

72



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

## "DESARROLLO DE LA FORMULACION DE UN GEL DENTIFRICO 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  
JUANA VALENCIA IBAÑEZ

ASESOR: OFB MA. ANGELICA PEREZ MORA

N A M  
P E S  
A R A G O Z A



LO HUBIERO SJE  
NUESTRA DEFENSIÓN

MEXICO, D F.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

SITIO EN EL QUE SE DESARROLLO LA TESIS:

PLANTA PILOTO  
DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGAZA,  
CAMPUS II



EL ÉXITO NO QUEDA DEFINIDO POR QUIENES  
LUCHARON Y NUNCA CAYERON, SINO POR  
AQUELLOS QUE LUCHARON, CAYERON, Y SE  
LEVANTARON DE NUEVO



---

## *Dedicatorias:*

Doy gracias a Dios por permitirme la vida y mostrarme lo que es la verdadera VIDA a través de su hijo Jesucristo y la Virgen María.

### *A mis padres:*

*Francisco Valencia Robledo*

*Guadalupe Ibañez Jiménez*

Por que desde mi concepción me han cuidado día a día, inculcándome los más grandes valores de la vida: Responsabilidad, Honestidad, Veracidad y lo más importante Amor.

Esta meta que me forjé desde niña y que hoy llegó a la culminación de ella es suya también, ya que compartieron conmigo los desvelos, sacrificios, angustias y negaciones; brindándome su apoyo incondicional y sus sabios consejos, por todo ello *mil gracias y que Dios los bendiga.*

### *A mis hermanos:*

*Marilena, Maricruz, Claudia, Francisca, Sara, Isaías, Daniel y Concepción*

Hoy llego a una etapa más de mi vida y la comparto con ustedes, les agradezco de todo corazón su apoyo y comprensión; y quiero transmitirles que para lograr algo en la vida es necesario esforzarse y mantener la constancia, orientándose en forma vertical y no horizontal, actuando siempre con rectitud de conciencia. *Que Dios los bendiga e ilumine.*

---

*A mis sobrinos:*

*José Antonio, Jair, María del Pilar y Josué*

Por esas sonrisas y ternuras que transmiten y que reflejan su inocencia, espontaneidad y autenticidad, la cual me alienta a seguir adelante, los quiero mucho. *Que Dios los proteja y bendiga.*

*A mi madrina:*

*Señorita Carmen Jiménez*

Por que ha sido un ejemplo que me ha permitido conocer el sacrificio y entrega sin esperar nada a cambio. Además sus consejos y apoyo incondicional me han alentado a seguir siempre a delante. *Gracias, que Dios la bendiga.*

*A mi tía:*

*Elvira Ibáñez Jiménez.*

Por sus consejos, apoyo y cariño que siempre me ha brindado.

*A mi novia:*

*Miguel Ángel Rojas Torres.*

A ti agradezco tu apoyo incondicional que siempre me has brindado, tu paciencia, consejos y alientos para seguir siempre adelante; pero sobre todo por estar aquí y formar parte de mi vida. *Te amo.*

*A Araceli Rojas Torres.*

Por que en ti he encontrado una amistad maravillosa y sincera. Y te agradezco la oportunidad que me das de conocer tu corazón. Recuerda sigue siempre adelante.

*A la familia Rojas Torres.*

*Muy especialmente a la Señora Gloria:*

Agradezco con todo mi afecto y de manera muy especial su confianza, apoyo y sobre todo por recibirme en el seno de su hogar. Lo que ustedes me aportaron es invaluable e inolvidable, siempre ocuparan un lugar muy especial en mi corazón en cualquier lugar en donde este. *Que Dios los bendiga.*

*A mis amigas:*

*Vanesa Vázquez Cordera*

*Beatriz Vargas Hernández.*

Por que compartimos una etapa muy importante de nuestras vidas durante el desarrollo profesional y por esas inolvidables aventuras que pasamos juntas. Les agradezco que en las buenas y en las malas siempre estuvimos juntas.

*A mis amigos y compañeros:*

*Ernestina, Daniel, Maximino, Romeo, Raúl, Yanira y Fabiola.*

Por que compartimos momentos agradables que han quedado guardados en mi corazón. Gracias.

*A mis amigos y compañeros del trabajo:*

*Dagoberto, Nuria y Ruth.*

Por las observaciones hechas a este trabajo, pero sobre todo por su amistad y su apoyo incondicional que me han brindado desde que estoy con ustedes. Gracias.

Y a todas las personas que me apoyan con sus consejos desinteresados que me han ido fortaleciendo y orientando tanto en mi formación personal como profesional. Sobre todo a la Señora *Luz María*, muchas gracias por todo ello.

*Con cariño Juana.*





*QFB Ma. Angélica Pérez Mora.*

Gracias con todo mi respeto y admiración por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo a su lado, gracias por fomentar mi desarrollo profesional, por su atención y tiempo dedicado.

A todos mis profesores que en su momento cada uno contribuyó y compartió conmigo sus amplios conocimientos, que forjaron las bases y cimientos para lograr esta meta. *Gracias.*

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México y muy especialmente a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por abrirme un camino lleno de conocimientos y experiencias.

*Juana.*



---

## TABLA DE CONTENIDO

	<i>Página</i>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....</b>	<b>2</b>
1. DIENTES.....	2
1.1 ENFERMEDADES DE LOS DIENTES.....	3
1.1.1 CARIES.....	4
1.1.2 PARODONTOPATÍAS.....	5
2. LA PLACA.....	6
2.1 ELIMINACIÓN DE LA PLACA DENTAL.....	7
2.2 REVELADO DE LA PLACA DENTAL.....	7
2.2.1 PROPIEDADES DE UNA SUSTANCIA REVELADORA.....	7
3. USO DE DENTÍFRICOS.....	8
3.1 REQUERIMIENTOS MÍNIMOS QUE DEBE CUMPLIR UN DENTÍFRICO..	9
3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS DENTÍFRICOS.....	9
4. GELES.....	11
4.1 USO DE LOS GELES.....	11
4.2 CLASIFICACIÓN DE LOS GELES.....	12
4.3 COMPONENTES DE LOS GELES.....	12
4.3.1 CARBOPOLÉS.....	13
4.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LOS GELES.....	14

---

4.5 PRUEBAS DE CONTROL DE GELES.....	15
5. GEL DENTÍFRICO.....	15
5.1 COMPOSICIÓN DE LOS GELES DENTÍFRICOS.....	16
5.1.1 ABRASIVO.....	17
5.1.2 HUMECTANTE.....	17
5.1.3 ESPESANTE.....	17
5.1.4 TENSOACTIVO.....	18
5.1.5 SABORIZANTES O CORRECTORES DEL SABOR.....	18
5.1.6 EDULCORANTES.....	18
5.1.7 CONSERVADORES.....	19
5.1.8 COLORANTES.....	19
5.1.9 PRINCIPIOS ACTIVOS.....	20
5.1.10 AGUA.....	21
5.2 PRUEBAS DE CONTROL DE GELES DENTÍFRICOS.....	21
6. FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	22
6.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	23
6.2 PREFORMULACIÓN.....	23
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>25</b>
<b>IV. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
<b>V. HIPÓTESIS.....</b>	<b>27</b>

---

<b>VI. DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA EXPERIMENTAL.....</b>	<b>28</b>
6.1 MATERIAL.....	28
6.2 EQUIPO.....	29
6.3 REACTIVOS.....	29
6.4 DIAGRAMA DE FLUJO.....	30
6.5 DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	31
6.5.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	31
6.5.2 PREFORMULACIÓN.....	31
6.5.2.1 CARACTERIZACIÓN DEL AGENTE REVELADOR.....	31
6.5.2.1.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA.....	31
6.5.2.2 ESTABILIDAD DEL AGENTE REVELADOR SOLO.....	32
6.5.2.3 COMPATIBILIDAD DEL AGENTE REVELADOR.....	32
6.5.3 ELECCIÓN DE EXCIPIENTES.....	33
6.5.4 ESTABLECER FORMULAS TENTATIVAS.....	34
6.5.5 FORMULACIÓN.....	35
6.5.5.1 PRUEBAS DE CONTROL PARA LAS FORMULAS REALIZADAS.....	35
6.5.5.2 ESTUDIO DE CICLAJE (24 X 24).....	42
6.5.5.3 OBTENCIÓN DE LA FORMULACIÓN MÁS ESTABLE.....	43
<b>VII. RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>68</b>

<b>IX.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	71
<b>X.</b>	<b>SUGERENCIAS</b> .....	71
<b>XI.</b>	<b>REFERENCIAS</b> .....	72

## I. INTRODUCCIÓN

La causa principal de las enfermedades dentarias es la acumulación de colonias bacterianas que se van depositando en la superficie de los dientes y si no se cuenta con una higiene adecuada, encuentran un medio hostil para su desarrollo ya que cuentan con los componentes de la saliva y residuos alimentarios para sobre vivir; lo que con lleva al desarrollo de caries y parodontopatías que contribuyen después de cierto tiempo a la pérdida de los dientes.

Es por ello que en las últimas décadas se ha dado más énfasis, sobre el cuidado de la boca y la dentadura. La higiene de la boca deja mucho que desear, a pesar que los dientes ocupan un lugar especial desde el punto de vista anatómico. Los métodos empleados para evitar enfermedades de los dientes han recibido un lugar prominente en los programas preventivos.

En el presente trabajo se desarrolló, mediante estudios de preformulación y formulación un gel dentífico con un agente revelador de la placa dentobacteriana, que al ser aplicado por el usuario sobre la superficie de los dientes le permite observar la placa y con su uso frecuente la disminución de la misma.

Asi mismo resaltar la importancia del Químico Farmacéutico Biólogo en el área de la cosmetología, ya que cuenta con las bases fundamentales para incursionar en ella.

## II. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

### 1. DIENTES<sup>(1)</sup>

Los dientes están implantados en las excavaciones de los huesos maxilares (alvéolos) y no son parte del esqueleto, sino de la piel.

La estructura del diente, se muestra en la figura 1 y está constituida por:

- ⇒ Corona dentaria: destaca en la cavidad bucal.
- ⇒ Cuello dentario: zona limitante.
- ⇒ Raíz dentaria: arraigada en el hueso maxilar.

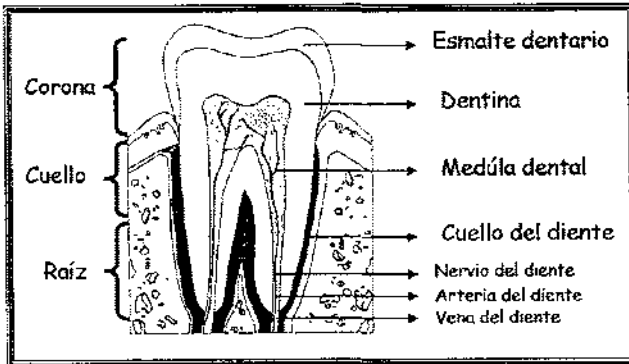


Figura1. Estructura del diente.

Los dientes están constituidos de la siguiente forma:

- ⇒ Esmalte dentario.
- ⇒ Dentina.
- ⇒ Cemento: pertenece al parodontio.
- ⇒ Cavidad dental.
- ⇒ Pulpa dental.
- ⇒ Conducto radicular.
- ⇒ Aparato de sujeción del diente.
- ⇒ Encía

- ⇒ Periodontio.
- ⇒ Alvéolo.
- ⇒ Cemento dentario.

El aparato de sujeción del diente es el parodontio, representa un sistema unitario, que frena elásticamente las fuerzas que actúan sobre el diente y las transmite a los maxilares.

- ⇒ Los **alvéolos**, son excavaciones óseas que sirven para alojar las raíces de los dientes.
- ⇒ La **encía** (gingiva) se diferencia de la mucosa bucal en que no es desplazable y en su color más pálido. El borde de la encía cubre las apófisis alveolares como tal mucosa. Su laxitud da origen a la bolsa gingival.
- ⇒ El **periodontio** sirve de sujeción al diente y nutre el cemento por poseer vasos sanguíneos y linfáticos, así como nervios.
- ⇒ El **cemento de la raíz** está formado y sostenido por el periodontio, este no ejerce propiamente ninguna función protectora, sino únicamente de sujeción. El cemento pierde su vitalidad y se altera si queda al descubierto.

## 1.1 ENFERMEDADES DE LOS DIENTES<sup>(1)</sup>

Las principales enfermedades de los dientes se deben en gran parte a:

- ⇒ la alimentación errónea (azúcar),
- ⇒ la omisión de la visita al dentista,
- ⇒ la deficiencia de la higiene de la boca.

Y son al mismo tiempo las más frecuentes que padece la especie humana. Estas enfermedades son las siguientes:



⇒ Caries

⇒ Parodontopatías

- Gingivitis (inflamación de la encía).
- Parodontosis (atrofia crónica del parodontio).
- Parodontitis (enfermedad aguda del parodontio).

### 1.1.1 CARIES<sup>(1)</sup>

La formación de la caries es debida a las bacterias en presencia de hidratos de carbono, especialmente azúcar.

El azúcar y otros hidratos de carbono de bajo peso molecular favorecen la caries, pero ésta no es posible sin la participación de las bacterias. Si la limpieza no se realiza regularmente, estos microorganismos forman ácidos a partir de los azúcares (principalmente ácido láctico), los cuales atacan al esmalte dentario y lo disuelven con el tiempo. El diente se descalcifica y se forma un agujero, tal como se observa en la figura 2.

