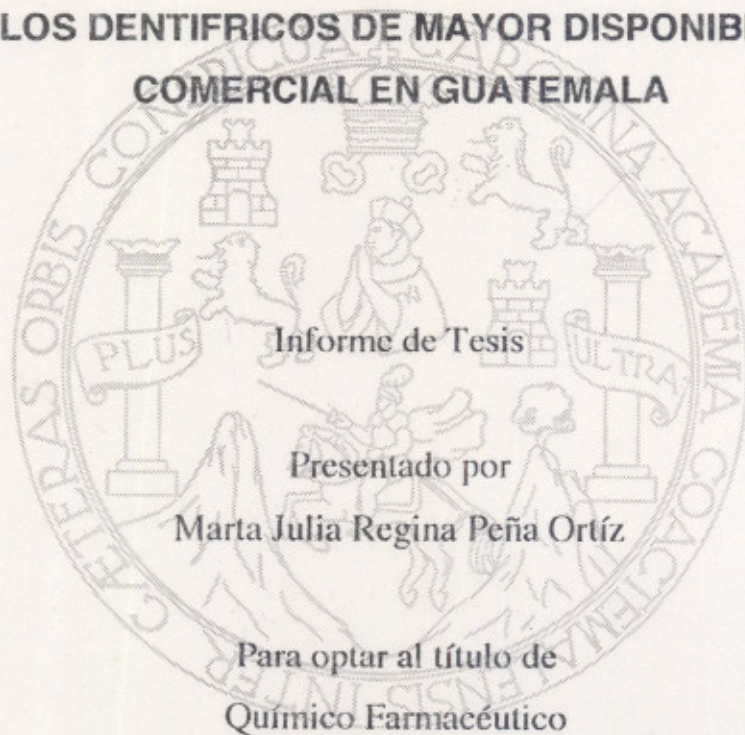


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**DETERMINACION POTENCIOMETRICA DE FLUOR SOLUBLE
TOTAL
EN LOS DENTIFRICOS DE MAYOR DISPONIBILIDAD
COMERCIAL EN GUATEMALA**



Informe de Tesis

Presentado por

Marta Julia Regina Peña Ortíz

Para optar al título de
Químico Farmacéutico

Guatemala, noviembre de 1994.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

DL
06
T(1732)

JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA :

DECANO : Jorge Rodolfo Pérez Folgar
SECRETARIO : Eleonora Gaitán Izaguirre
VOCAL 1o : Miguel Angel Herrera Gálvez
VOCAL 2o : Lic. Gerardo Leonel Arroyo Catalán
VOCAL 3o : Lic. Miguel Orlando Garza Sagastume
VOCAL 4o : Br. Jorge Luis Galindo Arévalo
VOCAL 5o : Br. Edgar Antonio García del Pozo.

DEDICATORIA

A Dios, nuestro padre el Creador.

A mis padres, por su apoyo permanente e incondicional.

A mis dos hijas, como ejemplo en la lucha de la vida.

A Paco, por ayudarme a no claudicar !

A mis amigos, tan queridos ...

AGRADECIMIENTOS

Al personal de Q.A. (laboratorio) de Abbott Laboratorios, S.A.

A Colgate Palmolive (C.A.), S.A., por auspiciar parte de este estudio.

Al personal de Analytical del Corporate Technology Center, Colgate Palmolive Company, Piscataway, N.J. por su asesoría técnica.

A mi asesora Lic. Judith Torres de Lammens y co-asesor, Lic. Jorge Matute, por su dedicación y esmero.

INDICE

	página
Indice de Tablas y gráficos	ii
1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes	4
3.1 Formulaciones dentífricas	4
3.2 Compuestos de flúor	8
Historia del flúor en los dentífricos	8
Aspectos fisico-químicos	12
Aspectos terapéuticos	18
3.3 Estabilidad y biodisponibilidad de flúor	30
3.4 Métodos de Análisis para flúor	33
3.5 Otros estudios relacionados, en Guatemala	40
4. Justificaciones	44
5. Objetivos	45
6. Hipótesis	46
7. Materiales y Métodos	47
7.1 Universo de trabajo.....	47
7.2 Medios	48
7.3 Procedimiento	49
7.4 Métodos Estadísticos	57
8. Resultados	63
9. Discusión.....	67
10. Conclusiones	71
11. Recomendaciones	72
12. Referencias bibliográficas	73
13. Anexos	76

INDICE DE TABLAS y GRAFICOS

TABLAS	página
1. Compatibilidad de fuentes de flúor con abrasivos ...	10
2. Mecanismos de formación de fluorohidroxiapatita .	21
3. Métodos oficiales USP para determinaciones de flúor en diversos tipos de muestra	36
4. Niveles de flúor según la norma guatemalteca	42
5. Distribución del mercado de los dentífricos en el país e ingredientes activos declarados en el empaque....	46
6. Lecturas en una curva de calibración (ejemplo)	55
7. Concentraciones promedio (medianas) de flúor solu- ble por dentífrico (n = 12)	62
8. Valores "p" obtenidos con la prueba del cuantil	63
9. Tabulación de Resultados de Análisis	64
GRAFICOS	
1. Gráfico No. 1 : Cegamiento de muestras y Análisis de referencia y validez	60
2. Gráfico No. 2 : Cajas de Tukey	66

1. RESUMEN

Los dentífricos más consumidos en Guatemala contienen flúor y su comercialización se basa en la prevención de la caries dental. Por esto, es necesario asegurar que los niveles de flúor en estos productos sean adecuados para brindar dicha protección. Los dentífricos son formas farmacéutico-cosméticas constituidas por sistemas complejos de sustancias activas e inertes que interactúan dentro de la fórmula, y dificultan el aislamiento y medición de los mismos, particularmente el flúor.

En el presente estudio se analizó una muestra estadísticamente representativa de las seis marcas dentífricas mayoritarias en el comercio local, cada una con diferente composición, para determinar si cumplen con los niveles de flúor establecidos por la norma COGUANOR NGO 30 019, ESPECIFICACIONES DE PASTAS DENTALES CON FLUOR Y SIN FLUOR. El valor profiláctico anticaries recomendado por dicha norma es de aproximadamente 1000 ppm de flúor, lo que coincide con la recomendación de la Asociación Dental Americana -A.D.A.-.

Los niveles de flúor detectados en todas las marcas evaluadas cumplen con la norma guatemalteca, ya que estadísticamente todas contienen el mínimo de flúor allí requerido. El método de análisis utilizado (Método Potenciométrico para Flúor Soluble Total), es un método que se basa en el empleo de un electrodo selectivo para iones fluoruro y iones complejos de flúor soluble. Es un método más sencillo y económico que otros anteriormente usados y mostró ser efectivo para la medición del flúor soluble de los dentífricos ensayados. Sin embargo, dada la diversidad de fórmulas y principios activos que éstos presentan, se puede considerar el empleo del método potenciométrico para determinación de flúor total, el que puede brindar resultados fácilmente comparables, puesto que mide el flúor en cualquiera de sus estados.

2. INTRODUCCION

Está demostrado que un nivel apropiado de flúor en los dentífricos y el uso cotidiano -al menos tres veces al día- mediante una limpieza adecuada de los dientes previene más del 50 % de la caries dental en adultos y niños (1). De los dentífricos disponibles en el país, la gran mayoría contienen flúor y por consiguiente su comercialización se basa en la prevención de caries. Con relación a esto, es obligación del fabricante asegurar que los niveles de flúor sean los adecuados para brindar dicha protección, y obligación del gobierno velar por que esto se cumpla.

Sin embargo, este "nivel apropiado" de flúor en los dentífricos es un factor que depende de múltiples variantes, algunas ajenas a las buenas intenciones del fabricante o de la institución que comprueba dicho nivel. Entre ellas se puede mencionar: a) la formulación del dentífrico, que pudiera contener algún producto que interfiera con la actividad del flúor en la superficie dentaria; b) otro puede ser el proceso de manufactura, que aunque cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura oficiales en Guatemala, puede alterar la concentración inicial de flúor que incluyó a la fórmula, tanto por no utilizar el equipo adecuado, como por tratarse de un proceso no bien estandarizado que provoque variaciones intrínsecas que permitan en un momento dado, alejarse del límite permisible de la norma oficial; c) otro factor importante es la variación o error del método con que se comprueba el contenido de flúor en el producto, factor que se tratará de evaluar en este trabajo en forma completa; y d) finalmente es importante considerar la estabilidad misma del flúor, independientemente de la sal con que esté formulado, ya que un dentífrico puede contener inicialmente una cantidad adecuada de flúor, y durante su vida útil, el mismo podría degradarse hasta quedar fuera de los límites, debido a problemas de formulación, o bien, de estabilidad de las sales que se emplean.

El presente estudio genera datos actuales y precisos de los niveles de flúor soluble de una muestra estadísticamente representativa de los dentífricos de mayor comercialización en el mercado Guatemalteco; así como también proveer una técnica eficiente y detallada para el análisis del flúor soluble, que sirva como referencia o consulta en los sistemas de control de calidad de fabricantes y laboratorio oficial de control (Laboratorio unificado de control de alimentos y medicamentos -LUCAM-). Adicionalmente se desea brindar información para alguna futura revisión de la Norma Nacional NGO 30 019 (2) "Especificaciones de pastas dentales", así como para la Norma actualmente propuesta NGO 30 020 h3:92, "Método para la cuantificación de flúor en pastas dentales" (3); todo esto con el objeto de coadyuvar para que la población guatemalteca disponga de dentífricos que cuenten con los niveles de flúor soluble adecuados, lo cual se traduce en una prevención más efectiva de la caries dental.

3. ANTECEDENTES.

3.1 LAS FORMULACIONES DENTIFRICAS

Los dentífricos son sustancias usadas con un cepillo dental para propósitos de limpieza de las superficies accesibles de los dientes (4). Son formas farmacéutico-cosméticas muy complejas, que comúnmente se presentan como pastas o cremas dentales, también pueden presentarse como geles, o como sólidos (polvos o barras) (4). Generalmente, el dentífrico semi-sólido (pasta o gel) se compone de los siguientes elementos -mencionados en orden decreciente de su proporción en la fórmula-:

- a. sistema abrasivo
- b. agua purificada
- c. agente humectante
- d. sistema suspensor (agente viscosante o gelificante)
- e. sistema detergente (agente surfactante o tensioactivo)
- f. sistema saborizante (incluyendo el agente edulcorante)
- g. sistema cosmético (colorantes, abrillantadores, etc.)
- h. sistema terapéutico -compuestos de flúor (anticaries), u otros agentes germicidas, removedores de placa bacteriana, blanqueadores de manchas dentales, etc.-.
- i. sistema preservante (agentes protectores del producto ante la contaminación microbiológica).

Estos tres últimos, pueden o no estar presentes en el producto, ya que existen dentífricos que solamente ejercen una función higiénica para la limpieza bucal, sin tener un beneficio terapéutico directo. Así como también hay fórmulas y procesos de manufactura que permiten que

un producto no requiera del uso de preservantes para evitar contaminación microbiológica durante su vida útil.

Los abrasivos son materiales de limpieza; sólidos que remueven por acción física los restos de alimentos de las superficies de los dientes, puliéndolas al mismo tiempo. Generalmente se constituyen de sales inorgánicas relativamente insolubles y químicamente inertes, por lo que se consideran no tóxicos. Dentro de los compuestos usados en el sistema abrasivo, se puede encontrar el carbonato de calcio, los fosfatos de calcio, sulfato de calcio, metafosfato de sodio insoluble, hidróxido de aluminio, carbonatos y fosfatos de magnesio, bicarbonato de sodio y cloruro de sodio.

Generalmente, los dentífricos comerciales en polvo son más abrasivos que las pastas. Sin embargo, se observa que las personas varían marcadamente en la necesidad de diferentes calidades de abrasivo en su dentífrico (4). Algunos individuos que requieren solamente un leve grado de abrasividad para evitar manchas en los dientes, encuentran que el uso de una mezcla de bicarbonato de sodio y sal fina es satisfactorio. Otros podrán requerir de una sustancia más abrasiva, pero la Asociación Dental Americana -A.D.A.- establece que no hay razón válida para el uso de un dentífrico con la abrasividad necesaria para prevenir acumulaciones residuales en la dentadura (4).

Los agentes humectantes que se incorporan a los dentífricos, además de facilitar la mezcla e incorporación de los sólidos y los líquidos en la manufactura de los dentífricos, previenen la pérdida de agua en el producto, que llevaría al secamiento y endurecimiento del mismo, al ser expuesto al aire. Los de mayor uso son el sorbitol, glicerol y propilenglicol (5).

La función del agente detergente o tensio-activo es la de mejorar el contacto del dentífrico y los abrasivos con la superficie del diente;

además ayuda a la limpieza oral, por acción detergente, es decir, que "afloja" o desprende la suciedad adherida a las superficies, principalmente donde el cepillo no alcanza a llegar.

El sistema suspensor está compuesto por sustancias como derivados de la celulosa ó extractos de algas marinas, que confieren viscosidad y cuerpo al producto, brindándole así la consistencia necesaria para su uso y aplicación.

El sistema saborizante incluye los aceites aromáticos y edulcorantes (como la sacarina) que se agregan para hacer su sabor más agradable, principalmente cuando el dentífrico contiene sustancias terapéuticas con sabor desagradable o muy astringente.

Aún cuando el propósito principal de un dentífrico es ayudar al cepillo en la limpieza de los dientes, existe un esfuerzo continuo para obtener beneficios dentales adicionales de los dentífricos mediante la inclusión de agentes designados para poseer una acción biológica o terapéutica específica (4). Hasta ahora, los únicos dentífricos con una acción terapéutica comprobable sobre la superficie de los dientes son los dentífricos fluorados (5). En estos se considera esencial la presencia del flúor en una forma activa y aprovechable, para inhibir la iniciación y desarrollo de la caries dental, y posiblemente también la formación de placa dental bacteriana.

La investigación actual en los dentífricos fluorados está dirigida a hacerlos más efectivos dentro de los límites seguros de su contenido de flúor.(6) Recientemente se han empezado a comercializar dentífricos de hasta 2500 ppm en Europa, sin embargo se ha observado mundialmente que la mayor dsiminución en la prevalencia de caries que se experimenta con dentífricos que continenen 1500 ppm de flúor o menos.(6)

No existe evidencia real de que los dentífricos fluorados han perdido valor como una herramienta anticaries; por el contrario, hay razones para creer que la tendencia es mantener un nivel determinado de fluoruro en la cavidad oral por el mayor tiempo posible; los dentífricos son un mecanismo ideal para cumplir con esto.(6)

La Administración de Drogas y Alimentos -FDA- en E.U.A. ha emitido regulaciones para dentífricos fluorados, seguros y efectivos (ver Anexo 1). Con el propósito de asegurar que las fórmulas se traduzcan en productos efectivos e inocuos, establece lineamientos y determina cuales son fuentes de flúor aprobadas para dentífricos. Estos lineamientos se conocen como "Perfiles de Prueba de Laboratorio" (ver tablas en Anexos 2 y 3); reconocen la posible interacción del abrasivo y la fuente de flúor, al mismo tiempo que enfatizan la importancia de la disponibilidad del flúor.(6)

La Asociación Dental Americana -A.D.A.- ha reconocido dos pastas con actividad anti-sarro, para ayudar a reducir la formación de sarro por encima de la encía, pero sin reconocer un efecto terapéutico sobre la enfermedad periodontal (5).

Existen también en el mercado dentífricos desensibilizantes, para la higiene oral con alivio del dolor e incomodidad de la sensibilización dentinal. Su ingrediente activo es el cloruro de estroncio hexahidratado (5).

En los últimos años, Colgate Palmolive Co. desarrolló un dentífrico con propiedades anti-gingivitis, en su formulación incluye un producto germicida 2,4,4'-tricloro-2' hidroxidifenil éter (Irgacare[®] DP-300) que previene la gingivitis y disminuye el sangrado de las encías. En Guatemala, este producto se comercializa bajo la marca Colgate Fórmula Protección de Encías.

3.2 LOS COMPUESTOS DE FLUOR (NaF , $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ - ó MFP-, & SnF_2)

3.2.1 HISTORIA DE LAS SALES DE FLUOR EN LOS DENTRIFRICOS

Los primeros estudios sobre este elemento datan de 1700; su presencia en dientes de elefantes fósiles fué demostrada en 1803; fue aislado por primera vez en 1886; en 1899 Ilempe & Scheffler descubrieron que había mayor porcentaje de flúor en el esmalte de los dientes resistentes a la caries que en los susceptibles a ella (5); desde 1916 hasta 1925 se observó que los habitantes procedentes de Nápoles y Colorado Spring que presentaban fluorosis dental, al mismo tiempo eran más resistentes a la caries; pero el estudio más profundo inicia en 1930, cuando iniciaron investigaciones específicas (7). En 1931 Smith y col., demostraron que el flúor era el factor causal de la hasta entonces llamada "fluorosis dental" (8).

A los diez años de haber conocido la relación flúor-caries en cuanto a sus efectos de reducción de esta afección, Dean y col., en 1938 puntualizaron la menor prevalencia de caries en las zonas con mayor proporción de 1 a 1.2 ppm de flúor (8).

