



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**DESARROLLO DE UN SISTEMA COMPRESIBLE
DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE
DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA A BASE DE
LÁTEX DE CHICOZAPOTE PARA EL
TRATAMIENTO DE LA GINGIVITIS**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

PRESENTA:
MONTES DE OCA FRANCO MARISOL

ASESOR:
DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO, 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U.N.A.M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO



**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Desarrollo de un sistema compresible de liberación controlada de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote para el tratamiento de la gingivitis.

Que presenta la pasante: **Marisol Montes de Oca Franco**
Con número de cuenta: 306091245 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 08 de septiembre de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Susana Elisa Mendoza Elvira	
VOCAL	Dr. David Quintanar Guerrero	
SECRETARIO	Q.F.B. Brígida del C. Camacho Enríquez	
1er. SUPLENTE	M.F.C. Beatriz de Jesús Maya Monroy	
2do. SUPLENTE	Dra. Elizabeth Piñón Segundo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/

DEDICATORIAS

A la UNAM y a todos mis profesores por la formación que me dieron, no hay cosa de la que me sienta más orgullosa que pertenecer a la Universidad.

A mi jurado, Dra. Susana Mendoza Elvira, Q.F.B Brígida del C. Camacho Enriquez, M.F.C Beatriz de Jesús Maya Monroy y Dra. Elizabeth Piñón Segundo por sus aportaciones para la mejora de este trabajo.

A mi asesor, el Dr. David Quintanar Guerrero, por ser mi guía y mi brazo derecho durante todo este camino, por su paciencia y su apoyo, pero sobre todo por su amistad y su confianza. Mi más profundo respeto, cariño y admiración hacia usted.

A mis padres, a ti papá, porque a pesar de ser un hombre de pocas palabras siempre has sabido demostrarme tu cariño, por todos los esfuerzos que has hecho para sacarme adelante y por ser mi persona incondicional; a ti mamá, por ser la mujer guerrera y justa que siempre has sido y que me enseñaste a ser, por todos tus sacrificios y por escucharme siempre. Gracias a los dos por su comprensión y amor, porque nunca han dejado de ver por mí y sobre todo por todos los principios y valores que me inculcaron para hacer de mí la mujer que ahora soy, no existen palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mí. Sin ustedes no hubiera llegado tan lejos. Los amo.

A Aydee, por ser mi mejor amiga, por estar al pie del cañón en cada una de las etapas de mi vida, por tus consejos siempre tan atinados, porque nunca me has fallado y por todo el apoyo que me has dado desde que era pequeña. Eres la mujer más fuerte que conozco. Gracias por cuidar de mí, te amo hermana.

A Dany, por mostrarme que siempre se puede lograr más, por creer en mí y alentarme a arriesgarme por las cosas, porque siempre has estado presente en los momentos más importantes de mi vida. Te amo y te admiro enormemente hermano.

A Paloma, por ser mi mejor amiga, mi mancuerna y mi compañera de aventuras. Espero que éste logro te sirva de ejemplo para saber que tú puedes hacer lo mismo y mucho más. Cuenta siempre conmigo prima. Te adoro.

A mis abuelos y tías, por quererme, estar a mi lado incondicionalmente y mostrarme lo importante que es la familia. A mis primos, **Liliana, Mónica y Toño** por ser mis compañeros en la vida durante tantos años, por regalarme los mejores momentos y escucharme siempre que los necesité. Gracias a todos por apoyarme y creer en mí.

A todos mis compañeros y amigos de la universidad, en especial **Angie, Alex, Yuno, Carlos, Roberta, Pau, Oscar y Alan**, por todas las desveladas y preocupaciones que pasamos juntos, pero sobre todo por la amistad que construimos a partir de todo eso. Estoy muy orgullosa de cada uno de ustedes. Los quiero.

A mis amigas de toda la vida, **Nitzia, Karen y Ayko**, por tantos años de amistad y por estar siempre presentes. Es un orgullo verlas alcanzar sus sueños y sus metas, y poder compartir este logro con ustedes. Las quiero.

A Mike, por todo lo que hemos vivido juntos, por estar a mi lado en cada momento de este último año, por ser mi pilar y mi motor, por escucharme, animarme y apoyarme para alcanzar esta meta. Ten por seguro que esto es sólo el principio de un montón de cosas maravillosas que vienen para nosotros. Gracias por ser el guerrero que eres, juntos podemos con todo.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
ABREVIATURAS	10
1. INTRODUCCIÓN	11
2. GENERALIDADES	12
2.1. ENCÍA	12
2.2. GINGIVITIS	14
2.2.1. Características clínicas	15
2.2.2. Etiopatogenia	17
2.2.3. Prevalencia	19
2.2.4. Tratamiento	20
2.3. DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA	23
2.3.1. Propiedades Físicoquímicas	24
2.3.2. Espectro de actividad y mecanismo de acción	26
2.3.3. Dosis	27
2.4. LÁTEX DE CHICOZAPOTE	28
2.4.1. Recolección	29
2.4.2. Composición	30
3. JUSTIFICACIÓN	31
4. HIPÓTESIS	33
5. OBJETIVOS	34
5.1. OBJETIVO GENERAL	34
5.2. OBJETIVOS PARTICULARES	34
6. MATERIALES Y METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	35
6.1. Materiales	35
6.2. Diagrama de flujo de la metodología experimental	36
6.3. Análisis al Látex de Chicozapote	37
6.3.1. Variación del peso del látex en dispersión en función del tiempo hasta su secado	37
6.3.2. Porcentaje de humedad	37
6.3.3. pH	37
6.3.4. Viscosidad	37
6.3.5. Gravedad Específica	37
6.3.6. Tamaño de partícula	38

6.4.	Obtención de la isoterma de adsorción de clorhexidina en látex de chicozapote	38
6.5.	Preparación de los comprimidos de látex de chicozapote y digluconato de clorhexidina	39
6.6.	Obtención de termogramas	40
6.7.	Morfología por MEB	40
6.8.	Estudios de liberación <i>IN VITRO</i>	40
7.	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	41
7.1.	Caracterización fisicoquímica del látex de chicozapote	41
7.2.	Isoterma de adsorción de clorhexidina en látex de chicozapote y elaboración de los comprimidos	43
7.3.	Caracterización de los comprimidos de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote	47
7.3.1.	Morfología	47
7.3.2.	Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)	49
7.4.	Evaluación de la funcionalidad de los comprimidos de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote	51
7.4.1.	Perfil de liberación <i>in vitro</i>	51
8.	CONCLUSIONES	57
9.	PERSPECTIVAS	58
10.	REFERENCIAS	59
11.	ANEXOS	65

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. PARTES DE LA ENCÍA [6].....	12
FIGURA 2. DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD GINGIVAL HASTA LA PERIODONTITIS SEVERA [10].....	14
FIGURA 3. SANGRADO DURANTE EL SONDEO [11].....	15
FIGURA 4. CONTORNEADO QUIRÚRGICO DE LA ENCÍA [34]	21
FIGURA 5. ESTRUCTURA QUÍMICA DEL DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA [41].....	25
FIGURA 6. LOCALIZACIÓN DE LAS CARGAS EN LA ESTRUCTURA QUÍMICA Y SU ORIGEN.....	25
FIGURA 7. CANAL EN LA SUPERFICIE DEL TRONCO DEL ÁRBOL DE CHICOZAPOTE PARA LA RECOLECCIÓN DE LÁTEX [49]	29
FIGURA 8. ESTRUCTURA DEL CIS-1,4-POLIISOPRENO [50]	30
FIGURA 9. ESQUEMA DE UNA PARTÍCULA DE LÁTEX [50].....	31
FIGURA 10. STOMACHER 80	40
FIGURA 11. DISPERSIÓN DE LÁTEX DE CHICOZAPOTE.....	41
FIGURA 12. PROCESO DE ADSORCIÓN DE UNA PARTÍCULA SOBRE UNA SUPERFICIE [54] .	43
FIGURA 13. ISOTERMA DE ADSORCIÓN DE DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA EN LÁTEX DE CHICOZAPOTE.....	44
FIGURA 14. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ISOTERMAS DE ADSORCIÓN	45
FIGURA 15. ISOTERMA DE FREUNDLINCH	46
FIGURA 16. COMPRIMIDOS DE DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA A BASE DE LÁTEX DE CHICOZAPOTE	47
FIGURA 17. MICROGRAFÍAS A 10,000 X DEL LÁTEX SECO (A), DE UN COMPRIMIDO DE DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA A BASE DE LÁTEX DE CHICOZAPOTE (B) Y DEL LÁTEX CON DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA EN DISPERSIÓN (SISTEMA 11, TABLA 13) (C)	48
FIGURA 18. TERMOGRAMA OBTENIDO POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) DEL DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA.....	49
FIGURA 19. TERMOGRAMAS OBTENIDOS POR CALORIMETRÍA DIFERENCIAL DE BARRIDO (DSC) DEL LÁTEX DE CHICOZAPOTE SECO (COLOR VERDE) Y DEL COMPRIMIDO DE	

DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA A BASE DE LÁTEX DE CHICOZAPOTE (COLOR MORADO)	50
FIGURA 20. PERFIL DE LIBERACIÓN DE CLORHEXIDINA A PARTIR DEL SISTEMA COMPRESIBLE A BASE DE LÁTEX DE CHICOZAPOTE. DÓNDE N=3	52
FIGURA 21. MODELO DE PEPPAS	53
FIGURA 22. MODELO DE HIGUCHI.....	54
FIGURA 23. MODELO BIFÁSICO.....	55
FIGURA 24. BARRIDO DE DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA PARA DETERMINAR LA LONGITUD DE ONDA ÓPTIMA	65
FIGURA 25. CURVA DE CALIBRACIÓN DEL DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA	66

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENCÍA SANA Y CON GINGIVITIS [11, 12,13].....	16
TABLA 2. COMPARACIÓN DE SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA GINGIVITIS [35]	23
TABLA 3. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA [41]	25
TABLA 4. CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA DEL ÁRBOL DE CHICOZAPOTE [48].....	28
TABLA 5. REACTIVOS, EQUIPOS Y MATERIALES UTILIZADOS EN LA METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	35
TABLA 6. CANTIDADES UTILIZADAS PARA LA OBTENCIÓN DE LA ISOTERMA DE ADSORCIÓN DE CLORHEXIDINA EN LÁTEX DE CHICOZAPOTE	39
TABLA 7. VARIACIÓN DEL LC EN FUNCIÓN DEL TIEMPO HASTA LLEGAR A UN PESO CONSTANTE.....	41
TABLA 8. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL LÁTEX DE CHICOZAPOTE. N=3	42
TABLA 9. CANTIDADES UTILIZADAS PARA LA ISOTERMA DE ADSORCIÓN DE CLORHEXIDINA EN LÁTEX DE CHICOZAPOTE	44
TABLA 10. VALORES OBTENIDOS PARA LA ISOTERMA DE FREUNDLICH	45
TABLA 11. MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE ACUERDO AL VALOR DEL EXPONENCIAL N DE PEPPAS [66]	53
TABLA 12. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LINEAL AJUSTADA AL MODELO CINÉTICO DE PEPPAS	53
TABLA 13. RESULTADOS DE LA REGRESIÓN LINEAL AJUSTADA AL MODELO CINÉTICO DE HIGUCHI.....	55
TABLA 14. VALORES OBTENIDOS PARA LA CURVA DE CALIBRACIÓN DEL DCH ASÍ COMO LOS PARÁMETROS ESTADÍSTICOS DE LA MISMA.....	66
TABLA 15. DATOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR LA GRAVEDAD ESPECÍFICA DEL LÁTEX.	67
TABLA 16. % DE HUMEDAD DE 3 MUESTRAS DE LÁTEX DE CHICOZAPOTE EN FUNCIÓN DEL TIEMPO	67
TABLA 17. RESULTADOS DEL PERFIL DE LIBERACIÓN IN VITRO	68

ABREVIATURAS

Abs: Absorbancia

ADA: Consejo de Terapia Dental

CH: Clorhexidina

cP: Centipoise

DCH: Digluconato de Clorhexidina

DSC: Calorimetría Diferencial de Barrido

GE: Gravedad Específica

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

K: Constante de Liberación

kV: Kilo Volts

LC: Látex de Chicozapote

mA: Micro Amperes

MEB: Microscopía Electrónica de Barrido

Mt: Cantidad liberada al tiempo *t*

Moo: Cantidad total

n: Exponente de liberación

pf: Punto de fusión

SLS: Sistema de Liberación Sostenida

SLC: Sistema de Liberación Controlada

1. INTRODUCCIÓN

La gingivitis es considerada la forma más común de las enfermedades periodontales, causada principalmente por la presencia de placa bacteriana que genera, a la vez, una respuesta inflamatoria de la mucosa gingival de carácter reversible, sin consecuencias posteriores en los estados iniciales [1]. Se estima que las tasas de prevalencia de esta enfermedad son muy altas, ya que más de las tres cuartas partes de la población la padece; en el caso particular de México alrededor del 80% de las personas padecen dicha enfermedad [2].

La terapia contra la gingivitis apunta primariamente a la disminución del factor etiológico que reduce o elimina la inflamación, principalmente se emplean agentes antimicrobianos en conjunto con una adecuada higiene oral, de este modo se alcanza la mejoría de los tejidos gingivales.

Existen diferentes tipos de agentes antimicrobianos utilizados para el tratamiento de enfermedades gingivales, sin embargo, en la actualidad el digluconato de clorhexidina constituye uno de los más eficaces y de mayor empleo en odontología. Éste es un agente antimicrobiano tópico de amplio espectro que pertenece al grupo de las biguanidas, es activo frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, hongos y facultativos anaerobios y aerobios [3]. Debido a las propiedades relacionadas con su carga eléctrica, la clorhexidina se une a la pared bacteriana, aumenta su permeabilidad, perfora la membrana y/o precipita componentes intracelulares. Muchos agentes catiónicos poseen este mecanismo de acción, sin embargo la ventaja de la clorhexidina sobre los otros componentes es su capacidad para unirse fuertemente a muchos sitios de la cavidad oral. Este agente antimicrobiano se utiliza en diversas formas farmacéuticas como geles y enjuagues bucales, entre otras [4].

El látex de chicozapote representa una alternativa económica e innovadora para la dosificación del digluconato de clorhexidina para el tratamiento de la gingivitis, ya que este producto se utiliza únicamente para la producción de chicles en la industria

alimentaria, mientras que en la industria farmacéutica aún no ha sido explotado para dichos fines.

El presente trabajo se realizó con la finalidad de desarrollar comprimidos de liberación controlada de digluconato de clorhexidina para el tratamiento de la gingivitis a base de látex de chicozapote que fueran eficaces e innovadores en comparación con las formas farmacéuticas ya existentes en el mercado, considerando también que el látex es producido de manera natural por el árbol de Chicozapote de forma periódica, lo que representa una fuente de empleo para los chicleros del país, además de una fuente de materia prima constante.

2. GENERALIDADES

2.1. ENCÍA

La encía es la parte de la mucosa masticatoria que recubre los procesos alveolares y rodea la porción cervical de los dientes. Una de sus funciones principales, es proteger los tejidos subyacentes y el aparato de inserción, compuesto por el ligamento periodontal, cemento y hueso alveolar (Figura 1) [5].