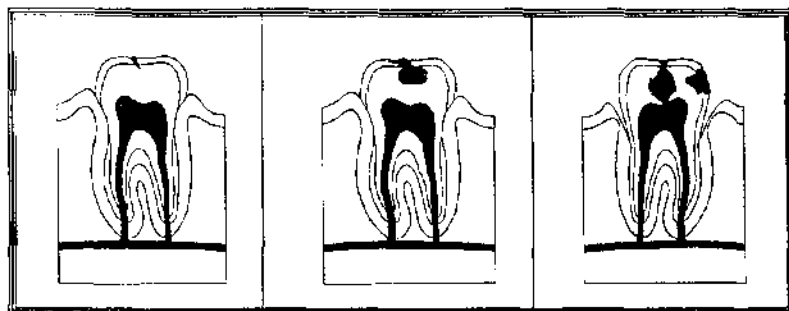


Figura 2. Formación de la caries

El causante más importante de la caries es *Streptococcus mutans*, junto a otros microorganismos productores de ácidos.

### 1.1.2 PARODONTOPATÍAS<sup>(1)</sup>

Las parodontopatías son afecciones del parodonto, se designan colectivamente todas las enfermedades que afectan al aparato de sujeción del diente. Por la deficiencia de la higiene bucal se forma una placa de residuos que se introducen poco a poco entre el diente y la encía, aflojando la coherencia entre estos y penetrando hasta la raíz. La encía se retrae paulatinamente, hasta que por último deja al descubierto los cuerpos dentarios. El aparato de sujeción del maxilar se destruye, el hueso se degenera y el diente se pierde, como se muestra en la figura 3.

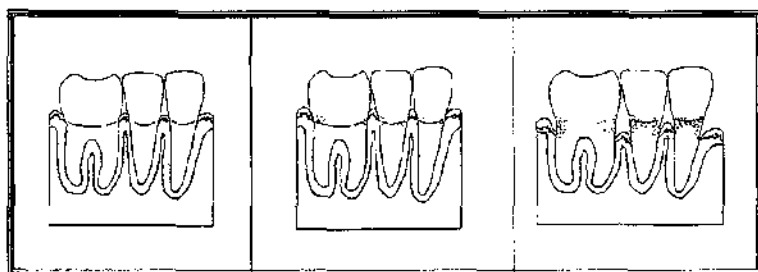


Figura 3. Desarrollo de la parodontosis

- ⇒ La **parodontitis** es una inflamación aguda del aparato de sujeción del diente con formación de sarro, bolsas gingivales supuradas y aflojamiento de los dientes (en contraste con la parodontosis, que es una retracción no inflamatoria de la encía).
- ⇒ El **sarro** se forma a consecuencia del depósito de minerales (calcio y fósforo) en la placa, principalmente en el cuello del diente. Es tan duro que su eliminación requiere la intervención del dentista, que para ello lo tiene que pulir.
- ⇒ La **gingivitis** (inflamación de la encía) es debida a las toxinas producidas por las bacterias que se encuentran en las placas (además de ácidos orgánicos).

- ⇒ La **estomatitis** (inflamación de la mucosa bucal) se origina a causa de una irritación mecánica (dentadura artificial, sarro dentario) o de una enfermedad febril. Con frecuencia se produce también como complicación de una gingivitis.
- ⇒ La **halitosis** puede tener diversas causas, de las que la parodontosis es la más frecuente. Las inflamaciones crónicas de la encía producen de manera constante una secreción purulenta y gases de olor fétido.

## 2. LA PLACA<sup>(2,3)</sup>

La placa dental es una masa densa, blanca, tenaz y adherente de colonias bacterianas que se colecciona sobre la superficie de los dientes, la encía y otras superficies bucales, cuando *no se practican métodos de higiene bucal adecuados*; ya que las fuentes primarias de la placa dental son los microorganismos orales y los componentes de la saliva. A pesar de que esta expresión de placa dental no es nueva, su importancia radica en que es el punto de partida y la causa principal de todas las enfermedades de los dientes, tal como se esquematiza en la figura 4.

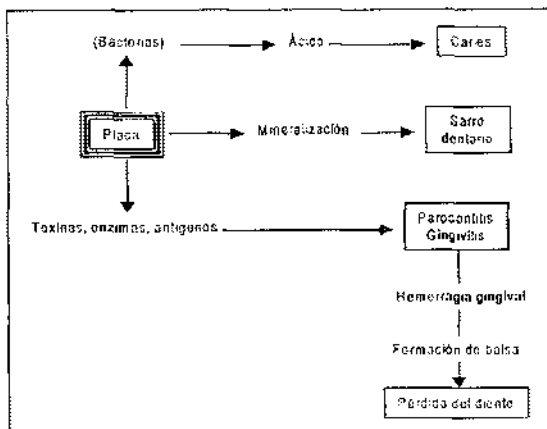


Figura 4. La placa como causa de la caries y las parodontopatías

## 2.1 ELIMINACIÓN DE LA PLACA DENTAL<sup>(3)</sup>

La placa dental puede eliminarse por medio de la profilaxis dental, pero tiende a formarse muy rápidamente. Actualmente el mejor procedimiento para remover físicamente la placa, o por lo menos para desorganizar las colonias bacterianas, es aplicar una higiene bucal adecuada. De los varios métodos con que puede controlarse la placa, el más efectivo es su remoción mecánica por medio del cepillo de dientes, el hilo dental y algunos otros coadyuvantes.

## 2.2 REVELADO DE LA PLACA DENTAL<sup>(4,5)</sup>

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

### 2.2.1 PROPIEDADES DE UNA SUSTANCIA REVELADORA<sup>(6)</sup>

Las propiedades de una sustancia reveladora deben ser:

1. Capacidad para teñir selectivamente la placa, de modo que ésta resalte las porciones más limpias de los dientes y sus alrededores.
2. Ausencia de retención prolongada del colorante del resto de las estructuras bucales (labios, mejillas y lengua).
3. No debe afectar las obturaciones de los dientes anteriores.
4. El sabor debe ser aceptable

5. Que no tenga efectos perjudiciales sobre la mucosa, ni la posibilidad de daño provocado por la deglución accidental de la sustancia o por alguna posible reacción alérgica.

### 3. USO DE DENTÍFRICOS<sup>(3, 6)</sup>

Un dentífrico es una sustancia utilizada sobre un cepillo para limpiar las superficies accesibles de los dientes.

El uso de un dentífrico se remonta a tiempos muy antiguos, dentro de esta trayectoria muchos de los materiales usados tendían a destruir el diente, irritar la mucosa oral o bien perjudicar la salud. Tales materiales empleados en aquellos tiempos eran: ácido sulfúrico, ácido acético y plomo mineral, que son excesivamente abrasivos e impuros. A partir de 1930 la Asociación Dental Americana y el Consejo en Terapéutica Dental da una solución científica y profesional a este problema. En 1934, este consejo público una clasificación de los dentífricos como "aceptables" o "inaceptables", en base a su composición y su publicidad.

Durante la década de los 50's existe un gran avance en el desarrollo de dentífricos, a los cuales se les denomina "Dentífricos Terapéuticos" y se definen como: "agentes limpiadores dentales", en cuya formulación contienen algún químico o fármaco que puede ser bactericida, bacteriostático, inhibidor enzimático o neutralizante ácido; para reducir la incidencia de caries dental y/o auxiliar en el control de la enfermedad periodontal.

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana K-539-S-1982, se entiende como dentífrico a la mezcla de productos químicos que sin poseer propiedades curativas, tienen propiedades profilácticas o preventivas y están destinadas a limpiar los dientes.

El uso de un dentífrico en la remoción mecánica de la placa dental es muy común. Los dentífricos comerciales consisten en pastas y polvos.

### 3.1 REQUERIMIENTOS MÍNIMOS QUE DEBE CUMPLIR UN DENTÍFRICO<sup>(7,8)</sup>

Los requerimientos mínimos que debe cumplir un dentífrico para su uso son:

1. Cuando se utiliza apropiadamente con un cepillo de dientes eficaz, deben limpiar los dientes de modo adecuado; esto es eliminar los residuos de alimentos, placa y manchas.
2. Debe dejar la boca con una sensación de frescura y limpieza.
3. Su costo debe ser tal que fomente su uso regular y frecuente por todos.
4. Debe ser inocuo, agradable y cómodo de usar.
5. Su empaquetado debe ser económico y ha de permanecer estable en el almacenamiento durante su vida comercial.
6. Debe ajustarse a estándares aceptados, en términos de su abrasividad al esmalte y la dentina.

Si se reivindican propiedades profilácticas, éstas deben fundamentarse en ensayos clínicos dirigidos apropiadamente.

### 3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS DENTÍFRICOS<sup>(9, 10)</sup>

De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-K-539-S-1982, los dentífricos se clasifican en dos tipos:

Tipo 1. Pasta dental o crema dental

Tipo 2. Polvo dental

Sin embargo también son clasificados en cuanto a la calidad de sus componentes, por lo que son divididos en:

- a) Dentífricos fundamentales: Son aquellos que contienen ingredientes fundamentales indispensables para obtener una forma cosmética en su aspecto más simple.

b) Dentífricos terapéuticos: Son también denominados "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 la caries, en el control de enfermedades periodontales.

En cuanto a su consistencia o forma:

a) Pastas dentífricas: Las formas en pastas son semisólidos o sistemas dispersos que contienen entre los ingredientes fundamentales, espesantes y humectantes para dar consistencia deseada además de ser siempre espumogenas, son de una consistencia plástica que pueden ser envasados en tubos colapsibles de metal generalmente estaño y aluminio o también de polivinilcelulosa (P.V.C.) o poliestireno.

b) Geles dentífricos: También son semisólidos 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 translúcida, 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 dando una sensación refrescante a 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 característico en la forma farmacéutica impartir un sabor refrescante, durante e inmediatamente después de su uso; pueden

o no contener jabones o lauril sulfato de sodio como agente espumante, los antisépticos pueden estar incluidos en la formulación.

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

#### 4. GELES<sup>(11, 12, 13)</sup>

La forma farmacéutica gel esta definida como: "una preparación semisólida que contiene él o los principios activos y aditivos sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite de tal manera que se forme una red de partículas atrapadas en la fase líquida", su administración puede ser oral o externa (tópica).

Los geles son sistemas semisólidos transparentes u opacos, conteniendo una alta concentración de disolventes o agente gelatificante. Cuando se dispersan en un disolvente apropiado forman una estructura polimérica tridimensional. Esta red limita el flujo del fluido por el atrapamiento e inmovilización de las moléculas del disolvente. La estructura de la red, es también responsable de la resistencia o deformación y, por consiguiente, de sus propiedades viscoelásticas.

##### 4.1 USO DE LOS GELES<sup>(12)</sup>

El uso de los geles y agentes gelatificantes es muy extenso en el campo farmacéutico y cosmético.

Los geles se emplean como sistemas de liberación para administración oral, como propios geles, como cáscara de la cápsula hecha gelatina para medicamentos de aplicación tópica directamente en la piel, membranas mucosas y ojos; y para formas de larga acción o medicamentos inyectados intramuscularmente.



Los agentes gelatificantes son usados como unificador en granulados de tabletas, protector de coloides en suspensiones, espesantes en líquido orales y bases en supositorios.

Cosméticamente los geles pueden ser empleados en una variedad amplia de productos, incluyendo, shampoos, productos de fragancia, dentífricos y preparaciones para el cuidado de piel y cabello.

#### 4.2 CLASIFICACIÓN DE LOS GELES<sup>(14)</sup>

La clasificación de un gel es determinada por alguna característica de una u otra de las dos fases. Los geles son divididos dentro de geles orgánicos e inorgánicos en base a la naturaleza de la fase coloidal. Un ejemplo de gel inorgánico es la Bentonita magma. Los geles orgánicos típicamente contienen polímeros. Estos además son subdividida según la naturaleza química de la dispersión de moléculas orgánicas.

Por otro lado, la naturaleza del disolvente determina si el gel es un hidrogel (base de agua) o un organogel (con un disolvente no acuoso). Así ambos, Bentonita magma y gelatina son hidrogeles. Un ejemplo de organogeles es la Plastibase (polietileno de bajo peso molecular disuelto en aceite mineral y un amortiguador enfriado) y dispersiones de estearatos metálicos en aceite.

Geles sólidos con baja concentración de disolventes son conocidos como xerogeles. Los xerogeles son frecuentemente producidos por evaporación del disolvente, sobrando detrás el armazón de gel.

#### 4.3 COMPONENTES DE LOS GELES<sup>(12)</sup>

Los polímeros usados en la preparación farmacéutica de geles incluye las gomas naturales tragacanto, peptina, carrageen, agar y ácido alginico, materiales sintéticos y

semisintéticos como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, y los carbopoles, que son polímeros vinílicos sintéticos con grupos carboxilo ionizables.

#### 4.3.1 CARBOPOLES<sup>(15)</sup>

Los carbopoles son resinas poliméricas altamente solubles en agua y disolventes polares con una función eficiente de espesar y estabilizar suspensiones o emulsiones. La excepcional utilidad de las resinas de los carbopoles resulta de la naturaleza hidrofílica del polímero.

El polímero del carbopol es una molécula ácida que presenta una forma de espiral compactada, cuando esta es dispersada en agua o cualquier otro disolvente polar, las moléculas empiezan a hincharse y parcialmente no son espirales. El punto máximo de inchamiento o espesamiento de los polímeros de carbopol es por conversión del carbopol ácido a una sal. Este es llevado a cabo fácilmente por neutralización del polímero de carbopol con una base tal como hidróxido de sodio (NaOH) o trietanolamina (TEA), y se esquematiza en las figuras 5 y 6.

