

44
2ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

**"DESARROLLO DE LA FORMULACION DE UN
PREPARADO DENTAL SEMI-SOLIDO REVELADOR
DE LA PLACA DENTOBACTERIANA".**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
BLANCA ELBA RAMIREZ TELLEZ

ASESOR: Q.F.B. MA. ANGELICA PEREZ MORA



MEXICO, D. F.

AGOSTO DE 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA"**

JEFATURA DE LA CARRERA DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a ustedes como Sinodales del Examen Profesional del (la) señor (ita):

BLANCA ELBA RAMIREZ TELLEZ

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo.

Les agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado: "DESARROLLO DE LA FORMULACION DE UN PREPARADO DENTAL SEMI-SOLIDO REVELADOR DE LA PLACA DENTOBACTERIANA".

Y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	O.F.B. FRANCISCA ROBLES LOPEZ
VOCAL	O.F.B. MA. ANGELICA PEREZ MORA
SECRETARIO	O.F.B. RAMON RODRIGUEZ HERNANDEZ
SUPLENTE	O.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ
SUPLENTE	O.F.B. MARTHA UGALDE HERNANDEZ

ATENTAMENTE .
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
México, D.F. a. 14 de FEBRERO de 1997

O.F.B. PATRICIA FARRA CERVANTES
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados
c.c.p. Interesado

**LUGAR DE REALIZACIÓN DE LA TESIS: PLANTA
PILOTO FARMACÉUTICA Y LABORATORIO DE
CONTROL DE CALIDAD DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES "ZARAGOZA" UNAM.**

**A Dios por permitirme cumplir con uno de los
anhelos más grandes de mi vida.**

Gracias.

**A mis padres Elba y Pedro, que siempre con sus
consejos, amor, y ejemplo de superación, confiaron
en mí hasta el final de la meta, y hoy con orgullo
vean culminados todos sus esfuerzos.**

Gracias.

**A mi esposo Omar y mi hija Astrid Andrea
que son parte fundamental de mi vida, que con
su amor, comprensión y apoyo me dan fuerza
para seguir adelante.**

Gracias.

Muy en especial a mi abuelita Margarita
que es una persona que nunca se deja ven-
cer por la adversidad, gracias por tu ejemplo,
amor y dedicación en mi toda tu vida.

A mis hermanos Leonardo y Priscila.

A mi asesora y amiga Q.F.B. María
Angélica Pérez Mora, mi sincero agra-
decimiento, porque con su apoyo y guía
incondicional, supo encaminar mis in-
quietudes hacia la culminación de esta
tesis.

A todos mis profesores y personas que
formaron parte de mi formación profe-
sional.

Gracias

A mis demás familiares y amigos.

Gracias

A la UNAM y Facultad de Estudios Su-
periores "Zaragoza", por brindarme la
oportunidad de ser una profesionista y -
así poder servir a mi patria.

ATTE.

"Por mi raza hablara el Espíritu"

ÍNDICE

I.GENERALIDADES.	Pág.
1. Antecedentes	4
2. Preformulación	
2.1 Importancia de los estudios de preformulación	17
2.2 Etapas de preformulación:	18
a. Revisión Bibliográfica	18
b. Caracterización Físicoquímica del P. Activo	19
c. Estudios de Estabilidad para Principio Activo	20
d. Compatibilidad Fármaco-Excipientes	21
3. Formulación	
3.1 Importancia del desarrollo de nuevas formulaciones	22
3.2 Desarrollo de fórmulas	23
4. Sistemas Dispersos	
4.1 Introducción	24
4.2 Definición	24
4.3 Clasificación	24
4.4 Propiedades de las partículas	
a. Tamaño de partícula	25
b. Propiedades de superficie	26
4.5 Suspensiones	
4.5.1 Definición	27
4.5.2 Clasificación	27
4.5.3 Estabilidad física de las suspensiones	27
a. Interacción partícula-vehículo	28
b. Interacción partícula-partícula	28
c. Humectación de partícula	28
d. Movimiento Browniano	29
e. Sedimentación	29
4.5.4. Características reológicas de las suspensiones	30
5. Dentífricos	
5.1 Introducción	32
5.2 Definición	34
5.3 Clasificación	34
5.4 Componentes	36
5.5 Métodos de Manufactura	40
5.6 Controles de Calidad Establecidos	41

II. FUNDAMENTACION DEL TEMA	45	
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA		46
IV. OBJETIVO	47	
V. HIPÓTESIS	48	
VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL		
1. Material, Equipo y Reactivos	49	
2. Metodología Experimental	50	
VII. RESULTADOS	55	
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	63	
IX. CONCLUSIONES	65	
X. SUGERENCIAS	66	
XI. BIBLIOGRAFÍA	67	
GLOSARIO	70	
ANEXOS	71	

I.-GENERALIDADES

I. Antecedentes

En ciudades densamente pobladas, el predominio de la caries dental y otras enfermedades bucales se aceptan como normales. Por esta razón, los productos destinados a la higiene oral, están más orientados a la prevención y el control de las enfermedades bucales, tales como caries y trastornos de las encías. En los últimos treinta años, esta situación se ha actualizado y disminuido la incidencia de la caries como consecuencia de la investigación y desarrollo de la bioquímica oral, que ha aumentado el conocimiento de las causas que provocan estos problemas.

El campo de la higiene bucal atañe no sólo a los dientes, sino a todo su entorno. Esto implica el conocimiento de la bioquímica de toda la boca (1).

Anatomía de la cavidad oral.

El vestíbulo oral llamado comúnmente boca está circunscrito a la mejilla. Interiormente está formado por los arcos gengivodentales, los procesos alveolares de los maxilares y de la mandíbula recubiertos por la mucosa llamada encía, esta se adhiere al perostio alveolar y al cuello de los dientes. Las encías superior e inferior se continúan externamente en la mucosa vestibular, internamente en paladar e inferior en la mucosa sublingual.

La boca esta destinada a los procesos mecánicos de la digestión, o sea; a la trituración, insalivación y deglución de los alimentos además de las funciones de respiración; defonación y sede del órgano del gusto. La trituración de los alimentos se efectúa mediante el acto de la masticación cuyos instrumentos mecánicos son los dientes.

En el epitelio de la pared externa del vestíbulo oral se desarrollan las glándulas salivares parótida, submandibulares y sublinguales encargadas de segregar saliva, liquido mas o menos denso, dotado de un notable poder amortiguador la cual tiene funciones de aglutinar los alimentos para predisponerlos a la deglución, solubilizar las sustancias salinas de los alimentos, diluir ácidos y álcalis, favorecer la expulsión de sustancias o cuerpos extraños que penetren en la boca y es además, debido a la enzima tialina, un factor de defensa contra las infecciones bacterianas y contribuye a reducir algunos detritus alimenticios (2).

Estructura del diente:

El diente se distingue macroscópicamente por la corona (esto es la porción del diente situada por encima de la encía) y la raíz (la porción empotrada en la encía); la porción límite que separa a éstas se denomina cuello.

Estructuralmente el diente esta constituido por dos partes : una corona y una raíz. La corona está cubierta por esmalte y la raíz por cemento. Estas estructuras se juntan en la unión amelocementaria. Esta unión, también llamada línea cervical, es claramente visible en el diente normal. La masa principal del diente está compuesta por dentina, que es de color claro en un corte transversal del diente. Este corte muestra una cámara y un conducto pulpare, que normalmente contienen un tejido pulpar. La cámara se localiza en la parte coronaria, y el conducto en la raíz. Dichos espacios se comunican entre sí , y en conjunto, se llama cavidad pulpar, ver figura 1.

Los cuatro tejidos dentales son esmalte, cemento, dentina y pulpa. Los primeros tres se conocen como tejidos duros, y el último como tejido blando. El tejido pulpar suministra sangre e inervación al diente.

La corona de un incisivo puede tener una cresta o borde incisal, como en los centrales y laterales; Una sola cúspide como en los caninos; o dos o más cúspides, como en los premolares y molares. Las crestas incisales y las cúspides constituyen las superficies cortantes de las coronas dentales.

La parte radicular del diente puede tener una sola raíz, con un ápice o extremo, como suele presentarse en los dientes anteriores y algunos de los premolares; o múltiple, con una bifurcación o trifurcación, que divide la parte radicular en dos o más raíces con sus ápices o extremos, como en todos los molares y en algunos premolares.

La raíz está firmemente en la apófisis ósea de los maxilares, de modo que cada diente se mantiene en su posición respecto a los dientes en el arco dental. La parte del maxilar que sirve de soporte para los dientes se llama apófisis alveolar. El hueso del techo dental se llama alvéolo.

En adultos jóvenes, la corona nunca está cubierta por tejido óseo, después de haber brotado completamente, pero sí lo está parcialmente en su tercio cervical por tejido blando, conocido como encía o tejido gingival. En las personas de edad avanzada, todo el esmalte y, a menudo, parte del cemento cervical quedan expuestas en la cavidad bucal.

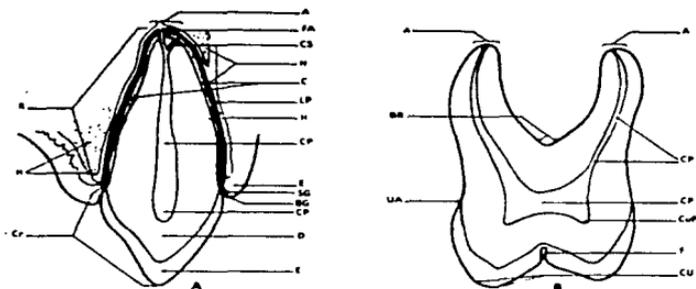


Fig. 1. - Esquemas de cortes longitudinales de un diente anterior y uno posterior. A, diente anterior; A, ápice; AA, agujero apical; CS, conducto suplementario; C, cemento; LP, ligamento periodontal; N, nervio; H, hueso; CP, conducto pulpar; E, enclava; SG, hendidura gingival; BG, borde gingival; CP, cámara pulpar; D, dentina; E, esmalte; Cr, corona; R, raíz; B, diente posterior; A, ápices; CP, conducto pulpar; CP, cámara pulpar; CuP, cuerno pulpar; F, fisura; CU, cuspe; UA, unión ameloctemaria; BR, bifurcación de la raíz.

En la siguiente tabla I se muestra la composición química de la estructura dental:

Tabla I Composición química de los tejidos dentales

Elementos	Esmalte	Dentina	Cemento
Agua	2.3%	13.2%	32%
Materia Orgánica	1.7%	17.5%	22%
Cenizas	96%	69.3%	46%
Cada 100g de cenizas contienen:			
Calcio	36.1%	35.3%	35.5%
Fósforo	17.3%	17.1%	17.1%
Anhidrido carbónico	3%	4%	4.5%
Magnesio	0.5%	1.2%	0.9%
Sodio	0.2%	0.2%	0.1%
Potasio	0.3%	0.07%	0.1%
Cloro	0.3%	0.03%	0.1%
Flúor	0.016%	0.017%	0.015%
Azúfre	0.1%	0.2%	0.6%

La cavidad pulpar del diente esta ocupada por una masa blanda rojiza de fibrillas conectivas lisas que constituyen la pulpa dental, es rica en vasos y nervios que se reúnen a través del orificio apical de la raíz y esta atravesada por los odontoblastos.

Los innumerables y complejos órganos y tejidos que están presentes en el vestíbulo oral merecen ser respetados y protegidos en su integridad anatómica y funcional por los cosméticos estéticos e higiénicos con los que se ponen en contacto para su conservación.

Esmalte.-

La superficie exterior de la corona del diente está compuesta por el esmalte, un tejido duro, de mayor grosor en el ápice del diente y más delgado en el cuello.

La raíz esta protegida por una capa fina de cemento. El esmalte es el tejido más duro del cuerpo humano. Está compuesto principalmente de hidroxapatita ($3 \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$) a la cuál se le atribuye el 98% de la composición, siendo el resto queratina y agua. La hidroxapatita es susceptible de intercambiar iones y aniones tales como F y CO que pueden reemplazar al grupo OH⁻, mientras que los cationes, tales como Zr^{+2} y Mg^{+2} , pueden reemplazar al Ca^{+2} . Este intercambio iónico que puede influir en la sensibilidad a las caries y, por ejemplo, el grado que el OH⁻ se ha reemplazado por F tiene efecto sobre la vulnerabilidad del esmalte.

Dentina.-

La capa de sustancia que hay debajo del esmalte dental es la dentina. Esta compuesta de hidroxapatita en una proporción de aproximadamente 70 %, siendo el resto colágeno y agua. La matriz de la dentina esta perforada por varios canales minúsculos, que parten de la cavidad de la pulpa hasta la superficie. Estos son los túbulos de la dentina.

También la hidroxapatita de la dentina puede contener una variedad de otros elementos, y éstos son de origen sistémico, puesto que la dentina no está expuesta a los líquidos bucales. El elemento presente más destacable es el flúor—notable debido a que su contenido varia con el contenido de fluoruro en el suministro de agua ya que es superior a la concentración del esmalte (3). La cantidad de flúor en ppm (partes por millón) con respecto al suministro de agua y el aumento que se ve reflejado en el esmalte y la dentina se muestra en la tabla II.

Tabla II. Concentración de fluoruro (ppm).

Cantidad de flúor suministrado en el agua.	Dentina	Esmalte
0.0-0.3	240	100
1.1-1.2	360	130
2.5-5.0	760	340

Las cifras de esmalte son la medida para el esmalte total; la concentración de fluoruro en la superficie del esmalte puede ser como diez veces la cifra media. Por tanto, el tejido más blando y vulnerable, la dentina, tiene una concentración superior de fluoruro que el esmalte, y este fluoruro debe ser de origen sistémico (1). Las principales diferencias entre el esmalte y la dentina se muestran en la tabla III.

Tabla III Principales diferencias entre dentina y esmalte.

	Dentina	Esmalte
Dureza:		
Escala de Knoop	55.60	250-300
Escala de Moh	2	4
Peso específico	2.14	2.9-3.0
Materia inorgánica %	68%	96%
Fósforo %	11.5%	16.5%
Calcio %	24%	35%
Fluor %	240%	100%
Proteína %	20%	1%
Tipo de proteína	Colágeno	Queratina

Saliva:

La saliva es parte del medio del diente y es un factor principal en el mantenimiento de la boca sana. Puesto que la saliva se produce continuamente, el medio del diente es dinámico, y no estático, y esto implica el estudio de la química de la boca.

La saliva es producida por tres pares de glándulas grandes, y las glándulas más pequeñas de la mucosa bucal (labial, lingual, bucal y palatal). Las secreciones difieren de una a otra en su composición, y pueden variar en ellas mismas según la cantidad de flujo, momento del día, etc., existen también diferencias entre individuos. Por tanto es imposible dar cifras significativas para la composición de la saliva.

La saliva contiene bacterias, mucopolisacáridos, proteínas, enzimas y sustancias inorgánicas, tales como calcio, sodio, potasio, cloro e iones fosfato.

Se piensa que los constituyentes orgánicos de la saliva son los responsables del desarrollo de la placa dentobacteriana. Los microorganismos del entorno oral se adhieren firmemente a las glucoproteínas salivales y a los polisacáridos extracelulares para formar una matriz intermicrobiana o placa que consta de componentes orgánicos e inorgánicos.

Depósitos dentales

La asociación de los depósitos dentales con la enfermedad oral convierte a estos en tema de interés común para clínicos e investigadores en todas las ramas de la odontología, y las contribuciones de las ciencias químicas y básicas han conducido a la acumulación de gran cantidad de información. Aunque aún existen discrepancias importantes y eslabones perdidos en nuestro conocimiento sobre los depósitos dentales y se presentan numerosos problemas sin resolución, la naturaleza general de estas sustancias, su origen y su relación con la enfermedad, comienzan a hacerse evidentes. La mayor parte de estos informes han sido obtenidos durante las tres últimas décadas, y esto ha conducido a cambios importantes en nuestro punto de vista sobre la naturaleza de la enfermedad bucal y dental.

Se ha sospechado que existe una relación entre los depósitos blandos sobre los dientes y las enfermedades dentales desde tiempos remotos; tal asociación fue reconocida por Aristóteles y la naturaleza microbiana de los depósitos fue descrita por Van Leeuwenhoek hace casi tres siglos. Los investigadores de fines del siglo XIX aceptaron el papel de estos depósitos en la iniciación y progreso de las enfermedades de los dientes y estructuras de soporte blandas y manifestaron gran interés en los mecanismos patógenos involucrados. Sin embargo a principios del siglo actual, el interés pasó de la estructura y consecuencias patógenas de los depósitos blandos a los mecanismos de calcificación y formación de sarro. La mayor parte de la investigación se enfocó hasta hace poco sobre el sarro. Como consecuencia, había pocos datos con relación a la placa. Sin embargo, a fines de la década de los 70's y inicio de los 90's, el renovado interés en la placa fue estimulado por la observación e investigación de que los microorganismos desempeñan un papel importante en la patogenia tanto de la caries como la enfermedad periodontal y que ambos estados patológicos pueden, con toda seguridad, ser prevenidos con medidas eficaces de control de placa (4).

Los depósitos dentales blandos o depósitos no mineralizados pueden aparecer sobre las superficies supragingivales y subgingivales de los dientes y en ocasiones sobre los tejidos gingivales. Causan alteraciones de color en los dientes, halitosis (mal aliento), e inflamación de los tejidos gingivales o encías y periodontales.

Película adquirida, placa dental, materia alba y detritos alimenticios son términos específicos empleados para identificar estos depósitos

Cuando los depósitos blandos presentan mineralización y se calcifican, se les denomina cálculo dental o anteriormente sarro.

De todos los depósitos blandos que se han mencionado, la placa se considera el más importante y se ha descrito como el factor etiológico primario en la iniciación de la caries y de la enfermedad periodontal.

Aunque se han presentado muchas revisiones en profundidad de los depósitos dentales no mineralizados (Dawes, 1968; Gibbons y Van Houte, 1973; Goldman y Cohen, 1980; Ujenkins, 1965; Katz, McDonald y Stookey, 1979), las definiciones generales no se han modificado significativamente desde el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1961 sobre la enfermedad periodontal. En años sucesivos se ha observado un creciente conocimiento de información histológica, química, microbiológica y patogénica sobre los efectos de estos depósitos (Armstrong, 1967; Socransky, 1977; Lie, 1978; Osterberg, Sudo y Folke, 1976.). Las definiciones de los depósitos según las directrices de la Oms se resumen en el glosario.

Iniciación y Maduración de la Placa

La formación de la placa ocurre en dos pasos:

- 1.- Colonización bacteriana de la superficie del diente
- 2.- Crecimiento y maduración bacteriana.

La colonización de la superficie del diente ocurre por uno de estos dos mecanismos: (a) Microorganismos sencillos, o en masa, se adosan a la superficie por adherencia selectiva y se multiplican para producir colonias discretas de placa ; o (b) cultivos mixtos de microorganismos crecen de precursores viables que permanecen en fosetas y grietas en la superficie dentaria.