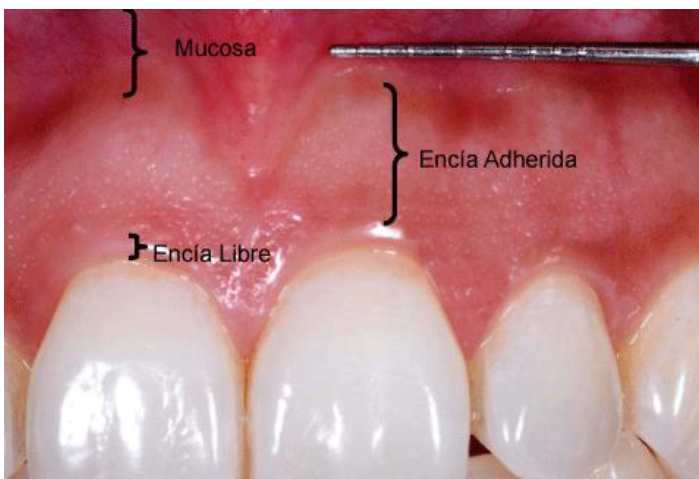


Figura 1. Partes de la encía [6]

La encía es un tejido de protección, blando y queratinizado que rodea al diente a nivel cervical. Ésta se divide en dos partes: en encía libre y en encía adherida o insertada.

La encía libre es de color rosa, tiene una superficie opaca y es firme. Se compone del tejido gingival. En el lado vestibular y lingual de los dientes, la encía libre se extiende desde el margen gingival en sentido apical hasta el surco gingival libre, que está ubicado en un nivel que corresponde al nivel de la unión o

limite cemento-esmalte. Este surco suele ser más acentuado en la zona vestibular de los dientes, con más frecuencia en las regiones incisivas y premolares del maxilar inferior.

Entre la encía libre y la superficie dental se encuentra una hendidura o surco gingival, el cual en pacientes sin problemas periodontales tiene una profundidad de 1-3 mm.

En estado de salud la encía sigue el contorno festoneado de los cuellos de los dientes y de la unión cemento-esmalte, la cual está cubierta por el tejido gingival.

La encía adherida o insertada tiene una consistencia firme, es de color rosa y suele mostrar un punteado delicado que le da el aspecto de una cáscara de naranja, presente en aproximadamente en un 40 % de los adultos. Está firmemente adherida al hueso alveolar y cemento subyacentes por medio de fibras de tejido conectivo y es, por lo tanto, relativamente inmóvil en relación con el tejido subyacente [6].

La encía es resistente a lesiones mecánicas, químicas y térmicas gracias a su consistencia firme relacionada con el aparato de fibras supra-alveolares y a la queratinización del epitelio gingival [7]. La encía clínicamente sana tiene las siguientes características:

- a) Color: Es de color rosa pálido, el color depende de tres factores: el aporte vascular, grosor y grado de queratinización del epitelio. El color varía entre las personas y parece relacionarse con la pigmentación de la piel, además se puede modificar por la presencia de pigmentaciones melánicas y por el flujo sanguíneo a través de los tejidos.
- b) Textura: La encía es rugosa y granulada, presenta una superficie regular con puntillado que da un aspecto de cáscara de naranja; que está dado por la interdigitación del epitelio con el tejido conectivo.

- c) Forma: Depende del contorno y tamaño de los procesos alveolares y de la cresta alveolar, y éstas dependen de la forma y posición de los dientes. La punta de la papila gingival es la parte más incisal u oclusal de la encía.
- d) Consistencia: La encía debe ser firme, resistente y ligada con firmeza a los tejidos duros subyacentes [8].

2.2. GINGIVITIS

Las enfermedades periodontales constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones de los tejidos de protección y soporte de los dientes que son en su gran mayoría de origen bacteriano y de carácter inflamatorio; por el tipo de tejido que afectan pueden ser clasificadas en gingivitis si se limitan al tejido de protección, o periodontitis si están involucrados los tejidos de soporte, los cuales incluyen ligamento periodontal y hueso [9].

La gingivitis es la inflamación de la encía y es considerada la entidad más común de las enfermedades periodontales, causada en un gran número de casos por la presencia de placa bacteriana que genera, a la vez, una respuesta inflamatoria de la mucosa gingival de carácter reversible, sin consecuencias posteriores, a diferencia de la periodontitis donde existe una pérdida irreversible, moderada o avanzada, del tejido y hueso alveolar, como se observa en la Figura 2 [10].

La enfermedad gingival es entonces una patología compleja que se encuentra confinada a la encía, se localiza exclusivamente sobre ésta y no afecta de ningún modo al hueso ni al periodonto.



Figura 2. Desarrollo de la enfermedad gingival hasta la periodontitis severa [10]

2.2.1. Características clínicas

Los signos clínicos de la gingivitis incluyen cambios de color, tamaño y textura de la encía y sangrado durante el sondeo. Este último se refiere al proceso de introducir una sonda periodontal hasta el “fondo” de la bolsa gingival aplicando una fuerza leve y desplazarla con suavidad a lo largo de la superficie (raíz) del diente, como se observa en la Figura 3. Si el retiro de la sonda provoca sangrado, se considera que el sitio examinado está inflamado.



Figura 3. Sangrado durante el sondeo [11]

En muchos de los casos el sangrado al sondeo es un signo más temprano de la inflamación que los cambios de color de la encía. Se debe evaluar la presencia o ausencia de sangrado aun 30-60 segundos después de sondear.

El sangrado al sondeo se relaciona con el estado inflamatorio de los tejidos gingivales.

Los signos clásicos de la inflamación pueden apreciarse simplemente con la inspección visual, lo que facilita el diagnóstico solamente con la exploración del paciente. Para su detección es necesaria la sonda periodontal, que ayuda a estimular el sangrado y a detectar el componente inflamatorio de las bolsas [11].

La gingivitis puede quedar perfectamente establecida a partir del séptimo día de acumulación de placa. Se pueden observar las alteraciones histológicas asociadas desde los 5 días aproximadamente, pero clínicamente no se observan cambios notables, sin embargo, a los 7 u 8 días, se puede observar el desarrollo clínico de la gingivitis. Las alteraciones observadas se deben a la vascularidad aumentada y a la mayor permeabilidad de los vasos sanguíneos [12]. Según la localización de los signos en la encía, la gingivitis va a poder clasificarse como generalizada o localizada, según esté afectando a todos los dientes de la boca o solo altere la encía que rodea a un grupo determinado o a un diente exclusivamente [13]. Es importante destacar que en la gingivitis la placa bacteriana siempre está presente en el inicio,

aunque no obligatoriamente en grandes cantidades, pero siempre va a ser la encargada de iniciar o exacerbar la severidad de la lesión [14].

La comparación de las características clínicas de la encía sana y con gingivitis se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Comparación de las características clínicas de la encía sana y con gingivitis [11, 12,13]

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA GINGIVITIS		
	ENCÍA SANA	ENCÍA CON GINGIVITIS
COLOR	Rosa pálido	Rojo/azul violáceo
TAMAÑO	La encía se adapta a los cuellos de los dientes, hay ausencia de bolsas	Formación de bolsas, crecimiento hacia las coronas, aumento de tamaño
FORMA	Festoneado	Falta de adaptación a los cuellos, pérdida del Festón
CONSISTENCIA	Firme	Blanda
SANGRADO	Ausencia de sangrado al estímulo	Sangrado al estímulo

Éstas son las características clínicas de la enfermedad gingival de manera general, sin embargo existen factores como sexo, edad, hábitos higiénicos, etc., que pueden provocar una clínica menor o más llamativa. En suma, estos factores tienen el potencial para modificar la microbiota de la placa, la presentación clínica, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento [15].

Las características clínicas de la gingivitis, como el enrojecimiento de la encía, tumefacción y el sangrado al sondeo pueden ser reversibles con una adecuada eliminación de la placa bacteriana mediante medidas eficaces de higiene bucal.

2.2.2. Etiopatogenia

Se ha llegado a la conclusión de que todo el proceso gingival tiene lugar como consecuencia del intento de las células de la encía de defenderse de la amenaza que suponen las bacterias de la placa bacteriana. La placa bacteriana es la flora microbiana establecida en la cavidad oral y que normalmente vive en armonía con el organismo [16]. Ésta es una biopelícula que describe a la comunidad microbiana relativamente indefinible asociada a la superficie dentaria.

Por agregación de bacterias en la superficie dental, los microorganismos de la cavidad oral pueden volverse patógenos.

La maduración de la placa bacteriana pasa por cuatro fases:

- Fase 1: Desde unos minutos hasta 2 horas de acumulación de placa se forma un depósito de glicoproteínas salivales en las superficies dentales y otras estructuras duras de la cavidad oral, denominada película adquirida.
- Fase 2: El primer día se desarrollan microorganismos como cocos Gram positivos (*S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. oralis*), bacilos (*A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. naeslundii*) y producción de polisacáridos extra celulares.
- Fase 3: Del segundo al cuarto día ocurre una disminución de streptococos y un aumento de subespecies de *Actinomyces*, bacilos y cocos Gram negativos.
- Fase 4: Después de una semana se desarrollan espiroquetas y bacilos móviles.

Se debe observar que el flujo salival, el líquido crevicular (el cual fluye hacia afuera del surco gingival o de las bolsas periodontales), la descamación epitelial, el desplazamiento mecánico por la masticación y la higiene oral, son factores que

influyen en el desarrollo de las bacterias [17]. Los mecanismos de defensa del huésped son importantes para limitar las cantidades de bacterias en la placa bacteriana y prevenir así daños al endotelio gingival. Una especie bacteriana debe superar varios obstáculos del huésped para colonizar un sitio subgingival. Entre las características encontradas en una encía sana se encuentra un infiltrado de células inflamatorias, predominantemente de neutrófilos asociados al epitelio de unión, y linfocitos en el tejido conectivo subyacente.

Dentro de los mecanismos de defensa que evitan que la encía enferme ante los efectos nocivos de los microorganismos causantes de la enfermedad periodontal se encuentran: el efecto antimicrobiano de los anticuerpos, la función fagocitaria de los neutrófilos y macrófagos, la barrera epitelial intacta, el flujo del fluido crevicular, el efecto perjudicial del complemento sobre los microorganismos y la descamación regular de las células epiteliales de la cavidad oral [18].

La inflamación de las encías, llamada gingivitis, se inicia como consecuencia de las sustancias tóxicas que irritan la encía que son liberadas por la placa bacteriana supragingival y por mediadores de la respuesta inflamatoria del huésped.

Cronológicamente lo primero que ocurre es que una inadecuada técnica de higiene oral permite la acumulación de placa sobre el surco gingival ante lo cual la encía va a responder generando un cuadro de gingivitis. Dentro de los 10 a 20 días de acumulación de placa, se establecen los signos de esta enfermedad en la mayoría de las personas [19]. La enfermedad inicia y se mantiene por factores como la acumulación de placa microbiana en la superficie dentaria adyacente a los tejidos gingivales que pone a las células del epitelio en contacto con productos de desecho, enzimas y componentes superficiales de bacterias colonizantes. Las sustancias microbianas estimulan a las células epiteliales para que produzcan citoquinas pro inflamatorias y otros mediadores químicos de la inflamación, estos inician una respuesta inflamatoria produciendo la inflamación en los tejidos y por lo tanto se genera la gingivitis [20]. En general, se puede decir que el origen de la gingivitis es

bacteriano, ésta se produce como consecuencia de la exposición de los tejidos a la placa bacteriana, lo que desencadena la respuesta inflamatoria que se traduce clínicamente en una gingivitis. Cualquier individuo al que se le prive de toda medida de higiene, acaba desarrollando gingivitis [21].

2.2.3. Prevalencia

La inflamación gingival está considerada como la segunda causa de morbilidad bucal en el ámbito internacional [22]. Se estima que las tasas de prevalencia de esta enfermedad son muy altas, ya que más de las tres cuartas partes de la población la padece, o bien presentan un alto riesgo a enfermar por esta causa. En el caso particular de México alrededor del 80% de las personas han padecido dicha enfermedad en algún momento de su vida [23]. Su comportamiento a nivel mundial es variable, haciéndose más evidente y grave en poblaciones adultas y en ancianos, no obstante puede ser observada desde edades tempranas. En cuanto a su frecuencia, estudios previos reportan tasas de prevalencia por gingivitis sumamente variables, que van desde 40 hasta 99 casos por cada 100 sujetos examinados [24]. Este comportamiento se debe a su condición multifactorial, ya que de acuerdo con el tiempo y grado de exposición a los diferentes factores de riesgo, hacen que su frecuencia sea mayor o menor a la esperada, e indica un nuevo potencial para la visión extensa sobre los mecanismos de causalidad de la enfermedad gingival [25].

De acuerdo con la prevalencia de inflamación de la mucosa gingival observada en la población Mexicana, se muestra que es una enfermedad que al igual que en muchos países no ha podido ser controlada y que su manifestación se da en amplios sectores de la población [26]. La gingivitis puede detectarse en un 50% de los individuos mayores de 19 años, la presentan el 54% de los individuos entre 19 y 44 años, el 44% de los sujetos entre 45 y 64 años, y el 36% de las personas mayores a 65 años. Solo el 15% de la población de más de 19 años no presenta ningún tipo de alteración gingival, lo cual pone de manifiesto la trascendencia del problema ante el que nos hallamos [27].

El interés por las enfermedades gingivales se basa no tanto en su gravedad, sino en su enorme prevalencia entre la población [28]. Los cuadros de inflamación gingival se detectan con elevada frecuencia entre la gente, se establece que es visible en un rango del 20-80 %, variando según la edad, sexo y raza [29].

2.2.4. Tratamiento

Las enfermedades gingivales son una de las principales formas de los procesos que nos vamos a encontrar en el periodonto y su elevada prevalencia hace necesario el desarrollo de una adecuada estrategia de tratamiento para poder limitar su trascendencia [30].

Las enfermedades gingivales son condiciones reversibles que desaparecen una vez que se elimina la causa. Cabe deducir que, si el principal factor etiológico de todos estos cuadros es la presencia de placa bacteriana, su eliminación mecánica será la base del tratamiento que debe seguir el paciente [31].

En general, el objetivo del tratamiento es eliminar la placa bacteriana y crear las condiciones para que el paciente pueda mantenerse libre de ella en forma permanente. Una vez realizado el diagnóstico y el pronóstico, se confecciona el plan de tratamiento con una visión en conjunto y no solo en función de las piezas dentarias en forma individual [32]. Ciertos factores locales y generales pueden exacerbar y modificar la respuesta del paciente a la presencia de la placa, y la enfermedad gingival ser el resultado de ambas circunstancias, por lo que se hace además necesario el control de los factores concomitantes para la resolución de la gingivitis.

Sin duda alguna, la higiene oral constituye la base del tratamiento para erradicar la enfermedad. Por lo tanto, las medidas más simples para prevenir y controlar estas enfermedades son el cepillado diario, al menos dos veces al día junto con el uso de una crema dental, el uso de hilo dental o cepillos interdentales para la limpieza entre los dientes y finalmente el uso de un enjuague bucal con agente antibacteriano

preferentemente [33]. El control de la placa es imprescindible no solo para el tratamiento sino para el mantenimiento a largo plazo de los resultados del mismo, sin embargo, cuando existe una gingivitis establecida la higiene oral no es suficiente para erradicarla y se debe de hacer uso de un tratamiento farmacológico para su erradicación.

En el caso de la gingivitis avanzada, la eliminación de la placa también ha demostrado ser insuficiente en la resolución del cuadro, por lo que se hace un recontorneado quirúrgico de la encía (Figura 4) [34].

