

36  
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
" Z A R A G O Z A "

OPTIMIZACION DEL PROCESO DE  
FABRICACION Y ESTUDIOS DE ESTABILIDAD  
PARA LA FORMULACION DE UN  
BARNIZ DENTAL CON FLUOR

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
MARIA TERESA FRANCISCA MORALES GARAY

MEXICO, D. F.

JULIO DE 1992



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

### INTRODUCCION

I. FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	1
A. ANTECEDENTES.....	1
1. BARNICES DENTALES FLUORURADOS.....	1
B. PROCESOS FARMACEUTICOS.....	2
C. OPTIMIZACION DE PROCESOS.....	3
D. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.....	4
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
III. OBJETIVOS.....	9
IV. HIPOTESIS.....	10
V. MATERIAL Y METODOS.....	11
A. MATERIAL Y EQUIPO.....	11
1. MATERIAL.....	11
2. EQUIPO.....	11
3. REACTIVOS.....	12
4. MATERIAS PRIMAS.....	12
B. METODOLOGIA EN EL PROCESO DE ELABORACION DEL BARNIZ CON FLUOR.....	13
C. OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION DEL BARNIZ.....	14
D. CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO.....	17
1. PROPIEDADES FISICAS.....	17
2. PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS.....	18
3. PROPIEDADES QUIMICAS.....	18
4. LIMITES MICROBIANOS.....	18

E. ESTUDIO DE ESTABILIDAD.....	19
1. DESCRIPCION DEL MODELO EXPERIMENTAL PARA EL CICLO TERMICO DEL BARNIZ.....	19
2. METODO DE ANALISIS PARA LA CUANTIFICACION DE FLUOR EN EL BARNIZ.....	20
3. CURVA DE CALIBRACION.....	20
VI. RESULTADOS.....	23
A. ANALISIS AL PRODUCTO A GRANEL.....	23
B. ANALISIS A PRODUCTO TERMINADO.....	24
C. OPTIMIZACION DEL PROCESO.....	27
D. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD DEL BARNIZ DENTAL	32
1. CICLO TERMICO.....	32
2. ESTUDIO NO ISOTERMICO.....	35
VII. DISCUSION.....	41
VIII. CONCLUSIONES.....	44
IX. SUGERENCIAS.....	45
X. APENDICE.....	47
BIBLIOGRAFIA	

## INTRODUCCION

El fluoruro de sodio es un principio activo, que tiene propiedades anticariogénicas, por lo cual es utilizado en odontología en una gran variedad de presentaciones tales como: pastas, geles, soluciones y barnices.

Los barnices fluorurados han sido utilizados desde principios de los sesentas en Europa; sin embargo, su formulación no ha sido muy explotada en América Latina, en virtud de que presentan problemas de proceso; por lo que resulta verdaderamente atractivo el formular y optimizar esta forma de dosificación .

Los barnices ofrecen las siguientes ventajas: la suspensión del flúor en una resina da lugar al aumento del tiempo de reacción en el esmalte; permite la mayor fijación de flúor durante el tratamiento; además en contacto con la saliva seca inmediatamente facilitando la adherencia de éste en los dientes.

En el presente trabajo se realizó la optimización del proceso de fabricación de un barniz dental que contiene fluoruro. Es importante mencionar que éste producto no existe en el mercado mexicano, por lo cual, cuando se requiere en una terapia es necesario importarlo siendo de difícil y cara su adquisición.

Debido a que el producto debe garantizar su calidad, fue necesario generar especificaciones para cumplir los requerimientos de la misma, de tal forma que el paciente pueda utilizar éste producto.

Finalmente el proceso tuvo las variables optimizadas velocidad de mezclado, tiempo de mezclado y temperatura, así como las especificaciones densidad, viscosidad, pH, límites microbianos, tiempo de secado, separación de fases, contenido de principio activo.

En cuanto estabilidad el producto resultó estable a temperaturas menores de 40°C, por la cual debe conservarse de preferencia en lugares frescos y secos; el material de empaque idóneo debe ser tubo colapsible de estaño, para evitar volatilización del disolvente.

El tener en nuestro país bases tecnológicas que nos permitan fabricar y distribuir ésta forma farmacéutica es sumamente importante. Por lo cual siendo optimizado el proceso de fabricación de un barniz dental fluorurado dará lugar a una disminución de costos y recursos humanos.

## I. FUNDAMENTACION DEL TEMA

A. ANTECEDENTES. El Flúor tópico es utilizado como medida alternativa a la de Flúor sistémico en la prevención de caries dental, principalmente en áreas donde el agua de consumo no es fluorurada, como ocurre en la mayor parte de pueblos y ciudades de America Latina<sup>(7)</sup>.

Sin embargo, el uso de los agentes tópicos fluorurados tradicionales, tales como el Fluoruro de sodio (NaF) al 2 % en solución acuosa y Flúor Fosfato Acidulado al 1.23% en gel, presentan desventajas en términos de su eficiencia y eficacia. Cabe mencionar que el uso de equipo, material e instrumental, ni siempre disponibles, aumentan el costo de éste en los tratamientos. Esto en términos de salud pública, obstaculiza su aplicación a grandes núcleos poblacionales.

Debido a esta situación, surge la necesidad evidente de mejorar y simplificar la tecnología que se ha utilizado hasta el momento, en relación al empleo de flúor tópico.

A través de una revisión de la literatura, se constató la realización de diversas investigaciones con el objetivo de encontrar formas y agentes alternativos para la aplicación tópica profesional de este elemento, entre estas se destaca el uso de barnices fluorurados, tanto por su eficacia como su técnica simple de aplicación<sup>(8)</sup>.

### 1. BARNICES DENTALES FLUORURADOS.

a. Definición. Es un compuesto líquido, el cual se convierte en una película sólida (...), después de aplicarse como capa delgada<sup>(16)</sup>.

En 1967 se empiezan a producir materiales que recubren el diente; los llamados barnices que contienen flúor suspendido en resinas disueltas en etanol. Esto da lugar al aumento del tiempo de reacción del esmalte y el flúor. Resultando de todo esto un desarrollo prometedor con respecto al incremento de la fijación de flúor con un solo tratamiento, así como el mejoramiento del efecto cariostático. Debido a estas ventajas, los países escandinavos han adoptado este tipo de tratamientos como forma preferencial de aplicación tópica de flúor, sobre todo en programas de prevención escolar.

La fabricación del barniz dental involucra la planeación, el desarrollo y la efectividad del proceso, controlando sus operaciones unitarias, pero esto no garantiza tener máximo rendimiento, por lo cual se optimizan las variables de funcionamiento para lograr la optimización del mismo <sup>(9)</sup>.

El barniz contiene flúor y sustancias volátiles por lo que es necesario que el material de empaque sea idóneo garantizando la efectividad, no habiendo alteraciones físicas, ni químicas del barniz dental con flúor al someterlo a estudios de estabilidad para luz y temperatura. <sup>(10)</sup>.

B. PROCESOS FARMACEUTICOS. Los procesos se relacionan con el desarrollo y la planeación para la realización efectiva del producto, en donde el control de éste se ocupa de verificar operaciones y procesos unitarios con respecto a todo aquello donde se asocia con los objetivos y la efectividad del procesamiento <sup>(11)</sup>. Las variables de control se establecen como un marco de referencia para poder inferir en que todo producto realizado sea homogéneo, y además que tenga las mismas características, garantizando así la efectividad de los mismos.

Es importante hacer una buena opción sobre las operaciones unitarias del proceso y los recursos con los que se cuenta, para poder adaptarlo o bien sustituirlo, donde la

elección del método de manufactura repercutirá en gran medida en los requerimientos de la inversión, ya sea equipo, lugar de operación o almacenaje.

En todo proceso de fabricación se utiliza un diagrama de flujo, especificaciones sobre las precauciones de seguridad, el tamaño del lote, descripción detallada del proceso, límites de tolerancia, controles durante éste y condiciones de fabricación, precauciones de acondicionamiento y almacenaje, además los métodos de limpieza de equipo y área de trabajo.

Cabe mencionar que los controles del proceso de fabricación manufactura son muy importantes, estos ayudan a que el proceso sea reproducible, estable, homogéneo <sup>(9)</sup>.

C. OPTIMIZACION PROCESOS. Los conocimientos de ingeniería de cada operación unitaria han permitido en las últimas cuatro décadas optimizar los procesos, aumentando su capacidad de producción, disminuyendo costos y mejorando la confiabilidad del equipo <sup>(9)</sup>.

Con una buena selección de los materiales, etapas y sus niveles del proceso de una manera racional, se ha obtenido de manera satisfactoria, un sistema desde el punto de vista cualitativo. Ahora se necesita saber que tan cerca se encuentran dichos sistemas de lo óptimo. Se utilizan técnicas de diseño experimental y optimización ayudando a conocer con mayor detalle el proceso y obtener resultados satisfactorios de una manera cuantitativa <sup>(10)</sup>.

Cuando se realiza la optimización del proceso, por lo general se fabrican lotes de regular tamaño, en cada uno de ellos se les varían los diferentes controles dentro de rangos estrechos, esto es para mejorar determinadas especificaciones cuantificables del producto y obtener un mayor conocimiento

del valor de los factores que afectan su calidad. El diseño y análisis de los experimentos, por medio de técnicas estadísticas han facilitado la obtención de dicho objetivo.

