



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

DISEÑO, FORMULACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE UN DENTÍFRICO ANTICARIOGÉNICO A BASE DE CANNABIDIOL

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: LUIS EDUARDO MONTESDEOCA VIQUE

DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA MSc.

Riobamba – Ecuador

2024

© 2024, Luis Eduardo Montesdeoca Vique

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Luis Eduardo Montesdeoca Vique, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados de este son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 02 de mayo de 2024

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'L' followed by the name 'Eduardo Montesdeoca Vique' in a cursive script.

Luis Eduardo Montesdeoca Vique

060584844-9

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular; Tipo: Trabajo Experimental, **DISEÑO, FORMULACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE UN DENTÍFRICO ANTICARIOGÉNICO A BASE DE CANNABIDIOL**, realizado por el señor: **LUIS EDUARDO MONTESDEOCA VIQUE**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que **cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.**

	FIRMA	FECHA
Bqf. Gisela Alexandra Pilco Bonilla MSc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2024-05-02
Bqf. Diego Renato Vinueza Tapia MSc. DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2024-05-02
Dra. Elizabeth del Rocío Escudero MSc. ASESORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2024-05-02

DEDICATORIA

Queridos padres, Mariana y Ángel:

Con amor y gratitud infinita, quiero dedicarles mi tesis. Vuestra fortaleza y apoyo incondicional han sido el faro que me ha guiado en los momentos más difíciles de mi vida, especialmente en las batallas de mi salud que enfrentamos juntos. Vuestra presencia y amor han sido mi mayor inspiración y motivación para alcanzar este logro. A través de estas páginas, quiero honrar su sacrificio y amor incondicional, que han sido la fuerza detrás de cada paso que he dado. A ustedes, mi eterna gratitud y amor.

Luis

AGRADECIMIENTO

Expreso mi profundo agradecimiento a quienes han sido la piedra angular de mi camino. A mis padres, cuyo amor incondicional y apoyo inquebrantable han sido mi mayor fortaleza, les debo todo lo que soy y todo lo que he logrado. A todos mis docentes quienes me han guiado de manera integral para adquirir conocimientos y formarme como ser humano, en especial a mi tutor: Bqf. Diego Vinueza, quien no solo ha sido mi guía académica, sino también un amigo cercano que me ha inspirado y ayudado a alcanzar mis metas. A mi hermano Ángel y a todos mis familiares, cuyo consejo sabio y apoyo incondicional han sido luz en los momentos de duda. A todos mis amigos, quienes han sido parte inseparable de mi formación académica, su apoyo y compañía han sido fundamentales en este viaje. A cada uno de ustedes, les agradezco desde lo más profundo de mi corazón. Vuestra presencia ha iluminado mi camino y ha enriquecido mi vida de incontables maneras. Con gratitud eterna.

Luis

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	xi
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	xii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xiii
RESUMEN.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1.	DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA.....	2
1.1.	Planteamiento del problema.....	2
1.2.	Justificación.....	3
1.3.	Objetivos.....	4
1.3.1.	<i>Objetivo general</i>	4
1.3.2.	<i>Objetivos específicos</i>	4

CAPÍTULO II

2.	MARCO TEÓRICO.....	5
2.1.	Referencias teóricas.....	5
2.1.1.	<i>Descripción botánica del Cannabis</i>	5
2.1.2.	<i>Composición química del Cannabis</i>	6
2.1.3.	<i>Cannabinoides</i>	7
2.1.3.1.	<i>Fitocannabinoides</i>	8
2.1.4.	<i>Cannabidiol</i>	10
2.1.4.1.	<i>Mecanismo de acción como agente anticariogénico</i>	10
2.1.4.2.	<i>Propiedades farmacológicas del Cannabidiol</i>	10
2.1.4.3.	<i>Aceite full spectrum de CBD</i>	11
2.2.	Salud bucodental.....	11
2.2.1.	<i>Definición de higiene bucodental</i>	11
2.2.2.	<i>Agentes etiológicos de caries dentales</i>	11
2.2.3.	<i>Streptococcus mutans y caries dentales</i>	12
2.3.	Dentífricos.....	12
2.3.1.	<i>Definición de dentífrico</i>	12

2.3.2.	<i>Tipos de dentífricos</i>	13
2.3.3.	<i>Formulación de dentífricos</i>	13
2.3.3.1.	<i>Composición química de dentífricos</i>	13
2.3.3.2.	<i>Atributos de calidad de los dentífricos</i>	15
2.3.3.3.	<i>Características fisicoquímicas de los dentífricos</i>	17
2.3.3.4.	<i>Características organolépticas</i>	18
2.4.	Diseño experimental	18
2.4.1.	<i>Diseño experimental con mezclas</i>	18
2.5.	Control de calidad	20
2.5.1.	<i>Norma INEN para cosméticos</i>	20
2.5.2.	<i>Control de calidad parámetros fisicoquímicos</i>	20
2.5.3.	<i>Control de calidad microbiológico</i>	20
2.6.	Acondicionamiento y etiquetado de dentífricos	21
2.6.1.	<i>Normativa para el acondicionamiento de dentífricos</i>	21
2.6.2.	<i>Normativa para el etiquetado de dentífricos</i>	21
2.7.	Fundamento legal CBD en Ecuador	21

CAPÍTULO III

3.	MARCO METODOLÓGICO	22
3.1.	Enfoque y diseño de investigación	22
3.1.1.	<i>Enfoque cuantitativo</i>	22
3.1.2.	<i>Diseño de la investigación</i>	22
3.2.	Diseño experimental	22
3.2.1.	<i>Población de estudio y/o tamaño de muestra y/o método de muestreo</i>	22
3.2.2.	<i>Criterios de inclusión</i>	23
3.2.3.	<i>Criterios de exclusión</i>	23
3.2.4.	<i>Hipótesis</i>	23
3.2.5.	<i>Identificación de variables</i>	23
3.3.	Lugar de investigación	23
3.4.	Materiales, equipos y reactivos	24
3.4.1.	<i>Comprobación de actividad antibacteriana</i>	24
3.4.2.	<i>Formulación del dentífrico</i>	25
3.4.3.	<i>Control de calidad fisicoquímico del dentífrico</i>	26
3.4.4.	<i>Control de calidad microbiológico del dentífrico</i>	27
3.5.	Métodos, técnicas e instrumentos de investigación	28
3.6.	Extracto full spectrum	29

3.7.	Verificación de actividad bactericida del extracto frente a <i>Streptococcus mutans</i>	29
3.7.1.	<i>Kirby Bauer</i>	29
3.7.2.	<i>Proceso</i>	29
3.7.3.	<i>Método</i>	30
3.8.	Pruebas preliminares de formulación	31
3.8.1.	<i>Límites de los componentes presentes en los dentífricos</i>	31
3.9.	Aplicación del diseño experimental	32
3.10.	Optimización de la formulación	34
3.10.1.	<i>Procesamiento de datos</i>	34
3.11.	Control de calidad de la formulación	35
3.11.1.	<i>Descripción organoléptica</i>	35
3.11.2.	<i>Control de calidad fisicoquímico</i>	35
3.11.2.1.	<i>Determinación de densidad</i>	35
3.11.2.2.	<i>Determinación de pH</i>	35
3.11.2.3.	<i>Determinación de viscosidad</i>	36
3.11.3.	<i>Control microbiológico</i>	36

CAPÍTULO IV

4.	ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	37
4.1.	Verificación de actividad antibacteriana frente a <i>Streptococcus mutans</i>	37
4.2.	Resultado de pruebas preliminares	38
4.3.	Resultados del diseño experimental	39
4.4.	Optimización de la formulación	44
4.5.	Análisis de la varianza	45
4.5.1.	<i>Comparación de resultados optimizando vs resultado real</i>	45
4.6.	Control de calidad de la formulación optimizada	47
4.6.1.	<i>Descripción organoléptica</i>	47
4.6.2.	<i>Control de calidad fisicoquímico</i>	48
4.6.3.	<i>Control de calidad microbiológico</i>	48
4.7.	Acondicionamiento y etiquetado del producto terminado	49

CÁPITULO V

5.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	50
5.1.	Conclusiones	50
5.2.	Recomendaciones	51

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2-1:	Morfología de <i>Cannabis sativa</i>	6
Tabla 2-2:	Estructura molecular de fitocannabinoides representativos	9
Tabla 2-3:	Clasificación de los dentífricos según la forma de dosificación.....	13
Tabla 2-4:	Clasificación de los éteres de celulosa según el tipo de molécula sustituyente de los grupos hidroxilo.....	134
Tabla 3-1:	Materiales, equipos y reactivos utilizados en el antibiograma	24
Tabla 3-2:	Materiales, equipos y reactivos utilizados para en la formulación del dentífrico..	25
Tabla 3-3:	Materiales, equipos y reactivos utilizados para el control de calidad fisicoquímico	26
Tabla 3-4:	Materiales, equipos y reactivos utilizados para el control de calidad.....	27
Tabla 3-5:	Protocolo de investigación	28
Tabla 3-6:	Rangos sugeridos para los componentes de los dentífricos.....	31
Tabla 3-7:	Combinaciones de espesantes para las formulaciones del dentífrico	32
Tabla 3-8:	Resumen del diseño para la formulación.....	32
Tabla 3-9:	Número de límites para cada dimensión del diseño	32
Tabla 3-10:	Número de puntos del diseño por cada tipo	33
Tabla 3-11:	Límites de los componentes de la mezcla para la formulación	34
Tabla 3-12:	Corridas del diseño con sus respectivos factores y niveles	34
Tabla 4-1:	Efectividad antibacteriana del extracto de CBD a distintas concentraciones	37
Tabla 4-2:	Resultado de las mezclas de polímeros en pruebas preliminares	38
Tabla 4-3:	Resultados de viscosidad a 20RPM para las corridas planteadas en el DOE	39
Tabla 4-4:	Coefficiente de regresión estimados para viscosidad cP a 20 RPM (proporciones del componente)	39
Tabla 4-5:	Resumen del modelo experimental para la formulación optimizada.....	40
Tabla 4-6:	Parámetros para optimización de viscosidad.....	44
Tabla 4-7:	Solución global del diseño de mezcla para la optimización formulación.....	44
Tabla 4-8:	Análisis de varianza para viscosidad cP a 20 RPM.....	455
Tabla 4-9:	Descripción organoléptica del dentífrico.....	477
Tabla 4-10:	Control fisicoquímico del dentífrico.....	488
Tabla 4-11:	Descripción del control microbiológico del dentífrico	488

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 2-1:	A. Partes de <i>Cannabis sativa</i> B. Órganos florales	5
Ilustración 2-2:	Clasificación de cannabinoides en función a su origen	7
Ilustración 2-3:	Detalle de mayor a menor tamaño del tricoma glandular capitado en la planta de <i>Cannabis sativa</i>	8
Ilustración 2-4:	Morfología del tricoma glandular capitado.....	8
Ilustración 2-5:	Reograma de una pasta dental donde la viscosidad disminuye al aplicarle diferentes velocidades de cizalla.....	15
Ilustración 2-6:	Representación geométrica de la región experimental ($q = 3$).....	19
Ilustración 3-1:	Determinación de sensibilidad a DMS como vehículo de extracto	30
Ilustración 3-2:	Pasta patrón con una viscosidad de 20 850 cP a 20 RPM.....	33
Ilustración 4-1:	Halos de inhibición a distintas concentraciones con control positivo y negativo respectivamente.	41
Ilustración 4-2:	Gráfica de probabilidad normal a viscosidad cP a 20 RPM.	41
Ilustración 4-3:	Gráfica del ajuste de viscosidad cP A 20 RPM.	41
Ilustración 4-4:	Gráfica de superficie de respuesta para la mezcla de viscosidad cP a 20 RPM	42
Ilustración 4-5:	Gráfica de contorno de mezcla para viscosidad cP a 20 RPM.....	43
Ilustración 4-6:	Gráfica de rastreo de respuesta de Cox.....	43
Ilustración 4-7:	Gráfica optimizada del diseño experimental en función de la viscosidad.	45
Ilustración 4-8:	Viscosidad resultante de la formulación optimizada: 21160 cP a 20 RPM. ..	45
Ilustración 4-9:	Etiqueta del producto terminado.....	49

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO A: ANÁLISIS QUÍMICO DEL EXTRACTO