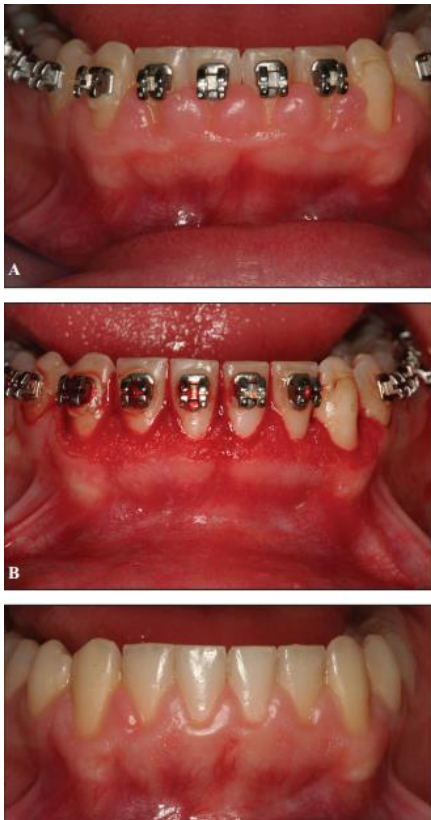


Figura 4. Contorneado quirúrgico de la encía [34]

2.2.4.1. Tratamiento Farmacológico

Como se mencionó anteriormente, la gingivitis es una enfermedad de carácter reversible, la terapia apunta primariamente a la disminución del factor etiológico que causa la inflamación, es decir, a la disminución de la placa bacteriana, por implementación de una adecuada higiene oral, sin embargo, en muchos casos ésta no es suficiente para disminuir las bacterias de la placa y se debe de hacer uso de agentes antimicrobianos que pueden potenciar el tratamiento, de este modo se alcanza indudablemente la mejoría de los tejidos gingivales.

Los componentes inflamatorios de la gingivitis inducida por placa bacteriana son manejados en forma efectiva por la mayoría de los pacientes con un programa de control de placa bacteriana en conjunto con el tratamiento farmacológico adecuado.

El uso de agentes tópicos antibacterianos disminuye la placa bacteriana y está comprobado que son altamente beneficiosos para la prevención y tratamiento de la gingivitis. La terapéutica antimicrobiana es importante para eliminar las bacterias a las cuales no se puede llegar por medios instrumentales. La administración sistémica de antimicrobianos tiene algunos inconvenientes; para obtener una concentración efectiva del fármaco antimicrobiano en la encía después de la administración sistémica, se requiere de varias tomas durante un lapso de tiempo prolongado. Algunos trabajos de investigación han demostrado que la administración sistémica de algunos antimicrobianos puede alcanzar concentraciones terapéuticas en el sitio de infección, sin embargo, estas concentraciones son mantenidas por un corto periodo después de una dosis única y la dosis empleada es capaz de producir efectos sistémicos indeseables. Además cuando se emplean antibióticos de amplio espectro existe un alto riesgo de inducir resistencia bacteriana y se puede afectar la flora bacteriana normal [35]. Con la administración local de antimicrobianos para el tratamiento gingival se pueden alcanzar concentraciones más elevadas que las alcanzadas por vía sistémica empleando dosis menores, lo cual puede reducir la absorción sistémica y disminuir el riesgo de efectos adversos.

Los microorganismos patógenos son susceptibles ante una gran variedad de antisépticos y antimicrobianos. Los métodos comúnmente empleados para administrar y/o transportar antimicrobianos dentro de la encía son: enjuagues, administración sistémica, y aplicación local usando dispositivos de liberación controlada y sostenida. El éxito de los sistemas de liberación de fármacos diseñados para el tratamiento de las enfermedades gingivales depende de su habilidad para liberar los agentes antimicrobianos hacia la encía, alcanzando dentro de ella concentraciones terapéuticas. Las técnicas comúnmente usadas para administrar fármacos antimicrobianos que pretenden cumplir con lo anteriormente expuesto son comparadas en la Tabla 2 [36].

Tabla 2. Comparación de sistemas de liberación de fármacos para el tratamiento de la gingivitis [35]

	ENJUAGUES BUCALES	IRRIGACIÓN SUBGINGIVAL	SISTEMA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA	SISTEMA DE LIBERACIÓN CONTROLADA
ALCANCE DEL SITIO DE ACCIÓN	POBRE	BUENO	BUENO	BUENO
CONCENTRACIÓN DE FÁRMACO ADECUADA	BUENO	BUENO	REGULAR	BUENO
DURACIÓN ADECUADA DE LA TERAPIA	POBRE	POBRE	REGULAR	BUENO

En cuanto a los fármacos, un número de agentes orales de enjuague y de sistemas de liberación controlada han sido probados en estudios clínicos. Sin embargo, para ser aceptados por la ADA, Consejo de Terapia Dental, como un agente efectivo para el tratamiento de la gingivitis, el producto debe disminuir la placa y demostrar una reducción significativa de la inflamación gingival al menos por un período de seis meses. El agente debe ser seguro y no inducir efectos colaterales adversos. Solo algunos fármacos han sido aceptados por la ADA para el control de la gingivitis, estos son: salicilato de metil timol, triclosán y digluconato de Clorhexidina [37].

2.3. DIGLUCONATO DE CLORHEXIDINA

Existen diferentes tipos de agentes antimicrobianos utilizados para el tratamiento de enfermedades gingivales, sin embargo, en la actualidad el digluconato de clorhexidina constituye uno de los más eficaces y de mayor empleo en odontología debido a su capacidad de unirse fuertemente a muchos sitios de la cavidad oral. Es una bisbiguadina catiónica de alta sustantividad; entendiendo por sustantividad a la habilidad de un agente para unirse a las superficies tisulares y liberar a través

del tiempo, en dosis adecuadas, su principal ingrediente activo. Su uso en odontología, inicialmente, fue para la desinfección de la boca y en endodoncia. La inhibición de la placa por la clorhexidina fue primero investigada en 1963, pero el estudio definitivo fue realizado por Loe y Schiot [38], este estudio demostró que un enjuague de 60 segundos, dos veces al día, con 10 mL de una solución de digluconato de clorhexidina al 0.2 % (una dosis de 20 mg), en ausencia del cepillado dental normal, inhibía la neoformación de placa bacteriana y el desarrollo de gingivitis. Tantos estudios siguieron que el digluconato de clorhexidina es hoy uno de los compuestos más investigados en odontología.

En 1985 la Asociación Dental Americana y la Junta de Terapéutica Dental aprobaron agentes quimioterapéuticos para el control de la gingivitis y de la placa supragingival. Solamente dos antimicrobianos fueron aceptados: el Listerine® compuesto por fenol y aceites esenciales de eucalipto, en un vehículo hidroalcohólico, y el digluconato de clorhexidina [39]. Hasta ahora el digluconato de clorhexidina es el más estudiado y eficaz para inhibir la placa bacteriana y erradicar y prevenir la gingivitis. Se puede decir que representa lo más cercano que la investigación ha llegado a identificar como sustancia química que pueda usarse como sustituto más que como complemento de la higiene bucal por medios mecánicos (cepillado) [40].

2.3.1. Propiedades Fisicoquímicas

El digluconato de clorhexidina es una biguanida con una estructura molecular bicatiónica, compuesta por dos anillos cloro fenílicos y dos grupos de biguanida conectados por un anillo central de hexametileno, unida a un grupo digluconato (Figura 5). Este compuesto es una base fuerte y bicatiónica a un pH mayor de 3.5, con dos cargas positivas a cada extremo del puente hexametileno (Figura 6). Es la naturaleza bicatiónica de la clorhexidina la que le hace extremadamente interactiva con los aniones, lo cual es relevante para su eficacia y seguridad [41].

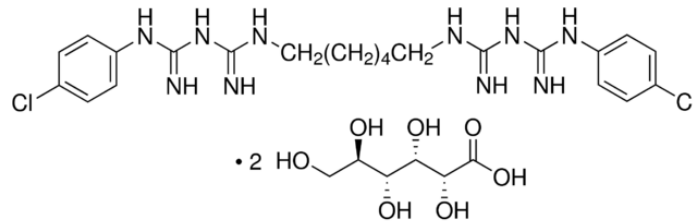


Figura 5. Estructura química del digluconato de clorhexidina [41]

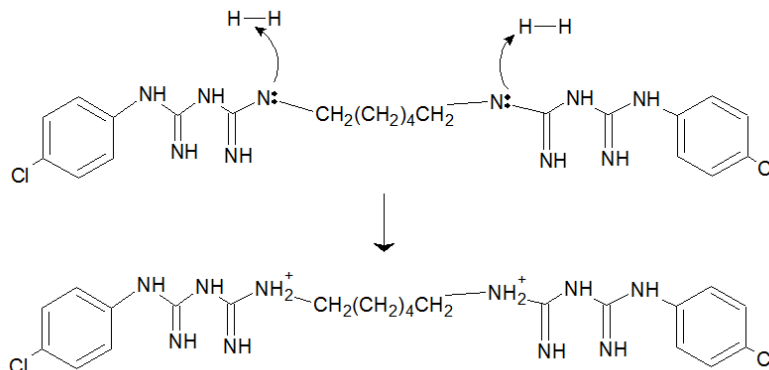


Figura 6. Localización de las cargas en la estructura química y su origen

Sus características fisicoquímicas se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del digluconato de Clorhexidina [41]

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS	
FORMA	Líquida
COLOR	Incoloro
DENSIDAD	1.6 g/mL a 25 °C
pH	5.5
*PUNTO DE FUSION	132-136 °C
SOLUBILIDAD	Altamente soluble en agua (98 % a 25°C)

**NOTA: Se considera el punto de fusión de la clorhexidina debido a que para la obtención del termograma, que se menciona más adelante, el digluconato de clorhexidina se pone a secar en una caja Petri, quedando únicamente clorhexidina hidratada que es la que se somete a DSC.*

2.3.2. Espectro de actividad y mecanismo de acción

Tiene una amplia acción antimicrobiana sobre una vasta gama de bacterias Gram positivas y negativas. También es eficaz frente a hongos y levaduras, incluidas las cándidas y contra algunos virus. Los siguientes microorganismos muestran una alta susceptibilidad ante este fármaco: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivarius*, *Staphylococcus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y bacterias anaeróbicas. Las cepas de Proteus, Pseudomonas, Klebsiella y coccus Gram negativos muestran una gran susceptibilidad a la clorhexidina [42]. Su mecanismo de acción consiste en desestabilizar y penetrar las membranas de las células bacterianas. La clorhexidina precipita el citoplasma e interfiere con la función de la membrana, inhibiendo la utilización de oxígeno, lo que ocasiona una disminución de ATP y la muerte celular.

En las bacterias Gram negativas, la clorhexidina afecta la membrana exterior permitiendo la liberación de las enzimas periplasmáticas. La membrana interna de estos microorganismos no es destruida, pero si es impedida la absorción de pequeñas moléculas [43]. La clorhexidina es una sustancia antimicrobiana potente, pero esto por sí solo no explica la acción anti placa. Esta tiene la capacidad de unirse fuertemente a las membranas celulares bacterianas debido a las propiedades relacionadas con su carga eléctrica. Las moléculas de clorhexidina cargadas positivamente se unen a la pared celular bacteriana gracias a la carga negativa de ésta, conferida principalmente por los grupos fosfatos en los lipopolisacáridos y a los carboxilos en las proteínas.

En bajas concentraciones esto origina una permeabilidad incrementada con filtración de los componentes intracelulares, ocasiona la perforación de la membrana y lisis del contenido citoplasmático. En concentraciones más altas, la clorhexidina penetra rápidamente la pared celular bacteriana por difusión pasiva y provoca la precipitación de proteínas y ácido nucleico, causando la muerte bacteriana [44].

La ventaja de la clorhexidina sobre los otros componentes es su capacidad para unirse fuertemente a muchos sitios de la cavidad oral. Esta sustantividad es la que permite ejercer su función de manera que se produce un mecanismo de liberación sostenida y mantiene una acción antibacteriana que limita la proliferación bacteriana.

Alcanza su máxima eficacia a un pH neutro o ligeramente ácido. Para aumentar su eficacia se emplean combinaciones de clorhexidina con soluciones alcohólicas [45].

2.3.3. Dosis

El digluconato de clorhexidina se presenta en varias formas farmacéuticas, incluyendo geles, sprays y enjuagues bucales, siendo estos últimos los más utilizados en odontología. En Europa se presentaron por primera vez para usarlos dos veces al día en soluciones acuosas/alcohólicas al 0.2% de clorhexidina. También se presentó un enjuague con clorhexidina al 0.1%. Sin embargo, se plantearon cuestiones sobre la actividad de éste último y en algunos países se ha observado que la eficacia del producto es menor de lo que se podría esperar. Más adelante, en Estados Unidos se fabricó un enjuague al 0.12%, pero para mantener la dosis casi óptima de 20 mg derivados de los 10 mL de los enjuagues al 0.2% se recomendaron enjuagues de 15 mL (dosis de 18 mg). Los estudios revelaron una buena eficacia [46].

Es decir que, para alcanzar el efecto terapéutico se utilizan 15 mL de una solución de digluconato de clorhexidina al 0.12% durante mínimo 30 segundos 2 veces al día, es decir 36 mg al día. Se recomienda no enjuagar con agua inmediatamente después y no ingerir alimentos hasta después de media hora del enjuague.

2.4. LÁTEX DE CHICOZAPOTE

El látex es una sustancia natural producida por diferentes especies de plantas, se forma en células especializadas llamadas células laticíferas o en una serie de vesículas, encontrándose principalmente en las hojas y en la corteza; existen reportadas más de 2000 especies productoras de látex en el mundo que prosperan en las zonas tropicales y subtropicales.

El látex natural fue obtenido a partir de muchas especies hasta el siglo XX. Sin embargo, el árbol de Chicozapote se ha establecido como la principal fuente de hule comercial en nuestro país. Actualmente el 99% de látex natural producido en México es extraído de este árbol [47].

El árbol de chicozapote (*Manilkara zapota*) pertenece a la familia de las sapotáceas y es nativo de la región del sur de México y Centroamérica, de él se obtiene el látex natural que es un polímero gomoso que sirve como materia prima para la fabricación de chicle. Su clasificación científica es resumida en la Tabla 4.

Tabla 4. Clasificación científica del árbol de Chicozapote [48]

REINO	Plantae
FILO	Magnoliophyta
CLASE	Magnoliopsida
ORDEN	Ebenales
FAMILIA	Sapotaceae
GENERO	<i>Manilkara</i>
ESPECIE	<i>M. zapota</i>

Por su escasa producción, México dispone casi exclusivamente de mercado interno. El hule sólido es la principal forma de comercialización y en menor cantidad en forma líquida (látex).

A pesar de que desde 1935 se comenzó a explotar el árbol del chicozapote para producir y exportar chicles, el látex de chicozapote ha sido económicamente importante en los últimos años en nuestro país, principalmente para la región de Quintana Roo, en la cual se ha dado una mayor explotación de este para la fabricación de chicle 100 % natural [48].

2.4.1. Recolección

La recolección del chicle se lleva a cabo entre julio y febrero que es la época de lluvias. Las plantaciones de látex natural emplean trabajadores llamados picadores quienes recolectan el látex de los árboles.

Por las mañanas el picador corta un estrecho canal en el tronco del árbol entre 1.20 y 1.50 m arriba del suelo. El canal se hace en zigzag (Figura 7). Al final del corte se coloca una canaleta de metal en forma de U, la cual llega a un recipiente hondo.



Figura 7. Canal en la superficie del tronco del árbol de chicozapote para la recolección de látex [49]

Por la tarde, los chicleros recogen el kilogramo y medio (aproximadamente) de látex que ha brotado y lo transportan a plantas de procesamiento.

Cabe mencionar que el *Manilkara zapota* no se explota hasta que alcanza los 25 años, y puesto que necesita cicatrizar la escarificación de los cortes antiguos, sólo puede drenarse cada árbol una vez cada dos o tres años.

El hule natural es un material estéril en el árbol pero se contamina por la acción de microorganismos durante la pica. Estos microorganismos que incluyen especies de bacterias y hongos, se multiplican rápidamente bajo las condiciones del

trópico, produciendo grandes cantidades de ácidos y causando el deterioro del látex. Para evitar esto se estabiliza el látex agregando una solución de amoníaco, posteriormente se centrifuga para obtener un látex de hule natural concentrado que

contiene aproximadamente 60% de hule, el cual puede comercializarse directamente. Para preservar este látex se adiciona un conservante secundario como bactericida, el cual puede ser pentaclorofenato, disulfuro de tetrametiluram (TMTD), dimetilditiocarbamato sódico u óxido de zinc [49].