La optimización se puede emplear para conseguir su concentración mínima efectiva, mejorando algunas características de calidad y el costo del mismo. Por cuestiones de costo, disponibilidad y facilidad se realizan experimentos en cantidades muy pequeñas, en relación con el nivel de producción. La necesidad de reproducir y extremar los efectos de cada variable crítica del proceso, incluyendo las relativas al medio ambiente, puedan alterar las características de calidad del producto. El no evaluar cada una de las etapas del método de fabricación con el sentido crítico descrito acarreará al formulador serios problemas para establecer las condiciones óptimas de operación y las especificaciones en proceso más adecuadas para controlar y asegurar la calidad del producto<sup>(13)</sup>.

**D. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.** Se han designado una serie de pruebas para conocer las características estables de un producto farmacéutico en las cuales se establecen condiciones de trabajo donde incluyen, criterios estadísticos, intervalos para valores estimados, métodos específicos, factores críticos como temperaturas elevadas, luz, humedad, pH, agitación y material de empaque, simulando condiciones reales que sufren estos productos en el proceso de consumo, donde la importancia de estas pruebas radica en que los productos deben mantener una estabilidad adecuada para cumplir con características de calidad establecidas donde se puede decir que la formulación del producto que se encuentra en un contenedor determinado. deberá conservar sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas<sup>(10)</sup>.

La planeación de un estudio de estabilidad debe contener los siguientes puntos para obtener una buena evaluación de los objetivos que se persiguen "".

1. Diseño global del estudio.
2. Métodos analíticos indicadores de estabilidad.
3. Condiciones de almacenamiento.
4. Tiempo de toma de muestra.
5. Material de empaque.
6. Muestras, lotes.
7. Evaluación de resultados obtenidos.

La evaluación de la estabilidad de un producto farmacéutico se divide en estudios químicos, físicos, biofarmacéutico y microbiológicos, donde los factores físicos o microbiológicos pueden iniciar o bien acelerar una reacción química, y en cambio una modificación de cualquier naturaleza puede alterar las propiedades biofarmacéuticas del producto.

Los estudios químicos han sido enfocados a una evaluación ante diversos factores ambientales, de tiempo normales y acelerados. Estas evaluaciones se han hecho a través de métodos y de técnicas analíticas que sean confiables y específicas.

En cuanto a los estudios de carácter físico se necesita evaluar una serie de propiedades de la forma farmacéutica del producto, que pudieran afectar en cierta manera las características de eficacia, seguridad, o bien la presentación del producto, ya que al ser utilizados por el consumidor deberán presentarse frescos, elegantes, esto sin importar el tiempo que lleva en el anaquel. El producto al variar sus características físicas, puede ocasionar que el paciente pierda confianza y por consiguiente no consumirlo.

Los estudios microbiológicos deben ser medidos con respecto a la conservación de sus características

originales, donde el producto debe mantenerse por un periodo de tiempo, resistiendo las condiciones ambientales para proporcionar las mismas cualidades .

El material de empaque que se va a seleccionar para el producto deberá cumplir con ciertas características con respecto a la presentación hacia el consumidor, protección del producto, dependiendo también del acceso de la compañía.

El material de empaque juega un papel muy importante en cuanto a la estabilidad del producto, ya que se ha encontrado que algunos principios activos interactúan causando así la migración, la degradación, la adsorción, o bien la volatilización del vehículo, teniendo como consecuencia un producto de mala calidad, rápida degradación, y con pérdidas "(2)".

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La caries dental tiene una alta incidencia en América Latina, aproximadamente el 90%, representando así la extracción dentaria del 40% al 45%. En México, se le considera como una de las causas principales de morbilidad bucal, se han realizado estudios en niños de 6 a 14 años de edad en el Distrito Federal, reportándose un 92.5% de escolares con caries dental; esta proporción se incrementa al aumentar la edad y así, a los 14 años el padecimiento se ha extendido en un 98%, teniendo estas consideraciones, se han impulsado programas a nivel nacional, para la prevención tales como la Fluoruración de la Sal, el Programa General de Prevención y Control de Caries Dental y Parodontopatías así como el Programa Interinstitucional de Estomatología. En estos programas en el rubro específico de flúor tópico se ha optado preferentemente por el uso de flúor fosfato acidulado (APF) al 1.23% en gel y a la solución acuosa de fluoruro de sodio al 2%, debido a que presentan variabilidad en cuanto su eficacia. Se han realizado innumerables investigaciones con el objetivo de encontrar técnicas y agentes alternativos para la aplicación de éste elemento, una de las alternativas investigadas fueron los dentífricos, colutorios, pastas profilácticas y barnices; estos últimos destacan de manera importante, tanto por su eficacia como por su técnica simple de aplicación.

La investigación de los barnices se inició en 1967 en Europa, actualmente, debido a las evidencias clínicas epidemiológicas y de laboratorio, se han adoptado como la forma de aplicación tópica de flúor sobre todo en programas preventivos a nivel escolar<sup>12</sup>. Estos productos son caros y de difícil obtención, por todo esto, se consideró necesario desarrollar un barniz dental, alternativo basado en fórmulas de barnices existentes en el mercado. Las fórmulas en general

son complejas, una de ellas Duraphat, proporcionó las bases para la elaboración de un barniz fluorurado en forma empírica. Bajo estas condiciones en 1983, se efectuó un estudio "in vitro" cuyo objetivo fue la valoración comparativa de tres agentes fluorurados entre los que se incluyó este barniz.

Los resultados obtenidos viabilizaron y estimularon la presentación de este proyecto que contempla el aspecto de desarrollo tecnológico, el cual se inició a partir de 1985 en la E.N.E.P. "ZARAGOZA", sin embargo las formulaciones desarrolladas no han sido reproducibles, así mismo las pruebas de estabilidad no han dado resultados satisfactorios, por lo que se planteó el continuar el proyecto para obtener una fórmula estable, además a través de este trabajo se pretende la optimización del proceso de fabricación, tratando de que sea más factible obtenerlo con la reducción del costo.

La fabricación del barniz dental involucra la planeación, el desarrollo y la efectividad del proceso, controlando sus operaciones unitarias, pero esto no garantiza tener máximo rendimiento, por lo cual se optimizarán las variables de funcionamiento para lograr la optimización del mismo <sup>12</sup>.

El barniz contiene flúor y sustancias volátiles por lo consiguiente es necesario buscar un material de empaque idóneo que garantice la efectividad por un determinado tiempo de tal forma que no existan alteraciones físicas, ni químicas del barniz dental con flúor al someterlo a estudios de estabilidad para luz y temperatura. <sup>110</sup>.

### III. OBJETIVOS

A.Optimizar el proceso de fabricación para la formulación de un barniz con flúor.

1.Establecer las variables de control.

2.Obtener resultados sobre posibles cambios del proceso por alteraciones en cada una de las variables.

B.Realizar estudios de estabilidad para la formulación del barniz propuesto.

1.Seleccionar el material de empaque idóneo.

2.Se realizará un estudio por ciclaje térmico.

3.Evaluar los cambios físicos, químicos y organolépticos durante dicho ciclaje.

#### IV. HIPOTESIS

1. Si al proceso de fabricación del barniz dental con flúor se le controlan y verifican las variables de operación como: temperatura, velocidad de agitación y tiempo de agitación se podrán minimizar los riesgos de proceso y del equipo obteniéndose un mayor rendimiento, mejor calidad a bajo costo.

2. Tomando en cuenta los estudios de estabilidad bajo las variables de luz, temperatura e interacción material de empaque, será posible obtener resultados sobre la estabilidad del producto en donde no debe haber alteraciones físicas, ni químicas para el mismo.

V. MATERIAL Y METODOS.

A. MATERIAL Y EQUIPO.

1. MATERIAL

Agitador magnético	Magnestir	Modelo S8290
Barra magnética	longitud 2.5cm	diámetro 1cm
Embudo de separación	Pyrex	60ml.
Malla de acero inoxidable	no. 200	escala mm
Parrilla de calentamiento	Termolyne	Modelo 2200
Picnómetro para sólidos	IVA	12/24
Pipeta volumétrica	Pyrex	10 ml
Probeta	P.K.	100 ml
Propela marina	longitud 2.5cm	D 6 cm
Termómetro	Brannon	-10 a 160°C
Vaso de acero inoxidable		1000 ml
Vasos de polietileno	Pyrex	250 ml.

2. EQUIPO.

Agitador	caframo	Modelo TYPE RZRT
Balanza Mettler	Modelo H35	
Estufas de estabilidad	Caisa	Modelo INC242TR
Microscopio	Rossbach	
Potenciómetro	Orion Research modelo 701A/digital	
Refrigerador	IEM	Modelo 99LB
Viscosímetro	Helipath Stand	Modelo D

**3. REACTIVOS**

Acido acético glacial	J.T.BAKER
Cloroformo	MERCK
Etanol absoluto	MERCK
Cloruro de sodio	MERCK
Hidróxido de sodio	J.T.BAKER
Fluoruro de sodio	J.T.BAKER

**4. MATERIAS PRIMAS.**

Etanol G.F.	Laboratorios Laitz
Resina de colofonia G.F.	Proveedor Drogueria Cosmopolita
Fluoruro de sodio G.F.	J.T.Baker

## B. METODOLOGIA EN EL PROCESO DE ELABORACION DEL BARNIZ CON FLUOR.

El proyecto inicia a partir de estudios previamente realizados en la Planta Farmacéutica y el programa multidisciplinario " Elaboración y Comprobación Clínica y Epidemiológica de un Barniz de Flúor como Preventivo para Caries Dental que se realiza en la E.N.E.P. Zaragoza, donde se establece la formulación:

FLUORURO DE SODIO	5 g
RESINA COLOFONIA	48 g
EXCIPIENTES c.b.p.	100 g

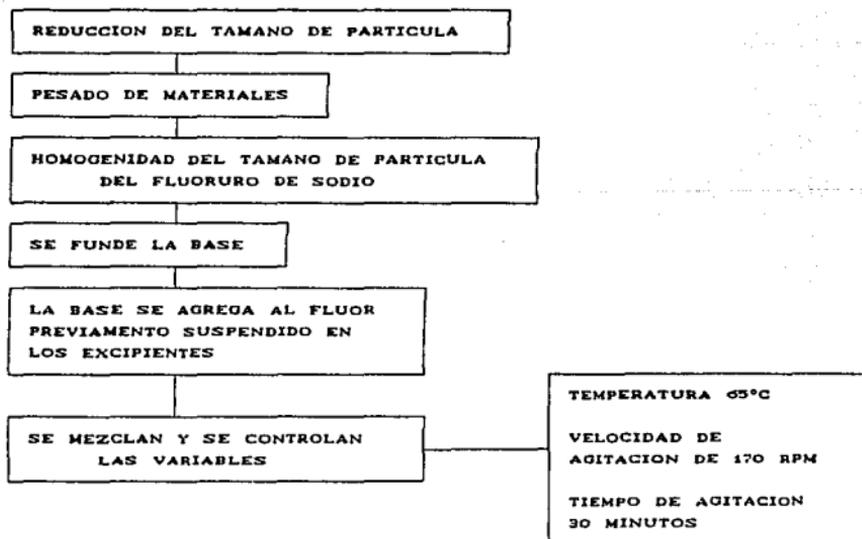


FIGURA 1. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE ELABORACION DEL BARNIZ CON FLUOR.

## PROCEDIMIENTO

1. Se redujo el tamaño de partícula de los excipientes, y de la resina.
2. Pesaron los excipientes para 600 g.
3. El fluoruro de sodio se pasó a través de una malla No. 200 con la finalidad de homogeneidad del tamaño de partícula.
4. Se colocó en un vaso de acero inoxidable la resina en etanol a la temperatura de 65°C, mezclando hasta que se disolvió ésta, a una velocidad de agitación de 170 rpm.
5. La resina se adicionó al flúor disuelto en uno de los excipientes contenido en otro vaso de acero inoxidable, fueron mezclados manteniendo la temperatura constante (65°C) y la agitación (170 rpm) por 30 min.

C. OPTIMIZACION DEL PROCESO DE FABRICACION DEL BARNIZ.

El método utilizado para optimizar las variables de fabricación, consistió en verificar de una manera periodica, desplazando en forma leve su punto de operación y regulando las variables controladas, así se determinó un nuevo valor a la variable de funcionamiento.

1. Para la optimización del proceso de fabricación del barniz, se propuso el siguiente diseño experimental, con la finalidad de trabajar con lotes económicos, que permitieran encontrar las variables óptimos del mismo.

## TEMPERATURA ( °C )

25

65

VELOCIDAD DE AGITACION (RPM)	150	$V_1 T_1$	$V_1 T_2$
	180	$V_2 T_1$	$V_2 T_2$
	210	$V_3 T_1$	$V_3 T_2$

## 2. Establecimiento de variables de proceso.

- a. Tiempo de agitación.
- b. Temperatura.
- c. Velocidad de agitación.

## a. Tiempo óptimo de mezclado.

- 1) Se fabricó un lote manteniendo temperatura y velocidad de agitación constante.
- 2) Se probaron seis tiempos con intervalos de diez minutos cada uno y se inició a partir del tiempo 20 min.
- 3) Las muestras fueron tomadas con un muestreador diseñado para éste proyecto en tres diferentes niveles de profundidad del lote mezclado.
- 4) El total de muestras fue de tres por cada nivel de muestreo.
- 5) Los resultados obtenidos fueron graficados y analizados; para la obtención del tiempo óptimo.

- 6) Al ser evaluados se tomó como referencia para la obtención de temperatura y velocidad óptima.
- b. Velocidad y temperatura óptima de mezclado. Se fabricaron 6 lotes a los cuales se les varió temperatura, y velocidad de agitación respectivamente.
- 1) Optimización de temperatura. Se tomaron como referencia dos temperaturas de 25 y 65 °C.
  - 2) Optimización de velocidad de agitación. En esta prueba se tomaron 3 diferentes velocidades desde 150 pasando por 180 hasta 210 rpm.
3. Se analizaron estadísticamente a través de ANADEVa los resultados obtenidos, para evaluar el efecto de tiempo y velocidad de mezclado, así como de temperatura.
4. El modelo experimental propuesto fue el sig.

$$Y_{ijk} = \mu + \gamma_i + T_j + \gamma T_{ij} + \delta_{ijk}$$

Donde:

$Y_{ijk}$  = respuesta

$\mu$  = Media poblacional.

$\gamma_i$  = Efecto de la  $i$ ésima velocidad

$T_j$  = Efecto de la  $j$ ésima temperatura

$\gamma T_{ij}$  = Efecto de interacción temperatura y velocidad

$\delta_{ijk}$  = Error experimental

#### D. CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

##### 1. PROPIEDADES FISICAS

- a. Densidad. Es la relacion que existe, entre el peso de un volumen de una sustancia y el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura dada.

Donde:

$$DR = D/C$$

DR Densidad Relativa

D Peso de la muestra en g.

C peso del agua en g medida a 25°C

Se pesaba el barniz en un picnómetro de solidos.

- b. Homogenidad. No debe presentar partículas visibles después de haber sido extendido con una varilla de vidrio sobre un porta objetos.

- c. pH. Es el grado de acidez de una solución en comparación total de ácido de un material previamente determinado.

El pH fue tomado de la siguiente manera: se pesó 1g de barniz y se puso en 10 ml de agua destilada y se midió en el potenciómetro previamente calibrado.

- d. Separación de fases. Se observó visualmente la separación de fases.
- e. Tamaño de partícula. Se colocó una muestra en un porta objeto y se extendió con una varilla de vidrio, posteriormente se observó al microscopio.
- f. Tiempo de secado y formación de película. Se extendió un gramo de muestra en un porta objeto y se dejó secar al aire. Se midió el tiempo que tardó en evaporar el disolvente.

### g. Viscosidad

- 1) Viscosidad absoluta. es la fuerza por unidad de área necesaria para mantener una unidad de velocidad gradiente.
- 2) Viscosidad cinemática. es el cociente de la viscosidad absoluta y la densidad de un fluido.

Este método consiste en medir la resistencia que ofrece una muestra semisólida al movimiento rotatorio.

Se colocaron 40 g de muestras en tarros de polietileno y se midió en el viscosímetro de broofield (rotatorio) con aguja no. 4 a 6 rpm con repetición y la medición obtenida se multiplicó por el factor de 1000 siendo el viscosímetro modelo LV.

## 2. PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS

- a. Color
- b. Olor
- c. Sabor

## 3. PROPIEDADES QUIMICA

- a. Contenido de principio activo

4. LIMITES MICROBIANOS. Se basa en la estimación de números de microorganismos mesofilicos aerobicos viables, hongos, levaduras y en la identificación de microorganismos objetables presentes en productos farmacéuticos y odontológicos.

### E. ESTUDIO DE ESTABILIDAD

En el estudio de estabilidad las muestras fueron sometidas por medio de un ciclaje a las siguientes condiciones de temperatura ( 4, 25, 40 y 60°C respectivamente ).

Se tomaron 2 lotes diferentes con doble repetición, de los cuales, en cada uno de ellos, se tuvo un control a la temperatura correspondiente.

El ciclaje de estabilidad tuvo una duración de 10 días, cambiando la temperatura cada dos días.

El material de empaque utilizado fueron tubos colapsibles de estaffo. (por estudios previos el polietileno fué descartado).

#### 1. DESCRIPCION DEL MODELO EXPERIMENTAL PARA EL CICLO TERMICO DEL BARNIZ.

		T E M P E R A T U R A ( ° c )			
		4°C	25°C	40°C	60°C
E I	A	1	2	3	4
	B	5	6	7	8
V II	A	4	1	2	3
	B	8	5	6	7
N III	A	3	4	1	2
	B	7	8	5	6
T IV	A	2	3	4	1
	B	6	7	8	5
O V	A	1	2	3	4
	B	5	6	7	8

Donde I,II,III,IV y V. son el número de eventos que completan un ciclo de 10 días.

Los lotes son caracterizados como A y B respectivamente.

Los números 1,2,3,4,5,6,7 y 8 son los resultados promedio del las muestras.

## 2. METODO DE ANALISIS PARA LA CUANTIFICACION DE FLUOR EN EL BARNIZ.

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

El método utilizado fué por potenciometría ( ión flúor selectivo ).

Se pesaron 2.26 g de barniz ( equivalente a 113 mg de fluoruro de sodio ), y se disolvieron en 5 ml de cloroformo, posteriormente el flúor fué extraído con tres porciones de 5 ml de agua desionizada, y se le adicionaron 15 ml de solución TISAB<sup>16'</sup> con la finalidad de estabilizar los iones, finalmente se midió la conductividad en el potenciómetro en mv de la muestra, comparando con una curva estándar de fluoruro de sodio.