Durante muchos años se usaron para la higiene oral, materiales que posteriormente fueron hallados perniciosos para la salud, incluyendo minerales excesivamente abrasivos (sal), minerales de plomo, ácidos sulfúrico y acético. A medida que la necesidad de dentífricos más eficaces y seguros se hizo mayor, más manifiesta fue la necesidad de desarrollar distintos programas de investigación que dieron por resultado los dentífricos actuales y la creación de una industria muy importante. Hasta hace 30 ó 35 años, los dentífricos podían ser considerados como preparaciones auxiliares del cepillo de dientes para la limpieza de la dentadura; en la actualidad,

además de esta función, son utilizados como vehículos para agentes terapéuticos, principalmente el flúor (1).

Una vez establecida la exacta proporción de flúor necesaria para obtener efecto cariostático, sin producir fluorosis, se comenzó a promocionar el agregado de flúor al agua de consumo hasta obtener el nivel óptimo, surgió entonces el procedimiento de salubridad conocido como "fluoración" (8).

Los fluorofosfatos, descubiertos en Alemania alrededor de 1920, fueron seleccionados para su estudio y posible comercialización por la Cía. Ozark Chemical en Tulsa, Oklahoma, en los años 40. En 1950, el monofluorofosfato de sodio -MFP- fué reportado como un compuesto que posee actividad anticaries, y al mismo tiempo mostró ser de baja toxicidad (un tercio menor que la presentada por el NaF). En ese tiempo, más que hoy, la gente le temía al flúor y su concepto de él era el de un veneno para insectos y ratas, y algo de lo que debía tenerse mucho cuidado en su manejo (8). Estas características, más la relativa alta solubilidad de la sal de calcio llevó a la adopción mundial del MFP como un aditivo para dentífricos, y la posibilidad de uso de esta sustancia en la prevención de la osteoporosis (9).

En 1960 el primer dentífrico con fluoruro estanoso fué aprobado por el Consejo de la A.D.A. como resultado de estudios controlados, en el cual se comprobó su utilidad como un agente anticaries. Desde entonces, hasta la actualidad, un número de fabricantes ha comercializado dentífricos fluorados y muchos de ellos han sido avalados por el Consejo de la A.D.A. (4).

OPTIMIZACION DEL EFECTO DE FLUOR - -

Está establecido que los estudios clínicos son inadecuados para usarlos como base para la optimización de la fórmula para un dentífrico; ya que dichos estudios son muy variables, imprecisos, y altamente costosos para optimización rutinaria de una formulación. Hoy día se acepta que la numerosa cantidad de estudios clínicos realizados en dentífricos fluorados demuestra suficientemente la eficacia de los mismos, pero deberá aplicarse una metodología más precisa y afinada para encontrar el máximo beneficio.(6)

TABLA No. 1

COMPATIBILIDAD DE FUENTES DE FLUOR CON ABRASIVOS ^a	
FUENTE DE FLUOR	ABRASIVOS COMPATIBLES
fluoruro de sodio	pirofosfato de calcio sílica hidratada metafosfato de sodio insoluble polímeros orgánicos
monofluorofosfato de sodio	todos los de arriba, más: alúmina trihidratada fosfato dicálcico dihidratado fosfato dicálcico anhidro carbonato de calcio
fluoruro estanoso	pirofosfato de calcio sílica hidratada metafosfato de sodio insoluble polímeros orgánicos

^a La compatibilidad en una dimensión cualitativa. (6)

La optimización de una fórmula dentífrica para hacer el flúor más efectivo es aún un asunto dejado en manos de los formuladores, quienes siguen investigando medios de mejorar el efecto del flúor: incrementando el tiempo de residencia en la

cavidad oral, asegurando que los excipientes (diferentes al sistema abrasivo) no interfieran con la acción del fluoruro, investigando en el efecto del incremento en niveles de flúor, y buscando agentes que puedan coactuar con el fluoruro para maximizar su actividad (sinergistas). (6)

De lo anterior, es importante considerar la compatibilidad del sistema abrasivo con la especie de flúor que está formulada en el mismo producto; para eso puede consultarse la tabla No. 1 (ver pág. 10). Sin embargo, aunque la bibliografía reporta incompatibilidad del NaF con abrasivos de calcio, existen estudios recientes donde se demuestra la eficiencia de dicha interacción para beneficio de la remineralización y re-depositamiento de calcio en el esmalte dentario.(10, 11, 12)

La selección del nivel de flúor en 1000 ppm para dentífricos se ha hecho con base en consideraciones de seguridad, más que por su eficacia. Los datos obtenidos en estudios que han comparado varios niveles de flúor ante su eficacia, solamente sugieren que los dentífricos con un rango de 250 - 2500 ppm flúor muestran una relación inversa entre el incremento de caries y el contenido de flúor (6). Los niveles mínimos recomendados por la norma, iguales a los recomendados por la A.D.A., se basan principalmente en los diversos estudios clínicos existentes sobre eficacia anticaries de diversas formulaciones dentífricas sometidas a aprobación en múltiples ocasiones. Esta experiencia ha permitido adoptar un nivel recomendado de flúor "formulable" en los dentífricos, este nivel oscila alrededor de **1,000 ppm de flúor**. Sin embargo, existen estudios que han demostrado la eficacia superior de niveles más altos, tales como 1500 ppm; aunque la recomendación óptima

depende del contenido de flúor (natural o adicionado) en el agua potable de una región dada. Sin embargo, niveles mayores a 2500 ppm en productos fluorados de aplicación tópica, podrían considerarse ya peligrosos por una potencial fluorosis sistémica (ver sección 3.2.3).

3.2.2 ASPECTOS FISICO-QUIMICOS DEL FLUOR:

El flúor es un elemento que en forma pura es un gas de color verde amarillento, y tiene la característica de combinarse con todos los elementos naturales, excepto con el oxígeno y el platino (7). Su peso atómico es 18.9984, y no ocurre como flúor molecular (F_2) en la naturaleza. (13)

Debido a su fuerte electronegatividad y gran poder de reacción química, el flúor no se encuentra nunca libre en la naturaleza. Su fuente principal es el espatoflúor o calcita (CaF_2), aunque existen también otros compuestos que pueden proveerlo.

El flúor es un elemento muy difundido en la naturaleza, y compone un 0.065 % del peso de la corteza terrestre, siendo el décimo tercer elemento en el orden de abundancia natural. Este halógeno es un componente normal e indispensable de la fisiología humana; y si bien no es un alimento, pero sí un elemento "traza" (oligoelemento) indispensable y su falta absoluta es perniciosa para la salud (8).

El flúor posee varias propiedades únicas que han causado que se le llame el "super halógeno". Es el elemento más electronegativo y es mucho más reactivo que los más electronegativos que le siguen: oxígeno y cloro. Reacciona con casi todos los elementos de la tabla periódica, incluyendo los

del grupo VIII, llamados gases inertes hasta que en 1962 se demostró que pueden reaccionar con él. Otra propiedad de este elemento consiste en que es el anión más pequeño que existe, y posee una polarizabilidad mínima. Esto causa que presente altos números de coordinación, diferentes estructuras cristalinas y mayores energías de enlace que otros haluros; esto hace a los compuestos de flúor extremadamente reactivos (F_2 , HF), o muy estables. Estas propiedades indudablemente dificultan su análisis (9).

3.2.2.1 FLUORURO DE SODIO

Sinónimos comerciales: Chemifluor, Duraphat, Fluoros, Luride-SF, Viliaumite, Florocid, Flura-Drops, Karidium, Lemoflur, Osalin, Ossin. Osteofluor, Zymafluor (13). Su peso molecular es de 42.0 g/mol, presentando una proporción de 45.24 % F y 54.75 % Na. Se prepara mediante la fusión de criolita con hidruro de sodio; o por el agregado de cantidades equivalentes de éste último o de carbonato de sodio a una solución de ácido fluorhídrico al 40 % (la precipitación es instantánea y el tamaño de los cristales depende del pH, pero demasiado ácido fluorhídrico produce el bifloruro de sodio, $NaHF_2$) (13). Existen grados técnicos de fluoruro de sodio al 90 % y 95 % de NaF, liviano (37 pulg.³ /lb) y denso (23 pulg.³ /lb), y al 98 %. Las impurezas son principalmente fluosilicatos de sodio y aluminio. Se presenta en forma de cristales cúbicos o tetragonales, con una densidad de 2.78; funden a 993 °C y tienen un pto. de ebullición de 1074 °C. Es una sustancia catalogada como venenosa. Su solubilidad en agua es de 4.0

g en 100 mL (a 15°C); 4.3 g en 100 mL (a 25°C) y 5 g en 100 mL (a 100°C). Es insoluble en alcohol. Sus soluciones acuosas tienen una reacción alcalina debida a una hidrólisis parcial. Una solución fresca presenta un pH de 7.4. Las soluciones acuosas corroen el vidrio corriente, pero los cristales o el polvo pueden ser guardados en envases de vidrio (13).

Otros usos: Como insecticida, principalmente para cucarachas y hormigas; como constituyente en esmaltes vítreos y mezclas de vidrio; como agente desgasificante del acero; en electrolitos; en composiciones de sales para tratamientos de calor; en la fluorinación de agua potable; como desinfectante en aparatos de destilerías; como preservante de madera, pastas y mucílagos; en la manufactura de papel revestido; vidrio esmerilado; en la remoción de HF en los gases de combustión para reducir la contaminación.

3.2.2.2 MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO (MFP) - $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$ -

HO El ácido monofluorofosfórico (precursor) se
HO — P = O prepara generalmente por un método que rinde
F el ácido difluorofosfórico en cantidades equimolares, que después se separa por destilación; el ácido monofluorofosfórico no es volátil. Una mezcla equilibrada de los ácidos ortofosfórico y difluorofosfórico permanece en el MFP después de la destilación, de tal forma que el ácido monofluorofosfórico nunca es obtenido en forma pura (9). Aún bajo las mejores condiciones de operación comercial de síntesis,

la reacción nunca rinde el 100 % como $\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$. Las materias primas no son completamente libres de impurezas, y siempre contienen algunos compuestos gaseosos de flúor. La Farmacopea de los Estados Unidos -USP-, requiere que el MFP de grado medicamentoso tenga un mínimo de 12.1 % de F presente en el ión complejo, y no más de 1.2 % de flúor libre (i.e., presente pero no en el grupo PO_3F^-). Este 12.1 % de F en el PO_3F^- se calcula que al 91.7 % de pureza, el contenido teórico de F en el MFP es de 13.2 %. El balance de F se considera que está como NaF (9).

Si se compara la solubilidad del MFP vrs el NaF, en cuanto a la cantidad de flúor que brindan en solución, se puede decir que si se encuentra como ión complejo MFP, puede estar en solución tres veces más de este elemento activo, que si está como NaF. Esto debido a que una solución saturada de NaF es solamente 4% de concentración, mientras que el MFP estará en una concentración hasta diez veces mayor para alcanzar la saturación (14).

De mayor importancia en relación a sus aplicaciones en los dentífricos, es la solubilidad del flúor en presencia de iones calcio. Muy poco fluoruro permanece soluble en un dentífrico que contiene calcio soluble (solamente 8 ppm de F^- , en una solución saturada de CaF_2), si este fluoruro se incorpora como un simple compuesto binario (i.e. NaF). Por otro lado, si el flúor se encuentra en el complejo fluorofosfato, puede tenerse setenta veces más flúor en solución, que si se incorpora como fluoruro simple en una mezcla que contine calcio soluble (9). Esta compatibilidad

con el calcio es de importancia en formulaciones dentífricas donde también existe la sal de calcio; el flúor no será vulnerable a la "ligación". Un estudio reciente indica que la presencia de calcio soluble mejora la absorción de F en el esmalte dañado por ácidos, expuesto a preparaciones con MFP (9).

Las soluciones acuosas de MFP a bajas concentraciones parecen ser estables indefinidamente. Sin la presencia de otras sustancias, la solución será neutra o ligeramente básica. Si es agregado un ácido fuerte, o en la presencia de iones metálicos (que provocan fluoruros muy poco solubles), el ión PO_3F^- será lentamente convertido a ortofosfato y fluoruro por reacción con el agua (9).

El MFP comercial siempre tiene algunas decenas de % del flúor como NaF. Y aún cuando se obtiene la sal libre de iones fluoruro, no se elimina la posibilidad de que en alguna medida, ocurra hidrólisis del ión PO_3F^- en el contacto con enzimas u otras sustancias en la saliva (9).

Desde los primeros estudios de hidrólisis del MFP, se indicó que esta ocurre fuertemente en ambos medios, ácidos y soluciones alcalinas; sin embargo, las soluciones de MFP a un pH de 4 a 8 son estables (9).

3.2.2.3 FLUORURO ESTANOSO (SnF_2)

Sinónimo de Fluoristan. Su molécula tiene un peso molecular de 156.7 g/mol; conteniendo 24.25 % de Flúor y 75.75 % de Estaño. Se presenta como cristales laminares monoclinicos, cuyo punto de fusión es 213 °C, con una densidad de 4.57. Tiene una solubilidad en agua de

aproximadamente hasta el 30 %. Es susceptible a la oxidación en la exposición al aire, formando el oxifloruro SnOF_2 (13).

A 25 °C la solubilidad en agua es tal que da una concentración de 41.5 %. Al solubilizarse en agua brinda una solución ácida: pH 3.5, en una solución fresca al 0.1 %; 3.0, en una al 1.0 %; y 2.5, en una al 5.0 %. Las soluciones acuosas son claras inicialmente, pero se tornan turbias con el reposo, debido a la hidrólisis y/o la oxidación mencionada.(6)

3.2.2.4 OTROS

El flúor fosfato acidulado -FFA- presenta algunas ventajas ante el fluoruro de sodio, por el agregado de ácido ortofosfórico. Este último, al bajar el pH facilita la reacción flúor-hidroxiapatita y el fósforo limita la excesiva acción del mismo. Sin embargo su uso no se ha difundido grandemente en los preparados dentífricos ni preventivos de la caries.

También puede mencionarse a los aminofluoruros, los únicos compuestos orgánicos en este uso; su aplicación es en forma de dentífrico y han resultado altamente efectivos. Lamentablemente, tanto en este caso como en el de otros dentífricos fluorados, la efectividad está supeditada exclusivamente a la constancia del paciente.

También se ha demostrado que la actividad de los amino fluoruros se inicia a los nueve segundos (durante un buen cepillado), mientras que en otros dentífricos ocurre a los tres minutos. (8)

3.2.3 ASPECTOS TERAPEUTICOS DE LOS COMPUESTOS DE FLUOR

- FISILOGIA :

La caries es causada por la presencia de la placa dental bacteriana que metaboliza azúcares de la dieta, produce ácidos que atacan al fosfato de calcio mineral que compone al diente. En el estado temprano del proceso de la caries, ocurre una depleción de elementos esenciales en la integridad del esmalte, así como una remoción preferencial de calcio. La superficie del esmalte se ve alterada, y comienza a desprender minerales desde la superficie, y llega hasta las capas más inferiores. Eventualmente se establece una superficie aparentemente intacta, pero porosa en el área de la desmineralización activa, que ha sido llamada "lesión de mancha blanca". Al continuar la desmineralización de la lesión llega a ser una cavidad totalmente evidente. (6)

Se dice que el flúor es un "buscador" del tejido duro por encontrarse en mayor proporción (95% del flúor incorporado en el organismo) en huesos y dientes, debido a su afinidad con los minerales que los componen (8). Generalmente el tejido óseo contiene 550 ppm de este ión; puede ser más, si la disponibilidad del elemento es mayor. En el esqueleto la mayor concentración de flúor se encuentra en el periostio de los huesos; en el esmalte dentario, donde la mayor proporción está en la superficie, la cantidad incorporada puede presentar grandes variaciones, de acuerdo con la mayor o menor disponibilidad del ión flúor. Así, se ha encontrado que en regiones con baja cantidad de flúor, la superficie adamantina contiene aproximadamente 100 - 200 ppm, aumentando

progresivamente de acuerdo con la disponibilidad, hasta llegar a 1,000 ppm, que es la concentración mínima necesaria para una efectiva acción cario-preventiva (8).

El flúor también se encuentra en los fluidos corporales, donde existe en una proporción de 0.02 ppm en la sangre; 0.02 ppm en leche; 0.01-0.05 ppm en saliva; y algunas trazas en la glándula tiroides y cantidades variables en tejidos renales (7).

Más del 95 % de la absorción por ingesta del flúor ocurre en el estómago y porción superior del intestino delgado. Este proceso es influido por el pH del medio y así, si éste es menor de 3, la mayor cantidad de flúor está en forma de HF cuyas moléculas se difunden más rápidamente; de allí que su absorción se lleve a cabo mayormente en el estómago (7). La absorción del flúor es un proceso esencialmente pasivo -por difusión-, sin la participación de ningún mecanismo activo de transporte (8).

Después de su absorción el flúor se distribuye en los líquidos extracelulares, siendo metabolizado en el organismo en dos formas: primero, se produce el depósito principalmente en el tejido óseo y dentario; luego se produce la excreción por vía renal. En la primera etapa, la cantidad retenida es influida en primer lugar por la edad y en segundo, por la ingesta previa, ya que cuando menor sea la demanda existente, mayor será la eliminación (7).

Otro factor que hace variar la absorción del flúor, es la presencia de compuestos de calcio, cuya menor solubilidad al combinarse con el flúor iónico formando CaF_2 , disminuye sensiblemente la presencia de iones flúor libres. Los iones inorgánicos presentes en agua y en alimentos pueden dificultar

la absorción del fluoruro; efecto poco importante en este caso, desde el punto de vista de la acción cario-profiláctica (8).