Los hechos que se presentan en el crecimiento y maduración de la placa han sido estudiados de cerca durante las dos o tres semanas iniciales, aunque los eventos que ocurren después de este tiempo no son bien comprendidos. El proceso de maduración incluye (a) el crecimiento y coalescencia de las colonias de la placa inicialmente independientes, (b) el crecimiento continuo por aposición por la adherencia al diente y superficie de la placa de organismos adicionales y masas de organismos, (c) mayor complejidad de la flora de la placa y (d) acumulación de sales inorgánicas con la conversión de la placa a sarro ó cálculos.

Existe un cambio gradual y continuo en la estructura de la placa durante las primeras dos semanas. Los microorganismos sencillos y las colonias independientes están formadas principalmente por estreptococos, los cuales evolucionen hasta constituir estructuras más maduras y altamente complejas que cubren una gran porción de la superficie dentaria.

Durante esta maduración, existe un desplazamiento de una placa aeróbica de cocos predominantemente grampositivos, a una flora mixta con preponderancia de microorganismos filamentosos, a manera de bastones y espirilos. Las poblaciones relativas de microorganismos gramnegativos y anaeróbicos aumentan en forma sorprendente. Al progresar la maduración las sales de fosfato de calcio se depositan en diversos grados, y en algunos sitios puede observarse conversión de la placa en cálculo. La maduración de la placa puede experimentar fases intermitentes de actividad y reposo.

Estructura de la Placa

Como la placa es una estructura viva, continuamente cambiante, con la capacidad para adaptarse a condiciones mecánicas, físicas y químicas, presenta características morfológicas muy variadas. Estas características pueden variar según la edad, extensión de la maduración, localización sobre la superficie dentaria, dieta, y muchas otras situaciones actualmente desconocidas. La mayor parte de los estudios estructurales han sido enfocados a la placa relativamente joven y nuestro conocimiento de las estructuras de mayor edad son limitados. Por esto, sólo describiremos las características generales observadas en la mayor parte de las placas de 1 a 2 semanas de edad.

Características Morfológicas Generales

Al observar clínicamente, la placa no teñida, se aprecia que está constituida de un material de color blanco amarillento, brillante, en ocasiones, irregular, de grosor variable, que cubre porciones de la superficie dentaria. A mayor aumento, la naturaleza microbiana densa de la estructura se vuelve evidente. El componente microbiano está formado por numerosas y diferentes especies y cepas, que parecen estar frecuentemente mezcladas al azar. Los organismos filamentosos radian de la superficie dentaria casi en ángulo recto, creando un efecto de "empalizado" es decir en capas superpuestas una con otra. Existen grandes zonas relativamente libres de microorganismos vivos, que contienen fantasmas celulares, membranas bacterianas, restos de células muertas y material globular insoluble. Hay material de matriz granular, globular, o fibrilar, en las regiones entre las bacterias. Un material denso a los electrones, quizá derivado de glucoproteínas salivales o elaborado por las bacterias, forma la interfase entre la placa y la superficie del dentario. Aunque las células epiteliales descamadas, leucocitos y restos de alimentos no suelen ser componentes de la placa, siendo posible que existan restos alimenticios residuales en la placa presente en las fisuras. En los sitios formadores de sarro, especialmente en la superficie lingual de los incisivos mandibulares y en las superficies vestibulares de los molares maxilares, la placa puede convertirse rápidamente en sarro por la adquisición de sales minerales.

Capa Microbiana o Celular.

Adyacente a la interfase entre placa y diente puede encontrarse una región de organismos cocoides densamente aglomerados con poco de material extracelular de matriz que ha sido denominado "placa microbiana condensada". El grosor de la capa varía considerablemente de una región a otra, pudiendo faltar por completo. Su presencia es quizá consecuencia de la iniciación de la placa por colonias definidas de microorganismos que subsecuentemente son incorporadas por la colonización y crecimiento adicionales.

La capa microbiana puede estar formada por cocos y microorganismos cortos a manera de bastón o por mezcla de diversas formas. La región superficial contiene una población microbiana igualmente densa como la capa más profunda, existiendo menor material extracelular insoluble.

Matriz Extracelular

Los microorganismos de la placa se encuentran incluidos en una matriz extracelular compleja y conteniendo un material elaborado por las bacterias y sustancias derivadas de la saliva. Los materiales que forman la matriz de la placa se derivan de varias fuentes. Este material es de interés especial por diversos motivos:

1. Sirve a manera de **almacén** uniendo los microorganismos en una masa coherente y de hecho hace posible la existencia de la placa.
2. Sirve como un sitio de almacenamiento extracelular para los carbohidratos fermentables.
3. Altera la difusión de sustancias hacia dentro y hacia afuera de su estructura
4. Puede contener numerosas sustancias tóxicas e inductoras de inflamación tales como enzimas proteolíticas, sustancias antigénicas, endotoxinas, mucopéptidos y metabolitos de poco peso molecular.

La presencia de la matriz de la placa a base de glucoproteínas, azúcares, proteínas y lípidos ha sido demostrada histoquímicamente, y se han observado varios componentes morfológicos de la matriz de la placa por medio del microscopio electrónico. La composición de la matriz de la placa parece depender, en gran parte, de las especies y cepas de microorganismos existentes. Por ejemplo, en regiones en donde predominan los microorganismos gramnegativos pueden observarse grandes acumulaciones de vesículas, limitadas por membranas, que parecen surgir por gemación de las membranas celulares.

Como la vesículas surgen de microorganismos gramnegativos pueden contener endotoxinas. En muchas otras regiones, la matriz de la placa está denominada por la presencia de la membranas celulares, fantasmas de células muertas y detritus. Estas regiones pueden ser ricas en mucopéptidos y otras sustancias derivadas de la pared celular.

Composición de la Placa

La interpretación de los resultados de los estudios químicos ha sido obstaculizada por la complejidad y heterogeneidad de los materiales con los que se principia, por la degradación parcial de los componentes durante su fraccionamiento, y por la imposibilidad de separar, en forma eficaz, los componentes intracelulares, extracelulares y de la pared celular, así como por las dificultades encontradas en la identificación. No obstante estas dificultades, se han aislado y caracterizado parcialmente varios componentes importantes de la matriz de la placa.

Un análisis exhaustivo de la placa fue publicado recientemente encontrándose que la placa contiene aproximadamente 80 % de agua. Del material seco, más o menos el 29.6 % es soluble en agua y 25 % son sustancias dializables de bajo peso molecular. La fracción hidrosoluble contienen carbohidratos, sustancias nitrogenadas y proteínas. Las glucanas de alto peso molecular, existentes en la fracción soluble, son aproximadamente el 1 % del peso total seco de la placa; 5.6 % del peso seco está formado por carbohidratos hidrosolubles de bajo peso molecular, especialmente glucosa y oligosacáridos, se piensa son derivados de la degradación enzimática de las dextranas con uniones alfa 1-6. La glucosa existente en esta fracción forma más del 40 % del total de la glucosa presente en la placa combinada. Así, la placa contiene un alto grado de azúcares fermentables, lo que indica que la actividad microbiana no está limitada por la falta de sustrato fermentable.

El componente no hidrosoluble, que puede ser eliminado por extracción con bases, forma el 67.1 % del total del material seco. Aproximadamente la mitad de este material es insoluble en KOH 1 M (Hidróxido de potasio a concentración 1 molar), y contiene principalmente bacterias y materiales de la pared celular de las bacterias. El material solubilizado por tratamiento alcalino contiene aproximadamente dos tercios del material de carbohidratos no hidrosolubles. Una gran proporción de este material, que parece constituir el 1.35 % del peso seco total, es precipitable por el etanol y contiene glucanas con uniones alfa-1-3. Esta sustancia, en ocasiones denominada mutana, parece ser una parte importante de la matriz insoluble fibrilar de la placa. Las bacterias de la placa no contienen enzimas capaces de hidrolizar a la mutana.

Además de las glucoproteínas salivales alteradas, los polímeros de hexosa, membranas lipídicas y residuos de células muertas, la matriz también contiene enzimas derivadas de microorganismos. Estas incluyen proteasas, colagenasa, hialuronidasa, y beta-glucuronidasa.

Microbiología de la Placa

Solamente se han realizado algunos estudios globales bacteriológicos de la flora compleja de la placa dentaria, no obstante su importancia en la inducción tanto de caries como de enfermedad periodontal. En estos pocos estudios se han encontrado dificultades técnicas así como de concepto en lo que respecta al muestreo, cultivo, enumeración e identificación.

La población de microorganismos existentes en la placa cambia considerablemente durante el crecimiento y maduración de la estructura. La mayor parte de los estudios bacteriológicos en el hombre se han realizado durante las primeras tres semanas del crecimiento de la placa. Solamente existen datos limitados con respecto a la placa de más edad, la cual es el tipo que con mayor seguridad está relacionado con la enfermedad gingival inflamatoria y periodontal. Durante las dos primeras semanas de la acumulación de placa, existe una transición de una flora formada predominantemente por cocos aeróbicos grampositivos y microorganismos a manera de bastón, a una caracterizada por la presencia de organismos anaerobios gramnegativos, con un aumento de los microorganismos filamentosos y las espiroquetas.

La placa joven está formada, casi en su totalidad, por cocos grampositivos, bastones cortos, *Neisseria* y *Nocardia*. Las espiroquetas no se observan durante los tres primeros días del crecimiento de la placa. Las cuentas viables varían del 50 al 100 %, y la viabilidad disminuye al aumentar el tiempo. La densidad de los microorganismos se incrementa con el tiempo; el número total de microorganismos por miligramo de placa aumenta del 91 hasta el 117×10^6 entre los días uno y tres de crecimiento.

Cuando se permite que la placa crezca sin obstáculos sobre dientes humanos, pueden observarse tres fases definidas de transición floral. Durante la fase uno, en las primeras veinticuatro horas aparecen colonias definidas compuestas por 80 a 90 % de cocos grampositivos y bastones cortos. Durante la fase dos, en los próximos dos a cuatro días, aparecen los microorganismos filamentosos y los bastones, y existe una reducción relativa en el número de los cocos. Estos organismos son predominantemente *Leptothrix* y *Fusobacteria*. La transición en la fase tres es gradual y se presenta después de seis a diez días. En estos momentos aparecen los vibriones y las espiroquetas, y existe un aumento relativo en el tamaño de la población gramnegativa de anaerobios. Las poblaciones bacterianas relativas características de la placa en los días uno y nueve de crecimiento se describen a continuación en la tabla IV. (31,34,35)

Tabla IV Componentes patógenos de la Placa Dental.

1.- Sustancias inductoras de inflamación	
Varias sustancias quimiotácticas (polipéptidos) Activadores de la cascada del complemento Histamina	
2.- Sustancias inductoras de daños tisulares directos.	
Proteasas Colagenosa Hialuronidasa Beta- Glucuronidasa Neuraminidasa Condroitin Sulfatosa	Indol Amoniaco Sulfuro de Hidrogeno Aminas tóxicas Ácidos Orgánicos
3.- Sustancias que inducen daños tisulares	
Endotoxinas Peptidoglucanos Polisacáridos	Componentes del huésped alterados Antígenos bacterianos

La discusión anterior se relaciona específicamente con placas gingivales de las superficies lisas de los dientes. Ahora se ha aclarado que la morfología, composición y flora de las placas en superficies lisas, fosetas y fisuras, y material de la placa de bolsas periodontales difieren considerablemente.

La morfología y microbiología de la placa subgingival no han sido estudiadas en forma adecuada, aunque, en la actualidad, se han realizado varios esfuerzos importantes para llevar a cabo esto (31,33,34,35)

Componentes Patógenos de la Placa.

Las complicadas interacciones entre el huésped, microorganismo y la dieta conduce a las alteraciones patológicas de los dientes y de sus estructuras de soporte circundantes, y eventualmente a la pérdida de los dientes. No obstante la gran cantidad de datos existentes, no ha sido posible demostrar una asociación entre las sustancias específicas de la placa y la inducción y el progreso de las lesiones inflamatorias de los tejidos de soporte. En realidad, los datos actuales sugieren que la sustancia patógena activa puede poseer muchos componentes, cada uno de los cuales actúa sobre el huésped por diferente vía, y, quizá, en diferente etapa de la enfermedad. Varias sustancias que poseen potencial patógeno han sido detectadas en la placa.

Estas incluyen sustancias inductoras de inflamación, productos bacterianos que pueden inducir daños tisulares directos, y sustancias que puedan activar los mecanismos destructivos dentro de los tejidos del huésped o paralizar los mecanismos de defensa del mismo.(31,33,34,35)

Control de la Placa Dental

El papel central desempeñado por la placa que coloniza los dientes en la inducción de la caries dental y la enfermedad gingival inflamatoria y periodontal ha sido establecida firmemente, y parece posible que la capacidad para controlar la colonización bacteriana de los dientes puede conducir a la prevención de estas importantes enfermedades. Como consecuencia, se ha realizado un esfuerzo muy importante para descubrir métodos y agentes eficaces en el control a largo plazo de la placa y el cálculo dental en las poblaciones humanas. La colonización de los dientes implica interacciones específicas, aún mal comprendidas, de ciertos microorganismos bucales, glucoproteínas salivales y líquido gingival con la superficie dentaria. La cohesión de la placa, y en realidad su misma existencia, depende de la integridad de la matriz extracelular de la placa. Por esto, las técnicas para el control de la placa han sido encaminadas generalmente hacia 1) la alteración de la interacción a nivel de la superficie dentaria 2) disgregación de la matriz de la placa, 3) supresión de la flora bucal, o 4) disrupción de la matriz de la placa por medios químicos, enzimáticos o mecánicos.(19, 31,32)

Otros factores:(33,34)

Alimentación: Una buena parte del desarrollo actual de la odontología se apoya en el control de la placa dental pues con esto se piensa limitar los casos de caries dental y enfermedad periodontal. El prerrequisito inicial es el control dietético. La placa aumenta considerablemente presencia de carbohidratos, en especial la sacarosa. Limitar los carbohidratos en la alimentación tiene un efecto muy importante sobre el volumen de la placa.

Dispositivos escarificadores ultrasónicos: Estos remueven la placa en forma mecánica y también proporcionan una acción tónica debido al agua a presión. Al mismo tiempo que desaloja la placa y cálculo, la vibración ultrasónica puede disgregar las bacterias de la placa gingival.

Antisépticos: Se ha prestado bastante atención a la clorhexidina, pero menos que a la combinación yodopovidona. Ambos antisépticos reducen el número de bacterias en la placa. La clorhexidina se une a la película glucoproteica; de este modo queda absorbida y esto le permite actuar por algunas horas. Los microorganismos grampositivos son los más sensibles.

Eliminación mecánica: La educación en higiene bucal se dirige a la eliminación física de la placa, mediante el cepillado de los dientes, el uso del hilo dental, los palillos afilados interdentales y otros dispositivos. Revelar la presencia de la placa dental con colorantes como la eritrocina ayuda a descubrir las áreas afectadas.

Agentes Reveladores de la Placa Dentobacteriana.

La placa dental no se identifica fácilmente porque carece de color o es invisible en la naturaleza. En consecuencia, es necesario un agente revelador (colorante) para evidenciar la placa dental al paciente de manera que se pueda observar, y facilitar su remoción completa por cada persona al efectuar su limpieza bucal cotidiana. Un agente revelador tiñe la placa de forma tal que el paciente pueda evaluar aquellas áreas donde aún exista placa sobre las coronas dentarias.(31)

Las propiedades deseables de una sustancia reveladora deben ser:(32)

- a. Capacidad para teñir selectivamente la placa, de modo que ésta resalte de las porciones más limpias de los dientes y sus alrededores.
- b. Ausencia de retención prolongada del colorante del resto de las estructuras bucales (labios, mejillas y lengua).
- c. No debe afectar las obturaciones de los dientes anteriores.
- d. El sabor debe ser aceptable.
- e. Que no tenga efectos perjudiciales sobre la mucosa, ni debería haber la posibilidad de daño provocado por la deglución accidental de la sustancia o por alguna posible reacción alérgica.

Se dispone de varios materiales que tiñen la placa. Sumter Arnim 1963 descubrió el primer colorante que podía utilizarse de forma rutinaria y segura como revelador de la placa dental el colorante alimentario eritrosina y se presenta en forma de tableta o solución, oficialmente se le denomina "F.D.C. rojo No. 3" (solución en agua al 6 %). En el mismo año se estudiaron otros agentes reveladores para ver cuáles eran los más eficaces, se probaron colorantes vegetales, anilinas y compuestos definidos, los mejores fueron la fucsina, la fórmula de Miller, la fórmula de Skinner y la mezcla de violeta y verde brillante.(5)

Las combinaciones de colorantes como el rojo N-° 3 y el verde N-° 3 tiñen la placa diferencialmente según el grosor de formación y su maduración a este producto se le conoce en los Estados Unidos de Norteamérica como Displaque

El plakelite, un aparato que consiste en una pequeña lámpara manual que da luz blanca a través de un filtro dicróico. Se proporciona un frasco de solución de fluoresceína sódica y se introducen 2 gotas en la boca del paciente, se le instruye a éste para que recicle la saliva con presión alrededor de la boca cerrada. El líquido indicador tiene una afinidad especial para la placa, pero es relativamente invisible hasta que la luz la hace aparecer con un brillo amarillo verdusco.(32)

Todos los tipos de productos reveladores son útiles y es importante considerar las preferencias del paciente. El paciente debe usar tabletas o solución reveladora para evaluar las áreas de retención de placa y para hacer una autoevaluación doméstica de las técnicas de tratamiento. El empleo sistemático de agentes reveladores disminuye la enfermedad periodontal en comparación con la incidencia de enfermedad periodontal en grupos que realizan las medidas de higiene oral sin emplear un agente revelador.

Los agentes reveladores pueden ser especialmente útiles al comenzar un programa preventivo. Conforme el paciente adquiere habilidad en la evaluación del estado gingival, el agente revelador se puede emplear con menos frecuencia para comprobar la minuciosidad de la eliminación de la placa dental.(31,32)

2. Preformulación

La etapa de preformulación comienza cuando son descubiertos nuevos fármacos que garantizan utilidad farmacológica. Estos estudios involucran la aplicación de principios biofarmacéuticos y de los parámetros fisicoquímicos del principio activo, teniendo como objetivo el diseño de una forma farmacéutica óptima.

Durante esta etapa son investigados el efecto de algunos excipientes, pH, temperatura, solubilidad en medio acuoso, pKa, velocidad de disolución determinando la estabilidad química y usando los resultados obtenidos para el diseño de la forma de dosificación más adecuada. Por otra parte pueden llevarse a cabo estudios preliminares in vivo de manera simultánea, tal es el caso de absorción, metabolismo, unión a proteínas, distribución y eliminación de fármaco; estos estudios generalmente son realizados en animales.