ANEXO B: COMPROBACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA

ANEXO C: PRUEBAS PRELIMINARES DE FORMULACIÓN

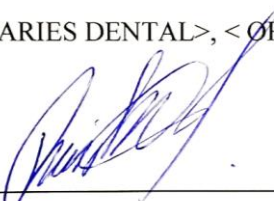
ANEXO D: APLICACIÓN DEL DOE Y OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN

ANEXO E: CONTROL DE CALIDAD

RESUMEN

La caries dental es un problema de salud pública a nivel local y global, siendo el principal agente etiológico *Streptococcus mutans*. En la actualidad esta bacteria ha generado múltiples mecanismos de resistencias a los agentes bactericidas químicos, por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue realizar el diseño, formulación y control de calidad de un dentífrico anticariogénico a base de Cannabidiol (CBD). La investigación comenzó con la búsqueda bibliográfica comprobada de la actividad bactericida de CBD frente a cepas de *Streptococcus mutans*, posteriormente se verificó a nivel experimental la actividad antibacteriana mediante el Método Kirby-Bauer. A partir de dichos resultados, se inició con las pruebas preliminares de formulación, seguidamente se aplicó un Diseño Experimental (DOE) de mezclas, variando 3 tipos de agentes viscosantes mediante el software estadístico Minitab 18 con el objetivo de optimizar la viscosidad como variable de respuesta y parámetro crítico en la formulación. La variable de respuesta se optimizó a un valor deseado de: 20 850 cP a 20 rpm, tomando como referencia una pasta patrón con características viscosantes deseadas desde el punto de vista reológico. Los resultados de la metodología Kirby-Bauer mostraron halos de inhibición sensibles a partir de CBD 0.27%. Además, se determinó que no es viable mezclar tres agentes viscosantes por las desestabilizaciones físicas que presentan, pero sí es viable la mezcla de uno y dos agentes viscosantes para obtener la estabilidad y apariencia adecuada. Los resultados de la aplicación del diseño de mezclas muestran la fórmula teórica ideal y optimizada, siendo esta una mezcla binaria de viscosantes en porcentajes de: 81,90% CMC y 18,10% HEC, con una diferencia del 1,49% respecto a la fórmula experimental. Finalmente, se concluye verificando que la calidad del producto terminado, en todas las determinaciones presentan valores entre los rangos deseados tomando como referencia las normativas vigentes, garantizando así la seguridad y eficacia de la pasta dentífrica.

Palabras clave: < DENTÍFRICO>, < CANNABIDIOL>, < DISEÑO EXPERIMENTAL >, < CARIES DENTAL>, < OPTIMIZACIÓN>, < VISCOSIDAD>.



Ing. Hugo Javier Sánchez Moreno

CI: 0604190942

ABSTRACT

Dental cavities are a public health problem at a local and global level. The main etiological agent is *Streptococcus mutans*. Nowadays, this bacterium has generated multiple mechanisms of resistance to chemical bactericidal agents. Therefore, the objective of the present study was to design, formulate, and establish a quality-controlled anticariogenic toothpaste based on Cannabidiol (CBD). The research began with a bibliographic search of the bactericidal activity of CBD against *Streptococcus mutans* strains, and then, the antibacterial activity was experimentally verified using the Kirby-Bauer Method. Based on these results, preliminary formulation tests were started, followed by the application of a Design of Experiments (DOE) mixtures. Three different types of viscosifying agents were verified in Minitab 18 statistical software to optimize viscosity as a response variable and critical parameter in the formulation. The response variable was optimized to a desired value of 20 850 cP at 20 rpm, taking as reference a standard paste with desired viscous characteristics from the rheological point of view. The results of the Kirby-Bauer methodology showed sensitive inhibition halos from CBD 0.27%. In addition, it was determined that it is not feasible to mix three viscous agents due to the physical destabilizations they present, but it is feasible to mix one and two viscous agents to obtain adequate stability and appearance. The results of the application of the mixture design show the ideal and optimized theoretical formula, which is a binary mixture of viscosifying agents in percentages of 81.90% CMC and 18.10% HEC with a difference of 1.49% for the experimental formula. Finally, it is concluded that the quality of the finished product, in all the determinations, presents values between the desired ranges, taking as reference the current regulations. Thus, it is guaranteed the safety and efficacy of the toothpaste.

Keywords: < TOOTHPASTE>, < CANNABIDIOL>, < EXPERIMENTAL DESIGN>, < TOOTH CAVITIES>, < OPTIMIZATION>, < VISCOSITY>.



Ing. Romel Francisco Calles Jiménez

CI: 06038777113

INTRODUCCIÓN

El valor de los extractos vegetales en el cuidado de la salud bucal data de tiempos remotos. En diversas culturas alrededor del mundo han utilizado extractos vegetales como parte de sus prácticas tradicionales de higiene oral. Por ejemplo, en la medicina tradicional china, se utilizaban extractos de plantas como la menta (*Mentha piperita*) para promover la salud bucal y aliviar problemas como la gingivitis. En la antigua india, se empleaba el Neem (*Azadirachta indica*) debido a sus propiedades antibacterianas y antiinflamatorias (Ruiz et al., 2023, págs. 3-4).

Se han realizado numerosos estudios que respaldan los beneficios de los extractos vegetales en la prevención y el tratamiento de enfermedades bucales. Por ejemplo, se ha demostrado que el extracto de té verde (*Camellia sinensis*) posee propiedades antimicrobianas para cepas de *Streptococcus mutans*. Estos descubrimientos promueven el valor de los extractos vegetales como una opción natural y efectiva para mantener la salud bucal (Moromi et al., 2007, págs. 18-19).

En la actualidad se están investigando las implicaciones médicas del Cannabidiol (CBD) pues ha demostrado un uso promisorio a nivel terapéutico. Desde el punto de vista farmacológico, el amplio perfil de receptores endocannabinoides explica su aplicación para un sinnúmero de afecciones médicas, destacando propiedades: analgésicas, actividad neuroprotectora, antiinflamatoria, antioxidante, antibacteriana, etc. Sin embargo, el sitio específico del CBD dentro de la práctica médica aún es tema de polémicos debates; no obstante, a medida que aumenta la evidencia científica y los cambios en la legislación local e internacional, la opinión pública y médica acepta cada día más su utilización con fines terapéuticos (PubChem, 2023: 1A).

El uso potencial de cannabidiol (CBD) en terapias antibacterianas ha surgido recientemente, por ejemplo en la investigación denominada: Anti-bacterial Effect of Cannabidiol Against The Cariogenic *Streptococcus mutans* Bacterium: an in vitro study, se evidencia actividad antibacteriana y antibiopelícula del CBD contra *Streptococcus mutans* principal agente etiológico de caries dentales, tomando como referencia los indicadores de: Concentración Inhibitoria Mínima (CMI) y la Concentración Inhibitoria Mínima de Biopelícula (CMIB) (Barak et al., 2022: 1A).

Ante estos beneficios prometedores y documentados la presente investigación se enfoca en diseñar y formular un producto anticariogénico innovador para el cuidado bucal, a través de herramientas de Diseño Experimental y Normativas descritas para dentífricos, garantizando un producto: seguro, eficaz y de calidad, contribuyendo así a mejorar de manera integral la salud bucal de sus usuarios.

CAPÍTULO I

1. DIAGNÓSTICO DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

Las patologías orales más comunes incluyen: caries dental, periodontitis severa, halitosis, la pérdida de dientes, etc. La caries dental no tratada es la enfermedad más prevalente a nivel global, afectando alrededor del 32% de la población mundial (OMS/FAO, 2022). En Estados Unidos la caries dental es una enfermedad bucal muy común, según un estudio de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), en el período de 2011-2012 un 45% de la población de Estados Unidos tenía caries en sus dientes permanentes. La prevalencia de caries en niños y adolescentes ha disminuido en las últimas décadas, sin embargo, todavía se considera un problema de salud pública (Dye et al., 2015: 1A).

En Latinoamérica, especialmente en países con difícil acceso a servicios de salud oral y educación acerca de higiene bucodental la prevalencia de caries dental es alta, con tasas que varían según la edad, el género, el nivel socioeconómico y la ubicación geográfica. A nivel general existe una prevalencia de 79% de caries en la dentición primaria y 93% en la dentición permanente en niños de Latinoamérica (Frencken et al., 2017: 1A).

En Ecuador la caries dental es un problema de salud pública, con una alta prevalencia en la población. De acuerdo con un estudio publicado en 2015 en la Revista Científica Odontológica de la Universidad de la República, la prevalencia de caries en adolescentes de 12 a 15 años es del 80.8%, de allí la necesidad de continuar con esfuerzos preventivos y de tratamiento para reducir la caries dental en la población (Ortega & Larrea, 2020: 1A).

Streptococcus mutans es considerada como el principal agente etiológico cariogénico y su presencia se valora como un factor de riesgo significativo, junto con la incidencia previa de caries, la dieta, entre otros factores. Se ha observado que un mayor índice de caries se relaciona con una mayor prevalencia de *Streptococcus mutans* en la saliva (Aguilera et al., 2009, pág. 49).

Los principales componentes activos de pastas dentales como: el triclosán, derivados del flúor o la clorhexidina a pesar de su efectividad pueden provocar efectos potencialmente dañinos o tener efectos secundarios no deseados. La clorhexidina es uno de los ingredientes activos más comunes en productos de higiene bucodental, utilizada para controlar la placa bacteriana y prevenir la gingivitis. Sin embargo, su uso prolongado ha sido relacionado con efectos secundarios adversos,

como: decoloración dental, irritación, erosión de las papilas gustativas, y la aparición de manchas en la lengua (Rautemaa et al., 2007: 1A).

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un problema creciente en la odontología, y *Streptococcus mutans* es una bacteria que ha desarrollado cierta capacidad para resistir al agente antimicrobiano clorhexidina. En casos particulares puede tener consecuencias graves ya que puede disminuir su eficacia en la eliminación de *Streptococcus mutans* y otras bacterias que contribuyen a la caries dental. Esta afirmación se puede evidenciar en el artículo titulado "The dlt operon contributes to the resistance to chlorhexidine in *Streptococcus mutans*" donde se hace énfasis en los mecanismos moleculares que permiten a *Streptococcus mutans* resistir a clorhexidina, evidenciándose que la resistencia era causada por cambios en la actividad de ciertos genes lo que llevaba a la producción de proteínas que podían desactivar el efecto de la clorhexidina (Huang et al., 2022: 1A).

Los productos de higiene bucal a base de flúor también han sido ampliamente utilizados como agente cariostáticos debido a su capacidad para proteger el tejido duro dental, inhibir el crecimiento y el metabolismo bacteriano. El flúor tiene una acción antimicrobiana en aspectos clave como la: acidogenicidad, acidurancia y la adherencia a la superficie dental. Sin embargo, las bacterias orales pueden desarrollar resistencia al fluoruro a través de adaptación fenotípica o cambios genotípicos para contrarrestar su efecto tóxico, principalmente en ciertas cepas de *Streptococcus mutans* (Liao et al., 2017: 1A).

1.2. Justificación

La caries dental como problema de salud pública, los efectos adversos por los agentes anticariogénicos antes descritos y el avance alarmante de las resistencias bacterianas de ciertas cepas de *Streptococcus mutans* son problemáticas latentes, no obstante la presente investigación se convierte en una alternativa para el desarrollo de productos anticariogénicos, pues se ha demostrado que los cannabinoides son metabolitos seguros y efectivos para prevenir la formación de placa bacteriana y la proliferación de *Streptococcus mutans* como principal agente etiológico de caries dentales (Barak et al., 2022: 1A).

Además, el cannabidiol al ser una molécula de origen natural tiene la ventaja de ser biodegradable respecto a los cariostáticos tradicionales, de tal forma que el uso de un dentífrico a base del extracto de Cannabidiol representa una alternativa sostenible y sustentable en relación con las pastas dentales convencionales que contienen ingredientes artificiales o sintéticos ya que se ayudaría a reducir y mitigar el impacto en el ambiente que estas generan.

Del mismo modo, la necesidad continua en el desarrollo preventivo de productos de higiene oral para reducir la caries dental sumado al enorme potencial en la actualidad con el uso de cannabinoides y las perspectivas a futuro en la invención de productos cosméticos y farmacéuticos se convierte en una alternativa natural promisorio a los productos químicos sintéticos (Oláh et al., 2014: 1A).