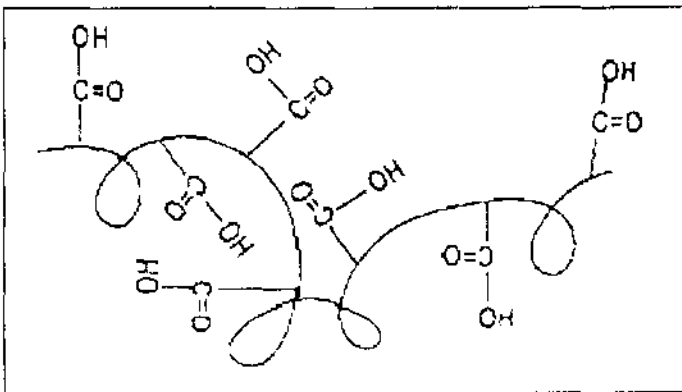


Figura 5 Muestra la estructura molecular del polímero de carbopol en estado coloidal.

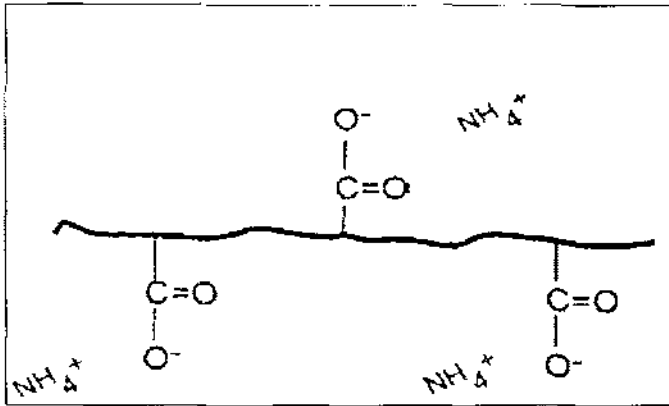


Figura 6. Muestra la estructura molecular del polímero de carbopol en estado no coloidal.

#### 4.4 MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE GELES<sup>(12, 13)</sup>

Los geles son preparados por un proceso de fusión o mediante un proceso especial, necesariamente por las características gelatificantes.

La manufactura de un gel claro, uniforme, libre de aire; son vistas como características del proceso. Debido a la naturaleza de los carbomeros requiere de un mezclado inicial rápido para uniformizar la dispersión, seguida de un mezclado suave en un mezclador planetario durante la neutralización (proceso de gelatinización) del gel. La entrada del aire durante el proceso de neutralización puede ser minimizado por la adición de los líquidos bajo la superficie, mezclando suavemente. Además se mezcla a vacío, para retirar el aire atrapado durante el proceso de dispersión dentro de la fabricación. La minimización del atrapamiento de aire es necesario desde el punto de vista estético y más importante para el aspecto de control en el peso del llenado durante el acondicionamiento.

#### 4.5 PRUEBAS DE CONTROL A GELES

Las pruebas de control evaluados en los geles son: concentración del fármaco, características organolépticas, homogeneidad, penetrabilidad y la viscosidad; y cuando proceda: pH, prueba de eficacia de conservadores y la valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase de plástico), esterilidad y prueba de irritabilidad ocular o en piel, límites microbianos.

#### 5. GEL DENTÍFRICO<sup>(1, 16, 17)</sup>

Los geles empleados en la limpieza de los dientes no son considerados productos cosméticos o profilácticos, ya que los cosméticos se definen como "productos destinados a ser frotados, vertidos o rociados, vaporizados o aplicados en cualquier parte del cuerpo humano; para ser limpiado o embellecido, para aumentar su atractivo; o bien alterando su apariencia en forma benéfica".

Por otro lado el profiláctico se define como "un producto destinado a preservar o prevenir alguna enfermedad o causa que afecte a la salud del ser humano y/o a su integridad física".

Con lo anterior los geles dentales son considerados en ambas categorías, ya que no causan riesgo para la salud, siempre que se utilicen de acuerdo con las recomendaciones habituales. Se trata de preparados cuyo efecto limpiador radica en la eliminación de los depósitos bacterianos y no bacterianos (poder limpieza), así como un leve abrillantado de la superficie dentaria (poder de pulido), con un mínimo efecto abrasivo (poder de abrasión).

La limpieza mecánica minuciosa de la dentadura con cepillo y un dentífrico es imprescindible para la higiene bucal, ya que "una dentadura sana está exenta de caries".

La función de un gel dental es:

- ⇒ Contribuir con el cepillo de dientes a eliminar la placa.
- ⇒ Aportar a los dientes sustancias protectoras específicas de ellos, sobre todo fluoruros.
- ⇒ Estimular el deseo de limpieza merced a su buen sabor.

### 5.1 COMPOSICIÓN DE LOS GELES DENTÍFRICOS<sup>(1,13)</sup>

Los geles dentífricos tienen generalmente la siguiente composición, la cual se muestra en la tabla 1.

Componentes	%
Abrasivo	Max. 60
Humectante	10 -- 60
Espesante	max. 2
Tensoactivos	max. 8
Saborizante	max 2
Edulcorante	0.05 - 1.5
Conservadores	Max 0.2
Colorantes	dependiendo de la intensidad del color
Principios activos	Max 10
Agua	cbp 100

Tabla 1. Componentes de un gel dentífrico

### 5.1.1 ABRASIVO<sup>(1, 18)</sup>

Los abrasivos son los componentes más importantes de un gel dentífrico; su función es de limpiar completamente el diente de la placa con el mínimo desgaste. Su poder de limpieza sirve de apoyo a la acción mecánica del cepillo. Los abrasivos frecuentemente usados son:

- ⇒ Carbonato cálcico precipitados.
- ⇒ Fosfato dicálcico dihidratado (DCP).
- ⇒ Fosfato dicálcico anhidro.
- ⇒ Fosfato ácido de calcio.
- ⇒ Metafosfato de sodio (sal Maddrell)
- ⇒ Hidróxido de aluminio.
- ⇒ Silicas sintéticas y silicatos, etc.

### 5.1.2 HUMECTANTE<sup>(1, 18)</sup>

La función del humectante es proteger al gel dentífrico contra la desecación dentro de los tubos durante su almacenamiento, aseguran la extracción cómoda del tubo (dando consistencia) y aumentan su estabilidad en ambiente frío. Glicerina, sorbitol, propilenglicol o butilenglicol, polietilenglicol y aceite de parafina son usados.

### 5.1.3 ESPESANTE<sup>(1, 18)</sup>

Los espesantes determinan el comportamiento reológico del gel dentífrico, así como su estructura. Ajustan la viscosidad y le dan consistencia. Distribuyen en condiciones óptimas los componentes sólidos y líquidos. Aparte de esto facilitan: la extracción del tubo, la fijación al cepillo de dientes, su buena distribución y la estabilidad galénica.

Los espesantes utilizados son los geles de sílice (dióxido de sílice y silicatos), carboximetilcelulosa, alginatos, carrageens, polisacáridos, carbopoles, así como la bentonita.

#### 5.1.4 TENSOACTIVOS<sup>(1, 18)</sup>

El tensoactivo facilita la eliminación de las placas poco adheridas y de los restos de la comida; facilitan también la distribución uniforme del gel durante la limpieza de la dentadura. Un tensoactivo dentro de la formulación de un gel dentífrico juega un papel *muy importante, por que la producción de espuma hace creer al consumidor que se trata de un efecto de limpieza.*

El compuesto más empleado actualmente es el lauril sulfato sódico; otros tensoactivos son el lauril sarcosinato sódico, las betainas, los tauridos de ácidos grasos, etc.

#### 5.1.5 SABORIZANTES O CORRECTORES DEL SABOR<sup>(1, 18)</sup>

Confieren un sabor refrescante que estimula el empleo del gel dentífrico. Un buen aroma basta para alargar el tiempo de limpieza y contacto. Y lo hace atractivo para su venta y uso. Pero la sensación de frescor no debe equipararse a la limpieza.

De los correctivos clásicos del sabor se encuentran la menta americana y brasileña, mentol, esencia de menta rizada, esencia de anís, esencia de hierbabuena luisa, esencia de eucalipto, aromas frutales, etc.

#### 5.1.6 EDULCORANTES<sup>(1, 18)</sup>

Los edulcorantes se añaden para corregir: el sabor a polvo de harina de los pulidores, el sabor amargo e irritante de los tensoactivos

La sacarina, ciclamato, Acesulfán<sup>R</sup>, Aspartam<sup>R</sup>, son las principales sustancias para este propósito.

#### 5.1.7 CONSERVADORES<sup>(1, 18, 24)</sup>

Los conservadores añadidos impiden la penetración de microorganismos una vez abierto el tubo del gel dental y protegen así el producto contra las alteraciones. Entre otros son empleados el benzoato sódico, éster del ácido parahidroxibenzoico PHB, clorhexidina, ácido sórbico, ácido dehidroacético, etc. Actualmente uno de los conservadores que se emplean en la industria cosmética es el imidazolidinil urea (Germall 115), este presenta amplias ventajas al usarlo; es un polvo blanco, higroscópico, soluble en agua, compatible con todos los ingredientes cosméticos, incluyendo surfactantes, proteínas y otros ingredientes especiales. Actúa sinérgicamente con otros preservativos, este es efectivo contra bacterias gram negativa incluyendo *pseudomonas*. Combinando con parabenos este provee un amplio espectro de actividad en contra de levaduras y mohos. Este es recomendado en la combinación de Germall 115, 0.30 %, metilparabeno, 0.20%, y propilparabeno, 0.1%.

#### 5.1.8 COLORANTES<sup>(1, 18)</sup>

En ocasiones se añaden colorantes a los geles dentífricos. Estos deben seleccionarse cuidadosamente, pues la pérdida del color no es rara, sobre todo en el oficio de salida. Se emplean pigmentos hidrosolubles e insolubles en agua. Y estos últimos sirven para colorear las franjas de las pastas e impedir que el color se difunda desde ellas a la masa fundamental hidratada.



### 5.1.9 PRINCIPIOS ACTIVOS<sup>(18)</sup>

Para una higiene oral y odontológica, muchos ingredientes activos con diferentes efectos son considerados, por ejemplo:

- ⇒ Agentes antibacterianos:
  - fluoruros, tal como NaF, Na<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>F, SnF<sub>2</sub>, aminas
  - fluoradas.
- ⇒ Sustancias con efecto limpiador y bacteriostático:
  - cloruro de potasio
  - perborato de sodio
  - etanol
  - bromocloroferol
  - bases cuaternarias de amonio.
- ⇒ Para el control del sarro:
  - sustancias secuestrantes, tal como benzoato de sodio
  - tartrato de magnesio
  - polisiloxanes.
- ⇒ Enzimas:
  - pepsina
  - pancreatina
  - lipasa.
- ⇒ Para efecto osmótico:
  - sales de mar
- ⇒ Como astringentes:
  - AEKOSIL
  - Myrrhs

- ácidos tánicos
- compuestos de aluminio

Sales de amonio para la desensibilización de la encía.

#### 5.1.10 AGUA<sup>(18)</sup>

El agua es necesaria como un disolvente para la hinchazón del espesante. El cambio de agua desmineralizada de un sistema es óptimo.

#### 5.2 PRUEBAS DE CONTROL DE GELES DENTÍFRICOS<sup>(19, 20, 21, 22)</sup>

La Norma Oficial Mexicana NOM-K-539-S-1982, establece las especificaciones que debe cumplir el producto destinado a la limpieza dental, denominado dentífrico. El producto objeto de esta Norma se clasifica en dos tipos: la pasta o crema dental y el polvo dental. Dentro de esta norma no se menciona la forma farmacéutica gel, sin embargo también son empleados para este fin.

De acuerdo a esta Norma el dentífrico debe cumplir con las siguientes especificaciones:

##### ✓ Químicas y físicas:

Características	Mínimo	Máximo
pH	4.5	10.0
Abrasión	Debe cumplir con la prueba NOM-K-543	
Consistencia a 25°C en mm	25	65
Fluoruro total (como ión flúor) en por ciento	—	0.2

✓ *Microbiológicas:*

El producto objeto de esta Norma debe estar libre de material extraño y no debe contener microorganismos patógenos según la NOM-K-88. La cual considera solo hongos y bacterias.

## 6. FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS <sup>(10)</sup>

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

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 un formulador.

La importancia del desarrollo de nuevas formulaciones, radica en desarrollar formulaciones eficaces y seguras que garanticen mayor biodisponibilidad y que sirvan como alternativa a las ya existentes. Por esta razón el desarrollo farmacéutico en México juega un papel predominante en el crecimiento de la Industria Farmacéutica, el formular nuevos medicamentos o reformular otros ya existentes, es cada vez más necesario.

Al empezar a desarrollar nuevas formulaciones es necesario partir de lotes a nivel laboratorio, para ello se requiere un ingrediente activo farmacológicamente, los excipientes o vehículos empleados deberán ser químicamente estables y no tener ningún efecto farmacológico en las cantidades empleadas. Estas sustancias son empleadas para fabricar la forma farmacéutica o medicamento de tamaño, volumen, forma y consistencia adecuada para poder ser administrado a un paciente. Durante este proceso, es importante observar posibles interacciones del principio activo con los excipientes de la formulación o una posible degradación.