El fluoruro se excreta en la orina, la piel descamada, el sudor y las heces. El proceso es muy rápido y a la hora de haber ingerido flúor, la orina ya puede contenerlo en cantidades apreciables. Además está comprobado que la velocidad de eliminación de este ión está relacionada con el pH urinario, ya que si este es ácido, la eliminación es más lenta que si es alcalina (7). Puede ocurrir también que las variaciones en el contenido de flúor en la orina no se deban a una excesiva ingesta, sino por el contrario, a una falta, pues como el flúor no está unido en forma permanente al hueso, cuando la ingesta disminuye, el flúor es movilizado de los tejidos duros y el nivel urinario permanece alto. Aproximadamente el 10 % de la excreción diaria del fluoruro se realiza por las heces, y parte de este está constituido por flúor insoluble e inabsorbido (8).

La dosis letal media (LD₅₀) del fluoruro de sodio, oralmente en ratas es de 0.18 g/Kg. En humanos, existen síntomas severos de toxicidad por la ingestión de menos de un gramo; muerte de 5 a 10 g. Síntomas subletales: náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estupor, debilidad. Síntomas letales: debilidad muscular, temblores, convulsiones, colapso, disnea, fallo respiratorio y cardíaco, muerte (13).

Indudablemente, la característica más importante que llevó al interés inicial en el MFP como un recurso de flúor en preparaciones dentífricas, es su baja toxicidad aguda, ya que en esta molécula el flúor se encuentra en forma de ión complejo (9). Los efectos tóxicos del MFP son atribuibles al ión fluoruro liberado por la hidrólisis in vivo del compuesto original; el ión

MFP parece no jugar ningún papel en este aspecto. La toxicidad aguda del MFP es en alguna medida menor que la del NaF, debido a su menor disponibilidad (a corto plazo) de F^- en el MFP. En el largo plazo, el MFP produce virtualmente los mismos efectos del cuadro renal y la acumulación esquelética del F^- , que produce el NaF.(14)

El esmalte dentario es el tejido más duro del organismo, y se constituye de 96 % materia mineral (hidroxiapatita, en su mayor parte) y 4 % de materia orgánica y agua.(6)

El patrón del flúor para disminuir el índice de desmineralización del esmalte -hidroxiapatita- está bien establecido. La forma de evaluar la habilidad de una fórmula dentífrica para retardar la disolución del esmalte asociada a la acidificación, se basa en la medición de la disminución del calcio y de los fosfatos, utilizando una barrera semipermeable. Cada producto debe mostrar las equivalencias de efectividad con estudios clínicos diseñados para cada categoría descrita. Además, pueden brindar información adicional como: a) efectos bacteriológicos del producto; b) Índice de liberación del agente terapéutico; y c) efecto de la formulación sobre el metabolismo de la placa (6).

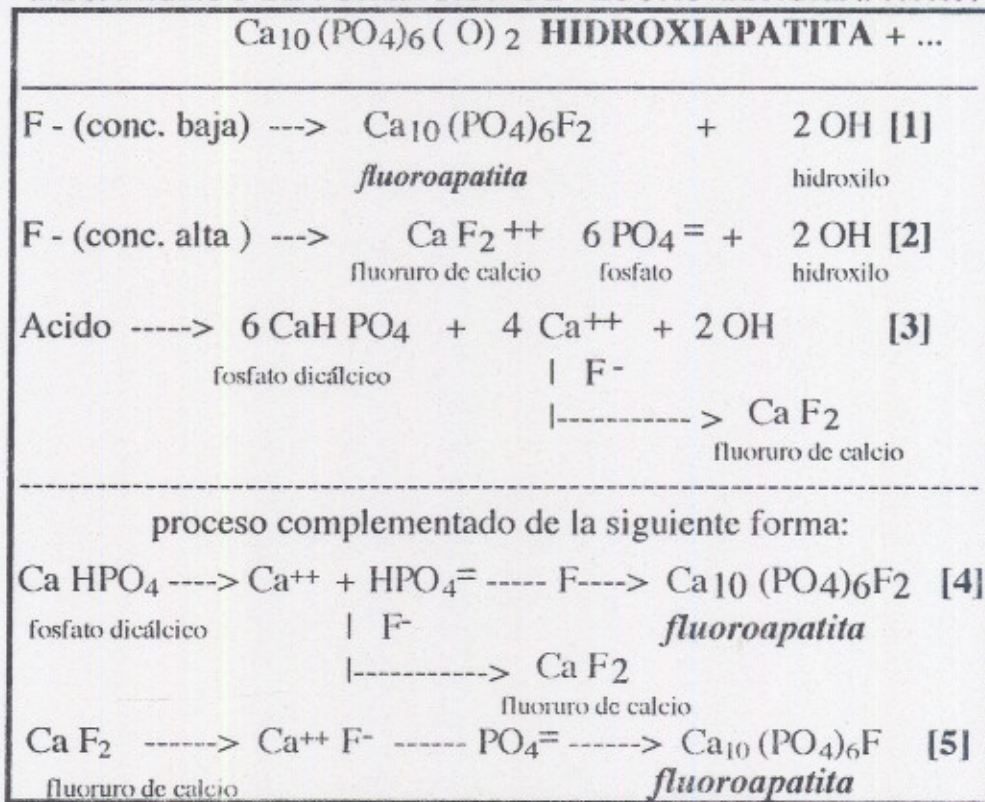
REACCION FLUOR - ESMALTE (14):

La tabla siguiente (Tabla No. 2) muestra las reacciones que participan en la formación del complejo mineral entre las sales de flúor al entrar en contacto con la hidroxiapatita (componente mineral básico del esmalte). Demuestra que aún cuando el producto final y útil es la flúorohidroxiapatita, existen

diferentes mecanismos para su formación, y que la complejidad del proceso depende en gran parte de la cantidad de flúor puesta

TABLA No. 2

MECANISMOS DE FORMACION DE FLUOROHIDROXIAPATITA



Fuente de ésta tabla: (5)

en contacto con la hidroxiapatita (esmalte) en un determinado lapso; así como también, de los compuestos que "vehiculizan" o transportan al ión fluoruro (14):

Puede notarse también que las concentraciones más bajas y de acción prolongada forman fluorhidroxiapatita solamente, mientras que mayores concentraciones (que actúan más rápidamente) hacen este proceso más complejo, formando fluoruro de calcio, cuya función no está completamente esclarecida con relación a la acción anti-cariogénica (5).

• ACCION ANTICARIOGENICA :

Después de amplia investigación y discusión sufragada por sectores académicos, gubernamentales e industriales, finalmente se ha llegado a un buen grado de consenso en la manera que el flúor trabaja, siendo administrado en ambas vías: sistémica y tópica. Aunque el debate aún está activo, las cuestiones por esclarecer son meramente cuantitativas antes que cualitativas.(6)

La acción anticariogénica puede ser considerada como un fenómeno de dos fases, i.e., la fase pre-eruptiva y la post-eruptiva de los dientes. Durante la formación del diente, son incorporadas solamente pequeñas cantidades de flúor en el esmalte, en forma de fluoroapatita (un mineral más resistente a la disolución ácida). Durante la maduración pre-eruptiva, la incorporación continúa en la superficie del esmalte, llegando al momento de la erupción de los dientes a un alto contenido de flúor en la capa superficial del esmalte, y como un beneficio adicional del flúor, al desarrollo de una apatita más perfecta y un esmalte mejor estructurado. (6)

Después de la erupción de los dientes, el flúor toma un papel más allá, i.e., influyendo la resistencia de los dientes al deterioro debido a efectos tópicos en el nuevo ambiente -la boca-. Es aquí donde el tratamiento tópico auto-aplicado puede servir de un sustancial beneficio adicional, y donde los dentífricos y enjuagues bucales fluorados pueden actuar con buena ventaja.(6)

Se cree que el flúor puede interferir con el proceso de caries en tres niveles: a) a nivel de la placa bacteriana; b) en la superficie

del diente, antes y durante el ataque ácido; y c) durante y subsecuentemente al ataque ácido con formación de lesión.(6)

Dentro de las varias hipótesis que explican la actividad de algunos compuestos de flúor contra la caries, la más aceptada indica la habilidad del flúor para promover la remineralización del esmalte dental. Se ha demostrado, que después del tratamiento fluorado, las sales de flúor se depositan en forma microscópica en las lesiones cariosas contribuyendo a la formación de cristales y remineralización del esmalte en forma acelerada. (5)

Una segunda teoría de la actividad del flúor se centra en su habilidad para alterar directamente el esmalte dental, puesto que los iones F^- reaccionan con la hidroxiapatita para formar fluoruro de calcio y fluoroapatita. Estos compuestos son menos solubles en los ácidos orgánicos producidos por las bacterias, comparados con la hidroxiapatita, y por ende, menos vulnerables a la erosión y debilidad del esmalte. (5)

Un tercer concepto de la actividad del flúor versa sobre los efectos inhibitorios del F^- en la producción del ácido por la bacteria, puesto que el flúor puede inhibir el ciclo glicolítico del metabolismo bacterial, reduciendo así la cantidad del ácido producido, y por ende el deterioro del esmalte, debido a la presencia del ácido.

Los estudios clínicos de Reed confirmaron que los niveles óptimos de flúor en la actividad anticaries son función de los niveles de fluoruros disponibles (15). Asimismo demostró que la reducción de caries versus el incremento de niveles de flúor tenía una correlación positiva.

Algunas investigaciones indican que la acción protectora de las preparaciones con MFP se debe al F^- liberado del ión PO_3F^{2-} por hidrólisis, mientras otros han mostrado que es la acción directa del grupo PO_3F^{2-} la que brinda la protección (9).

FORMAS DE APLICACION DE LOS COMPUESTOS FLUORADOS:

Para hacer llegar el flúor a los dientes se pueden mencionar dos principales vías de acceso: la endógena y la exógena. La primera se basa en la ingestión de compuestos fluorados, que como ya se mencionó son asimilados y luego distribuidos en distintas proporciones en el organismo, fijándose en sitios selectivos como los dientes (8). Sin embargo esta vía no se discutirá más, debido a que el presente estudio se relaciona con la segunda forma de acceso, la vía exógena.

Se habla de vía exógena cuando se incorpora el flúor al esmalte dentario, poniéndolo directamente en contacto con el mismo. Esta forma de enriquecimiento del esmalte puede tener lugar durante la etapa pre-eruptiva y la post-eruptiva de la formación dentaria (8). La aplicación tópica de fluoruros es el procedimiento mediante el cual se colocan los compuestos fluorados en contacto con el esmalte dentario. Y aunque este concepto fundamentalmente se relaciona con el tratamiento proporcionado por el profesional en el consultorio, en el sentido más amplio, puede abarcar todos los métodos mediante los cuales se ponen los compuestos fluorados directamente en contacto con las superficies dentarias (i.e., enjuagatorios y dentífricos). La eficacia de estos procedimientos se evalúa en función de la fluorhidroxiapatita formada; las variantes dependen del compuesto empleado y de la correcta técnica de

aplicación para cada caso. Vale decir que este último aspecto a menudo es subestimado, sin tener en cuenta que una técnica deficiente disminuye en un 50 % la efectividad de la aplicación tópica. (8).

A pesar del empleo de diferentes compuestos y técnicas, se ha demostrado que la gran mayoría reconoce que la aplicación tópica con fluoruros, puede reducir la destrucción dentaria por caries en un 40 - 60 %. Aunque es muy difícil enumerar las diversas variables que intervienen en las aplicaciones tópicas, al evaluar sus resultados debe tomarse en cuenta: a) la naturaleza del compuesto fluorado; b) su concentración óptima; c) el número de aplicaciones; d) la corrección de la técnica empleada (8).

Las desventajas de las aplicaciones tópicas, como medidas preventivas, radican sólo en factores ajenos a su efectividad (salvo si se emplean técnicas deficientes), y se deben principalmente a que son medidas de aplicación individual, que depende de la demanda, que requiere tiempo, y no siempre se le atribuye su justo valor (8).

FLUORURO DE SODIO :

Es el compuesto "pionero" en el empleo de soluciones fluoradas para uso tópico, y su selección probablemente se debe a que es una sal muy soluble, y además fué empleado anteriormente para fluoración del agua potable. Entre sus ventajas puede mencionarse que sus soluciones son estables, tiene sabor aceptable, no irrita los tejidos blandos ni produce pigmentaciones. Inicialmente se usó en una concentración de 0.1 %, aplicandola tres veces por año. Hoy día, los

enjuagatorios se emplean en concentraciones de 0.05 % de NaF para uso diario; ó de 0.2 % para empleo semanal (8).

FLUORURO DE ESTAÑO :

Su principal promotor fue Mühler, quien demostró que era capaz de reducir la solubilidad del esmalte, atribuyendo este efecto a la combinación flúor-estaño. Demostró también que, en igualdad de concentraciones, la acción del SnF₂ es mayor que la del NaF (8). Otros estudios demostraron que la concentración óptima para obtener el máximo efecto cariолítico con este fluoruro, era en concentraciones del 8 % aplicadas durante 4 minutos.

Al entrar en contacto con la superficie del esmalte da lugar a la formación de fluoruro de calcio, mientras que los fosfatos liberados en este proceso se combinan con el estaño, formando compuestos de fosfatos y óxido estanoso hidratado, los cuales precipitándose sobre la superficie del esmalte, actúan como barrera de difusión y retardan la disolución ácida (8). Pero el estaño se localiza en las zonas hipocalcificadas, pigmentándolas (lo cual constituye uno de los efectos no deseados de estos compuestos). En la actualidad, su empleo está declinando, especialmente por sus efectos colaterales indeseables, tales como:

- a) pigmentación parduzca de todas las zonas hipocalcificadas de los dientes.
- b) pigmentación marginal de las obturaciones.
- c) pigmentación de las zonas donde hay persistencia de placa bacteriana.
- d) es irritante para los tejidos gingivales.

e) su sabor es metálico y desagradable.

f) soluciones poco estables.

Estas pigmentaciones, en muchos casos son reversibles, pero pueden tener un efecto psicológico adverso sobre niños y adultos; especialmente porque según su concepto, los dientes deben lucir mejor después de las aplicaciones tópicas (8).

Con respecto a los dentífricos con SnF_2 , existen aún algunos en el comercio, pero su efectividad es dudosa, debido a la ya mencionada inestabilidad de este compuesto y su capacidad para formar compuestos insolubles con los otros componentes (e.g., su unión con el calcio abrasivo); otro inconveniente está dado por la formación del oxifloruro de estaño, que es muy estable e incapaz de proveer iones flúor, y que se origina por una reacción con el oxígeno. Debido a esto, la actividad o capacidad de suministrar iones flúor para ser incorporados al esmalte, decrece progresivamente en los dentífricos una vez que los envases han sido abiertos (8).

FLUOR FOSFATO ACIDULADO -FFA- :

Estos compuestos presentan las ventajas del fluoruro de sodio, mejorado por el agregado del ácido ortofosfórico. El pH bajo facilita la reacción flúor-hidroxiapatita y el fósforo limita la excesiva acción del mismo. Se ha demostrado que las soluciones de FFA en concentraciones de 1.23 % de NaF, producen un enriquecimiento de flúor en el esmalte, muy superior al obtenido por el NaF neutro o el SnF_2 y por ende, una mayor inhibición de caries que según estos autores fue del 71 %. Estos compuestos tienen la ventaja de ser químicamente estables en envases plásticos y que su sabor, si bien no es

agradable, puede ser mejorado mediante el agregado de aromatizantes ya que éstos no interfieren con su acción. No pigmenta las superficies del esmalte, ni altera los tejidos gingivales (8). El FFA también ha sido incorporado a los dentífricos con resultados aparentemente favorables.

FLUORUROS AMINADOS :

Son los únicos compuestos fluorados orgánicos empleados en la prevención de la caries, y al mismo tiempo carecen de la toxicidad de la mayoría de los compuestos aminados. Químicamente, son hidrofluoruros de aminas alifáticas de cadena larga. Se ha comprobado que empleándolos como agentes tópicos, reducen la solubilidad del esmalte en mayor grado que el fluoruro de estaño. Debido a que son tensioactivos, contribuyen a la absorción del fluoruro de calcio al esmalte, aumentando así el efecto reductor de solubilidad por la formación de una capa protectora, que a su vez permite la lenta y progresiva difusión de los iones flúor, con la consiguiente formación de fluorohidroxiapatita (8).

Como compuestos de uso tópico presentan gran estabilidad, y poseen la gran ventaja que su acción no está supeditada a una perfecta limpieza y sequedad de las superficies dentarias, porque los aminofluoruros también actúan en presencia de restos de placa y aún sin humedad, debido a su gran poder de penetración. Su aplicación más difundida es en forma de dentífricos y donde resultan altamente efectivos. Varios estudios se han realizado, y especialmente los de Marthaler y col., quienes con dentífricos que contenían 0.125 % de aminofluoruros, obtuvieron una reducción de solubilidad del

esmalte del 26 %, mientras que con SnF_2 al 0.1 %, solamente obtuvieron 0.5 % de reducción (8). Se demostró también que su actividad comienza a los nueve segundos, mientras que en los otros dentífricos esto ocurre aproximadamente a los 3 minutos. Esto hace evidente que en el transcurso de un correcto cepillado su efecto activo se ejerce durante un lapso mucho menor, permitiendo por lo tanto, una mayor incorporación de ión flúor (8).

MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO ($\text{Na}_2\text{PO}_3\text{F}$) -MFP- :
Empleado casi exclusivamente en pastas dentífricas, las cuales además del MFP en proporción del 0.76 % (nivel recomendado por la A.D.A.), contienen metafosfato insoluble y fosfato dicálcico anhidro como agentes abrasivos. Se diferencia de los otros agentes tópicos en que el flúor está ligado más en forma covalente que iónica (FPO_3^-) sin embargo, cuando es introducido en la boca libera fluoruro por hidrólisis [$\text{FPO}_3^- + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{F}^- + \text{P}_3\text{O}_4^- + 2 \text{H}^+$] y el fluoruro liberado tiende a formar fluoroapatita. Su mecanismo cariostático es igual al de otros fluoruros inorgánicos, con la diferencia que la fluoroapatita parece ser el único producto de reacción, sin formarse fluoruro de calcio (8).

3.3 ESTABILIDAD Y BIODISPONIBILIDAD DE LOS COMPUESTOS DE FLUOR EN EL ESMALTE

Debe someterse los productos dentífricos a evaluaciones químicas, farmacológicas o clínicas para documentar que el agente activo fluorado sea químicamente estable y biodisponible, tanto en productos de reciente fabricación, como en los que ya han cumplido su período de expiración, a partir de su fecha de manufactura (5).

Estas evaluaciones se pueden realizar llevando el producto a estados "envejecidos", acelerando su "desgaste" ó "stress" mediante altas temperaturas, o ciclos de alta-baja temperatura; o bien, dejando que el tiempo ejerza su acción en forma paciente y normal.

El reporte que somete la Oficina de Drogas y Alimentos en los E.U.A. (FDA) a la A.D.A. se usará como el mínimo estándar para determinar el nivel del agente activo en cada uno de los productos evaluados clínicamente. Adicionalmente, el fabricante debe proveer datos de laboratorio para demostrar el efecto de ambos: dilución y pH, en el producto al ser comparadas con formulaciones evaluadas clínicamente de composición equivalente. También se requiere que envíe la metodología de la evaluación, así como la del pH y de la solubilidad efectiva del fluoruro en cada formulación (5).

Cada fórmula dentífrica debe ser capaz de demostrar la habilidad para transportar e incorporar niveles críticos de fluoruro -equivalente a formulaciones clínicas evaluadas-, tanto en el esmalte desmineralizado, como en el esmalte sano.

La habilidad del fluoruro químicamente disponible para interactuar dinámicamente con el esmalte, es un indicador de la disponibilidad del producto para reaccionar con sustratos de esmalte dentro del contexto de su propia formación fisico-química que incluye factores como pH, viscosidad, forma física del abrasivo, etc. En general, el esmalte desmineralizado se refiere a las lesiones de la superficie producidas en el esmalte como resultado de un tratamiento corto con ácidos de una solución parcialmente saturada, con respecto a la hidroxiapatita control (5).

Algunos ensayos de efectividad que requiere la FDA y la ADA no son factibles de realizar por pequeños fabricantes; el número de sitios en

los E.U.A. capaces de conducir estudios de caries en ratas, por ej., es muy limitado.(6)

Los datos clínicos en estudios humanos y animales han llevado a la conclusión que una sal de flúor para ser efectiva en un dentífrico tendrá que estar disponible a la superficie dental (esmalte), i.e., en una forma acuo-soluble.(6) Por esto se usó el método potenciométrico para Flúor Soluble en el presente trabajo. Los ensayos clínicos en la actualidad, no pueden incluir un placebo (control) con ausencia total de flúor, puesto que esto significaría que una cantidad de personas estarían desprovistos del beneficio anticaries durante 2 - 3 años.(6)

En los años recientes, la controversia sobre el papel de la disponibilidad del flúor ha sido parcialmente resuelta, indirectamente, desde que Zacherl (en 6) reportó la superior eficacia anticaries de un dentífrico con un sistema NaF/ sílica (abrasivo) que mostró una alta disponibilidad de fluoruro comparado con otro dentífrico con un sistema SnF₂ / pirofosfato de calcio (abrasivo), con mucho menor disponibilidad de F⁻.(6)

Pader y otros (6) examinaron cuatro pruebas no-humanas para lograr una visualización entre la influencia de la interacción flúor-abrasivo sobre la reactividad del dentífrico con el esmalte dentario. Ellos compararon dentífricos con sistemas flúor-abrasivo de buena compatibilidad conocida, contra dentífricos con incompatibilidades definidas. Se ensayaron cuatro pruebas: a) fluoruro acuo-extraíble (disponible); b) reducción de la solubilidad del esmalte usando un tratamiento del esmalte con dentífrico seguido con ácido (RES); c) reducción de caries en la rata; y d) absorción de flúor por el esmalte dentario (in-vitro). Se pudo observar que las pruebas a) y c), distinguieron claramente entre los dentífricos de sistema flúor-abrasivo compatible y los de sistema incompatible. Los resultados de

las pruebas RES y d) brindaron valiosa información en la habilidad del fluoruro en un dentífrico para interactuar con el esmalte dentario.(6)

Estos resultados obtenidos apoyan la actual percepción de que en la formulación de un dentífrico fluorado, el F no debe encontrarse insolubilizado por el sistema abrasivo, si pretende tener una máxima actividad anticaries.(6)

Los estudios conducidos más recientemente, tampoco proveen una respuesta definitiva a las evaluaciones no-clínicas de la eficacia de los dentífricos fluorados. Ellos solamente dan soporte a la utilidad de estos estudios en su capacidad, especialmente con respecto a las implicaciones de la disponibilidad del flúor. En resumen, el autor concluye que:

- **El flúor en un dentífrico, presente ya sea como ión fluoruro o como ión MFP, será activo como una droga anticaries si está en estado altamente disponible (arriba del 80-90 % de su forma acuo-soluble). Para tales dentífricos, la disponibilidad de flúor es todo lo que se necesita predecir para asegurar una alta actividad anticaries.(6)**
- **Cuando el flúor está ligado, es decir, no es esencial ni totalmente disponible; entonces para determinar su actividad anticaries debe compararse el perfil de laboratorio del dentífrico con los resultados de las evaluaciones clínicas del mismo.(6)**

3.4 METODOS DE ANALISIS PARA FLUOR

Existen varios métodos para el análisis de flúor, se incluyen el método potenciométrico con electrodo para iones específicos de flúor (comúnmente denominado electrodo ISE - Ionic Selective Electrode-

para Flúor); volumetrías; colorimetrías; cromatografía de gases -CG-, cromatografías de intercambio iónico -CII-; métodos radio-químicos y métodos no-destructivos de resonancia magnética nuclear -RMN- (9). Para el análisis pueden plantearse tres tipos de especies de flúor. La primera es el ión monovalente fluoruro (F^-); la segunda son los iones complejos: PO_3F^- , PF_6^- , BF_4^- , y otros que son estables en solución acuosa; el tercer grupo está formado por aquellos compuestos insolubles en agua (9). Esto es importante para el presente estudio, ya que aclara que los primeros dos grupos constituyen el flúor soluble que se detecta con el método potenciométrico para Flúor Soluble Total utilizado.

Por muchos años el flúor ha sido determinado por el método de Willard-Winters, en el cual la muestra mineral, finamente dividida y tratada para remover compuestos orgánicos, se destila con ácido perclórico al 72 % en un aparato de vidrio. El destilado -solución diluida de ácido fluosilícico- se alcaliniza para liberar al ión fluoruro, se ajusta a pH 3.4 con ácido monocloroacético y se titula con nitrato de torio, usando alizarin-sulfonato de sodio como indicador.(16)

El ión MFP también puede ser analizado directamente por intercambio iónico, cromatografía de papel -CP- y por precipitación como Ag_2PO_3F . También puede determinarse por diferencia entre el Flúor Total y el Flúor iónico (F^-), después de una hidrólisis, usando el método potenciométrico ISE (9).

El primer paso en el análisis típico del flúor es la disolución de la muestra; para el tercer grupo de especies (insolubles), se requiere una técnica de disolución que usualmente alterará las especies de flúor.

Frecuentemente durante el análisis las especies en forma de iones complejos se ven alteradas. Por ejemplo, la destilación ó hidrólisis con ácido perclórico ó HCl se usan frecuentemente para convertir el ión MFP a F^- . Entonces es necesario tener un cuidado especial en la interpretación de los resultados y determinar qué especie había en la muestra original (9).

METODOS VOLUMETRICOS - - incluyen una titulación con nitrato de torio, de lantano ó de trifeniltino. El punto final de la valoración puede determinarse por un indicador ó potenciométricamente, utilizando el electrodo ISE para Flúor.(9)

METODOS COLORIMETRICOS - - Se basan en determinaciones espectrofotométricas de complejos de F coloreados y se ha utilizado para cantidades de flúor en microgramos (i.e. fluorinación de aguas potables). También tienen aplicación en métodos que usan

analizadores automatizados. Los agentes acomplejantes usados incluyen alizarina, cianina de ericromo, sales de zirconio (método SPADNS). Estos métodos tienen aplicaciones especiales, pero de alguna manera han sido reemplazados por el ISE.(9)

METODOS CROMATOGRÁFICOS - - Un método de cromatografía de gas es usado, en el cual el F se convierte a trifluorometilsilano previo a su inyección y medición.(9)

METODO POTENCIOMETRICO (ISE) - - Es el método más utilizado para el análisis de flúor. Trabaja midiendo el potencial entre la muestra y el electrodo de referencia, y calculando la concentración. El análisis con este método es rápido y especialmente útil para soluciones diluidas de F. Puede usarse en mediciones directas al compararlas contra estándares preparados ó por el método de adición conocida.(9)

La fuerza iónica de las soluciones de muestras y estándares deben ser iguales, así como la temperatura de las mismas; cada 1°C de diferencia puede causar hasta el 2 % de error en la medición. El buffer ajustador de la fuerza iónica (TISAB[®]) proveerá un medio constante de fuerza iónica, atrapará las trazas de aluminio y hierro posiblemente presentes, que acomplejan al flúor y mantendrán el pH entre 5.0 y 5.5. (9)

El electrodo ISE para flúor está compuesto de un cristal de lantano, unido a un cuerpo plástico que contiene una solución de referencia, la cual es comúnmente fluoruro de sodio 0.001 M y cloruro de potasio 0.1 M. Dentro de ésta, hay sumergido un electrodo calomelano (plata-cloruro de plata), para hacer el contacto. Es decir, este es un electrodo de combinación. Se ha encontrado que las mejores curvas de calibración son las que contienen 50-70% de etanol, a un pH de 5 (8). Asimismo, se prefiere trabajar en temperaturas que oscilen

alrededor de los 25 °C. Es importante mencionar que la presencia de fosfatos, sulfatos y nitratos, interfieren con la correcta determinación de flúor, al usar esta metodología potenciométrica ISE.

Cuando se opera a bajas concentraciones de F, no solamente debe tenerse bajo control la temperatura, el pH y la fuerza iónica, sino también la agitación y el tiempo de respuesta del electrodo deben ser consideradas. Lingage (en 9) ha observado efectos positivos al usar agitación en las determinaciones de bajos niveles de flúor. La importancia del control de la fuerza iónica del medio y el pH se ilustra en la investigación del electrodo de flúor en presencia del ión MFP, de Stuart & Duff, en 1980 (9). Con un control apropiado, parece ocurrir muy poca interferencia. También parece que hacer una serie de lecturas de soluciones estándar dentro del rango esperado de concentraciones, no solo es necesario para estandarizar el electrodo, sino puede mejorar la precisión de las mediciones (9).

TABLA No. 3

MONOFLUOROFOSFATO DE SODIO	
% F, como F ⁻ :	<i>electrodo ISE</i>
% F, como PO ₃ F ⁼ :	<i>diferencia entre F total y F⁻ (iónico)</i>
FLUORURO ESTANOSO	
% F :	<i>método espectrofotométrico (Zr-SPADNS)</i>
propuestos:	<i>titulación con La(NO₃)₃, usando el electrodo ISE de F para el pto. final</i>
<u>NaF & SOLUCION ORAL de FLUORURO DE SODIO</u>	
% F :	<i>titulación con cloruro férrico</i>
propuesto:	<i>titulación con La(NO₃)₃, usando el electrodo ISE de F para el pto. final</i>
TABLETAS DE FLUORURO DE SODIO & SOLUCION TOPICA DE NaF + ACIDO FOSFORICO	
% F :	<i>electrodo ISE para F.</i>

Fuente de esta tabla : (6)

La tabla No.3 muestra los métodos oficiales para los compuestos de flúor presentes en las monografías de la Farmacopea de los EE.UU.- USP XX-, (dentro de los cuales se incluyen los métodos colorimétrico, volumétrico y potenciométrico ISE):(9)

ANALISIS DE FLUOR EN DENTIFRICOS - En 1980, la FDA publicó una propuesta para norma de medicamentos anticaries de venta libre (en mostrador). En dicha propuesta incluía dentífricos conteniendo NaF, MFP y SnF₂, con diversos sistemas abrasivos; también hacía referencia a los métodos para la determinación de flúor total -TF-, flúor soluble total -TSF-, flúor como ión fluoruro (F⁻) -IF-, flúor como ion complejo soluble PO₃F⁼ y otros métodos biológicos para determinar la biodisponibilidad y absorción del F.(9) En el presente trabajo de tesis se utilizó el método que determina el flúor soluble total, ya que este tiene una aplicación más específica para el desarrollo o investigación del comportamiento de flúor en un producto, puesto que mide únicamente el flúor en su estado soluble, y no el flúor ligado o que ha pasado a un estado menos soluble (para poder ser hidrolizado por un ácido débil), pudiendo ser sin embargo, un flúor "biodisponible" o "activo" a nivel de remineralización en el esmalte dentario (12).

El método más común para el análisis de flúor en dentífricos es el que se basa en el uso del electrodo específico para ión flúor (método potenciométrico con electrodo para ión selectivo -ISE-), debido a su bajo costo, aparente simplicidad y su habilidad para responder a un ancho rango de concentraciones (9, 17). Es totalmente aplicable para detectar flúor proveniente del fluoruro de sodio, si este está en estado soluble. Cuando se usa esta metodología por adición (aplicable al análisis del anión MFP), se requieren dos análisis de flúor, con una

hidrólisis intermedia. A bajas concentraciones del anión, el error de concentración es introducido por dos determinaciones y diluciones necesarias, esto puede ser difícil, particularmente cuando el electrodo de ion selectivo responde a una región no-lineal. Cuando se opera a bajas concentraciones de fluoruro, deben controlarse muy bien no sólo la temperatura, el pH, y la fuerza iónica, sino también la agitación y la respuesta durante el tiempo de medición (17).

La importancia del control de la fuerza iónica y el pH se ilustraron con la investigación del electrodo de flúor en presencia del ión MFP realizada en 1980, resultando que con un control apropiado de estos factores, ocurre una diferencia muy pequeña (18). Igualmente, se han reportado tratamientos necesarios con soluciones de flúor antes de usar el electrodo, con el fin de optimizar la estabilidad potencial del mismo con el tiempo. Aplicar una serie de soluciones estándar en el rango de concentración esperado, no sólo es necesario para la estandarización del electrodo y del potenciómetro, sino puede ser decisivo para obtener resultados confiables (18). El tiempo de respuesta del electrodo, usando bajas concentraciones puede ser un problema y deberá ser cuidadosamente revisado al montar un método de rutina con bajas concentraciones.

Se han sugerido varios sistemas buffers para esta metodología ISE para flúor, pero el más utilizado hasta hoy es la solución de ácido trans -1,2-diaminociclohexano -N,N,N', N',-tetraacético (CDTA), con nitrato de sodio y acetato de amonio. El uso de utensilios de polipropileno en lugar de vidrio, es imprescindible, para garantizar que no ocurrirá reacción de los compuestos de flúor con este material. Se condujo un estudio de 9 dentífricos australianos, comparando las determinaciones entre un método colorimétrico, el ISE y uno de CG. Los dos primeros se realizaron en las muestras posterior a su

incineración y destilación. Se encontraron resultados anómalos en algunas de las muestras dentífricas analizadas, al utilizar CG. Ambos métodos colorimétrico e ISE mostraron buenos resultados, excepto en aquellas muestras en las que se usó solución buffer-ajustadora de la fuerza iónica (TISAB) directamente desde la dispersión inicial del dentífrico.(9)

Recientemente se ha estudiado la reacción de hidrólisis utilizando técnicas que incluyen la determinación del fúor y del MFP hidrolizado. Sorpresivamente se han obtenido diferencias en los resultados de las técnicas analíticas. Se encontró que soluciones de MFP eran estables a pH 2, ambas en presencia de varias especies inorgánicas esperadas del medio ambiente oral. La hidrólisis a un pH menor de 2 ocurre a una determinada proporción, debido a efectos de la temperatura y la concentración del ácido. Y se ha observado que incrementa a un pH bajo en presencia de una concentración mayor del 10 % del ión calcio, por la formación del fluoruro de calcio (19).

3.5 OTROS ESTUDIOS SOBRE DETERMINACION DE FLUOR EN DENTIFRICOS, REALIZADOS EN GUATEMALA :

En 1975, Zelaya por primera vez abordó el tema, pero su estudio quedó en la fase teórica por la falta de disponibilidad de reactivos para las pruebas y literatura para un método específico para dentífricos (20).