Quando se desea desarrollar un producto a partir de un principio activo conocido, es importante realizar algunas pruebas para obtener parte de la información que, o bien, no fue publicada o no fue posible localizar dadas las características específicas de la misma, es necesario obtener experimentalmente en el laboratorio.

De esta manera el objetivo primordial de los estudios de preformulación es reunir la mayor cantidad de información que permita el diseño de una forma de dosificación segura y eficaz.

2.1 Importancia de los estudios de preformulación

Uno de los objetivos del conocimiento farmacéutico más importantes para conseguir calidad durante el desarrollo de un medicamento es el entendimiento profundo de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del ingrediente activo. Los estudios de preformulación son esenciales para este entendimiento pues, cuando se realizan en forma adecuada, colaboran para determinar el derivado o forma del fármaco y/o la forma farmacéutica que debe ser seleccionada -dos de las más importantes variables independientes y permiten anticipar problemas en la formulación e identificar caminos lógicos para el desarrollo de la tecnología del medicamento.

En lo que se refiere específicamente a la selección de la forma farmacéutica y presentación definitiva del producto que se requiere, se basarán en los resultados de preformulación preliminares, en el análisis de la capacidad tecnológica de la empresa y en la definición terapéutica y de mercadotecnia del medicamento. La información conseguida nos permitirá elegir, con conocimiento de causa, entre un ungüento, un gel o una crema para administración tópica, entre una tableta recubierta o no, una cápsula, entre una solución o una suspensión, pero también la posible concentración del fármaco, especialmente en el caso de productos de dosificación unitaria; además, entre una presentación farmacéutica y otra puede haber especificaciones que requieran de una tecnología analítica, posiblemente no disponible en la empresa o de difícil acceso.(22)

La estabilidad química del fármaco es de suma importancia ya que la administración de productos de degradación puede resultar en niveles subterapéuticos en plasma o en posibles reacciones tóxicas dependiendo de la actividad farmacológica de esos productos.

Los efectos de temperatura, humedad, pH, y otros factores sobre la estabilidad del fármaco deben conocerse para que permitan elegir la vía de administración, el proceso de manufactura y la formulación de la forma farmacéutica apropiada.

2.2 Etapas de Preformulación.

La preformulación se inicia con la recepción de un nuevo fármaco o uno ya existente; pero que se requiere en otra forma farmacéutica de dosificación, para comenzar se realiza (a) la revisión bibliográfica, para continuar con (b) la caracterización fisicoquímica del fármaco o principio activo. Enseguida se realizan los (c) estudios de estabilidad del mismo, así como (d) las pruebas de compatibilidad fármaco- excipientes destinados para su uso en el estudio. Los resultados obtenidos permitirán el diseño de una forma farmacéutica que incluya los componentes que proporcionen la máxima estabilidad, seguridad y eficacia al producto.

a. Revisión Bibliográfica.

Antes de comenzar cualquier trabajo en el laboratorio debe realizarse una revisión exhaustiva de la literatura referente al ingrediente activo, al posible producto y proceso, a los métodos de evaluación y al objetivo terapéutico y de mercado a conseguir. El hecho de analizar lo que otros han realizado antes y de ahondar más en el tema a abordar puede ahorrar un buen número de trastornos y evitar pérdidas de tiempo y recursos valiosos.

El buen formulador sabe que la literatura está plagada de información útil y que, hoy en día, el acceso a bancos de datos por computación facilita a gran forma la búsqueda. El principal problema entonces se reduce a saber que información solicitar y para eso sólo la experiencia y el acceso constante a la consulta pueden resolver la situación.

b. Caracterización Físicoquímica del Principio Activo

En la tabla V se muestra la información físicoquímica típica que debe ser generada en un programa estructurado de preformulación para caracterizar al ingrediente activo y presenta además un número importante de interrelaciones y objetivos. Esta dependencia mutua puede ser explotada con inteligencia, para reducir la cantidad de material, el tiempo y el costo de la investigación.(22, 25)

Tabla V. Programa estructurado para estudios de preformulación enfocados a la caracterización físicoquímica del fármaco.

Pruebas / métodos	Objetivo
1 Fundamentales	
1. Análisis (Ultra violeta, infrarojo, Resonancia magnética nuclear, Isomería óptica, impurezas, pH, Titulación, descripción, humedad)	Identidad / pureza / potencia / calidad
2. Solubilidad (separación de fases)	Pureza / métodos / formulación.
a. Acuosa	Efectos intrínsecos y de pH.
b. pKa	Control de la solubilidad / formación de sales.
c. Sales	Solubilidad/higroscopicidad/estabilidad
d. Solventes	Métodos-separación/Vchículos potenciales
e. Coeficiente de partición.	Lipofilicidad-absorción / Estructura-actividad

I. Disolución.	Biofarmacia.
3. Punto de fusión (calorimetría, microscopía con placa de calentamiento).	Polimorfismo/hidratos/solvatos
4. Estabilidad en estado sólido y en solución, (métodos analíticos específicos)	Pirrólysis/hidrólisis/pl D/oxidación/fotólisis / iones metálicos. Identificación y aislamiento de degradantes. Formulación.
II Funcionales	
1. Propiedades organolépticas	Formulación.
2. Microscopía.	Tamaño de partícula/morfología
3. Densidad real, aparente y compactación	Formulación de productos sólidos.
4. Flujo y ángulo de reposo.	Formulación de productos sólidos.
5. Compresibilidad	Selección de proceso y excipientes
6. Distribución del tamaño de partícula o área superficial (mallas porosimetría).	Homogeneidad/selección de proceso. Liberación controlada de fármacos insolubles.
7. Grado de humectación.	Selección de excipientes en suspensiones y en granulación.
8. Tonicidad	Formulación de oftálmicos/intravenosos.
9. Compatibilidad con excipientes (calorimetría, C:C:D:)	Selección de excipientes.

El científico a cargo de preformulación puede asociar las propiedades fisicoquímicas de cada análogo candidato dentro de un grupo terapéutico y, cuando sea el caso, puede asistir en la síntesis de moléculas óptimas o en los preparados a utilizarse en las pruebas de exploración farmacológica. De esta manera, la información generada en esta etapa es invaluable para la toma de decisiones que hagan eficientes a todas las áreas de investigación y desarrollo del medicamento.

c. Estudios de Estabilidad para Principio Activo

En la etapa de preformulación los estudios de estabilidad generalmente se enfocan a cuantificar la estabilidad química de nuevos fármacos. Estos estudios incluyen experimentos en estado sólido y en solución bajo condiciones de manipulación, formulación, almacenaje y administración.

Entre los factores más importantes que afectan la estabilidad y que son críticos para el diseño de formas de dosificación se incluye temperatura, luz, humedad, oxidación y pH.

Un aspecto importante que debe contemplarse para realizar estudios de estabilidad de un principio activo es la disponibilidad de procedimientos analíticos específicos que permitan realizar su cuantificación y cuando se requiera, también de métodos para fármaco degradado y sin degradar.

Estabilidad en solución. El principal objetivo de esta fase es identificar las condiciones necesarias para obtener una solución estable, involucra el efecto del pH, fuerza iónica, cosolventes, temperatura, luz y oxígeno.

La estabilidad en solución generalmente comienza con experimentos que permiten confirmar la degradación a pH y temperatura extremos, por ejemplo ácido clorhídrico 0.1 Normal, agua destilada, e hidróxido de sodio 0.1 Normal, todos a una temperatura de 70-120° C durante 15 días aproximadamente. Estas muestras degradadas intencionalmente pueden usarse para confirmar un ensayo de especificidad así como para estimar la máxima velocidad de degradación.

Los experimentos iniciales deben generar un perfil completo de pH para identificar el pH de máxima estabilidad. Generalmente se utilizan amortiguadores acuosos para producir soluciones con un amplio rango de valores de pH con niveles constantes de principio activo, en ocasiones puede ser necesario el uso de cosolventes para alcanzar la concentración necesaria del activo para la sensibilidad analítica, o bien para producir condiciones iniciales definidas.

Una vez obtenido el perfil de pH y los datos de estabilidad generados para cada condición de pH y temperatura se realiza el análisis cinético que permite determinar la constante de degradación aparente. Las constantes de velocidad para una temperatura dada se grafican como una función del pH, obteniendo de la curva resultante un mínimo que representa el pH de máxima estabilidad.

Así mismo someter muestras a degradación oxidativa utilizando para ello peróxido de hidrogeno. Las condiciones de degradación (concentración del agente degradante; tiempo, temperatura, etc.) se ajustaran de acuerdo a las características específicas de la sustancia de interés, de tal forma que el porcentaje de degradación debe ser por lo menos de un 25% con respecto al original.

Estabilidad en estado sólido. Se expone la muestra de interés a la luz solar durante 2-4 semanas o si no es posible, a un nivel de luz de 600 footcandles, para después analizar según el método elegido.

Para determinar la sensibilidad a la humedad se colocan muestras del fármaco en platos abiertos en cámaras de humedad relativa de 30-90 %. Estas muestras se monitorean regularmente para registrar cambios físicos, contenido de agua, y degradación química.

d. Compatibilidad Fármaco-Excipientes.

En esta etapa del estudio se identifican las condiciones de almacenaje estable para un fármaco en estado sólido así como los excipientes compatibles para una formulación. Estos estudios pueden ser afectados severamente por cambios en la pureza o cristalinidad.

En general, las reacciones en estado sólido son mucho más lentas y más difíciles de interpretar que las reacciones en solución, esto debido al reducido número de contactos moleculares entre fármaco y excipientes. El análisis cinético de la degradación en estado sólido se basa en la cuantificación de activo intacto.

Para el estudio se puede requerir más de un método específico para el compuesto intacto; deben detectarse cambios polimórficos, decoloraciones de la superficie debidas a reacciones de oxidación o con los excipientes.

Generalmente se requieren muestras en viales cerrados que se exponen a varias temperaturas, humedades e intensidades de luz por dos semanas. Después de cumplir el tiempo fijado las muestras son retiradas y analizadas por varios métodos para determinar la estabilidad química, cambios polimórficos, decoloración, etc.(21)

Las estufas usadas en los estudios de compatibilidad deberán estar calibradas y se debe llevar un registro periódico de la temperatura y/o humedad relativa controlada, a que se encuentran para asegurar que las muestras estén a temperatura asignada constantemente.

No se hará determinación química si las observaciones físicas no son satisfactorias, a menos que se considere pertinente.

Una vez obtenidos los datos se realiza el análisis cinético, obteniendo así el orden de la reacción de degradación, la constante de velocidad de la reacción y la vida media del fármaco.

Al concluir el estudio y contar con los datos de incompatibilidad con los excipientes más comunes puede proponerse una forma de dosificación apropiada con una formulación tentativa y seguir el desarrollo del medicamento.

3. Formulación

La etapa de formulación comprende la inclusión de un principio activo dentro de una forma farmacéutica efectiva y conveniente para un uso deseado

Para que cumpla su propósito es recomendable tener un reporte completo de los estudios de preformulación, así como los métodos de análisis empleados apoyados por la bibliografía correspondiente.

Durante la formulación se prueban varias alternativas con fin de llegar a obtener un producto con ciertas características establecidas para cada forma farmacéutica, o bien elegidas por el propio formulador. En este punto se reduce la lista de excipientes a ser empleados y se conoce la constante de velocidad de degradación, así como algunos de los factores que aceleran la velocidad de reacción lo que permite proponer métodos de estabilización y pruebas claves para el estudio y desarrollo de una nueva formulación.

3.1 Importancia del Desarrollo de Nuevas Formulaciones

Actualmente existen diversos activos en diferentes formas farmacéuticas que cubren parte de las crecientes necesidades en el rubro de medicamentos e insumos para la salud. Sin embargo es innegable que se requiere desarrollar nuevas formulaciones eficaces y seguras que garanticen mayor biodisponibilidad y que sirvan como alternativas a las ya existentes.

Por tal razón el Desarrollo farmacéutico en nuestro país juega un papel preponderante en el crecimiento de la Industria Farmacéutica, el formular nuevos medicamentos o reformular otros ya existentes , es cada vez más necesario.

La adquisición de excipientes de importación es en ocasiones un factor que limita la elaboración de un medicamento, de ahí la necesidad de sustituirlos por aquellos ya existentes en el país sin disminuir por ello la calidad y efectividad del producto final.

Por esta razón el Desarrollo Farmacéutico debe encaminarse a la utilización de materias primas nacionales considerando también las necesidades reales de la población respecto a un medicamento.

El desarrollo de nuevos productos farmacéuticos implica una largo camino por recorrer, que lleva consigo riesgos que pueden propiciar un alto costo del producto final.

En general los grandes laboratorios transnacionales y algunos nacionales cuentan con un departamento de Desarrollo Farmacéutico, lo que les permite obtener productos de mejor calidad a costos bajos, repercutiendo a su vez en la economía de dichas empresas.

En nuestro país el Desarrollo Farmacéutico, esta siendo impulsado indirectamente por el establecimiento de nuevas especificaciones oficiales internacionales y del sector salud que obligan a la mayoría de los laboratorios farmacéuticos a invertir en la creación de departamentos de desarrollo.

Por todo lo expuesto, se hace evidente la necesidad y conveniencia de nuevas formulaciones empleando las materias primas disponibles, implementando metodología y encaminando adecuadamente los recursos humanos, dirigiendo este esfuerzo a la obtención de productos de elevada calidad a un costo accesible a la población.

3.2 Desarrollo de Fórmulas

Este punto se refiere al diseño de nuevas formulaciones empezando con lotes a nivel laboratorio, para ello se requiere un ingrediente activo farmacológicamente, los excipientes o vehículos empleados deben ser químicamente inertes y no tener ningún efecto farmacológico en las cantidades empleadas. Estas sustancias son empleadas para fabricar la forma farmacéutica o medicamento de un tamaño, volumen, forma y consistencia adecuada para poder ser administrados a un paciente.

Durante este proceso de desarrollo es importante observar posibles interacciones del principio activo con los excipientes de la formulación o una posible degradación.

Los primeros lotes que se fabrican son pilotos con el objeto de familiarizarse con el comportamiento de los componentes de la forma farmacéutica que se esta preparando y hacer las modificaciones que se consideren adecuadas.

Es importante que conjuntamente se sometan los lotes pilotos a pruebas de estabilidad ya que de esta manera se pueden seleccionar la o las formulaciones más viables y realizar posteriormente un estudio completo de estabilidad para dicho producto.

4. Sistemas Dispersos

4.1 Introducción

Muchos de los términos que son usados para describir las dispersiones pueden ser utilizados para las suspensiones, más simplemente, la diferencia es una el tamaño de partícula de las partículas dispersadas, sin embargo no hay límites determinados o definidos.

Las dispersiones a menudo llamadas dispersiones coloidales, son un intervalo abierto entre las soluciones verdaderas y las suspensiones. En una suspensión, se pueden observar las partículas en la fase suspendida, con la vista o en el microscopio. La transición de los coloides a suspensiones groseras es gradual. Entonces los conceptos teóricos que gobiernan las dispersiones coloidales pueden ser aplicadas a partículas grandes encontradas en las suspensiones.(6)

4.2 Definición

El término sistema disperso se refiere a un sistema en el cual una sustancia (la fase dispersa) está distribuida homogéneamente en una segunda sustancia (el medio dispersante ó vehículo)

4.3 Clasificación

Dependiendo del estado de cada una de las fases que constituyen la dispersión, pueden tenerse una serie de posibilidades. Como muestra la tabla VI las fases dispersas pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas (6), y los medios también pueden ser diferentes y de acuerdo a esto se clasifican los diversos tipos de sistemas dispersos.

Tabla VI. Clasificación de los diferentes tipos de dispersión.

Fase dispersa	Medio de dispersión	Sistema	Ejemplo
Líquido	Gas	Aerosol líquido	Spray líquido, niebla
Sólido	Gas	Aerosol sólido	humo, polvo
Gas	Líquido	Espuma	
Líquido	Líquido	Emulsión	Leche
Sólido	Líquido	Suspensión	Pasta dental, pinturas suspensiones orales.
Gas	Sólido	Espuma sólido	Perla
Líquido	Sólido	Emulsión sólida	Plásticos
Sólido	Sólido	Suspensión sólida	

4.4 Propiedades de las Partículas

a. Tamaño de partícula

En la tabla VII se presenta una clasificación de diversos sistemas de interés farmacéutico de acuerdo al tamaño de partícula.

La media y el rango del tamaño de partícula tienen gran efecto sobre las propiedades de los sistemas dispersos. En una suspensión o emulsión estos parámetros están directamente relacionados con la estabilidad física de la formulación y con la uniformidad del principio activo.(6,21,33)

Tabla VII. Dimensiones de las partículas de los sistemas dispersos de interés farmacéutico.

Tamaño de partícula Micras (μ)	Tamaño de partícula Milímetros (mm)	Tamaño aproximado del tamiz.	Ejemplos
< 0.2	--	--	Coloides
0.2- 10	0.0002 - 0.010	--	Suspensiones y emulsiones finas.
10 - 50	0.010 - 0.050	--	Emulsiones y suspensiones ordinarias
50 - 100	0.050 - 0.100	325 - 140	Rango de polvos muy finos
150 - 1000	0.150 - 1.000	100 - 18	Rango de polvos normales
1000-3360	1.000 - 3.360	18 - 6	Tamaño medio de los gránulos

b. Propiedades de superficie

Una de las propiedades más importantes de un sistema disperso es la tensión interfacial que existe entre las fases continua y dispersa.(6,21)

Las partículas dispersas tienden a cargarse eléctricamente debido a la adsorción de iones que existen en el medio de dispersión, a la presencia de grupos funcionales en la partícula, a impurezas o a las diferencias en las constantes dieléctricas entre el medio y la partícula (21, 6)

En la figura No 2, se muestra la distribución de cargas eléctricas en una interfase sólido- líquido. En una atmósfera circundante de partículas cargadas positivamente AA', habrá una atracción de cargas negativas del medio hacia las partículas. Algunas de las cargas están muy estrechamente unidas formando así la capa fija (capa de Stern), que se encuentra situada dentro de las coordenadas AA' y BB' (6, 21). En la periferia de ésta área están las cargas positivas adicionales, situadas entre BB' y DD', las cuales son relativamente móviles debido a que la energía térmica está siempre en un estado de movimiento constante dentro de la fase continua. Estas dos capas son conocidas como la doble capa eléctrica o doble capa difusa.(6, 21)

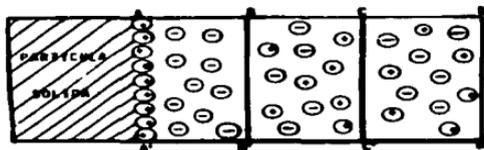


Figura No. 2. Distribución de cargas eléctricas en una interfase sólido-líquido

Las partículas suspendidas junto con la capa fija se mueven en un campo eléctrico (BB' a DD'), y la diferencia en el potencial eléctrico entre la superficie de la capa fija y la región electroneutra que la rodea (CC' a DD'), es conocida como el Potencial Zeta

4.5 Suspensiones.

4.5.1 Definición

Una suspensión es un tipo de dispersión ó sistema disperso en el cual la fase interna, o suspendida es uniformemente dispersada a través de la fase externa, llamada medio suspensor o vehículo. La fase interna, consiste de la distribución homogénea, o heterogénea de partículas sólidas que tiene un determinado tamaño y forma; que se mantienen suspendidas por un periodo de tiempo en la fase externa gracias a la adición de agentes suspensores o combinaciones de estos. La diferencia con respecto a una solución, es que las partículas suspendidas muestran el menor grado de solubilidad en la fase externa. Cuando una o más de las partículas sólidas que constituyen la fase interna tiene actividad farmacológica o fisiológica, al sistema se le conoce como suspensión farmacéutica.