Los estudios de preformulación constan de tres etapas, las cuales son: caracterización, estabilidad y compatibilidad del principio activo. La etapa de caracterización del principio activo permite conocer las propiedades fisicoquímicas del mismo como son: apariencia, color, olor, solubilidad, punto de fusión, polimorfismo, etc. La estabilidad del principio activo es de extraordinaria importancia, ya que permite identificar los factores que pueden alterar al principio activo en estudio, además de permitir anticipar el posible tipo de degradación. Esta etapa de la preformulación se lleva a cabo sometiendo a diferentes condiciones: luz, calor y humedad en presencia y ausencia de oxígeno. La fotosensibilidad se mide exponiendo la superficie del compuesto a la luz. Las muestras se examinan periódicamente para verificar cambios físicos, captación de humedad y degradación química. Cuando se comprueban que existen algunos problemas de estabilidad, podría ser importante definir la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados. Las rutas de degradación más comunes son: la hidrolítica causada con la presencia de agua y la degradación oxidativa. La compatibilidad del principio activo es otra de las fases de la preformulación que tiene como finalidad determinar una lista de excipientes que puede ser usados de rutina en la formulación final.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades dentarias causadas por la acumulación de la placa dentobacteriana es un problema grave en la salud de la población mexicana; debido a que no se cuenta con una cultura en la técnica de cepillado y la falta de asistencia regular a los centros de atención dental.

Esta situación provoca que con facilidad se pierdan las piezas dentales por no tener una manera de cómo detectar si la limpieza es adecuada o no.

Una manera fácil de evaluar la presencia de la placa debida a una inadecuada limpieza, es mediante el uso de reveladores, que actualmente sólo existen en tabletas; lo que genera desaliento a la práctica de detectar si la limpieza dental fue realizada adecuadamente por el tiempo que implica la actividad; es aquí donde toma importancia el uso del gel dentífrico con revelador, ya que éste proporciona el beneficio de que al momento de estar realizando la limpieza dental, éste actúa sobre la superficie de los dientes tiñendo de un color rosa intenso la placa dentobacteriana permitiendo ver si la técnica de cepillado es buena.

Mediante el uso frecuente del gel dentífrico con revelador, se evaluará la técnica de limpieza y el color disminuirá gradualmente, previniendo así la acumulación de la placa dentobacteriana sobre la superficie de los dientes. Así mismo se fomentará en la población la importancia del aseo bucal diario y se contribuirá en la disminución de enfermedades dentarias causadas por la presencia de la placa dentobacteriana.

A partir de los estudios de preformulación, se pretende obtener una formulación de un gel dentífrico con revelador de la placa dentobacteriana idónea, cuya estabilidad ofrezca al usuario, las condiciones adecuadas en cuanto a apariencia, sabor, estética y sobre todo funcionalidad.

## **IV.OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL:**

Desarrollar la formulación de un gel dental, cuya función es la de revelar la placa dentobacteriana; a través de los estudios de preformulación del agente revelador.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Realizar los estudios de preformulación, determinando:
  - La caracterización física y química del agente revelador.
  - La estabilidad del agente revelador frente a condiciones de: luz, temperatura, humedad y condiciones: ácido-base y oxido reducción.
  - La compatibilidad agente revelador-excipiente.
  
- Realizar estudios de formulación con base a los resultados obtenidos en la preformulación.
  
- Seleccionar la fórmula más estable al someter las formulaciones tentativas a un ciclaje térmico.
  
- Realizar un escalamiento a nivel piloto.

## **V. HIPÓTESIS**

Con base a los resultados que se obtengan de los estudios de preformulación; se determinará los excipientes adecuados de máxima estabilidad, que permitan posteriormente crear una formulación estable, que cumpla con las especificaciones mínimas para productos dentífricos y que al mismo tiempo funcione como revelador de la placa dentobacteriana.

## **VI. DESARROLLO DE LA METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**

### **6.1 MATERIAL:**

- Vasos de acero inoxidable con capacidad para 100 y 200 mL.
- Termómetro (-10 a 400°C). 76mm 1 mm N<sub>2</sub>. Brannan
- Vasos de precipitados con capacidad para 50,100, 250 y 500 mL. Marca Pyrex,
- Pipetas volumétrica con capacidad de 1, 2, 3, 4, 5 y 10 mL. Marca Pyrex.
- Matraces volumétricos con capacidad 10, 25, 50, 100 y 500 mL. Marca Pyrex.
- Celdas de cuarzo para espectrofotómetro UV.
- Espátula de acero inoxidable.
- Cuchara de plástico grande.
- Probetas de vidrio, marca KIMAX, capacidad 25, 50 y 100 mL.
- Tubos de ensaye con tapa de baquelita, marca Pyrex.
- Gradilla de acero inoxidable.
- Baño maría.
- Bolsas de plástico.
- Barra magnética.
- Propela marina.
- Portaobjetos.
- Disco metálico de 15 mm de diámetro y 2 mm de espesor.
- Dos placas de vidrio de 15 cm x 15 cm de lado y 3 mm de espesor.
- Pesa de 500 g.
- Papel milimétrico de 15 x 15 cm de lado. Con circunferencia concéntrica dibujada a partir del centro del cuadrado, cada centímetro y numeradas.



## 6.2 EQUIPO:

- Caframo. Marca WIARTON. Modelo RZR1.
- Balanza analítica. Marca OHAUS. Serie No. 1564.
- Balanza semianalítica. Marca METTLER TC-2000. Serie No. 815506.
- Placa de agitación. Marca THERMOLYNE.
- Espectrofotómetro PERKIN-ELMER LAMBDA 2 UV/VIS.
- Potenciómetro. Marca COLE PARMER. Modelo No. 59003-20. Serie Ep500/8728.
- Centrifuga. Marca SOL-BAT. Modelo J-12
- Balanza de dos platos. Marca OHAUS. Serie 1312.
- Estufas de estabilidad 40, 50 y 60 °C. Marca CAISA. Modelo INC.2.42TR
- Cámara de luz blanca.
- Refrigerador. Marca NIETO.
- Lámpara UV. Marca CAMAG. Modelo UV-BETRACHTER

## 6.3 REACTIVOS:

- NaOH. Grado analítico. Marca BAKER.
- HCl. Grado reactivo. Marca BAKER.
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. 3 %. 10 volúmenes. Marca PG Progresa.
- Zn. Grado analítico. Marca MALLINCKRODT.
- H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Grado reactivo. Marca BAKER.
- Ácido Nítrico. Grado analítico. Marca BAKER.
- Glicerina. Químicamente Puro. Marca PARIS.
- Ácido acético. Grado reactivo. Marca BAKER.
- Alcohol n-butílico. Grado reactivo. Marca BAKER.
- Sílica gel 60 GF<sub>254</sub>. Marca MERCK.
- Solución buffer de referencia pH = 4 ± 0.01. Marca HYCEL DE MÉXICO.
- Solución buffer de referencia pH = 10 ± 0.01. Marca SIGMA DE MÉXICO.
- Agua destilada.

## 6.4 DIAGRAMA DE FLUJO

El diagrama de flujo esquematiza de forma general la metodología experimental que se siguió durante el desarrollo del proyecto, tal como se muestra en la figura 7.

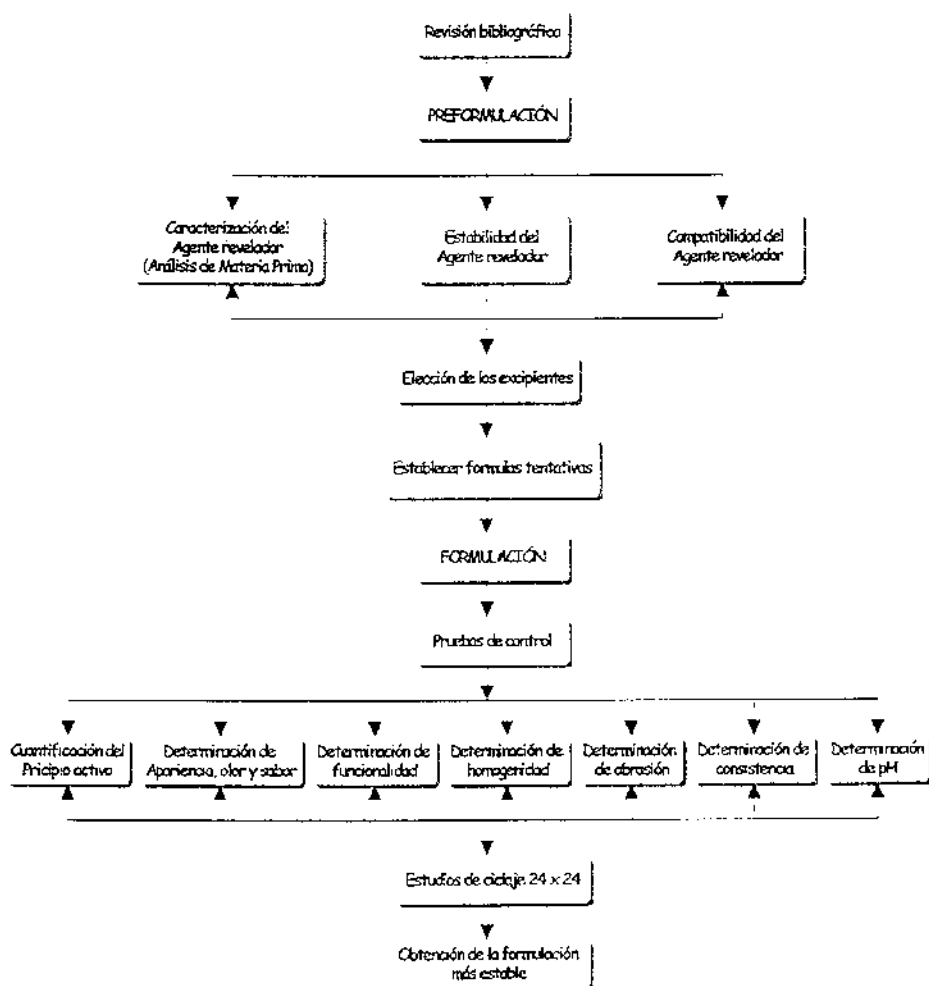


Figura 7. Diagrama de flujo de la metodología experimental.

## 6.4 DESARROLLO EXPERIMENTAL:

### 6.4.1 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se realiza una investigación documentada con el objetivo de fundamentar el trabajo experimental.

### 6.4.2 PREFORMULACIÓN

#### 6.4.2.1 CARACTERIZACIÓN DEL AGENTE REVELADOR

La etapa de caracterización, se basó en lo que refiere la monografía de la USP XXIV, llevando a cabo sólo el análisis de la materia prima, permitiendo conocer de forma general las pruebas fundamentales y funcionales.

##### 6.4.2.1.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA (FUCSINA BÁSICA) <sup>(25)</sup>

###### 1) Descripción:

Son cristales con un brillo verde-bronce, de tamaño regular.

###### 2) Solubilidad:

Soluble en agua y alcohol.

###### 3) Identificación:

A. A 5 mL de una solución 1:1000 adicionar algunas gotas de ácido clorhídrico: se produce un color amarillo.

B. A 10 mL de una solución 1:500 adicionar 10 mL de amoníaco TS y 500 mg de Zinc en polvo, agitar la mezcla: la solución se decolora. Pasar algunas gotas de la solución decolorada a un papel filtro y en otro lugar del papel cercano a la aplicación anterior, colocar algunas gotas de ácido clorhídrico 3 N: un color rojo se desarrolla en la zona del contacto.

4) Pérdida al Secado:

Secar a 105°C a peso constante y no debe perder más del 5% de su peso.

5) Residuo a la ignición:

Pesar 1g de fucsina básica y añadir 0.5 mL de ácido sulfúrico, el peso del residuo, el peso del residuo después de la ignición no debe ser más del 0.3%.

#### 6.4.2.2 ESTABILIDAD DEL AGENTE REVELADOR SOLO

- 1) Preparar una solución al 0.5% m/v del agente revelador.
- 2) Colocar 5 mL de la solución en tubos de ensayo con tapa de baquelita.
- 3) Agregar 5 mL de los siguientes reactivos a cada uno de los tubos, para determinar las reacciones que a continuación se describen:
  - a) Oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (peróxido de hidrógeno) al 10%.
  - b) Reducción con Zn metálico.
  - c) Efecto del pH con HCl al 10% y NaOH al 10%.
- 4) Realizar un testigo del agente revelador con 5 mL de la solución y 10 mL de agua.
- 5) Colocar todos los tubos en reflujo durante tres horas.
- 6) Una vez terminado el reflujo introducir los tubos en la estufa de estabilidad a 60°C por 24 horas.
- 7) Verificar los cambios producidos.

#### 6.4.2.3 COMPATIBILIDAD DEL AGENTE REVELADOR

- 1) Colocar muestras en proporción 1:1 de cada excipiente con el agente revelador, del cual se prepara una solución acuosa al 0.5% m/v, agregando 0.3 mL a cada ampolleta y sellarlas al mechero

- 2) Someterlos a temperaturas de 4, 25 y 40°C, así como a luz blanca.
- 3) Analizar las muestras después de dos semanas.

#### 6.4.3 ELECCIÓN DE LOS EXCIPIENTES

Una vez obtenidos los resultados de compatibilidad, seleccionar los excipientes que pueden ser empleados en la formulación del gel dentífrico; tomando en cuenta su función y concentración de acuerdo a la tabla 2.