En 1982, Aldana cuantificó el contenido de "fluoruros libres" en los dentífricos comercialmente disponibles en Guatemala (21), utilizando el método potenciométrico con electrodo selectivo para iones F^- . Sin embargo, el tratamiento

de la muestra no reporta haber procedido en alguna separación de los compuestos solubles (extracción o aislamiento de fluoruros) del sistema abrasivo de los dentífricos; ni tampoco hay algún paso en la técnica utilizada donde ocurra hidrólisis de especies complejas de flúor (como el ión MFP), aunque reporta haber ebullición las muestras pre-dispersadas, durante 2 minutos. Curiosamente, su metodología utiliza un tamaño de muestra muy pequeño (200 mg de dentífrico), por lo que puede existir error en la lectura, debido al bajo nivel de fluoruro que podría contener la solución de lectura; adicionalmente de las interacciones que los otros compuestos no separados puedan causar en esta detección. Es decir, que el método utilizado que se describe parece aplicarse para medir flúor iónico -casi totalmente provenientes del compuesto Na^+F^- , únicamente, sin detectar iones monofluorofosfato -que también son activos-, en el caso de dentífricos que solo contienen MFP o combinación de ambos fluoruros. Además, no reporta calibración alguna del aparato, ni del electrodo, para efectos de la cuantificación misma (no se reporta una curva de calibración). Aldana concluye que el nivel de todos los dentífricos analizados no era el especificado por la A.D.A. (21).

Mejicanos, en 1986 (8), repitió la cuantificación potencio-métrica sobre un esquema similar respecto al tratamiento de las muestras (sin aparente separación o aislamiento del sistema abrasivo, ni algún proceso de hidrólisis de las especies complejas); a diferencia de que reporta una calibración o "nivelación" periódica de la pendiente de la lectura (en milivoltios), para verificar la respuesta del electrodo.

Al igual que Aldana (21), utilizó un sistema buffer ajustador de la fuerza iónica del medio, y el tamaño de la muestra para analizar, en este caso fué más apropiado (13.1 ml). Concluyendo que ninguno de los dentífricos manufacturados en Guatemala, contienen "un nivel significativo para la prevención de la caries dental", excepto el dentífrico importado Crest.

Meneses, en 1992 (5), nuevamente utilizó el método de análisis potenciométrico. Describe el uso de una metodología donde la preparación de las muestras es para la medición de flúor soluble es inadecuada (sin digestión de las muestras, ni separación del sistema abrasivo); reporta haber realizado una curva de calibración, pero insuficiente ya que consta solamente de dos puntos de referencia (1 y 2 ppm), para revisión de la linealidad del electrodo. No reporta haber utilizado una solución buffer ajustadora de la fuerza iónica del medio, lo cual va en mucho detrimento de la exactitud de sus resultados, pues solamente utilizó agua destilada como solvente. Otro aspecto importante, es que su peso de muestra también fué muy pequeño (0.15 mg de dentífrico), y el tamaño de muestra para cada marca analizada fué de solamente tres unidades, sin especificar si provienen de diferente lote de fabricación. Meneses encontró que la mayoría de marcas analizadas (12 de un total de 19 con flúor) sí presentaban un nivel óptimo de flúor libre; otras 5 de las marcas contenían un nivel muy bajo de flúor libre (iónico).

Cabe mencionar, que todos estos estudios dictaminan los niveles de flúor óptimos, con el criterio de la A.D.A., únicamente. Ninguno de ellos toma en cuenta la Norma

Guatemalteca (NGO 30 019) donde se estipulan las especificaciones para dentífricos (2). A continuación, se presenta una tabla de la norma mencionada vigente (inciso 6.1) para los niveles mínimos de las fuentes de flúor (como materia prima) en dentífricos fluorados:

TABLA No. 4

<u>VALORES MINIMOS DE AGENTES FLUORIZANTES EN DENTIFRICOS FLUORADOS (SEGUN COGUANOR) Y SU EQUIVALENCIA EN FLUOR DETECTABLE POR ANALISIS</u>		
<u>FUENTE DE FLUOR</u>	<u>MIN. REQUERIDO</u>	
	<u>% de FLUOR</u>	<u>COMO ppm de F *</u>
• fluoruro estanoso	0.40 %	970 ppm
• fluoruro de sodio	0.24 %	1,086 ppm
• monofluorofosfato de sodio	0.76 %	1,003 ppm

Fuente de esta tabla : (2) + anexo No. 4

* NOTA : Para encontrar esta relación, referirse al Anexo No. 5, donde se muestra el cálculo utilizado.

4. JUSTIFICACIONES

La cuantificación efectiva de flúor en sistemas tan complejos y diversos como son los dentífricos, requiere de una metodología muy elaborada y cuidadosa para obtener datos confiables, debido a las múltiples interacciones e interferencias que sufre el ión fluoruro (F^-) por su alta electronegatividad y reactividad.

Existen cuatro trabajos similares que fueron desarrollados en la Facultad de Odontología (20, 21, 8, 5) en los cuales las determinaciones fueron realizadas, o bien con métodos obsoletos, o desarrollados por terceros (laboratorios de servicio); en ninguno de los cuales se reporta una calibración previa, es decir, una estandarización adecuada del equipo, lo cual le resta confiabilidad a la exactitud de los resultados obtenidos.

En el presente estudio se efectuó una revisión amplia en la cual se utiliza un método potenciométrico de electrodo selectivo (ISE) para iones flúor previamente validado por *Colgate Palmolive Technology Center*, NJ para la FDA; con equipo nuevo (ambos, electrodo y potenciómetro, adquiridos en 1993), calibrándolo apropiadamente y comprobando la linealidad de respuesta del electrodo; con lo cual se obtuvieron resultados precisos, confiables así como actuales.

Los estudios anteriormente mencionados, hacen referencia a los contenidos de flúor recomendados por la A.D.A., sin tomar en cuenta la normativa guatemalteca (NGO 30 019) para contribuir a la misma. Este trabajo toma como referencia principal dicha norma (2), consultando a la vez la literatura de la Asociación Dental Americana -ADA-. Se espera que los resultados de este trabajo contribuyan a la implantación del método que actualmente desarrolla COGUANOR, para la determinación de flúor en pastas dentales (propuesta NGO 30 020 h3:92). (3)

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

5.1.1 Brindar datos actuales y exactos, del contenido de flúor en los dentífricos que consume la población guatemalteca.

5.1.2 Aportar bases o lineamientos para el control de calidad o inspecciones legales, en cuanto a la determinación del contenido de flúor en los dentífricos fluorados, que sirvan de referencia a las industrias que fabrican estos productos, o a las instituciones reguladoras de los mismos.

5.1.3 Colaborar con aportaciones técnicas para futuras revisiones de las Normas Guatemaltecas, referentes a pastas dentales con flúor.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

5.2.1 Evaluar en forma comparativa el contenido de flúor soluble en los dentífricos de mayor comercialización en Guatemala.

5.2.2 Establecer si los dentífricos cumplen con los niveles de flúor que exige la norma guatemalteca NGO 30 019 (COGUANOR).

6. HIPOTESIS

Los dentífricos más disponibles comercialmente por la población guatemalteca, y que declaran propiedades profilácticas ante la caries, contienen el nivel de flúor que estipula la norma COGUANOR NGO 30 019.

$$H_0 = \mu \geq [1086 \text{ ppm } F^-], \text{ si se usa NaF}$$

ó

$$H_0 = \mu \geq [1003 \text{ ppm } F^-], \text{ si se usa MFP}$$

(donde μ es la medida de tendencia central de los valores obtenidos en una muestra.)

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 UNIVERSO DE TRABAJO :

Involucra una muestra representativa de la producción contemporánea de las marcas de dentífricos de mayor comercialización en el país. (ver Aspectos Estadísticos, inciso 6.3.2) Cada marca -excepto una- declara el agente de flúor usado en su composición (ver Tabla No.5).

Las proporciones de distribución actual del comercio nacional, correspondientes a las marcas escogidas para el estudio son:

TABLA No. 5
DISTRIBUCION DEL MERCADO DE DENTIFRICOS EN EL PAIS
E INGREDIENTES ACTIVOS DECLARADOS EN EL EMPAQUE

<i>MARCA / TIPO</i>	<i>% DISTR.*</i>	<i>PRINCIPIOS ACTIVOS</i>
COLGATE ORIGINAL	60.0	NaF + MFP + abrasivo : fosfato dicalcico
COLGATE PROT. ENCIAS	3.4	0.24% NaF + Irgacare ®
COLGATE ANTISARRO	4.3	NaF + Pirofosfato de sodio
CREST REGULAR	3.0	NaF
PEPSODENT REGULAR	4.3	(no declara)
CLOSE UP ROJA	3.0	MFP

* Fuente de esta tabla (23).

Claramente se observa que la primera marca y versión es la que ocupa el mayor segmento del mercado, es por esto que las decisiones tomadas respecto al muestreo se basaron en los datos recopilados de distribución y venta de esta marca. Las 72 muestras a adquirir, serán

compradas en diferentes establecimientos comerciales de la ciudad capital. La presentación escogida para el muestreo es el tamaño comercialmente denominado "familiar" (aprox. 140 - 170 g, según la marca), puesto que está reportado que este tamaño es el de mayor venta por unidad (22, 23).

7.2 MEDIOS :

7.2.1 RECURSOS HUMANOS

Autor : Br. Marta Julia R. Peña Ortíz

Asesor : Licda. Judith Elena Torres B. de Lammens

Co-asesor : Lic. Jorge Matute (Bioestadístico)

7.2.2 RECURSOS MATERIALES

7.2.2.1 EQUIPO :

Centrífuga, que alcance hasta 3,000 rpm

Pipeta digital, 2 a 10 mL, de volumen variable

Baño maría, ajustado a 70°C constante

Potenciómetro + electrodo selectivo para F-

Electrodo de referencia con doble unión.

Agitador magnético, y magnetos de teflón

7.2.2.2 MATERIALES :

Cristalería :

- balón aforado de 2000 mL
- balón aforado de 500 mL

Cristalería de polipropileno :

- botellas con tapa hermética roscada, de 40 mL
- beakers de 50 y 100 mL
- matraces volumétricos de 100 mL
- tubos de centrifuga de 50 mL

REACTIVOS :

- Acetato de amonio, grado analítico
- Fluoruro de sodio, grado analítico
- Acidotrans-,1,2-Diaminocicloexano-N,N,N',N',-tetraacético (CDTA), 98 % pureza
- Nitrato de sodio, grado analítico
- Acido perclórico, 70%, grado analítico

NOTA : El equipo necesario para el análisis de flúor, la cristalería, reactivos y facilidades de laboratorio serán proporcionadas por *Colgate Palmolive (C.A.), S.A.*

7.3 PROCEDIMIENTO :

La cuantificación efectiva de flúor en sistemas tan complejos y diversos como son los dentífricos, requiere de varios aspectos a cumplir : a) un electrodo de combinación específico -selectivo- para detectar iones flúor, así como un potenciómetro, ambos en perfecto estado de funcionamiento y calibración; b) un tratamiento de muestra cuidadoso y elaborado para garantizar un apropiado aislamiento del flúor y los demás componenetes del dentífrico; c) una adecuada calibración del equipo; d) una hidrólisis parcial para asegurar el estado iónico de las especies

complejas de flúor ; y e) un "medio ambiente" apropiado respecto a la fuerza iónica, para una detección precisa de flúor.

7.3.1 METODO POTENCIOMETRICO PARA LA DETERMINACION DE FLUOR SOLUBLE.

COLGATE PALMOLIVE CO. (SPI LAB 7724-04)
**DENTAL CREAMS -- MANUAL ISE SOLUBLE
FLUORIDE DETERMINATION**
(Traducción al español, por la autora)

El presente método es aplicable a la determinación potenciométrica del ión fluoruro (F^-) derivado de compuestos solubles que brindan flúor a la dilución acuosa especificada. Solamente podrán detectarse los compuestos tales como NaF (fluoruro de sodio) & MFP (monofluorofosfato de sodio) que están o son convertidos al ion F^- , y son definidos como "flúor soluble" ; se calculan como partes por millon de flúor.

PRINCIPIO DEL METODO :

Un extracto soluble de la muestra se mezcla y se calienta con un ácido débil. Cualquier fluorofosfato (PO_3F^{-2}) presente será hidrolizado a la especie F^- detectable. Una porción de muestra se mezcla con un buffer ajustador de la fuerza iónica y pH, que contiene un agente secuestrante. Este se agrega para prevenir interferencias negativas causadas por metales solubles en el agua. En el paso final, el ión F^- se detecta mediante el uso de un electrodo selectivo de iones fluoruro.

SOLUCION STOCK DE FLUORURO DE SODIO
(2000 ppm de F^-)

Disuelva 2.208 g de NaF (corregir si no es 100% puro), en agua desionizada y diluya a 500 mL. Almacenar en botella plástica esta solución; permanecerá estable aproximadamente un mes.

BUFFER REGULADOR DE FUERZA IONICA & pH

Agregar en un matraz volumétrico de 2000 mL, que ya contenga aproximadamente 600 mL de agua: 60.0 g de Acetato de amonio; 8.0 g de CDTA; y 200.0 g de Nitrato de sodio. Disolver con agua desionizada y mezcle durante varios minutos.

REACTIVO DE ACIDO PERCLORICO

Agregar 23 mL de Acido perclórico en un matraz volumétrico de 500 mL, que ya contenga 300 mL de agua desionizada; diluya al volumen con la misma y mezcle.

PROCEDIMIENTO :

PREPARACION DEL ESTANDAR DE FLUOR --

1. En un matraz volumétrico de 500 mL agregar 25 mL de la solución stock (2000 ppm de F^-); diluir al volumen con agua y mezcle. Esta solución stock de trabajo debe representar 100 ppm de F^- . En un matríz plástico volumétrico de 100 mL agregue lo siguiente:

- 6.7 mL de reactivo de ácido perclórico, y
- 2.0 mL de la solución stock de trabajo (100 ppm de F^-)

Diluir al volumen con el buffer regulador de la fuerza iónica y pH, y mezclar.

2. Repita el paso anterior, usando alícuotas de 3, 4, 5 y 6 mL de la solución stock de trabajo. Estas soluciones servirán para elaborar la curva estándar y son equivalentes a:

2 mL = 2.0 ppm de F⁻

3 mL = 3.0 ppm de F⁻

4 mL = 4.0 ppm de F⁻

5 mL = 5.0 ppm de F⁻

6 mL = 6.0 ppm de F⁻

PREPARACION DE LA MUESTRA --

1. Pesar aproximadamente 10 g (registre el peso al 0.1 mg más cercano) del dentífrico-muestra dentro de un beaker de 100 mL. Agregar 30 mL de agua desionizada y mezcle aproximadamente 45 minutos o hasta que la muestra se haya dispersado completamente.
2. Transferir cuantitativamente esta mezcla a un matraz volumétrico de 100 mL y diluya al volumen con agua desionizada. Mezcle durante varios minutos.
3. Centrifugar una porción de esta muestra hasta que el sobrenadante esté claro (aproximadamente 20 min.). Use esta solución sobrenadante para efectuar el análisis, esta es la solución de ensayo.

ANALISIS - -

4. Transfiera con una pipeta volumétrica 20.0 mL del reactivo de ácido perclórico dentro de un recipiente plástico de unos 40 mL con tapón roscado. Preparar

tantos, como la cantidad de muestras que se estén procesando.

5. Transfiera con una pipeta volumétrica 10.0 mL de la solución de ensayo de cada muestra a cada una de las botellas del inciso anterior. Tapar bien cada una, y agítelas suavemente para mezclar el contenido.
6. Colocar las botellas en un baño maría a 70 °C, durante 45 min.
7. Sacar las botellas del baño caliente y enfríelas en un baño de hielo para detener la reacción.
8. Tome una alícuota de 10.0 mL de cada una de estas soluciones de muestra y pongalas en un balón plástico de 100 mL; diluya al volumen con el buffer y mezcle. Esta solución es la que será utilizada directamente en la medición del flúor.
9. Vertir aproximadamente 30 mL de la solución estándar de 2.0 ppm F⁻ dentro de un beaker plástico y aplique agitación suave y constante mediante el uso del agitador magnético, evitando la incorporación de aire o la elevación de la temperatura de esta solución.
10. Colocar los electrodos dentro de la solución y ajuste el potenciómetro para leer en milivoltios. Deje que la lectura se equilibre durante 5 minutos antes de registrar el valor de los milivoltios.
11. Enjuagar los electrodos con agua desionizada y secar cuidadosamente con la ayuda de una toalla de papel.

12. Medir y registrar en mv las lecturas de las soluciones estándar restantes, así como también las soluciones de las muestras tratadas (inciso 8.).

CALCULOS :

Para obtener una curva de calibración, plotear el logaritmo de las concentraciones de los estándares de flúor versus la lectura (mv) respectiva en un papel milimétrico lineal. Extrapolar el log. de la concentración de cada muestra en la curva de calibración y tomar el anti-logaritmo para determinar la concentración (ppm) de flúor.

Si se desea, puede calcularse el % de flúor soluble de las muestras mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ FLUOR SOLUBLE} = \frac{\text{ppm F}^- \text{ en dilución final} \times 100}{\text{ppm de la muestra en la dilución final}}$$

donde: ppm de la muestra en la dilución final es = al peso original (g) / 100 x 10 / 30 x 10 / 100 x 10⁶

7.3.2 METODO DE CALIBRACION DEL EQUIPO :

A) **Estandarización de la Escala de Potencial:** el potenciómetro debe usarse en la escala expandida y en la selección del modo de lectura en milivoltios. El rango necesario para la determinación de F debe ser 0-200 mv. La escala del potenciómetro se estandariza ajustando la

lectura en -100 mv (centro de la escala), sumergiendo el electrodo ISE y el de referencia en la solución de calibración R # 1 (ver siguiente párrafo). Hacer esto periódicamente para asegurar la exactitud y reproducibilidad de los resultados. Antes de retirar el electrodo de cualquier solución de lectura, coloque la selección en posición de "stand-by".