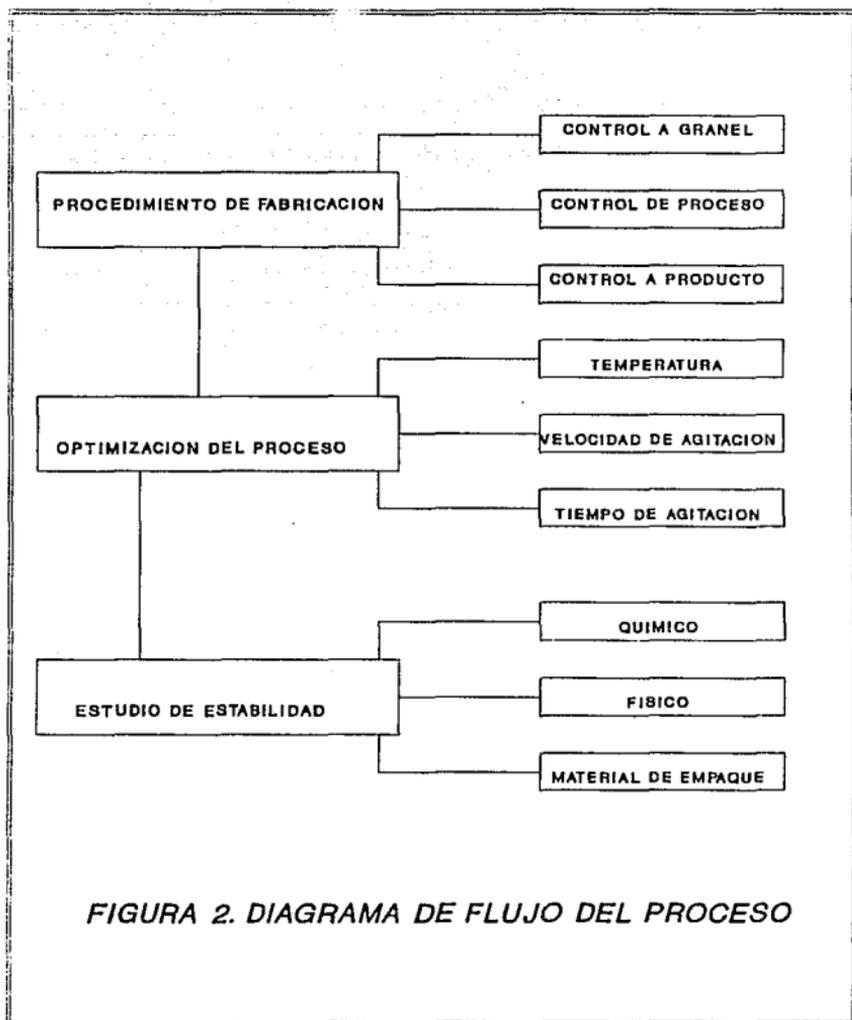


## 3. CURVA DE CALIBRACION.

1) Preparación. Se pesaron 1.68 g de NaF y se aforó de 100 ml, de ahí se tomó una alícuota de 25 ml y se aforó a 50 ml, posteriormente se tomó de ésta 25 ml y se aforó de 50 ml, se tomó otra alícuota de 25 ml y se aforó a 50 ml, una alícuota de 5 ml fue tomada de la primera solución y se aforó a 25 ml. Se tomaron 15 ml de cada concentración y se agregó 15 ml de solución TISAB<sup>16'</sup>.

2) Niveles de concentración. Las concentraciones utilizadas fueron 0.4 M, 0.2 M, 0.1 M, 0.08 M. y 0.05 M.

3) Evaluación de los resultados. Con los datos obtenidos de de la curva de calibración estándar se procedió a la cuantificación del barniz.



**FIGURA 2. DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO**

## VI. RESULTADOS

A. ANALISIS AL PRODUCTO A GRANUL. Donde se fabricaron 2 lotes obteniéndose lo siguiente:

Densidad	(D)
Viscosidad	(V)
Tiempo de secado de película	(TS)
Separación de fases	(SF)
pH	(pH)
Tamaño de partícula	(TP)
Contenido de principio activo	(CPA)

Especificaciones		
	Lote A	
(D)	1.11 g/ml	FEUM 5a. Ed.
(V)	60 000 cps	FEUM 5a. Ed.
(TS)	38 min	
(SF)	no observad	
(pH)	7.24	FEUM 5a. Ed.
(TP)	1 micra	
(CPA)	102.36 %	USP XXII
	Lote B	
(D)	1.09 g/ml	FEUM 5a. Ed.
(V)	55 000 cps	FEUM 5a. Ed.
(TS)	45 min	
(SF)	no observad	
(pH)	7.26	FEUM 5a. Ed.
(TP)	1 micra	
(CPA)	92.63 %	USP XXII

TABLA No. 1 Especificaciones a producto a granul.

**B. ANALISIS A PRODUCTO TERMINADO**

**1. PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS**

<b>Especificaciones</b>		
	<b>Lote A</b>	
<b>Color</b>	<b>Amarillo ocre</b>	
<b>Olor</b>	<b>a resina</b>	
<b>Sabor</b>	<b>Sin sabor</b>	
	<b>Lote B</b>	
<b>Color</b>	<b>Amarillo ocre</b>	
<b>Olor</b>	<b>a resina</b>	
<b>sabor</b>	<b>sin sabor</b>	

**TABLA No.2 Especificaciones de las propiedades organolépticas**

## 2. PROPIEDADES FISICAS

Especificaciones		
	Lote A	
(D)	1.11 g/ml	FEUM 5a. Ed.
(V)	60 000 cps	FEUM 5a. Ed.
(TS)	35 min.	
(SF)	no observad	
(pH)	7.4	FEUM 5a. Ed.
(TP)	1 micra	
	Lote B	
(D)	1.10 g/ml	FEUM 5a. Ed.
(V)	50 000 cps	FEUM 5a. Ed.
(TS)	40 min	
(SF)	no observad	
(pH)	7.4	FEUM 5a. Ed.
(TP)	1 micra	

TABLA No. 3 Especificaciones de las propiedades físicas.

## 3. PROPIEDADES QUIMICAS

Especificaciones		
	Lote A	
(CPA)	99 %	USP XXII
	Lote B	
(CPA)	91.45 %	USP XXII

TABLA No. 4 Especificaciones de las propiedades químicas.

## 4. LIMITES MICROBIANOS.

Especificaciones		
(LM)	Lote A 0 UFC	FEUM 5a. Ed.
(LM)	Lote A 0 UFC	FEUM 5a. Ed.

TABLA No. 5 Especificaciones de límites microbianos.

## C. OPTIMIZACION DEL PROCESO

## 1. Tiempo óptimo de mezclado.

Mezclado en minutos	Concentración ( % )
20 min	87.51
30 min	98.48
40 min	92.26
50 min	83.31
60 min	72.85
70 min	70.84

## 2. Velocidad y temperatura óptima.

## a) Contenido de principio activo.

		Temperatura ( °C )	
		25	65
Velocidad de mezclado ( rpm )	150	96.07	99.10
		96.45	98.54
		96.26	100.54
180	98.24	87.63	
	102.18	87.12	
	97.37	88.74	
210	82.20	86.54	
	79.02	87.79	
	82.28	86.68	

## ANALISIS DE VARIANZA

FV	gl	SC	CM	Fcal	Ftab
$V_i$	$i-1$	$\frac{\sum y^2 i..}{bc} - \frac{y^2...}{abc}$	$\frac{SCV}{a-1}$	$\frac{CM_V}{CM_E}$	$\frac{\rho l_V}{\rho l_E}$
$T_j$	$j-1$	$\frac{\sum y^2 .j.}{ac} - \frac{y^2...}{abc}$	$\frac{SCT}{b-1}$	$\frac{CM_T}{CME}$	$\frac{\rho l_T}{\rho l_E}$
$VT_{ij}$	$(i-1)(j-1)$	$\frac{\sum y^2 ij.}{c} - \frac{\sum y^2 i..}{bc} - \frac{\sum y^2 .j.}{ac} - \frac{\sum y^2...}{abc}$	$\frac{SCVT}{(a-1)(b-1)}$	$\frac{CMTV}{CME}$	$\frac{\rho l_{VT}}{\rho l_E}$
$\sum_{ijA}$	$(i, j)(A-1)$	$\frac{\sum y^2 ijA}{a} - \frac{\sum y^2 ij.}{c}$	$\frac{SCE}{abc-1}$		

## DONDE:

V = Velocidad de mezclado

T = Temperatura de proceso

i = Repeticiones velocidad de mezclado

j = Repeticiones temperatura de mezclado

SC = suma de cuadrados

CM = Suma de cuadrados

Fcal. = F calculada

Ftab. = F tablas

 $\rho l$  = Grados de libertad

## ANALISIS DE VARIANZA

FV	gl	SC	CM	Fcal.	Ftab.
$V_i$	3-1	75720.07	25240.53	5885	3/12
$T_j$	2-1	75720.03	25240.51	2033	2/12
$VT_{ij}$	2	70517.89	35258.94	5138	2/12
$S_{i/A}$	12	89.25	7.44		

## A. Evaluación del efecto entre diferentes velocidades de mezclado

$H_0$  = No hay diferencia en el porciento de producto activo obtenido entre velocidades de mezclado.

$H_a$  = Hay diferencia en el porciento de producto activo obtenido entre velocidades de mezclado.

Si  $F_{cal.} < F_{tab}$  no se rechaza  $H_0$

Pero  $F$  calculada fue mayor por lo cual se rechaza  $H_0$  y si hay diferencia entre velocidades de mezclado

$$5885 > 3/12$$

## B. Evaluación del efecto entre diferentes temperaturas de mezclado.

$H_0$  = No hay diferencia en el porciento de producto activo obtenido entre temperaturas de mezclado.

$H_a$  = Si hay diferencia en el porciento de producto activo obtenido entre temperaturas de mezclado.

Si  $F_{cal.} < F_{tab.}$  no se rechaza  $H_0$

$F_{calculada}$  fue mayor a  $F$  de tablas por lo tanto se rechaza  $H_0$ , habiendo diferencia entre temperaturas de mezclado 2033>2/12.