Componente	Función	Concentración %
Silicato	Abrasivo	Máximo 50
Carbopoles Carbopol ultrez Carbopol 974P-NF Carbopol 934P-NF	Espesante	Máximo 2
Sorbitol Glicerina Propilenglicol	Humectante	Máximo 60
Lauril Sulfato de Sodio	Tensoactivo, espumante o limpiador	Máximo 2
Trietanolamina	Neutralizante	9.5
Sorbitol Aspartame	Edulcorante	9.5
Metilparaben Propilparaben Imidazolidinil urea	Conservador	0.2
Fresa Cereza	Saborizante	Máximo 2
Fucsina básica	Agente revelador	0.05 - 0.15

Tabla 2 Muestra los posibles excipientes de un gel dentífrico

## 6.4.4 ESTABLECER FORMULAS TENTATIVAS.

A continuación se presentan las formulas tentativas a seguir para encontrar la formulación más estable, tal como se muestra en la tabla 3.

EXCIPIENTE	FORMULA								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	%								
Carbopol ultrez	0.6	0.6	0.6	-	-	-	-	-	-
Carbopol 974P-NF	-	-	-	0.6	0.6	0.6	-	-	-
Carbopol 934P-NF	-	-	-	-	-	-	0.6	0.6	0.6
Sident 22S	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Propilenglicol	20.0	-	-	20.0	-	-	20.0	-	-
Sorbitol	-	20.0	-	-	20.0	-	-	20.0	-
Glicerina	-	-	20.0	-	-	20.0	-	-	20.0
Lauril Sulfato de Sodio	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
Trietanolamina	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
Aspartame	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Imidazolidinil urea	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	-	-	-
Metilparabeno	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1
Propilparabeno	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1	0.1
Sabor Fresa	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Fucsina Básica	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Agua	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100

Tabla 3 Muestra las formulas tentativas propuestas

## 6.4.5 FORMULACIÓN

A partir de las formulas tentativas, se fabricaron lotes piloto de 25 g, los cuales permitieron visualizar los problemas que se presentaron durante su manufactura. Una vez obtenidas las formulaciones, se les realizó los controles especificados para un gel dentífico.

### 6.4.5.1 PRUEBAS DE CONTROL PARA LAS FORMULAS REALIZADAS

#### 6.4.5.1.1 Cuantificación del principio activo.

No existe un método analítico para cuantificar el contenido de la Fucsina Básica en el gel dentífico; por ello se propone el siguiente método espectrofotométrico, en el cual se evaluó la linealidad y precisión del sistema. Aclarando que no se trata de una validación, sino que el objetivo principal fue desarrollar un método analítico que permitió conocer como se comportó el contenido del activo dentro de la formulación del gel dentífico.

#### 1. Determinación de la longitud de onda a la cual absorbe la Fucsina Básica

- 1.1 Pesar con exactitud 0.01 g de Fucsina Básica y transferir a un vaso de precipitados de 50 mL, adicionar 25 mL de agua destilada y agitar con barra magnética hasta su disolución.
- 1.2 Vaciar la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 mL y diluir con agua destilada hasta la marca del aforo.
- 1.3 De la solución anterior tomar una alícuota y transferir a la celda del espectrofotómetro, realizar un barrido desde 380 a 640 nm.

## 2. Preparación de la Solución de Referencia (SR).

- 2.1 Pesar con exactitud 0.05 g de Fucsina Básica y transferir a un vaso de precipitados de 50 mL, adicionar agua destilada y agitar con barra magnética hasta disolver. Transferir la solución anterior a un matraz volumétrico de 500 mL, diluir con agua destilada hasta la marca del aforo.
- 2.2 De la solución anterior, tomar una alícuota de 5 mL con pipeta volumétrica y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con agua destilada hasta la marca del aforo. Identificar la solución como SR [10 µg/mL].

## 3. Preparación de la Curva Estándar.

- 3.1 De la solución de referencia SR [10 µg/mL], tomar 1, 2, 3, 4 y 5 mL y transferir respectivamente a 5 matraces volumétricos de 10 mL, diluir con agua destilada hasta la marca del aforo.
- 3.2 Identificar las soluciones como [1 µg/mL], [2 µg/mL], [3 µg/mL], [4 µg/mL] y [5 µg/mL].
- 3.3 Leer al espectrofotómetro cada una de las soluciones anteriores a una  $\lambda = 542 \text{ nm}$  y registrar las lecturas de absorbancia.

## 4. Preparación de la muestra.

- 4.1 Pesar 0.75 g del gel dentífico, adicionar un poco de agua destilada y agitar con barra magnética por 10 minutos, transferir la solución anterior a un matraz volumétrico 10 mL y diluir con agua destilada hasta la marca del aforo.
- 4.2 Centrifugar la solución anterior por 3 min. a 3000 rpm.
- 4.3 Tomar 2 mL y aforar a 10 mL.



4.4 De la solución anterior, tomar una alícuota y transferir a la celda, leer a espectrofotómetro a una  $\lambda = 542 \text{ nm}$ .

4.5 Realizar lo mismo con un placebo.

## 5. Linealidad del sistema.

### 5.1 Preparación de la Solución de Referencia (SR).

5.1.1 Pesar con exactitud 0.05 g de Fucsina Básica, adicionar agua destilada y agitar con barra magnética hasta disolver. Transferir la solución anterior a un matraz volumétrico de 500 mL, diluir con agua destilada hasta la marca del aforo.

5.1.2 De la solución anterior, tomar una alícuota de 5 mL con pipeta volumétrica y transferir a un matraz volumétrico de 50 mL, diluir con agua destilada hasta la marca del aforo.

5.1.3 A partir de la solución anterior, tomar 5 mL con pipeta volumétrica y transferir un matraz volumétrico de 50 mL. Identificar la solución como SR [1  $\mu\text{g/mL}$ ].

### 5.2 Determinación de los puntos de la curva de calibración.

5.2.1 A partir de la solución anterior, tomar 5, 4, 3, 2 y 1 mL con una pipeta volumétrica y transferir cada volumen a un matraz volumétrico de 10 mL.

5.2.2 Identificar respectivamente cada solución como SR160, SR130, SR100, SR60 y SR30.

5.2.3 Realizando el análisis por triplicado para cada solución.

5.2.4 Transferir cada solución de mayor a menor concentración a la celda de cuarzo, procurando enjuagarla con agua destilada al cambiar cada concentración; leer al espectrofotómetro a una  $\lambda = 542 \text{ nm}$ .

▪ Criterio:

Coefficiente de variación (CV)  $\leq 1.5 \%$

Coefficiente de correlación (r)  $\geq 0.99$

Coefficiente de determinación ( $r^2$ )  $\geq 0.98$

## 6. Precisión del sistema.

6.1 A partir de la solución SR [ $1 \mu\text{g/mL}$ ], tomar por sextuplicado 3 mL con una pipeta volumétrica y transferir cada volumen a un matraz volumétrico de 10 mL.

6.2 Identificar respectivamente cada solución como SR100(1), SR100(2), SR100(3), SR100(4) y SR100(5).

6.3 Transferir cada solución a la celda de cuarzo, leer al espectrofotómetro a una  $\lambda = 542 \text{ nm}$ .

▪ Criterio:

Coefficiente de variación (CV)  $\leq 1.5 \%$

### 6.4.5.1.2 Determinación de apariencia, olor y sabor.

#### Procedimiento:

1. Tomar aproximadamente 3 g del gel dentífrico y colocarlo en un vaso de precipitados de 30 mL.
2. Observar físicamente una composición semisólida translúcida

3. Oler la muestra y se debe percibir un aroma a fresa.
4. Tomar una pequeña porción del gel y probarla, está debe ser dulce con sabor a fresa. Procurar de no ingerirla.

Expresión de los resultados:

- En la parte de apariencia, debe cumplir con lo citado en el paso 2.
  - Se debe percibir olor a fresa.
  - Debe ser dulce, con sabor a fresa.
- El gel no cumple con la prueba, si algunas de las características arriba mencionadas no cumple.

#### 6.4.5.1.3 Determinación de funcionalidad.

1. Tomar una cantidad del gel dentífico y colocarla sobre un cepillo dental.
2. Frotar el cepillo dental sobre la superficie de los dientes.
3. Enjuagar con agua potable.
4. Observar si se presenta una coloración rosa.

Expresión de los resultados:

- Debe observarse coloración rosa sobre la superficie de los dientes.
- El gel no cumple con la prueba, si no se observa alguna coloración rosa.

#### 6.4.5.1.4 Determinación de homogeneidad.

1. Tomar aproximadamente 3 g del gel dentífico y colocarlo en un vaso de precipitados de 30 mL.
2. Observar si presenta grumos, formación de burbujas, precipitación, partículas extrañas y todo cambio que no le de buena homogeneidad al gel dentífico.

Expresión de los resultados:

- No debe presentar grumos, formación de burbujas, separación de fases, partículas extrañas o algún cambio que no de buena homogeneidad al gel dentífrico.
- ☑ El gel no cumple con la prueba, si alguna de las características arriba mencionadas esta presente.

#### 6.4.5.1.5 Determinación de abrasión<sup>(21)</sup>.

Este método se basa en la propiedad que tienen los materiales sólidos de rayar los más duros a los menos duros. El termino abrasión está referido a la acción de desgastar por fricción.

Procedimiento:

1. Colocar 1 g de la muestra en el portaobjetos y frotar manualmente con el canto de un disco metálico de 15 mm de diámetro y 2 mm de espesor dando 200 pasadas.
2. 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.
3. Después se introduce la placa en ácido nítrico caliente, aproximadamente a 60°C para eliminar cualquier partícula metálica que haya quedado adherida.
4. Examinar la superficie del vidrio con luz directa y reflejada.

Expresión de resultados:

- Si la parte frotada con el gel dentífrico se raspa al hacer la comprobación, la prueba debe repetirse en otro punto del portaobjetos, 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 el gel dentífico queda más afectada que la otra, el producto no cumple con la prueba.
- Cualquier efecto de bruñido sobre la superficie del vidrio no debe tenerse en cuenta, puesto que puede atribuirse a efectos de la iluminación.
- El gel no cumple con la prueba, si deja marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.

#### 6.4.5.1.6 Determinación de consistencia<sup>(20)</sup>.

Este método se basa en la propiedad de los materiales de tener diferentes cohesiones.

Procedimiento:

1. Colocar horizontalmente una placa de vidrio plano de 15 cm por 15 cm de lado y 3 mm de espesor sobre la hoja del papel milimétrico.
2. Poner al centro 0.5 g de la muestra a una temperatura de  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .
3. Superponer una segunda placa de vidrio plano de 15 cm por 15 cm de lado y 3 mm de espesor.
4. Colocar la pesa de 500 g durante 10 minutos, al cabo de los cuales observar la formación de un disco del gel entre ambos vidrios.

Expresión de resultados:

- Medir los diámetros mayor y menor del disco formado, mediante lecturas en el papel milimétrico.
- Se informa en milímetros el promedio de los dos valores obtenidos.
- El gel no cumple la prueba, si el promedio del diámetro medido no está entre 25 – 65 mm.

#### 6.4.5.1.7 Determinación de pH.

Procedimiento:

1. Calibrar el potenciómetro a dos puntos con las soluciones buffer de pH 4 y 10 a una temperatura de 25°C.
2. En un vaso de precipitados de 50 mL pesar 1.25 g del gel dentífico.
3. Adicionar 25 mL de agua destilada, agitar con barra magnética, hasta su completa disolución.
4. Verificar que la temperatura de la solución sea de 25°C.
5. A la solución anterior introducir el electrodo.
6. Tomar la lectura, cuando ya no exista variabilidad de esta.

Expresión de resultados:

- Los resultados se reportaran como valores de pH.
- El gel no cumple la prueba, si el valor de pH no esta entre 4.5 – 10.0

#### 6.4.5.2 ESTUDIO DE CICLAJE (24 X24)

1. Seleccionar las formulas que cumplen con las pruebas de control de calidad para un gel dentífico.
2. Tomar muestras de cada una de las formulaciones seleccionadas y transferirlas respectivamente dentro de viales identificados. Sellar cada uno de los viales.
3. Colocar las muestras a la temperatura de 4°C (refrigeración) por 24 horas.
4. Después del tiempo transcurrido sacar las muestras y colocarlas a la temperatura de 60°C (estufa de estabilidad a 60°C), durante 24 horas.

5. Terminado este tiempo, pasar nuevamente las muestras de la temperatura de 60°C a la temperatura de 4°C, para completar el ciclo.
6. Al término de cada ciclo sacar una muestra de cada una de las formulaciones, sometidas al estudio.
7. Es importante tener muestras control de cada lote, en la temperatura de 4°C, 60°C y a temperatura ambiente.
8. Realizar tres ciclos.

#### 6.4.5.3 OBTENCIÓN DE LA FORMULACIÓN MÁS ESTABLE.

1. De las formulaciones sometidas al estudio de ciclaje, seleccionar aquella que no presente resequedad, pérdida de color, precipitación de algún componente y que cumpla con las pruebas de control de calidad de un gel dentífrico.
2. Finalmente proponer la fórmula cualitativa y cuantitativa para el tamaño de lote de 250 g del gel dentífrico; así como el procedimiento de fabricación.

## VII. RESULTADOS

### 7.1 PREFORMULACIÓN

#### 7.1.1 ANÁLISIS DE MATERIA PRIMA

Los resultados del análisis de la materia prima (Fucsina básica) referidos a los datos teóricos reportados en la monografía de la USP XXIV, se presentan en la siguiente tabla 4.

