento forma la estructura externa de la raíz de un diente inmediatamente después de un incremento de dentina por activación de la vaina epitelial.(6)

El cemento puede continuar formándose durante toda la vida pero, generalmente, después que se han formado solo se forman capas adicionales en regiones localizadas, sobre todo en la región apical y en la región de la biforcación de los dientes

multirradiculares. La formación continuada de cemento tiene gran importancia para conservar un mecanismo conveniente de apoyo y para mantener la estabilidad del diente.

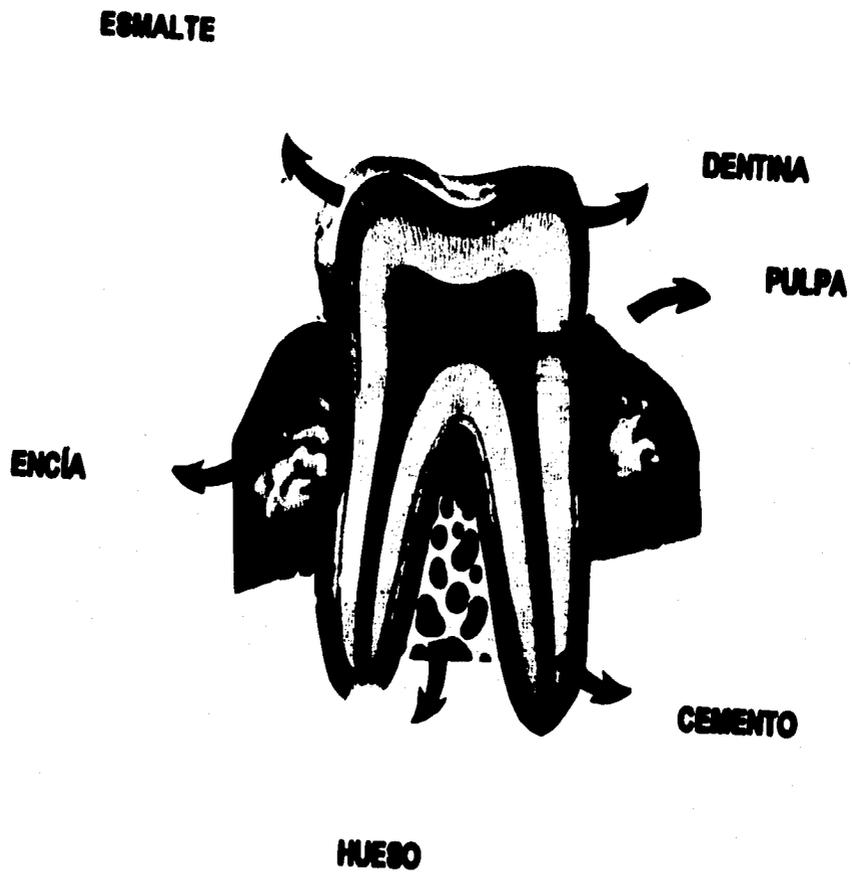
PULPA DENTAL

Es de origen mesodérmico y llena la cámara pulpar, los canales pulpares y los canales accesorios, su contorno periférico depende del contorno periférico de la dentina que la cubre y la extensión de su área o volumen depende de la cantidad de dentina que se haya formado. (6)

La pulpa consta de una concentración de células de tejido conjuntivo entre las cuales hay un estroma de fibras precolágenas de tejido conjuntivo.

Por el tejido corren abundantes arterias, venas, canales linfáticos y nervios que entran por los agujeros apicales y comunican con el aparato circulatorio general. (6)

FISIOLOGÍA DEL DIENTE



2.2 CARIES DENTAL

La caries dental (Caries - del latín , degradación) significa sencillamente la degradación o ruptura de los dientes, es una forma de destrucción progresiva del esmalte, dentina y cemento iniciada por la actividad microbiana en la superficie del diente, la pérdida de la sustancia dental va precedida en forma característica por un reblandamiento de estos tejidos , originada por la disolución parcial del mineral y seguida por la destrucción total del tejido. La caries puede distinguirse de otros procesos destructivos de la corona de los dientes como la abrasión causada por el desgaste mecánico y la erosión producida por los líquidos ácidos que remueven totalmente porciones delgadas de la superficie capa por capa cuando se encuentran en contacto con ella. (24)

El proceso carioso se origina con la formación en la placa bacteriana de ácidos orgánicos que son capaces de disolver los cristales de Hidroxapatita que forma el esmalte.

El consumo de cantidades de carbohidratos refinados crea un clima ácido que lo conduce a la formación de caries. Los organismos pioneros se adhieren pero pueden ser eliminados (cepillado dental). Otros microorganismos, después de la colonización inicial forman un polímero, llamado glucan que es sintetizado por una enzima, la glucosyltransferasa que es dependiente de la sacarosa, este glucan forma una adherencia irreversible que hace que los microorganismos o bacterias no puedan ser eliminados, lo que ocurre cuando la dieta es alta en sacarosa y favorece la colonización de bacterias cariogénicas tales como el *Streptococcus mutans* y el *Streptococcus sanguis* (1.29)

Los efectos se agravan si la persona no se cepilla los dientes, y la caries progresa hasta hacer una cavidad u orificio, que por ser un hueco favorece el refugio de bacterias cariogénicas. (1,29)

De ellas la predominación es el lactobacilo, cuyo crecimiento se favorece por la poca entrada de saliva (alcalina) ya que el desarrollo es en medio ácido.

El *Streptococcus mutans* es un fuerte productor de ácidos para la caries coronel o de esmalte el medio microbiológico del proceso carioso se puede afectar con dosis altas y bajas de fluoruro, la concentración de fluoruro influyen en dos funciones : (1,29)

- 1) Inhiben el crecimiento de enzimas específicas y
- 2) Inhiben los procesos enzimáticos.

2.3 MONOGRAFÍA DEL FLUORURO DE SODIO

| | |
|------------------------|-------------------|
| Nombre Químico : | Fluoruro de Sodio |
| Nombre genérico ; | Fluoruro de Sodio |
| Fórmula Desarrollada : | NaF |
| Fórmula Condensada : | NaF |
| Peso Molecular : | 41.99 |

Es un agente cuya concentración en la formulación debe controlarse perfectamente para presentar efectos terapéuticos. La concentración óptima es de 0.048 - 0.0520 % p/p concentraciones menores no provocan ningún efecto colateral adverso. (13)

El usado tiene una pureza mínima de 97 %, y contiene aproximadamente 44 % del ión flúor y las impurezas no deben ser más de 0.04 % de metales pesados expresados con plomo. (14,28)

Se prepara en la industria tratando carbonato de sodio anhidro con ácido fluorhídrico acuoso en reactor de plomo y regulando el pH para obtener el tamaño de cristales que se desee después se enjuaga el fluoruro, se seca y se pulveriza.

La humedad y el material insoluble no debe ser mayor al 0.5 %. El producto cuando se almacena correctamente es estable durante 30 días. No se permite el uso de antiaglomerantes del tipo detergente sintéticos. La toxicidad es alta y el producto debe ser manipulado con los debidos cuidados (ropa protectora, guantes de seguridad, máscaras con fuente de respiración autónoma). (14)

El rótulo del ampaque debe indicar que el producto es tóxico e indicar las normas de manipuleo y describir los antídotos recomendados.

| | |
|--------------------------|--|
| Ensayo . | Contiene no menos de 98 por ciento y no más de 102 por ciento de NaF calculado en base seca. |
| Solubilidad. | 1 en 25 de agua a 25 °C insoluble en alcohol. |
| Forma de cristal. | Es un polvo blanco Cúbicos o triangulares. |

| | |
|---------------------------|---|
| Punto de fusión | 993 °C |
| Ángulo de reposo | 36 °C |
| Flujo. | 6.3 seg. |
| Densidad aparente. | 1.68 g/ml |
| Precaución. | El NaF es venenoso a dosis altas |
| Toxicidad. | Síntomas severos por la indigestión de 1 gramo (nauseas, vómitos, dolor abdominal diarrea, sudor y deficiencia cardiaca etc.) y la mente por la indigestión de 5 a 10 g en una sola toma. |
| Dosis. | Tópica, solución y gel al 2% de NaF oral 1.1 mg de NaF a niños de 3 años y 2.2 mg de 3 años en adelante. Vida media : 4 -10 hr 98,14,16,25) |

2.4 MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FLUORUROS

Aparentemente el esmalte es una superficie suave uniforme pero en realidad es una superficie parecida a una esponja con fosas, fisuras hoyos y quebraduras.

El esmalte del diente, no esta hecho enteramente de cristales de Hidroxihapatita que se presenta en poca cantidad, sino que en carbonatos de apatita que son muy reactivos, agua y compuestos orgánicos (Feathertone) también es incorrecto decir que una vez que se trata el esmalte con fluoruro se convierte en fluorapatita, en realidad se convierte en hidroxihapatita Fluoridratada.(8)

Tres pasos constituyen la reducción de la solubilidad del esmalte:

1. Difusión de ácidos entre los cristales del esmalte.
2. Disolución de estos cristales.
3. Liberación de calcio, fosfato y su transporte fuera del esmalte (Featherstone).