C. Evaluación del efecto de interacción entre velocidad y temperatura de mezclado.

$H_0$  = No hay diferencia entre la interacción de velocidad y temperatura de mezclado.

$H_a$  = Hay diferencia entre la interacción de velocidad y temperatura de mezclado.

Si  $F_{calculada} < F_{tablas}$  no se rechaza  $H_0$

$F_{calculada}$  fue mayor a  $F$  de tablas, por lo cual se rechaza  $H_0$ , habiendo diferencia entre velocidad y mezclado 5039>2/12

## b) Viscosidad.

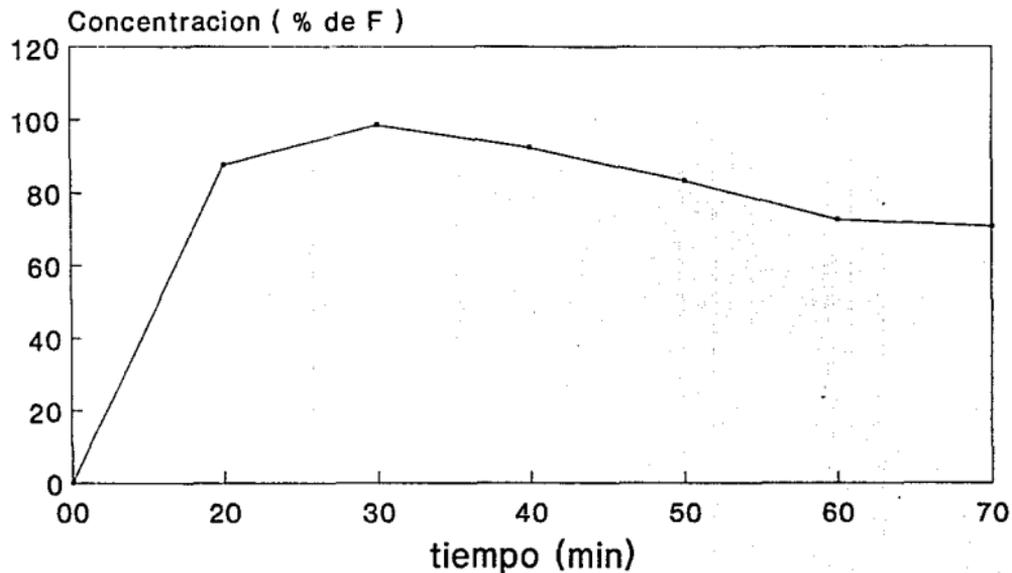
		Temperatura ( °C )	
		25	65
Velocidad de mezclado ( rpm )	150	32 000	85 000
	180	24 000	95 000
	210	28 000	94.000

## c) Densidad.

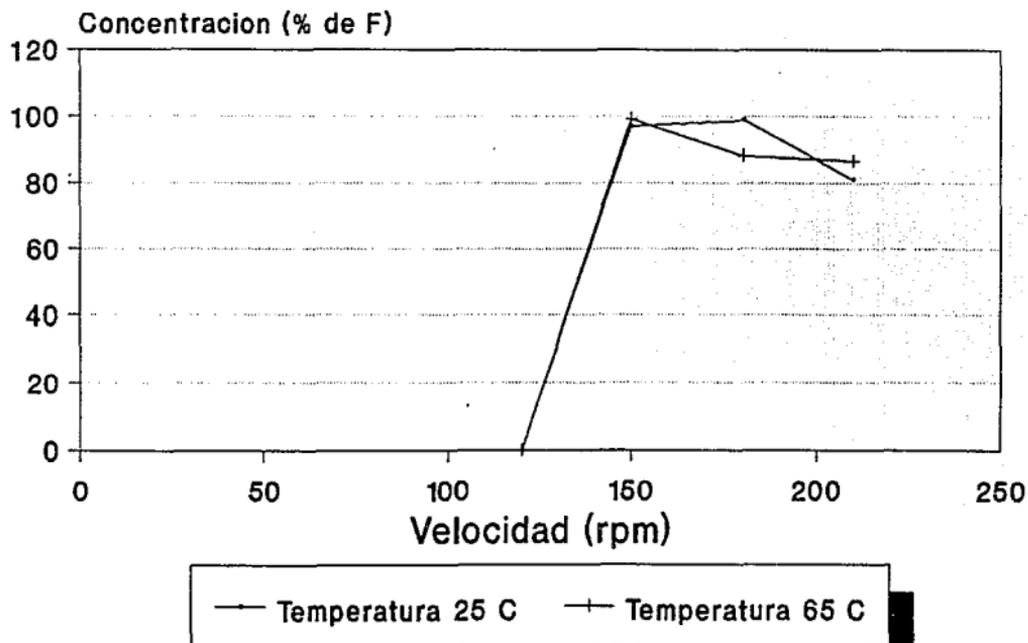
		Temperatura ( °C )	
		25	65
Velocidad de mezclado ( rpm )	150	1.06	1.11
	180	1.08	1.12
	210	1.12	1.15

# OPTIMIZACION DEL PROCESO

## TIEMPO OPTIMO DE MEZCLADO



# OPTIMIZACION DEL PROCESO VELOCIDAD Y TEMPERATURA OPTIMA



## D. EVALUACION DE LA ESTABILIDAD DEL BARNIZ DENTAL.

## 1. CICLO TERMICO.

## a. Estudio físico

		T E M P E R A T U R A ( ° C )				
		4	25	40	60	
E V E N T O	I	A	1.062	1.061	1.053	1.052
		B	1.019	1.021	1.010	1.008
	II	A	1.054	1.060	1.062	1.056
		B	1.053	1.012	1.021	1.020
	III	A	1.061	1.050	1.065	1.067
		B	1.052	1.053	1.061	1.065
	IV	A	1.050	1.060	1.070	1.050
		B	1.052	1.020	1.030	1.020
	V	A	1.053	1.060	1.070	1.050
		B	1.052	1.051	1.010	1.008

TABLA No. 6 EVALUACION DEL EFECTO DE LA ESTABILIDAD EN LA DENSIDAD.

		T E M P E R A T U R A ( ° C )				
		4	25	40	60	
E V E N T O	I	A	7.2	7.2	7.2	7.2
		B	7.2	7.2	7.2	7.2
	II	A	7.2	7.2	7.2	7.2
		B	7.2	7.2	7.2	7.3
	III	A	7.2	7.2	7.2	7.2
		B	7.2	7.2	7.2	7.2
	IV	A	7.5	7.8	7.3	7.1
		B	7.3	7.5	7.4	7.3
	V	A	7.3	7.2	7.2	7.2
		B	7.2	7.3	7.8	6.9

TABLA No. 7 EVALUACION DEL EFECTO DE LA ESTABILIDAD EN EL pH.

		T E M P E R A T U R A ( ° C )			
		4°C	25°C	40°C	60°C
E	A	60 000	59 000	58 000	55 000
	B	40 000	58 000	57 000	60 000
V	A	56 000	56 000	56 000	55 000
	B	60 000	59 000	58 000	62 000
E	A	60 000	60 000	60 000	62 000
	B	58 000	60 000	63 000	64 000
N	A	58 000	60 000	57 000	55 000
	B	60 000	62 000	63 000	58 000
I	A	56 000	58 000	58 000	60 000
	B	60 000	59 000	58 000	60 000

TABLA No. 8 EVALUACION DEL EFECTO DE VISCOSIDAD EN LA ESTABILIDAD DEL BARNIZ.

## b. ESTUDIO QUIMICO.

		T E M P E R A T U R A ( ° C )			
		4	25	40	60
E I	A	97.11	99.15	85.50	100.37
	B	103.77	99.15	40.38	81.08
V II	A	58.63	100.29	79.00	99.17
	B	82.37	71.66	98.35	99.87
E III	A	92.31	55.11	64.85	72.79
	B	33.44	95.04	59.36	54.85
T IV	A	91.31	92.60	62.18	71.90
	B	82.20	94.60	94.60	57.60
O V	A	91.20	92.30	63.40	62.25
	B	87.13	96.30	59.30	56.80

TABLA No. 9 EVALUACION QUIMICA DE FLUOR EN EL BARNIZ SOMETIDO A CICLAJE.

## 2. ESTUDIO NO ISOTERMICO.

## a. Evaluación física.

TIEMPO (días)	T E M P E R A T U R A (° C)				
		4	25	40	60
2	A	1.06	1.05	1.03	1.03
	B	1.02	1.01	1.01	1.01
4	A	1.06	1.05	1.05	1.04
	B	1.03	1.01	1.05	1.02
6	A	1.06	1.08	1.06	1.06
	B	1.01	1.02	1.02	1.03
8	A	1.05	1.04	1.01	1.01
	B	1.01	1.02	1.04	1.02
10	A	1.07	1.07	1.08	1.11
	B	1.01	1.01	1.09	1.09

TABLA No. 10 EVALUACION DEL EFECTO DE LA DENSIDAD EN EL BARNIZ.

## 2) pH

TIEMPO (Días)	T E M P E R A T U R A (° C)				
		4	25	40	60
2	A	7.2	7.2	7.2	7.2
	B	7.2	7.2	7.2	7.2
4	A	7.2	7.2	7.2	7.2
	B	7.2	7.2	7.2	7.3
6	A	7.2	7.2	7.2	7.2
	B	7.2	7.2	7.2	7.2
8	A	7.5	7.8	7.3	7.1
	B	7.3	7.5	7.4	7.3
10	A	7.3	7.2	7.2	7.2
	B	7.2	7.3	7.3	6.9

TABLA No. 11 EVALUACION DEL EFECTO pH EN EL BARNIZ.