DETERMINACIÓN	LÍMITE	RESULTADO
DESCRIPCIÓN	Polvo o cristales verdosos con brillo bronceado.	Polvo verde oscuro con brillo metálico. SI PASA
SOLUBILIDAD	Soluble en agua y alcohol.	Soluble en agua, alcohol, glicerina y cloroformo. Poco soluble en éter. SI PASA
IDENTIDAD	A. Se produce un color amarillo. B 1 Decoloración. 2. Se desarrolla un color rojo en la zona de contacto.	SI PASA
PÉRDIDA POR SECADO	No más 5 %	3 % SI PASA
RESIDUO DE IGNICIÓN	No más 0.3 %	0.18 % SI PASA

Tabla 4 Resultados de la caracterización del agente revelador



## 7.1.2 ESTABILIDAD DEL AGENTE REVELADOR

Resultados de la estabilidad del agente revelador (Fucsina Básica), bajo condiciones extremas de oxido-reducción y de ácido-base a reflujos de 3 horas y 24 horas a una temperatura de 60°C; seguida por cromatografía de capa fina, empleando como sistema de elución: ácido acético, alcohol butílico, agua (1:5:4); se muestran en la tabla 5.

PRUEBAS DEGRADATIVAS	CAMBIOS ANTES DEL REFLUJO.	CAMBIOS DESPUÉS DEL REFLUJO.	CAMBIOS DESPUÉS DE 24 HORAS A 60°C.
OXIDACIÓN (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , 10 %)	Ninguno. <u>No hay degradación</u>	Cambia a color amarillo con precipitado café. <u>Hay degradación</u>	Cambia a color amarillo con precipitado café- rojizo. <u>Hay degradación</u>
REDUCCIÓN (Zn <sup>0</sup> )	Ninguno. <u>No hay degradación</u>	Cambia a color amarillo claro. <u>Hay degradación</u>	Color amarillo con precipitado gris. <u>Hay degradación</u>
MEDIO ÁCIDO (HCl, 10 %)	Cambia a color café. <u>Hay degradación</u>	Cambia a color café-rojizo. <u>Hay degradación</u>	Color café-rojizo. <u>Hay degradación</u>
MEDIO BÁSICO (NaOH, 10 %)	Cambia a color rojo tenué. <u>Hay degradación</u>	Cambia a color amarillo pálido. <u>Hay degradación</u>	Color amarillo paja con precipitado gris. <u>Hay degradación</u>

Tabla 5. Resultados de la estabilidad del agente revelador.

## 7.1.3 COMPATIBILIDAD DEL AGENTE REVELADOR - EXCIPIENTES

Resultados de los estudios de compatibilidad del agente revelador (Fucsina básica) con los posibles componentes de la formulación, seguida por cromatografía en capa fina empleando como sistema de elución: ácido acético, alcohol butílico, agua (1:5:4); a diferentes condiciones de luz, 50°C y 60°C por 12 semanas, se muestran en la tabla 6.

COMPONENTES	CONDICIÓN		
	Luz blanca	50°C	60°C
CARBOPOL ULTREZ	✓	✓	✓
CARBOPOL 974P-NF	✓	✓	✓
CARBOPOL 93P-NF	✓	✓	✓
SIDENT 22S	✓	✓	✓
PROPILENGLICOL	✓	✓	✓
GLICERINA	✓	✓	✓
TRITANOLAMINA	✓	✓	✓
LAURIL SULFATO DE SODIO	✓	✓	✓
SABOR FRESA	✓	✓	✓
SABOR GROSELLA	✓	✓	✓
SORBITOL	✓	✓	✓
ASPARTAME	✓	✓	✓
METILPARABEN	✓	✓	✓
PROPILPARABEN	✓	✓	✓
IMIDAZOLIDINIL UREA	✓	✓	✓

✓ No hay degradación                      × Si hay degradación

Tabla 6 Resultados de la compatibilidad del agente revelador.

#### 7.1.4 ELECCIÓN DE EXCIPIENTES

Después de los resultados obtenidos del estudio de compatibilidad del principio activo con los diferentes excipientes, a continuación se mencionan los que pueden ser empleados en la formulación.

Espesante	{ Carbopol ultrez Carbopol 974P-NF Carbopol 934P-NF
Abrasivo	{ Sident 22S
Humectante	{ Propilenglicol Glicerina
Tensoactivo	{ Lauril sulfato de sodio
Neutralizante	{ Trietanolamina
Edulcorante	{ Aspartame
Conservador	{ Metil parabenos Propil parabenos Imidazolidinil urea
Saborizante	{ Fresa Grosella

## 7.2 FORMULACIÓN

En primer lugar se realizó la formulación de un gel base con el fin de seleccionar el carbopol más adecuado y determinar la cantidad de trietanolamina a emplear en el proceso de neutralización. Tal como se muestra en la tabla 7.

<u>CARBOPOL 974P-NF</u>		<u>CARBOPOL UTREZ</u>		<u>CARBOPOL 934P-NF</u>	
COMPONENTES	%	COMPONENTES	%	COMPONENTES	%
Carbopol 974P-NF	0.6	Carbopol utrez	0.6	Carbopol 934P-NF	0.6
Trietanolamina	0.67	Trietanolamina	0.67	Trietanolamina	0.67
Agua	cbp 100	Agua	cbp 100	agua	cbp 100

Tabla 7. Muestra los carbopoles que pueden ser usados en la formulación final del gel dentífico

## Procedimiento:

1. Se prepararon lotes de 25 g.
2. En un vaso de precipitados de 50 mL, se colocó el agua requerida a una temperatura de aproximadamente 25°C y se dispersó el carbopol.
3. Se agitó con barra magnética hasta su incorporación.
4. Se determinó el pH en el potenciómetro.
5. Se le adicionó poco a poco trietanolamina hasta obtener una apariencia a gel y un pH aproximadamente 7.
6. La cantidad de trietanolamina empleada para lograr éste pH fue 0.1684 g que es equivalente al 0.67%
7. Una vez que se obtuvo el gel, se suspendió la agitación.
8. Se envasó y etiquetó

Selección de la mínima cantidad del agente revelador, el cual cumpla con la función de teñir la placa dentobacteriana; empleado un gel base. Tal como se muestra en la tabla 8.

COMPONENTES	%					
Carbopol 974P-NF	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Trietanolamina	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
Fucsina básica	0.1	0.08	0.06	0.04	0.02	0.01
Agua	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100

Tabla 8. Muestra como se selecciono la cantidad mínima de agente revelador

#### Procedimiento:

1. Se preparó la solución de Fucsina Básica al 0.01%
  - 1.1 Se pesó con exactitud 1 gramo de Fucsina Básica.
  - 1.2 Se colocó en un vaso de precipitados de 50 mL y se agitó con barra magnética hasta su completa incorporación.
  - 1.3 Se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se le adicionó agua hasta la marca del aforo.
  - 1.4 La solución anterior se etiquetó como solución de Fucsina Básica a una concentración de 0.01 g/mL.
2. Se prepararon lotes de 25 g.
3. En un vaso de precipitados de 50 mL, se colocó el agua requerida a una temperatura de aproximadamente 25°C y se dispersó el carbopol.
4. Se agitó con barra magnética hasta su incorporación.
5. A la dispersión anterior se le adicionó la fucsina básica, de acuerdo a las concentraciones que se muestran en la tabla 10, se continuó la agitación hasta la completa incorporación
6. Se determinó el pH en el potenciómetro.
7. Se le adicionó poco a poco trietanolamina hasta obtener una apariencia a gel y un pH aproximadamente 7.
8. Una vez obtenido el gel, se suspendió la agitación.
9. Se envasó y etiquetó

Para llevar a cabo la propuesta de fórmulas es necesario optimizar algunos de los componentes que pueden ser más críticos para la formulación. Por lo tanto se realizaron los siguientes lotes optimizando la cantidad de tensoactivo, tal como se muestra en la tabla 9.

COMPONENTES	No. DE LOTE:			
	1170299	2170299	3170299	4170299
	%			
Carbopol 974P-NF	0.6	0.6	0.6	0.6
Sident 22S	0.2	0.4	0.6	0.8
Sorbitol	20.0	20.0	20.0	20.0
Lauril sulfato de sodio	0.7	0.7	0.7	0.7
Trietanolamina	0.67	0.67	0.67	0.67
Aspartame	2.0	2.0	2.0	2.0
Imidazolidinil urea	0.2	0.2	0.2	0.2
Fucsina básica	0.02	0.02	0.02	0.02
Sabor fresa	2.0	2.0	2.0	2.0
Agua	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100

Tabla 9. Muestra la realización de lotes, llevando a cabo una optimización del abrasivo

Procedimiento:

1. Se preparó la solución de Fucsina Básica al 0.01%
  - 1.1. Se pesó con exactitud 1 g de Fucsina Básica.
  - 1.2. Se colocó en un vaso de precipitados de 50 mL y se agitó con barra magnética hasta su completa incorporación.
  - 1.3. Se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se adicionó agua hasta la marca del aforo.

- 1.4. La solución anterior se etiquetó como solución de Fucsina Básica a una concentración de 0.01 g/mL.
2. Se prepararon lotes de 100 g.
3. En un vaso de precipitados de 25 mL se mezcló el Sident 22S en 5 mL aproximadamente de agua destilada con barra magnética hasta su completa incorporación. Se mantuvo una temperatura de 25°C.
4. En otro vaso de precipitados de 50 mL se adicionó aproximadamente 5 mL de agua destilada, se dispersó el carbopol 974P-NF a una temperatura de 25°C, bajo rápida agitación con barra magnética.
5. Se mezcló por 20 minutos o hasta que se obtuvo una dispersión libre de grumos y se mantuvo la temperatura.
6. A la dispersión de carbopol 974P-NF se le adicionó la solución del Sident 22S del paso 3 y se continuó mezclando.
7. A la solución anterior se le adicionó 1 mL de la solución de Fucsina básica 0.01% (se midió con pipeta volumétrica), se continuó la agitación y se verificó la temperatura, la cual fue de aproximadamente 25°C.
8. A la solución anterior se le adicionó el sorbitol y se continuó con la agitación por 30 minutos.
9. Separadamente en otro vaso de precipitados de 25 mL, con la cantidad de agua destilada restante indicada de la formulación, se disolvió el imidazolidinil urea y se agitó con barra magnética.
10. Al paso anterior se le adicionó el aspartame y el lauril sulfato de sodio y se continuó la agitación, manteniendo la temperatura a 25°C.
11. La mezcla anterior se adicionó al paso 7 y se continuó con la agitación hasta homogenizar.
12. Se adicionó al paso 10 el sabor fresa y se mezcló hasta homogenizar.
13. Se adicionó al paso anterior la trietanolamina.
14. Una vez que se obtuvo el gel, se suspendió la agitación.
15. Finalmente se envasó y etiquetó.

Controles que se les realizaron a los lotes anteriores, teniendo como referencia los límites establecidos para el control de calidad de los geles dentífricos. Tabla 10.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO			
		1170299	2170299	3170299	4170299
Apariencia	Composición semisólida translúcida.	✓	✓	×	×
Olor	Se percibe olor a fresa.	✓	✓	✓	✓
Sabor	Dulce con sabor a fresa.	✓	✓	✓	✓
Funcionalidad	Debe observarse coloración rosa sobre la superficie de los dientes.	✓	✓	×	×
Homogeneidad	No debe presentar grumos, formación de burbujas, precipitación y partículas extrañas.	✓	✓	✓	✓
Abrasión	No debe presentar marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.	✓	✓	✓	✓
Consistencia	25 – 65 mm	42.25	37.25	32.25	28.25
pH	4.5 – 10.0	6.63	6.81	7.26	7.27
✓ Pasa la prueba		× No pasa la prueba			
Lotes aceptados:		SI	SI	NO	NO

Tabla 10. Resultados de las pruebas realizadas a los lotes fabricados para optimizar el abrasivo



Las fórmulas que a continuación se proponen se realizaron para analizar la influencia del tensoactivo dentro de la formulación. Tabla 11.

COMPONENTES	NO. DE LOTE:			
	1170299	2170299	3170299	4170299
	%			
Carbopol 974P-NF	0.6	0.6	0.6	0.6
Sident 22S	0.4	0.4	0.4	0.4
Sorbitol	20.0	20.0	20.0	20.0
Lauril sulfato de sodio	0.5	0.4	0.3	0.2
Trietanolamina	0.67	0.67	0.67	0.67
Aspartame	2.0	2.0	2.0	2.0
Imidazolidinil urea	0.2	0.2	0.2	0.2
Fucsina básica	0.02	0.02	0.02	0.02
Sabor fresa	2.0	2.0	2.0	2.0
Agua	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100

Tabla 11. Muestra la realización de lotes, tomando en cuenta la optimización de tensoactivo.

#### Procedimiento:

1. Se preparó la solución de Fucsina Básica al 0.01%
  - 1.1. Se pesó con exactitud 1 g de Fucsina Básica.
  - 1.2. Se colocó en un vaso de precipitados de 50 mL y se agitó con barra magnética hasta su completa incorporación.
  - 1.3. Se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se adicionó agua hasta la marca del aforo.
  - 1.4. La solución anterior se etiquetó como solución de Fucsina Básica a una concentración de 0.01 g/mL.