4.5.2 Clasificación.

Las suspensiones farmacéuticas se clasifican en tres clases según su vía de administración: orales, de aplicación externa o dermatológicas y estériles (parenterales y oftálmicas).

Las suspensiones se presentan en dos tipos: Suspensiones de fármacos unidos con un agente suspensor en medio acuosos o no acuoso y polvos secos mezclados conteniendo el fármaco, el agente suspensor, y otros adyuvantes, los cuales van a ser dispersados en el agua cuando sea requerido (preconstituido)

4.5.3. Estabilidad física de las suspensiones:

Una formulación adecuada de una suspensión es la que presenta una dispersión uniforme de partículas en el momento en que el paciente usa el producto, independientemente de cual sea la vía de administración. Por consiguiente es necesario considerar los factores que afectan a la dispersión y agregación de las partículas. Estos factores son las interacciones partícula-vehículo, partícula-partícula, y las propiedades reológicas del vehículo. Las interacciones partícula-vehículo tienen relación directa con la humectación y la dispersión de partículas; las interacciones partícula-partícula juegan un papel importante en los mecanismos de floculación; a la vez, las propiedades reológicas tienen gran importancia en las propiedades físicas de las suspensiones.

a. Interacción partícula-vehículo

El incremento de la energía libre de superficie, F , el cual resulta de dividir una sustancia en finas partículas y dispersarlas en un medio líquido, puede ser calculado por la siguiente ecuación:

$$F = \gamma s l \Delta \quad \text{ec.(1)}$$

Donde γ y $s l$ = tensión interfacial sólido-Líquido

Δ = incremento del área de superficial disminuir el tamaño de partícula.

Cuando las partículas son altamente energéticas tienden a aglomerarse en grandes masas para obtener un mínimo de energía libre de superficie. Este fenómeno ocurre tanto en el aire como en medio líquido y es responsable de la aglutinación de partículas sólidas en suspensión, en donde las partículas intentan alcanzar la estabilidad termodinámica por adherencia interparticular.

Como se puede apreciar en la ecuación número 1, la estabilidad física de la suspensión se logra por disminución de la tensión del área interfacial (idealmente, una suspensión sería termodinámicamente estable cuando $\Delta F = 0$

b. Interacción partícula-partícula:

En las interacciones partícula-partícula intervienen las fuerzas de atracción y repulsión eléctrica que resultan de las interacciones de la doble capa difusa. la energía total de estas interacciones (V_t), entre dos partículas está definida por la siguiente ecuación:

$$V_t = V_a + V_r$$

donde: V_a y V_r : son las fuerzas de atracción y repulsión respectivamente.

La atracción y repulsión interparticular resulta de las cargas eléctricas que residen en la superficie de éstas. La presencia de cargas eléctricas en la superficie de la partícula así como la distribución de iones alrededor de ésta, tienen gran influencia en la floculación y defloculación de las suspensiones.

La superficie de las partículas pueden también llegar a solvatare por presencia de iones a sus alrededores, lo cual también disminuye la formación de agregados.

c. Humectación de partículas

La dispersión inicial de partículas en suspensión constituye el primer paso importante en la elaboración de suspensiones. Los polvos que son humectados con dificultad por vehículos acuosos son llamados hidrófobos.

Las partículas de polvos hidrófobos tienden a aglutinarse y flotar en la superficie del vehículo. Las capas de aire adheridas a la partícula hacen más difícil la humectación, el líquido difícilmente desplaza al aire que la rodea y es ahí en donde se forma un ángulo de contacto (θ) entre el sólido y el líquido. Este ángulo de contacto resulta de un equilibrio de tres tensiones interfaciales: líquido-gas, sólido-gas, y sólido-líquido. El concepto de ángulo de contacto es importante porque proporciona un método relativamente sencillo para conocer el grado de humectación de los sólidos.(21.6)

d. Movimiento Browniano

El movimiento browniano surge cuando una partícula experimenta un movimiento causal debido al choque molecular, éste movimiento es suficiente para llevar a cabo la colisión de pequeñas partículas de un tamaño entre 1 y 5 micras, y prevenir así la sedimentación (siempre y cuando la influencia de la densidad de la partícula, y la densidad y viscosidad del medio sean nulas). El movimiento browniano es relativamente inefectivo para producir el contacto de partículas mayores de 5 micras.

c. Sedimentación

Se puede definir la sedimentación como la formación de agregados de partículas en la parte inferior de la fase continua o externa. En una suspensión las partículas grandes sedimentan, bajo la acción de la gravedad, siguiendo la Ley de Stokes, pero las partículas de diámetro menor de 5 micras, suspendidas en agua se ven afectadas por el movimiento browniano, que anula en gran parte su sedimentación a temperatura ambiente, conservándose una cierta libertad de movimiento en el medio.

De acuerdo a la Ley de Stokes, si la diferencia entre la densidad de las partículas, y la de la fase continua es mínima, la sedimentación puede ser prevenida. Pero si la densidad de la partícula es menor que la del medio tendremos el caso inverso a la sedimentación, que viene siendo el cremado (formación de nata), que se manifiesta como la formación de una película de partículas sólidas en la parte superior de la fase continua. Por lo tanto, los parámetros más viables de controlar son la viscosidad y el tamaño de partícula.

4.5.4 Características Reológicas de las Suspensiones

Definición de reología: Se define como reología al estudio del flujo de la materia (del griego "reos", fluir; y "logos", ciencia). El nombre de esta ciencia fue propuesto inicialmente por Bingham y Crawford para describir el flujo de los líquidos y la deformación de los sólidos.(6, 21)

Flujo Newtoniano: Como se sabe, la viscosidad es una expresión de la resistencia de los líquidos a fluir. Si se imagina un bloque de líquido formado por estratos paralelos de moléculas, y se mueve la capa superior del líquido, considerando fija la capa inferior, cada uno de los estratos intermedios adquirirá una velocidad directamente proporcional a la distancia que la separa del estrato estacionario.

La diferencia de velocidad (dv), entre los planos del líquido separados por una distancia infinitesimal (dr), es el gradiente de velocidad o velocidad de flujo ("rate of shear") (dv/dr).

La fuerza por unidad de área (F/A), requerida para producir el flujo, se denomina fuerza de corte ("shearing-stress").(6)

Si se llevan a un sistema de coordenadas, la fuerza de flujo contra la velocidad de flujo, se obtiene un gráfico denominado "reograma".

Para un líquido newtoniano el reograma es una línea recta que pasa por el origen, ya que, de acuerdo con la Ley de Newton, la velocidad de flujo es directamente proporcional a la fuerza que se aplica. (figura No 3)



Figura No. 3. Curvas características de los diferentes tipos de flujo. a) Flujo Newtoniano. b) Flujo Pseudoplastico. c) Flujo Pseudoplastico. d) Flujo Dilatante

Flujo Plástico: Se caracteriza por presentar una cierta resistencia inicial a fluir o deformarse, es decir, no se inicia el flujo bajo la influencia de una fuerza muy pequeña, sino que es necesario sobrepasar un cierto valor para que comiencen a fluir, o deformarse.

El gráfico de un cuerpo con flujo plástico, como puede verse en la figura No 3, no pasa por el origen, aunque es recta en la mayor parte del reograma. La proyección de la porción recta sobre la abscisa, la corta en un punto que denomina valor umbral ("yield value"). Este valor umbral resulta de la existencia de flocúlos, en una especie de malla, que se rompen cuando el líquido comienza a fluir.

Flujo Pseudoplástico: A diferencia de los cuerpos que presentan flujo plástico, los que presentan flujo pseudoplástico no muestran un valor umbral. Se caracterizan por un reograma que nace en el origen o muy próximo a él, pero la velocidad de flujo no aumenta linealmente con la fuerza, es decir, la viscosidad no permanece constante cuando el material se somete a agitación y el gráfico no es una recta en ninguna zona.

Este tipo de flujo lo presentan, sustancias que están constituidas por moléculas de cadena larga o estructuras complejas, que se encuentran desordenadas y enredadas en reposo, pero que a medida que se aplica sobre ellas una fuerza, se van alineando en la dirección de dicha fuerza y van presentando una menor resistencia a fluir. De esta manera, el material se hace menos viscoso a medida que la velocidad aumenta. Estos cuerpos disminuyen su viscosidad con la agitación ("shear rate thinning"). (6)

Flujo Dilatante: El flujo dilatante es un fenómeno inverso al flujo pseudoplástico. Los cuerpos que lo presentan aumentan su viscosidad cuando se agitan, retornando a un estado de mayor fluidez cuando se dejan en reposo ("shear rate thickening") fig.No3

El flujo dilatante suele presentarse en las suspensiones defloculadas que tienen un elevado contenido sólido. No se presenta en suspensiones diluidas (6)

Tixotropía : Desde hace bastante tiempo se conoce el fenómeno que presentan algunos cuerpos no newtonianos que al ser agitados experimentan una ruptura de su estructura, la que recuperan al ser dejados nuevamente en reposo. A este fenómeno se le denomina "tixotropía", que significa "cambiar al tacto". Generalmente, se describe como una transformación isoterma, reversible sol-gel.

La tixotropía no corresponde a un tipo de flujo, sino más bien, a una característica adicional que pueden presentar cualquiera de los tipos de flujo no newtonianos mencionados, como resultante de la peculiar ruptura y reordenamiento subsecuente de la estructura. Puede presentarse en materiales de flujo plástico y se denominan cuerpos de Bingham con tixotropía. también, pueden exhibir esta propiedad algunos cuerpos de flujo pseudoplástico y dilatante.

El reograma de los cuerpos que presentan tixotropía se caracteriza porque si se hace un gráfico con valores crecientes de fuerza de flujo para obtener una curva ascendente y luego se disminuye la fuerza de flujo, la curva descendente no coincide con la ascendente, sino que se dejan entre ellas un espacio denominado "ciclo o anillo de histéresis". Este anillo de histéresis, se usa en algunas ocasiones como medida del grado de ruptura tixotrópica. (figura No 4)



Figura No.4 . Curvas de diferentes flujos que presentan tixotropía. a) Plástico. b) Pseudoplástico c) Dilatante.

5. Dentífricos

5.1 Introducción

Los dentífricos son productos que usados en un cepillo dental tienen el propósito de limpiar las superficies dentales accesibles, históricamente en los últimos 4000 años el deseo de limpiar los dientes se vio acompañado al mismo tiempo por la de limpiar todo el cuerpo; en tiempos antiguos los Egipcios usaban un dentífrico compuesto de partes iguales de incienso, plomo verde y verdigris. Los Chinos usaban huesos molidos de pequeños animales y huesos de jibia para estos productos a finales del siglo diecinueve. Los Arabes fueron los primeros durante la Edad Media que advirtieron el uso de polvos dentales que contenían abrasivos muy fuertes como arena fina o piedra pómez las cuales tenían un efecto dañino sobre el diente. En Europa durante este tiempo hubo en uso algunos ácidos fuertes preparados que intentaban remover residuos del diente el cual fue dañado en su esmalte.

Por muchos años, materiales capaces de destruir el diente, irritar la mucosa oral, y perjudicar la salud fueron usados, tales como ácido sulfúrico y acético, plomo mineral, y materiales excesivamente abrasivos y impuros.

Fue la necesidad de tener un producto eficaz pero seguro lo que llevo a tomar una solución científica y profesional a este problema en los Estados Unidos estableciendo en 1930 por la Asociación Dental Americana el Consejo en Terapéutica Dental. Este consejo, publica en 1934 Los Remedios Dentales Aceptables, los cuales clasificaban a los dentífricos como "aceptables" o "inaceptables en base a su composición y su publicidad. Los estándares de mejora se fueron estableciendo conforme se perfeccionaron los productos. (32)

A partir de 1950, se hizo un gran esfuerzo en la investigación para desarrollar dentífricos capaces de reducir la incidencia en la caries dental, y la enfermedad gingival. A estos dentífricos, se les llamo "Dentífricos Terapéuticos", han sido definidos como: "agentes limpiadores dentales los cuales han incorporado en su formulación algún químico o fármaco que puede ser bactericida, bacteriostático, inhibidor enzimático, o con calidad ácido neutralizante; para reducir la incidencia de caries dental y/o auxiliar en el control de la enfermedad periodontal.(30)

En las dos últimas décadas, los productos para la higiene bucal más específicamente las pastas o geles dentales, han estado en fase de transición entre si, se les llama productos cosméticos ó profilácticos, ya que la definición de cosmético dada por la Federación de Alimentos, Fármacos, y Cosméticos es la siguiente:

Los cosméticos se definen como productos destinados a ser frotados, vertidos, rociados, vaporizados o aplicados a el cuerpo humano en cualquier parte del mismo; para ser limpiado, embellecido para aumentar su atractivo, o alterando su apariencia en forma benéfica.(27)

Los profilácticos se definen como productos destinados a preservar ó prevenir de alguna enfermedad o causa que afecte directamente a la salud del ser humano y/o a su integridad física.(31)

Con las definiciones anteriores se puede decir que los dentífricos se encuentran dentro de ambas categorías ya que están destinados a limpiar y preservar los dientes de las caries, para no perder nuestra buena apariencia física y evitar también el desarrollo de alguna enfermedad periodontal.

Al mismo tiempo, ha crecido enormemente la publicidad en la televisión y las autoridades concernientes a las leyes publicitarias exigen que las reivindicaciones profilácticas y terapéuticas en los productos para la higiene oral, se muestren claramente al público consumidor. Esto , a su vez, ha significado que los fabricantes de dichos productos se interesen más en el área de investigación clínica con el fin de proporcionar pruebas de sus reivindicaciones

5.2 Definición

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana K-539-S-1982

Se entiende por dentífrico a la mezcla de productos químicos que sin poseer propiedades curativas, tienen propiedades profilácticas o preventivas y están destinados a limpiar los dientes.

La función más importante de un dentífrico es la de limpiar las superficies accesibles del diente cuando se usa en combinación con un cepillo de dientes. Esto ayuda a remover las partículas de comida, reducción de la placa superficial, así como, el refrescar la boca.

De acuerdo a la bibliografía consultada los requerimientos mínimos de un dentífrico son los siguientes, no necesariamente por orden de prioridad:

1. Cuando se utilizan apropiadamente con un cepillo dental, deben limpiar los dientes de modo adecuado, esto es, eliminar los residuos de alimentos, y la placa dentobacteriana.
2. Debe dejar la boca con una sensación de frescura y limpieza.
3. Debe ser inocuo, agradable y fácil de usar.

4. Su costo debe ser bajo y permanecer estable fisicoquímicamente durante su vida comercial.
5. Debe cumplir con los Estándares o Normas Oficiales establecidos para su control dependiendo del país donde se fabrique.

5.3 Clasificación

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana se clasifican en dos tipos y un grado de calidad cada uno.

TIPO 1	Pasta dental o crema dental.
TIPO 2	Polvo dental.

En la bibliografía los dentífricos pueden ser clasificados de diversas maneras; en cuanto a la cantidad de sus componentes se dividen en:

- a) **Dentífricos Fundamentales:** Que contienen ingredientes indispensables para obtener una forma cosmética en su aspecto más simple.
- b) **Dentífricos Terapéuticos:** Que suelen ser llamados también dentífricos profilácticos han sido definidos como agentes limpiadores que tienen incluidos algunos fármacos o químicos los cuales tienen funciones específicas ya sean bactericidas, bacteriostáticas, inhibidores de enzimas o de neutralización de ácidos y que reducen la incidencia de las caries o, en el control de enfermedades periodontales.

En cuanto a su consistencia o forma:

- a) **Pastas dentífricas:** Las formas en pasta son semi-sólidos o sistemas dispersos que contienen entre los ingredientes fundamentales ,espesantes y humectantes para dar la consistencia deseada además de ser siempre espumógenas, son de una consistencia plástica que pueden ser envasados en tubos colapsables de metal generalmente estaño y aluminio o también de polivinilcelulosa (P.V:C) o poliestireno.
- b) **Geles dentífricos:** También son semi-sólidos o sistemas dispersos que son formulados en una base de glicerina anhidra, compatible con un agente viscosante que da la consistencia deseada, deben ser de apariencia traslúcida, y su vehículo principal es el agua.

b) **Dentífricos líquidos o enjuagues bucales:** Los enjuagues bucales se basan en soluciones alcohólicas acuosas de aceites saborizantes y son usados para remover malos olores para dar una sensación refrescante en la boca; los productos que contienen materiales antisépticos astringentes tienen mayor efecto terapéutico y son usados para el tratamiento de la gingivitis. Pueden también contener agentes antibacterianos como la clorhexidina. Los dentífricos líquidos son soluciones de agentes espumantes que pueden ser coloreadas con sabor y endulzadas, disueltas en un vehículo mucilaginoso. Otros pueden consistir de soluciones alcohólicas acuosas de agentes esenciales, que se incorporan para dar un olor delicado en la forma farmacéutica e impartir un sabor refrescante, durante e inmediatamente después de su uso; pueden o no contener jabones o laurilsulfato de sodio como agente espumante, los antisépticos pueden estar incluidos la formulación.

c) **Polvos Dentífricos:** La composición de los polvos dentales modernos es básicamente el de una pasta dental, pero sin humectante, viscosante y agentes endulzantes.

5.4 Componentes

Una fórmula equilibrada sólo puede lograrse considerando todos los ingredientes juntos, puesto que muchos de ellos tienen una función doble o pueden interactuar entre unos y otros. El costo y la disponibilidad, así como las regulaciones locales, reglamentos e incluso los hábitos locales pueden originar formulaciones que varían de un país a otro.