2.4.2. Composición

El látex obtenido del árbol de chicozapote es un nanocompuesto complejo formado por proteínas, fosfolípidos y una mezcla excepcional de trans y cis-poliisopreno, siendo este último el de mayor cantidad en la mezcla (97%).

El látex de chicozapote contiene: 92-94% cis-1,4-poliisopreno lineal (Figura 8), lípidos neutros (2.4%), glicolípidos y fosfolípidos (1%), proteínas (2.2%), carbohidratos (0.4%) y otros compuestos químicos de P, C, N, O, S, Ca, K, Mg, Cu y Fe, ya sea por su papel en la biosíntesis del látex o simplemente porque son absorbidos desde el suelo (0.3%).

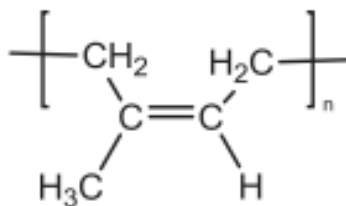


Figura 8. Estructura del cis-1,4-poliisopreno [50]

Su peso molecular promedio esta alrededor de 1×10^5 a 1×10^6 Da. La proporción de moléculas de alto peso molecular se incrementa con la edad del árbol. Sus propiedades únicas a menudo se asignan al gran peso molecular del polímero base, así como a sus singularidades químicas. Las características plásticas del látex natural son resultado de una configuración geométrica *cis* del 1,4-poliisopreno. El látex contiene alrededor del 45% en peso de nanopartículas de hule, las cuales presentan un amplio rango de diámetro, desde 10-2000 nm, y están rodeadas por

una mezcla compleja de proteínas, lípidos y ácidos grasos de cadena larga, que imparten carga negativa. Entonces en general, el látex es una dispersión coloidal en la que las partículas cargadas negativamente se suspenden en un suero.

Como se observa en la Figura 9, las moléculas hidrofóbicas de hule, están protegidas del medio hidrofílico por una capa compleja de proteínas y lípidos (triglicéridos, esteroides, etc.).

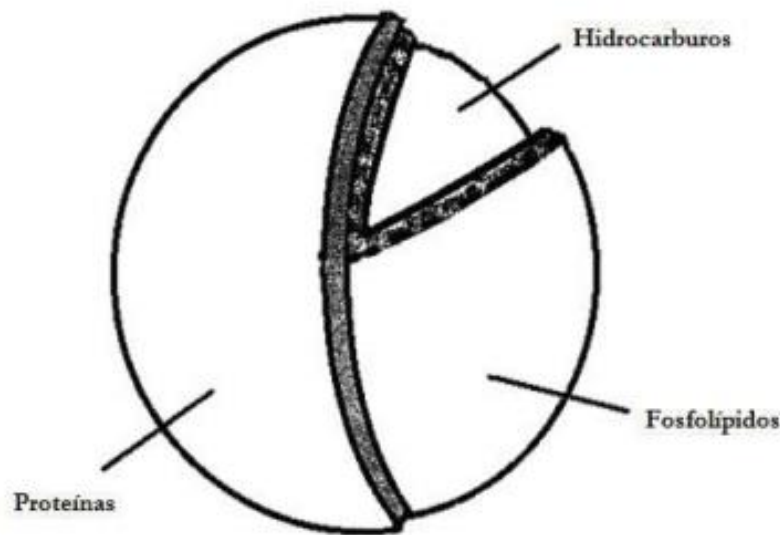


Figura 9. Esquema de una partícula de látex [50]

El látex natural es insoluble en agua, bases o ácidos débiles, y soluble en disolventes orgánicos como benceno, tolueno, gasolina, aceites vegetales, aceites minerales, tetracloruro de carbono, sulfuro de carbono, etanol, etc. Con estos se vencen las fuerzas intermoleculares entre las cadenas poliméricas [50].

3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad la gingivitis es considerada la forma más común de las enfermedades periodontales y es causada principalmente por la presencia de placa bacteriana que genera una respuesta inflamatoria de la mucosa gingival de carácter

reversible. Se estima que las tasas de prevalencia de esta enfermedad son muy altas, en México más de las tres cuartas partes de la población la padece [23].

La terapia contra la gingivitis apunta a la disminución de la placa bacteriana, por implementación de una adecuada higiene oral, sin embargo, en muchos casos ésta no es suficiente para disminuir las bacterias de la placa y se debe de hacer uso de agentes antimicrobianos que pueden potenciar el tratamiento, de este modo se alcanza indudablemente la mejoría de los tejidos gingivales.

Para el tratamiento de la gingivitis existen distintos tipos de antimicrobianos, en la actualidad el digluconato de clorhexidina constituye uno de los más eficaces y de mayor empleo en la terapéutica. Este es un agente antimicrobiano tópico de amplio espectro que pertenece al grupo de las biguanidas, es activo frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, hongos y facultativos anaerobios y aerobios.

Hasta ahora el digluconato de clorhexidina es el fármaco más estudiado y eficaz para inhibir la placa bacteriana y erradicar y prevenir la gingivitis. Se puede decir que representa lo más cercano que la investigación ha llegado a identificar como sustancia química que pueda usarse como sustituto más que como complemento de la higiene bucal por medios mecánicos (cepillado). Este agente antimicrobiano se utiliza en formas farmacéuticas como geles y enjuagues bucales.

En el presente trabajo se propone el desarrollo de un sistema compresible de liberación modificada de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote para el tratamiento de la gingivitis, que sea masticable como un chicle y que así permita dar un efecto local y sistémico, con la finalidad de proponer una alternativa innovadora para la dosificación del digluconato de clorhexidina.

4. HIPÓTESIS

Si se desarrolla un sistema compresible de liberación controlada de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote que sea masticable, se caracteriza y comprueba su posible funcionalidad a través de pruebas de liberación *in vitro*, entonces se podrá obtener una alternativa terapéutica innovadora y eficaz.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un sistema compresible y masticable a base de látex de chicozapote como sistema de liberación controlada de digluconato de clorhexidina para el tratamiento de la gingivitis.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Caracterizar el látex de chicozapote por medio de pruebas físicas y químicas con el fin de conocer sus propiedades.
- Determinar la cantidad adsorbida de digluconato de clorhexidina por gramo de látex por medio de la construcción de una isoterma de adsorción para establecer las cantidades de cada componente y poder diseñar los comprimidos.
- Llevar a cabo la preparación de comprimidos de látex de chicozapote con digluconato de clorhexidina por compresión directa para su posterior estudio de liberación.
- Realizar los perfiles de liberación *in vitro* utilizando el aparato Stomacher 80 para determinar el mecanismo de liberación del fármaco.
- Determinar si el comprimido obtenido tiene el potencial para ser utilizado como un medicamento innovador y eficaz para el tratamiento de la gingivitis.

6. MATERIALES Y METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

6.1. Materiales

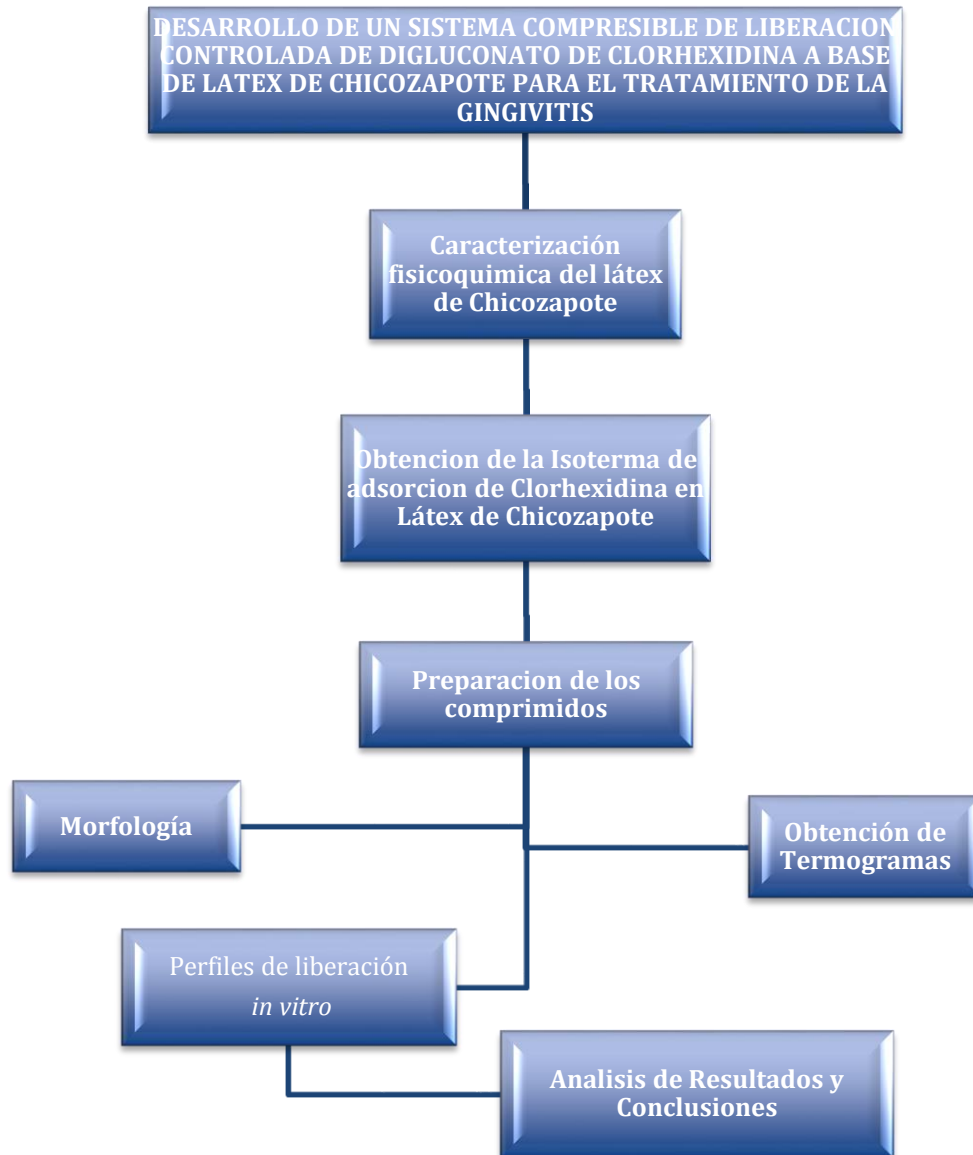
Los materiales utilizados para el presente estudio se describen en la tabla No. 5.

Tabla 5. Reactivos, equipos y materiales utilizados en la metodología experimental

REACTIVOS	EQUIPOS
<ul style="list-style-type: none">• Agua Destilada• Digluconato de clorhexidina 20 % (Sigma Aldrich ®)• Látex de chicozapote (Chicza®)	<ul style="list-style-type: none">• Agitador magnético (Bransted, EUA)• Balanza analítica (Boeco® BBC32, Alemania)• Centrifuga EBA 12, (Bransted, EUA)• Termobalanza MB45 (OHAUS, EUA)• Viscosímetro BROOK-RVDV (Alemania)• Calorímetro DSC Q 10 (TA Instruments, EUA)• Stomacher ® 80 (Lab-Blender, EUA)• Espectrofotómetro UV-VIS (Varian® Cary IE, Australia)• Nanosizer (Coulter N4 Plus, Reino Unido)• Ultrasonicador (Branson 5210, EUA)• Tableteadora (Carver Press Laboratory, EUA)
MATERIALES <ul style="list-style-type: none">• Vasos de precipitado de 50, 100, 250 mL y 1 L• Agitador de vidrio• Tubos de ensaye con tapa• Gradilla• Cajas Petri• Matraces volumétricos de 25 mL• Espátula• Probeta de 100 mL• Tubos eppendorf• Bolsas para stomacher®• Pipetas volumétricas de 0.5, 1, 2, 3, 5 y 10 mL• Tamiz No. 20 y 30	

6.2. Diagrama de flujo de la metodología experimental

El siguiente diagrama de flujo muestra un esquema general de la ejecución de las etapas involucradas en el desarrollo de este trabajo.



6.3. Análisis al Látex de Chicozapote

Se llevó a cabo mediante las siguientes pruebas:

6.3.1. Variación del peso del látex en dispersión en función del tiempo hasta su secado

Se pesaron 3 muestras de aproximadamente 56 g de LC en su forma de dispersión en cajas Petri. Estas se dejaron secar durante varios días hasta llegar a un peso constante. Se registró el peso de las cajas cada día durante 5 días.

6.3.2. Porcentaje de humedad

Para determinar el % de agua contenido en el LC se pesaron y colocaron 500 mg de látex en la charola de aluminio de la termobalanza. Se registró el porcentaje de humedad en función del tiempo, hasta que no se observó ningún cambio en éste.

6.3.3. pH

El pH del LC se midió directamente en la dispersión con el potenciómetro Corning pH-meter 340. Las determinaciones se realizaron por triplicado.

6.3.4. Viscosidad

La viscosidad se determinó utilizando el viscosímetro Brookfield con la aguja No. 1 a 50 rpm (n=3).

6.3.5. Gravedad Específica

Se determinó utilizando un picnómetro de vidrio. Se pesó el picnómetro vacío, el picnómetro con agua y el picnómetro con LC. Se aplicó la siguiente fórmula (n=3):

$$GE = \frac{\text{peso del picnómetro con muestra (g)} - \text{peso del picnómetro vacío(g)}}{\text{peso del picnómetro con agua (g)} - \text{peso del picnómetro vacío(g)}}$$

6.3.6. Tamaño de partícula

El tamaño de partícula promedio del LC se determinó por la técnica de dispersión dinámica de la luz mediante el uso de un contador submicrónico (Nanosizer N4 Plus) de rayos laser a un ángulo de 90° por 180 segundos y a una temperatura de 25 °C. Se diluyeron 50 µL del LC en 25 mL de agua desionizada. Las determinaciones se realizaron por triplicado.

6.4. Obtención de la isoterma de adsorción de clorhexidina en látex de chicozapote

Para obtener la isoterma de adsorción se realizó el siguiente procedimiento:

1. Mezclar los componentes como se indica en la tabla 6.
2. Agitar durante 3 min cada sistema hasta homogenizarlo.
3. Tomar 1.5 mL de cada sistema utilizando una pipeta graduada y colocarlos en un tubo eppendorf.
4. Centrifugar los tubos eppendorf a 17 800 rpm durante 1 hora.
5. Tomar 0.5 mL de cada tubo eppendorf, colocarlos en un matraz aforado de 25 mL y aforar con agua destilada.
6. Tomar 0.5 mL de los matraces anteriores, colocarlos en un matraz aforado de 25 ml y aforar con agua destilada.
7. Obtener la absorbancia de cada uno de los matraces anteriores por medio del espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 232 nm.
8. Realizar los cálculos necesarios para obtener la isoterma de adsorción.

Tabla 6. Cantidades utilizadas para la obtención de la Isotherma de Adsorción de clorhexidina en látex de Chicozapote

TUBO	DCH (mL)	LC (mL)	AFORO (mL)
1	5.5	10	20
2	5	10	20
3	4.5	10	20
4	4	10	20
5	3.5	10	20
6	3	10	20
7	2.5	10	20
8	2.3	10	20
9	2	10	20
10	1	10	20
11	0.7	10	20
12	0.5	10	20

6.5. Preparación de los comprimidos de látex de chicozapote y digluconato de clorhexidina

El procedimiento que se utilizó para preparar los comprimidos de látex de chicozapote y digluconato de clorhexidina se describe a continuación:

1. Preparar el sistema No. 11 como se indica en la tabla No. 6.
2. Realizar los pasos del 2 al 7 del procedimiento para obtener la isoterma de adsorción señalada con anterioridad.
3. Realizar los cálculos necesarios para determinar los mg de digluconato de clorhexidina adsorbida por gramo de látex en el sistema No. 11.
4. Colocar en una charola los 20 mL del sistema No. 11.
5. Dejarlos secar durante 3 días.
6. Pesar 1 g de la masa obtenida en la balanza analítica.
7. Colocarlos en la matriz, previamente lubricada con talco, de la tableteadora Carver-Press®.
8. Comprimir a 0.5 toneladas.
9. Repetir 5 veces el paso 6 al 8.