Se puede decir que el esmalte sano absorbe más lentamente el fluoruro y que el esmalte cariado es un tejido mineralizado y más reactivo para la difusión del fluoruro. Esta es la base de la reacción dinámica en que la lesión en el esmalte actúa como reservorio de fluoruro.

El mecanismo de acción de las concentraciones altas de fluoruro (solución, gel y de las concentraciones bajas (enjuagues dentríficos y agua fluorada) es el mismo en cuanto la disminución de la solubilidad del esmalte. Por otros lados el fluoruro actúa en el esmalte por vía tópica en la aplicación en el sitio de la disolución y por vía sistémica cuando el fluoruro se aplica en el tejido en desarrollo esto ocurre cuando se están

formando grandes cristales de esmalte, el fluoruro actúa localmente facilitando el proceso dinámico de remineralización (Depósito de minerales existentes.) (8)

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Auxiliar en la prevención de caries dental (26)

EFFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES

Irritación de la mucosa gástrica debido a la disociación iónica del radical fluoruro y su conservación parcial en ácido fluorhídrico a dosis elevadas produce manchas en los dientes cuando se administra en la infancia, debilita el tracto gastrointestinal produciendo malestar gástrico. (11,28)

INTERACCIONES Y CONSIDERACIONES ESPECIALES

Sin Interacciones importantes.

Contraindicaciones : cuando el contenido de fluoruro, en el agua potable excede de 0.7 ppm y en personas con dientes restringidos en sodio.

Se produce intoxicación (fluorosis) por administración prolongada de dosis más altas que las recomendadas.

Si los dientes se empiezan a manchar, el paciente debe notificarle al dentista.

Las tabletas se pueden disolver en la boca, masticarse o deglutirse enteras. (11)

PRECAUCIONES

La administración de fluoruro de sodio en niños generalmente no es recomendada. Cuando el contenido de fluoruro en el agua para tomar es más de 0.7 ppm se debe tener cuidado de que los niños no traguen o deglutan una excesiva cantidad de fluoruro después de ser aplicado tópicamente en los dientes. Los pacientes con daños renales pueden ser susceptibles a la fluorosis, regularmente las diálisis con agua fluorada puede provocar una absorción adicional de fluoruro por lo que la máxima cantidad de fluoruro en las diálisis ha sido recomendada de 0.2 ppm (13)

FARMACOLOGÍA

TOXICOLOGÍA.

Esta sal posee cierta toxicidad. Una dosis de 225 mg puede ocasionar a veces náuseas, vómito y diarrea.

C. Valles en 1920 señaló un caso de intoxicación por fluoruro de sodio empleado por equivocación, en vez de carbonato de sodio en una pastelería, 7 personas que habían absorbido una dosis de 228 mg sufrieron náuseas, vómitos y diarrea, otra que también absorbió doble cantidad, presentó los mismos síntomas pero más acentuados, ya que sintió dolores muy vivos durante 2 horas.

Otras intoxicaciones accidentales han sido reportados por Sharkey y Simpson. Cristiani y Chause evalúan la dosis mortal en 500 mg por Kg de peso del animal ;según estos autores la absorción regular en pequeñas cantidades de compuestos fluorados

produce una intoxicación crónica: la fluorosis o caquexia fluorada, análoga a la observada en el ganado alimentado con forraje que haya experimentado las emanaciones fluoradas de las fábricas se observó entre los obreros que manipulan la criolita, se han acusado casos de fluorosis.

TOXICOLOGÍA AGUDA

En envenenamiento agudo por NaF, tomado por la boca es corrosivo, ya que forma ácido fluorhídrico en el estómago, el cual puede causar una variedad de efectos locales.

El Fluoruro de Sodio también puede causar perturbaciones metabólicas y electrolíticas incluyendo hipocalcemia. Los efectos sistemáticos incluyen temblores, hiperreflexia, parestesia, convulsiones, arritmias cardíacas y shock.

La muerte puede ocurrir de dos a cuatro horas. Aunque hay muchas variaciones interindividuales, una indigestión de 5 a 10 g de fluoruro de Sodio puede ser considerada letal en un adulto sano. Sin embargo el peligro de envenenamiento ha sido reportado después de indigestión de menos de 1 g (9)

La toxicología aguda no es rara, habitualmente se produce por la ingestión accidental de insecticidas o rodenticidas que contienen sales de fluoruro.

TOXICOLOGÍA CRÓNICA

El envenenamiento crónico por fluoruro puede resultar en manifestaciones esqueléticas de fluorosis donde incluyen incremento de densidad y engrosamiento de los huesos ,

calcificación de ligamentos, tendones e inserciones musculares. Las manifestaciones clínicas son dolor, rigidez y en caso severos deformaciones e invalidez

Las alteraciones del esmalte del diente (fluorosis dental) son:

1. Áreas opacas, blancas como el papel, distribuidas en forma irregular sobre la superficie del diente.
2. Color pardo oscuro - negro que da al diente un aspecto de corrosión
3. Se han tomado ciertas precauciones con respecto a la posibilidad de que la fluoración del agua potable puede causar cáncer.

ANTÍDOTO

El tratamiento para envenenamiento agudo implica lavado gástrico con agua de limón (o de calcio), u otra solución de alguna sal de calcio para precipitar el fluoruro y mantener una alta producción de orina. Se puede administrar lentamente por vía intravenosa gluconato de calcio 10% para tétanos. El hidróxido de aluminio después del lavado gástrico puede reducir la absorción de fluoruro (14)

FARMACOCINETICA

ABSORCIÓN

Después de su ingestión, la absorción de la mayor parte de los componentes fluorados solubles en el agua, es rápida y casi completa, se produce principalmente en el estómago, es por naturaleza un proceso pasivo en el que no parece intervenir ningún mecanismo activo de transporte. La concentración máxima de fluoruros en el plasma sanguíneo consecutivamente a su indigestión por vía oral en ayunas se alcanza dentro

de los 30 minutos siguientes. Cuando se toma en fluoruros en los alimentos; el grado y la mayor parte de las preparaciones dentales fluoradas es de 100% pero si se toma con productos lácteos aquellas se reduce hasta el 60 - 70 aproximadamente (8)

La sangre humana contiene flúor en forma de compuestos orgánicos e inorgánica, se ha dado a entender que la primera tiene su origen en el medio ambiente y no parece guardar relación con el contenido de fluoruro inorgánico. Casi todos los fluoruros del plasma se encuentran en forma de iones y no están combinadas con ninguna macromolécula. Se ha indicado que la vida media de los fluoruros en el plasma es de 4-10 hr. (8).

El mayor o menor estado de equilibrio de los fluoruros en el plasma vienen determinados por el nivel de dosis y la frecuencia de ingestión. Por ello cabe proveer lógicamente que los niveles de fluoruro en el plasma de individuos que viven en zonas con distintas concentraciones en el agua potable muestran distintos estados de equilibrio. Habrá que seguir evaluando la hipótesis según la cual se produce cierta regulación homeostática de la concentración de fluoruros en el plasma.

DISTRIBUCIÓN

Una vez absorbido el fluoruro es distribuido en pocos minutos a través de líquido extracelular hasta la mayor parte de los órganos y tejidos. La concentración de fluoruro en la mayor parte de los tejidos blandos es inferior a su nivel en el plasma salvo en el riñón sano, en el que puede producir una acumulación ocasional de fluoruro a causa de la producción de orina. No está probada que los fluoruros se convinen con alguno

de los tejidos blandos. El fluoruro atraviesa la placenta, su nivel de sangre del feto es aproximadamente un 75 % de la sangre materna.

El grado de asimilación de los fluoruros en las distintas partes del esqueleto y la dentadura depende de las cantidades ingeridas y absorbidas de lo que dure la exposición a los fluoruros que se trate y de la edad del sujeto.