Por otra parte, la utilización de un Diseño de Experimentos (DOE) de mezclas en el diseño de cualquier producto farmacéutico es de vital importancia debido a la capacidad para optimizar la formulación, maximizando la eficacia y minimizando los costos de desarrollo. Evaluando de manera sistemática cómo la combinación de diferentes ingredientes afecta las propiedades y el desempeño del producto final, facilitando la identificación de la composición óptima que cumpla con los requisitos específicos de calidad, estabilidad y eficacia, lo que resulta en un proceso de desarrollo más eficiente y efectivo.

Finalmente, a medida que el costo de los productos de cuidado bucal se convierte en una preocupación creciente para los consumidores, es fundamental examinar alternativas que no solo ofrezcan un menor costo, sino también una calidad y eficacia superiores. Destacando en este producto su formulación innovadora, que proporciona una limpieza profunda, prevención de caries y una frescura duradera, contribuyendo así a mejorar la salud bucal y el bienestar general de sus consumidores.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Realizar el diseño, formulación y control de calidad de un dentífrico anticariogénico a base de Cannabidiol.

1.3.2. Objetivos específicos

- Diseñar un dentífrico aplicando herramientas del Diseño Experimental con Mezclas, para la optimización de componentes en la formulación.
- Formular la pasta dental dentífrica empleando como componente activo Cannabidiol.
- Evaluar la calidad del producto terminando, aplicando ensayos fisicoquímicos y microbiológicos descritos en normativas vigentes, garantizando un producto: seguro y eficaz para el cuidado de la salud bucal.

CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Referencias teóricas

2.1.1. Descripción botánica del Cannabis

El cannabis o cáñamo (*Cannabis sativa*) es un espécimen vegetal herbácea anual y dioica, es decir con individuos machos y hembras, incluida dentro de la familia Cannabaceae, su clasificación botánica data de 1753 por el botánico sueco Carl Linnaeus. Posteriormente, en 1785, el biólogo francés Jean Lamarck descubre otra variedad la cual se denominó *Cannabis indica*. Actualmente se llega al consenso que la única especie del cáñamo es *Cannabis sativa* misma que abarca varias subespecies, entre las que destacan: *C. sativa* subsp *sativa*, *C. sativa* subsp *indica*, *C. sativa* subsp *americana*, *C. sativa* subsp *chilensis*, *C. sativa* subsp *erratica*, *C. sativa* subsp *faetens*, *C. sativa* subsp *generalis*, *C. sativa* subsp *gigantea*, *C. sativa* subsp *intersita*, *C. sativa* subsp *kafiristanica*, *C. sativa* subsp *lupulus*, *C. sativa* subsp *macrosperma*, *C. sativa* subsp *ruderalis*, etc. Con características morfológicas, metabólicas y consecuentemente químicas propias de cada una (Missouri Botanical Garden, 2024: 1A).

Generalmente los ejemplares estaminados (masculinos) a diferencia de las pistiladas (femeninas) son más altas y resistentes, sin embargo, también se reconoce que estas características no están determinadas por el género, sino más bien por la genética específica de cada planta y las condiciones de crecimiento en las que se encuentran.

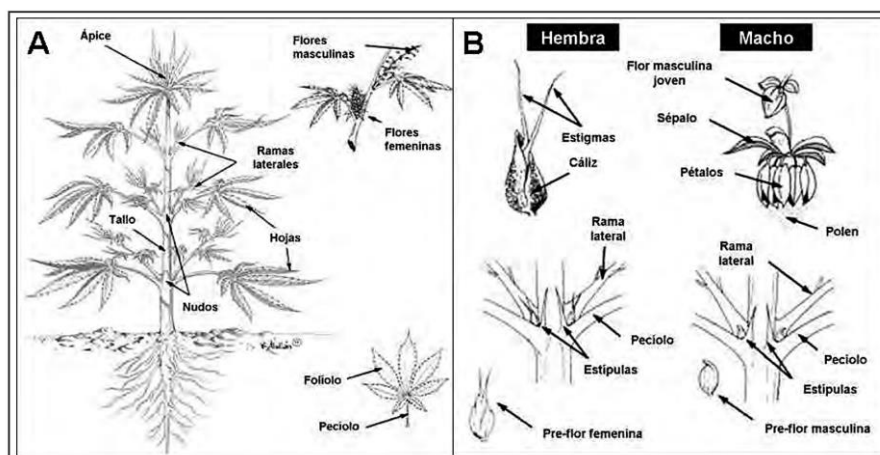


Ilustración 2-1: A. Partes de *Cannabis sativa*. B. Órganos florales

Fuente: Fassio et al., 2013.

Tabla 2-1: Morfología de *Cannabis sativa*

Característica	Descripción
Altura	Los tallos entre 0,2 y 6 m, pero la mayoría de los especímenes alcanzan una altura entre 1 a 3 m
Reproducción	Dioica
Hojas	Palmadas estipuladas, las inferiores opuestas y las superiores alternas.
Estructura de las hojas	3 a 9 folíolos angostos, de ápice agudo
Flores femeninas	Membranáceo y pegado al ovario
Flores masculinas	Pediceladas, con perianto de 5 tépalos.
Fruto	Semilla ovoide, comprimida, blanco o verdoso teñido de púrpura, encerrado en el perianto.

Fuente: Conabio, 2018.

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

2.1.2. Composición química del Cannabis

La composición química de cada especie de Cannabis difieren en las concentraciones de sus componentes, sin embargo, a pesar de estas variaciones poseen los mismos grupos de metabolitos secundarios como: terpenos, flavonoides, amidas fenólicas, lignanamidas y predominantemente una variedad de cannabinoides (Hazekamp et al., 2010, pág. 1038).

A los terpenos se les atribuye las características de sabor además de ser farmacológicamente activos al producir reacciones sinérgicas en conjunto con los cannabinoides. Ente los terpenos que se encuentran mayores proporciones se encuentran: Limoneno, α -Felandreno, Ipsdienol, Safranal, Vomifoliol, Dihidroactinidiolido, α -Curcumeno, α -Selineno, α -Guaieno y Óxido de Cariofileno (Flores & Verpoorte, 2008: 1A).

Otros componentes se hallan ampliamente distribuidos son los flavonoides, mismos que pueden encontrarse en forma libre o conjugada con un glucósido, tal es el caso de: canflavina A y canflavina B, ya que estas moléculas han mostrado actividad farmacológica, inhibiendo la producción de prostaglandina E, además de modular la acción de los cannabinoides (Russo & Grotenhermen, 2006, pág. 36).

El cannabis también posee amidas fenólicas, estilbenoides y lignamidas. De este grupo es importante destacar a los estilbenoides, pues son los metabolitos de naturaleza fenólica que contribuyen notablemente en mecanismos de defensa, pues se presume poseen actividad farmacológica principalmente: antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, antineoplásica, antioxidante, etc. De estos metabolitos los que se han hallado en mayores concentraciones son: Dihidroresveratrol, Cannitreno I, Cannipreno, Cannabispirona, 1,4'-dihidroxi-5-metoxibencilo, Cannabistilbeno I y α -Cannabispiranol (Flores & Verpoorte, 2008: 1A).

2.1.3. Cannabinoides

Cannabinoides usualmente es la terminología empleada para referirse a las moléculas provenientes de especies vegetales y productos sintéticos, sin embargo, para entender apropiadamente la naturaleza, funciones, y la diferenciación en términos de farmacocinética y farmacodinamia es fundamental clasificarlos en de acuerdo con su origen. De tal manera que en el presente trabajo se clasificarán en tres tipos: en primer lugar los endocannabinoides, para referirse a las sustancias producidas naturalmente dentro del organismo destacando la AEA (anandamida) y 2-AG (araquidonil glicerol), posteriormente los fitocannabinoides, que hacen referencia a los compuestos exógenos o provenientes del exterior del sistema biológico en este caso *Cannabis sativa*; y finalmente los cannabinoides sintéticos, que evidentemente son aquellos producidos artificialmente (Regueras et al., 2023, pág. 144).

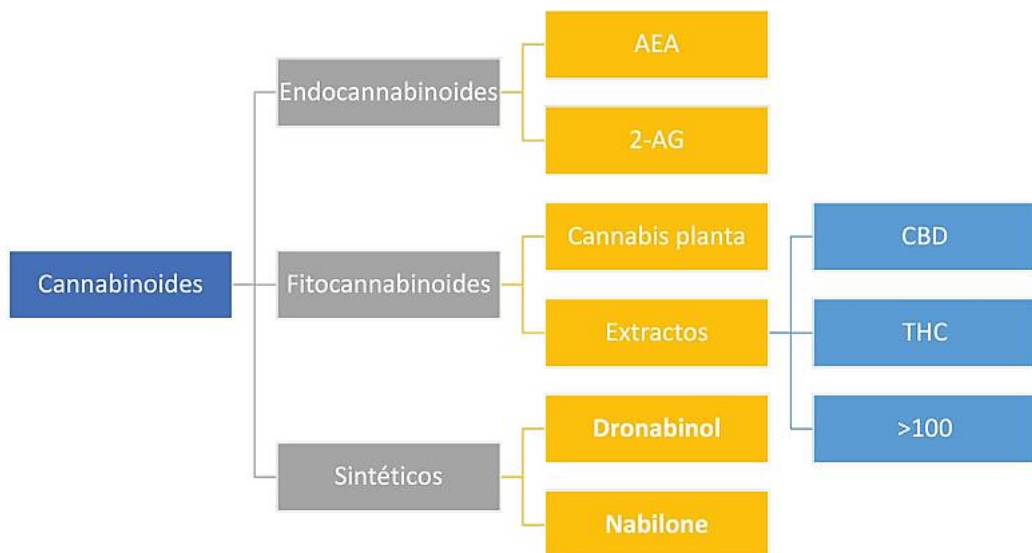


Ilustración 2-2: Clasificación de cannabinoides en función a su origen

Fuente: Regueras et al., 2023.

2.1.3.1. Fitocannabinoides

Los fitocannabinoides son un grupo de metabolitos secundarios que se encuentran en hojas y mayoritariamente en flores de la familia Cannabaceae del cáñamo (*Cannabis sativa*), específicamente en los distintos tipos de tricomas que poseen, sin embargo, la cabeza de los tricomas glandulares capitados contiene la mayor concentración de cannabinoides y terpenos.



Ilustración 2-3: Detalle de mayor a menor tamaño del tricoma glandular capitado en la planta de *Cannabis sativa*

Fuente: Shwale, 2023.

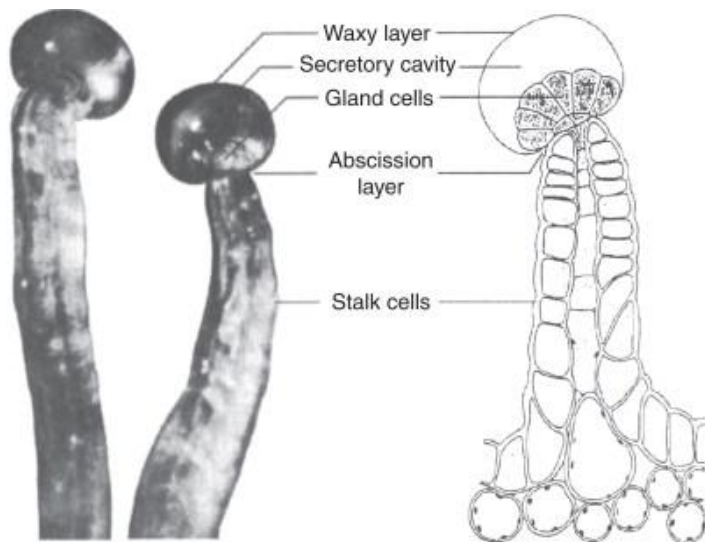
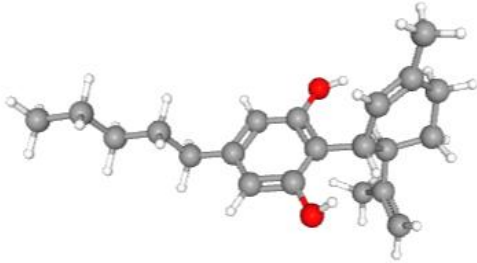
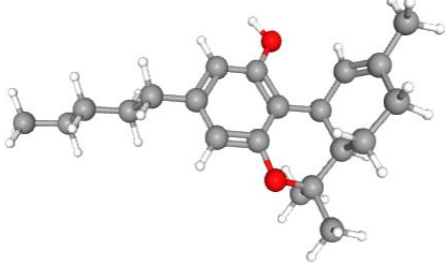
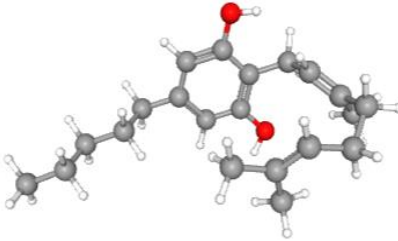


Ilustración 2-4: Morfología del tricoma glandular capitado

Fuente: Hazekamp et al., 2010.