B) Revisión del electrodo de iones selectivos (ISE) para flúor : La respuesta del electrodo debe revisarse cada vez que se realiza un análisis para asegurar y verificar la pendiente y linealidad de su respuesta. Se usan las soluciones: R # 1 (0.0015 mg F/mL) & R # 5 (0.0150 mg F/mL). Sumergir los electrodos en la R# 5 y ajustar el potencial en - 100 mv. Luego determinar la lectura de R#1 y R# 5, en este orden; el potencial de R# 5 no debe variar en más de ± 1 mv. Las soluciones bajo lectura deben agitarse suavemente, evitando el vórtice y que las burbujas hagan contacto con los electrodos. El diferencial de potencial entre R#1 y R# 5 debe ser 59 ± 1 mv. Si estas condiciones no se dan, el electrodo debe ser reemplazado.

Se necesita al menos un minuto para estabilizar la lectura del potencial, pero a veces puede tomar varios minutos (hasta 20). Cuando el electrodo ISE para F se usa en productos que contienen sílicas como abrasivos, debe rejuvenecerse cada dos semanas, de acuerdo al método que indique el fabricante del electrodo.

C) **Curva de calibración** : Para determinar directamente los niveles de flúor en dentífricos, debe elaborarse una curva de calibración que relaciona los milivoltios de lectura con los mg de F por unidad de peso o volumen de la muestra. Esta se prepara mediante la determinación la lectura de las soluciones 1-5 de la tabla de abajo, se plotean manualmente los resultados en papel semilogarítmico (o bien, se utiliza algún programa electrónico de tratamiento de datos para la mejor línea recta) . Antes de hacer estas mediciones, se calibra el electrodo con la solución R# 5 (arriba indicada), ajustando el potenciómetro a la lectura de -100 mv, y dejando estabilizar la lectura durante un minuto, luego, de la misma forma se toman las lecturas en mv. de las siguientes soluciones previamente preparadas :

TABLA No. 6 : EJEMPLO DE LECTURAS EN UNA CURVA DE CALIBRACION (17)

No.	mg F/mL	milivoltios
1	0.0015	- 41.2
2	0.0060	- 76.7
3	0.0090	- 87.0
4	0.0120	- 94.6
5	0.0150	-100.0

Estos valores se emplean generalmente para elaborar una curva de calibración del equipo, sin embargo, el método de análisis usado (ver inciso 6.3.1) contempla una curva de calibración apropiada y particular para la

determinación específica a realizar, e.g., flúor soluble en dentífricos, y dentro de los rangos del contenido de flúor esperados en el universo de trabajo.

7.4 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El diseño de investigación comprende tres aspectos generales, en cuanto a los métodos estadísticos que se utilizaron para desarrollar el presente trabajo:

- a. Diseño del muestreo
- b. Cegamiento de las muestras
- c. Análisis y tratamiento de resultados

Debido a que el estudio contempla básicamente el análisis químico de varias fórmulas dentífricas existentes en el mercado guatemalteco, la variable que se determinó -según los objetivos e hipótesis del estudio fué "si cada una de las muestras cumple con los niveles indicados por la norma Coguanor NGO 30 019" (2). Esta norma indica que el mínimo de fluoruro de sodio (se tomó este compuesto, por ser de todos los fluoruros, el más soluble) que debe estar formulado en cualquier dentífrico fluorado es de 0.24 %. Esto arroja un dato puntual de 1,086 ppm de flúor soluble, como límite inferior en el contenido de flúor de los dentífricos, al momento de su consumo / uso (ver cálculos en Anexo No. 4).

a. DISEÑO DEL MUESTREO :

Se decidió muestrear los productos dentífricos solamente en el área citadina, con base en los siguientes hallazgos: a) el 72 % de la venta total de la marca con mayor participación en el

mercado nacional se vende dentro de la ciudad capital; y b) esta misma marca posee aproximadamente el 70 % de la distribución total de dentífricos en el país (23). Por lo anterior, se asume que todos los productos dentífricos tienen ese mismo patrón de distribución, y permite llegar a la decisión indicada al inicio del párrafo. Además, la naturaleza del estudio hizo necesario que el criterio básico para el muestreo fuera obtener en la muestra de cada marca, la mayor representatividad posible del producto individual, es decir, que cada espécimen de la muestra preferentemente provenga de un lote diferente de manufactura, lo cual, generalmente se puede establecer en el empaque primario del mismo (usualmente es un código en la base del tubo).

El muestreo se hizo aleatoriamente, visitando varios establecimientos comerciales, durante varias semanas, recolectando las 72 muestras que habían sido planificadas, con el 100 % de ellas provenientes de distintos lotes de manufactura (ver anexo No. 5).

En vista que la norma COGUANOR NGO 30 019 (2) no indica un rango en lo que se refiere al contenido de flúor que debe estar en los dentífricos fluorados, -sino solo una cantidad mínima-, para poder efectuar el cálculo estadístico del tamaño de muestra a recolectar de cada marca dentífrica, se partió de las fórmulas estadísticas que a continuación se presentan, que definen los niveles de confianza para trabajar, y dos variables reconocidas: a) la variación del proceso de manufactura de los dentífricos y b) la del método de análisis para determinar el flúor soluble, siendo:

$$n = \frac{(NC)^2 \times \text{Var}}{\Delta^2}$$

donde : n = número de muestra

NC = niveles de confianza

Var = variación del proceso

Δ = diferencia máxima aceptada como error

debida al método de análisis y al proceso de producción.

$$NC = Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}$$

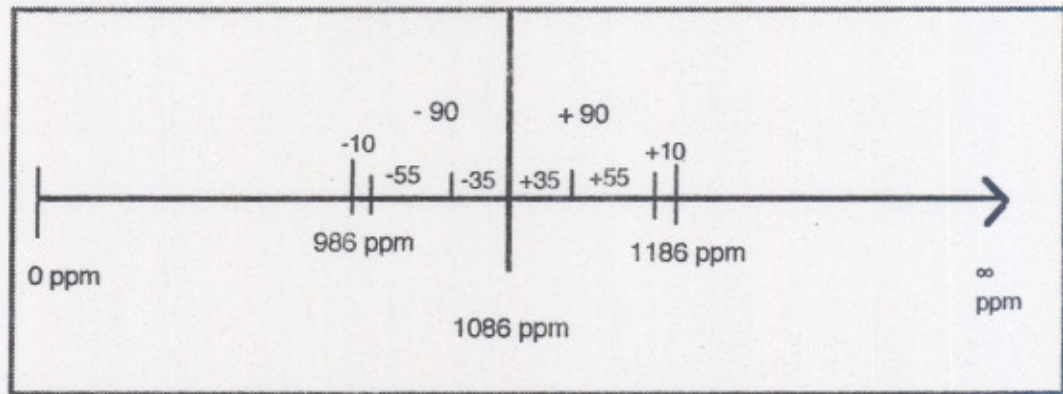
siendo $Z_{1-\alpha/2}$ = el error usando 0.05 de nivel de confianza

$Z_{1-\beta}$ = el error usando 0.1 de nivel de confianza

La variación teórica del proceso se calculó a partir de datos retrospectivos de control de calidad (24), en cuanto a la medición de flúor soluble total en un dentífrico durante tres meses; obteniendo una desviación estándar de **90 ppm**. La variación reportada por el método (ver Materiales y Métodos) es de ± 35 ppm. Por lo anterior, se deduce que la variación debida exclusivamente al proceso de manufactura, del contenido de flúor en una formulación dada puede estimarse en ± 55 ppm (diferencia entre la variación total encontrada retrospectivamente menos la variación proveniente del método de análisis). Si se vuelve a la desviación estándar encontrada, y se le resta el error por el método, se tiene que la variación máxima posible por proceso de manufactura es de 55 ppm (90-35 ppm).

Si se ilustra lo anteriormente expuesto en un pequeño gráfico, se obtiene una figura como la siguiente, donde además se está

agregando un margen de 10 ppm (10%) de error, debido al proceso de muestreo (puesto que no se trabaja con población, sino con una muestra):



Entonces, con base en lo anterior, el número de muestras se calcula así:

$$n = \frac{(3.25)^2 \times (90 \text{ ppm})^2}{(100 \text{ ppm})^2} = 9$$

$$(+ 25 \% \text{ de posibles pérdidas}) = 12$$

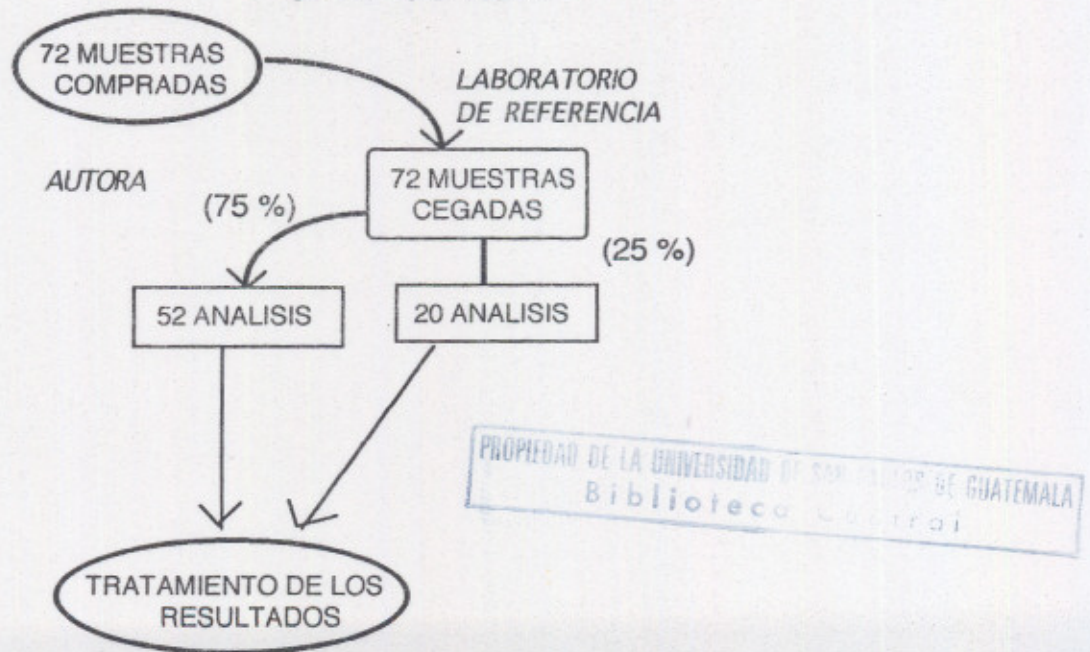
Por lo anterior, puede decirse que el % de error total permitido en esta evaluación del contenido de flúor soluble será de: % error = $(100 \div 1086) \times 100 = 9.2 \%$.

b. CEGAMIENTO Y ANALISIS CRUZADO DE LAS MUESTRAS :

Con el propósito de elaborar los análisis de todas las marcas en una forma imparcial, y sin permitir un "vicio" de preferencia, o por el contrario, de poca confianza en tal o cual

marca, se enviaron al inicio todas las muestras a un laboratorio particular (ver anexo No. 6), para que las codifiquen en forma diferente a la identificación original de las mismas, registrada al ser adquiridas en el comercio. A la vez, fueron trasvasadas a frascos de vidrio, limpios y herméticamente cerrados; todos idénticos, y con la nueva nomenclatura que se les dió, para dicho "cegamiento". La nueva codificación se mantuvo en poder de ese laboratorio, hasta el momento en que finalizaron todos los análisis de las muestras. El 75 % del total de muestras fueron remitidas a la autora del presente estudio, para su análisis; el laboratorio mencionado se quedó con 25 % de muestras -seleccionadas al azar- para llevar a cabo el mismo procedimiento de análisis en ellas (un total de 20 muestras control). Estos 20 resultados control, permitieron comparar y verificar el nivel de confiabilidad del estudio. El flujo del proceso descrito se ilustra a continuación:

GRAFICO No. 1



La forma de codificación para el cegamiento, fué escogida aleatoriamente por personal de esta entidad, con algún ordenamiento lógico, que a su vez, se reportó cuando se entregó la información, posterior al análisis químico de ambas partes.

c. ANALISIS DE RESULTADOS :

Para poder evaluar si se estaba cumpliendo con los objetivos del presente estudio, los datos se trataron estadísticamente utilizando la prueba de Hipótesis: la prueba del cuantil (25).

Asimismo se usó el Gráfico de Tukey (26) (ver interpretación en el Anexo No.7), y los Intervalos de Confianza, como herramientas para poder comparar distribuciones de grupos, principalmente por tratarse de distribuciones asimétricas.

El Recorrido Intercuartil -RIC- utilizado también, es un rango donde se acumulan los datos de la distribución, dada entre los percentiles 25 y 75; mientras más amplio es este rango, se puede decir que hay más variabilidad entre los datos. Los intervalos de confianza (en la tabla 7), dan las estimaciones de la mediana hacia la población, o sea, lo que uno esperaría encontrar en cualquier otra muestra.

8. RESULTADOS

Los resultados de análisis obtenidos, expresados como partes por millón -ppm- ó mg de flúor soluble total por Kg de dentífrico, se resumen en las Tablas 9.1 y 9.2, en las siguientes páginas. Ambos incluyen la identificación original del lote de muestra, y la correspondiente al "cegamiento" efectuado por el laboratorio tercero mencionado en la metodología (ver inciso 7.4 (b), pág. 59).

Con los datos obtenidos, se realizó un análisis estadístico. Debido a que las distribuciones de los datos obtenidos no fueron normales (Gaussianas) y al tamaño de muestra relativamente pequeño, se estimó la mediana como medida de tendencia central, en lugar de la media aritmética. Las estimaciones poblacionales corresponden al intervalo de confianza (95 %) de estas medianas. Además de las medianas, se calcularon los percentiles 10, 25, 50 (mediana), 75 y 90, de las distribuciones de cada grupo de muestras (cada marca y versión de dentífrico). En la tabla 7 se presentan las estimaciones de la mediana, tanto para la muestra como para la población (intervalos de confianza).

TABLA No. 7
CONCENTRACIONES PROMEDIO DE FLUOR SOLUBLE POR
DENTIFRICO (n = 12)

DENTIFRICO	MEDIANA	RIC	INTERVALOS DE CONFIANZA
COLGATE, SABOR ORIG.	1001.1	38.00	(1,0025.3 - 976.89)
COLGATE, ANTISARRO	1046.8	67.50	(1,077.4 - 1,016.2)
COLGATE, PROT. ENCIAS	999.2	103.35	(1,046.04 - 952.36)
CLOSE UP, GEL ROJO	1123.55	42.00	(1,142.6 - 1,104.5)
CREST, ORIG. FLAVOR	1085.1	36.25	(1,101.53 - 1,068.67)
PEPSODENT, REGULAR	1545.7	100.85	(1,591.4 - 1,500.0)

NOTA : RIC = recorrido intercuartil (intervalo de confianza al 95 %)

Para una mejor visualización de la distribución de los datos obtenidos de cada muestra, se presenta el Gráfico No. 2 (pág. 66), con las cajas de Tukey (ver interpretación en el Anexo No. 6) (26).

Al aplicar la prueba de hipótesis del **cuantil** (25) a los datos obtenidos, para evaluar la hipótesis alterna H_0 : respecto a la mediana, se encontraron los "valores p" mostrados en la tabla No. 8 . En este caso, se observa cuántos datos de cada grupo de muestra (cada dentífrico en estudio) caen dentro del límite mínimo de la norma, y a esta cantidad de datos "dentro del límite" le corresponde un valor "p" en las tablas de cuantil (usando 11 grados de libertad). La hipótesis es confirmada, si el valor "p" obtenido para ese grupo es mayor que 0.05 . (25)

TABLA No. 8

**VALORES "P" OBTENIDOS CON LA PRUEBA DEL CUANTIL
PARA CADA GRUPO DE MUESTRAS ANALIZADAS**

DENTIFRICO	VALOR P	Ho :	MEDIANA
COLGATE, S. ORIGINAL	0.6128	MFP: $H_0: \mu = 1003$ ppm	F 1001.1
COLGATE, ANTISARRO	0.1938	NaF : $H_0: \mu = 1086$ ppm	F 1046.8
COLGATE, PROT. ENC.	0.0730	NaF : $H_0: \mu = 1086$ ppm	F 999.2
CLOSE-UP, GEL ROJO	0.9968	MFP: $H_0: \mu = 1003$ ppm	F 1123.55
CREST, ORIGINAL FLV.	0.3872	NaF : $H_0: \mu = 1086$ ppm	F 1085.1
PEPSODENT, REGULAR	1.0000	NaF : $H_0: \mu = 1086$ ppm	F 1545.7

NOTA : la hipótesis aplica, según el agente fluorizante empleado en la fórmula bajo estudio, para Pepsodent, se supone NaF, pues no lo declara en el empaque.