En circunstancias normales el fluoruro se acumula en el esqueleto a lo largo de la vida, de forma que su contenido en los huesos, sobre el grado de exposición de un individuo a los fluoruros por largo tiempo. Los niveles normales en los huesos de un adulto oscilan entre 1000 y 4000 mg de ion fluoruro por Kg. de hueso según su concentración en el agua potable que consuma y la edad de la persona. (8)

Se ha observado un fenómeno interesante en sujetos residentes primero una zona cuya agua potable contenía un nivel bastante elevado y luego en otra zona deficiente en fluoruros. La excreción urinaria de fluoruros se mantuvo elevada durante largo tiempo a pesar de haber disminuido considerablemente su ingestión diaria. Esta pauta de excreción refleja una liberación de fluoruro del esqueleto que se mantendrá hasta que se alcance un nuevo equilibrio del compuesto. Este equilibrio o nivel estacionario aparente también puede observar en el plasma. Tras haber ingerido fluoruro durante largo tiempo se observa una estrecha relación entre su grado de concentración en el plasma y su nivel en los huesos. La fijación del fluoruro en los tejidos dentales también aumenta con la edad y con su mayor concentración en el agua del abastecimiento público. El contenido de fluoruros en la dentina y el esmalte es considerablemente inferior al observado en los huesos del mismo individuo. (8,9)

La dentina tiene un contenido de fluoruros aproximadamente 4 veces mayor que el esmalte. En cambio los resultados de estudios afectados con porciones de esmalte y dentina enteros pusieron de manifiesto que esa concentración no se distribuye uniformemente en los tejidos dentales. En zonas de alta concentración el nivel de fluoruro en la capa externa del esmalte puede ser de 2000 - 3000 mg/kg. La máxima concentración en la dentina se encuentra junto a la etapa adontoblástica, durante toda la vida del diente, las concentraciones de fluoruro son relativamente altas en la superficie del esmalte, la mayor parte de ese compuesto presenta en dicha zona se adquiere antes de salir el diente, probablemente en el período de maduración preruptiva, cuando la superficie de ademantina parece ser bastante porosa, después de la erupción es probable que el esmalte siga suficientemente poroso para absorber fluoruro con relativa facilidad. El fluoruro se absorbe en los lugares en que el esmalte es poroso, e intacto, incluso cuando la caries empieza a dañarlo. En la zona del diente que se encuentra cubierta de sarro, la concentración aumenta con la edad en el esmalte, pero disminuye en su capa externa en la zona más incisivas u oclusales no recubiertas de sarro, pero son expuestas al desgaste.

La manifestación clínica y microscópica de esa afección que puede revestir características de gravedad, se conoce como fluorosis dental (8,9)

EXCRECIÓN

El riñón es la principal vía de excreción del fluoruro, sin embargo, también es excretado en pequeñas cantidades por las glándulas sudoríparas, las mamas durante la lactancia y el tracto gastrointestinal. En condiciones de excreción sudoración, la fracción de la excreción total de fluoruro que comprende al sudor puede llegar casi de

un 50 a 90 % de fluoruro filtrado por el glomérulo, este porcentaje puede variar mucho, pues esta influido por el grado de fijación de los huesos .Es considerado que el depósito en los huesos es una función de recambio de los componentes esqueléticos, observándose un mayor deposito de fluoruro en el hueso en crecimiento que en el del animal manduro, se requiera períodos prolongados para la movilización del fluoruro presente en los huesos, y es reabsorbido por los túbulos renales.

Después de su filtración glomerular, cantidades variables de fluoruro son reabsorbidas en los túbulos proximales y distales por el mecanismo de difusión pasiva simple. En la regulación del proceso renal de eliminación intervienen tanto el flujo urinario como el pH.

Un flujo urinario rápido y una orina alcalina da lugar a una eliminación rápida de fluoruro de plasma, mientras que la lentitud del flujo urinario y la acidez de la orina producen una eliminación renal más lenta .

Es evidente que el riñón es el que regula a corto plazo el metabolismo general del fluoruro en el organismo. En cambio el hueso es el órgano correspondiente para la regulación a largo plazo.

2.6 FORMAS FARMACÉUTICAS SÓLIDAS ORALES.

La tableta fue inventada en Inglaterra por Brockedon en 1843, son un buen medio para administrar agentes terapéuticos. La demanda de diversos medicamentos que se necesitan actualmente en el mercado nacional, hace necesario que la actividad del

diseño de formas farmacéuticas se vuelve cada día un campo más amplio en la investigación, ya que tiene que buscar nuevos avances científicos y se deben desarrollar sistemas y procedimientos que garanticen de una manera más completa la seguridad en el uso de los medicamentos (12,15)

La eficiencia y seguridad de una forma farmacéutica, debe de ser confiable todo el tiempo, además de permitir la administración de la mejor manera posible, una de las formas de presentación que reúne estas características y que inclusive el 50 % de los medicamentos se administran en forma, son las tabletas o comprimidos (11,18)

Las tabletas o comprimidos son formas farmacéuticas sólidas obtenidas por aglomeración bajo presión de uno o varios principios activos que pueden ir acompañados de aditivos o excipientes, para mejorar el aspecto físico, estabilidad y contribuir a la desintegración después de la administración. Estos componentes presuntamente inertes así como los métodos de producción empleados, influyen en algunos casos sobre la liberación de los fármacos. Esto obliga a proceder con un cuidado en la selección y evaluación de los aditivos y método de preparación para asegurarse de que la biodisponibilidad fisiológica y la eficiencia terapéutica del componente activo no disminuya. (18,22)

La ventaja que ofrecen al fabricante (sencillez y economía de preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, transportar, expedir y al paciente, exactitud de dosis facilidad para llevar en el bolsillo, sabor suave y administración fácil (15)

Aunque la mayoría de las veces son tabletas discoidales también pueden ser redondas, ovaladas oblongas, cilíndricas y triangulares. Puede diferir en tamaño y peso la cantidad de fármaco que contiene y el método de administración (12)

La definición USP requiere de varias aclaraciones: esta forma podía anteriormente obtenerse a partir de polvos humedecidos que forzaban , a espátula dentro de un molde y de aquí la denominación de tabletas moldeadas . Tabletts por otro lado es un derivado de tabla y se empleó anteriormente en un sentido restringido a las destinadas a disolverse en la boca siendo definidas como sólidos que contienen una gran porción de azúcar con un fármaco y un mucilago para empastar, que tienen forma de tabla rectangular y pesar cerca de un gramo : se obtienen por troquelado de la pasta, con ulterior desecación. Existe un tipo de tabletts las cuales son de administración bucal, se disuelve o se deshace con lentitud, de modo que se les fórmula y comprime a suficiente presión como para que la tableta sea dura. (17, 18,24)

Además del componente activo terapéutico, las tabletts contienen una cantidad de materiales inertes. Estos materiales son llamados excipientes o aditivos pueden ser según su función; 1) diluentes, es una sustancia inerte que sirve para aumentar la tableta el tamaño práctico para comprimirla, 2) cohesivos, imparten a la formulación de la tableta una cohesividad que aseguren que la tableta se mantenga intacta después de comprimirlas; 3) lubricantes, impiden que el material de las tabletts se adhiera a la superficie de las matrices y punzones, reduce la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de las tabletts de la cavidad de la matriz de la tableteadora y puede mejorar la fluidez de la granulación de las tabletts; 4) deslizantes, es toda sustancia que mejora las características de fluidez de una mezcla de polvos; 5) desintegradores es

toda sustancia o mezcla de sustancias que se añaden a una tableta para facilitar su disgregación o desintegración después de administrarla; 6) agentes colorantes los colores de las tabletas comprimidas cumplen otras funciones, además de mejorar el aspecto de la forma farmacéutica. El color ayuda al fabricante a mantener el control del producto durante su preparación y también sirve de identificación para el usuario. (14)

2.6 FABRICACIÓN DE TABLETAS

2.6.1 COMPRESIÓN VÍA HUMEDA

El método general para preparar tabletas es el de granulación húmeda. Su popularidad se debe a que probablemente la granulación satisface todos los registros físicos para la compresión de buenas tabletas. Su desventaja principal son la cantidad de pasos individuales así como el tiempo y trabajo necesario para realizar el proceso en particular en gran escala los pasos del método húmedo son 1) pesada, 2) mezclado, 3) granulación, 4) tamizado de la masa húmeda, 5) secado, 6) tamizado en seco, 7) lubricación y 8) compresión. Los aparatos que se requieren depende de la cantidad o tamaño de lote .Para lotes pequeños los constituyentes pueden mezclarse en cuencos o morteros de acero inoxidable. También se puede hacer el mezclado en pequeña escala sobre un gran trozo de papel tomado por los bordes opuestos y volteando el material hacia adelante y hacia atrás. La mezcla de polvos puede tamizarse a través de un tamiz de finura apropiada para eliminar los grumos o deshacerlos (18,19)

Este tamizado produce un mezclado adicional. El tamiz que se elija debe ser del mismo tipo de alambre o la tela que no afecte la potencia de los componentes mediante intersección

2.6.2 COMPRESIÓN DIRECTA.

El desarrollo de diluyentes procesados especialmente para que tenga un flujo libre a tamaño muy reducidos de gránulo, así como el aditamento a la base de las tolvas de dispositivos de alimentación forzada que suprime las dificultades de flujo de alimentación han permitido la compresión directa. En realidad consiste en mezclar fármacos activos con el diluyente y eventualmente algo de lubricación comprime directamente : los excipientes que se prestan a compresión directa son lactosa seca spray, celulosa microcristalina tipo Avicel o la granulada tipo Elsema, asociaciones lactoglobulina - lactosa, fosfato dicalcio de cristalización modificada, almidones modificados o hidrolizados, destrinas, amilosas manitol o sorbitol granulados a micro (18)

El "quit" técnico por consiguiente reside en la mezcla fármaco diluyente, Aquel en general está a una concentración relativa igual o inferior al 25 % y su forma cristalina y su granulometría estén acordes con las de el excipiente seleccionado para que no se produzca segregación en ningún momento. Para algunos tipos de comprimidos en que el fármaco también comprime de por si fácilmente, es útil por permitir una gran rapidez en la elaboración (15,18)