Estos compuestos debido a su similitud estructural con los cannabinoides endógenos tienen la capacidad de interactuar con los receptores CB1 mayoritariamente afin para AEA y CB2 generalmente afin para 2AG, presentes en el ser humano y en otros organismos vivos, produciendo efectos farmacológicos. Entre los fitocannabinoides más estudiados encontramos: el Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD), Cannabigerol (CBG), el Cannabicromeno (CBC), etc. Estos cannabinoides han demostrado potencial terapéutico en múltiples investigaciones, para el tratamiento de diversas enfermedades, como la epilepsia, el dolor crónico, ansiedad, entre otros (FDA, 2019: 1A).

Tabla 2-2: Estructura molecular de fitocannabinoides representativos

Denominación	Estructura 3D
Cannabidiol (CBD)	
Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)	
Cannabigerol (CBG)	

Fuente: PubChem, 2023.

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

2.1.4. *Cannabidiol*

El cannabidiol es una molécula orgánica que a diferencia del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), posee características no psicoactivas consecuentemente los efectos de euforia asociados con la marihuana no están presentes en este metabolito, por el contrario, se ha demostrado que tiene propiedades terapéuticas, como reducir la inflamación y el dolor, aliviar la ansiedad y la depresión, además de mejorar los trastornos del sueño. El cannabidiol se utiliza en la fabricación de productos terapéuticos, como aceites, tinturas, cremas y cápsulas para el tratamiento de diversas afecciones médicas (Fundación Canna, 2015: 1A).

2.1.4.1. *Mecanismo de acción como agente anticariogénico*

CBD actúa como agente bactericida a nivel bucal actúa de manera particular, pues se ha demostrado que en primera instancia inhibe el crecimiento de los agentes etiológicos de caries dental, principalmente *Streptococcus mutans* y, posteriormente impide la formación de biopelículas, a causa de la disminución de la actividad metabólica de la biopelícula. A nivel farmacodinámico se puede explicar este fenómeno a través de la hiperpolarización de la membrana bacteriana provocada por el CBD. Consecuentemente se ha documentado un efecto sinérgico antibacteriano y antimetabólico que contribuye a la disminución del descenso del pH, de tal manera que el CBD se perfila como molécula activa coadyuvante con potencial en la protección contra la caries dental (Barak et al., 2022: 1A).

2.1.4.2. *Propiedades farmacológicas del Cannabidiol*

Estos compuestos se han estudiado por sus múltiples propiedades farmacológicas, de manera general destacan:

- **Propiedades analgésicas.** - El cannabidiol posee efectos analgésicos y se han utilizado en tratamientos de pacientes con dolor crónico, además en modelos animales se ha comprobado su eficacia en el tratamiento del dolor, tanto agudo como crónico y nociceptivo como neuropático, promoviendo así múltiples investigaciones en el tratamiento farmacológico del dolor crónico (Goicoechea, 2022, 1A).
- **Propiedades antiinflamatorias:** los cannabinoides tienen efectos antiinflamatorios y se han estudiado para tratar enfermedades inflamatorias como la artritis y la colitis ulcerosa (Atalay et al., 2020: 1A).

- **Propiedades neuroprotectoras:** algunos cannabinoides tienen efectos neuroprotectores y se han estudiado para tratar enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y la esclerosis múltiple (Sagredo, 2011: 1A).
- **Propiedades Antimicrobianas:** la inhibición del crecimiento bacteriano y, posteriormente, el impedimento de la formación de biopelículas, la disminución de la actividad metabólica de la biopelícula y la prevención de la recuperación bacteriana frente a *Streptococcus mutans* (Barak et al., 2022: 1A).

2.1.4.3. *Aceite full spectrum de CBD*

El aceite de CBD de espectro completo (full spectrum) y el aislado de CBD son dos tipos de aceites de CBD que difieren en su composición y proceso de extracción. El aceite de espectro completo se extrae de la planta de cannabis y contiene una variedad de cannabinoides, incluyendo el CBD, así como otros compuestos activos como el THC, terpenos, flavonoides, etc. Este aceite debido a que contiene una variedad de cannabinoides ofrece el efecto entourage (efecto extra), en el que los distintos cannabinoides actúan sinérgicamente potenciando su acción (Roa, 2022, págs. 10-11).

2.2. Salud bucodental

2.2.1. *Definición de higiene bucodental*

La higiene bucodental hace referencia al conjunto de medidas y prácticas de limpieza que se realizan en la cavidad oral para mantener una buena salud oral y prevenir enfermedades en los dientes, encías, lengua y otras estructuras de la boca. Esto incluye cepillado regular de los dientes, uso de hilo dental, enjuague bucal, visita al dentista de manera periódica y otros hábitos higiénicos que ayudan a mantener una buena salud bucal en adultos y niños. Mantener una buena higiene bucodental es importante para prevenir caries, enfermedades de las encías, mal aliento y otros problemas de salud oral (Gómez, 2006: 1A).

2.2.2. *Agentes etiológicos de caries dentales*

Los agentes etiológicos de las caries dentales son las bacterias presentes en la placa dental, especialmente las del género *Streptococcus* y *Lactobacilos* siendo el más representativo el *Streptococcus mutans*, aunque también pueden estar involucrados otros tipos de bacterias. Además de los agentes bacterianos, existen otros factores de riesgo que pueden aumentar la predisposición a las caries dentales, como la dieta rica en azúcares y carbohidratos fermentables,

la falta de higiene bucal, la falta de flúor, la sequedad bucal, entre otros. Cabe destacar que la aparición de caries no depende exclusivamente de los factores etiológicos primarios, sino que también es necesario que se den otros factores como el tiempo y un huésped susceptible (Hennessy, 2023: 1A).

2.2.3. *Streptococcus mutans* y caries dentales

Streptococcus mutans es una bacteria anaerobia facultativa de tipo gram positiva con capacidad cariogénica asociada evidentemente con la caries dental. Según la hipótesis del biofilm ecológico, la caries dental es el resultado de la disbiosis bacteriana en el biofilm dental, donde los microorganismos acidogénicos, incluyendo el *S. mutans*, metabolizan los carbohidratos fermentables para producir ácidos que difunden desde el biofilm a través del esmalte y la dentina, desmineralizando el diente y provocando la caries dental (Ojeda et al., 2013: 1A).

La prevención de la caries dental implica el control de la disbiosis bacteriana en el biofilm dental, la reducción de los alimentos y bebidas ricos en carbohidratos fermentables y el uso de fluoruro y otros agentes para aumentar la resistencia del esmalte dental a la acidificación. Los dentistas también pueden ofrecer tratamientos preventivos como selladores dentales y aplicaciones de fluoruro tópico (Forssten et al., 2010: 1A).

2.3. Dentífricos

2.3.1. *Definición de dentífrico*

Hace referencia a cosméticos destinados a la limpieza de los dientes y la cavidad bucal, que según su formulación pueden tener igualmente actividad terapéutica. El dentífrico, también conocido como pasta dental, crema dental o pasta de dientes, es una sustancia que se utiliza con un cepillo de dientes para la higiene dental y la limpieza de los dientes. Por lo general, contiene agentes abrasivos para eliminar la placa dental y manchas, y otros ingredientes como fluoruro, saborizantes y edulcorantes para mejorar la sensación de frescura en la boca. El dentífrico es un producto esencial para la salud bucal y se utiliza en prácticamente todo el mundo para mantener una buena higiene bucal (Battle & Conte, 2001: 1A).

En los últimos años, los dentífricos han experimentado una serie de cambios entre un producto puramente cosmético a un producto profiláctico. Esto precisamente ha supuesto un problema en este tipo de formulaciones pues inicialmente se prevé formular un producto cosmético óptimo al que hay que incorporar principios activos que en múltiples ocasiones se generan incompatibilidades con los componentes de un dentífrico (Muñoz, 2000: 1A).

2.3.2. Tipos de dentífricos

Existen múltiples clasificaciones de los dentífricos, dentro de las más usuales tenemos:

Tabla 2-3: Clasificación de los dentífricos según la forma de dosificación

SÓLIDOS	Polvos
	Chicles
SEMISÓLIDOS	Pastas
	Geles
	Pastas líquidas (2 en 1)
LÍQUIDOS	Enjuagues Bucales
	Colutorios
	Elixires

Fuente: Muñoz, 2000.

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

2.3.3. Formulación de dentífricos

2.3.3.1. Composición química de dentífricos

La composición química de los dentífricos varía dependiendo del tipo de pasta dental que se desea obtener. Sin embargo, la mayoría de las pastas dentales contienen los siguientes ingredientes:

- **Vehículo o Carrier.** - El agua es un componente esencial en la formulación de dentífricos, desempeñando funciones trascendentales tales como: consistencia y viscosidad y disolución de ingredientes (Calomarde, 2019, pág. 60).
- **Agentes humectantes.** – Usualmente los más empleados son: manitol, Lycasin, propilenglicol, polietilenglicol, glicerina y sorbitol (Contreras et al., 2014, pág. 115).

- **Agentes abrasivos.** – El carbonato de calcio, sílice, bicarbonato de sodio, diatomeas, pirofosfato de calcio, son las sustancias que frecuentemente se usan como agentes abrasivos. Estos componentes tienen la capacidad de actuar como desintegradores de la biopelícula, haciendo una analogía actúan como pulidores sólidos sobre la superficie de las piezas dentales (Mayorga & Real, 2015: 1A).
- **Agente espumante o detergentes.** - Entre los agentes espumantes comúnmente empleados se encuentran los tensioactivos aniónicos, como el laurilsulfato de sodio (SLS) y el lauril éter sulfato de sodio (SLES). Estos compuestos poseen propiedades surfactantes que reducen la tensión superficial del agua, generando burbujas de espuma al mezclarse con el agua durante el cepillado (Muñoz, 2000: 1A).
- **Agentes anticariogénicos.** - En la formulación de pastas dentales, la inclusión de agentes anticariogénicos es esencial para prevenir la formación y progresión de caries dentales. Estos agentes pueden ser de origen sintético o natural, y su función principal es inhibir el crecimiento de bacterias cariogénicas, reduciendo así el riesgo de daño dental (Prado et al., 2014: 1A).
- **Conservantes.** - En la formulación de dentífricos, los conservantes desempeñan un papel crucial al prevenir el crecimiento de microorganismos no deseados, como bacterias y hongos, que podrían contaminar el producto y comprometer su seguridad y eficacia. Los que se usan comúnmente son: parabenos, benzil alcohol, sorbato de potasio, ácido benzoico (Pastor et al., 2017: 1A).
- **Agentes aglutinantes.** - En la formulación de pastas dentales, los aglutinantes cumplen el papel de aportar consistencia adecuada, adhesión a las superficies dentales y estabilidad de la pasta. Estos ingredientes contribuyen a la textura y la capacidad de retención de la pasta dental durante el cepillado (Contreras et al., 2014, pág. 116).

Tabla 2-4: Clasificación de los éteres de celulosa según el tipo de molécula sustituyente de los grupos hidroxilo

IÓNICOS	Carboximetilcelulosa (CMC)
NO IÓNICOS	Metilcelulosas (MC)
	Hidroxipropilmetilcelulosas (HPMC)
	Hidroxipropilcelulosas (HPC)
	Etilmetilcelulosas (EMC)

Fuente: Picó, 2016.

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

2.3.3.2. Atributos de calidad de los dentífricos

a) Viscosidad

El comportamiento pseudoplástico es una propiedad reológica que describe cómo cambia la viscosidad de un fluido en respuesta a un esfuerzo de corte. En el contexto de una pasta dental, el comportamiento pseudoplástico es particularmente relevante ya que afecta la aplicación y distribución de la pasta durante el cepillado dental. Una pasta dental con comportamiento pseudoplástico se vuelve menos viscosa cuando se somete a un esfuerzo de corte, lo que facilita su aplicación y dispersión.