Los componentes de los polvos y pastas dentífricas se clasifican como siguen:

- 1.- Abrasivos
- 2.- Viscosantes
- 3.- Humectantes
- 4.- Tensoactivos
- 5.- Saborizantes
- 6.- Edulcorantes
- 7.- Colorantes
- 8.- Conservadores
- 9.- Agentes Terapéuticos

1.- **Abrasivos:** Los abrasivos son polvos insolubles que proveen una acción pulidora y limpiadora al diente bajo el uso de un cepillo dental. Estos comprenden generalmente entre un 20-50 % de la formulación total, deben ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

El abrasivo utilizado en una pasta dentífrica siempre debe estar en equilibrio entre la aptitud de limpiar la superficie y la necesidad de evitar daños al diente. "Un dentífrico no debe ser más abrasivo que lo necesario para mantener los dientes limpios esto es, libres de la placa accesible, residuos alimenticios y manchas superficiales." Las acciones abrasiva y limpiadora de los abrasivos están regidas por tamaño, forma, fragilidad y dureza.(1,6,28)

Entre los abrasivos más comúnmente usados se encuentran los siguientes:

- a) Carbonato de Calcio
- b) Fosfatos Cálccicos
- c) Fosfato Dicalcico Dihidratado.
- d) Pirofosfato Cálccico
- e) Silicas Abrasivas (Xerogeles)
- f) Aluminas Hidratadas
- g) Oxido de Zinc

2.- *Viscosantes*: Los agentes viscosantes utilizados en pastas dentífricas son por lo general coloides hidrofílicos que se dispersan en medio acuoso proporcionando viscosidad al sistema, para mantener el balance coloidal y prevenir la separación de la pasta a temperaturas extremas. Los viscosantes son generalmente usados en concentraciones de 0.9 - 2.0 % en la formulación. Los viscosantes se utilizan con el objeto de mantener una suspensión de una cantidad elevada de sólidos en forma estable; también modifica la dispersabilidad, el carácter espumante y la "sensación" en la boca.. Gomas sintéticas o naturales, resinas, y otros hidrocoloides pueden ser usados.(1, 6, 28)

Entre los mas comúnmente utilizados están los siguientes:

- a).Carboximetilcelulosa (C.M.C.)
- b).Silicatos de Magnesio-Aluminio (Veegums).
- c) Goma arábiga.
- d) Carbopol 940.
- e) Caolín coloidal.
- f) Goma xantánica.
- g) Goma de tragacanto.

3.- *Humectantes*: Son usados para prevenir el secado o deshidratación y al mismo tiempo dan un grado de plasticidad a la pasta .En pastas opacas son generalmente empleados en concentraciones de entre 20- 40%. Los geles claros son formulados con el 80 % de humectante.

Generalmente solo se consideran para esta finalidad las siguientes sustancias :

- a) Sorbitol en solución al 70%
- b) Glicerina se usa en niveles del 5-10 %.
- c) Propilenglicol.

4.- *Tensoactivos*: La limpieza de los dientes es esencialmente un proceso en el cual al frotarlos con el dentífrico se produce espuma, esto es debido a que toda pasta dentífrica incorpora un agente tensoactivo conocidos también como detergentes. El jabón fue el primer detergente utilizado, pero sus notables desventajas (alto pH, sabor e incompatibilidad con otros componentes) han conducido a su sustitución por detergentes sintéticos.

Naturalmente, el detergente debe ser insípido, no tóxico y no irritante de la mucosa bucal. Las cualidades espumantes son importantes, puesto que tienen una influencia significativa sobre la valoración subjetiva de las cualidades de la pasta de dientes.

Los detergentes o tensoactivos son materiales que se usan en formulaciones de pastas dentales, y su acción limpiadora consiste en bajar la tensión superficial. Esto favorece la penetración de la pasta y, como consecuencia de esto, se eliminan más fácilmente los depósitos y restos alimenticios.

Los agentes tensoactivos se emplean en niveles de 0.5- 2.0 % para proveer de la acción espumante necesaria.

Los detergentes usados actualmente en pastas dentales son los siguientes:

- a) Lauril Sulfato de Sodio
- b) Lauril Sulfato de Magnesio
- c) Lauril Sarcosinato de Sodio
- d) Lauril Sulfoacetato de Sodio
- e) Di-octil-Sulfoacetato de Sodio
- f) Monoglicéridos, Sulfatos y Sulfonatos.

5.- *Saborizantes*: El sabor es particularmente importante, ya que la combinación de ingredientes de la pasta dental da por resultado un sabor desagradable que debe ser enmascarado por otro ingrediente más fuerte. Estos además deben dar la sensación de frescura y limpieza, cualidad generalmente relacionada con la familia de las mentas, es decir: menta, hierbabuena, gaulteria, sándalo, lavanda, etc. Estos saborizantes, particularmente la menta, además de estas cualidades, tienen propiedades bactericidas, lo que los hace ideales para la pasta dental. También se han utilizado esencias de frutas cítricas y de flores, así como especias tales como clavo, canela, anís, etc. Actualmente, nuevos sabores empiezan a entrar en la preferencia del público, tal es el caso del sabor a chicle, usado en pastas dentales para niños, en las que también se utilizan los tradicionales sabores frutales como el de fresa, pera o naranja. En general el sabor a menta no se utiliza en pastas dentales para niños ya que es muy irritante para las papilas gustativas, dando una sensación picante.

La concentración que se utiliza en las fórmulas es de 0.2- 2.0 %.
Los más utilizados son:

- a) Esencia de mente.
- b) Aceite de limón.
- c) Aceite de naranja.
- d) Esencia sabor a chicle.
- e) Anís.
- d) Aceite de canela.
- e) Aceite de hierbabuena.

6.- **Edulcorantes:** El edulcorante se utiliza en niveles del 0.05-0.25 %. El edulcorante, al igual que los saborizantes, cumplen la función de enmascarar la función de enmascarar el sabor desagradable de la pasta dental. Antiguamente se utilizaron como edulcorantes la miel de abeja y el azúcar, pero debido a que son fuentes de glucosa que favorece la formación de bacterias y la caries dental, rápidamente entraron en desuso, popularizándose la sacarina, que además de no ser un carbohidrato, es 500 veces más dulce que el azúcar. Actualmente se hacen investigaciones sobre extractos de plantas con las mismas cualidades, entre las que podemos mencionar la *Phyllozulin nonellis*, el extracto de *Stevia*, el glicirrhizinato de amonio y el de potasio.

Entre los más comunes:

- a) Sacarina
- b) Aspartame
- c) Rebanoliosida

7.- **Colorantes:** El colorante se utiliza en niveles del 0.05-0.15%. La función de los colores en los dentífricos consiste en poner en evidencia la blancura de los dientes en contraste con el color rosado de las encías. Estos fines se pueden alcanzar coloreando los dentífricos generalmente con blancos a base de óxido de titanio, con tintes variables del coral al rojo que se fijan preferentemente sobre las encías, o empleando matices azules que exaltan el brillo del esmalte

Entre los mas utilizados están:

- a) Blanco de titanio.
- b) Afil para los tonos azules.
- c) Amarillo # 5 para los tonos verdes.
- d) Tintura de cochinilla.
- e) Cumarina y carmín
- f) Rojo # 40

8.- Conservadores En la práctica común se utiliza la adición de conservadores a la formulación de una pasta dentífrica para protegerla del efecto de los microorganismos. El agente gelificante, por ejemplo, puede ser particularmente vulnerable. Dentro de estas sustancias se encuentran, diclorofeno, benzoatos, y ésteres de p-hidroxibenzoatos, formaldehídos, propil y metil parabenos estos últimos son los más comúnmente usados en niveles del 0.05- 2.0 %.

9.- Agentes Terapéuticos. Se consideran agentes terapéuticos aquellos que combaten ciertas afecciones específicas en las piezas dentales como las caries, inflamación de las encías (gingivitis) o hasta la enfermedad periodontal (encia y hueso de la mandíbula) ocasionadas principalmente por la falta de buenos hábitos de higiene bucal, fomentando así el crecimiento indiscriminado de la placa dentobacteriana que es el origen de cualquiera de las afecciones anteriores.

Los agentes terapéuticos pueden dividirse en: anticaries, antigingivitis, hemostáticos.

Anticaries:

- a) Fluoruro de calcio.
- b) Monofluorofosfato de sodio (M.F.P)
- c) Fluoruro de estano
- d) Fluoruro de amonio.
- e) Pepsina
- f) Papaína

Antigingivitis:

- a) Carbonato del extracto de caléndula
- b) Cloruro de sodio.
- c) Sales de clorhexidina.
- e) Fitato de dodecasodio

Hemostáticos:

- a) Ácido oxálico
- b) Ácido tranhexámico

5.5 Métodos de Manufactura

Existen un número de métodos aceptables que pueden ser utilizados para combinar los ingredientes de un dentífrico. los siguientes tres métodos han probado ser efectivos a nivel piloto.

1.- Método en Frío: La pasta es preparada como sigue: el humectante que puede ser glicerina o sorbitol, es añadido en el mezclador. El viscosante es esparcido bajo agitación cuidando que las partículas dispersas no absorban agua en este punto para evitar el hinchamiento. La fase líquida se prepara separadamente con, agua, edulcorante, y conservadores esta solución se añade a la mezcla de humectante y viscosante agitando hasta obtener un gel homogéneo, se le aplica vacío por 5 minutos para desaerear el gel. El siguiente paso es agregar los abrasivos lentamente con agitación hasta que este formada la pasta uniformemente. Se abre nuevamente el vacío y se mezcla la pasta durante 30 minutos a una presión aproximada de 28 libras. Al concluir el tiempo de mezclado se agregaran el tensoactivo, y el saborizante distribuyéndolos uniformemente mezclando 5 minutos más evitando así el atrapamiento de aire y tener una pasta uniforme.

2.- Método de Fase Líquida Caliente: En este método el abrasivo, viscosante, y conservador se premezclan como polvos secos y se colocan en un mezclador apropiado. Una solución caliente del humectante, agua y edulcorante es añadida lentamente con agitación a los polvos premezclados se mezcla para homogeneizar la pasta bajo vacío por 30 minutos después se agregan el sabor y tensoactivo completando el mezclado con 5 minutos más obteniendo una pasta como se describió en el primer método.

3.- Método de Fase Líquida Múltiple: Este tercer método es particularmente adaptable a formulaciones que utilizan sistemas viscosantes de silicatos de magnesio-aluminio (Veegums) y/o carboximetilcelulosa (CMC). El viscosante se mezcla con agua caliente en un vaso mezclador añadiendo además el edulcorante. Por separado se prepara la otra fase que consiste de una parte del volumen del humectante, el saborizante, y conservadores. Esta fase se vacía en el mezclador, junto con la mezcla del viscosante y edulcorante añadiendo el resto del humectante agitando continuamente por cinco minutos para obtener una mezcla homogénea. Enseguida se agregan los abrasivos y se mezcla durante 30 minutos bajo vacío. Después de esto se añade el agente tensoactivo y se mezcla cinco minutos más para obtener una pasta uniforme y libre de aire.

Problemas: Durante la Fabricación.

Es importante, al formular una pasta dental y de utilizar cualquiera de los métodos de fabricación antes mencionados, establecer el viscosante adecuado en cuanto a su hinchamiento durante el proceso de mezclado, para obtener así una pasta uniforme y de la consistencia deseada.

El mezclado con vacío debe controlarse debido a los saborizantes, ya que se perderían cantidades considerables de éste si se somete a vacío por tiempo excesivo.

El aplicar vacío al proceso de mezclado es algo crítico durante el proceso para evitar futuros problemas en la consistencia, y espumocidad del producto. (6)

5.6 Controles de Calidad Establecidos

En México la Dirección General de Normas, dependencia de la Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial, establece en su Norma Oficial Mexicana K-539-S-1982 vigente hasta la fecha, las especificaciones que debe cumplir el producto destinado a la limpieza dental, denominado dentífrico, y se describen a continuación:

El producto objeto de esta Norma, se Clasifica en dos tipos y un grado de calidad cada uno.

TIPO 1 Pasta dental o crema dental.
TIPO 2 Polvo Dental.

El dentífrico en sus dos tipos debe cumplir con las siguientes especificaciones:

1. En la tabla VIII se muestran las especificaciones Químicas y Físicas.

Tabla VIII. Especificaciones Químicas y Físicas.

Características	Mínimo	Máximo
pH	4.5	10.0
Abrasión	No debe dejar marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.	No debe dejar marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.
Consistencia a 298 K (25°C) en mm.	25	65
Fluoruro total (como ión Flúor) en %.	-----	0.2

Notas:

- 1.1. La consistencia se aplicará únicamente en pastas.
- 1.2. El fluoruro se medirá únicamente en pastas que lo contengan.
2. Microbiológicas.
El producto objeto de esta Norma debe estar libre de materia extraña y no debe contener microorganismos patógenos según NOM-F-88, que se describe en el anexo.
3. Ingredientes Básicos.
Con respecto a ingredientes pulidores, limpiadores, agentes preventivos de las caries o agentes anticaries, edulcorantes, preservativos y aditivos, deben estar autorizados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

4. Muestreo.

Cuando se requiera el muestreo del producto, este podrá ser establecido de común acuerdo entre productor y comprador. El muestreo para efectos oficiales estará sujeto a la legislación y disposiciones de la Dependencia Oficial correspondiente, recomendándose el uso de la Norma Oficial Mexicana NOM-Z-12.

5. Métodos de Prueba.

Para la verificación de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas que se establecen en esta Norma, se deben aplicar las Normas Oficiales Mexicanas que se indiquen para cada caso.

6. Marcado, Etiquetado, Envase y Embalaje.

Marcado y etiquetado

Cada envase del producto debe llevar una etiqueta o impresión permanente, visible e indeleble con los siguientes datos:

- Denominación del producto, conforme a la clasificación de esta norma.
- Nombre o marca comercial registrada, pudiendo aparecer el símbolo fabricante.
- El "Contenido Neto" en cm o ml para pastas y en g para polvos.
- Nombre o razón social del propietario del registro y domicilio oficial del fabricante.
- Lista de ingredientes principales en orden de concentración decreciente de acuerdo con las disposiciones de la Secretaría de Comercio
- Texto de las siglas de Registro de acuerdo con las disposiciones de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.
- Otros datos que exija el reglamento o disposiciones de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Embalaje:

Las especificaciones de envase y embalaje deben cumplir con las Normas Oficiales Mexicanas de envase y embalaje.

7. Almacenamiento:

El producto terminado debe conservarse en locales que reúnan los requisitos sanitarios que señala la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

8. Apéndice:

La leyenda "Contenido Neto" deberá ir seguida del dato cuantitativo y de la abreviatura de la unidad correspondiente de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades de Medida, Expresada en minúsculas, sin pluralizar y sin punto abreviatorio. Este dato deberá aparecer libre de cualquier otra referencia que le reste importancia.

Las Normas NOM que se mencionan en esta norma, corresponden a las Normas DGN vigente de la misma letra y número.

De esta manera se puede decir que en nuestro país solo se piden estas especificaciones de manera oficial para productos dentífricos y que los controles extras que se realicen correrán por cuenta del formulador como ética profesional queriendo brindar al consumidor un producto con mejor calidad.

De la bibliografía revisada para este tema (1, 6 ,21 ,28), se realizó una guía de los requerimientos generales y controles de calidad extras que pueden realizarse a los dentífricos.

Requerimientos Generales:

- 1) La pasta dental debe estar libre de grumos o partículas extrañas que puedan palpase en la boca o observarse a simple vista.
- 2) La pasta dental aplicada sin diluir a la membrana mucosa de la boca y las encías por un periodo de dos minutos, no deberá producir irritación ni síntomas desagradables
- 3) El sabor deberá distinguirse y será placentero al estar en contacto con las papilas gustativas de la boca, además de que el sabor debe corresponder al reportado en el marbete.
- 4) El color deberá corresponder al reportado en el marbete para la formulación dentro de los más comunes: blanco, rosa, azul, verde, o bicolores (blanco con azul), etc.

La pasta dental no se segregará, fermentará ni deteriorará cuando sea enfiada a temperaturas menores a los 15°C durante una hora o cuando se caliente a 45°C por 72h.

Controles de Calidad:

- a. Viscosidad (la cuál dependerá de tipo de viscosantes utilizados).
- b Densidad
- c. Fuerza de Extrusión.

- d Apariencia
- e. Control de Espuma
- f. Segregación y Fermentación.

Para los controles antes mencionados en la bibliografía no se reportan límites inferiores o superiores

II FUNDAMENTACION DEL TEMA

En virtud de que un Químico Farmacéutico Biólogo (Q.F.B) debe enfrentarse a procesos cambiantes y adaptarse a la tecnología actual e innovadora, desarrollando métodos analíticos y formas farmacéuticas nuevas o mejorando las ya existentes, el desarrollo de una nueva formulación para dentífrico semisólido cumple con los objetivos que un Q.F.B. debe cubrir; incursionando en un área tan extensa como lo es la de los cosméticos, que es tan importante como cualquier otra de la farmacia ó la química-clínica., ya que los productos que se desarrollan y elaboran dentro de está área son destinados, en su mayoría, para el consumo humano contribuyendo así al bienestar del mismo.

El desarrollo de un producto nuevo, incluye un estudio de preformulación y formulación completo, que permitan conocer cuáles son los excipientes más adecuados así como su proporción exacta en la formulación desarrollada. En este proyecto dichas etapas están incluidas, ya que se trata de un producto cosmético-profiláctico (pasta dental) que debe cumplir con una doble función que es la de revelar la placa dentobacteriana al incorporar en su formulación un agente revelador (colorante) y retirarla al mismo tiempo, llevando a cabo la limpieza mecánica diaria de los dientes mediante el cepillado. En nuestro país no existe una pasta dental de fabricación nacional con estas características de doble función, tan sólo las formulaciones de tabletas masticables reveladoras distribuidas por los laboratorios de Oral-B.

Asimismo se puede decir que el área cosmética es innovadora y que es un campo productivo designado también para proporcionar un bienestar al ser humano. Esta tesis pretende mostrar algunos de los aspectos más importantes de dicha área que forman parte del desarrollo profesional.

III PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El depósito que se forma sobre la superficie del esmalte cuando los dientes no se limpian o se lleva a cabo una limpieza oral deficiente se conoce como placa dentobacteriana.

Es de aceptarse que la placa dental es el punto de origen de la caries y que juega un importante papel en el desarrollo de las parodontopatías, por esto que se han ensayado muchos métodos y sustancias que impidan su formación o que la eliminen antes que comience a causar daño. El cepillado elimina la placa de las superficies lisas (pero no necesariamente alrededor de los puntos de contacto o en la fisuras).

De acuerdo con la bibliografía, la placa es una entidad estructural específica aunque altamente variable, que resulta de la colonización y crecimiento de microorganismos sobre la superficie de los dientes, tejidos blandos, restauraciones y aparatos bucales. La placa presenta detalles estructurales y morfológicos lo suficientemente característicos para distinguirla de otros tipos de depósitos dentales. Es una comunidad de microorganismos vivos y organizada, formada habitualmente por numerosas especies y cepas incluidas dentro de una matriz extracelular formada por productos del metabolismo bacteriano y sustancia del suero, saliva y dieta. Por lo tanto, la placa es un producto del crecimiento bacteriano y no de acumulación. Afortunadamente, tiene afinidad con algunos colorantes, de tal manera que se hace visible, facilitando su remoción completa al ser identificada por cada persona al efectuar su limpieza bucal cotidiana.