6.6. Obtención de termogramas

Se obtuvieron los termogramas de los comprimidos, del látex seco y de CH, utilizando el Calorímetro DSC Q 10. Se pesaron 3 mg de cada muestra en celdas de aluminio no herméticas. Las celdas fueron selladas y colocadas en el equipo de calorimetría previamente ajustado y calibrado. Los barridos se llevaron a cabo en un rango de temperatura de -100 a 100 °C, a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, bajo un flujo de nitrógeno de 50 mL/min.

6.7. Morfología por MEB

Las muestras de látex seco, de látex con DCH en dispersión (sistema 11 de la tabla No. 6) y de los comprimidos se observaron bajo microscopia electrónica de barrido para evaluar su morfología. Las muestras se extendieron sobre un cubreobjetos y estos se sometieron a una cámara de vacío durante 3 min a 1.2 kV, 10 mA y 0.15 torr de presión para ser recubiertos con una película de oro de aproximadamente 20 nm de grosor. Se observaron a diferentes campos y se obtuvieron las micrografías.

6.8. Estudios de liberación *IN VITRO*

El procedimiento para realizar los estudios de liberación *in vitro* se llevó a cabo como se describe a continuación:

1. Ajustar el STOMACHER 80 a 40 rpm.
2. Colocar 70 mL de agua destilada en la bolsa del aparato.
3. Colocar el comprimido en la bolsa.
4. Encender el aparato.
5. Tomar 3 mL del contenido de la bolsa a los 0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 min (Reponer el volumen sacado agregando 3 mL de agua destilada en cada toma).
6. Colocarlos en tubos previamente etiquetados.
7. Tomar 1 mL de cada tubo, colocarlo en un matraz aforado de 25 mL y aforar con agua destilada.



Figura 10. STOMACHER 80

8. Realizar por triplicado el paso anterior
9. Obtener la absorbancia de las muestras por medio del espectrofotómetro UV-Vis a una longitud de onda de 232 nm
10. Realizar los cálculos necesarios para determinar la liberación de DCH

7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

7.1. Caracterización fisicoquímica del látex de chicozapote

Las características básicas tales como: pH, tamaño de partícula, % de agua, apariencia, viscosidad, entre otras, proporcionan información acerca del comportamiento y propiedades de LC (Figura 11).



Figura 11. Dispersión de látex de chicozapote

Los resultados de estas pruebas se resumen en la tabla 7 y 8

Tabla 7. Variación del LC en función del tiempo hasta llegar a un peso constante

Charola	peso (g)				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
1	56.006	38.788	34.870	34.576	34.576
2	55.828	38.846	34.905	34.668	34.666
3	55.946	38.259	34.997	34.743	34.743

Tabla 8. Propiedades fisicoquímicas del látex de chicozapote. n=3

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL LÁTEX DE CHICOZAPOTE	
pH	4.11 ± 0.01
Viscosidad (cP)	9.44 ± 0.006
GE	1.05 ± 0.015
Tamaño de partícula (nm)	970 ± 1.155
Densidad (g/mL)	1.05 ± 0.010
% de Humedad	51.42 ± 0.007

El látex contiene alrededor del 45% en peso de nanopartículas de hule, las cuales presentan un amplio rango de diámetro, desde 10-2000 nm, en el caso particular del LC las nanopartículas presentan un diámetro de 970 nm como se observa en la Tabla 8 [51]. Las nanopartículas están rodeadas por una mezcla compleja de proteínas, lípidos y ácidos grasos de cadena larga, que imparten carga negativa, lo que le da al látex propiedades ácidas, por lo que el pH obtenido para el LC (4.11) cumple con dicha condición [52].

En las Tablas 7 y 8 se puede observar que alrededor del 45 % del LC está compuesto por partículas de hule y el resto es el suero en el cual se encuentran suspendidas, representado como % de humedad, tal como indica la literatura que señala que el látex es una dispersión en la que las partículas suspendidas constituyen alrededor del 45 % del látex [53]. Por lo que al secarse se obtiene de chicle (hule) únicamente alrededor del 50 % en peso del 100 % de látex.

Debido a la composición del LC en cuanto al % de humedad y a su densidad (1.052 g/ml), la gravedad específica de éste es muy similar a la del agua y su viscosidad es muy poca (9.44 cP) debido también a las proporciones tan elevadas de agua en su composición (Tabla 8) (Anexo A-3).

7.2. Isotherma de adsorción de clorhexidina en látex de chicozapote y elaboración de los comprimidos

Todos los sólidos tienen la propiedad de adsorber en su superficie moléculas, átomos o iones que se encuentren a su alrededor, como se observa en la Figura 12 [54].

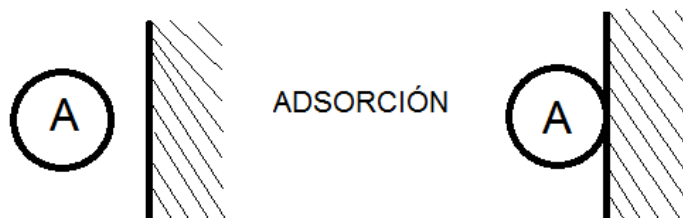


Figura 12. Proceso de adsorción de una partícula sobre una superficie [54]

La adsorción puede estar causada por fuerzas inespecíficas relativamente débiles (fuerzas de Van Der Waals) y en tal caso se denomina adsorción física. Pero también puede deberse a fuerzas de valencia específica más fuertes, en cuyo caso se denomina adsorción química. La adsorción física es rápida y reversible, pudiendo producirse una adsorción de varias capas. Mientras que la adsorción química es específica, puede necesitar una energía de activación y por consiguiente es lenta y no tan fácilmente reversible [55].

La cantidad de material adsorbido en un sistema depende de la temperatura y la concentración de dicho material. Si la temperatura se mantiene constante durante el experimento el grado de adsorción puede estudiarse como función de la concentración y generar así lo que se conoce como isoterma de adsorción [56].

La isoterma de adsorción de clorhexidina en LC se elaboró con la finalidad de conocer la cantidad de clorhexidina adsorbida por gramo de LC, para determinar las proporciones adecuadas de dichos componentes para preparar los comprimidos. Los resultados se resumen en la Tabla 13 y se muestran en la Figura 13.

Tabla 9. Cantidades utilizadas para la isoterma de adsorción de clorhexidina en látex de chicozapote

SISTEMA	CH (mL)	Latex (mL)	Aforo (mL)	ABS (0.5/25, 0.5/25)	CH (mg)	CH Adsorbida (mg)	Látex (g)	Conc. de CH por	
								sistema (mg/mL)	CH Adsorbida (mg)/ Látex (g)
1	5.5	10	20	0.5527	1100	553.59	5.11	55	108.31
2	5	10	20	0.4614	1000	542.06	5.11	50	106.06
3	4.5	10	20	0.3767	900	524.13	5.11	45	102.55
4	4	10	20	0.3762	800	424.70	5.11	40	83.10
5	3.5	10	20	0.2911	700	407.07	5.11	35	79.65
6	3	10	20	0.2427	600	354.00	5.11	30	69.26
7	2.5	10	20	0.2314	500	264.94	5.11	25	51.84
8	2.3	10	20	0.2242	460	232.00	5.11	23	45.39
9	2	10	20	0.2167	400	179.20	5.11	20	35.06
10	1	10	20	0.027	200	163.07	5.11	10	31.90
11	0.7	10	20	0.0238	140	106.13	5.11	7	20.77
12	0.5	10	20	0.0231	100	66.67	5.11	5	13.04

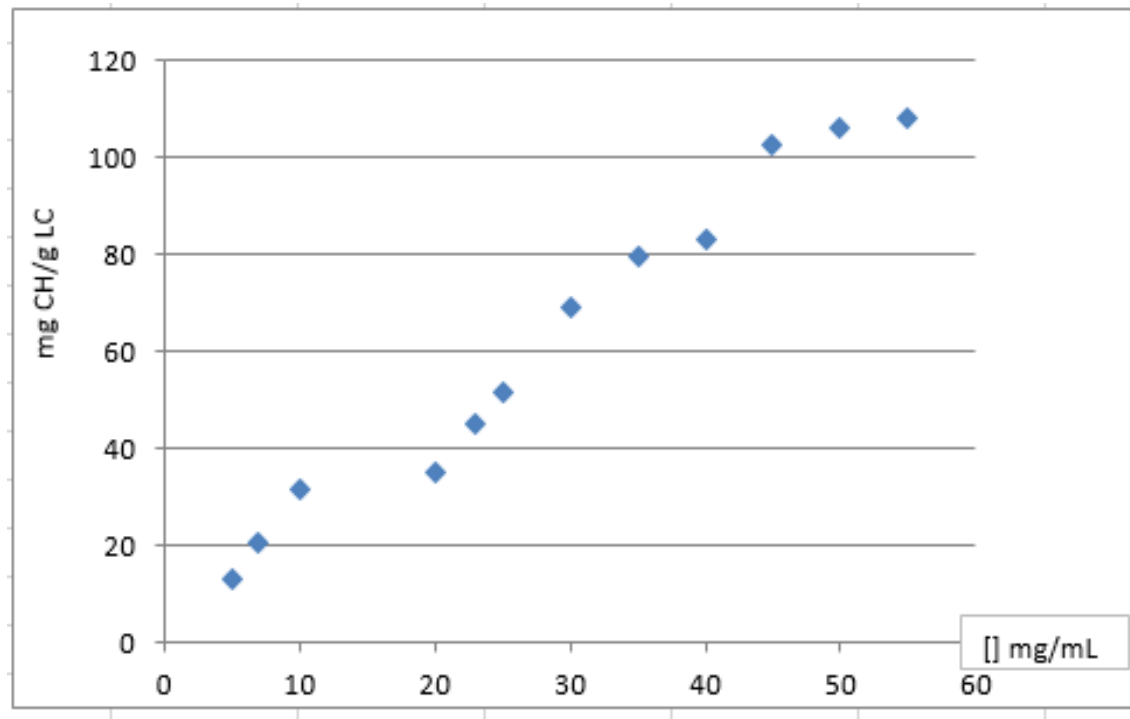


Figura 13. Isotherma de adsorción de digluconato de clorhexidina en látex de chicozapote

La IUPAC reconoce 6 tipos de isothermas de adsorción. En la Figura14 se muestran los esquemas de cada una de ellas.

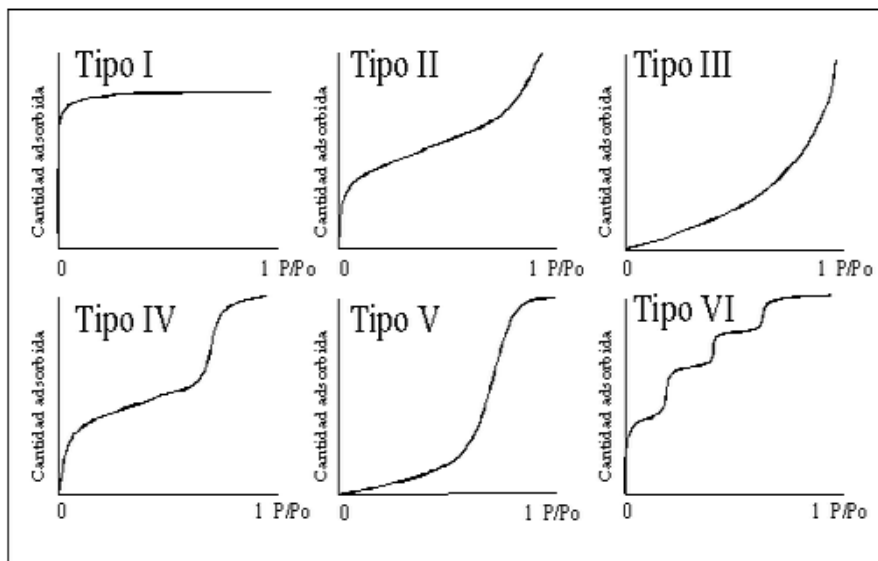


Figura 14. Representación esquemática de los diferentes tipos de isothermas de adsorción

Cada tipo de isoterma de adsorción se adecúa a un modelo matemático que intenta explicar el comportamiento de ésta. Como se puede observar en la Figura 14, la isoterma obtenida de clorhexidina en látex de chicozapote podría ser de tipo IV, que corresponde a la isoterma de Freundlich y que se expresa matemáticamente como:

$$x/m = kc^{1/n}$$

Al adecuar los datos a este modelo se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 10. Valores obtenidos para la isoterma de Freundlich

Log Y	Log C
2.03466856	1.74036269
2.02555162	1.69897000
2.01093566	1.65321251
1.91960102	1.60205999
1.90118578	1.54406804
1.84048249	1.47712125
1.71466499	1.39794001
1.65696018	1.36172784
1.54481191	1.10103000
1.50379068	1.20000000
1.31743650	0.84509804
1.11527759	0.69897000

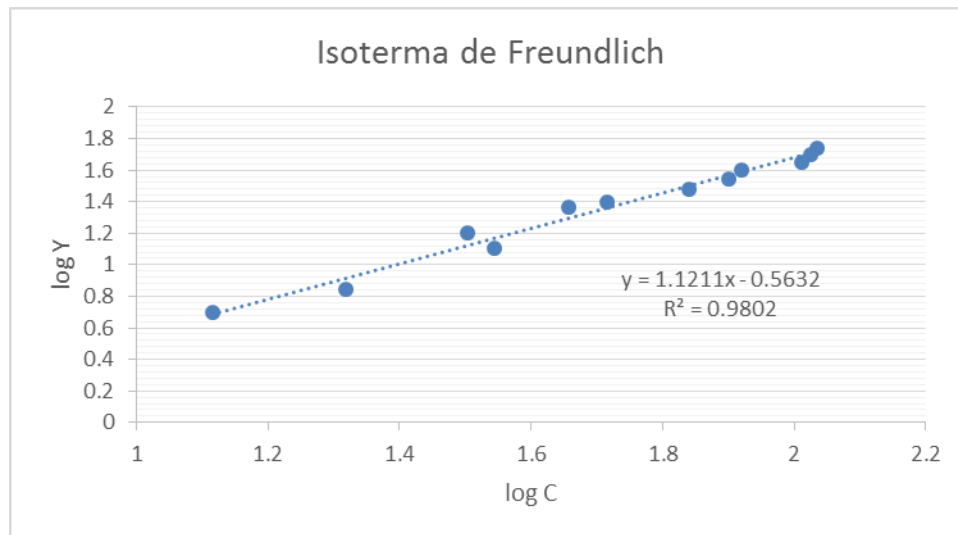


Figura 15. Isoterma de Freundlich

Como se observa en la Figura 15 los datos se adecuan al modelo matemático implementado ($r^2 = 0.9802$) por lo que la isoterma de adsorción de clorhexidina en LC efectivamente es una isoterma de tipo Freundlich. Este tipo de isoterma presenta un incremento de la cantidad adsorbida importante a concentraciones relativas intermedias de adsorbente y ocurre mediante un mecanismo de llenado en multicapas, además es característica de una adsorción de tipo física sobre una superficie porosa, es decir que la clorhexidina se adsorbe a las partículas de látex de una manera rápida y reversible.

Para proceder con la elaboración de los comprimidos masticables tipo chicle, que permitan dar un efecto local, se eligieron las proporciones del sistema No. 11 (señalado con amarillo en la tabla No. 13), debido a que la dosis para alcanzar el efecto terapéutico del digluconato de clorhexidina es de 18 mg 2 veces al día y este sistema es el que más se acercó a dicha cantidad, ya que se adsorben 20 mg de clorhexidina por g de látex. También se tomó en cuenta que el peso de un chicle comercial es de 1 g por pieza, y se consideró dicho peso para elaborar los comprimidos de clorhexidina y látex de chicozapote, por lo que el sistema 11 cumple con ambos requisitos, provee aproximadamente la dosis terapéutica de clorhexidina y el peso de un chicle comercial [57].