TABLA 9
RESULTADOS DE ANALISIS DE FLUOR
MARCAS DE DENTIFRICO :

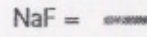
COLGATE SABOR ORIGINAL		COLGATE ANTISARRO		COLGATE PROTEC. DE ENCIAS		CLOSE - UP, GEL ROJO		PEPSODENT		C R E S T	
No. MUESTRA	MEDICION ppm F	No. MUESTRA	MEDICION ppm F	No. MUESTRA	MEDICION ppm F	No. MUESTRA	MEDICION ppm F	No. MUESTRA	MEDICION ppm F	No. MUESTRA	MEDICION ppm F
1 *	1,011.3	1	1,102.4	1	1,106.8	1 *	1,124.7	1 *	1,502.7	1	1,064.8
2 *	1,010.8	2	1,042.0	2	954.3	2 *	1,154.9	2 *	1,516.1	2	1,097.2
3	1,049.0	3	1,210.4	3	1,002.8	3 *	1,133.3	3	1,606.3	3	992.7
4	1,038.8	4	1,025.2	4	995.6	4 *	1,143.2	4	1,616.5	4	1,098.7
5	1,040.7	5	1,236.6	5	952.9	5 *	1,122.4	5	1,514.2	5	1,191.5
6	998.4	6	1,056.5	6	1,193.9	6	1,115.9	6	1,593.6	6	1,079.6
7	970.7	7	1,051.6	7	967.7	7	1,096.3	7	1,565.9	7	1,084.4
8	987.5	8	1,032.4	8	985.3	8	1,045.8	8	1,486.5	8	1,029.9
9	1,003.8	9 *	1,014.6	9	1,052.9	9	1,157.1	9	1,525.5	9	1,102.5
10	988.3	10 *	1,008.2	10	1,143.6	10	1,114.8	10	1,506.9	10	1,058.6
11	986.6	11 *	1,039.9	11 *	1,012.9	11	1,038.1	11	1,661.6	11 *	1,085.8
12	944.8	12 *	1,090.2	12 *	989.7	12	1,151.9	12	1,633.5	12 *	1,089.6
PROM.	1,002.56	PROM.	1,075.83	PROM.	1,029.87	PROM.	1,116.53	PROM.	1,560.78	PROM.	1081.27
Ó	29.05	Ó	71.32	Ó	75.05	Ó	37.67	Ó	56.96	Ó	45.21

NOTAS : * datos reportados por ABBOTT Laboratorios S.A. ; Ó = desviación estándar.

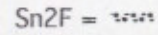
Gráfico No. 2

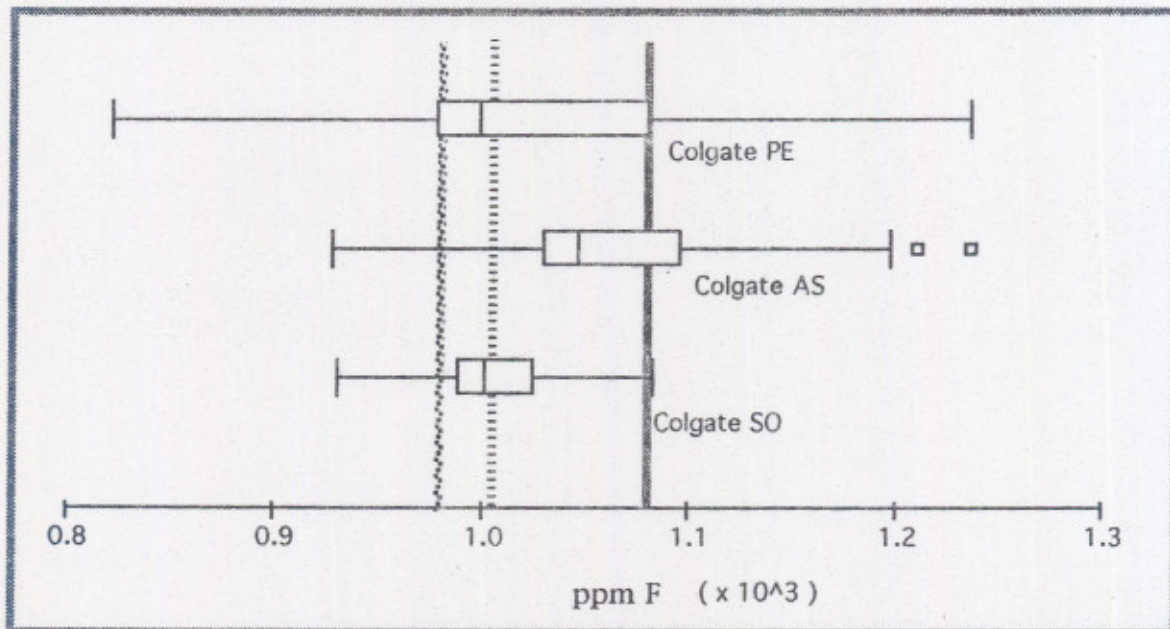
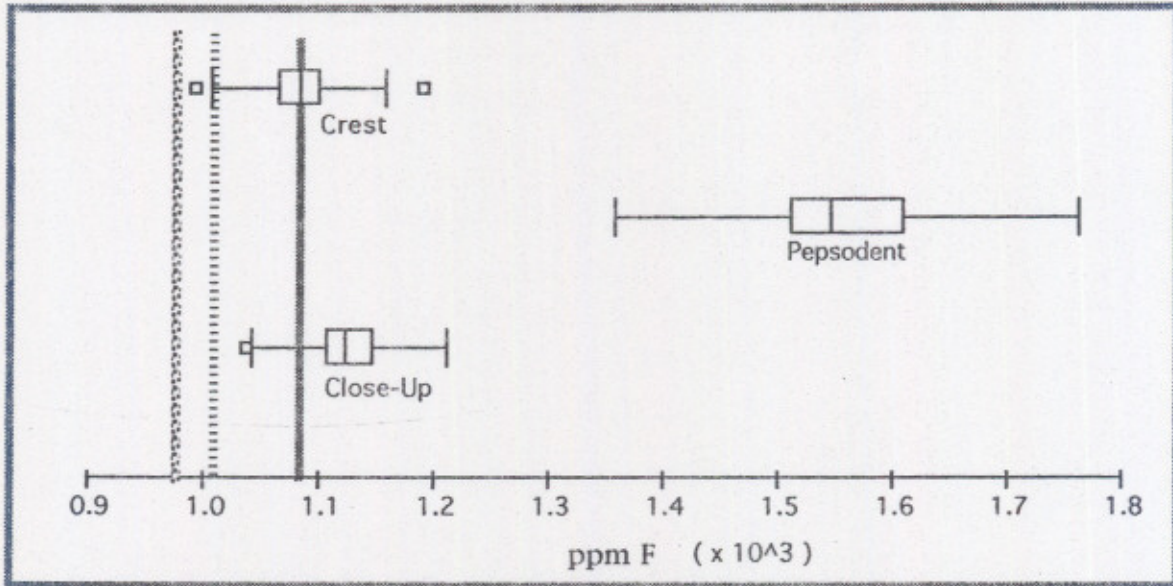
CAJAS DE TUKEY

Límites mínimos del contenido de flúor según COGUANOR:

NaF = 

MFP = 

Sn2F = 



9. DISCUSION

Tanto en la tabulación de los resultados, como en el gráfico ilustrativo (ver gráfico No.2), se puede observar que todos los grupos de muestras de dentífricos analizadas cumplen con los niveles mínimos de flúor establecidos en la norma guatemalteca (prueba del cuantil, para la mediana, donde $p > 0.05$).

En la tabla No. 6, puede observarse que la mayoría de las medianas de los grupos de muestras revelan un contenido de flúor soluble cercano a 1000 ppm, con excepción de Close-Up con 1100 ppm y Pepsodent con 1500 ppm, aproximadamente. Lo anterior permite afirmar que todos los productos dentífricos inspeccionados pueden garantizar más del 50 % de su producción sobre el nivel mínimo de flúor recomendado por la norma. Además, en la gráfica No. 2 se puede observar que hay dentífricos con concentraciones muy superiores, por lo que se evaluaron otros percentiles que permiten garantizar concentraciones de flúor superiores al 50 % ($p > 0.05$, cuantil para el percentil específico); específicamente en el caso del producto COLGATE SABOR ORIGINAL, se puede garantizar que hasta un 75 % de la producción cumple con la norma (para fórmulas con MFP); y en el caso de CLOSE-UP GEL ROJO, puede garantizar hasta un 95 % de la producción en cumplimiento. Para el caso de PESODENT REGULAR, el nivel es tan superior (1.5 veces el mínimo de la norma), que obviamente cumplirá en un 100% .

En el caso del dentífrico COLGATE PROTECCION DE ENCIAS, aún cuando está cumpliendo con la norma, aparentemente presenta niveles de flúor más bajos (ver Gráfico de Tukey, gráfico No.2), que los otros de la misma casa fabricante. Esto podría deberse a las interacciones o

interferencia química debida a los otros componentes terapéuticamente activos en la fórmula.

Sin embargo, es necesario enfatizar el hecho de que el nivel mínimo de flúor para un dentífrico dado -establecido en la norma guatemalteca (2)-, está basado en el tipo de agente fluorizante utilizado en la formulación del producto. Por lo tanto, existen niveles mínimos aplicables un tanto diferentes, según la especie de flúor que se trate, es decir, la formulación dentífrica bajo revisión. Es así como en el gráfico No. 2 se muestran estos tres niveles (aplicables a formulaciones con NaF, SnF y con MFP). La diferencia entre niveles mínimos de flúor en la norma, puede obedecer -según la presente experiencia- a que los distintos agentes fluorizantes poseen diferentes características en cuanto a solubilidad, contenido neto de flúor, etc.

Adicionalmente, los niveles mínimos recomendados por la norma citada, al igual que los recomendados por la Asociación Dental Americana, se basan principalmente en los diversos estudios clínicos existentes sobre eficacia anticaries de diversas formulaciones dentífricas sometidas a la aprobación de esta entidad (i.e. 11, 27). Las reglamentaciones gubernamentales en E.U.A. dictan valores permisibles para flúor soluble en cada una de sus formas, siendo 1000 ppm para dentífricos formulados con MFP (ver anexo No.8). (28) Lo anterior es interesante puesto que en la norma guatemalteca los valores están expresados como la concentración mínima formulada en el dentífrico, y no incluye una tabla de especificaciones indicando un rango permisible o aceptable de la concentración de flúor, expresada en su estado medible o determinable (e.g. flúor total, flúor soluble, flúor iónico, o ión fluorofosfato). Sin embargo, la norma sí menciona el método para determinación de flúor (como flúor total, aunque no lo indica como tal) NGO 30 020; este método aún está siendo revisado en calidad de propuesta de norma (3). Esto es particularmente

importante puesto que para fines de inspección o control rutinario de calidad, quizás es más apropiado determinar el flúor total formulado con el método respectivo, para evitar el sesgo de interpretación entre los resultados de flúor medidos vrs. el beneficio real de la fórmula en estudio.

Todas las marcas evaluadas, excepto PEPSODENT, declaran la especie de flúor que contienen (i.e. agente fluorizante formulado) en el empaque. Close-Up contiene MFP; Colgate Antisarro, Colgate Protección de Encías y Crest contienen NaF; Colgate Sabor Original contiene una mezcla de NaF & MFP -referida también en el empaque como "doble fluoruro"-, cuya proporción no está indicada y también declara el contenido de fosfato dicálcico como abrasivo.

Se considera importante discutir que en el caso de Colgate Sabor Original la presencia del fosfato dicálcico (abrasivo) y su conocida reacción espontánea al NaF hará que la medición de flúor soluble no detecte el flúor proveniente de este agente; por lo que la técnica de análisis usada está detectando solamente el ión PO_3F^- . En este caso debe aplicarse el nivel mínimo para una formulación con MFP de 1,003 ppm F, en vez del nivel para formulaciones con NaF, ya que podemos predecir que este último no se encuentra en forma soluble (ver tabla No. 8).

Según las consideraciones anteriores, el dentífrico Colgate Sabor Original sí cumple con la norma guatemalteca citada; y puede complementarse la medición utilizando el método para determinar flúor total, para así poder medir también el flúor proveniente del NaF. Si se desea determinar el contenido de flúor proveniente únicamente del NaF, puede hacerse por diferencia de esta última determinación y la del flúor soluble, previamente efectuada.

La cuantificación de flúor soluble en productos dentífricos requiere especial cuidado, debido a que deben tomarse en cuenta: la especie de flúor a determinar y sus interacciones posibles con otros componentes

presentes en la fórmula; la correcta calibración y respuesta del equipo a usar; y el cuidadoso tratamiento previo de la muestra, específicamente en cuanto a la solubilización del flúor y el aislamiento del sistema abrasivo, la hidrólisis, la temperatura constante durante las lecturas potenciométricas, y la posible reacción con el vidrio o posibles pérdidas en forma de flúor gaseoso.

Finalmente, se puede estimar el comportamiento estadístico de la variabilidad observada en esta muestra de dentífricos, para poder tener una idea preliminar del rango observado, con el propósito de establecer futuras especificaciones detalladas del contenido de flúor en dentífricos fluorados. Si se calcula la sumatoria total de los cuadrados de las variaciones individuales $(X - x)^2$ en cada grupo, respecto a su media (que resulta 207,233 ppm F²); luego se divide entre 71 (n - 1), el resultado es 2,919 ppm F². Al dividirlo entre n - 1 de los grupos (6 - 1 = 5), el resultado es 41,446.6 ppm F². Si se resta el resultado grupal menos el total, y se divide entre 66 (71 - 5), sacando la raíz cuadrada, el resultado final es 24.16 ppm.

Esto indica que el rango de variabilidad, por proceso de manufactura es cercano a ± 25 ppm de flúor.

10. CONCLUSIONES

- 10.1 Todas las marcas comerciales ensayadas en el presente estudio tienen un nivel aceptable de flúor, tomando como referencia la norma COGUANOR NGO 30 019, por consiguiente brindan una protección anticaries adecuada para la población consumidora.
- 10.2 Entre los diferentes productos muestreados, la mayoría mantiene el nivel requerido o recomendado de flúor, excepto uno de ellos -Pepsodent-, el cual muestra un nivel 1.5 veces superior (alrededor de 1,500 ppm de flúor soluble total).
- 10.3 El método de análisis utilizado para la determinación de flúor soluble fue efectivo para esta medición en diversas formulaciones dentífricas.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Katz JL, McDonald R y Stookey GK. Odontología preventiva en acción. Buenos Aires: Editorial Panamericana. 1975. (pp.10-140) 357 p.
2. COGUANOR, Norma Guatemalteca para las Especificaciones de Pastas Dentales con y sin Flúor. Guatemala: Min. de Economía, Doc. Tec. NGO 30 019, 1987. 3 p.
3. COGUANOR, Propuesta de Norma para el Método de cuantificación de Flúor en Pastas Dentales. Guatemala: Min. de Economía, Doc. Tec. NGO 30 020 h3:92, 1993. 2p.
4. Mack pub. Co. Remington Pharmaceutical Sciences. 17 ed. Pennsylvania: 1985. (Cap. 109) xvi + 1800 p.
5. Meneses ME, Cuantificación del ión flúor en pastas dentales que se encuentran comercialmente en el mercado guatemalteco. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de graduación, Facultad de Odontología) 1991. 94 p.
6. Pader M. Oral hygiene products and practice. New York: Marcel Dekker, Inc. 1988. xii + 543 p. (p. 215-485).
7. Bogarello L, de. Flúor. Rev. Fac. Odontol. U.N.C. 1983; 2 (1.2) : 63-106.
8. Mejicanos HR, Cuantificación del contenido de fluoruros libres en los compuestos que se encuentran en el mercado de Guatemala y que anuncian prevenir la caries dental. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de graduación, Facultad de Odontología) 1986. 127 p.
9. Krager S, Monofluorophosphate Perspectives, Suiza: J. of European Org. for Caries Research -ORCA-. Vol 17, Suplemento 1, 1983. iv +136 p.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Se recomienda que para fines de inspección o control de calidad rutinario del contenido de flúor en dentífricos se utilice el método para la determinación de flúor soluble descrito.
- 11.2 Se recomienda el empleo del método potenciométrico para medir flúor total (29) cuando se desee hacer comparaciones entre diferentes fórmulas; y relacionar el nivel de flúor en diversas fórmulas con la efectividad anticaries demostrada a través de estudios clínicos.
- 11.3 Se recomienda la revisión de la norma NGO 30 019, Especificaciones de Pasta Dental con y sin flúor (2), para que indique con más detalle los contenidos de flúor, tomando en cuenta: a) las posibles formas de medir el flúor, según su especie iónica o forma de solubilidad; b) la variabilidad de estos contenidos, debida al proceso y al método; así como c) el límite máximo permisible por inocuidad.
- 11.4 Igualmente es recomendable que la norma citada indique que en el empaque el fabricante debe declarar los componentes fluorados utilizados en el mismo, así como el sistema abrasivo.
- 11.5 Se recomienda que el Departamento de Registro y Control de Medicamentos verifique que los empaques de dentífricos comerciales cumplan con las regulaciones de etiquetado para este tipo de productos.
- 11.6 Se recomienda que al revisar las especificaciones de la norma se considere una variabilidad por proceso y método de análisis, estableciendo rangos permisibles para valores de flúor soluble de al menos ± 25 ppm .