2. Se prepararon lotes de 100 g.
3. En un vaso de precipitados de 25 mL se mezcló el Sident 22S en 5 mL aproximadamente de agua destilada con barra magnética hasta su completa incorporación. Se mantuvo una temperatura de 25°C.
4. En otro vaso de precipitados de 50 mL se adicionó aproximadamente 5 mL de agua destilada, se dispersó el carbopol 974P-NF a una temperatura de 25°C, bajo rápida agitación con barra magnética.
5. Se mezcló por 20 minutos o hasta que se obtuvo una dispersión libre de grumos y se mantuvo la temperatura.
6. A la dispersión de carbopol 974P-NF se le adicionó la solución del Sident 22S del paso 3 y se continuó mezclando.
7. A la solución anterior se le adicionó 1 mL de la solución de Fucsina básica 0.01% (se midió con pipeta volumétrica), se continuó la agitación y se verificó la temperatura, la cual fue de aproximadamente 25°C.
8. A la solución anterior se le adicionó el sorbitol y se continuó con la agitación por 30 minutos.
9. Separadamente en otro vaso de precipitados de 25 mL, con la cantidad de agua destilada restante indicada de la formulación, se disolvió el imidazolidinil urea y se agitó con barra magnética.
10. Al paso anterior se le adicionó el espártame y el lauril sulfato de sodio y se continuó la agitación, manteniendo la temperatura a 25°C.
11. La mezcla anterior se adicionó al paso 7 y se continuó con la agitación hasta homogenizar.
12. Se adicionó al paso 10 el sabor fresa y se mezcló hasta homogenizar.
13. Se adicionó al paso anterior la trietanolamina.
14. Una vez que se obtuvo el gel, se suspendió la agitación.
15. Finalmente se envasó y etiquetó.

Controles que se les realizaron a los lotes anteriores, teniendo como referencia los límites establecidos para el control de calidad de los geles dentífricos. Tabla 12.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO			
		1070499	2070499	3070499	4070499
Apariencia	Composición semisólida translúcida.	✓	✓	✓	✓
Olor	Se percibe olor a fresa.	✓	✓	✓	✓
Sabor	Dulce con sabor a fresa.	✓	✓	✓	✓
Funcionalidad	Debe observarse coloración rosa sobre la superficie de los dientes.	✓	✓	✓	✓
Homogeneidad	No debe presentar grumos, formación de burbujas, precipitación y partículas extrañas.	✓	✓	✓	✓
Abrasión	No debe presentar marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.	✓	✓	✓	✓
Consistencia	25 – 65 mm	36.42	35.66	38.58	40.25
pH	4.5 – 10.0	7.8	7.14	7.56	7.57
	✓ Pasa la prueba	× No pasa la prueba			
Lotes aceptados:		SI	SI	NO	NO

Tabla 12 Resultados de las pruebas realizadas a los lotes fabricados para optimizar el tensoactivo.

Los siguientes lotes proponen formulaciones donde se analizan la variación del abrasivo y del tensoactivo. Tabla 13.

COMPONENTES	No. DE LOTE:					
	1140499	2140499	3140499	4140499	5140499	6140499
	%					
Carbopol 974P-NF	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
Sident 22S	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6	0.6
Sorbitol	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Lauril sulfato de sodio	0.2	0.4	0.6	0.2	0.4	0.6
Trietanolamina	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
Aspartame	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Imidazolidinil urea	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Fucsina básica	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Sabor fresa	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Agua	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100	cbp 100

Tabla 13. Muestra los lotes tomando en cuenta la variación de abrasivo y tensoactivo

Procedimiento:

1. Se preparó la solución de Fucsina Básica al 0.01%
  - 1.1. Se pesó con exactitud 1 g de Fucsina Básica.
  - 1.2. Se colocó en un vaso de precipitados de 50 mL y se agitó con barra magnética hasta su completa incorporación.
  - 1.3. Se transfirió a un matraz volumétrico de 100 mL y se adicionó agua hasta la marca del aforo
  - 1.4. La solución anterior se etiquetó como solución de Fucsina Básica a una concentración de 0.01 g/mL
2. Se prepararon lotes de 100 g

3. En un vaso de precipitados de 25 mL se mezcló el Sident 22S en 5 mL aproximadamente de agua destilada con barra magnética hasta su completa incorporación. Se mantuvo una temperatura de 25°C.
4. En otro vaso de precipitados de 50 mL se adicionó aproximadamente 5 mL de agua destilada, se dispersó el carbopol 974P-NF a una temperatura de 25°C, bajo rápida agitación con barra magnética.
5. Se mezcló por 20 minutos o hasta que se obtuvo una dispersión libre de grumos y se mantuvo la temperatura.
6. A la dispersión de carbopol 974P-NF se le adicionó la solución del Sident 22S del paso 3 y se continuó mezclando.
7. A la solución anterior se le adicionó 1 mL de la solución de Fucsina básica 0.01% (se midió con pipeta volumétrica), se continuó la agitación y se verificó la temperatura, la cual fue de aproximadamente 25°C.
8. A la solución anterior se le adicionó el sorbitol y se continuó con la agitación por 30 minutos.
9. Separadamente en otro vaso de precipitados de 25 mL, con la cantidad de agua destilada restante indicada de la formulación, se disolvió el Imidazolidinil urea y se agitó con barra magnética.
10. Al paso anterior se le adicionó el aspartame y el lauril sulfato de sodio y se continuó la agitación, manteniendo la temperatura a 25°C.
11. La mezcla anterior se adicionó al paso 7 y se continuó con la agitación hasta homogenizar.
12. Se adicionó al paso 10 el sabor fresa y se mezcló hasta homogenizar.
13. Se adicionó al paso anterior la trietanolamina.
14. Una vez que se obtuvo el gel, se suspendió la agitación.
15. Finalmente se envasó y etiquetó.

Controles que se les realizaron a los lotes anteriores, teniendo como referencia los límites establecidos para el control de calidad de los geles dentífricos. Tabla 14.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO						
		1140499	2140499	3140499	4140499	5140499	6140499	1160499
Apariencia	Composición semisólida translúcida.	✓	✓	✓	×	×	×	×
Olor	Se percibe olor a fresa.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sabor	Dulce con sabor a fresa.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×
Funcionalidad	Debe observarse coloración rosa sobre la superficie de los dientes.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Homogeneidad	No debe presentar grumos, formación de burbujas, precipitación y partículas extrañas.	✓	✓	✓	×	×	×	×
Abrasión	No debe presentar marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.	✓	✓	✓	×	×	×	×
Consistencia	25 – 65 mm	37.42	38.25	47.1	35.83	36.60	37.25	33.42
pH	4.5 – 10.0	7.42	7.22	7.39	7.79	7.58	7.86	7.28
✓ Pasa la prueba		× No pasa la prueba						
Lotes aceptados:		SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO

Tabla 14. Resultados de las pruebas realizadas a los lotes con variación de abrasivo y tensoactivo.

De acuerdo a los resultados mostrados en las tablas 10, 12 y 14; los lotes propuestos para el estudio de ciclaje se muestran en la tabla 15, para los cuales se prepararon lotes de 100 g cada uno, siguiendo el procedimiento que se muestra en la página 53 y 54.

LOTE	A	B	C	D
	2070499	3070499	1140499	3140499
COMPONENTES	%			
Carbopol 974P-NF	0.6	00.6	0.6	0.6
Sident 22S	0.4	0.4	0.2	0.2
Sorbitol	20.0	20.0	20.0	20.0
Lauril Sulfato de Sodio	0.4	0.3	0.2	0.6
Trietanolamina	0.67	0.67	0.67	0.67
Aspartame	0.5	0.5	0.5	0.5
Imidazolidinil urea	0.2	0.2	0.2	0.2
Fucsina Básica	0.02	0.02	0.02	0.02
Sabor fresa	2.0	2.0	2.0	2.0
Agua destilada	c.b.p 100	c.b.p 100	c b.p 100	c.b.p 100

Tabla 15 Muestra los lotes propuestos al estudio de ciclaje.

A los lotes propuestos en la tabla 15, se les realizó la prueba de contenido de principio activo, tal como se muestra en la tabla 16.

LOTE	PESO DE LA MUESTRA (g)	ABSORBANCIA	CONCENTRACIÓN [µg/mL]	% DE ACTIVO
A	0.7572	0.2382	1.6697	90.87
B	0.7550	0.2372	1.6621	90.71
C	0.7601	0.2393	1.6782	90.98
D	0.7456	0.2347	1.6429	90.80

Tabla 16. Resultados de la prueba de contenido de principio activo.



figura 8 muestra la longitud de onda a la cual absorbe la fucsina básica, después de realizarle un barrido desde 380 a 640 nm en el espectrofotómetro PERKIN-ELMER MBDA 2 UV/VIS.

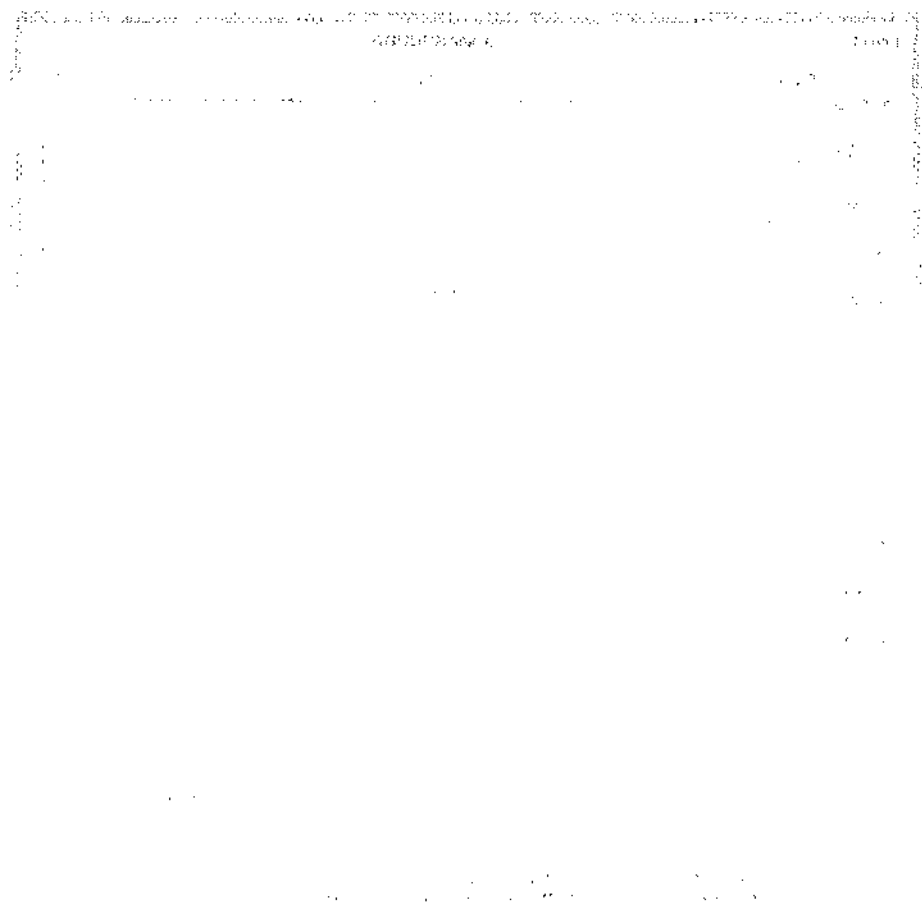


Figura 8. Muestra un segundo barrido de una solución de Fucsina Básica al 1 %.

Los resultados de la Linealidad de Sistema se muestran en la tabla 17, donde se empleo como solución de referencia a la materia prima de Fucsina Básica, ya que no se contó con un estándar.

SOLUCIÓN	No.DE REPETICIÓN	CONCENTRACIÓN ( $\mu\text{g/mL}$ )	Abs
SR30%	1	1.0	0.055
	2		0.065
	3		0.078
SR60%	1	2.0	0.109
	2		0.130
	3		0.156
SR100%	1	3.0	0.178
	2		0.207
	3		0.254
SR130%	1	4.0	0.234
	2		0.280
	3		0.348
SR160%	1	5.0	0.308
	2		0.373
	3		0.425

#### RESULTADO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CV	15.86	No cumple
R	0.95	No cumple
R <sup>2</sup>	0.91	No cumple

Tabla 17. Muestra el análisis estadístico obtenido de la linealidad del sistema

Los resultados de la Presión del Sistema se muestran en la tabla 18, donde se empleó como solución de referencia a la materia prima de Fucsina Básica, ya que no se contó con un estándar.

SOLUCIÓN	No. DE REPETICIÓN	CONCENTRACIÓN ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Abs
SR100%	1	3.0	0.178
	2		0.207
	3		0.254
	4		0.243
	5		0.244
	6		0.217

#### RESULTADO DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CV            12.82            No cumple

Tabla 18 Muestra el análisis estadístico obtenido de la presión del sistema

Los resultados del estudio de ciclaje 24 X 24 por tres ciclos de los lotes sometidos a condiciones drásticas de temperatura (4°C, 40°C), se muestran en la tabla 19.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	PRIMER CICLO				SEGUNDO CICLO				TERCER CICLO			
		No. de lote				No. de lote				No. de lote			
		A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Apariencia	Composición semisólida translúcida.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Olor	Se percibe olor a fresa.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sabor	Dulce con sabor a fresa.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Funcionalidad	Debe observarse coloración rosa sobre la superficie de los dientes.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Homogeneidad	No debe presentar grumos, formación de burbujas, precipitación y partículas extrañas.	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Abrasión	No debe presentar marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.	x	x	✓	✓	x	x	✓	✓	x	x	✓	✓
Consistencia	25 – 65 mm	35	35.12	39	37.12	31.25	34.87	39.87	38.75	38.75	32.5	30.62	31.62
pH	4.5 – 10.0	7.60	7.77	7.64	7.69	6.77	8.46	5.83	6.54	7.68	7.89	7.40	7.51
	✓ Si cumple	x No cumple											
		LOTES ACEPTADOS								NO	NO	SI	SI

Tabla 19. Muestra los resultados obtenidos del estudio de ciclaje 24 X 24.