2.7 EXCIPIENTES.

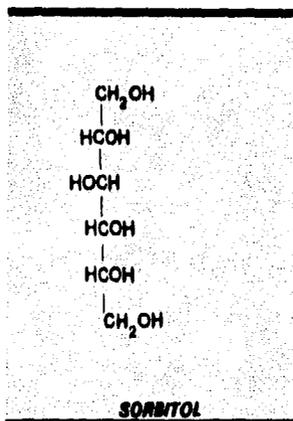
SORBITOL : (D - glucitol)

Es un polialcohol de la sorbosa, que esta relacionado intimamente con los azúcares y se considera como monoaldehídos. Este alcohol polihídrico poseen más de un grupo hidroxilo en su estructura química. Pertenece al grupo de los alcoholes hexavalentes ósea al grupo de las hexitas en donde aparecen dos pares de átomos de carbono asimétricos de idéntica estructura, motivo por el cuál se originan diez estructuras esteroisómeras las que se obtienen por reducción electrolítica de las correspondientes aldosa acetonas (13)

El Sorbitol se encuentra dentro de la naturaleza en muchas frutas. Para obtener en cantidades industriales, se toma Almidón o Sacarosa y se transforma en glucosa. Como último paso se hidrogena la glucosa obteniendo el D- Sorbitol (7)

| | |
|----------------------|------------------|
| Nombre Químico : | Sorbitol |
| Fórmula Condensada : | $C_6 H_{14} O_6$ |
| Peso Molecular : | 182 g |

Fórmula Desarrollada



| | |
|------------------------|---|
| Estado : | Es un sólido cristalino, blanco |
| Densidad | 1.49 a temp 25 ° C |
| Sabor : como | Posee un sabor dulzino un 60 % tan dulce la sacarosa |
| Solubilidad : | Agua es soluble (aprox. 235 gramos por 100 g de agua a 25 °C ser la solubilidad entre mayor sea la temperatura. |

USOS

- a) Agente hidrosópico humectante
- b) Agente espesante
- c) Agente mejorador de sabor
- d) Inhibidor de cristalización
- e) Agente, separador de metales.
- f) Como material químico base.

(13)

Debido a todas estas aplicaciones, el sorbitol es usado en las siguientes Industrias

1. Alimentos y bebidas
2. Farmacéuticas y cosméticos
3. Adhesivos y pegamentos
- 4 Cigarrera
5. Peletería

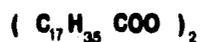
El sorbitol es excelente para la compresión directa, se obtiene una mezcla estable con el principio activo, que es homogénea, se disminuye la dispersión de polvos en la máquina, se necesita una menor fuerza para alcanzar dureza en la tableta (3)

No solo existen ventajas en la producción, sino que también se obtiene beneficios de alto valor terapéutico. Libera el principio activo de manera óptima. Su alta solubilidad en agua libera en una forma continua y constante el principio activo en la solución (13)

Las tabletas dejan una sensación de frescura en la boca, no produce caries, ya que no es utilizado como nutriente por las bacterias causantes de la misma. es por eso que en muchos países recomiendan a los dentistas el uso de la Sorbita (7)

ESTEARATO DE MAGNESIO

El estearato de magnesio puede contener palmitato de magnesio y oleato de magnesio en cantidades variables. (15, 21)



Aspecto :

Polvo blanco, ligeramente, muy fino de tacto grasiento y que se adhiere ligeramente a la piel, exento de componentes granulados

| | |
|------------------------|---|
| Peso Molecular. | 591.3 g |
| Olor : | Sustancia desde inodora hasta con un débil olor a ácido esteárico, no rancio. |
| Solubilidad ; | insoluble en agua y en metanol anhidro |

SABORIZANTES Y COLORANTES

En la Industria farmacéutica se requiere la adición de ciertos compuestos químicos, para impartir color y sabor o para mejorar su textura, de aquí según las consideraciones de la FDA (Food and Drog Administration) (15)

COLORANTES

El color es una propiedad de la materia directamente relacionada con el aspecto de la luz y por lo tanto, se puede medir físicamente en términos de energía radiante o intensidad, por su longitud de onda.

El color es importante ya que es el primer contacto que se tienen, es el consumidor quien los juzga primeramente por su apariencia (color, forma) y a continuación por su textura y sabor (15)

Al color se le clasifica de diferente manera, sin embargo la más usada es de acuerdo a su origen

a) Principios colorantes naturales.

b) Principios colorantes sintéticos.

Los colorantes naturales se obtienen de fuentes minerales, vegetales y animales, se usan particularmente con fines como ornamentos simbólicos en los nativos, como colorantes para alimentos, drogas y cosméticos y para obtener efectos psíquicos en diferentes productos. Muchas veces a los colorantes minerales se les conocen como pigmentos y se usan para colorear lociones cosméticas y otros preparados, por lo general para aplicación externa.

Los colorantes sintéticos se descubrieron desde 1856 cuando W. H Perkin, en forma accidental se encontró la Mauverina (conocida como púrpura de Perkin) cuando trataba de sintetizar quinina. Obtuvo el colorante oxidando una anilina que contenía como impureza p- toluidina; poco después ocurrieron otros descubrimientos de éste tipo y surgió así una gran industria en la química del alquitrán de hulla (24)

Los colorantes son compuestos sintéticos químicamente y con alto grado de pureza, los cuales pueden usarse legalmente en alimentos, droga y cosméticos, según sea el caso, ya que se clasifican en tres grupos (24)

1. Colorantes FD&C

Empleados en alimentos, cosméticos y drogas.

2. Colorante D&C.

Empleados legalmente en drogas y cosméticos

3. Colorantes D &C Externo.

Sólo pueden emplearse legalmente en drogas y cosméticos de aplicación externa al cuerpo que no cubran membrana mucosa.

2.6 CONTROLES EN LAS TABLETAS.

DUREZA.

Esta prueba mide la resistencia de la tableta puesto que el producto esta sujeto al almacenamiento, transporte y manipulación durante su uso y fabricación por lo que es necesario garantizar la resistencia de la tableta (12, 15)

Para esta prueba se utiliza un durómetro, el cual mide la fuerza requerida para romper una tableta, la fuerza se mide en Kg/F. (12,15)

El valor mínimo aceptable para una tableta es de 4 Kg/cm siendo los valores óptimos, los que reporten una dureza entre 8 - 14 Kg/cm una propiedad relacionada con la dureza es la friabilidad.

FRIABILIDAD

Se mide con un aparato llamado friabilizador está diseñado para evaluar la capacidad de la tableta para soportar la abrasión durante el envasado, manipulación y transporte. Se pesa el número de tabletas equivalentes a 12 g, se colocan en el aparato el cual la somete a un constante rodamiento, volteo, choque fricción y caída libre dentro del aparato.

Generalmente se usa el siguiente parámetro 25 rpm, durante 4 minutos. Una vez que ha transcurrido este tipo se vuelve a pesar la tableta y la pérdida de su peso indica su capacidad para soportar este tipo de desgaste.

El criterio de aceptación de un lote indica que la pérdida de peso de las tabletas debe ser 0.8% como máximo (12,15)

ESPESOR

El espesor de la tableta se controla cuidadosamente en cada lote de producción. El espesor puede modificarse, sin alteración del peso a causa de una diferencia en la densidad de la granulación y por diferencia en la presión aplicada sobre las tabletas así como la velocidad de compresión.

Por lo tanto esos aspectos deben ser atendidos durante el proceso de producción. El espesor es importante para que todo el producto obtenido sea idéntico asegurando también que el envase será el adecuado de acuerdo al espesor de la tableta.

Esta prueba se realiza con un Vernier y la tolerancia para cada tableta es de + 5 % (12,15)

UNIFORMIDAD DE PESO

Como el llenado de la matriz es volumétrico y por medio de está se define el volumen de la tableta es importante calibrar la máquina para obtener las tabletas del peso que se desea y que durante todo el proceso de producción siga en forma homogénea.

El peso de las tabletas se verifica como rutina pesándolas constantemente.