10. DePaola, PF, et al. The relative Anticaries effectiveness of sodium mono-fluorophosphate and sodium fluoride as contained in currently available dentifrice formulations. *Am. J. of Dentistry* 1993; Vol. 6 (special issue) p. S1- S106 (pp. 7 - 11).
11. DePaola PF. Clinical studies on MFP/calcium containing abrasive. *International Dent. J.* 1993; Vol. 43, Number 1 (Suplement 1). (p.89)
12. Hayes H, Harvey K, & Rodger MN. Fluoride penetration into human enamel from DCP based Toothpastes. *J. Dent. Res.* 1982; Abst. 47, 61 (4): 541: 1082.
13. Merck & Co., Inc. *The Merck Index; An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals.* 11a ed. New Jersey: 1989. xix + 1606 p.
14. Bernier JL y Mülher JC. *Medidas Preventivas para mejorar la práctica dental.* Trad. Samuel Leyt. Buenos Aires: Mundi, 1977. (pp. 106-107).
15. Reed MW. Clinical evaluation of three concentrations of sodium fluoride in dentifrices. *J. ADA* 1973; 87 : 1401-1403.
16. Wiley J & Sons. *Fluorine Compounds, Inorganic.* *Encyclopedia of Chem. Techn.* Vol 10; 1983. (pp. 655-826).
17. Lindhal CB. Fluoride and monofluorophosphate analysis. *Caries Res.* 1983; 17 (supl. 1): 9-20.
18. Stuart JL, et al. Determination of the fluoride in aqueous solution of sodium mono-fluorophosphate. *Analyst Lond* 1977; 105: 131-138.
19. Duff EJ. A suggested mechanism for the inhibition of dental caries by monofluorophosphate. *Caries Res.* 1973; 7: 79-84.
20. Zelaya SA, *Análisis de concentración de flúor en las pastas dentales distribuídas en el mercado de Guatemala.* Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de graduación, Facultad de Odontología) 1975. 23 p.

21. Aldana VA, Cuantificación del contenido de fluoruro libre de los dentífricos que se encuentran comercialmente en Guatemala. Guatemala: Universidad de San Carlos, (Tesis de graduación, Facultad de Odontología) 1982. 54 p.
22. Reportes del Depto. de Ventas, enero-marzo '93; Colgate-Palmolive (C.A.) S.A.
23. PANTRY CHECKS, Reportes de estudios de Mercado. Guatemala: Agencia DATA (investigación de mercados) , datos promedio de 1992. 87 p.
24. Mediciones de Flúor en la Crema Dental Colgate. Archivo de Buenas Prácticas de Manufactura, Aseguramiento de la Calidad, 1993; Colgate Palmolive, (C.A.), S.A. Doc. Tec. Inciso 2- Q.A. 37: 93 (307 p.)
25. Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. 2nd. ed. N.Y.: John Wiley & Sons, Texas University , 1980. (xiv + 493 p.)
26. Matute JA, ¿Qué Hago con Mis Datos ?. Guatemala : Ediciones Superación, 1992. (42 p.)
27. Salter PJ, Connors ST, Harvey K, & Rodger MN. Remineralization effects of different Fluoride systems in-vitro. Caries Res. 1982; (ORCA Conference, Annapolis) 17 : 182 : 1983.
28. Federal Register. PA OTC Compilation. U.S.A.: 1980. Doc. Tec. Vol 45. No.62. Table 14, (p. 54).
29. Vargas MV, Estudio comparativo de dos métodos (método por cromatografía de gas y método por electrodo selectivo de flúor) para determinar flúor en crema dental. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis ad gradum, Fac. de CC.QQ. y Farmacia) 1994. 50 p.

13. ANEXOS

ANEXO No. 1

DENTIFRICOS ANTICARIES (MONOGRAFÍAS PROPUESTAS POR LA FDA)

Agentes anticaries activos	fluoruro de sodio, 0.22 % monofluorofosfato de sodio, 0.76 % fluoruro estanoso, 0.4 %
Limitación en tamaño de empaque	el empaque no deberá contener más de 260 mg de fluoruro total por unidad de empaque.
Identificación (etiquetado)	contiene el nombre establecido de la droga (ag. activo); identifica al producto como "anticaries", "flúor", "dentífrico" ó "pasta dental", según sea apropiado.
Indicaciones	Ayuda en la prevención de la caries dental, cavidades ó deterioro dental (según le convenga al fabricante).
Advertencias	Ninguna requerida para los dentífricos.
Direcciones de uso	"Adultos y niños mayores de 2 años: cepillarse los dientes profundamente, al menos una vez al día, o según lo indique su dentista. Los niños menores de 6 años deben ser supervisados en el uso de este producto." También, para dentífricos conteniendo fluoruro estanoso: "Este producto puede producir manchas superficiales sobre los dientes. Un cepillado apropiado puede evitar estas manchas, que no son dañinas ni permanentes y pueden ser removidas por su dentista."

NOTA: En estas regulaciones para dentífricos fluorados (ver pág. 6), entiéndase que los valores de agentes (ingredientes) activos están dados como parámetros de formulación, y no deben confundirse con los valores de Flúor disponible, pues estos últimos dependen del resto de la formulación.

ANEXO No. 2

VALORES DE ENSAYO ACEPTABLES PARA DENTIFRICOS CON NaF PERFILES DE LABORATORIO PARA DENTIFRICOS FLUORADOS (FDA)

I. ION FLUORURO SOLUBLE (F⁻)

<u>ABRASIVO</u>	<u>valor F⁻ fresco</u>	<u>valor mín. F⁻ añejado</u>	<u>dilución max. del test (p/p)</u>
pirofosfato de calcio (alto cont. de fase beta)	648 ppm	403 ppm	1:10

II. CONCENTRACION DEL ION HIDROGENO (pH)

<u>ABRASIVO</u>	<u>valor test</u>	<u>dilución máxima del ensayo (p / p)</u>
pirofosfato de calcio (alto cont. de fase beta)	6.5 - 8.0	1 : 10

Nota: Dentífrico con abrasivo tipo sílica es ahora comercializado. Este es superior en el valor F, que los citados en la tabla. Los valores citados de F, son partes de la sustancia por millón de partes del dentífrico original.

ANEXO No. 3

VALORES DE ENSAYO ACEPTABLES PARA DENTIFRICOS CON MFP PERFILES DE LABORATORIO PARA DENTIFRICOS FLUORADOS (FDA)

I. IONES FLUORURO SOLUBLE (PO_3F^- & F^-)^a

ABRASIVO	valor ^b		valor mín. ^b	dilución max.
	ion	fresco	añejado	del test (p/p)
aplicable a todos los abrasivos	PO_3F^-	650 ppm ^c	Mitad del valor PO_3F^- & F^- total	1:10
	F^-	10-150 ppm	10 ppm al valor PO_3F^-	1:10
	Total (F^- & PO_3F^-)	800 ppm	600 ppm	1:10

II. CONCENTRACION DEL ION HIDROGENO (pH)

ABRASIVO	valor test	dilución máxima del ensayo (p / p)
alúmina	5.0 - 9.0	1:10
carbonato de calcio	7.0 - 10.0	1:10
pirofosfato de calcio	5.0 - 5.4	1:10
fosfato dicálcico	6.5 - 7.8	1:10
metafosfato de sodio insoluble	5.6 - 6.9	1:10
sílica	5.5 - 7.4	1:10

^a para el compuesto NaMFP en una fórmula dentífrica, el flúor existe como una combinación de ambos iones F^- & PO_3F^- . Los valores están dados para cada uno de estos iones, tanto como para el total de la suma de ambos.

^b Los valores citados son partes de la sustancia por millón de partes del dentífrico original.

^c el PO_3F^- soluble es derivado, ya sea de la medición analítica directa o por sustracción del valor del ión soluble (F^-) del flúor soluble total disponible (PO_3F^- + F^-).

ANEXO No. 4

CALCULOS PARA ESTABLECER CONTENIDOS MINIMOS DE FLUOR

(según la norma COGUANOR NGO 30 019)

Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo de cada agente fluorizante, respectivamente :

Contenido mínimo de flúor provisto, expresado en gramos de F / 100 g del agente fluorizante	=	MR x CFP x FE
--	---	---------------

donde, MR = mínimo requerido del agente fluorizante, expresado en g.
por 100 g de dentífrico.
CFP = contenido de flúor provisto por dicho agente fluorizante
FE = factor estequiométrico para obtener mg F en 1000 g de muestra

- **FLUORURO DE SODIO :**

La norma indica un contenido mínimo de flúor como fluoruro de sodio de 0.24 %, por lo tanto ...

$$\frac{0.24\text{g NaF}}{100\text{ g D}} \times \frac{45.24\text{g F}}{100\text{ g NaF}} \times 10^6 = \frac{1085.76\text{ ppm F}^-}{\text{=====}}$$

[NOTA : D significa dentífrico]

- **MONO FLUOROFOSFATO DE SODIO :**

La norma indica un contenido mínimo de flúor como monofluorofosfato de sodio, de 0.76 %, por lo tanto ...

$$\frac{0.76\text{g MFP}}{100\text{ g D}} \times \frac{13.2\text{ g F}}{100\text{ g MFP}} \times 10^6 = \frac{1003.2\text{ ppm F}^-}{\text{=====}}$$

[NOTA : D significa dentífrico]

ANEXO No. 5

REGISTRO DE LOTES DE LOS DENTIFRICOS ANALIZADOS

No.	COLGATE S.O.	COLGATE P.E.	COLGATE A.S.	CLOSE-UP	CREST	PESODENT
1	931743	931301	924711	930881	2263G7	923021
2	932112	913554	922621	930911	2317G6	930362
3	931242	932533	931701	930951	2263G8	930071
4	932252	930612	922611	930291	1301TF	930111
5	931751	922244	920524	922671	3061G4	921622
6	932223	925112	932333	921811	2119G6	931251
7	932241	923911	923221	931131	1173X2	921602
8	932232	921524	923211	930471	1106GB3	931261
9	932221	931031	923331	930142	2216G7	930762
10	932233	932543	924061	930901	2265G1*	930772
11	932231	932541	932105	930321	2264G3*	930091
12	932242	923722	920514	931091	2121G5*	930251

* MINT FLAVOR



ABBOTT
LABORATORIOS, S. A.

ANEXO No. 6

Guatemala, 22 de septiembre de 1993.

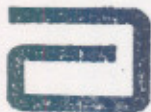
Señora
Marta Julia Peña O.
11 Av. 12-09 zona 2
Ciudad Nueva, Guatemala.

Estimada señora Peña:

Según su solicitud del 10 de septiembre de 1993 adjunto le estoy enviando el resultado total obtenido de análisis de fluor soluble - según el método y reactivos proporcionados por usted - en las 20 muestras escogidas al azar del lote de dentífricos enviados por usted, constituido de 72 tubos de diferentes marcas comerciales.

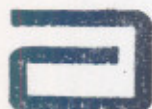
Asimismo, incluyo a continuación el listado cruzado de códigos que usáramos inicialmente para "cegar" todas las muestras enviadas, las cuales fueron remitidas a usted después de tomar las 20 al azar para efectuarles el análisis.

No.	MARCA	CODIGO ORIGINAL	CODIGO CEGADO
01	COLGATE SABOR ORIGINAL	931743	3471X
02	COLGATE SABOR ORIGINAL	932112	2112Y
03	COLGATE SABOR ORIGINAL	931242	2421Z
04	COLGATE SABOR ORIGINAL	932252	X252Z
05	COLGATE SABOR ORIGINAL	931751	Y1571
06	COLGATE SABOR ORIGINAL	932241	1422
07	COLGATE SABOR ORIGINAL	932232	2322
08	COLGATE SABOR ORIGINAL	932221	1222
09	COLGATE SABOR ORIGINAL	932233	3322
10	COLGATE SABOR ORIGINAL	932231	1322
11	COLGATE SABOR ORIGINAL	932242	2422
12	COLGATE SABOR ORIGINAL	932223	Z322Z
13	COLGATE ANTISARRO	924711	M1174
14	COLGATE ANTISARRO	922621	N1262
15	COLGATE ANTISARRO	931701	N1071
16	COLGATE ANTISARRO	922611	O1161
17	COLGATE ANTISARRO	920524	P4250
18	COLGATE ANTISARRO	932333	Q333Z
19	COLGATE ANTISARRO	923221	R122Z
20	COLGATE ANTISARRO	923211	S112Z
21	COLGATE ANTISARRO	923331	T133Z
22	COLGATE ANTISARRO	924061	U1604
23	COLGATE ANTISARRO	932105	V501Z
24	COLGATE ANTISARRO	920514	W4150
25	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	931301	1031A



ABBOTT
LABORATORIOS, S. A.

		CODIGO ORIGINAL	CODIGO CEGADO
26	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	913554	4553B
27	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	932533	3352C
28	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	930612	2160D
29	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	922244	4422E
30	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	925112	2115F
31	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	923911	1193G
32	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	921524	4251H
33	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	931031	1301I
34	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	932543	3452J
35	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	932541	1452K
36	COLGATE PROTECCION DE ENCIAS	923722	2273L
37	CLOSE-UP	930881	1880
38	CLOSE-UP	930911	1190
39	CLOSE-UP	930951	1590
40	CLOSE-UP	930291	1920
41	CLOSE-UP	922671	1762
42	CLOSE-UP	921811	1181
43	CLOSE-UP	931131	1311
44	CLOSE-UP	930471	1740
45	CLOSE-UP	930142	2410
46	CLOSE-UP	930901	1090
47	CLOSE-UP	930321	1230
48	CLOSE-UP	931091	1901
49	PEPSODENT	923021	A1203
50	PEPSODENT	930362	B2630
51	PEPSODENT	930071	C1700
52	PEPSODENT	930111	D1110
53	PEPSODENT	921622	E2261
54	PEPSODENT	931251	F1521
55	PEPSODENT	921602	G2061
56	PEPSODENT	931261	H1621
57	PEPSODENT	930762	I2670
58	PEPSODENT	930772	J2770
59	PEPSODENT	930091	K1900
60	PEPSODENT	930251	L1520
61	CREST	2263G7	3622M
62	CREST	2317G6	7132N
63	CREST	2263G8	3622Ñ
64	CREST	1301TF	1031O
65	CREST	3061G4	1603P
66	CREST	2119G6	9112Q
67	CREST	1173X2	3711R
68	CREST	1106GB3	6011S
69	CREST	2216G7	6122T
70	CREST	2265G1	5622U
71	CREST	2264G3	4622V
72	CREST	2121G5	1212W



ABBOTT
LABORATORIOS, S. A.

RESULTADOS DE ANALISIS

No.	MARCA	COD.ORIGINAL	COD.CEGADO	RESULTADO (ppm F)
01	COLGATE	931743	3471X	1,011.3
02	COLGATE	932241	1422	1,010.8
03	COLGATE	922611	01162	1,014.6
04	COLGATE	920524	P4250	1,039.9
05	COLGATE	924061	U1604	1,008.2
06	COLGATE	920514	W4150	1,090.2
07	COLGATE	921524	4251H	1,012.9
08	COLGATE	923722	2273L	989.7
09	CLOSE-UP	930881	1880	1,124.7
10	CLOSE-UP	930911	1190	1,154.9
11	CLOSE-UP	930951	1590	1,133.3
12	CLOSE-UP	922671	1762	1,122.4
13	CLOSE-UP	921811	1181	1,143.2
14	PEPSODENT	930071	C1700	1,502.7
15	PEPSODENT	931261	H1621	1,516.1
16	CREST	2119G6	9112Q	1,085.8
17	CREST	221G5	1212W	1,089.6
18	COLGATE	923211	S1123	1,032.4
19	COLGATE	932533	3352C	1,002.8
20	COLGATE	925112	2292F	1,193.9

Cualquier duda que se le pueda presentar con respecto a estos análisis, no dude en comunicarse con nosotros.

En espera que todo esté a su completa satisfacción, me suscribo de Ud. atentamente,

Ing. Antonio García
Jefe del Laboratorio

AG/aefj
file: corr.

TABLE 2--ACCEPTABLE TEST VALUES FOR SODIUM FLUOROPHOSPHATE DENTIFRICES

I. Soluble Fluoride Ions (PO_3F^- and F^-)^{1/}

Abrasive	Ion	Fresh value ^{2/}	Aged minimal value ^{2/}	Maximum test dilution (w/w)
Applicable to all abrasives	PO_3F^-	650 ppm ^{3/}	Half total (PO_3F^- and F^-) value	1:10
	F^-	10-15 ppm	10 ppm to PO_3F^- value	1:10
	Total (PO_3F^- and F^-)	800 ppm	600 ppm	1:10

II. Hydrogen Ion Concentration (pH)

Abrasive	Test value	Maximum test dilution (w/w)
Alumina	5.0-9.0	1:10
Calcium carbonate	7.0-10.0	1:10
Calcium pyrophosphate	5.0-5.4	1:10
Dicalcium phosphate	6.5-7.8	1:10
Insoluble sodium metaphosphate	5.6-6.9	1:10
Silica	5.5-7.4	1:10

^{1/}For the compound sodium monofluorophosphate in a dentifrice formulation, fluoride ion exists as a combination of the ions PO_3F^- and F^- . Values are given for each of these ions as well as the "Total": combination of PO_3F^- plus F^- .

^{2/}Values listed are parts of the measured substance per million parts of the whole dentifrice.

^{3/}Soluble PO_3F^- is derived either by direct analytic measurement, or by subtracting soluble fluoride ion (F^-) from total soluble available fluorine (PO_3F^- plus F^-).