En el mercado nacional existe un solo producto revelador de la placa dentobacteriana en presentación de tabletas masticables las cuales tienen la función de teñir la placa dental, pero no de retirarla para evitar problemas de caries; además que debido a la crisis que se vive actualmente en el país es difícil para el consumidor el adquirir un producto extra para el cuidado de su higiene bucal. En la bibliografía revisada se ha encontrado que, hasta ahora, el único medio eficaz para retirar la placa es la limpieza mecánica de los dientes mediante el cepillado; es por esto que se ha pensado en un producto que tenga una doble función. Primero: la de revelar la placa dentobacteriana al momento de su aplicación, y segundo que sirva también para retirarla al efectuar el cepillado dental. Esto se pretende lograr mediante el desarrollo de una formulación de un dentífrico en forma semi-sólida revelador de la placa dentobacteriana cuya estabilidad física sea comprobada.

IV OBJETIVOS

Objetivo General:

Desarrollar la formulación de un preparado dental semi-sólido que cumpla con la doble función de revelar y retirar la placa dentobacteriana, al aplicarse con un cepillo dental, dentro de la cavidad oral. Esto será posible mediante los estudios de preformulación y formulación para desarrollar una formulación adecuada cuya estabilidad física sea comprobada.

Objetivos particulares:

Realizar los estudios de preformulación de acuerdo a los siguientes objetivos:

Determinar las propiedades fisicoquímicas del agente revelador (colorante) con el fin de caracterizarlo y corroborar, si es adecuado su uso para la formulación a desarrollar.

Determinar la estabilidad física y química del revelador (colorante), mediante reacciones degradativas para, así completar los estudios de preformulación.

Realizar estudios de compatibilidad entre: revelador (colorante)- excipientes para conocer cuales son los más adecuados para su uso y desarrollar fórmulas tentativas.

Llevar a cabo los estudios de formulación para encontrar cuales serán las proporciones exactas de cada componente

Una vez obtenidas las formulaciones tentativas, fabricar lotes piloto y someterlos a condiciones drásticas de temperatura, mediante un estudio no isotérmico, para poder descartar las menos estables.

V. HIPÓTESIS

Utilizando los resultados de los estudios de preformulación, se desarrollaran la formulaciones tentativas, y será posible entonces por medio de los estudios de formulación llegar a obtener un preparado dental semisólido que cumpla con las especificaciones mínimas para productos dentífricos y que, al mismo tiempo funcione como preparado revelador de la placa dentobacteriana.

VI. DESARROLLO EXPERIMENTAL

1. Material, Equipo y Reactivos.

Material:

Vasos de acero inoxidable con capacidad para 500 ml y 1000 ml.
Morteros de porcelana.
Termómetro (0- 150° C)
Vasos de precipitado con capacidad 50ml, 100ml, 250ml y 500ml.
Frascos cápsuleros ámbar y transparentes de polivinilcelulosa (P.V.C)
rígido
Espátulas de acero inoxidable y con mango de madera.
Cuchara de plástico grande.
Probetas de vidrio capacidad 25ml, 100ml, 250ml.
Probeta de plástico de 1000ml.
Tubos de ensaye con tapa de baquelita.
Gradilla.
Mechero Bunsen.
Soportes Universal.
Pinzas de tres dedos.
Tripie y malla de asbesto.
Aro metálico.
Picnómetro para sólidos.
Bolsas de plástico.

Equipo:

Caframo Wiaron. Ont. Modelo: Stirrer Type RZR1
Propela marina.
Estufas de estabilidad, (25° C, 40° C y 60° C).
Refrigerador.
Viscosímetro Brookfield. Modelo LVF Serie No 53198
Potenciómetro. Cole Parmer Modelo No 59003-20 Serie Ep500/8728
Mezclador planetario. Marca Erweka Modelo AR 400 46292
Balanza analítica. OHAUS Serie No 1564
Lámpara de Infrarojo. AND (Analytical Standar) Modelo AS120 -Serie: 1564
Fisher- Johns indicador del punto de fusión. Melting Point Series 4022 Modelo s/n

Reactivos

HCl al 10%.

NaOH al 10%.

H₂O₂ al 10 %.

Granillas de Zn..

Soluciones Buffer pH 7 y pH 12 Grado Analítico Marca Sigma.

Etanol.

Acetato de Etilo.

Silica gel.

2. Metodología Experimental.

En el siguiente diagrama de flujo se muestra toda la metodología experimental que se siguió durante el desarrollo del proyecto.

Diagrama de flujo de la Metodología Experimental

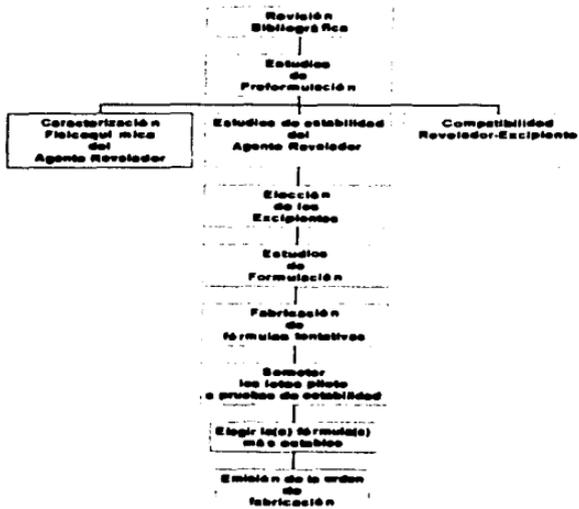


Fig.5 Diagrama de flujo de la metodología experimental.

Desarrollo de la Metodología Experimental

1. Revisión Bibliográfica.

Se lleva a cabo una revisión bibliográfica para la investigación de las propiedades fisicoquímicas del agente revelador (colorante) y toda la información con respecto al mismo; así como de los temas que fundamenten el trabajo experimental para proponer los estudios de preformulación y formulación.

2. Estudios de Preformulación.

Se realizan las pruebas necesarias para la caracterización del colorante, estabilidad del colorante revelador, así como la compatibilidad del colorante con los excipientes, para descartar a los menos estables y elegir sólo a los factibles de uso en el desarrollo de fórmulas tentativas.

Caracterización del Agente Revelador

El agente revelador es el colorante Fucsina básica el cual se adquirió en la farmacia "París" de la ciudad de México D.F., las siguientes pruebas son las descritas por la monografía de especificaciones de la farmacia y la USP XX.

1. Descripción física: La fucsina básica es una mezcla de cloruro de rosanilina y cloruro de pararosanilina. Son cristales con un brillo verde-bronce, de tamaño regular P.M. 337.86
2. Identificación: A 5 ml de una solución 1:1000 añadir algunas gotas de HCl ; debe producirse un color amarillo (distinción de la fucsina ácida)
3. Solubilidad: Soluble en agua y alcohol.
4. Punto de Fusión: 260 °C
5. Pérdida al Secado: Secar a 105°C a peso constante y no debe perder más del 5 % de su peso
6. Residuo a la ignición Pesar 1 g de fucsina básica y añadir 0.5 de ácido sulfúrico, el peso del residuo después de la ignición no debe ser más del 0.3 %.

7. pH en solución acuosa: 8-9

Las siguientes pruebas se realizaron como un control extra del colorante ya que son cristales en su forma natural ,pero para facilitar su uso en la formulación del dentífrico se preparó una solución del colorante al 0.5 % p/v.

Reología de polvos

- a. Determinación de velocidad de flujo.
- b. Ángulo de reposo.
- c. Densidad Compactada.
- d. Tamaño de partícula

Estabilidad del Agente Revelador

Se prepara una solución al 0.5% p/v de Fucsina básica, y se colocan 5 ml de solución en tubos de ensayo con tapa de baquelita agregando 5ml de los siguientes reactivos para determinar las reacciones que a continuación se describen:

1. Oxidación con H_2O_2 (peróxido de hidrogeno) al 10%.
2. Reducción con Zn metálico.
3. Efecto del pH con HCl al 10 % y NaOH al 10% .

Se realiza al mismo tiempo un testigo de 5ml de solución de fucsina con 10 ml de agua y se colocan todos los tubos en reflujo durante tres horas, para después introducirlos en la estufa de estabilidad a 60° C por 24 h, posteriormente se verifican los cambios producidos.

Compatibilidad Agente Revelador-Excipiente.

Se colocaron muestras en proporción 1:1 de cada excipiente y colorante del cual se prepara una solución al 0.5% p/v agregando 0.3ml a cada vial cerrándolos, para someterlos a temperaturas de 4° C, 25° C y 40° C, así como a luz blanca por dos semanas.

La siguiente tabla IX muestra los excipientes y Agente Revelador involucrados en el estudio de compatibilidad:

Tabla IX. Agente revelador y excipientes utilizados en el estudio de compatibilidad.

Agente Revelador	Fucsina básica		
Saborizantes	Menta	Hierbabuena	
Viscosantes	Veegum F	Veegum HV	C.M.C. viscosidad media.
Humectantes	Glicerina		
Abrasivos	Oxido de Zinc	Carbonato de Calcio	
Tensoactivo	Lauril Sulfato de Sodio		
Conservador	Nipagin sódico		
Edulcorante	Sacarina sódica		

Al final del estudio se llevaron a cabo revisiones físicas de las muestras para observar si no existía cambio de color, separación de fases, consistencia, y se procedió a desarrollar un sistema de elusión para comprobar cromatográficamente si existía o no interacción de los excipientes con el agente revelador.

3. Estudios de Formulación.

Finalmente se procedió a la elección de los excipientes y la propuesta de fórmulas tentativas, basadas en las concentraciones teóricas reportadas en la bibliografía para cada componente. Una vez escritas las fórmulas tentativas, se fabricaron lotes piloto de 150g en el laboratorio, y se sometieron a un estudio de estabilidad acelerada, (ciclaje de temperaturas de 48 x 48 h), a temperaturas de 4° C, 25° C y 40° C, utilizando el siguiente material de empaque frascos cápsuleros ámbar y transparentes de P.V.C. rígido, por dos semanas para probar cuáles eran las más estables físicamente.

En la tabla X se muestran las fórmulas tentativas propuestas que se probaron para elegir a las más estables

Tabla X Fórmulas tentativas propuestas.

Excipientes	%	Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Formula 4
Abrasivos	21 %	Oxido de zinc Carbonato de calcio			
Viscosantes	2.5 %	Veegum HV	Veegum HV	Veegum F	Veegum F
Humectante	2.5 %	Glicerina	Glicerina	Glicerina	Glicerina
Tensoactivo	1.5 %	Lauril sulfato de sodio			
Saborizante	1 %	Menta	Hierbabuen a	Menta	Hierbabuen a
Conservador	0.1 %	Nipagin sódico	Nipagin sódico	Nipagin sódico	Nipagin sódico
Edulcorante	0.2 %	Sacarina sódica	Sacarina sódica	Sacarina sódica	Sacarina sódica
Revelador	0.1%	Fucsina básica	Fucsina básica	Fucsina básica	Fucsina básica

Excipientes	%	Fórmula 5	Fórmula 6	Fórmula 7	Formula 8
Abrasivos	21 %	Oxido de zinc Carbonato de calcio			
Viscosantes	2.5 %	C.M.C.	C.M.C	C.M.C- Veegum HIV	C.M.C- Veegum F
Humectante	25 %	Glicerina	Glicerina	Glicerina	Glicerina
Tensoactivo	1.5 %	Lauril sulfato de sodio			
Saborizante	1 %	Menta	Hierbabuen a	Menta	Hierbabuen a
Conservador	0.1 %	Nipagin sódico	Nipagin sódico	Nipagin sódico	Nipagin sódico
Edulcorante	0.2 %	Sacarina sódica	Sacarina sódica	Sacarina sódica	Sacarina sódica
Revelador	0.1%	Fucsina básica	Fucsina básica	Fucsina básica	Fucsina básica

Al termino del ciclaje se eligieron la(s) fórmula(s) tentativas, mas estables físicamente y se procedió a verificar la cantidad de cada uno de sus componentes, para elaborar nuevos lotes piloto de 150g c/u y proceder con los estudios de estabilidad, así como los controles de calidad iniciales y finales de acuerdo a lo especificado en las Normas Oficiales Mexicanas para cada lote fabricado.

VII. RESULTADOS.

Todos los resultados se mostrarán para cada etapa desarrollada en tablas, para facilitar su interpretación.

1. Preformulación.

a) Caracterización del agente revelador (fucsina básica).

Tabla XI Resultados de la caracterización del revelador.

Pruebas realizadas	Resultados Teóricos	Resultados Obtenidos
Descripción física	Cristales con brillo verde-bronce	Cristales con brillo verde-bronce
Identificación	Al agregar HCl concentrado a una sol. 1:1000 se obtiene un color amarillo	Se observó color amarillo
Solubilidad	Soluble en agua y alcohol	Se solubilizo en agua y alcohol
Punto de fusión	260 °C	259°-260° C
Perdida al secado	No más del 5 %	3 %
Residuo a la ignición	No más del 0.3 %	0.18 %
pH en solución acuosa	8-9	8.4

Referencia (U.S.P. XX).

Tabla XII. Resultados de la reología del revelador.

Prueba realizada	Resultado Teórico	Resultado obtenido
Velocidad de flujo	No mas de 35 g/s	3.52 g /s
Angulo de reposo	$\alpha < 30^\circ$ fluye fácilmente $30^\circ < \alpha > 50^\circ$ fluye débilmente $\alpha > 50^\circ$ no hay flujo libre	21.8° 20.3°
Densidad compactada	sin/referencia	Dc:0.670g/ml Dc: 0.634g/ml
Tamaño de partícula	Microscópicamente 1-100 μm	35 μm

Referencia (Farmacopea Nacional Mexicana.)

b) Estabilidad del Agente revelador (fucsina básica) Reacciones Degradativas.

Tabla XIII Resultados de las pruebas degradativas del revelador antes del reflujo.

Prueba	Reactivo	Cambios observados
Oxidación	H ₂ O ₂ 30%	Ninguno
Reducción	Zn metálico	Ninguno
pH ácido	HCl 10%	Cambia a color ocre
pH básico	NaOH 10%	Cambia a color rojo tenue.
Testigo	Agua	Ninguno color fucsina.

Tabla XIV. Resultados de las pruebas degradativas del revelador después del reflujo.

Prueba	Reactivo	Cambios observados
Oxidación	H ₂ O ₂ 30%	Color amarillo claro
Reducción	Zn metálico	Color liláceo claro
pH ácido	HCl 10%	Color naranja claro
pH básico	NaOH 10%	Color amarillo muy claro
Testigo	Agua	Ninguno color fucsina

c) Compatibilidad Agente Revelador - Excipientes.

Se colocaron mezclas de colorante y excipientes en concentración 1:1 en viales a temperaturas de 4°C, 25° C y 40° C y luz blanca por dos semanas. Al final del estudio se les observó físicamente para corroborar si existían cambios. Los resultados se muestran en la tabla XV.

Tabla XV Resultados de las observaciones físicas de los viales.

Mezclas Revelador + Excipientes	Condiciones	Separación de fases				Cambios de color			
		4°	25°	40°	Luz	4°	25°	40°	Luz
	Temperatura °C y luz blanca								
Revelador+Abrazivo A		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Abrazivo B		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Viscosante A		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Viscosante B		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Viscosante C		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Humectante		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Saborizante A		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Saborizante B		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Edulcorante		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Conservador		-	-	-	-	-	-	-	-
Revelador+Tensoactivo		-	-	-	-	-	-	-	-

Donde - = negativo

+ = positivo

Después de hacer las observaciones físicas, se inició el desarrollo de la mezcla de elución para el estudio cromatográfico y comprobar si existía o no interacción entre los excipientes y el agente revelador. La mezcla elegida fue Etanol- Acetato de etilo en concentración 1:1, ya que después de probar varias mezclas, fue con la que se obtuvo el mejor Rf.

El estudio de compatibilidad demostró cromatográficamente que no existe interacción alguna entre los excipientes y el agente revelador ya que no se observó ningún producto de degradación al correrlos con las muestras del excipiente correspondiente y colorante a los empleados en el estudio.

2. Formulación.

Las fórmulas tentativas que se sometieron al ciclaje de temperaturas de 4° C, 25° C y 40° C (48x48 h) mostraron los siguientes resultados de las observaciones físicas en la tabla XVI.

Tabla XVI Resultados de las observaciones físicas de las formaciones tentativas propuestas.

Formulación No	4° C		25° C		40° C		Mezclas seleccionadas
	A	T	A	T	A	T	
1	#	#	&	&	#	#	Si
2	#	#	&	&	#	#	Si
3	#	#	#	#	#	#	Si
4	#	*	*	#	*	#	
5	*	*	*	*	*	*	
6	#	#	*	*	*	*	
7	#	#	&	&	&	&	Si
8	#	#	&	&	&	#	Si

Donde:

A: frasco color ámbar

T: frasco transparente

&: Muy buena apariencia

#: Apariencia regular (se presenta resequead)

*: Mala apariencia (separación de fases)

De acuerdo a los resultados anteriores las formulaciones elegidas fueron las que se muestran en la tabla XVII.

Tabla XVII Fórmulas tentativas elegidas.

Fórmula 1	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 7	Fórmula 8
Veegum HV	Veegum HV	Veegum F	C.M.C.- Veegum HV	C.M.C.- Veegum F
Oxido de Zinc				
Carbonato de Calcio				
Glicerina	Glicerina	Glicerina	Glicerina	Glicerina
Lauril sulfato de sodio				
Menta	Hierbabuena	Menta	Menta	Menta
Nipagin sódico				
Fucsina básica				
Sacarina sódica				

Debido a la falta de recursos económicos, para adquirir más saborizante de hierbabuena, las formulaciones tentativas se redujeron a cuatro y se ajustaron nuevamente la concentración de algunos componentes como se muestra en la tabla XVIII:

Tabla XVIII Formulaciones finales elegidas para los estudios de estabilidad.

Concentración	Fórmula 1	Fórmula 3	Fórmula 7	Fórmula 8
2 %	Veegum HV	Veegum F	C.M.C.- Veegum HV	C.M.C.- Veegum F
20 %	Oxido de Zinc	Oxido de Zinc	Oxido de Zinc	Oxido de Zinc
20 %	Carbonato de Calcio	Carbonato de Calcio	Carbonato de Calcio	Carbonato de Calcio
25 %	Glicerina	Glicerina	Glicerina	Glicerina
1 %	Lauril sulfato de sodio			
1 %	Menta	Menta	Menta	Menta
0.1 %	Nipagin sódico	Nipagin sódico	Nipagin sódico	Nipagin sódico
0.05%	Fucsina básica	Fucsina básica	Fucsina básica	Fucsina básica
0.15 %	Sacarina sódica	Sacarina sódica	Sacarina sódica	Sacarina sódica

Se procedió a la fabricación de lotes de 150 g de cada una de las formulaciones anteriores ajustando algunas proporciones en los componentes.