Los comprimidos masticables que se obtuvieron por compresión directa se muestran en la Figura 15.



Figura 16. Comprimidos de digluconato de clorhexidina a base de látex de Chicozapote

7.3. Caracterización de los comprimidos de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote

Dentro de las pruebas realizadas a los comprimidos no se eligieron pruebas como dureza, friabilidad o desintegración debido a que dichas pruebas se realizan para evaluar la funcionalidad y calidad total de comprimidos convencionales y los comprimidos obtenidos no son de tipo convencional sino que son comprimidos masticables tipo chicle [58].

7.3.1. Morfología

Estudios de MEB se realizaron sobre muestras de látex seco, látex con la dosis terapéutica de digluconato de clorhexidina en dispersión y sobre los comprimidos, obteniéndose las micrografías mostradas en la Figura 16.

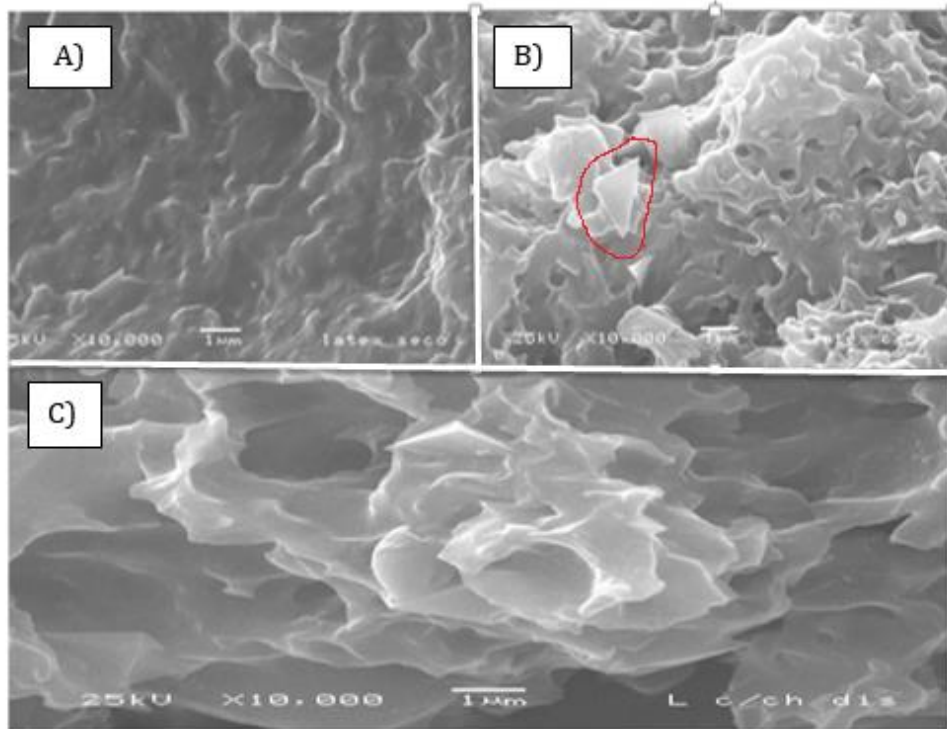


Figura 17. Micrografías a 10,000 x del látex seco (A), de un comprimido de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote (B) y del látex con digluconato de clorhexidina en dispersión (sistema 11, tabla 13) (c)

En la Figura 16 inciso A se observan formaciones con aspecto de superposición de placas, morfología propia del látex, tal como lo han reportado diversos autores [59]. En el inciso B se observan partículas más amorfas y con mayor aglomeración que las partículas del inciso A, este cambio de morfología del látex se debe a la presencia del digluconato de clorhexidina que interacciona con el poliisopreno contenido en éste. Se observa también que la morfología interna de los comprimidos es de tipo porosa y que dentro de ésta hay una estructura que podría ser un cristal laminar de clorhexidina (señalado con color rojo), lo que nos muestra que efectivamente la clorhexidina se adsorbió en la superficie porosa de las partículas del hule tal como se mostró con anterioridad en la isoterma de adsorción. En cuanto al inciso C, se observan partículas amorfas correspondientes a las partículas de látex y de digluconato de clorhexidina, similares a las del inciso B pero menos aglomeradas que éstas debido a que las partículas del inciso C se encuentran en dispersión y no secas y comprimidas como en el inciso B.

7.3.2. Análisis por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)

El análisis por calorimetría diferencial de barrido, además de ser una técnica empleada para caracterizar sustancias, nos indica específicamente la pureza de una muestra y si existen o no interacciones entre los componentes de una mezcla. Se llevaron a cabo estudios calorimétricos para evaluar la interacción entre el LC y el digluconato de clorhexidina en los comprimidos, así como para verificar la identidad del digluconato de clorhexidina. La Figura 17 muestra el termograma obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del digluconato de clorhexidina, en este se puede observar un pico endotérmico característico a 100-120 °C, que corresponde al punto de fusión de la clorhexidina [60]. La variación del punto de fusión respecto al reportado en la literatura (132-136°C) puede deberse a la humedad presente en la muestra, debido a que para la obtención del termograma se tomó una muestra de la solución de digluconato de clorhexidina y se dejó secar en una caja Petri para posteriormente obtener la clorhexidina en estado sólido, por lo que pudieron quedar moléculas de agua en ésta.

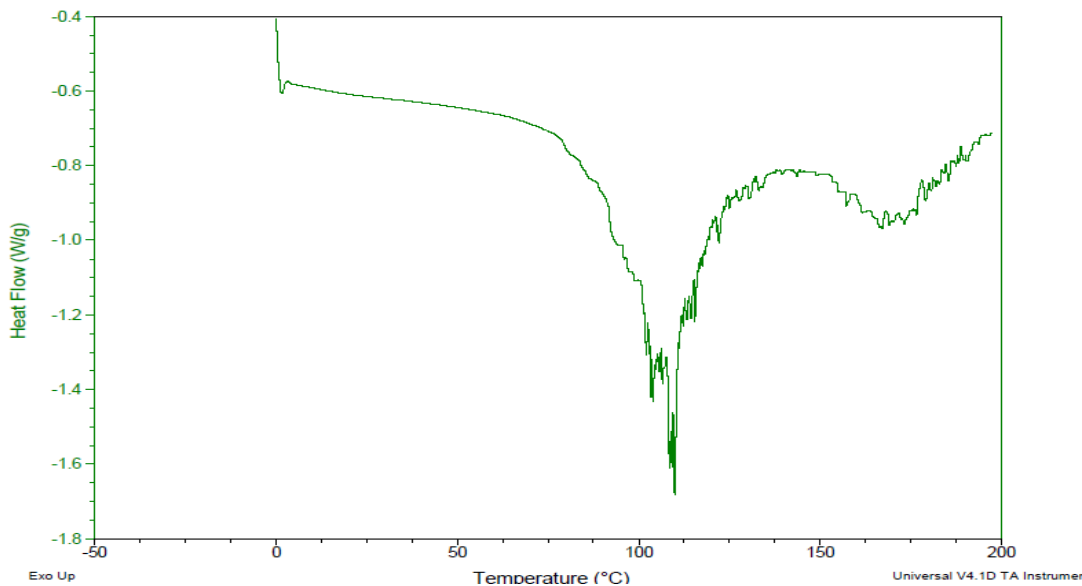


Figura 18. Termograma obtenido por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del digluconato de clorhexidina

La figura 18 muestra los termogramas obtenidos del látex de chicozapote seco y del comprimido de digluconato de clorhexidina a base de LC.

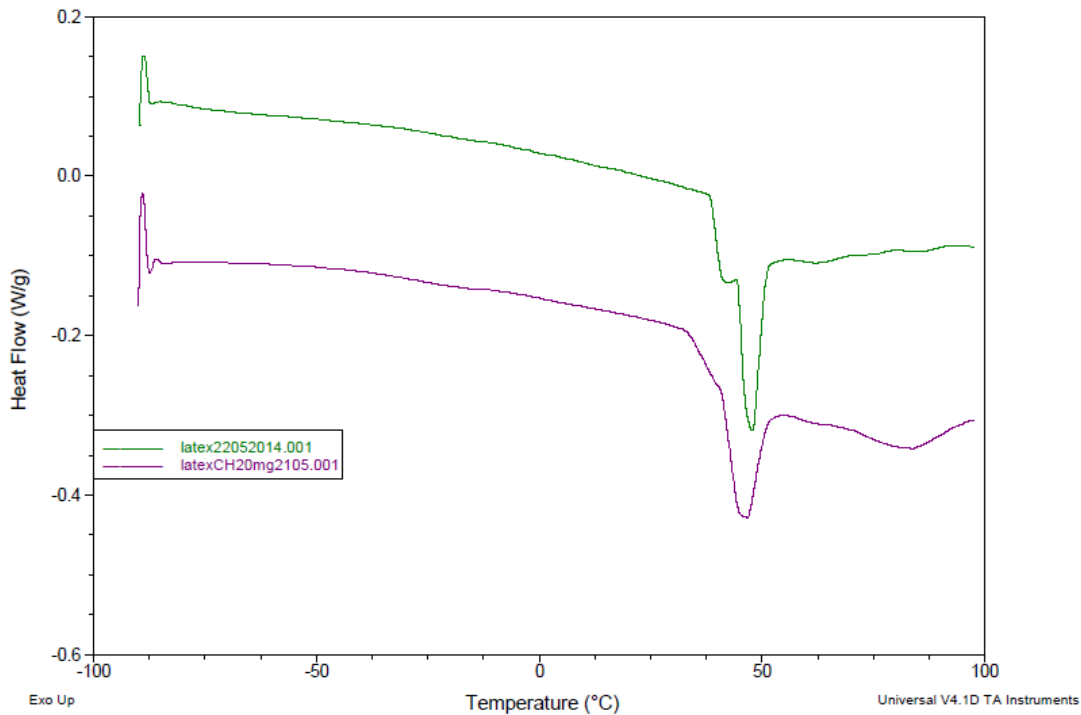


Figura 19. Termogramas obtenidos por calorimetría diferencial de barrido (DSC) del látex de chicozapote seco (color verde) y del comprimido de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote (color morado)

En los termogramas (Figura 18) se pueden observar picos endotérmicos a - 82 y 37-50 ° C, que corresponden a la temperatura de transición vítrea (T_g) y al punto de fusión del cis-1,4-poliisopreno respectivamente, que es el polímero que compone mayoritariamente al LC [61].

Como se puede apreciar en la Figura 19 los picos endotérmicos de la T_g y del punto de fusión del poliisopreno se pueden observar en ambos termogramas, tanto en el LC como en el comprimido con digluconato de clorhexidina, sin embargo se observa un ligero movimiento en el pico del punto de fusión del comprimido en comparación con el mismo evento del látex de chicozapote, lo que nos indica una posible interacción entre las moléculas del látex de chicozapote y el digluconato de clorhexidina, probablemente entre las aminas de cada extremo del puente de hexametileno de la clorhexidina y en diferentes sitios del polímero lineal cis-1,4-poliisopreno contenido en el LC.

7.4. Evaluación de la funcionalidad de los comprimidos de digluconato de clorhexidina a base de látex de chicozapote

Los tratamientos terapéuticos para el cuidado de la salud deben de cumplir con los requisitos y demandas que exigen las normas bajo las cuales se rige el sector farmacéutico [62]. Las pruebas de liberación son una de las pruebas más importantes que nos hablan de manera indirecta sobre la funcionalidad de una forma farmacéutica sólida. Dado que la absorción del fármaco en el organismo y su biodisponibilidad dependen de obtener el fármaco en estado disuelto, y para ello éste necesita ser liberado, las características adecuadas de liberación son una propiedad importante de un comprimido satisfactorio. Aunque la eficacia y la funcionalidad de una forma farmacéutica deben de ser demostradas por medio de estudios *in vivo* y por evaluaciones clínicas, esta prueba *in vitro* proporciona un paso hacia la evaluación de su funcionalidad [63].

7.4.1. Perfil de liberación *in vitro*

Se obtuvo el perfil de liberación *in vitro* de los comprimidos de digluconato de clorhexidina a base de LC, utilizando el STOMACHER® 80 a 40 rpm debido a que se buscó simular los movimientos de la boca al masticar y a que cuando se trata de un chicle se dice que éste es masticado aproximadamente 40 veces por minuto [64]. El volumen del medio fue de 70 mL debido a que así se garantizó que el perfil de liberación se obtuviera bajo condiciones *Sink*, ya que éstas se presentan cuando el volumen del medio es de 5 a 10 veces mayor que el volumen necesario para preparar una solución saturada del fármaco (solubilidad) [65].

El perfil obtenido se describe en la Figura 19 (Anexo A-4). A partir de este gráfico se puede observar que hay una liberación de clorhexidina del comprimido de látex de chicozapote que prácticamente asegura la liberación total del fármaco, siendo esta aproximada a un 99 %, lo cual indica que la clorhexidina estaría totalmente disponible para su disolución y para presentar su efecto terapéutico durante el proceso de masticación del comprimido. Se considera que una masticación de 30 min es la media normal de un chicle por consumidor.

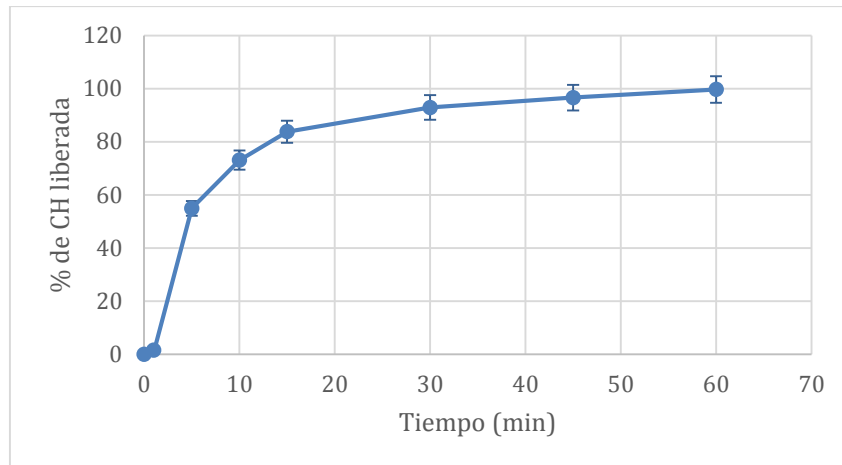


Figura 20. Perfil de liberación de Clorhexidina a partir del sistema compresible a base de látex de Chicozapote. Dónde n=3

7.4.1.1. Mecanismo de liberación

Existen diferentes modelos matemáticos para explicar el mecanismo de liberación de fármacos a partir de diferentes sistemas farmacéuticos. Sin embargo, los modelos más utilizados son el modelo matemático propuesto por Peppas y el de Higuchi para sistemas matriciales, por lo que se intentó adecuar los datos del perfil de liberación obtenido a estos modelos.

El modelo de Peppas intenta explicar el mecanismo de liberación de fármacos para predecir erosión y/o disolución de la matriz, en este modelo semi-empírico la dependencia de la velocidad de liberación con el tiempo se expresa como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^n$$

Donde k es una constante que incorpora características estructurales y geométricas del mecanismo y n es el exponente de liberación que indica, de acuerdo con el valor que tome, cual es el mecanismo de liberación y el tipo de disolución que ocurre. El valor de n es la pendiente de la ecuación en función logarítmica, cuando $n = 0.5$ el mecanismo de la liberación es la difusión fickiana, cuando n está entre 0.5 y 1 existirán dos mecanismos y se dice que el fenómeno de transporte es anómalo,

cuando $n = 1$ se trata de un mecanismo de transporte caso II independiente de cero que corresponde al orden cero (Tabla 10) [66].