Se pesan individualmente 20 tabletas y se calcula el peso promedio, la variación del peso debe una diferencia porcentual + 7.5 % (12,15)

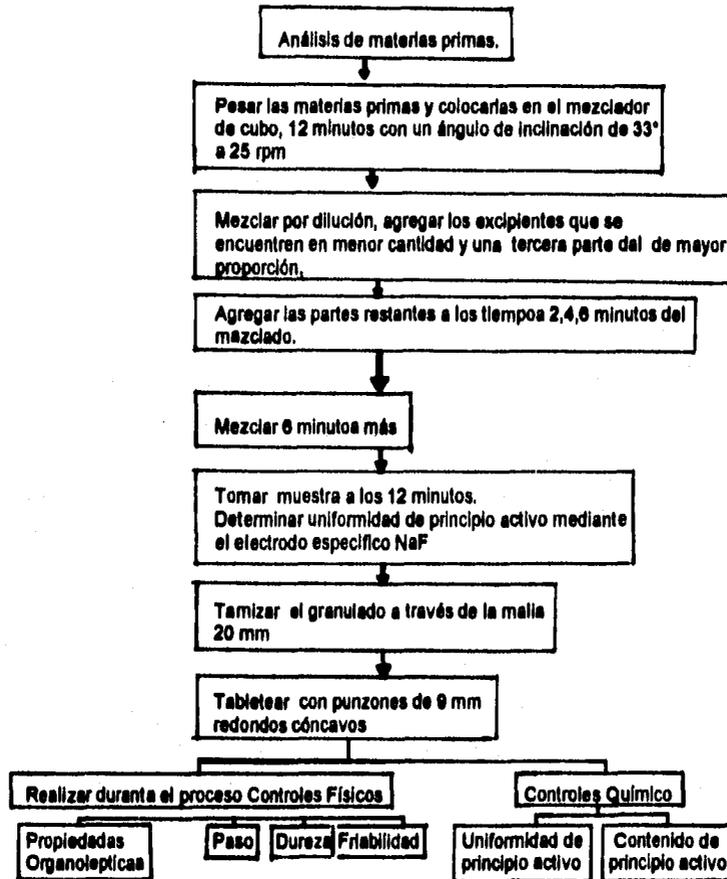
UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

Esta prueba se realiza para asegurar que la cantidad de principio activo especificada en cada tableta es exactamente la que estipula en el marbete (12,15)

CAPITULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 DIAGRAMA DE FLUJO



3.2 FORMULACIÓN CUALITATIVA

| MATERIA PRIMA | FUNCIÓN |
|--|---|
| Fluoruro de Sodio Sorbitol Inesant Sabor(limón) Color verde limón Esterato de Magnesio | Sustancia activa Diluyente. Saborizante. Colorante Lubricante |

3.2.1 FORMULACION CUANTITATIVA

| MATERIAS PRIMAS | CANTIDAD POR PIEZA | CANTIDAD | % |
|----------------------|--------------------|----------------|--------------|
| Fluoruro de Sodio | 1.5 mg | 2.51 g | 1.3838 |
| Sorbitol Inesant | 208.6 mg | 345.72 g | 97.6184% |
| Sabor | 0.275 mg | 0.4805 g | 0.25 % |
| Color | 0.275 mg | 0.4805 g | 0.25 % |
| Esterato de Magnesio | 0.360 mg | 0.58612 g | 0.318 % |
| TOTAL | 209.0 mg | 350.0 g | 100 % |

3.3 Material , Reactivos y Equipo.

3.3.1 MATERIAL DE LABORATORIO

Vasos de precipitado de plástico Pyrex de 100 ml

Matraces volumétricos Pyrex de 100 ml

Pipetas volumétricas Pyrex de 1, 2,3 ,4.5.y 10 ml

Magnetos (Merck)

Mortero de porcelana c/ pistilo

3.3.2 REACTIVOS DE LABORATORIO.

Fluoruro de Sodio, sustancia de referencia o estándar de trabajo.(Merck)

Ácido acético glacial, (Sigma)

Ácido (1,2-ciclohexilendinitrilo)tetracético (CDTA) (Baker Analyzed).

Cloruro de sodio R.A.(Baker Analyzed)

Hidróxido de sodio R.A (Baker Analyzed)

Solución buffer de Fluoruro de Sodio 100 ppm y 1000 ppm (Cyba Geiby)

3.3.3 MATERIAS PRIMAS

Fluoruro de Sodio.(Merck)

Sorbitan Instant (Merck)

Color verde-limón (Firmenich/ México)

Sabor limón (International Flavours Fragrances) (Deutschland)

Estearato de magnesio.(Mallinckroot Chemical)

3.3.4 EQUIPO

Balanza granataria Ohaus Harvard Tripbalance.

Balanza analítica Mettler G A 40 Terminal y Printer.

Mezclador de cubo Erweka.

Flujómetro Erweka Modelo GTD.

Tableteadora Stokes modelo 900-152-1 16 punzones 375-385 Tabletas /minuto.

Durómetro Schleuniger - 4M.

Friabilizador Erweka.

Vernier Starrett.

Desintegrador Elecsa.

Potenciómetro con el cual se puedan realizar lecturas en mV.

Electrodo específico para ion flúor. Ciba Geigy.

Electrodo de referencia Ciba Geigy.

Parrilla Eléctrico y giratorio Tremolyne.

3.4 PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

| | | |
|------------------|--|-----------|
| CÓDIGO 170040 | DESCRIPCIÓN TABLETAS MASTICABLES DE NaF | HOJA 1 |
|------------------|--|-----------|

| | | |
|------|--------------------|-------------------------|
| LOTE | Nº DE PRESCRIPCIÓN | TAMAÑO DE LOTE 350 G |
|------|--------------------|-------------------------|

| | | |
|----------------|---------------------|------------------|
| FECHA EFECTIVA | CANCELA AL DE FECHA | FECHA DE EMISIÓN |
|----------------|---------------------|------------------|

| | | |
|-------------|--------------|----------------|
| EMITIDO POR | REVISADO POR | AUTORIZADO POR |
|-------------|--------------|----------------|

PRECAUCIONES GENERALES.

1. Utilizar durante todo el proceso guantes coffee y cubrebocas
2. Verificar que el peso de las materias primas que indica le orden de fabricación y las etiquetas de surtido estén correctas.
3. Anexas las etiquetas de surtido al procedimiento de manufactura.
- 4 Debe seguir estrictamente el orden de adición indicados en este procedimiento
5. Utilizar una mascarilla protectora respiratoria cuando se manipule el NaF (Fluoruro de Sodio)
6. No debe emplearse recipientes ni aparatos que cedan hierro o bien metales pesados.

TÉCNICA.

1. En el mezclador de cubo adicionar y mezclar durante 2 minutos :

| | |
|--------------------------------|-----------|
| 950715 Fluoruro de Sodio | 2.51 g |
| M770303 Sorbitol instant..... | 132.762 g |

| | | |
|------------------|---|-----------|
| CÓDIGO 178040 | DESCRIPCIÓN TABLETAS MASTICABLES NeF | HOJA 2 |
|------------------|---|-----------|

| | | |
|------|------------------|-------------------------|
| LOTE | No. PRESCRIPCIÓN | TAMAÑO DE LOTE 350 G |
|------|------------------|-------------------------|

_____ 1483 Sabor limón FD&C.....0.4605g

_____ 7845 Color verde limón FD&C 3.....0.4605g

Realizó _____ Verificó _____

2. Adicionar a los 2 minutos de mezclado

_____ M770303 Sorbitol Instant Pharma..... 132.762 g

Realizó _____ Verificó _____

3. Adicionar a los 4 minutos de mezclado

_____ M770303 Sorbitol InstaPharma.....132.762g

Realizó _____ Verificó _____

4. Adicionar a los 6 minutos de mezclado

_____ 2256 Estearato de magnesio.....0.58612g

Realizó _____ Verificó _____

5. Mezclar 6 minutos más

Realizó _____ Verificó _____

Hora /inicio _____ Hor/final _____

| | | |
|------------------|---|-----------|
| CÓDIGO 178040 | PRESCRIPCIÓN TABLETAS MASTICABLES DE NaF | HOJA 3 |
|------------------|---|-----------|

| | | |
|------|--------------------|-------------------------|
| LOTE | Nº DE PRESCRIPCIÓN | TAMAÑO DE LOTE 350 G |
|------|--------------------|-------------------------|

6. Tomar y enviar muestra a los 12 minutos de mezclado a Control de Calidad

Realizó _____ Verificó _____

7. Pasar por la malla 20 mm

Realizó _____ Verificó _____

8.0 Comprimir en la tableteadora Stokes modelo 900-152

Realizó _____ Verificó _____

9. Controles en proceso.

| | |
|-----------------|------------------|
| Peso | 209 mg |
| Diámetro | 9 mm |
| Grosor /espesor | 0.45 mm |
| Forma | Redonda cóncavos |
| Color | Verde |
| Sabor | Limón |
| Friabilidad | 0.8% |
| Dureza | 9-12 kgf |
| Disgregación | 5 minutos |

| | | |
|-------------------------|---|------------------|
| CÓDIGO 178040 | DESCRIPCIÓN TABLETAS MASTICABLES DE NaF | HOJA 4 |
|-------------------------|---|------------------|

| | | |
|-------------|-------------------------|--------------------------------|
| LOTE | No. PRESCRIPCIÓN | TAMAÑO DE LOTE 360 G |
|-------------|-------------------------|--------------------------------|

9. Determinar rendimiento

Rendimiento teórico: 350 g

Rendimiento esperado 99-101 %

Rendimiento real: _____

Explicar en caso de no obtener el rendimiento esperado.

| | | |
|-------------------------|---|--------------------------------|
| CÓDIGO 178040 | DESCRIPCIÓN TABLETAS MASTICABLES DE NaF | HOJA 5 |
| LOTE | Nº DE PRESCRIPCIÓN | TAMAÑO DE LOTE 360 G |

HOJA DE SURTIDO.