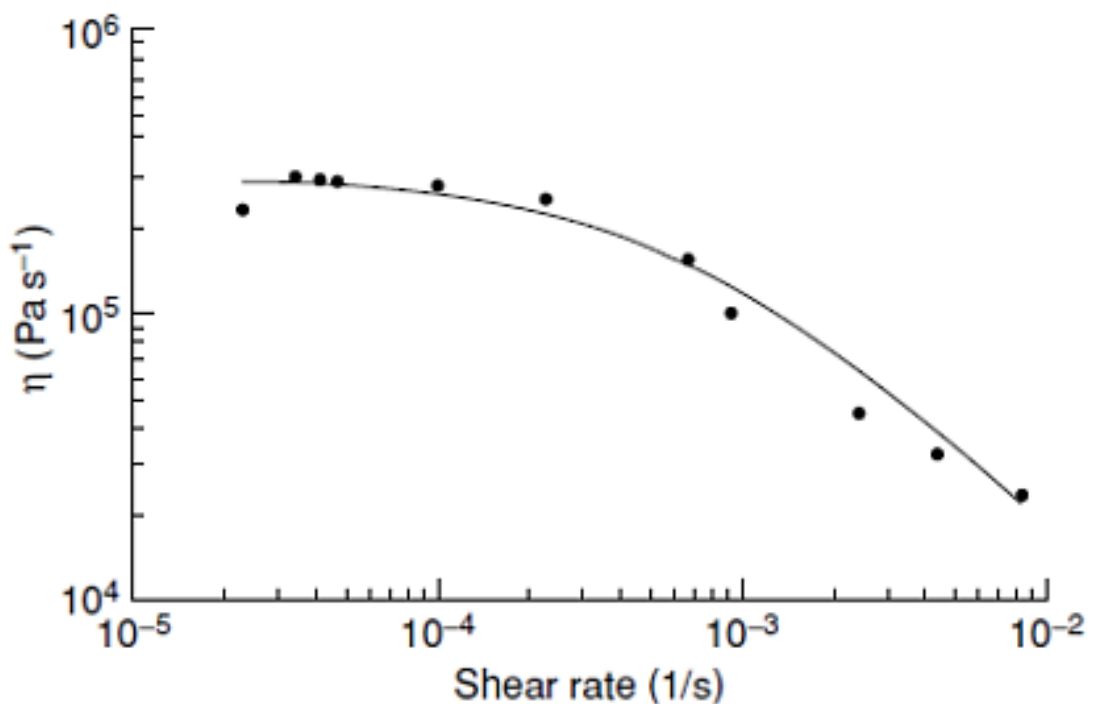


Ilustración 2-5: Reograma de una pasta dental donde la viscosidad disminuye al aplicarle diferentes velocidades de cizalla

Fuente: Picó, 2016.

Se han propuesto, varios modelos matemáticos para estos sistemas, sin embargo, no hay ninguno que incluya a todos.

Existe otra denominación para los fluidos refluidizantes y reoespesantes, muy popular, que es “pseudoplasticidad” y “dilatancia”. Sin embargo, esta clasificación es adecuada para los llamados fluidos de "ley de potencia", cuyo comportamiento de flujo puede ser descrito mediante la expresión (ecuación de Ostwald o ley de la potencia):

$$\tau = k (\dot{\gamma})^n \quad \text{ó} \quad \log \tau = \log k + n \log \dot{\gamma} \quad (1)$$

Tanto n como k son parámetros de ajuste que dependen de la naturaleza del fluido y de las condiciones de medición y han sido llamados índice de comportamiento (n) e índice de consistencia (k).

Sí $n = 1$, el fluido es newtoniano

Sí $n < 1$, es pseudoplástico

Sí $n > 1$, es dilatante (Rojas et al., 2012, págs. 40-43).

Características del comportamiento pseudoplástico en pastas dentales

Reducción de viscosidad bajo esfuerzo. - Durante el cepillado, cuando se aplica un esfuerzo de corte (como el movimiento del cepillo sobre los dientes), la pasta dental experimenta una disminución temporal de viscosidad (Picó, 2016, págs. 62-64). Esto facilita la dispersión de la pasta sobre las superficies dentales y permite un contacto más efectivo con los dientes y las encías.

Mejora de la aplicación. - La pasta dental con comportamiento pseudoplástico se adapta al movimiento del cepillo, volviéndose más fluida cuando se aplica presión y recuperando su viscosidad inicial cuando el esfuerzo de corte disminuye (García, 2008, pág. 19). Esto mejora la aplicación uniforme de la pasta y facilita la cobertura de todas las áreas de la cavidad oral.

Experiencia de cepillado mejorada. - La naturaleza pseudoplástica contribuye a una experiencia de cepillado más suave y eficiente, ya que la pasta se adapta a los movimientos del cepillo sin presentar resistencia excesiva (Rojas et al., 2012, págs. 40-43).

b) Capacidad espumante

El término "espumante" se refiere a los agentes químicos presentes en algunas pastas dentales que producen espuma cuando se cepilla los dientes. Estos agentes son a menudo tensioactivos, como lauril sulfato de sodio (SLS), que ayudan a crear la sensación de que se está limpiando los dientes en profundidad. Sin embargo, algunas personas pueden experimentar sensibilidad dental o irritación de las encías debido al SLS, por lo que hay pastas dentales disponibles que no contienen este ingrediente. También hay alternativas, como lauril sulfato de sodio etoxilado (SLES) o cocamidopropil betaína, que son menos propensas a causar irritación. En general, el uso de un agente espumante no es necesariamente un factor determinante en la eficacia de una pasta dental (Muñoz, 2000: 1A).

c) Abrasividad

Se refiere a la capacidad de una pasta dental para desgastar el esmalte dental o la dentina. Los abrasivos, como el bicarbonato de sodio o la sílice, se utilizan en las pastas dentales para ayudar a eliminar la placa dental y las manchas superficiales de los dientes. La abrasividad de una pasta dental se mide mediante la escala RDA (abrasividad relativa a la dentina). Pastas con un RDA de 0-70 se consideran de bajo abrasivo, mientras que pastas con un RDA de 70-100 se consideran de abrasividad media. Pastas con un RDA de más de 100 se consideran altamente abrasivas (Mayorga & Real, 2015: 1A).

d) Humectación

Capacidad de las sustancias humectantes para mantener la humedad de la pasta, evitando que se endurezca. Los humectantes son ingredientes que se incluyen en las pastas dentales para evitar su secado y mantener la consistencia y la textura adecuadas. Algunos ejemplos de humectantes comunes utilizados en las pastas dentales son la glicerina, el sorbitol y el propilenglicol. La humectación es importante para que la pasta dental tenga una textura suave y homogénea, lo que facilita su uso y promueve una mayor eficacia en la limpieza y cuidado dental (Contreras et al., 2014, pág. 115).

2.3.3.3. Características fisicoquímicas de los dentífricos

a) pH

El pH es una medida de la acidez o alcalinidad de una sustancia, y puede afectar la salud dental cuando se trata de pastas dentales. El esmalte dental se empieza a desmineralizar cuando se expone a un pH de aproximadamente 5.5, lo que puede causar problemas bucales como la caries. Por lo tanto, es importante que la pasta dental tenga un pH adecuado, generalmente alrededor de 7, para minimizar los efectos del bajo pH en la salud dental (Contreras et al., 2014, pág. 117).

b) Densidad

La densidad en pastas dentales se refiere a la cantidad de masa de la pasta dental que está presente en un volumen específico. Se mide en gramos por mililitro (g/ml) y se puede determinar utilizando un método de ensayo específico, según la norma correspondiente. La densidad en pastas dentales es importante porque influye en otras propiedades de la pasta dental, como la textura, la consistencia y la capacidad de limpieza. Por lo tanto, los fabricantes de pasta dental deben

asegurarse de que la densidad de su producto esté dentro de un rango específico para garantizar la calidad del producto ofrecido (INEN, 2012, pág. 3).

c) Consistencia

Los límites de consistencia son una medida de la resistencia que ofrece una pasta dental a fluir o deformarse bajo diferentes fuerzas. En la formulación de pastas dentales, los límites de consistencia son esenciales para lograr una textura y aplicabilidad adecuadas (Picó, 2016, págs. 177-178).

2.3.3.4. Características organolépticas

Las características organolépticas son las propiedades sensoriales que se pueden percibir a través de los sentidos, como el aspecto, el color, la textura, el sabor y el olor de una pasta dental. Estas propiedades son importantes en las pastas dentales porque contribuyen a su eficacia y aceptabilidad por parte del usuario. En la industria de las pastas dentales, se realizan pruebas organolépticas para evaluar estas características y garantizar la calidad del producto final (Huamán et al., 2019, pág. 26).

2.4. Diseño experimental

2.4.1. Diseño experimental con mezclas

Los Diseños de mezcla son tipos de Diseños experimentales que involucran productos que resultan al mezclar distintos componentes en una formulación. La aplicación de esta herramienta estadística generalmente se enfoca en la optimización de formulaciones como: bebidas, medicamentos, detergentes, resinas, etc., formados por una mezcla de distintos componentes. De manera general los atributos de calidad de una formulación dependen de las proporciones con las que participan los ingredientes y no de la cantidad absoluta de ellos.

Entre los objetivos de un experimento con mezclas se encuentran:

- Hallar los componentes de la mezcla o interacciones entre ellos que tienen mayor influencia sobre una o más variables de respuestas.
- Determinar el modelo matemático para las respuestas de interés en función de las proporciones de los componentes de la mezcla.

- Encontrar el porcentaje ideal de los ingredientes para lograr que la fórmula tenga las propiedades deseadas (Gutiérrez & De la Vara, 2015, págs. 14-17).

En este diseño experimental, se utilizan varias variables en diferentes proporciones para formular varias mezclas. La mezcla óptima se selecciona mediante la identificación del centroide de todas las mezclas, lo que permite visualizar la relación entre las variables y encontrar la combinación más adecuada. El Diseño Simplex de la Metodología de Superficie de Respuesta consiste en un triángulo que representa todo el universo de posibilidades de mezcla de los componentes evaluados (Gómez, 2009, págs. 28-32).

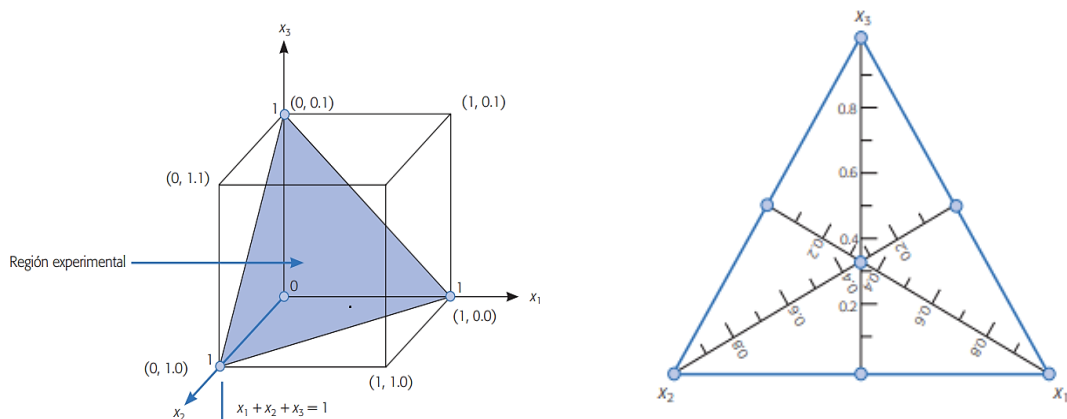


Ilustración 2-6: Representación geométrica de la región experimental ($q = 3$)

Fuente: Gutiérrez & De la Vara, 2015

Tomando como referencia la Ilustración 2-6, la región experimental $q = 3$ componentes, la región está formada por el plano que satisface la relación $x_1 + x_2 + x_3 = 1$, obteniendo la región experimental formada por un triángulo equilátero. Los tres vértices corresponden a las mezclas puras (formadas por un solo ingrediente), los tres lados o aristas representan las mezclas binarias que sólo tienen dos de los tres componentes. Los puntos interiores del triángulo representan mezclas ternarias en las cuales los tres ingredientes son diferentes de cero (Gutiérrez & De la Vara, 2015, págs. 483-485).

2.5. Control de calidad

2.5.1. Norma INEN para cosméticos

La Norma INEN para cosméticos se refiere a las regulaciones y normas técnicas relacionadas con la producción y calidad de los productos cosméticos en Ecuador. La normativa específica que se aplica a los productos cosméticos es la NTE INEN 2867, que establece los requisitos necesarios para la producción, la calidad y los procesos de fabricación de productos cosméticos e incluye definiciones de términos específicos relacionados con productos cosméticos. Otras normas técnicas como la NTE INEN 850 y la NTE INEN 851 también se refieren a requisitos específicos para productos cosméticos y pueden ser relevantes en la producción y comercialización de estos productos en el mercado ecuatoriano (INEN, 2015b, págs. 2-5).