## 3) Viscosidad.

		T E M P E R A T U R A ( ° C )			
		4	25	40	60
I	A	62 000	61 000	58 000	45 000
	B	62 000	60 000	58 000	44 000
V	A	63 000	58 000	55 000	50 000
	B	61 000	56 000	56 000	53 000
E	A	62 000	62 000	57 000	53 000
	B	67 000	65 000	55 000	54 000
N	A	61 500	63 000	55 500	53 500
	B	63 500	64 000	56 000	54 000
O	A	61 000	64 000	56 500	55 000
	B	60 000	62 000	55 000	54 000

TABLA No. 12 EVALUACION DEL EFECTO DE LA VISCOSIDAD EN EL BARNIZ.

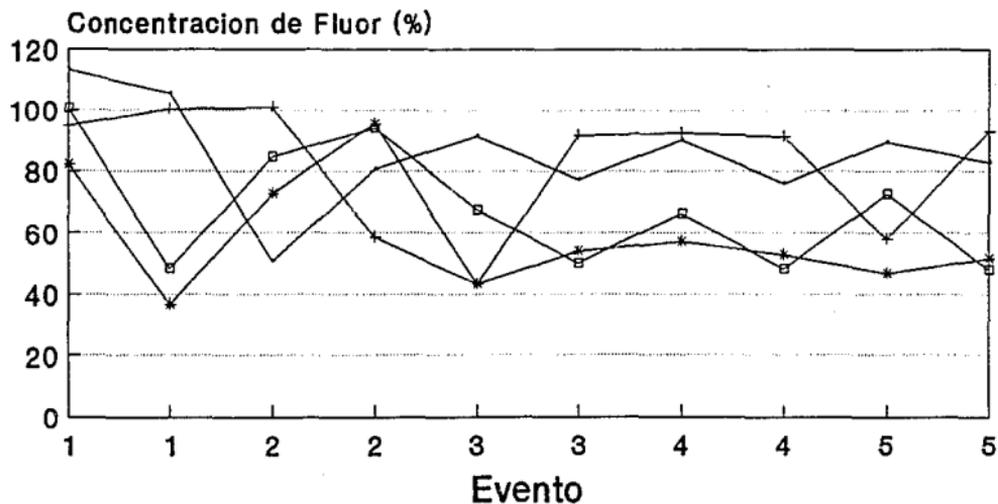
## b. EVALUACION QUIMICA.

TIEMPO (días)	T E M P E R A T U R A ( ° C )				
	4	25	40	60	
2	A	102.55	105.44	53.97	70.40
	B	100.22	98.45	52.76	44.69
4	A	86.35	101.47	53.43	58.80
	B	88.43	80.83	35.81	25.25
6	A	87.51	84.48	25.60	28.00
	B	87.61	84.67	23.51	31.12
8	A	85.20	83.20	26.10	27.50
	B	86.30	83.80	22.60	31.00
10	A	85.10	82.30	22.70	25.30
	B	84.69	82.55	21.30	22.20

TABLA No. 13 EVALUACION QUIMICA DE FLUOR EN EL BARNIZ.

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUIMICO

## EVALUACION QUIMICA DE FLUOR



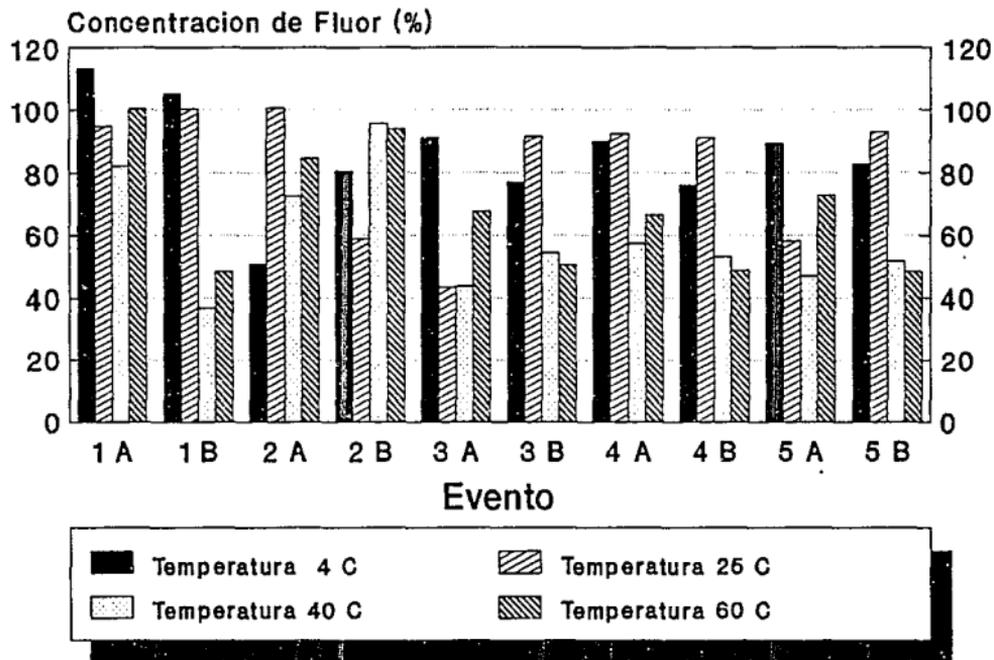
— Temperatura 4 C

+ Temperatura 25 C

\* Temperatura 40 C

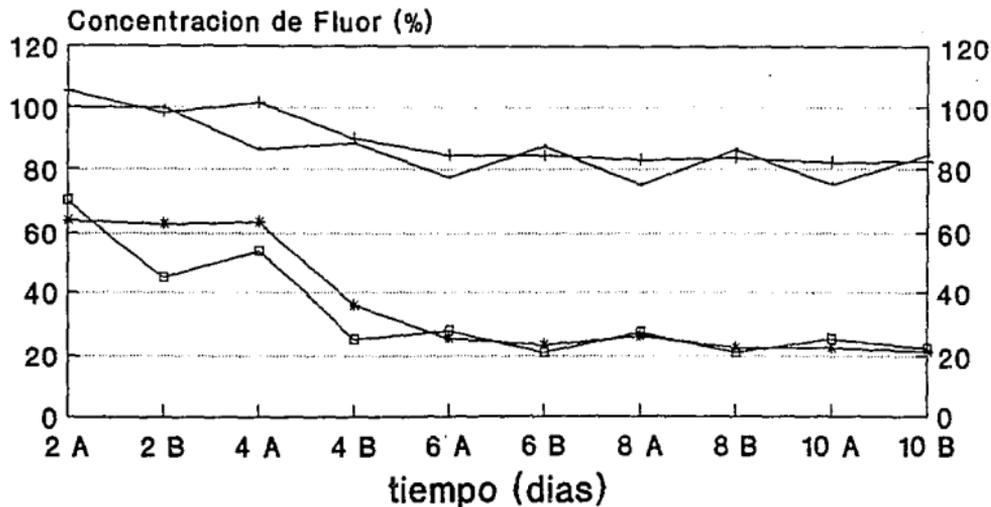
□ Temperatura 60 C

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUIMICO EVALUACION QUIMICA DE FLUOR



# ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUIMICO

## EVALUACION QUIMICA DE FLUOR



— Temperatura 4 C

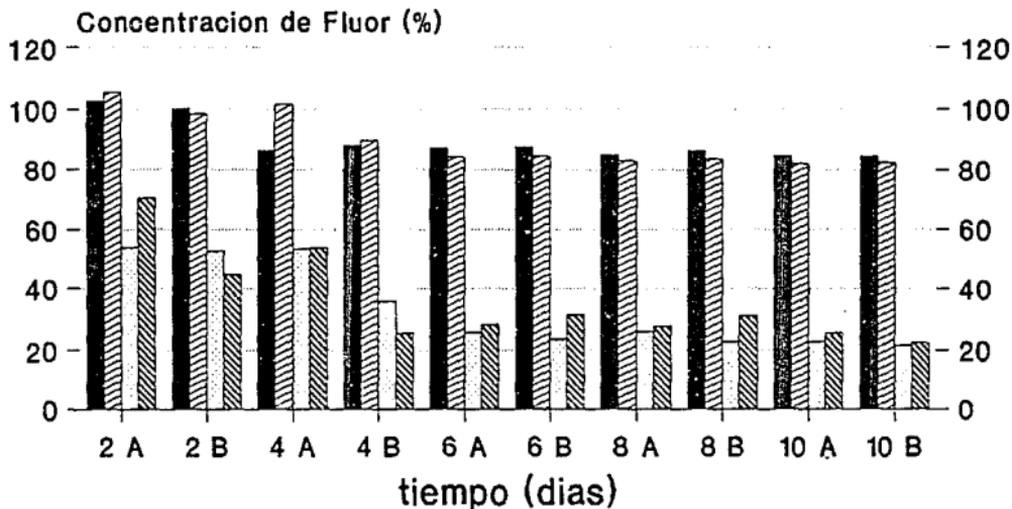
+ Temperatura 25 C

\* Temperatura 40 C

□ Temperatura 60 C

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD QUIMICO

## EVALUACION QUIMICA DE FLUOR



■ Temperatura 4 C

▨ Temperatura 25 C

▤ Temperatura 40 C

▧ Temperatura 60 C

## VII. DISCUSION

Fue necesario realizar ciertas modificaciones a los estudios de preformulación y formulación trabajados anteriormente <sup>(7)</sup>, como la adición de un agente viscosante para poder suspender el Flúor en la resina, además de que la actual formulación contiene una resina acrílica que favorece la fluidez, que se encuentra relacionada de forma importante en el deslizamiento de la capa de barniz sobre una superficie que permite dejar una capa fina del mismo. Anteriormente se contempló que el barniz era estable en contenedores de plástico<sup>(7)</sup>. Sin embargo la formulación actual se puede envasar en tubos de estaño. Para obtener la presente formulación se inició al establecer el proceso de fabricación, donde fue muy importante el control de las variables del mismo.