Durante la fabricación se tuvieron algunos problemas, como en la incorporación de los componentes, ya que la propela marina utilizada, no es capaz de mezclar homogéneamente, teniendo de esta manera muchos puntos muertos en el fondo del recipiente.

A continuación se muestran los resultados de los controles de calidad iniciales en la tabla XIX, antes de someter a los lotes a los estudios de estabilidad.

Tabla XIX Controles de calidad iniciales.

Formulación No	Descripción	pH	Consistencia	Abrasión
1	Apariencia Homogénea Consistencia semi-fluida Olor a Menta Color rosa	M1 8.9 M2 9.1	M1 50.7mm M2 48.0mm	No se observan rayaduras en el portaobjetos de vidrio
2	Apariencia Homogénea Consistencia semi-sólida Olor a menta Color rosa	M1 9.5 M2 8.5	M1 34.4mm M2 36.2mm	No se observan rayaduras en el portaobjetos de vidrio
3	Apariencia Homogénea Consistencia semi-sólida Olor a menta Color rosa	M1 9.3 M2 9.0	M1 36.2mm M2 33.3mm	No se observan rayaduras en el portaobjetos de vidrio
4	Apariencia Homogénea Consistencia semi-sólida Olor a menta Color rosa	M1 9.0 M2 8.9	M1 29.5mm M2 28.3mm	No se observan rayaduras en el portaobjetos de vidrio

Los controles de calidad se realizaron conforme a lo especificado en las Normas Oficiales Mexicanas que se describen en los anexos 1, 2, 3, 4 .

Después de fabricados los lotes, y una vez efectuados los controles de calidad iniciales, se procede a colocar muestras en el material de empaque elegido: frascos cápsuleros de P.V.C. rígido en color transparentes, dos muestras para cada temperatura una de control y otra para ser ciclada.

A continuación se muestran los resultados de los controles de calidad realizados después del finalizado el estudio de estabilidad acelerada a 4°C, 25° C y 40° C. en ciclaje de 48x48 h por tres ciclos.

Tabla XX. Resultados de los controles de calidad finales a temperatura de 4°C

Formulación No	Temperatura 4° C	Descripción	pH	Consistencia	Abrasión
1	M1 control	Sin cambio	9.24	41.0mm 38.9mm	No se observan rayaduras
2	M2 control	Se observa resequedad	9.50	34.2mm 38.3mm	No se observan rayaduras
3	M3 control	Sin cambio	9.54	32.3mm 33.6mm	No se observan rayaduras
4	M4 control	Sin cambio	9.49	30.2mm 31.7mm	No se observan rayaduras
1	M1	Sin cambio	9.27	39.3mm 42.3mm	No se observan rayaduras
2	M2	Se observa resequedad	9.60	35.3mm 34.3mm	No se observan rayaduras
3	M3	Sin cambio	9.55	32.3mm 37.5mm	No se observan rayaduras
4	M4	Sin cambio	9.51	31.6mm 29.5mm	No se observan rayaduras

Tabla XXI Resultados de controles de calidad finales a temperatura de 25° C.

Formulación No	Temperatura 25° C	Descripción	pH	Consistencia	Abrasión
1	M1 control	Sin cambio	9.30	51.0mm 52.0mm	No se observan rayaduras
2	M2 control	Sin cambio	9.57	35.6mm 33.2mm	No se observan rayaduras
3	M3 control	Sin cambio	9.53	31.3mm 33.0mm	No se observan rayaduras
4	M4 control	Sin cambio	9.50	28.5mm 26.1mm	No se observan rayaduras

Tabla XXII Resultados de controles de calidad finales a temperatura de 40° C.

Formulación No	Temperatura 40° C	Descripción	pH	Consistencia	Abrasión
1	M1 control	Sin cambio	9.13	39.5mm 41.0mm	No se observan rayaduras
2	M2 control	Se observa resequeidad	9.52	37.5mm 37.5mm	No se observan rayaduras
3	M3 control	Sin cambio	9.47	30.5mm 31.5mm	No se observan rayaduras
4	M4 control	Sin cambio	9.48	29.6mm 28.8mm	No se observan rayaduras
1	M1	Sin cambio	9.25	52.0mm 50.6mm	No se observan rayaduras
2	M2	Se observa resequeidad	9.56	38.5mm 33.6mm	No se observan rayaduras
3	M3	Sin cambio	9.64	33.2mm 38.0mm	No se observan rayaduras
4	M4	Sin cambio	9.59	30.1mm 29.5mm	No se observan rayaduras

Todos los controles de calidad se llevaron a cabo conforme a las Normas Oficiales Mexicanas.(ver anexos)

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Durante la etapa de preformulación, no se tuvieron problemas significativos a excepción que después de llevar a cabo la caracterización del agente revelador en este caso un colorante (fucsina básica), fue necesario preparar una solución del colorante al 0.5% p/v para los estudios de estabilidad del revelador y compatibilidad, para hacer más fácil su manejo, ya que si se emplea de manera natural, como un polvo, esté al ponerse en contacto con el aire se espacra fácilmente coloreando y contaminando lo que se encuentre cerca del lugar de trabajo. Durante la formulación con el fin de facilitar su incorporación con los demás excipientes se preparó una solución al 0.05 % p/v y también para evitar problemas posteriores de migración o separación del colorante en la pasta dental.

Al llevar a cabo el estudio de compatibilidad del principio activo con los demás excipientes es discutible el porque no se escogieron más opciones para ser probadas en la compatibilidad específicamente en el caso del humectante, tensoactivo, conservador, y edulcorante esto se debió a que sólo la glicerina, laurilsulfato de sodio, nipagin sódico y sacarina sódica se encontraban como materias primas aprobadas por control de calidad ya que los recursos se obtuvieron del almacén de la planta piloto farmacéutica.

Durante la fabricación de las fórmulas tentativas, se tuvieron problemas con la incorporación de los componentes ya que la propela utilizada no era la adecuada, porque se tienen muchos puntos muertos durante la agitación y mezclado, debido a que algunas veces no se podía llegar al fondo del recipiente, teniendo que hacer al final un mezclado manual para homogeneizar la pasta dental.

Una vez elegidas la formulaciones tentativas más estables, debido a la falta de recursos para adquirir más saborizante de hierbabuena las opciones de formulación tuvieron que ser reducibles a cuatro como lo muestra la tabla XVIII, pero esto no quiere decir que no se puedan probar otras formulaciones con este u otros saborizantes y encontrar resultados positivos.

En los estudios de formulación nuevamente durante la fabricación de las fórmulas elegidas, se tuvieron problemas con la incorporación de los componentes, ya que la propela utilizada no es la más recomendada para la agitación y mezclado de los ingredientes, ya que se quedan muchos puntos muertos, a pesar de esto no pudo utilizarse otro tipo de mezclador debido al tamaño tan pequeño de los lotes, otro inconveniente fue la formación de espuma, al agregar el tensoactivo en la etapa final, esto debido a la falta de una cámara de vacío para extraer el aire atrapado, ya que en la bibliografía se reporta que esto es crítico en el proceso de manufactura de los dentífricos.

Con respecto a los resultados obtenidos en los controles de calidad para las formulaciones estudiadas, todos fueron hechos siguiendo las Normas Oficiales Mexicanas, para dentífricos las cuáles no han sido cambiadas desde su última revisión en el año de 1982.

Como puede observarse en la tablas XX, XXI., XXII con los resultados finales obtenidos, después del estudio de estabilidad acelerada se puede decir que cualquiera de las formulaciones propuestas puede funcionar como una pasta dental que cumple con los requisitos oficiales para un dentífrico. Se pueden hacer algunas correcciones, en las concentraciones de los excipientes para mejorar la consistencia y el aspecto físico de la pasta.

Se sugiere desarrollar y validar un método analítico para la cuantificación del colorante(fucsina básica), para la cuantificación del revelador y así poder tener resultados más confiables en los estudios de estabilidad y un mejor control de calidad en la pasta dental cuyo objetivo se centra en la tinción de la placa dentobacteriana que es función directa de la concentración del colorante.

IX. CONCLUSIONES

Se concluye que el objetivo general, de la tesis se cumplió en parte, ya que fue posible desarrollar cuatro formulaciones estables físicamente que cumplen con los requerimientos oficiales de controles de calidad para pastas dentales según la NOM-K-539_S-1982 y que al aplicarse con un cepillo dental dentro de la cavidad oral cumple con la función de limpieza en la superficie dental; pero que en cuanto a la función de revelar la placa dentobacteriana no se logra de manera clara para el usuario ya que, sí se observa una ligera tinción de color rosa pero es casi imperceptible por el ojo humano, no cumpliendo de manera satisfactoria esta función de tefir la placa dentobacteriana satisfactoriamente para retirarla de manera completa por acción mecánica con el cepillo dental.

Con todo el trabajo desarrollado se puede también concluir que un Q.F.B. es capaz de incursionar en el campo de los cosméticos que es un mercado tan grande como el farmacéutico, dedicado también al servicio del ser humano buscando siempre su bienestar físico y mental.

X. SUGERENCIAS

Se sugiere probar una concentración mayor para el revelador fucsina básica en las formulaciones elegidas y comprobar su efecto revelador en la superficie dental. Así como el desarrollo y validación de un método analítico, que cuantifique la concentración del agente revelador y que al mismo tiempo sea indicativo de estabilidad.

También se propone realizar estudios de preformulación y formulación utilizando otros colorantes reveladores mencionados en la bibliografía consultada para este proyecto, para tener más opciones y no descartar la posibilidad de tener otras pastas dentales diferentes a las que se encuentran en el mercado nacional.

A partir de la fabricación, de lotes mayores a un kilogramo se sugiere implementar un dispositivo para, extraer el aire atrapado durante el mezclado al adicionar el tensoactivo, ya que es un paso crítico durante la manufactura de los dentífricos, para evitar la formación de espuma, así como establecer las condiciones del proceso, para evitar problemas futuros en la estabilidad de la pasta dental.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Wilkinson, J.B., "Cosmetología de Harry", Diaz de Santos, Madrid, 651-669 673-686. (1991)
2. Jenkins, G. N., "Fisiología y Bioquímica Bucal", Limusa , Oxford, Blackwell Scientific Publications, 99-101, (1983)
3. Bowen, W. H. : The prevention or control of dental plaque. En Dental Plaque. W. D. McHugh, Ed. Edinburgh, E & s Livingstone Ltd., 283-286 1970.
4. Genco, R.J., Evans, R.T., y Elison, S.A., Dental Research in microbiology with emphasis on periodontal disease. J. Am. Dent. Assoc., 78: 1016, 1969.
5. González Figueroa Rosa M., "Microbiología Bucal", Edt., Francisco Mendez Oteo, México 168-169 (1986).
6. Lieberman, H.A. , Rieger, M., and Banker, G.S., "Pharmaceutical Dosage Forms: disperse Systems", Vol 2, Marcel Dekker, Inc., New York, 511-515. 527-531 13-44, 367-423 151-177. (1989).
7. Dawes, C. y Jenkins, G.N.: Studies relates to the Formation of Dental Plaque Abstr. 362, 41st General Meeting, IADR, 1963.
8. Dawes, C., Jenkins G.N. y fonge, G.H. : The Nomenclature of the integuments of de Enamel Surface of Teeth. Br. Dent. J., 115: 65, 1963.
9. Mandel, I.D. : Dental Plaque: Nature, formation, and effects. J. Periodontol., 37 : 357, 1966.
10. Bjum, H. y Carlsson, J. : Observations on the dental plaque morphogenesis, Odontol. Revy. 15:23, 1964.
11. McDougall, W.A. : Studies on the dental plaque. I y II The histology of the dental plaque and its attachment. Act. Dent. J., 8:261, 1963.
12. Carlsson J. y Egelberg, J.: Local effect of diet on plaque formation and development of gingivitis in dogs. II. Effect of high carbohydrate versus high protein, fat diets. Odontol. Revy 16: 42, 1985.

13. Mandel, I.D., Levy B.M. y Wasserman, B.H. : Histochemistry of plaque formation. J. Periodontol 28: 132, 1987.
14. Hotz, P., Guggenheim, B. y Schmid, R. : Carbohidrates on pooled dental plaque. Caries Res., 6:103, 1972.
15. Regolati, B., Guggenheim, B. y Mühlemann, H.R.: Synergims and anatonogisms of two bacterial strains superinfected in conventional Osborne-Mendel rats. Caries Res., 6: 214. 1972.
16. Ritz, H.L. : Microbial population shifts in development human dental plaque. Arch. Oral Biol. ,12: 1561. 1987.
17. Hausmann, E. y Kaufman E. : Collogenase activity in a particular fraction from bacteroides melanogenicos. Biochem. Biophys. Acta. 194: 612. 1969.
18. Leach, S.A. : Plaque chemistry and caries. Ab. Journal Med. Sci., 5:247, 1968.
19. Lindhe, J., Lundgren, D. y Nyman, S. : Considerations of prevention of periodontal disease. Periodont. Abstracts, No 2. 18:50 1970.
20. Banker, G.S., Rhodes, T., "Modern Pharmaceutics", Marcel Dekker, Inc., New York, 227-259,351-355.(1979)
21. Lachman, L., Lieberman, H.A., and Kaning. H.A., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3th de., Lea and Fehiger, Philadelphia, 171-195, 502-532, 479-500 (1986).
22. Román, D. Fernando., "Innovación y Desarrollo Farmacéutico". Asociacion Farmacéutica Mexicana, A.C., México D.F., 271-275, (1990).
23. Wells, J.L., "Pharmaceutical preformulation, the physicochemical properties of drug substances", Ellis Horwood Ltd. John Wiley & Sons, Englan.154-187. (1988).
24. Connors, K.A., Amidon, G.L., and Kennon, L., "Chemical Stability of Pharmaceuticals" John Wiley & Sons, New York, 3-28. (1979).
25. Vaagjessen, G.J., Kaiser, D.G., Reisher, R.J., and Wechter, Journal of Pharmaceuticals Sciences, 65, (2), 1976.
26. Guy, R.H., and Hadgraft, J., Pharmacy International, 5, 112-116, 1985.
27. Pader, Morton., "Oral Higiene Products and Practice", Cosmetic Science and Technology series., vol6., Marcel Dekker, Inc., New York, 200-205 (1988).

28. Jellinek, Stephan. J., "Formulation and Function of Cosmetics", J. Willey and Sons, Inc., New York, 264-276, (1970).
29. Balsam, M., and Sagarin, E., "Cosmetics, Science and Technology", 2a Edición., Interscience, New York, 423-530, (1972).
30. Ash., Major, M., "Anatomía Dental" Fisiología y Oclusión de Wheeler, Sexta edición, Nueva Editorial Interamericana, México D.F., 4-6, 1986.
31. Rieth, Peter, "Atlas de Profilaxis de la caries y tratamiento conservador" 2a Ed., SALVAT Editores, México, D.F., 1-16, 1994.
32. Forrest, O., Jhon., "Odontología Preventiva" 2a Ed., El Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F., capítulo 3 1983.
33. Woodall, R., Irene, "Tratado de higiene dental" tomo 1, Tercera edición., SALVAT Editores México D.F., 247-269 1991.
34. Ross, W., Philip, "MICROBIOLOGÍA BUCAL Y CLINICA" Cuarta edición, Editorial Científica, S.A. de C.V. Edo de México, 90-96 1989.
35. Menarker, L., Mohart, E., "Bases biológicas de la caries dental" 2a Edición, SALVAT Editores, México D.F., 333-353 1992.
36. Ansel, H. O., "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", Cuarta Edición, Lea & Febiger, Philadelphia, 57-73. 1985.

GLOSARIO

Película Adquirida: La película adquirida es una membrana homogénea, a manera de película acelular, compuesta por glucoproteínas salivales y que cubre la mayor parte de la superficie dentaria. La película no puede eliminarse con el cepillado. Puede eliminarse con la profilaxis profesional; sin embargo estos depósitos acelulares volverán a formarse entre minutos y horas después. La película adquirida es la localización inicial de la adhesión de las bacterias que eventualmente formarán la matriz organizada definida como placa.(33)

Placa Dentobacteriana: Masa coherente densa de bacterias en una matriz intermicrobiana organizada que se adhiere a las superficies de los diente o a las restauraciones y que continúa adherida a pesar de la acción muscular. Las fuentes primarias de placa microbiana son los microorganismos orales y los componentes de la saliva.(33)

Materia alba: Complejo adherido laxamente de bacterias y detritos celulares que cubre los depósitos de placa tiene un color blanco o gris sin estructura uniforme. Es un producto de acumulación en lugar de crecimiento bacteriano y puede eliminarse con un enjuague o irrigación vigorosa de agua en la boca. (33)

Detritos alimentarios: Materia particulada adherida laxamente que puede desalojarse con movimientos musculares, enguages con agua y un cuidado doméstico adecuado. Los detritos alimentarios pueden quedar impactados en la placa, entre los dientes o subgingivalmente y ser metabolizados por las enzimas de la placa o la saliva.(33)

Cálculo: Es un depósito duro que se forma a causa de la mineralización de la placa bacteriana. La matriz y los microorganismos se calcifican. El cálculo puede producirse por encima (supragingival) y por debajo (subgingival) de las encías. Las dos formas difieren de sus propiedades y posiblemente sea de orígenes diferentes.(33)

ANEXOS



SECRETARIA DE PATRIMONIO
Y
FOMENTO INDUSTRIAL

NORMA OFICIAL MEXICANA
NOM-K-539-S-1982

DENTIFRICO

DENTIFRICE

DIRECCION GENERAL DE NORMAS

P R E F A C I O

En la elaboración de esta norma participaron las Empresas
SIGNIFICATIVAS

SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA
Departamento de Control de Medicamentos

COLGATE PALMOLIVE

DISTRIBUIDORA CONASUPO, S. A.

COMPANIA MEDICINAL LA CAMPANA, S. A. DE C. V.

PROCTER AND GAMBLE

ARMOUR, S. A. DE C. V.

BEECHAM DE MEXICO, S. A.

FABRICA DE JABON LA CORONA

5.1 Químicas y físicas

TABLA 1.-

CARACTERISTICAS	MÍNIMO	MAXIMO
pH	4.5	10.0
Abrasión	Debe cumplir con la prueba NOM-K-543	
Consistencia a 298 K (25°C) en mm	25	65
Fluoruro total (como ión fluor) en por ciento	- - -	0.2

NOTAS:

- 1.- La consistencia se aplicará únicamente en pastas.
- 2.- El fluoruro se medirá únicamente en pastas que lo contengan.