2.5.2. Control de calidad parámetros fisicoquímicos

- PH
- Densidad
- Viscosidad
- Características organolépticas (INEN, 2015b, págs. 2-5)

2.5.3. Control de calidad microbiológico

- Aerobios mesófilos
- *Escherichia coli*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomona aeruginosa*
- Hongos y Levaduras (INEN, 2015b, págs. 2-5)

2.6. Acondicionamiento y etiquetado de dentífricos

2.6.1. Normativa para el acondicionamiento de dentífricos

La normativa del empaque de pastas dentales en Ecuador está regulada por la norma técnica ecuatoriana NTE INEN 2867, que establece los requisitos de calidad que deben cumplir los enjuagues bucales y sus envases y etiquetas para garantizar la seguridad y la protección de la salud de los consumidores. La normativa se aplica a todos los productos que se comercializan en el mercado ecuatoriano y establece requisitos específicos para el etiquetado, la información al consumidor, el contenido neto, la fecha de caducidad, entre otros aspectos relevantes, además, incluye información obligatoria como la denominación de venta, la presentación comercial, la lista de ingredientes, la indicación de uso, las precauciones de almacenamiento y los datos del fabricante o importador (INEN, 2015b, págs. 2-5).

2.6.2. Normativa para el etiquetado de dentífricos

La norma para la etiqueta de pastas dentales en Ecuador es la NTE INEN 1602. Esta norma establece los requisitos que debe cumplir la pasta dental (fluorada o no), así como las disposiciones apropiadas para mantener la salud oral. Además, establece los requisitos que deben cumplir las etiquetas de las pastas dentales (INEN, 2015a, págs. 2-5).

2.7. Fundamento legal CBD en Ecuador

Según REGLAMENTO PARA EL USO TERAPÉUTICO DEL CANNABIS MEDICINAL: Acuerdo Ministerial 148, Registro Oficial Suplemento 410 de 15-mar.-2021, haciendo referencia a: productos naturales a base de CBD, misma categoría a la que pertenece la presente formulación. Entendiendo que, producto natural procesado de uso medicinal a base de cannabis no psicoactivo o cáñamo de venta libre: es el producto natural procesado de uso medicinal que por su composición y por la acción farmacológica de sus principios activos, es autorizado por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA, "Doctor Leopoldo Izquieta Pérez" para ser expendido o dispensado sin prescripción facultativa, conforme los criterios para clasificarlos como productos de venta libre descritos en la normativa vigente. Este producto debe ser elaborado a base de cannabis no psicoactivo o cáñamo cuyo extracto estandarizado tenga un contenido de cannabinoides totales compuestos por un 99.1% o más de cannabinoides no psicoactivos y un 0,9% o menos de tetrahidrocannabinol (THC), incluyendo su forma acida y sus isómeros (Ministerio de Salud Pública de Ecuador, 2021, pág. 8).

CAPÍTULO III

3. MARCO METODOLÓGICO

3.1. Enfoque y diseño de investigación

La presente investigación metodológicamente presenta un enfoque cuantitativo prospectivo y según el número de mediciones de tipo transversal con un alcance exploratorio y descriptivo en el Diseño, Formulación y Control de Calidad de un dentífrico anticariogénico a base de Cannabidiol.

3.1.1. *Enfoque cuantitativo*

El estudio presenta un enfoque cuantitativo, pues a través de distintos métodos y técnicas se procede con la medición de variables como: viscosidad, así mismo dentro del control de calidad del producto terminado variables como: densidad, pH, conteo microbiano, etc.

3.1.2. *Diseño de la investigación*

En función a la cronología de las observaciones la presente investigación es de tipo prospectivo al tratarse de un trabajo experimental puro. Adicionalmente de acuerdo con el número de mediciones es de tipo transversal descriptivo pues se realizó mediciones de distintos parámetros en cada fase del protocolo de investigación. Finalmente, respecto al alcance investigativo es tanto de tipo exploratorio y descriptivo ya que en el primer caso se indaga desde una perspectiva innovadora y poco estudiada y en segunda instancia se describen conceptos y variables.

3.2. Diseño experimental

3.2.1. *Población de estudio y/o tamaño de muestra y/o método de muestreo*

La población de estudio corresponde al total de formulaciones preliminares que se analizarán mediante métodos instrumentales en los respectivos laboratorios de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

La muestra está dada por las distintas formulaciones de dentífrico mediante un muestreo aleatorio simple para determinar las propiedades ideales del dentífrico para posteriormente optimizar la formulación a través de la herramienta de Diseño de Mezclas.

3.2.2. Criterios de inclusión

- Formulaciones preliminares con características reológicas y viscosantes deseadas.
- Producto terminado que cumpla el control de calidad fisicoquímico y microbiológico descrito en normativas vigentes.

3.2.3. Criterios de exclusión

- Formulaciones que presenten incompatibilidades entre los componentes de esta.
- Formulaciones con características inferiores y superiores a los rangos en las variables de respuesta deseadas.

3.2.4. Hipótesis

H_0 : La formulación óptima del dentífrico a base de cannabidiol no cumple con el perfil de calidad del producto objetivo.

H_1 : La formulación óptima del dentífrico a base de cannabidiol cumple con el perfil de calidad del producto objetivo.

3.2.5. Identificación de variables

- **Variable dependiente:** Formulación óptima
- **Variable independiente:** Componentes de la formulación

3.3. Lugar de investigación

La investigación se llevó a cabo en los laboratorios de: Productos Naturales, Tecnología Farmacéutica, Investigación, Microbiología y Análisis Químico Instrumental de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, de la Facultad de Ciencias de la Escuela de Bioquímica y Farmacia.

3.4. Materiales, equipos y reactivos

3.4.1. Comprobación de actividad antibacteriana

Tabla 3-1: Materiales, equipos y reactivos utilizados en el antibiograma

MATERIALES	Cajas Petri de vidrio y plástico
	Pinzas metálicas
	Discos para extracto
	Hisopos estériles
	Papel aluminio
	Algodón
	Gasas
	Cinta masking
	Rotulador
	Bombígrafo
	Asa metálica
	Encendedor
	Guantes
	Mascarilla
	Cofia
	Tubos de ensayo
	Gradilla
Puntas de pipetas automáticas	
Lámpara de alcohol	
EQUIPOS	Autoclave
	Incubador o Estufa
	Cámara de flujo Laminar
	Vórtex
	Pipetas automáticas calibradas
REACTIVOS	Cultivo puro de <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175
	Agar Müller-Hinton y agar anaerobios
	Alcohol
	Agua destilada

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

3.4.2. Formulación del dentífrico

Tabla 3-2: Materiales, equipos y reactivos utilizados para en la formulación del dentífrico

MATERIALES	Varilla de agitación
	Papel aluminio
	Papel filtro
	Espátula
	Vidrio reloj
	Tubos de ensayo
	Gradilla
	Pipetas de 1mL, 5mL, y 10 mL
	Matraz Erlenmeyer 100 mL y 250 mL
	Vasos de precipitación de 50ml,150ml, 250 mL, 500 mL
	Probetas de:10,ml, 25 mL, 50 mL y 100 mL
	Envases estériles
	Toallas desechables
	Cepillos
	Crisoles de porcelana
	Pinzas para crisol
	Cápsulas de porcelana
	Pistilo
Mechero	
EQUIPOS	Mezclador Silverson
	Balanza analítica (Marca Ohaus)
	Mezclador portátil
	Estufa (Marca redLINE)
	Termobalanza (Marca RADWAG PMC 50)
	Viscosímetro rotacional fungilab
	Desecador
	Autoclave
	Cámara de flujo laminar
REACTIVOS	Agua destilada grado farmacéutico
	Glicerina
	Nipagin
	Nipasol

	Agentes espesantes
	Óxido de zinc
	Lauril sulfato de sodio
	Extracto full spectrum 90%

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

3.4.3. Control de calidad fisicoquímico del dentífrico

Tabla 3-3: Materiales, equipos y reactivos utilizados para el control de calidad fisicoquímico

MATERIALES	Vasos de precipitación de 200 y 250 ml
	Picnómetro
	Varilla de Agitación
	Toallas absorbentes
	Probeta de 100 ml
	Espátula
	Termómetro
EQUIPOS	Balanza Analítica
	Viscosímetro
	pHmetro
REACTIVOS	Agua destilada
	Soluciones buffer tampón

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

3.4.4. Control de calidad microbiológico del dentífrico

Tabla 3-4: Materiales, equipos y reactivos utilizados para el control de calidad

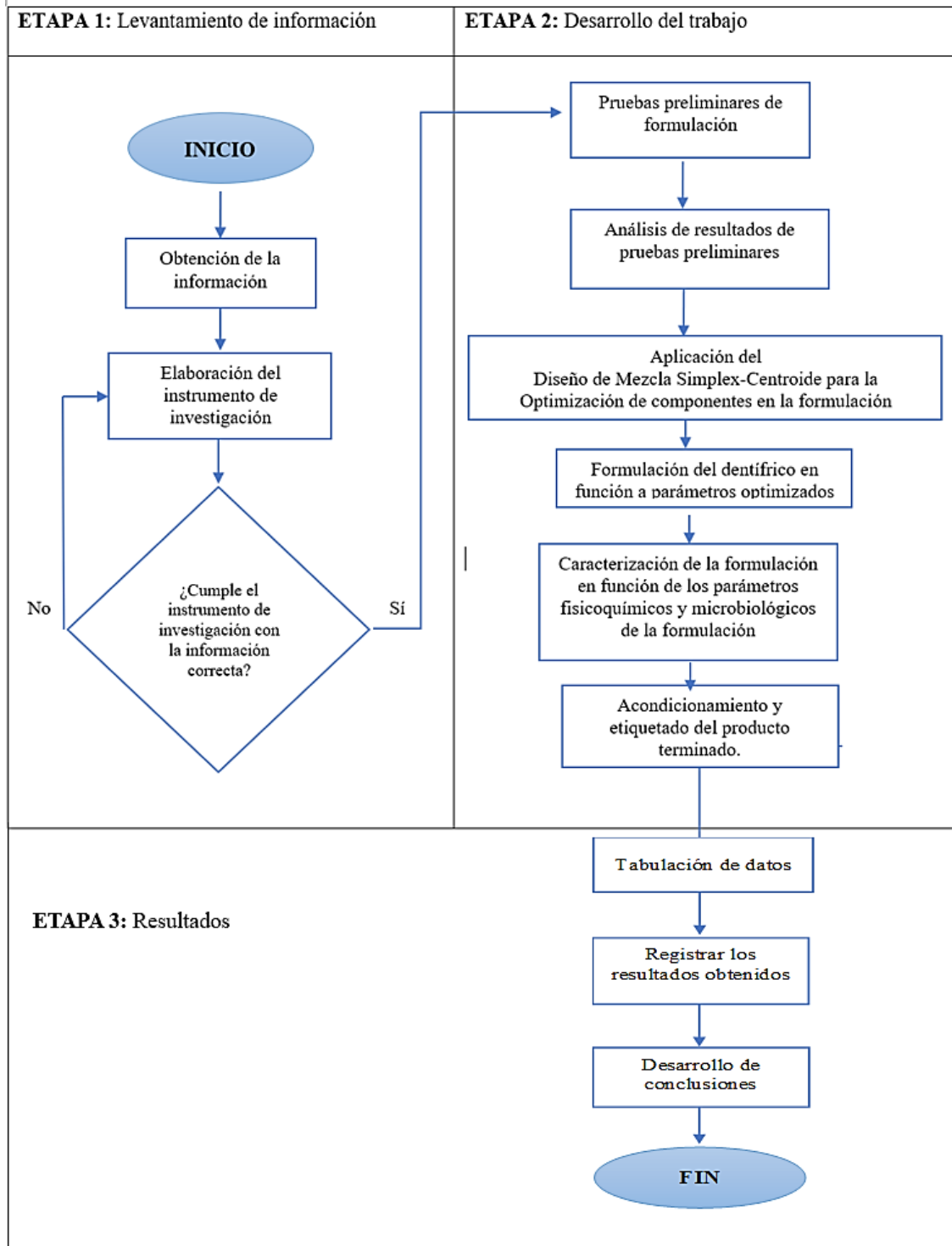
MATERIALES	Cajas Petri de vidrio
	Papel aluminio
	Algodón
	Gasas
	Cinta
	Rotulador
	Asa metálica
	Encendedor
	Guantes
	Mascarilla
	Cofia
	Tubos de ensayo
	Gradilla
	Puntas de pipetas automáticas
	Lámpara de alcohol
Placa Petri film	
EQUIPOS	Autoclave
	Incubador o Estufa
	Cámara de flujo Laminar
	Vortex
	Pipetas automáticas calibradas
REACTIVOS	Peptona y agar selectivo según el caso
	Alcohol
	Agua destilada

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

3.5. Métodos, técnicas e instrumentos de investigación

A continuación, se presentan los métodos de investigación:

Tabla 3-5: Protocolo de investigación



Realizado por: Montesdeoca, L., 2024

3.6. Extracto full spectrum

Para la formulación se adquirió un extracto madre de espectro completo destilado mediante CO₂ a través de un equipo de fluidos supercríticos, la concentración de este presenta 90% de pureza en Cannabinoides y 52% específicamente de CBD, el mismo se adquirió a la empresa CBDSoluciones con sede en la ciudad de Quito-Ecuador. El análisis químico que confirma dicha afirmación se puede evidenciar en el ANEXO A.