Tabla 11. Mecanismos de liberación de acuerdo al valor del exponencial n de Peppas [66]

Valor del exponencial n	Mecanismo de liberación	Vel. en función del tiempo (t)
0.5	Difusión Fickiana	$t^{0.5}$
$0.5 < n < 1$	Difusión anómala	t^{n-1}
1	Transporte Caso II	Orden cero

Al adecuar los datos a este modelo, se obtuvieron los siguientes resultados:

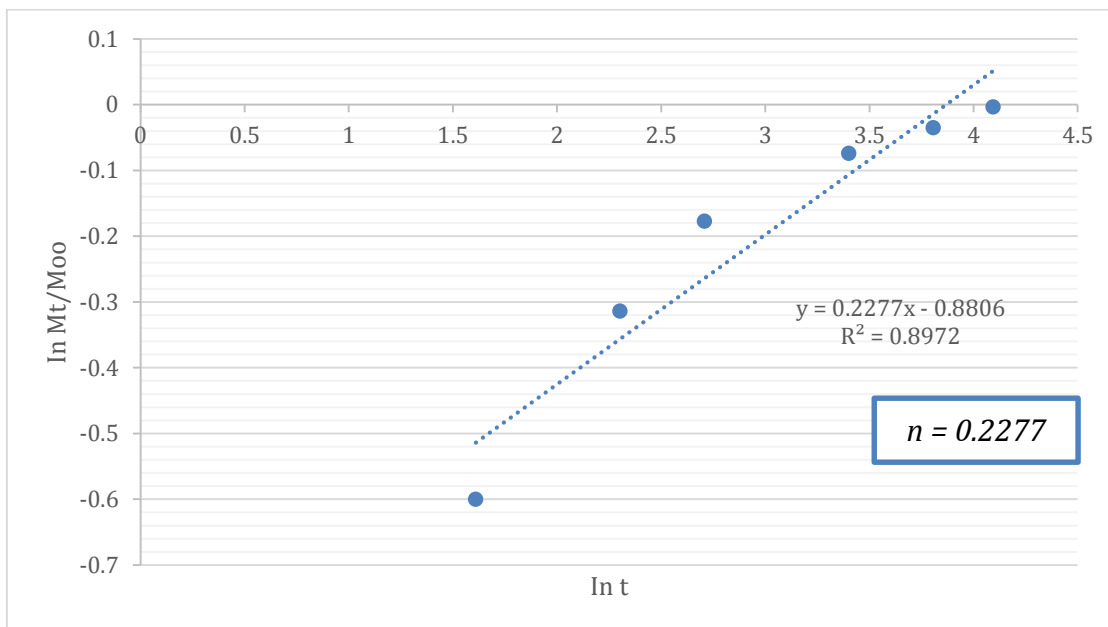


Figura 21. Modelo de Peppas

Tabla 12. Resultados de la regresión lineal ajustada al modelo cinético de Peppas

Parámetros	Valores
r^2	0.8972
$m(n)$	0.2277
b	-0.8806

En cuanto al modelo de Higuchi, éste es el más reportado para describir la velocidad de liberación controlada de un fármaco en un sistema matricial. Si bien esta ecuación fue luego modificada y extendida para diferentes geometrías y características de las matrices, la ecuación del modelo es la siguiente:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K \cdot t^{1/2}$$

Esta ecuación esta propuesta para las matrices inertes o insolubles y establece que la liberación del principio activo es una función de la raíz cuadrada del tiempo y entre los factores que la influncian se incluyen la solubilidad del fármaco, la porosidad y la superficie de la matriz inerte [67].

Al aplicar dicha ecuación a los datos obtenidos para el perfil de liberación se obtuvieron los siguientes resultados:

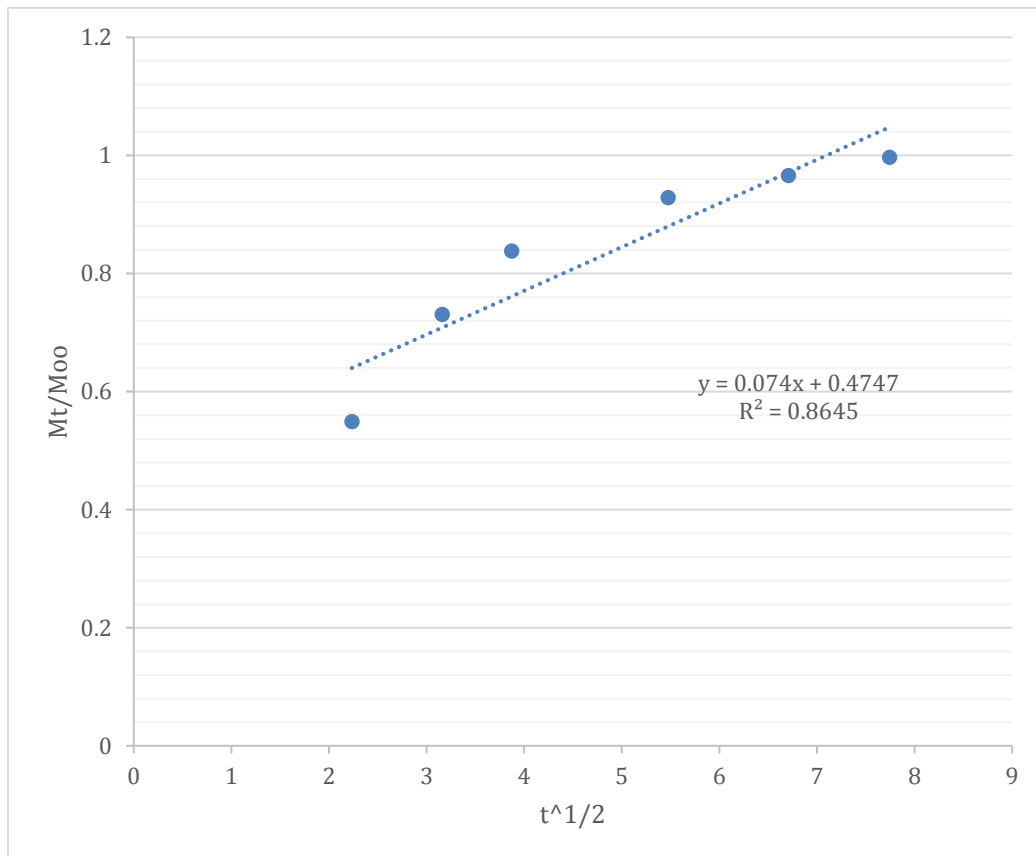


Figura 22. Modelo de Higuchi

Tabla 13. Resultados de la regresión lineal ajustada al modelo cinético de Higuchi

Parámetros	Valores
r^2	0.8645
m (n)	0.074
b	0.4747

Como se puede observar en las Figuras 20 y 21 los resultados evidenciaron que el perfil de liberación de clorhexidina a partir del comprimido de LC no presenta un buen ajuste a los modelos evaluados, debido a que en el caso del modelo de Peppas el valor del exponente (0.2277) no corresponde a ninguno de los intervalos descritos (Tabla 10), además de que el valor de r^2 es menor a 0.90 por lo que el sistema no es lineal y por lo tanto no se adecua al modelo, y en el caso del modelo de Higuchi el valor del coeficiente de correlación es muy bajo (0.8645), lo que indica la existencia de varios procesos simultáneos al fenómeno de difusión de clorhexidina.

Este resultado puede deberse a que el proceso de liberación se da en dos etapas tal como se observa en la Figura 22.

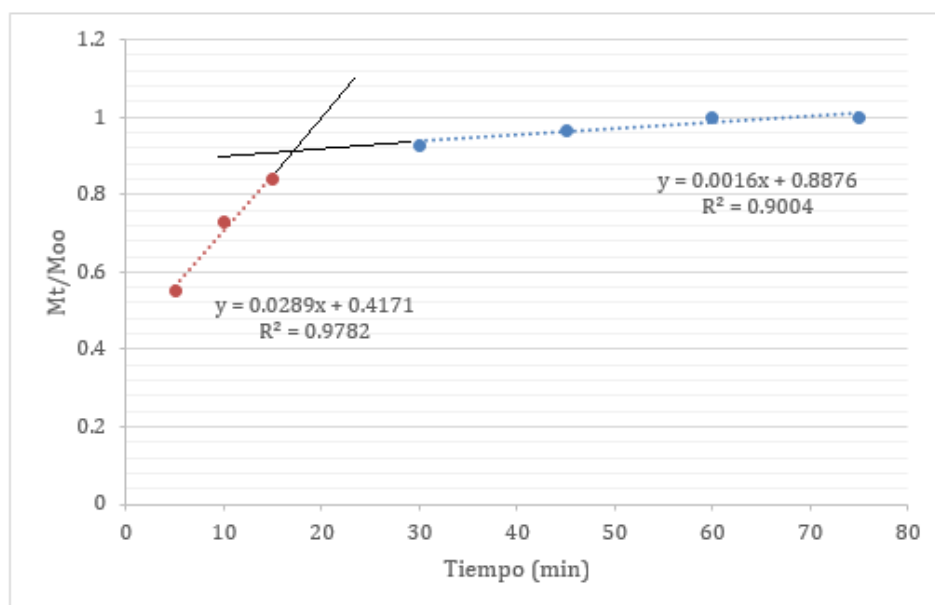


Figura 23. Modelo bifásico

A partir de los resultados obtenidos en la Figura 22 se determinó que el perfil de liberación podría ajustarse a un modelo bifásico, debido a que los coeficientes de correlación obtenidos son mucho mayores en comparación con los obtenidos con los modelos de Peppas y Higuchi, característica que distingue a varios tipos de formas de dosificación farmacéutica de liberación controlada, como es el caso de estos comprimidos. Para determinar los coeficientes de correlación se tomaron solamente los 3 primeros puntos y después los siguientes 4 puntos debido a que estos tendían a formar una línea recta, para así obtener dos rectas que se adecuaban al modelo.

Con lo anterior puede decirse que la liberación de clorhexidina puede ser mejor explicada por un proceso en dos fases: en la primera fase existe una liberación rápida del fármaco cargado en los primeros minutos (efecto *burst*) que puede deberse a la difusión de las moléculas que se adsorbieron sobre la zona más superficial de la estructura hacia el medio de disolución, lo que se ve mayormente favorecido por el movimiento mecánico de masticado, por lo que puede decirse que sucede un acople del proceso de difusión del fármaco y relajación de las moléculas poliméricas constituyendo un sistema de difusión elástico. En una segunda fase el proceso de liberación es más lento, lo que puede deberse a que en su estructura interna el látex forme regiones de encapsulamiento que retienen algunas moléculas de clorhexidina lo que retarda la liberación del fármaco, o a que debido a su estructura interna el agua penetre más lentamente que en el área superficial haciendo más lento y sostenido el proceso de liberación.

8. CONCLUSIONES

Se logró conocer las propiedades fisicoquímicas del látex de chicozapote a través de pruebas de caracterización, a su vez se establecieron las cantidades de éste (10 mL), de digluconato de clorhexidina (0.7 mL) y de agua (c.s) óptimas para la obtención de los comprimidos mediante la isoterma de adsorción.

Con lo anterior, se logró desarrollar un sistema compresible y masticable de liberación controlada de digluconato de clorhexidina, a base de látex de chicozapote, para el tratamiento de la gingivitis.

También se determinó el mecanismo de liberación bifásico del fármaco por medio de la prueba de liberación *in vitro* realizada a dicho sistema, misma que evidenció que éste es capaz de liberar la clorhexidina de forma controlada mediante el proceso de masticación lo que garantiza un efecto local, ya que se pretende colocar en el sitio donde se requiere el efecto terapéutico. Al mismo tiempo se logró comprobar que el fármaco es liberado hasta un 99 % del sistema compresible, por lo que se puede estimar su funcionalidad.

Al caracterizar el sistema compresible se logró establecer que éste tiene el potencial para ser utilizado como un medicamento que represente una alternativa terapéutica innovadora comparado con los ya existentes en el mercado.

9. PERSPECTIVAS

- Incluir al sistema compresible excipientes que mejoren su formulación, como algún saborizante, un colorante, entre otros, a fin de mejorar la estética y funcionalidad del mismo y así obtener un sistema completo que se pueda caracterizar por pruebas con consumidores.
- Realizar otras pruebas a los sistemas compresibles como contenido químico y su distribución en el comprimido, estudios farmacocinéticos y pruebas de liberación *in vivo*, entre otras, para evaluar su calidad y funcionalidad
- Evaluar la factibilidad de escalamiento industrial, para determinar si es o no posible la producción del comprimido a gran escala.

10. REFERENCIAS

1. Tortolini, P. (2011). *Ortodoncia y Periodoncia*. Córdoba: Avances en Estomatología.
2. Dembowska, E.; Drozdzyk, A. (2007). *Subepithelial connective tissue graft in the treatment of multiple gingival recession*. Oral med.
3. Scheie, A. (2009). *Modes of action of currently known chemical anti-plaque agents other than chlorhexidine*. Dental Res. 20 (1).
4. Lindhe, L. (4) (2008). *Periodontología clínica e implantología*. México: Medica Panamericana.
5. Shamari, K. (2006). *Risk indicators for tooth loss due to periodontal disease*. E.U.A.: Periodontology 43 (3).
6. Rees, T. (2010). *Fundamentals of periodontics*. China: Quintessence Publishing.
7. Murrieta, J; Juarez L. (2008). *Prevalencia de la Gingivitis asociada a la higiene oral*. Boletín Médico del hospital infantil de México.
8. Piñon Segundo, E. (2000). *Diseño de un sistema terapéutico nanoparticulado destinado al tratamiento de la gingivitis y la periodontitis*. (Tesis inédita). Universidad Nacional Autónoma de México. México.
9. Brown, L.J. (2008). *Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease*. E.U.A: Periodontology. 4 (32).
10. Roa Molina, N. (2005). *Respuesta inmune innata y tolerancia oral frente a periodontopatógenos*. (Tesis inédita de maestría). Pontificia Universidad de Javeriana. Bogotá, Colombia.
11. Sheiham, J. (2000). *Periodontal Diseases in Europe*. Periodontology 2 (57).
12. Armitage, G. (2003). *Development of a classification sistema for periodontal diseases and conditions*. Northwest dent 79 (6).
13. Page, R. (2000). *The pathogenesis of human periodontitis*. Periodontology 14 (6).
14. Tatakis, D. (5) (2008). *Clinical expression of plaque-induced gingivitis*. Texas: Periodontology. 3 (14).

15. Marsh P, (2006). *Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease*. Adv. Dental Res. 14 (8)
16. Loe, H. (2000). *Experimental Gingivitis in man*. Periodontology 7 (4).
17. Holmstrup, T. (2000). *Non-plaque-induced gingival lesions*. Periodontology 7 (8).
18. Silness, J. (1999). *Periodontal Disease, prevalence and severity*. Odontol Scand 18 (4).
19. Riobo, M. (2) (2005). *Factores de riesgo de la enfermedad periodontal*. España: Implanton.
20. Cuenca, S. (3) (2005). *Odontología preventiva*. España: Masson.
21. Schulte, A. (2011). *Oral health in adults in Germany*. Gesundheitswesen 5 (4).
22. Cichon, P. (1999). *Periodontitis associated with Downs's síndrome*. Ann Periodontol 3(1).
23. Amano, A. (2000). *Periodopathic Bacteria*. J Periodontol 3(9).
24. Barrios, G. (3) (1991). *Odontología: su fundamento biológico*. España: Latros.
25. Yoshihara, T. (2005). *Effect of periodic preventive care on the progression of periodontal disease in young adults*. Clin Periodontol. 32 (6)
26. Harris N, García-Godoy F. (5) (2001). *Odontología preventiva primaria*. España: El Manual Moderno.
27. Hernández JR, Tello T, Hernández FJ, Rosette R. (2000). *Enfermedad periodontal: prevalencia y algunos factores asociados en escolares de una región mexicana*. Rev ADM. LVII (6).
28. Zaldivar-Chiapa RM, Arce-Mendoza AY, De la Rosa-Ramírez M, Caffesse RG, Solis-Soto JM. (2005). *Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and immunological status, of young Down's syndrome patients*. J Periodontol. 76 (7).
29. Rose LF, Mealey BL, Genco RJ, Cohen DW. (2004). *Periodontics: medicine, surgery and implants*. St. Louis Missouri, USA: Elsevier Mosby.