Posterior a la identificación de variables se realizó un diseño experimental para la evaluación del tiempo, velocidad y temperatura óptimas, utilizando un diseño 2 x 3 y además el análisis de varianza correspondiente al diseño planteado, donde se encontró que hay diferencia entre las 3 velocidades de mezclado, las temperaturas y además interacción entre ellas, por lo cual se ve afectado el proceso al variar cualquiera de estas.

Los parámetros críticos utilizados para éste, fueron tomados en base a un diagnóstico del proceso, obteniéndose que las condiciones óptimas a 25°C fueron a 180 rpm y a 65°C fueron a 150 rpm; sin embargo, el trabajar a una temperatura que ayude a disolver más rápido la resina facilita el manejo de materiales y de proceso es por ello que se consideró la temperatura de 65°C. Asimismo fue necesario generar las especificaciones al producto, dado que en la literatura no las establece para barnices dentales fluorurados, por no existir en el mercado estos productos, por otra parte no se

pudo contrastar con la marca comercial Duraphat, ya que no fue posible conseguirlo, los resultados se establecen en la tablas 1,2,3 y 4. respectivamente.

Por otra parte el muestreo utilizado para el tiempo óptimo fue hecho en base a un muestreador diseñado especialmente para ello, donde se tomaban a diferentes niveles con repetición, para tener datos confiables.

Analizando los resultados del tiempo de mezclado se tomó el óptimo, el cual fue tomado como una variable constante para el análisis de temperatura y velocidad óptima. Las muestras fueron tomadas de igual manera que en el tiempo óptimo.

Se hicieron estudios previos sobre el material de empaque, donde se estableció el uso de tubos colapsibles de estaño, ya que el polietileno de alta densidad es muy poroso y contribuye a la volatilización del solvente que contiene la fórmula.

Se fabricaron dos lotes del producto, realizando posteriormente un estudio de estabilidad por medio de un ciclo térmico, donde se envasaron 20 g a cada tubo colapsible de estaño previamente identificados. Aunado a esto se empacaron en cajas y colocados cada una de ellas a las temperaturas de 4, 25, 40, 60 °C respectivamente. Las muestras fueron tomadas cada dos días y cada caja fue intercambiada a la siguiente temperatura hasta completar el ciclo de 10 días (se contaba con cajas que contenían muestras a las mismas temperaturas, pero sin ser modificadas ).

Al ser analizadas las muestras, se observó que las sometidas a 40 y 60 °C mostraban separación de fases, por consiguiente bajas en concentración de flúor, en la parte superior pero el pH, viscosidad, densidad, tiempo de

secado, homogenidad, formación de película y color no mostraban cambios significativos; sin embargo, existió la separación de fases, por consiguiente se puede decir que la formulación no es estable a temperaturas mayores a 40 °C.

Finalmente las condiciones fueron las siguientes para la optimización del proceso, Temperatura 65°C, velocidad de agitación 150 rpm, tiempo de mezclado 30 min, y el producto debe ser conservado a temperatura de refrigeración preferentemente, y aun en temperatura ambiente se mantiene estable, el material de empaque idóneo para la aplicación del barniz, son tubos de estafío colapsible, ya que en material de empaque plástico, se observa el fenómeno de desplazamiento de gases en el envase.

### VIII. CONCLUSIONES.

Con el establecimiento y control de variables se obtuvo la optimización del proceso con una temperatura de 65°C a 150 rpm mezclado durante 30 minutos, por lo cual se logró que el producto pueda reducirse en costo, utilizando menor tiempo y a una misma temperatura.

La formulación del barniz dental es estable a temperaturas menores de 40°C y el material de empaque es idóneo ya que no volatiliza el solvente, además de no interaccionar con el principio activo y excipientes, conservandose así sus características físicas y químicas del mismo.

#### IX. SUGERENCIAS

1. Es necesario que se realice la estabilidad acelerada a tres meses para establecer su vida de anaquel.
2. Al ser realizado el proceso, éste no se exceda a la temperatura de 65°C, porque ocurre polimerización de la resina, lo que involucra un gran aumento de la viscosidad y dificulta la aplicación del barniz.
3. El barniz debe ser envasado en tubos colapsibles de menor volumen ( 10 g ) , debido al tipo de solvente que utiliza.
4. Que se desarrolle el método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución para la cuantificación del barniz.
5. Hacer las pruebas in vivo e in vitro para saber la efectividad del barniz.

## A P E N D I C E

## X. A P E N D I C E

A. IMPORTANCIA DEL FLUOR DENTAL. El flúor es un gas halógeno muy volátil, que no se encuentra libre en la naturaleza, ya que constituye un ión muy activo y además es el más efectivo y extensamente probado de los agentes anticaries actuales <sup>11</sup>.

La aplicación de fluoruros sistémicos para reducir la caries dental se remonta hacia 200 años. En 1802, Morozza detectó fluoruro en los dientes de un mastodonte fosilizado, Berzelios en 1823 encontró niveles muy pequeños de flúor desde 0 a 3 ppm en agua. Magitol observó en 1860 que ciertos dientes se descalcificaban más fácilmente que otros, y relacionó este hallazgo con el contenido de flúor en los mismos. Posteriormente en 1925 se detectó la fluorosis que consistía en pigmentación de los dientes por un exceso de flúor ( más de 3 ppm ), pero las personas que tenían éste problema presentaban poca caries<sup>12</sup>. Se siguieron realizando investigaciones sobre la caries llegando a la conclusión de que la causa de ésta, es la acción de la placa dentobacteriana sobre el esmalte, donde se encontró que el Flúor puede actuar como bacteriostático y a la vez incrementar la resistencia frente a la acción desmineralizadora de los ácidos <sup>13</sup>.

De esta manera se sugirió la adición de flúor al agua de consumo para actuar como medio de reducción de la caries dental, dando lugar a la creación de programas preventivos, mediante la fluoruración artificial del agua potable<sup>14</sup>.

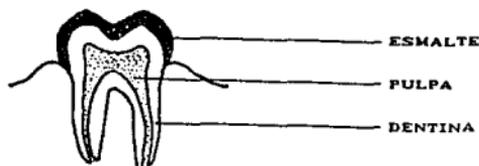
Los beneficios obtenidos en estos programas dieron lugar a la búsqueda de nuevas técnicas, resultando la utilización del flúor en forma tópica.<sup>15</sup>.

Las primeras aplicaciones de los fluoruros tópicos fueron en los principios de los cuarentas, donde las pruebas clínicas de este concepto mostraron que el fluoruro de sodio,

en aplicación tópica, ocasionaba una reducción significativa de las futuras lesiones cariosas del orden 30 a 50 % según el método utilizado<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, el uso de estos agentes tópicos tradicionales, presentan desventajas en términos de eficiencia y eficacia. Se ha constatado, la realización de diversas investigaciones para encontrar formas y agentes alternativos para la aplicación tópica profesional de este elemento. Entre éstas se destaca el uso de barnices fluorurados, tanto por su eficacia como por su técnica simple de aplicación <sup>(6)</sup>.

## B. MORFOLOGIA DE LA ESTRUCTURA DENTARIA.



1. **CARIES DENTAL.** Según The Expert Committe on Dental Health de la Organización Mundial de la Salud define la caries dentaria como un proceso patológico localizado posteruptivo de origen externo que produce reblandecimiento del tejido dentario duro y que conduce a la formación de una cavidad además es infecciosa.<sup>(4)</sup>

Los ácidos descalcifican la parte inorgánica y las enzimas de las bacterias proteolíticas producen licuefacción del material orgánico restante. La disolución ácida precede a la acción de las bacterias proteolíticas sobre el contenido orgánico. El ácido se produce por la fermentación de los carbohidratos que intervienen en el proceso<sup>(4)</sup>. Para que se descalcifiquen los dientes se requiere de un pH de 4 a 5.2

sobre su superficie, esto implica la formación de lesiones causadas por desmineralización progresiva causando la caries.

C. FLUORUROS TOPICOS. Desde hace más de 35 años se realizan métodos terapéuticos con fluoruros tópicos, los cuales son un factor importante de la salud dental del individuo que vive en comunidades no fluoruradas, pero también son importantes en lugares donde son susceptibles a la caries a pesar de recibir el agua con flúor. Se presume que la reducción de caries es de 40% a 60% con los fluoruros tópicos, estos se pueden clasificar según su frecuencia. Hay fluoruros que se aplican a intervalos cortos de tiempo, supervisados por el cirujano dentista como lo son los enjuagues y dentríficos. El segundo grupo son de aplicación ocasional, donde una persona especializada se encarga de ponerlo como lo son barnices, soluciones y geles "5".

1. BARNIZ DENTAL. Los barnices dentales fluorurados constan de una goma natural disuelta en un disolvente, al ser aplicados, el disolvente se volatiliza dejando una capa delgada resinosa en la superficie "6".