3.7. Verificación de actividad bactericida del extracto frente a *Streptococcus mutans*

3.7.1. Kirby Bauer

En el método de Kirby Bauer, el agente etiológico es inoculado en la superficie de una placa de agar, generalmente Müller-Hinton sobre el cual se colocan discos impregnados con una concentración conocida del agente bactericida. Las placas se incuban por un periodo de 16-18 horas a 35- 37°C. Durante la incubación, el agente anticariogénico difunde radialmente desde el disco a través del agar, por lo que su concentración va disminuyendo a medida que se aleja del disco. En un punto determinado, la concentración del antibiótico en el medio es incapaz de inhibir al germen en estudio. El diámetro del área de inhibición alrededor del disco puede ser interpretado de acuerdo a tres categorías, siendo: Sensible, Intermedio o Resistente (S, I, o R) al agente bactericida, de acuerdo con tablas descritas en distintas fuentes bibliográficas (Pedrique, 2002, págs. 33-35).

3.7.2. Proceso

El medio de cultivo utilizado en este proceso es Agar Müller-Hinton inoculando el mismo la cepa de *S. pneumoniae* ATCC 25175 REF 0266P.

3.7.3. Método

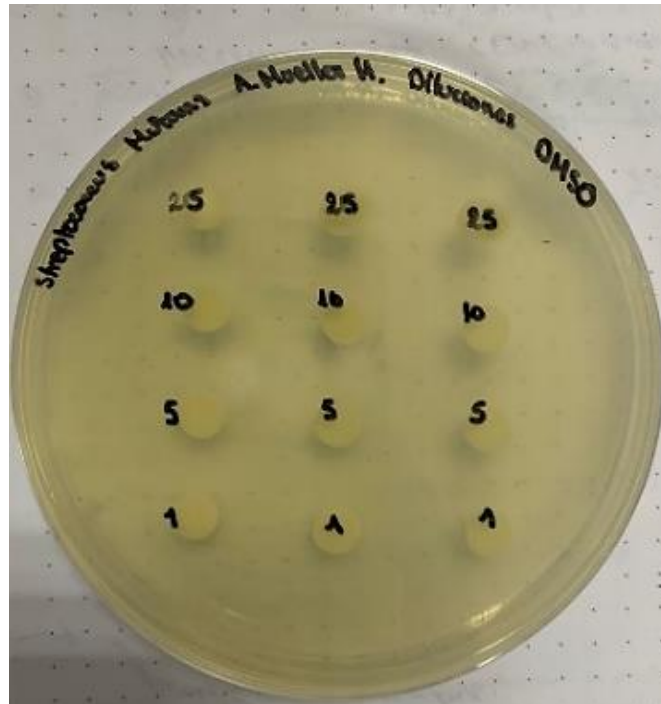


Ilustración 3-1: Determinación de sensibilidad a DMS como vehículo de extracto

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Como vehículo se utiliza DMS (DIMETIL SULFÓXIDO) y con este se determina la concentración a la cual no posee actividad para formar halos de inhibición, para garantizar que la actividad sea propiamente del extracto y no del vehículo, como se observa en la Ilustración 3-1. Posteriormente para el antibiograma las pruebas se llevarán a cabo por triplicado, a 4 concentraciones diluidas con DMS 25% con un control negativo y positivo respectivamente que garanticen la validez del ensayo.

Preparación del inóculo: Hacer una suspensión en caldo Mueller Hinton con colonias crecidas de 16-18 h. Ajustar la turbidez al 0.5 de MacFarland se inoculó antes de 15 minutos.

Incubación: a 35°C, durante 20-24 h. Utilizar atmósfera de CO₂ (Guerrero & Sanchez, 2017, pág. 22).

3.8. Pruebas preliminares de formulación

Previo al inicio de la formulación se realizó una búsqueda bibliográfica en fuentes como: FDA (U.S. Food and Drug Administration), Handbook of pharmaceutical excipients, Farmacopeas, etc., para cada uno de los posibles componentes de la formulación para su posterior análisis detallado garantizando un uso racional, adecuado y eficiente de cada componente.

Al iniciar con la formulación es importante realizar procesos de: desinfección, esterilización, irradiación UV, etc., a los materiales, contenedores, envases, y materias primas según el caso como lo indican las BPM, para garantizar la inocuidad de las formulaciones.

3.8.1. Límites de los componentes presentes en los dentífricos

Los rangos específicos para determinar los componentes ideales de una formulación dentífrica no están descritos de manera específica, sin embargo, distintos autores sugieren límites en las cantidades como se muestra en la Tabla 3-6. Como punto de partida en la formulación se debe considerar que estas cantidades pueden variar dependiendo del agente activo, excipientes, posibles interacciones, incompatibilidades, y demás variables de formulación que intervengan en el desarrollo del producto terminado.

Tabla 3-6: Rangos sugeridos para los componentes de los dentífricos

Tipo de Agente	Límites %
Humectante	10- 30
Conservantes	0,1- 0,5
Saborizante	1-2
Espumante	1-3
Edulcorante	1-2
Abrasivo	15-50
Aglutinante	1-2
Blanqueador	2
Agua	q.s

Fuente: Muñoz, 2000.

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

3.9. Aplicación del diseño experimental

La generación de combinaciones se realizó con los 3 espesantes seleccionados (CMC, GOM y HEC) obteniendo la siguiente secuencia:

Tabla 3-7: Combinaciones de espesantes para las formulaciones del dentífrico

CMC + GOM _x
CMC + HEC
GOM _x + CMC
GOM _x + HEC
HEC + CMC
HEC + GOM

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Para la optimización de la formulación se emplea el software Minitab 18, aplicando un diseño de Mezclas de vértices extremos de grado 2 sin presencia de puntos centrales y axiales, debido a que en las pruebas preliminares se observó que no es posible la mezcla de 3 viscosantes al presentarse desestabilización de la formulación.

Tabla 3-8: Resumen del diseño para la formulación

Componentes:	3	Puntos del diseño:	12
Variables de proceso:	0	Grado del diseño:	2
Total de la mezcla: 1.00000			

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Tabla 3-9: Número de límites para cada dimensión del diseño

Tipo de punto	1	2	0
Dimensión	0	1	2
Número	3	3	1

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.



Ilustración 3-2: Pasta patrón con una viscosidad de 20 850 cP a 20 RPM

Fuente: Montesdeoca, L., 2024.

El Diseño Experimental se realiza con: un nivel de confianza del 95% empleando 3 factores a distintos niveles, en función de la cantidad de agentes los 3 agentes espesantes, para optimizar la viscosidad como parámetro crítico dentro en el comportamiento reológico del dentífrico, siendo $20\,850.00 \pm 0.01$ cP la medida de referencia ya que ese valor se obtuvo previamente de una pasta patrón como se observa en la Ilustración 3-1, el modelo se detalla a continuación en las tablas:

Tabla 3-10: Número de puntos del diseño por cada tipo

Tipo de punto	1	2	3	0	-1
Distinto	3	3	0	0	0
Réplicas	2	2	0	0	0
Número total	6	6	0	0	0

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Tabla 3-11: Límites de los componentes de la mezcla para la formulación

Comp	Cantidad		Proporción		Pseudocomponentes	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
A	0.0000	1.0000	0.0000	1.0000	0.0000	1.0000
B	0.0000	1.0000	0.0000	1.0000	0.0000	1.0000
C	0.0000	1.0000	0.0000	1.0000	0.0000	1.0000

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Tabla 3-12: Corridas del diseño con sus respectivos factores y niveles

OrdEst	OrdCorrida	Tipo Pt	Bloques	CMC	HEC	GOMX
1	1	1	1	0.0000	0.0000	1.0000
2	2	1	1	1.0000	0.0000	0.0000
3	3	1	1	0.0000	1.0000	0.0000
4	4	2	1	0.0000	0.5000	0.5000
5	5	2	1	0.5000	0.0000	0.5000
6	6	2	1	0.5000	0.5000	0.0000
7	7	1	1	0.0000	0.0000	1.0000
8	8	1	1	1.0000	0.0000	0.0000
9	9	1	1	0.0000	1.0000	0.0000
10	10	2	1	0.0000	0.5000	0.5000
11	11	2	1	0.5000	0.0000	0.5000
12	12	2	1	0.5000	0.5000	0.0000

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

3.10. Optimización de la formulación

3.10.1. Procesamiento de datos

Se realiza un análisis de la varianza para verificar la relación entre las variables independientes y la variable de respuesta, posteriormente se toma como punto de partida la respuesta optimizada del Modelo planteado por el Software estadístico, y se procede con la verificación de la magnitud teórica a nivel experimental, si se cumple el modelo tomando como límite una diferencia del 5% resultados teóricos vs reales, posteriormente se procede con la siguiente etapa del control de calidad, caso contrario se busca minimizar el error experimental para garantizar la validez y confiabilidad de los resultados.

3.11. Control de calidad de la formulación

3.11.1. Descripción organoléptica

Se basa en el empleo de los sentidos (vista, olfato, tacto). Se verificó las características elementales del dentífrico y se evaluó su calidad en función a las variaciones en: el aspecto, sabor, olor y color.

3.11.2. Control de calidad fisicoquímico

En los ensayos de pasta se analizan: densidad, consistencia, la determinación del pH, viscosidad y el peso de la fórmula terminada, descontando el envase de la formulación.

3.11.2.1. Determinación de densidad

La determinación de la densidad en pastas dentales se realizó mediante el picnómetro, proceso que involucra la medición precisa del volumen y el peso de una muestra de pasta dental. Primero, se llena el picnómetro con un líquido de referencia, en este caso agua destilada, hasta cierto nivel y se registra su peso. Luego, se añade la pasta dental al picnómetro, asegurándose de eliminar las burbujas de aire, y se vuelve a medir el peso. La diferencia entre los dos pesos proporciona el peso de la pasta dental. Posteriormente, se mide el volumen desplazado por la pasta dental en el picnómetro, lo que se logra midiendo la diferencia de nivel en el líquido de referencia. Finalmente, la densidad se calcula dividiendo el peso de la pasta dental entre el volumen desplazado, obteniendo así un valor útil para caracterizar la densidad de la pasta dental.

$$\text{Densidad} = \frac{(m.\text{picnometro} + \text{pasta} - m.\text{picnometro})}{(m.\text{picnometro} + \text{agua} - m.\text{picnometro})} * (\text{densidad de agua})$$

3.11.2.2. Determinación de pH

La determinación del pH de una pasta dental mediante se realizó mediante un pHmetro digital de marca Fisher, proceso que se ejecuta siguiente manera: primero, se calibra el pHmetro con soluciones de pH conocido (soluciones tampón). Una vez calibrado, se toma una muestra de la pasta dental y se coloca en un recipiente adecuado. Luego, se introduce el electrodo del pHmetro en la pasta dental y se espera a que la lectura se estabilice. La lectura en el display del pHmetro mostrará el pH de la pasta dental, lo que permite determinar su acidez o alcalinidad.