5.2 Microbiológicas

El producto objeto de esta Norma debe estar libre de materia extraña y no debe contener microorganismos patógenos según NOM-F-88.

5.3 Ingredientes básicos

Con respecto a ingredientes pulidores, limpiadores, agentes preventivos de las caries o agentes anticaries, edulcorantes, preservativos y aditivos, de deben estar autorizados por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

6 MUESTREO

6.1 Cuando se requiera el muestreo del producto, este podrá ser establecido de común acuerdo entre productor y comprador. El muestreo para efectos oficiales estará sujeto a la legislación y disposiciones de la Dependencia Oficial correspondiente, recomendándose el uso de la Norma Oficial Mexicana NOM-Z-12.

7 METODOS DE PRUEBA

Para la verificación de las especificaciones físicas, químicas y microbiológicas que se establecen en esta Norma, se deben aplicar las Normas Oficiales Mexicanas que se indican en el capítulo de referencia.

8 MARCADO, ETIQUETADO, ENVASE Y EMBALAJE

8.1 Marcado y etiquetado



"DENTIFRICO"

1 OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACION

Esta Norma Oficial Mexicana establece las especificaciones que debe cumplir el producto destinado a la limpieza dental, denominado dentífrico.

2 REFERENCIAS

Para la aplicación correcta de esta Norma es necesario consultar las siguientes Normas Oficiales Mexicanas vigentes:

NOM-K-543	Dentífricos - Determinación de abrasión (Norma Oficial de Método de Prueba para la Determinación de Abrasión en Dentífrico)
NOM-K-542	Dentífricos - Determinación de consistencia (Norma Oficial de Método de Prueba para la Determinación de Consistencia en Dentífrico)
NOM-K-541	Dentífricos - Determinación de pH
NOM-K-540	Dentífricos - Determinación de fluoruros
NOM-F-88	Determinación de microorganismos.

3 DEFINICION

3.1 Dentífrico

Se entiende por dentífrico a la mezcla de productos químicos que sin poseer - propiedades curativas, tienen propiedades profilácticas o preventivas y están destinados a limpiar los dientes.

4 CLASIFICACION

El producto objeto de esta Norma, se clasifica en dos tipos y un grado de calidad, cada uno.

TIPO 1	Pasta dental o crema dental
TIPO 2	Polvo dental

5 ESPECIFICACIONES

El dentífrico en sus dos tipos debe cumplir con las siguientes especificaciones.

8.1.1 Marcado en el envase

Cada envase del producto debe llevar una etiqueta o impresión permanente, visible e indeleble con los siguientes datos:

- Denominación del producto, conforme a la clasificación de esta norma.
- Nombre o marca comercial registrada, pudiendo aparecer el símbolo del fabricante.
- El "Contenido Neto" en cm^3 ó ml para pastas y en g para polvos.
- Nombre o razón social del propietario del registro y domicilio oficial del fabricante.
- Lista de ingredientes principales en orden de concentración decreciente de acuerdo con las disposiciones de la Secretaría de Comercio.
- Texto de las siglas de Registro de acuerdo con las disposiciones de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.
- Otros datos que exija el reglamento o disposiciones de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

8.2 Embalaje

Las especificaciones de envase y embalaje deben cumplir con las Normas Oficiales Mexicanas de envase y embalaje.

9 ALMACENAMIENTO

El producto terminado debe conservarse en locales que reúnan los requisitos sanitarios que señala la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

10 APENDICE

- 10.1 Las Normas NOM que se mencionan en esta norma, corresponden a las Normas DGN vigentes de la misma letra y número.
- 10.2 La leyenda "Contenido Neto" deberá ir seguida del dato cuantitativo y de la abreviatura de la unidad correspondiente de acuerdo al Sistema Internacional de Unidades de Medida, expresada en minúsculas, sin pluralizar y sin punto abreviador. Este dato deberá aparecer libre de cualquier otra referencia que le reste importancia.

11 BIBLIOGRAFIA

11.1 NOM-Z-13.- Guía para la redacción estructuración y presentación - de las Normas Oficiales Mexicanas.

11.2 IRAM 25578.- Pasta dentífrica.

12 CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES

No hay normas internacionales sobre este producto.

DIRECTOR GENERAL DE CONTROL
DE ALIMENTOS, BEBIDAS Y MEDI-
CAMENTOS DE LA SECRETARÍA
DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA

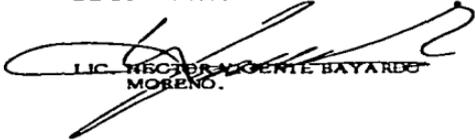
EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS


DR. MAURICIO GARCIA SAINZ


DR. ROMAN SEFRA CASTAÑOS

20 ABR 1962

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS
COMERCIALES DE LA SECRETARÍA
DE COMERCIO.


~~LIC. HECTOR AGENTE BAYARDO~~
MORENO.



SECRETARIA DE PATRIMONIO
Y
FOMENTO INDUSTRIAL

NORMA OFICIAL MEXICANA

NOM-K-541-1982.

"DENTIFRICOS - DETERMINACION DE pH"

"DENTIFRICES - DETERMINATION OF pH".

DIRECCION GENERAL DE NORMAS

P R E F A C I O

En la elaboración de esta norma participaron los Empresas siguientes:

SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA
Departamento de Control de Medicamentos

COLGATE PALMOLIVE

DISTRIBUIDORA CONASUPO, S.A.

COMPANIA MEDICINAL LA CAMPANA, S.A. DE C.V.

PROCTER AND GAMBLE

ARMOUR, S.A. DE C.V.

BEECHAM DE MEXICO, S.A.

FABRICA DE JABON LA CORONA



"DENTIFRICOS - DETERMINATION OF pH".

1 OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACION

Esta norma establece el método de prueba para determinar el pH, en sustancias con un límite de pH de 1.1 a 10.

2 REACTIVOS Y MATERIALES

2.1 Reactivos

- Acido Clorhídrico 0.2 M
- Hidróxido de sodio 0.2 M
- Biftalato de potasio 0.2 M
- Fosfato monobásico de potasio 0.2 M
- Acido bórico 0.2 M
- Cloruro de potasio 0.2 M
- Agua destilada
- Fosfato dibásico de sodio 0.66 M

2.2 Materiales

- Equipo común de laboratorio.

3 APARATO

3.1 Potenciómetro provisto de dos electrodos: uno de vidrio que es sensible a la actividad del ión hidrógeno y otro de calomel que es el de referencia.

4 PREPARACION DE LA MUESTRA

4.1 Antes de verificar la medición del pH de una solución, el aparato se ajusta determinando el pH de dos soluciones amortiguadoras - tipo, cada una con pH cercano al que tiene la muestra por valorar, de tal modo que éste quede en la media del respectivo de las dos soluciones y que difieren entre sí un máximo de dos unidades de pH.

4.2 La temperatura debe ser a $298 \text{ K} \pm 2 \text{ K}$ ($25 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$).

4.3 Las soluciones amortiguadoras tipo se preparan como sigue:

2/4.

- a) Acido clorhídrico 0.2 M y el hidróxido de sodio 0.2 M; se preparan y se valoran como se indican en soluciones volumétricas.
- b) Biftalato de potasio 0.2 M; se disuelven en 40.846 g de $\text{KHC}_8\text{H}_4(\text{COO})_2$ en agua y se diluyen con agua a 1,000 cm^3 .
- c) Fosfato monobásico de potasio 0.2 M; se disuelven 27.210 g de KH_2PO_4 en agua y se diluye con agua a 1,000 cm^3 .
- d) Acido bórico 0.2 M; se disuelven 12.366 g de H_3BO_3 en agua y se diluyen con agua a 1,000 cm^3 .
- e) Cloruro de potasio 0.2 M; se disuelven 14.911 g de KCl en agua y se diluye con agua a 1,000 cm^3 .

4.3.1 Composición de las soluciones amortiguadoras tipo.

En un matraz volumétrico de 200 cm^3 se depositan 50 cm^3 de la solución 0.2 M que se indica, agregar el volumen especificado de la solución 0.2 M de ácido clorhídrico o de solución de hidróxido de sodio, según el caso y se diluye con agua al aforo.

5 PROCEDIMIENTO

Seleccionar dos soluciones amortiguadoras cuya diferencia en pH no pase de 4 unidades y entre las cuales caiga el esperado pH del material a probarse.

Llenar la celda con una de las soluciones amortiguadoras a la temperatura a la cual el material de prueba va a medirse. Colocar el control de temperatura a la solución y ajustar el control de calibración para que el valor del pH sea idéntico al tabulado. Enjuagar los electrodos y la celda con varias porciones de la segunda solución amortiguadora y llenar la celda a la misma temperatura que la del material a medirse.

El pH de la segunda solución amortiguadora estará dentro de ± 0.7 pH o sea de la unidad pH del valor tabulado. Si se nota una desviación mayor examine los electrodos y si están defectuosos reemplácelos.

6 EXPRESION DE RESULTADOS

Ajustar el control de temperatura para que el valor del pH sea idéntico al tabulado. Repetir la prueba hasta que ambas soluciones amortiguadoras den los valores observados de pH dentro de la unidad pH de 0.02 del valor tabulado sin tener que hacer un ajuste adicional a los controles. Cuando el sistema esté funcionando satisfactoriamente, enjuague los electrodos y la celda varias veces con una cantidad porciones del material a prueba con el que debe llenar la celda y leer el valor del pH. Usar agua libre de dióxido de carbono.

	Solución de ftalato ácido neutralizado		Solución de fosfato		Solución de borato		
ala	Solución 0.2 M de ftalato neutralizado		Solución 0.2 M de fosfato		Solución 0.2 M de ácido bórico y cloruro de potasio		
	(a)		(b)		(c)		
M	Cm ³ de sol. 0.2 M de NaOH que se agregan		Cm ³ de sol. 0.2 M de NaOH que se agregan		Cm ³ de sol. 0.2 M de NaOH que se agregan		
	pH	pH	pH	pH	pH	pH	
	2.2	3.0	4.2	3.6	5.8	3.9	8.0
	2.4	6.6	4.4	5.6	6.0	6.0	8.2
	2.6	11.1	4.6	8.1	6.2	8.6	8.4
	2.8	16.5	4.8	11.0	6.4	11.8	8.6
	3.0	22.6	5.0	16.4	6.5	15.8	8.8
	3.2	28.8	5.2	22.4	6.8	20.8	9.0
	3.4	34.1	5.4	29.1	7.0	26.4	9.2
	3.6	38.8	5.6	34.7	7.2	32.1	9.4
	3.8	42.3	5.8	39.1	7.4	36.9	9.6
	4.0			42.4	7.6	40.6	9.8
				44.5	7.8	43.7	10.0
				46.1	8.0		

En el caso que basten valores aproximados de pH pueden servir indicadores y papeles indicadores.

7. INFORME DE LA PRUEBA

El informe debe indicar:

- a) Número de muestras identificadas que se probaron.
- b) Condiciones de la prueba.
- c) Referencia a este resultado.
- d) Fecha de la prueba.

8. BIBLIOGRAFIA

- 8.1 Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Pags. 170 y 172.

9. CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES

Esta norma no concuerda con ninguna norma internacional, por no haber norma sobre el tema.

Maucalpan, Edo. de México., a 17 de Mayo de 1982

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS
COMERCIALES DE LA SECRETARIA
DE COMERCIO.

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS

LIC. DIRECTOR VICENTE BAYARDO
MORENO

DR. ROMAN SERRA CASTAÑOS.

2 E Ret



SECRETARIA DE PATRIMONIO
Y
FOMENTO INDUSTRIAL

NORMA OFICIAL MEXICANA
NOM-K-542-1982.

"DENTIFRICOS - DETERMINACION DE
CONSISTENCIA".

"DENTIFRICES - DETERMINATION OF
CONSISTENCY".

DIRECCION GENERAL DE NORMAS

P R E F A C I O.

En la elaboración de esta norma participaron las empresas siguientes:

- SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA.-
Departamento de Control de Medicamentos.
- COLGATE PALMOLIVE
- DISTRIBUIDORA CONASUPO, S.A.
- COMPANIA MEDICINAL LA CAMPANA, S.A. DE C.V.
- PROCTER AND GAMBLE.
- ARMOUR, S.A. DE C.V.
- BEECHAM DE MEXICO, S.A.
- FABRICA DE JABON LA CORONA.



Norma Oficial Mexicana
"DENTIFRICOS - DETERMINACION DE
CONSISTENCIA".

NOM-K-542-1982.

"DENTIFRICOS - DETERMINATION OF
CONSISTENCY".

1 OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACION.

Esta norma establece el método de prueba para determinar la consistencia en pastas o cremas dentales.

2 FUNDAMENTO.

Propiedad de los materiales de tener diferentes cohesiones.

3 MATERIALES.

- Dos placas de vidrio plano de 15 cm por 15 cm de lado y 3 mm de espesor.
- Dispositivo que permita medir 0.5 cm³ de pasta.
- Pesa de 500 g.
- Papel milimétrico de 15 cm por 15 cm de lado. Con circunferencia concéntrica dibujada a partir del centro del cuadrado, cada centímetro y numeradas.

4 PROCEDIMIENTO.

Colocar horizontalmente una de las placas de vidrio sobre la hoja de papel milimétrico, poner en el centro 0.5 cm³ de la muestra a una temperatura de 298 K \pm 1 K (25 °C \pm 1 °C) superponer la segunda placa centrándola con la primera. Sobre el centro de la segunda placa de vidrio, colocar la pesa de 500 g durante 10 minutos, al cabo de los cuales observar la formación de un disco de pasta entre ambos vidrios.

5 - EXPRESION DE RESULTADOS.

Medir los diámetros mayor y menor del disco formado, mediante lectura en el papel milimétrico. Se informa en milímetros, el promedio de los dos valores obtenidos.

6 INFORME DE LA PRUEBA.

El informe debe indicar:

- a) Número de muestras identificadas que se probaron.
- b) Condiciones de la prueba.
- c) Referencia a este resultado.
- d) Fecha de la prueba.

7 BIBLIOGRAFIA.

NOM-R-54-1965 Prueba para determinar la consistencia en dentífricos

8 CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES.

Esta norma no concuerda con ninguna norma internacional, por no haber norma sobre el tema.

Naucalpan, Edo. de México., a 13 de Julio de 1982

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS
COMERCIALES DE LA SECRETARÍA
DE COMERCIO.

~~LIC. HECTOR VICENTE BAYARDO
MORENO.~~

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS

DR. ROMAN SERRA CASTAÑOS.

- a) Número de muestras identificadas que se probaron.
- b) Condiciones de la prueba.
- c) Referencia a este resultado.
- d) Fecha de la prueba.

7 BIBLIOGRAFIA.

NOM-R-54-1965 Prueba para determinar la consistencia en dentífricos

8 CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES.

Esta norma no concuerda con ninguna norma internacional, por no haber norma sobre el tema.

Naucalpan, Edo. de México., a 15 de Mayo de 1982

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS
COMERCIALES DE LA SECRETARIA
DE COMERCIO.

LIC. HECTOR VICENTE BAYARDO
MORENO.

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS

DR. ROMAN SERRA CASTAROS.



SECRETARIA DE PATRIMONIO
Y
FOMENTO INDUSTRIAL

NORMA OFICIAL MEXICANA

NOM-K-543-1982.

"DENTIFRICOS - DETERMINACION DE
ABRASION".

"DENTIFRICES - DETERMINATION OF
ABRASION".

DIRECCION GENERAL DE NORMAS

P R E F A C I O

En la elaboración de esta norma participaron las empresas siguientes

- SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA.
Departamento de Control de Medicamentos.
- COLGATE PALMOLIVE.
- DISTRIBUIDORA CONASUPO, S.A.
- COMPAÑIA MEDICINAL LA CAMPAÑA, S.A. DE C.V.
- PROCTER AND GAMBLE.
- ARMOUR, S.A. DE C.V.
- BEECHAM DE MEXICO, S.A.
- FABRICA DE JABON LA CORONA.



NORMA OFICIAL MEXICANA
"DENTIFRICOS - DETERMINACION
DE ABRASION".

NOM-K-543-1982.

"DENTIFRICOS - DETERMINATION
OF ABRASION".

1 OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACION.

Esta norma establece el método de prueba para determinar la abrasión en los dentífricos.

2 FUNDAMENTO.

Este método se basa en la propiedad que tienen los materiales sólidos de rayar los más duros a los menos duros.

3 DEFINICION.

3.1 Abrasión.

Acción de desgastar por fricción

4 REACTIVOS Y MATERIALES.

4.1 Reactivos

Los reactivos que a continuación se mencionan deben ser químicamente puros.

Acido nítrico

Glicerina.

4.2 Materiales.

- Portaobjetos.

- Disco metálico de 15 mm de diámetro y 2 mm de espesor.

5 PROCEDIMIENTO

Colocar un gramo de muestra en el portaobjetos y frotar con el canto del disco metálico dando 200 pasadas, ejerciendo una fuerza manual de aproximadamente 500 g.

En otra parte del portaobjetos, se aplica glicerina y se repite la frotación con el mismo disco metálico limpio. Esta operación se realiza para comprobar la acción del disco sobre el vidrio.

Después se introduce la placa en ácido nítrico caliente, aproximadamente a 333K (60 °C) para eliminar cualquier partícula metálica que haya quedado adherida.

Examinar la superficie del vidrio con luz directa y reflejada.

6 EXPRESION DE RESULTADOS.

Si la parte frotada con la pasta dentífrica se raspa al hacer la comprobación, la prueba debe repetirse en otro punto del protaobjeto. - con el fin de tener la seguridad de que no se debe a un defecto del - vidrio.

Si la segunda prueba también demuestra que la parte frotada con la -- pasta dentífrica queda más afectada que la otra, el producto no cum - ple con la prueba.

Cualquier efecto de ruido sobre la superficie del vidrio no debe -- tenerse en cuenta, puesto que puede atribuirse a efectos de la ilumi - nación.

La pasta no cumple con la prueba si deja marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.

7 INFORME DE LA PRUEBA

El informe debe indicar:

- a) Número de muestras identificadas que se probaron.
- b) Condiciones de la prueba.
- c) Referencia a este resultado.
- d) Fecha de la prueba.

8 BIBLIOGRAFIA.

Norma Oficial Mexicana NOM-R-53-1965. Prueba para la determinación de abrasión en dentífricos.

9 CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES.

Esta norma no concuerda con ninguna norma internacional, por no haber norma sobre el tema.

Naucalpan, Edo. de México., a 11 de Mayo de 1982.

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS
COMERCIALES DE LA SECRETARIA
DE COMERCIO.

EL DIRECTOR GENERAL DE NORMAS

LIC. HECTOR VICENTE BAYARDO
MORENO.

DR. ROMAN SERRA CASTAROS.