Las ventajas de estos barnices en la prevención de caries dental en salud pública es de que no precisan de aislamiento absoluto; algunos endurecen en contacto con la saliva; permiten el aislamiento de la reacción Flúor-Esmalte por un periodo hasta de 24 horas y disminuyen el tiempo dentista-paciente dando un efecto prolongado y como resultado un desarrollo prometedor con respecto al incremento de la fijación del flúor con una sola aplicación "7".

a.MECANISMO DE ACCION. Se ha encontrado que el flúor tiene propiedades cariostáticas, la cual consiste químicamente en el cambio de ión hidróxilo por un ión flúor. se parte de la hidroxiapatita para formar

fluoroapatita . La fluoroapatita es menos soluble que la hidroxiapatita y la formación de este puede explicar el efecto cariostático. La contribución del flúor como preventivo de la caries dental ha sido multifacética, aunque no hay duda sobre la efectividad de anticariogénica de los fluoruros, ya sea por vía tópica o sistémica la acción comprobada es que hace a la estructura dentaria más resistente al proceso carioso. Se han propuesto varias teorías, las cuales sepueden integrar en cuatro grandes grupos:

Acción sobre los cristales de hidroxiapatita del esmalte.

- a. Disminuye solubilidad.
- b. Mejora cristalinidad.
- c. Provoca remineralización.

Acción sobre la placa dentobacteriana.

- a. bactericida.
- b. bacteriostático.

Acción sobre la superficie del esmalte.

- a. Baja la energía superficial libre.

Acción sobre el tamaño y estructura dental.

- a. Reduce el tamaño de cúspides y profundidad de fisuras.

La reacción inmediata después de una aplicación tópica de flúor es la siguiente



Esta reacción solo se lleva a cabo a bajas concentraciones de flúor entre el 1% del esmalte en peso, y a

concentraciones mayores tenemos como producto, fluoruro de calcio:



Por eso es importante en toda terapia tópica de fluoruro la formación de la fluoroapatita, con el aumento de la concentración de fluoruro en el esmalte dental <sup>16</sup>.

#### D. FORMULACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE CARIES DENTAL.

La primera solución tópica eficaz probada fue de fluoruro de sodio al 2% aplicada en los dientes en 1948 llamada técnica de Knutson, donde se limpiaban, secaban y aislaban cada uno por vez con rollos de algodón por 3-4 min. en niños de 3, 7, 10 y 13 años de edad reduciéndose en un 40%.

Posteriormente se hacían soluciones de fluoruro fosfato acidulado que contiene 2% de fluoruro de sodio y un 0.34% de ácido fluorhídrico que equivalen a 1.23% de  $\text{F}^-$  a un pH de 3

El fluoruro estansoso se hacía en soluciones de 8% para niños y 10% para adultos a un pH de 3.0.

Las geles contienen 1.23% de fluoruro fosfato acidulado. está formado a base de 2% de fluoruro de sodio, 0.34% de ácido fluorhídrico y 0.98% de ácido fosfórico, aunque pueden utilizarse otras fuentes de iones fosfato. El pH final ajusta a 3. Contiene gelificantes, esencias y colorantes<sup>10</sup>.

Los enjuagues de 0.025% de fluoruro de sodio neutro muy estables en envases de plástico<sup>10</sup>.

Dentífricos MFP que contienen 0.76% de monofluorofosfato de sodio, que es una sal inorgánica estable, y 41.85% de metafosfato insoluble como agente pulidor.<sup>12</sup> Los dentífricos Maclean's Contiene 0.76% de MFP, 1.15% de lauril sulfato de

sodio y 38% de carbonato de calcio como agente pulidor.<sup>(2)</sup> Los dentífricos Crest contienen 0.4% de fluoruro estanoso, 1.0% de pirofosfato de estaño para extender la disponibilidad del ión estanoso, 39% de pirofosfato de calcio.

Tratamiento múltiple de fluoruro como lo son los barnices, estos se aplican a los dientes recién limpiados y secos; éste endurece en contacto con la humedad. En el mercado europeo existen el Duraphat y el flúor protector, el primero contiene fluoruro de sodio neutro y el segundo fluoruro estanoso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lewis M. " Bases biológicas de la caries dental " Ed Salvat editores. Barcelona, España. 1986 pp 475-491
2. Gordon N. " Caries dental aspectos básicos y clínicos " Ed. Mund. S.A.I.C. y I. Buenos Aires, Argentina. 1986 pp 338-362
3. Chavéz, M.; " Odontología Sanitaria " Washington, D.C. OPS - OMS. 1962
4. Hampson E.L.; " Odontología operatoria " Ed. Salvat Editores S.A. Barcelona, España. 1984 pp 1-18
5. Bermudez F.S.L.; " Aplicación Tópica de Fluoruro " Universidad Tecnológica de México., México, D.F. 1985. pp 3-85
6. Phillips R. W.; "La Ciencia de los Materiales Dentales" 7a. Ed. Interamericana, México, D. F. 1976 pp 424-426
7. De La Cruz C.D.; " Investigación para la Elaboración y Comprobación Clínica y Epidemiológica de un Barniz con Flúor como Preventivo para Caries Dental ". Programa Multidisciplinario, (E.N.E.P. ZARAGOZA); México, D.F. 1985 pp 15-29.
8. Tapia R. I.; " Desarrollo y Validación de un Método Analítico para Flúor en un Barniz Dental " Universidad Nacional Autónoma de México.( Escuela Nacional de Estudios Profesionales Zaragoza ), México, D.F. 1986 pp 1-32
9. Perry R. H. and Chilton C.; " Manual del Ingeniero Químico "; Tipográfica Barsa. Cap. II México, D. F. 1983 pp 2-87
10. Roman D. F. " Innovación y Desarrollo Farmacéutico " Asociación Farmacéutica Mexicana Cap. VI México, D.F. 1990 241-287
11. Guerrero M.E.; Rodríguez R.; Soberón E. y Garzón A.; "Aplicación del Diseño Factorial en un Estudio de Estabilidad de una Forma Farmacéutica Inyectable" REVISTA MEXICANA DE CIENCIAS FARMACEUTICAS 5 3-7 (1985)
12. Connors K., Kennon L. and Amidon G.; " Chemical Stability of Pharmaceuticals " John Wiley and Sons, New York, U.S.A. 1979 pp 99-119

13. Sucker H.; " The Use of Optimization Techniques in Pharmaceutical Development " DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 15 (6-7) 1021-1028 (1989)
14. Arabadzhi V.N.; Ennan A.A. and Voloshchuk S.L.; " Potencial Measuring Unit for a Fluoride-Selective Electrode " Analytical Abstracts 53 (2) 115 (1991)
15. Lingnau J.; " Optimization and Validation of Manufacturing Processes " DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 15 (6-7) 1029-1046 (1989)
16. Juárez S.N.A." Desarrollo de una técnica de biopsia por ataque ácido y determinación de F, Mn, Pby Zn como elementos de trazas en esmalte humano. Estudio in vitro. Universidad Nacional Autonoma de México.México. D.F. 1990
17. Varela R. "Determinación de la estabilidad de un barniz fluorurado" , Servicio Social 1987 ENEP Zaragoza UNAM.
18. Blanco M.A.; " Tecnología de Pintura y Recubrimientos Orgánicos " Ed. Quimica S.A. Tomo II Cap 34, 1983 pp 951-954
19. Boehlert J. P.; " Differences and Similarities in Release and Stability Testing " Pharmaceutical Technology Nov 20-22 (1983)
20. Boylan S. " Handbook of Pharmaceutical Excipients " American Pharmaceutical Association, Washington, U.S.A. 1986 pp 1-2
21. Cartwright C.A.; " Stability Test on Active Substances and Finished Products: New European Guideline. " DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 15 (10) 1743-1757 (1989)
22. Chatfield H.W.; " Los Barnices y sus Constituyentes " Ed. Reverte, Barcelona, España (1969) pp 89-122
23. De La Cruz G.D.; "Elaboración de un Barniz con Fluor. Estudios in Vitro " Tesis de Maestria. Cirujano Dentista. Facultad de Odontología, Porto Alegre, Brasil 1982
24. Derand T.; " Effect of Fluoride Varnishes and Nuva Seal Resin Treatment on the Formation of Artificial Lesions " Caries Res 15 250-255 (1981)
25. " Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos " Quinta ed. 1988 pp 299-303

26. Giral J., Barnés F. " Manual para el Diseño de Procesos Químicos Apropriados para Países en Desarrollo. Universidad Nacional Autónoma de México; México, D.F. 1977 pp 5-154
27. Gron P.; " Chemistry of Topical Fluorides " Caries Res. 11 172-204 ( 1981 )
28. Jenkins N. " Fisiología y Bioquímica Bucal " 1ra. ed. México, D.F. pp 68
29. Lachman L. Lieberman A. and Kanig J.; " The Theory Practice of Industrial Pharmacy " 3ra. ed. Ed. LEA and Febiger, Philadelphia, U.S.A., 1986 pp 32-40
30. Martindale W.; " Extrapharmacopeia " Published by Direction of the Council of the Pharmaceutical Society of Great Britain, London, Gran Bretaña, 1977 pp 314-315
31. Miller B. F. " Pharmaceutical Agents for Preventing Caries Sodium Fluoride " J. Oral Theraph and Pharm 2 131-132 (1965)
32. Scand L.; " Determinacion of Fluoride in Duraphat " J. Dental Res 89 228-234 (1981)
33. Spadaro A.C.C.; " Determination of Fluoride with an Ion-Selective Electrode in the Presence of Water-Soluble Organic Substances " Analytical Abstracts 93 (4) 366 (1991)
34. " The United States Pharmacopeia " Twenty-Second Revision, Mack Printing Company, Easton PA, 1990 pp 1259-1260
35. Tucker I.; " Nonisothermal Stability Testing " Pharmaceutical Technology 2 68-78 (1985)
36. Walter R.Y.; " Accelerated Temperature Pharmaceutical Product Stability Determinations " DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 16 (4) 551-569 (1990)
37. Ziller K.M.; " Control of Crystal Growth in Drug Suspensions " DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY 14 (15-17) 2341-2370 (1988)