El almacén de Materias Primas deberá surtir las cantidades aquí indicadas, las cuales deberán corresponder con las especificaciones en la orden de Producción.

| PESO | VERIFICO | MATERIA PRIMA | CANTIDAD |
|-------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| _____ | _____ | 950715 Fluoruro de Sodio | 2.51 g |
| _____ | _____ | M770303 Sorbitol Instant | 398.288g |
| _____ | _____ | 1463 Sabor limón FD&C | 0.465 g |
| _____ | _____ | 7845 Color verde Limón FD&C 3 | 0.465 g |
| _____ | _____ | 2256 Estearato de Magnesio | 0.58612g |

3.5 MÉTODOS ANALÍTICOS.

3.5.1 Preparación de soluciones.

Solución reforzadora iónica:

Disolver 57 ml de ácido glacial, 58 g de Cloruro de Sodio y 4 g de ácido (1,2-ciclohexilendinitrilo)-tetracético en 500 ml de agua. Ajustar el pH a 5.25 ± 0.25 (con solución 5 N de hidróxido de sodio, diluir con agua a 1000 ml y mezclar.

3.5.2 . CURVA TIPO

Pesar con exactitud alrededor de 221.1 mg de fluoruro de sodio, sustancia de referencia y transferir a un matraz volumétrico de 100ml añadir 30 ml de agua destilada y 0.1 ml de una solución de hidróxido de sodio. Agitar en baño de ultrasonido por 1 minuto y llevar al volumen con agua destilada. Solución A

(Concentración + 2.211 mg/ml de fluoruro de sodio equivalente a 1000 ppm de flúor)

Transferir una alícuota de 10 ml de la solución A un matraz volumétrico de 100 ml y llevar al volumen con agua destilada. Solución B (conc. + 0.2211 mg/ml de fluoruro de sodio equivalente a 100 ppm.

Transferir alícuotas de 1,4 y 15 ml de la solución B a Matraces volumétricos de 100 ml. Añadir 50 ml de agua destilada y 5 ml de solución reforzadora ioniza. Mezclar bien y llevar al volumen con agua destilada. Soluciones C1,C4, y C15 (Concentraciones + 1,4,15 ppm de flúor.)

3.5.3 MÉTODO

UNIFORMIDAD DE DOSIS (1.5 MG DE FLUORURO DE SODIO)

Analizar 10 muestras .Hacerlo individualmente de la siguiente forma:

Pesar aprox 209.0 mg \pm 0.2 mg del granulado, molerlo en un mortero, adicionar 5 ml de agua destilada transferir, cuantitativamente a un matraz de 100 ml y enjuagar perfectamente el mortero con agua .Añadir 40 ml de agua destilada, 5 ml de solución reforzadora iónica y mezclar bien . Calentar las muestras durante 40 minutos en baño maría, agitando periódicamente . Agitar las muestras en baño de ultrasonido por 10 minutos y llevar el volumen con agua destilada, U1,U2,U3,U4,U5,U6,U7,U8,U9, y U10.

3.5.4 CONDICIONES:

Electrodos:

Electrodo específico para ion Flúor y Electrodo de referencia.

Tiempo de lectura.

6 minutos.

3.6 PROCEDIMIENTO.

1. Transferir las soluciones C1,C4,C15, U1,U2,U3,U4,U5,U6,U7,U8,U9 y U10 a vasos de precipitado de plástico de 100 ml
2. Ajustar el Potenciómetro a 0 mV con las soluciones C1, agitando la solución lenta y continuamente con un agitador magnético
3. Realizar las lecturas de las soluciones C4, C15, U1,U2,U3,U4,U5,U6,U7,U8,U9, Y U10.

3.7 CÁLCULOS

1. Graficar en papel semilogaritmico las lecturas en mV contra concentración (ppm) de cada una de las soluciones de la curva de calibración
2. Extrapolar las lecturas (mV) de cada una de las soluciones problema en la grafica de la Curva Tipo

3.7.1 UNIFORMIDAD DE DOSIS

$$\text{mg de Flúor /dosis} = \frac{\text{Cu}}{1000} \times 100$$

Donde :

Cu = Valor obtenido de extrapolar la lectura de la muestra en la gráfica de la curva de calibración.

$$\text{mg de Fluoruro de Sodio /dosis} = \frac{\text{mg de flúor / dosis}}{0.5} \times 1.5 \text{ mg}$$

C A P I T U L O I V

RESULTADOS. Y DISCUSIONES

Para el desarrollo de las tabletas masticables de NaF (Fluoruro de Sodio) se eligieron materias primas que se emplean generalmente en la formulación de comprimidos.

Fueron analizadas de acuerdo a la USP XXII y FARMACOPEA MEXICANA 1988, para Asegurar su Calidad

REPORTE ANALÍTICO DE MATERIAS PRIMAS.

En las tablas 1, 2, y 3 se presentan los resultados para el NaF, Sorbitol y Estearato de magnesio respectivamente.

| | |
|-------------------|---------------------------|
| MATERIA PRIMA | LOTE |
| FLUORURO DE SODIO | 9507715 |
| | PROVEEDOR. |
| | COLGATE PALMOLIVE S.A.C.V |

| DETERMINACIONES | ESPECIFICACIONES | RESULTADOS. |
|------------------------|--|---|
| APARIENCIA | POLVO BLANCO SIN OLOR, LIBRE DE PARTICULAS | CONFORME |
| SOLUBILIDAD | SOLUBLE EN AGUA, INSOLUBLE ALCOHOL | CONFORME |
| IDENTIFICACIÓN | a) MARCA EN VIDRIO b) sodio positivo | CONFORME |
| ACIDEZ Ó ALCALINIDAD | NO MAS DE 2 ML DE SOLUCIÓN 0.1N DE NaOH Ó NO MÁS DE 0.1N DE ÁCIDO SULFÚRICO. | 0.21 ML H ₂ S O ₄ 0.1N |
| PERDIDA POR SECADO | NO MAS DE 1.0% (4 Hr, 150 °C) | 0.236 % |
| FLUORISILICATOS | NO MAS DE 1.5 ml DE SOLUCIÓN 0.1N DE NaOH SE CONSUME. | 0.41 ML |
| CLORUROS | NO MAS DE 0.0012 % | 0.0012 % |
| METALES PESADOS | NO MAS DE 0.003 % | 0.0003 |
| VALORACIÓN (BASE SECA) | 99.0 -10.2 % | 100.3 % |

Tabla 1

(24)

| | |
|--------------------------------|---------------------------|
| MATERIA PRIMA | LOTE M770303 |
| SORBITOL INSTANT PHARMA | PROVEEDOR MERCK |

| DETERMINACIONES | ESPECIFICACIONES | RESULTADOS. |
|----------------------------|--|--------------------|
| APARIENCIA | POLVO HIGROSCÓPICO, BLANCO, GRÁNULOS U HOJUELAS DE SABOR DULCE | CONFORME |
| SOLUBILIDAD | SOLUBLE EN AGUA LIGERAMENTE METANOL ALCOHOL INSOLUBLE CLOROFORMO, ÉTER | CONFORME |
| IDENTIFICACIÓN | CRISTALES SORBITOL MONOBENCILIDENO FUNDE 174 °C - 179 °C | 175.5 °C |
| % DE AGUA | NO MÁS 1.0% | 0.5% |
| pH | EN SOLUCIÓN (10%) | 5.8 |
| ARSÉNICO | 3 ppm | 0.0001% |
| CLORUROS | 0.005 % | 0.005 % |
| SULFATOS | 0.010 % | 0.005 % |
| METALES PESADOS | 0.001% (As, Pb) | 0.0005 % |
| AZUCARES REDUCTORES | NO MÁS 50 MG | 0.1 % |
| AZUCARES TOTALES | NO MÁS 50 MG | 0.2 % |
| VALORACIÓN | HPLC | 99 % |
| TAMAÑO DE PARTÍCULA | 212 UM | 5 |
| | 850 UM | 5 |

(22)

Tabla 2

| | |
|-----------------------|---|
| MATERIA PRIMA | LOTE 2256 |
| ESTEARATO DE MAGNESIO | PROVEEDOR MALLINCKRODT CHEMICAL |

| DETERMINACIONES | ESPECIFICACIONES | RESULTADOS |
|------------------------|--|-------------------|
| APARIENCIA | POLVO BLANCO LIGERAMENTE MUY FINO DE TACTO GRASIENTO ADHIERE LIGERAMENTE A LA PIEL | CONFORME |
| OLOR | INODORO CON DÉBIL OLOR ÁCIDO ESTEARICO NO RANCIO | CONFORME |
| SOLUBILIDAD | CASI INSOLUBLE EN AGUA, ALCOHOL ÉTER | CONFORME |
| ENSAYOS DE IDENTIDAD | a) REACCIONES PARA MAGNESIO b) PUNTO DE CONGELACIÓN NO MENOR 52 °C | CONFORME |
| PERDIDA POR SECADO | NO MAS DE 4 % | CONFORME |
| pH | ACIDEZ 6.2 ALCALINIDAD 7.4 | CONFORME |
| PLOMO | NO MAS 10 ppm | 0.001% MAX |
| CLORUROS | 250 ppm | 0.1 % MAX |
| SULFATOS | 250 ppm | 1.0 % MAX |
| VALORACIÓN (MG) | 4.0 5.0 % | 4.0 -5.0 % |

Tabla 3

(23)

Las tabletas deben de cumplir con ciertas especificaciones farmacopeicas, como en el caso de las tabletas masticables son dureza, uniformidad de contenido, diámetro, uniformidad de peso,

El parámetro que se manejó para encontrar la formulación adecuada fué la dureza, por que esta debe de ser mayor a 9 kg ,para que la tableta no se desintegre rápidamente en la boca y esté en contacto por más tiempo en ella.