A continuación se muestra la formulación propuesta para la producción de un gel dentífrico revelador de la placa dentobacteriana, el cual se realizó para un tamaño de lote de 250 g y se muestra en la tabla 20.

COMPONENTE	%	250 g
Carbopol 974P-NF	0.6	1.5
Sident 22S	0.2	0.5
Sorbitol	20.0	50.0
Lauril Sulfato de Sodio	0.2	0.5
Trietanolamina	0.67	1.67
Aspartame	0.5	1.25
Imidazolidinil urea	0.2	0.5
Fucsina Básica	0.02	0.05
Fresa	2.0	5.0
Agua destilada	c.b.p 100	189.025

Tabla 20. Muestra la formulación de un gel dentífrico para un tamaño de lote de 250 g

#### Procedimiento:

- 1 Preparar la solución de Fucsina Básica al 0.01%
  - 1.1 Pesar con exactitud 1 g de Fucsina Básica.
  - 1.2 Colocar en un vaso de precipitados de 50 mL y agitar con barra magnética hasta su completa incorporación.
  - 1.3 Transferir a un matraz volumétrico de 100 mL y adicionar agua hasta la marca del aforo

- 1.4 La solución anterior etiquetarla como solución de Fucsina Básica a una concentración de 0.01 g/mL.
2. En un vaso de precipitados de 100 mL mezclar el Sident 22S en 50 mL aproximadamente de agua destilada con barra magnética hasta su completa incorporación.
3. En un vaso de precipitados de 500 mL, adicionar aproximadamente 120 mL de agua destilada, dispersar el Carbopol 974P-NF y agitar a 80 rpm empleando un caframo equipado con una propela marina y manteniendo la temperatura a 25°C.
4. Mezclar por 20 minutos o hasta obtener una dispersión libre de grumos.
5. Adicionar la dispersión del Sident 22S del paso 2 a la solución del paso 3 y continuar con la agitación.
6. Adicionar a la mezcla anterior 2 mL de la solución de Fucsia básica 0.01 %, mezclar hasta homogenizar.
7. Adicionar el Sorbitol y mezclar por 30 minutos.
8. Mantener la temperatura a 25°C aproximadamente.
9. En otro vaso de precipitados de 50 mL adicionar el agua destilada restante indicada en la formulación y disolver el Imidazolidinil urea, empleando una barra magnética.
10. Al paso anterior adicionar el Aspartame y el Lauril sulfato de sodio y continuar agitando.
11. La mezcla anterior adicionarla a la solución del paso 6 y continuar agitando, manteniendo la temperatura a 25°C.
12. Adicionar el sabor fresa y mezclar.
13. Adicionar la trietanolamina y una vez que se obtiene el gel suspender la agitación.
14. Finalmente se envasa y etiqueta.

Finalmente se muestran los controles que se le realizaron al lote escalado a nivel laboratorio, teniendo como referencia los límites establecidos para el control de calidad de los geles dentíficos, tal como se muestra en la tabla 21.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADO
Apariencia	Composición semisólida translúcida.	✓
Olor	Se percibe olor a fresa.	✓
Sabor	Dulce con sabor a fresa.	✓
Funcionalidad	Debe observarse coloración rosa sobre la superficie de los dientes.	✓
Homogeneidad	No debe presentar grumos, formación de burbujas, precipitación y partículas extrañas.	✓
Abrasión	No debe presentar marcas o raspaduras sobre la superficie del cristal.	✓
Consistencia	25 – 65 mm	35.60
pH	4.5 – 10.0	7.54
Contenido de activo	%	90.81
✓ Pasa la prueba		× No pasa la prueba

Tabla 21. Muestra los resultados de las pruebas realizadas al lote escalado a nivel laboratorio.

## **VIII. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

El análisis de la Materia Prima, no se considera como un estudio de caracterización del activo, ya que éste nos indica que tan pura está la materia prima; sin embargo puede formar parte de éste y permite conocer de forma muy general sus pruebas fundamentales y funcionales. La Fucsina Básica principio activo del gel dentífrico, cumple con las pruebas farmacopeicas reportadas en la monografía de la USP XXIV, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.

Al llevar acabo los estudios de estabilidad, los resultados presentados en la tabla 5, muestran que la molécula de la Fucsina Básica es inestable bajo las condiciones de oxido-reducción y ácido-base, lo que indica tomar en cuenta factores que podrían acelerar su degradación; por lo que es conveniente evaluar si se presentan condiciones de oxido-reducción o ácido-base, durante el proceso de manufactura del gel.

En lo referente a la compatibilidad del principio activo con los posibles componentes de la formulación, se observa en los resultados presentados en la tabla 6, que con la mayoría de los excipientes existe compatibilidad con la Fucsina Básica. Lo que indica que los excipientes presentados son adecuados para ser empleados dentro de las posibles propuestas de formulación, sin embargo es necesario tomar en cuenta las características que le den al gel dentífrico cada excipiente y seleccionar los más adecuados a la formulación.

Dentro de la etapa de formulación, lo primero que se realizó fue un gel base; de acuerdo a lo que se muestra la tabla 7. Esto permitió evaluar el tipo de carbopol a emplear; el Carbopol 974P-NF fue el que presentó la mejor apariencia a gel translucido, libre de grumos y de aspecto homogéneo. A partir de este gel base, se realizó una optimización de la concentración del agente revelador (Fucsina Básica), la cual permitió encontrar la



cantidad mínima que reveló la placa dentobacteriana, tal como se muestra en la tabla 8; encontrándose que una concentración 0.02% de Fucsina Básica dentro de la formulación tiñe dicha placa.

Una vez que se obtuvieron los datos anteriores, se realizaron los lotes propuestos en la tabla 3, donde se observaron que los mayores problemas presentados durante la formulación fueron: la consistencia y el atrapamiento de aire. Con esto se propuso realizar diferentes formulaciones para evaluar los componentes que eran más críticos en la formulación; como el abrasivo y el agente espumante, variando las concentraciones de cada uno de ellos. En la tabla 9, se observó que el abrasivo a una concentración del 0.4% dentro de la formulación le dio una buena apariencia al gel, el cual se observó translucido, libre de grumos y con buena fluidez y al realizarle los controles de calidad, entraron en los límites establecidos, lo que no se presentó a concentraciones mayores en donde la prueba de abrasión no paso, estos resultados se muestran en la tabla 10.

En cuanto al agente espumante, se observó que a una concentración del 0.5%, se presentó un gel translucido sin atrapamiento de aire y con buena homogeneidad, tal como se muestra en la tabla 11 y que cumplió con las pruebas de control de calidad, representados en la tabla 12.

A partir de ello se realizaron lotes que permitieron evaluar tanto la concentración del abrasivo como la del agente espumante y se muestran en la tabla 13; en donde los lotes 1140499 y 3140499, presentaron una buena apariencia a gel translucido, libre de grumos y sin atrapamiento de aire; así mismo cumplen con las pruebas de control de calidad, reportados en la tabla 14.

Para llevar a cabo la cuantificación de la Fucsina Básica en el gel dentífrico, se propuso un método espectrofotométrico, debido a que la Fucsina Básica al hacerle un barrido

desde 380 a 640 nm presentó una absorción máxima a 542 nm, tal como se observa en la figura 8. Sin embargo el método analítico propuesto no se considera confiable ya que en los resultados de linealidad y precisión del sistema presentados en las tablas 17 y 18, se observó que el sistema para cuantificar el principio activo no es lineal y no es preciso, es decir que no es sensible para cuantificar el contenido de la fucsina básica en el gel dentífrico. Aquí cabe mencionar que no se llevo a cabo la linealidad y precisión del método, debido a que la fucsina básica presenta problemas de incorporación al aditivo en polvo a la base de gel; sin embargo se cuantificó la sustancia de interés en las cuatro formulaciones sometidas a ciclaje en donde la cantidad de fucsina básica presente es de aproximadamente el 90 % en cada formulación, esto nos da idea que la fucsina básica está presente dentro de la formulación en un porcentaje elevado, reportado con base al método analítico propuesto y que de acuerdo al coeficiente de variación tal alto que se obtuvo, permite ampliar los límites del contenido de fucsina básica desde 85-115%; estos resultados se muestran en la tabla 16.

*Para seleccionar la formulación más estable se propusieron 4 formulaciones, las cuales se sometieron a un estudio de ciclaje 24 X 24, los resultados se muestran en la tabla 19; de donde se obtuvieron 2 formulaciones, que al final del estudio cumplieron con las pruebas de control de calidad.*

Finalmente la formulación propuesta se presenta en la tabla 20, está fue seleccionada con base a sus características de estabilidad, estética y principalmente funcionalidad, así mismo se desglosa el procedimiento y parámetros a seguir para el proceso de manufactura de 250 g del gel dentífrico; ya que esta cantidad de gel fue la máxima realizada a nivel laboratorio. Así mismo se reporta en la tabla 21 las pruebas de control que se le realizaron y que indican que ha ese tamaño de lote el gel dentífrico cumple con lo que se especifica, siendo confiable para su uso.

## IX. CONCLUSIONES

- ✓ Se cumplió con los estudios de caracterización, estabilidad y compatibilidad de la Fucsina Básica.
- ✓ Se llegó a la formulación más estable que cumple con las pruebas de calidad de un dentífrico.
- ✓ Se realizó un escalamiento a nivel laboratorio para un tamaño de lote de 250 g.
- ✓ Se propuso un método de análisis espectrofotométrico para evaluar la concentración de la Fucsina Básica dentro de la formulación, sin embargo este método no fue específico para cuantificar la Fucsina Básica.

## X. SUGERENCIAS

- ✓ Al realizar la solución de Fucsina Básica, verificar la concentración real a la cual se empleara en la formulación.
- ✓ Proponer algún método alternativo para evaluar el contenido de Fucsina Básica en el gel dentífrico.
- ✓ Realizar un estudio estadístico que permita verificar que la formulación seleccionada es confiable.
- ✓ Llevar la formulación seleccionada a un escalamiento 1:4 (250 g – 1000 g) para observar como se sigue comportando y que ajustes se le debe hacer a la formulación del gel dentífrico.

## XI. REFERENCIAS

1. Egbert C. "Cosmética para farmacéuticos". España: Editorial Acribia, 1996: 65, 165-182.
2. Woodall I R, et al. "Tratado de higiene dental". Tomo I. España: Salvat editores, 1992: 257-260.
3. Katz S, et al. "Odontología preventiva en acción". 3 edición. México: Editorial medica panamericana, 1991: 81-84, 93-94, 109-110 y 146-149.
4. Riethe P. "Atlas de Profilaxis de la caries y tratamiento conservados". 2a edición. México: Salvat editores, 1994: 1-16.
5. Forrest J O. "Odontología preventiva". 2a edición. México: Editorial El manual moderno, 1983: 22-29.
6. Remington. "Farmacia". Volumen 2. 17 ed. Argentina: Editorial medica panamericana, 1987: 2629-2630.
7. Balsam M S, et al. "Cosmetics Science and Technology". 2a edición. USA: Wiley-Interscience, 1975: 423-425.
8. Wilkinson J B, Moore R J. "Cosmetología de Harry". Madrid: Editorial Díaz de Santos, S.A., 1990: 673-683.
9. Norma Oficial Mexicana NOM-K-539-S-1982. "Dentífrico". México: Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial. 1982: 2-4.
10. Ramírez T B. "Desarrollo de la formulación de un preparado dental semisólido revelador de la placa dentobacteriana". Tesis. México: UNAM, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, 1997: 23-24.
11. Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. 7ª Edición. Secretaría de Salud. 2000: 114.
12. Lachman L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy". 3 edición. U.S.A.: Lea & Febiger, 1986: 534, 548, 705-706, 681-707.

13. Osborne D W, Amann A H. "Topical Drug Delivery Formulations". Vol 42. U.S.A.: Marcel Dekker, inc., 1990: 381-387.
14. Lieberman H A, et al. "Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems". Vol. 2. USA: Marcel Dekker, inc., 1989: 495-508.
15. "Neutralizing Carbopol® and Permulen® Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems". CARBOPOL® HIGH PERFORMANCE POLYMERS FOR PERSONAL CARE. BFGoodrich Specialty Chemicals. 1995: 1-3.
16. Pader M. "Oral Higiene Products and Practice". Cosmetic Science and Technology series. Vol 6. New York: Marcel Dekker, Inc., 1988: 200-205.
17. Riethe P. "Atlas de profilaxis de la caries y tratamiento conservador". Barcelona: Salvat editores S.A., 1990:34.
18. Technical Bulletin Pigments. No. 9. "Synthetic Silicas in Toothpastes". México: Firm publication of Degussa AG. 1998: 2-10
19. Norma Oficial Mexicana NOM-K-541-1982. Dentífricos - "Determinación de pH". México: Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial. 1982: 2-4.
20. Norma Oficial Mexicana NOM-K-542-1982. Dentífricos - "Determinación de Consistencia". México: Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial. 1982: 1-2.
21. Norma Oficial Mexicana NOM-K-543-1982. Dentífricos - "Determinación de Abrasión". México: Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial. 1982: 1-2.
22. Norma Oficial Mexicana NOM-F-88-1964. "Método de prueba para la determinación de microorganismos". México: Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial. 1964: 1-3.
23. Román F D. "Innovación y desarrollo farmacéutico". México: Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C., 1990: 271-287.
24. Swarbrich J.; Boylan J. C. "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology". Vol. 14. USA; Marcel Dekker, Inc. 1996: 53.
25. The United States Pharmacopeia National Formulary. USP 24/NF 19. USA: United States Pharmacopoeial Convention, Inc. 1999. 2154-2155.