30. Grossman E, Reiter D, Sturzenberger OP, et al. (2005). *Six month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults*. J Periodont Res. 7 (5).
31. Martinez, I, Joan T, Muñoz V, Calatayud M, Ramón RM, Cuenca E. (2003). *Estudio de la efectividad de dos colutorios a base de clorhexidina sin alcohol al 0,2% y 0,12%: control de la placa supragingival*. Arch Odontoestomatol prev y comun 9:4
32. Keijser JAMN, Verkade H, Timmerman MF, Van der Weijden FA. (2003). *Comparison of 2 commercially available chlorhexidine mouthrinses*. J Periodontol ;74:214-8
33. Quirynen M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, Van Steenberghe D. (2001). *Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation*. J Clin Periodontol 28 (36).
34. Lang NP, Hotz P, Graf H, Geering AH, Saxer UP, Sturzenberger OP, Meckel AH. (1999). *Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children*. J Periodont Res 17:101-11.
35. Jenkins S, Addy M, Newcombe R. (2000). *Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses*. Clin Prev Dent 11:12-6.
36. Martinez Martínez Lizán I, Joan T, Muñoz V, Calatayud M, Ramón RM, Cuenca E. (2006). *Estudio de la efectividad de dos colutorios a base de clorhexidina sin alcohol al 0,2% y 0,12%: control de la placa supragingival*. Arch Odontoestomatol prev y común.
37. Keijser JAMN, Verkade H, Timmerman MF, Van der Weijden FA. (2003). *Comparison of 2 commercially available chlorhexidine mouthrinses*. J Periodontol 74:214-8
38. Quirynen M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, Van Steenberghe D. (2001). *Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation*. J Clin Periodontol 28:1127-36.
39. Lang NP, Hotz P, Graf H, Geering AH, Saxer UP, Sturzenberger OP, Meckel AH. (2000). *Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children*. J Periodont Res 17:101.

40. Shapiro S, Giertsen E, Guggenheim B. (2002). *An in vitro oral biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouthrinses*. Caries Res 36:93-100.
41. Joyston-Bechal S, Hernaman M. (2004). *The effect of a mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride on plaque and gingival bleeding*. J Clin Periodontol 20 (49)
42. Claydon N, Addy M, Jackson R, Smith S, Newcomb RG. (2001). *Studies on the effect of polyvinyl pyrrolidone on the activity of chlorhexidine mouthrinses: plaque and stain*. J Clin Periodontol 28(64)
43. McBain AJ, Bartolo RG, Catrenich CE, Charbonneau D, Ledder RG, Gilbert P. (2003). *Effects of a Chlorhexidine Gluconate-Containing Mouthwash on the Vitality and Antimicrobial Susceptibility of In Vitro Oral Bacterial Ecosystems*. Applied Environmental Microbiology 69:6
44. Claydon N, Smith S, Stiller S, Newcomb RG, Addy M. (2002). *A comparison of the plaque-inhibitory properties of stannous fluoride and low concentration chlorhexidine mouthrinses*. J Clin Periodontol 29:7
45. P.C. Baehni, Y. Takeuchi, (2003). *Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases*, Oral Dis. 9
46. Echeverría JJ, Santamaría M. (2004). *Efecto de un colutorio a base de clorhexidina, triclosán y lactato de zinc sobre la formación de novo de placa bacteriana*. Estudio piloto. KIN 20
47. Aldana, J. (2002). *Conservación del Chicozapote*. Reunión estatal de investigación Agropecuaria.
48. Lopez Marin, J. (2012). *Efecto del tratamiento por irradiación gamma sobre la calidad y vida útil del chicozapote*. (Tesis de maestría). Universidad Nacional Autónoma de México.
49. Laksmirayana, S. (2000). *Proximate characteristics and composition of sapodilla in Mexico*. Horticulturae society 3(2).
50. Godínez-Ibarra, O. y L. López-Mata. (2002). *Estructura, composición, riqueza y diversidad de árboles en tres muestras de selva mediana*

- subperennifolia*. Anales del Instituto de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México, Serie Botánica 73:283–314
51. Cruz–Rodríguez, J. A. y L. López–Mata. (2004). *Demography of the seedlings bank of Manilkara zapota (L.) Royen, in a subtropical rain forest of Mexico*. Plant Ecology 172.
 52. Cruz–Rodríguez, J. A., L. López–Mata y T. Valverde. (2009). *a comparison of traditional elasticity and variance–standardized perturbation analyses: a case study with the tropical tree species Manilkara zapota (Sapotacea)*. Journal of Tropical Ecology 25:135–146
 53. Pennington, T. D. (1992). *Sapotacea*. Flora Neotropica 52: 1–771
 54. Aulton, M. (2) (2004). *Farmacía: La ciencia del diseño de formas farmacéuticas*. España: Elsevier.
 55. Bagué, A; (2012). *Tecnología farmacéutica*. Alicante: Club universitario.
 56. T. Imfeld, (2000). *Chewing gum-facts and fiction: a review of gumchewing and oral health*, Crit. Rev. Oral Biol. Med. 10
 57. M.R. Rassing, (2000). *Specialized oral mucosal drug delivery systems chewing gums*, in: M.J. Rathbone (Ed.), Oral Mucosal Drug Delivery, Marcel Dekker, New York.
 58. Stevens MP (2000). *Polymer Chemistry. An Introduction*. New York (EE.UU.): Oxford University Press USA
 59. Zhang C, Wang Q, Xia H, Qiu G, Eur. (2002). *Polym.* 38 (9)
 60. Rohan, K, (2012). *Estructura molecular de los polímeros*. España: University.
 61. Raimond, B. (2000). *Química de polímeros*. Missisipi: Reverté
 62. Remington, A. (2000). *Farmacía*. USA: Medica Panamericana.
 63. Gibaldi, M. (1990). *Introducción a la biofarmacia*. Acribia
 64. Rider, J.N., et al. (1992). *Development and Evaluation of a novel dissolution apparatus for medicated chewing gum products*. Pharm. Res. 9
 65. C. Kvist, S.-B. Andersson, S.M. Fors, B. Wennergren, J. Berglund, (2000). *Apparatus for studying in vitro drug release from medicated chewing gums*, Int. J. Pharm. 189

66. Andreetta, A.H (2003). *Fármacos con acción prolongada: mecanismos de liberación*. Journal Pharmaceutics 22.
67. Aulton, M. (2004). *Farmacia: licencia del diseño de formas farmacéuticas*. España: Elsevier.

11. ANEXOS

Anexo A-1 Barrido de DCH

En la figura 23 se muestra el barrido de digluconato de clorhexidina obtenido para determinar la longitud de onda óptima para trabajar.

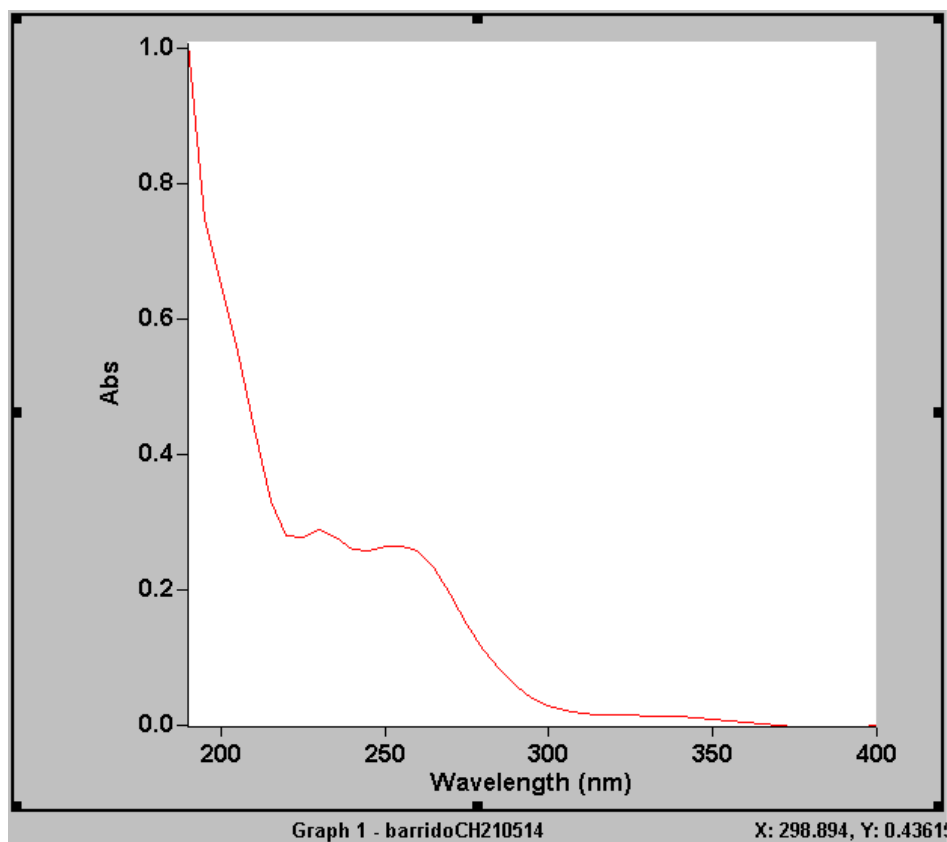


Figura 24. Barrido de digluconato de clorhexidina para determinar la longitud de onda óptima

Anexo A-2 Curva de calibración del digluconato de clorhexidina

En la Tabla 11 Se presentan los valores obtenidos experimentalmente para construir la curva de calibración, así como los parámetros estadísticos de la misma.

La figura 24 muestra la curva de calibración así como la ecuación obtenida que obedece a una relación directamente proporcional entre la concentración de digluconato de clorhexidina y la Absorbancia, donde se puede observar que se

obtuvo un coeficiente de correlación del 0.9979, por lo que se puede decir que el 99.79% de los puntos se ajustan a la ecuación de la línea recta.

Tabla 14. Valores obtenidos para la curva de calibración del DCH así como los parámetros estadísticos de la misma

CONCENTRACION	ABSORBANCIA	FACTOR	Conc. REAL	FACTOR
22.4	1.1292	0.05041071	21.6666667	19.1876255
22.4	1.1612	0.05183929	22.2868217	19.1929226
22.4	1.1604	0.05180357	22.2713178	19.1927937
16	0.8189	0.05118125	15.6531008	19.1147891
16	0.8027	0.05016875	15.3391473	19.1094397
16	0.7992	0.04995	15.2713178	19.1082555
12.8	0.6733	0.05260156	12.8313953	19.0574712
12.8	0.634	0.04953125	12.0697674	19.0374881
12.8	0.6302	0.04923438	11.996124	19.0354237
9.6	0.4653	0.04846875	8.8003876	18.9133626
9.6	0.4665	0.04859375	8.82364341	18.9145625
9.6	0.4888	0.05091667	9.25581395	18.9357896
8	0.4169	0.0521125	7.8624031	18.8592063
8	0.4162	0.052025	7.84883721	18.8583306
8	0.4161	0.0520125	7.84689922	18.8582053
6.4	0.3355	0.05242188	6.28488372	18.7328874
6.4	0.311	0.04859375	5.81007752	18.6819213
6.4	0.3107	0.04854688	5.80426357	18.6812474
3.2	0.1534	0.0479375	2.75581395	17.9648889
3.2	0.1484	0.046375	2.65891473	17.9172152
3.2	0.1586	0.0495625	2.85658915	18.0112809
	Pomedio	0.05020416	Promedio	18.8269099
	desvesta	0.0017356	desvesta	0.3935582
	% c.v	3.45708149	%c.v	2.09040251

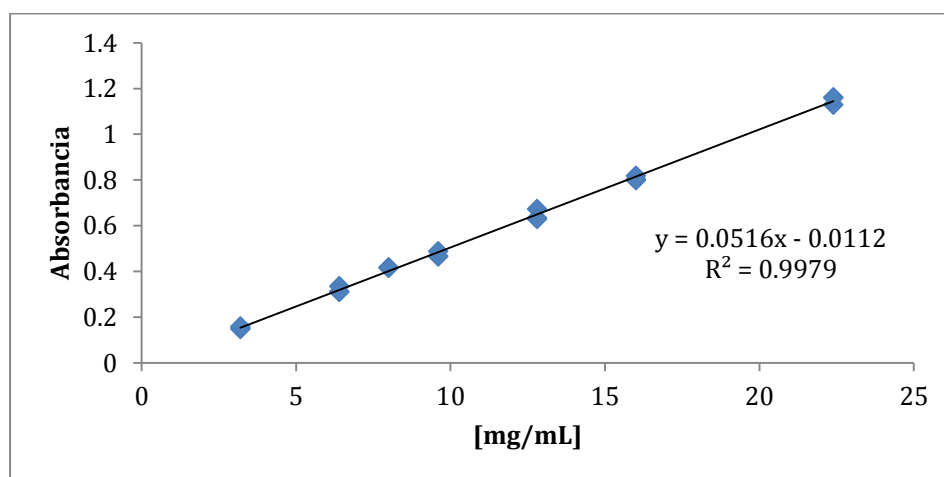


Figura 25. Curva de calibración del digluconato de clorhexidina

Anexo A-3. Valores obtenidos para determinar la GE y el % de humedad

Tabla 15. Datos utilizados para determinar la Gravedad Específica del látex.

1			2			3		
PICNOMETRO	PESO (g)	GE	PICNOMETRO	PESO (g)	GE	PICNOMETRO	PESO (g)	GE
solo	44.89	1.05	solo	44.84	1.04	solo	44.84	1.05
con agua	69.74		con agua	69.95		con agua	69.57	
con látex	71.14		con látex	71.03		con látex	71.17	

Tabla 16. % de humedad de 3 muestras de Látex de Chicozapote en función del tiempo

Minutos	% de humedad (muestra 1)	% de humedad (muestra 2)	% de humedad (muestra 3)
7	30.45	30.42	30.43
10	34.91	35.00	34.90
15	43.83	43.90	43.84
20	49.15	49.73	49.17
25	50.66	50.82	50.65
30	51.23	51.20	51.42
35	51.42	51.41	51.42
40	51.42	51.41	51.42

Anexo A-4 Valores utilizados para obtener el perfil de liberación *in Vitro*.

En la tabla 14 se muestran los valores utilizados para la construcción del perfil de liberación *in vitro*

Tabla 17. Resultados del perfil de liberación *in vitro*

T (min)	Mt (mg)	Mt (prom)	Moo (mg)	T (min)	Mt/Moo*100
1	0.32	0.3107	20.0367	1	1.550488188
1	0.317				
1	0.295				
5	11.1	11.0000	20.0367	5	54.89925986
5	11				
5	10.9				
10	14.36	14.6400	20.0367	10	73.06592403
10	15				
10	14.56				
15	16.93	16.7833	20.0367	15	83.76296163
15	16.87				
15	16.55				
30	18.6	18.6067	20.0367	30	92.86292986
30	18.92				
30	18.3				
45	19.48	19.3533	20.0367	45	96.58942507
45	19.36				
45	19.22				
60	20.01	19.9733	20.0367	60	99.68374699
60	20.03				
60	19.88				
75	20.04	20.0233	20.0367	75	99.93328908
75	20.01				
75	20.02				
90	20.04	20.0367	20.0367	90	100
90	20.04				
90	20.03				