Las tablas 4,5,6,7 Muestran los resultados de los contenidos hechos a las tabletas con un peso de 209 mg y un contenido de 1.5 mg de NaF

a) Uniformidad de peso

Pesar 20 tabletas en una balanza analítica Mettler G a 40 Terminal y printer.

| No | Peso c/tableta |
|----|----------------|
| 1 | 212.00 |
| 2 | 213.82 |
| 3 | 203.18 |
| 4 | 216.54 |
| 5 | 210.50 |
| 6 | 206.44 |
| 7 | 213.12 |
| 8 | 211.55 |
| 9 | 209.02 |
| 10 | 206.84 |
| 11 | 210.00 |
| 12 | 210.80 |
| 13 | 214.08 |
| 14 | 212.72 |
| 15 | 207.39 |
| 16 | 208.99 |
| 17 | 207.75 |
| 18 | 208.99 |
| 19 | 204.08 |
| 20 | 210.26 |

Tabla 4

Peso promedio . 4203.56 mg

X = 210.178 mg

X max = 216.54 mg

X min = 203.18 mg

std s = 3.121 mg

DUREZA

Realizar la determinación 20 tabletas en el durómetro Schleuniger 4M

| No | kGf |
|----|------|
| 1 | 8.8 |
| 2 | 16.1 |
| 3 | 13.1 |
| 4 | 17.1 |
| 5 | 17.3 |
| 6 | 10.4 |
| 7 | 10.3 |
| 8 | 10.5 |
| 9 | 7.6 |
| 10 | 9.4 |
| 11 | 11.5 |
| 12 | 9.0 |
| 13 | 10.9 |
| 14 | 30.9 |
| 15 | 9.5 |
| 16 | 13.4 |
| 17 | 12.3 |
| 18 | 7.8 |
| 19 | 9.2 |
| 20 | 11.2 |

Tabla 5

X = 12.3
min. = 7.6
max. = 30.9

FRIABILIDAD

Pesar 30 tabletas a 25 rpm durante un lapso de 15 minutos

Peso inicial = 6.27g 6.27g ----- 100 %
Peso Final = 6.266g 6.266 ----- X

X = 99.93 %

Presenta una friabilidad de 0.06 % por lo cual el lote es aceptado.

d) DIÁMETRO Y ESPESOR

| No. | DIÁMETRO | ESPESOR |
|-----|----------|---------|
| | mm | mm |
| 1 | 8.0 | 0.45 |
| 2 | 8.9 | 0.43 |
| 3 | 8.0 | 0.45 |
| 4 | 8.7 | 0.41 |
| 5 | 8.0 | 0.25 |
| 6 | 8.9 | 0.43 |
| 7 | 8.7 | 0.41 |
| 8 | 8.0 | 0.45 |
| 9 | 8.9 | 0.43 |
| 10 | 8.0 | 0.45 |

TABLA 6

DIÁMETRO**x = 8.91****min. = 8.7****max. = 9.0****std = 0.1135****ESPESOR****X = 0.416****min. = 0.41****max. = 0.45****std = 0.0573****UNIFORMIDAD DE DOSIS****RESULTADOS DE LA CURVA TIPO.**

En las tablas 8 y 9 se muestran los datos obtenidos de las lecturas en el potenciómetro, e interpolados en la curva tipo

| CONCENTRACIÓN ppm DE NaF | VALOR OBTENIDO DE LA LECTURA DE LA LECTURA POTENCIOMETRICA |
|-------------------------------------|---|
| 1 | 0.00 |
| 4 | 0.39 |
| 15 | 0.69 |

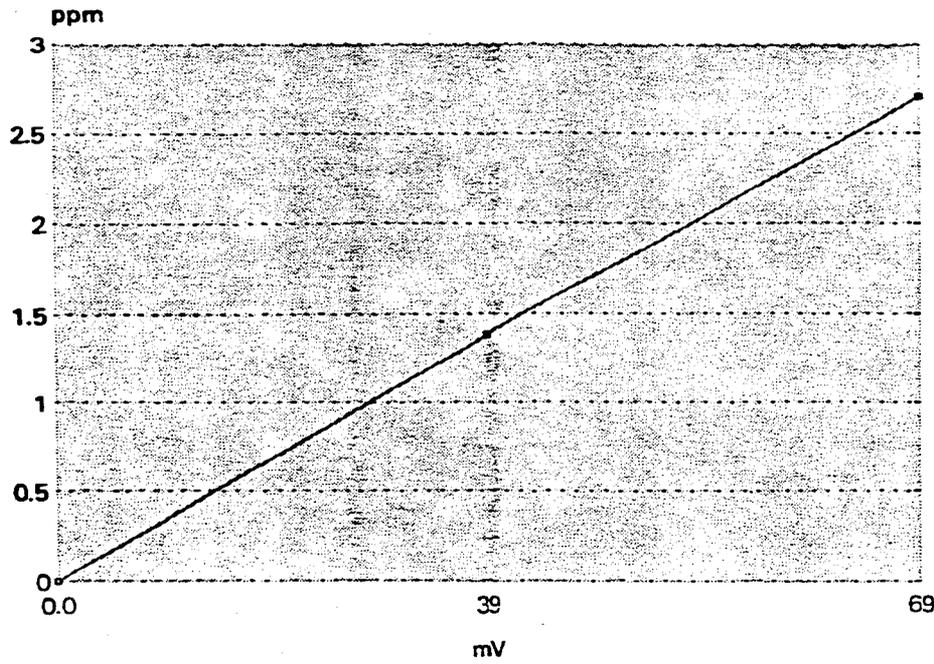
Tabla 7

| Nº DE MUESTRA | VALOR OBTENIDO DE LECTURA POTENCIOMETRICA mV | VALOR OBTENIDO DE LA LECTURA DE LA EXTRAPOLACIÓN EN LA CURVA TIPO | VALOR OBTENIDO POR FORMULA | RESULTADOS CONCENTRACIÓN DE NaF C/TABLETA |
|---------------|--|---|----------------------------|---|
| 1 | 51 | 7.4508 | 0.74508 | 2.2364 |
| 2 | 53 | 8.0530 | 0.8053 | 2.41814 |
| 3 | 51 | 7.4508 | 0.74508 | 2.23524 |
| 4 | 59 | 10.1695 | 0.01695 | 3.05085 |
| 5 | 52 | 7.7484 | 0.7484 | 2.2392 |
| 6 | 42 | 5.2505 | 0.5250 | 1.5751 |
| 7 | 46 | 6.1348 | 0.6148 | 1.84044 |
| 8 | 38 | 4.4947 | 0.4497 | 1.34841 |
| 9 | 49 | 6.0829 | 0.6829 | 2.06787 |
| 10 | 57 | 8.4081 | 0.84081 | 2.82243 |

Tabla 6

CURVA TIPO

UNIFORMIDAD DE DOSIS DE NaF



• ppm (PARTES POR MILLON)
○ mV (MILLIVOLTS)

ANÁLISIS DE RESULTADOS

| CARACTERÍSTICAS | LIMITES | RESULTADOS |
|-------------------------------|---|----------------|
| PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS | COLOR VERDE SABOR LIMÓN ASPECTO AGRADABLE | PASA LA PRUEBA |
| DUREZA | 9 - 12 kg/F | 12.3Kg/F |
| VARIACIÓN DE PESO | 20.9 + 0.3 | 210.178 MG |
| FRIABILIDAD | 0.8 % | PASA LA PRUEBA |

DISCUSIONES

Las tabletas masticables que deseamos obtener, deben de cumplir con ciertas especificaciones farmacopeicas, como son : dureza, uniformidad de contenido, diámetro, espesor, ect. donde el parámetro que se manejó para encontrar la formulación adecuada fue la dureza, por que esta debe de ser de 9-12 Kg./f para que la tableta no se desintegre rápidamente en boca y esté en contacto por más tiempo en ella, además de realizar la revisión bibliográfica para ver las posibles compatibilidades con los excipientes a utilizar.

PREFORMULACION

Una vez conocida la dosis a administrar, en un solo comprimido y además investigado las incompatibilidades que pudieran presentar con los excipientes, se eligieron cada uno de ellos y se determina su concentración dentro de la formulación se llevo a cabo la formulación de las tabletas masticables de NaF.

En la formulación es importante conocer el tamaño de partícula de los excipientes y principio activo ya que es la base principal del mezclado, por lo que se uniformó al tamaño de partícula y está se realizó por dilución ya que el Sorbitol es el excipiente en mayor cantidad y presenta una densidad relativa mayor a la de los demás excipientes

El mezclador empleado fue validado utilizando una mezcla de lactosa con color e ir tomando muestras a diferentes tiempos y llevando a cabo un proceso espectrofotométrico se determinó que el tiempo óptimo es de 12 minutos a un ángulo de 33 grados y a 25 rpm.

El granulado presentó un aspecto visual en propiedades organolépticas: color, olor, y aspecto satisfactorio.

El tableteado se realizó por compresión directa utilizando una Tableteadora Stokes modelo 900 -152 -1 de 16 punzones, el cual presentó problemas de lubricación, ya que el granulado se pegaba en los punzones y matrices por lo que se le adicionó un 0.1 % más de Estearato de magnesio realizándole pruebas de disgregación a la tableta y que no afectara características físicas. La compresión después de esta adición fue satisfactoria.

El ajuste de presión y peso del comprimido en la tableteadora se realizó pesando en una balanza analítica y durómetro calibrados, 20 tabletes e ir ajustando el equipo.

La determinación de uniformidad de contenido, se realizó potenciométricamente con el electrodo de referencia y el electrodo específico de Flúor,. Este método fue realizado basándose en el de la USP (Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica) realizándole modificaciones tanto en la realización de la curva tipo y lecturas a las muestras analizadas. Estos ajustes se realizaron ya que el método implementado por la USP no ajustaba a las concentraciones de uniformidad de contenido de las tabletas masticables de Fluoruro de Sodio

CONCLUSIONES

C O N C L U S I O N E S

Las tabletas masticables que se obtuvieron en la formulación cumplen con las especificaciones farmacopeicas en cuanto a características físicas por lo que indica que la formulación es correcta

Una de las características importantes de estas tabletas masticables es que deben permanecer en contacto con los dientes, por un tiempo mínimo de 5 minutos ya que podría considerarse óptimo para que exista el intercambio iónico de flúor con los iones Hidróxido (OH) de la "HIDROXIAPATITA", haciendo el esmalte de los dientes más resistente a la disolución por los ácidos producidos por el *Streptococcus mutans*.

Es importante que se le estudie y realice la validación de esta formulación y determinación potenciométrica de NaF , para la obtención de tabletas masticables de fluoruro de sodio estables, confiables para así colaborar con el mejoramiento de la Salud Bucal

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA.

1. Burnet W. MANUAL DE MICROBIOLOGÍA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS DE LA BOCA, Ed. Limusa, México (1988).
2. Britis Pharmacopeia Vol. 1 Har Majesty Stationary Office London.
3. Chavolla E. Anteproyecto de una Planta para Obtener Sorbitol Industrial. Universidad Nacional De Ciencias Químicas (1965).
4. Consejo de Editores, DICCIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS, 36a Edición PLM México (1990)
5. Contreras R. FLUORINACIONES DE SAL Y AGUA, Prácticas Odontológicas 8 (9) 92 (1987)
6. Diamund Moses . ANATOMÍA DENTAL 2a Edición, Editorial Americana México (1989)
7. E. Merck F. Sorbitol Merck and its Application . Editorial Federal República of Germany.
8. Fishleder R. AVANCES RECIENTES SOBRE EL CONOCIMIENTO DEL PROCESO CARIOSO Y EL PAPEL DE LOS FLUORUROS EN EL MEDIO MICROBIOLÓGICO ORAL Asociación Dental Mexicana. XLII(5): 117-120. 1985
9. Goodman L. Gilman A. LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA 8a Edición. Editorial Panamericana (1991).
10. Gomez de Tana. SIMON AND SCHUSTER'S INTERNATIONAL DICTIONARY ENGLISH/ SPANISH, SPANISH/ ENGLISH. 1a Edición. Ed. Congress Catoly Card Number 71-180718 Miami Florida.
11. Guía Profesional de Medicamentos. MANUAL DE CONSULTA PARA MÉDICOS ODONTOLÓGICOS FARMACÉUTICOS Y QUIENES PRESCRIBAN ADMINISTRAN O TOMAN MEDICAMENTOS. Editorial Mediacal Moderna. México (1968).
12. Hellman J. FARMACOTECNIA TEORÍA Y PRACTICA (VOL VI) Editorial CECSA México (1981).
13. Hernandez A. Estudio Técnico-Económico para la construcción de una Planta para la Fabricación de Manitol y Sorbitol a partir de la Sacarosa . Universidad Autónoma de México Facultad de Química (1967).
14. Heraso A. FLUORUROS . Editorial Monserrate. Bogota Colombia (1988).
15. Lieberman Lachman S. PHARMACEUTICAL DOSAGE FORM TABLETS VOLUMEN 1 Editorial revised and expanded EUA (1989)

16. Mantindale THE EXTRA PHARMACOPEIA .Twenty Seventh Edition, Editorial The Pharmaceutical Press. England (1977).
- 17 Myrray J. USO CORRECTO DE FLUORUROS EN SALUD PUBLICA. Organización Mundial de la Salud.
- 18 Pagannon M. EFECTO OF HIGH PRESURE ON THE COMPRESSIBILITIES OF NaI LiF, NaF, The Journal of Chemical Physics 43:7-1965.
19. Parrot I. PHARMACEUTICAL TECNOLOGY FUNDAMENTAL PHARMACEUTICS,Edit. Burges. Mineapolis U.A.S. (1970).
20. Proyecto de Norma Oficial Mexicana.NOM-013-SSA-1994 PARA LA PREVENCION Y CONTROL DE ENFERMEDADES BUCALES Noviembre 1994.
- 21.Remington PHARMACEUTICAL SCIENCE. Boad Chairman.(1975).
- 22 .Sanchez P. FLUCTUACIONES MUNDIALES EN LA FRECUENCIA DE CARIES DENTAL. Prácticas Odontológicas 10(2):18 (1989).
23. Secretaria de Salud FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS. 5a. Edición. México (1988).
- 24 Silverstone L. CARIES DENTAL. Editorial Manual Moderno. México (1985).
25. The United States Pharmacopeia XXI (1984)
26. The National Formulary XVI Edition. Marck Printing Company Easton E.E.U (1984).
- 27.Windholz M. THE INDEX AND ENCYCLOPEDIA OF CHEMICALS AND DRUG. 9a Edicion Merck. Edition Merck and Co Inc U.S.A (1976).
- 28 Willian A MICROBIOLOGIA ODONTOLOGICA 4 Edición. Editorial Interamericana México (1986).
- 29 Vademecum PHARMACEUTICO 2a Edición Editorial Rezza Editores. México (1993).

GLOSARIO

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GLOSARIO

Apatita. Familia de minerales de forma cristalina que tienen por fórmula general $Ca_{10}(PO_4)_6 X$ donde X puede representar iones hidroxilo, carbonato, fluoruro, oxígeno o sulfato.

Arritmia cardíaca. Término que se emplea principalmente para designar las alteraciones del ritmo cardíaco con respecto a su frecuencia, regularidad e igualdad de las contracciones.

Caquexia fluorica. Enfermedad crónica del ganado que se halla próximo a fábricas que despiden flúor, caracterizado por fragilidad de los huesos y parálisis.

Desmineralización. Pérdida o disminución de constituyentes minerales de un tejido. En la caries dental, tal pérdida o disminución se ejerce sobre los iones de calcio y fosfato de hidroxiapatita.

Estroma. Nombre dado a la histología a la trama de un tejido, está formado en general de tejido conjuntivo cuyas mallas sostienen las células y las formaciones celulares.

Fluorapatita. Forma de hidroxiapatita en la que algunos iones han sido sustituidos por los de fluoruro.

Fluorosis. Término general para indicar la toxicología crónica del fluoruro que produce mal formación en los tejidos mineralizados, los dientes y los huesos. La fluorosis esquelética designa aquellos casos en los que el hueso en general contiene un nivel de fluoruro anormalmente elevado. La fluorosis esquelética mutilante se observa en el ganado alimentado con fosfatos como suplemento de su dieta o con forraje contaminado con fluoruro y se manifiesta que en los huesos se reducen a estructuras frágiles.

Hidroxiapatita. Forma de apatita cuya fórmula general es $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$: Principal componente mineral de los dientes, huesos y sarro.

Hipocalcemia. Deficiencia de calcio en la sangre

Hiperreflexia. Exageración de los reflejos

Remineralización. Deposición de sales minerales en una zona o tejido de donde habían sido eliminadas. En el esmalte y la dentina, este nuevo mineral, pero puede incluir otras sustancias, tales como material orgánico.

Placa dental. Estructura tenaz formada sobre las superficies de los dientes que contienen gran número de microorganismos estrechamente agrupados y rodeados de componentes salivares así como de materiales extracelulares de origen bacteriano.

Paraestesia. Sensación anormal, rara, alucinatoria, táctil, térmica de los sentidos de la sensibilidad general

Shock. Choque en general, cualquier depresión vital súbita y grave debida a un traumatismo, emoción o impresión sobre el sistema nervioso, caracterizado principalmente por insuficiencia de la circulación periférica, descenso de la presión sanguínea, pulso rápido y débil, respiración superficial, inquietud, ansiedad y a veces inconsciencia.