3.11.2.3. *Determinación de viscosidad*

Se colocó aproximadamente 200 gramos de muestra en un vaso de precipitación de 250 mL de capacidad y con el uso de un viscosímetro rotacional se procedió a registrar la velocidad de giro, el husillo utilizado, temperatura y viscosidad. Es importante considerar que esta prueba se realizará tanto para optimizar la variable de respuesta en el diseño experimental y también para el control de calidad de la fórmula final optimizada.

3.11.3. *Control microbiológico*

En el control microbiológico del producto final se realizó pruebas críticas que estudian la presencia de microorganismos como: bacterias Mesófilas aerobias, hongos y levaduras, además que confirme la ausencia de microorganismos patógenos. Según la NTE INEN 2867 2015-03, los microorganismos a evaluar son:

- Aerobios mesófilos
- *Escherichia coli*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Mohos y levaduras

Para el análisis se tomó 1 gramo de pasta dental y se disolvió en 9 mL de agua de peptona, seguido se sembró 1000 µL en los medios selectivos y medios Petrifilm siguiendo las indicaciones de cada uno de los insertos para garantizar la validez de los ensayos. Se incubó a 35 - 37 °C de 24 a 48 horas.

Finalmente, para *Mohos y levaduras* se incubó de 35 - 37 °C por 3 – 5 días. Una vez cumplido el tiempo de incubación se realizó el conteo de las colonias y se reportó como UFC/g de muestra.

CAPÍTULO IV

4. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1. Verificación de actividad antibacteriana frente a *Streptococcus mutans*



Ilustración 4-1: Halos de inhibición a distintas concentraciones con control positivo y negativo respectivamente

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Tabla 4-1: Efectividad antibacteriana del extracto de CBD a distintas concentraciones

Dilución	Resultados	Interpretación	Valores de Referencia
CBD 50%	21mm	Sensible	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible ≥ 12 mm • Medianamente sensible 10-11mm • Resistente ≤ 9 mm
CBD 10%	20 mm	Sensible	
CBD 5%	16 mm	Sensible	
CBD 2%	14 mm	Sensible	
CBD 0.27%	12 mm	Sensible	

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Al interpretar la Tabla 4-1 de efectividad antibacteriana, se evidencia la sensibilidad de *Streptococcus mutans* al extracto de full spectrum de CBD utilizado en la presente investigación, la sensibilidad va desde la mínima concentración efectuada, en este caso 0,27%, hasta la mayor de 50% de CBD, tomando en cuenta los valores de referencia indicados en la tabla descrita. Además, se constata que; la concentración es directamente proporcional al grado de sensibilidad, pues, si bien todas entran en la categoría de sensible, a mayor concentración de extracto mayor grado de sensibilidad.

Dichos resultados se corroboran la investigación denominada: Efecto antibacteriano del Cannabidiol contra la bacteria cariogénica *Streptococcus mutans* (Barak et al., 2022:1A), sin embargo en la metodología de dicha investigación se toman como referencia los indicadores de: Concentración Inhibitoria Mínima (CMI) y la Concentración Inhibitoria Mínima de Biopelícula (CMIB) a diferencia del presente trabajo de investigación donde se realizó el antibiograma mediante Kirby-Bauer. No obstante, a pesar de esta diferencia metodológica en los dos casos se demuestra la actividad antibacteriana del extracto de CBD aislado y full spectrum para cepas de *Streptococcus mutans*.

4.2. Resultado de pruebas preliminares

Tabla 4-2: Resultado de las mezclas de polímeros en pruebas preliminares

Mezcla	Descripción
Mezcla de 3 polímeros	Se presenta desestabilización de la mezcla pasado 3 días, observándose grumos y pérdida de consistencia.
Mezcla de 1 y 2 polímeros	Presentan estabilidad física pasado 30 días.

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

En las pruebas preliminares, de la Tabla 4-2, se muestran 3 combinaciones a diferentes concentraciones, la primera utilizando la mezcla de 3 espesantes y la segunda de 2 y 1 viscosantes respectivamente, sin embargo, en la primera mezcla se presentan desestabilizaciones físicas mientras que en la segunda no presentan desestabilización. Estos resultados son de suma importancia, ya que, se convierten en el punto de partida para plantear el Diseño Experimental con Mezclas, garantizando así la obtención de la formulación optimizada.

4.3. Resultados del diseño experimental

Tabla 4-3: Resultados de viscosidad a 20RPM para las corridas planteadas en el DOE

OrdenCorrida	TipoPt	Bloques	CMC	HEC	GOMX	VISCOSIDAD cP a 20 RPM
1	1	1	0	0	1	21226.85
2	1	1	1	0	0	22401.60
3	1	1	0	1	0	20006.93
4	2	1	0	0.5	0.5	21282.28
5	2	1	0.5	0	0.5	21345.74
6	2	1	0.5	0.5	0	21827.83
7	1	1	0	0	1	21345.70
8	1	1	1	0	0	22532.30
9	1	1	0	1	0	20032.43
10	2	1	0	0.5	0.5	21453.50
11	2	1	0.5	0	0.5	21387.40
12	2	1	0.5	0.5	0	21964.90

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Se evidencia en la Tabla 4-3 los resultados de viscosidad para cada una de las 6 formulaciones a dos réplicas para obtener un total de 12 formulaciones. A pesar que para cada fórmula con su respectiva réplica se encuentran los mismo ingredientes se describen valores mínimamente distintos en las viscosidades, debido a distintas variables como la velocidad del mezclado o las diferencias imperceptibles de las materias primas como por ejemplo la aireación pues generalmente los polvos contienen un porcentaje significativo de aire y el detergente puede agravar este problema (Silverson, 2022, págs. 1-4).

Tabla 4-4: Coeficiente de regresión estimados para viscosidad cP a 20 RPM (proporciones del componente)

Término	Coef	EE del coef.	Valor T	Valor p	FIV
CMC	22466.9	58.3		*	1.50
HEC	20019.7	58.3		*	1.50
GOMX	21286.3	58.3		*	1.50
CMC*HEC	2612	286	9.14	0.000	1.50
CMC*GOMX	-2040	286	-7.14	0.000	1.50
HEC*GOMX	2860	286	10.00	0.000	1.50

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Al analizar los resultados del coeficiente de regresión en función al Diseño de Mezclas aplicado, se puede notar que: para las mezclas de los modificadores de reología, poseen un valor p menor a 0.05 consecuentemente se infiere que los resultados son altamente significativos desde el punto de vista estadístico, lo que sugiere que la variable en cuestión tiene un efecto significativo en el resultado del experimento (Gutiérrez & De la Vara, 2015, págs. 483-485).

Además, el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) en todos los casos es 1.5, lo que explica que no existe multicolinealidad significativa, ya que valores por encima de 10 suelen indicar problemas de multicolinealidad (Kuehl, 2001, págs. 1-26). Finalmente, de manera general, los valores p iguales a cero y FIV de 1,50 sugieren que el modelo es adecuado y que las variables independientes están contribuyendo de manera significativa a explicar la variabilidad en la variable de respuesta.

Tabla 4-5: Resumen del modelo experimental para la formulación optimizada

S	R-cuadrado	R-cuadrado(ajustado)	PRESS	R-cuadrado (pred)
82.5117	99.39%	98.87%	163396	97.54%

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Al interpretar el resumen del modelo experimental se evidencia que todos los valores R son superiores al 95%, esto indica que el modelo de regresión utilizado es altamente predictivo y efectivo ya tiene la capacidad de predecir la variabilidad en la variable de respuesta y que las variables independientes (combinación de agentes reológicos) en el modelo tienen un impacto significativo en la variable dependiente (formulación óptima).

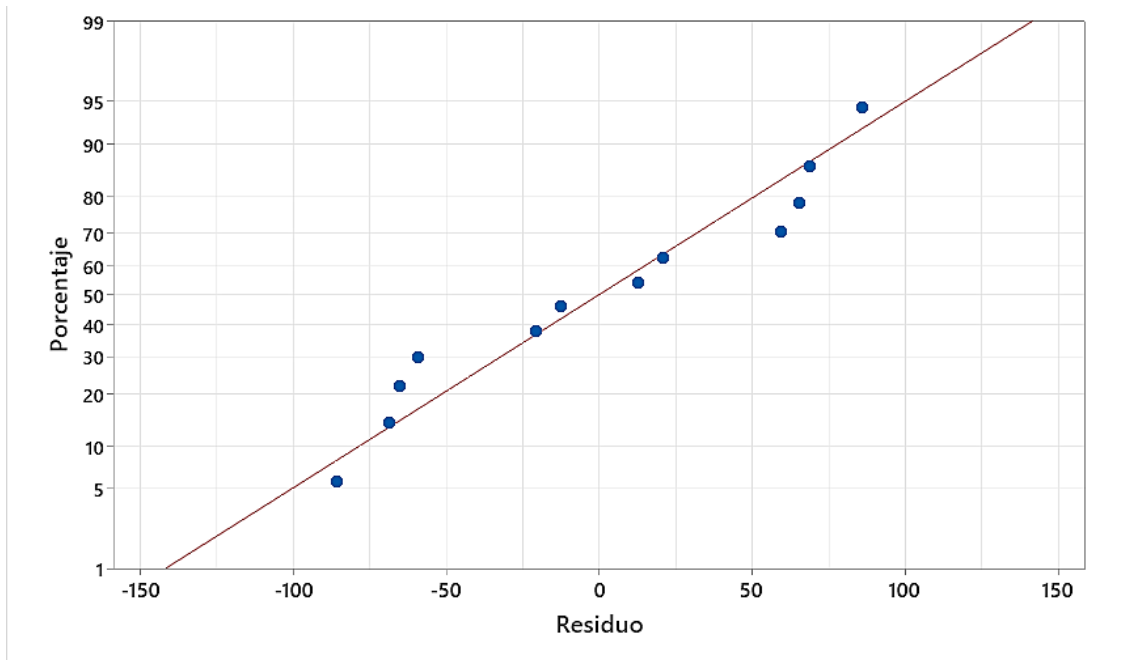


Ilustración 4-2: Gráfica de probabilidad normal a viscosidad cP a 20 RPM

Fuente: Montesdeoca, L., 2024.

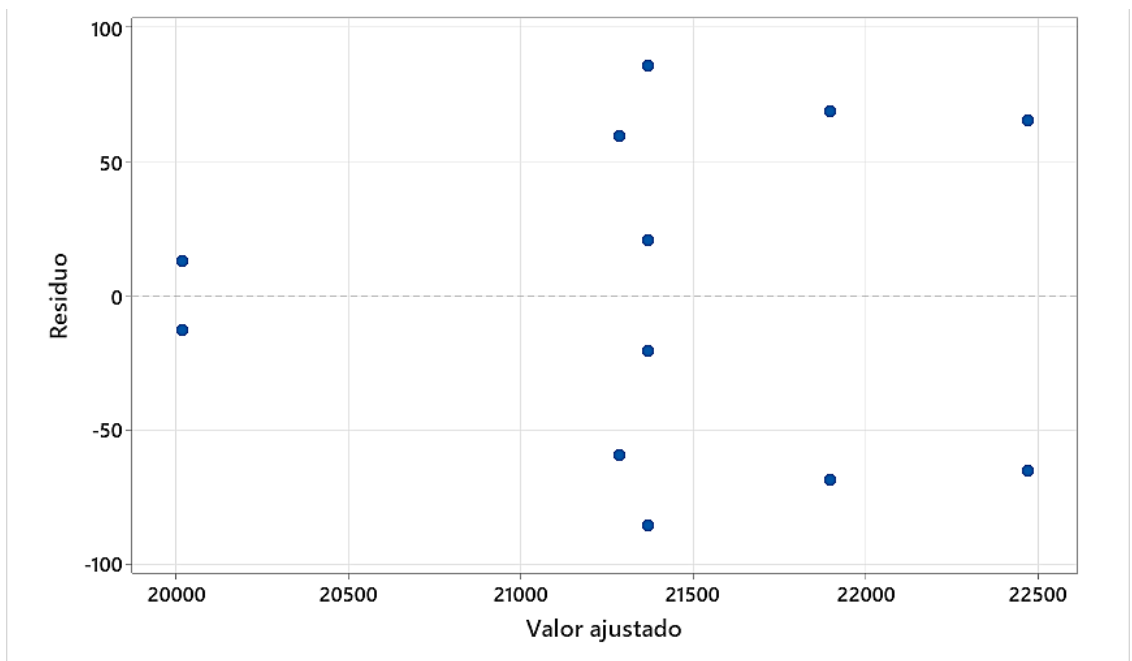


Ilustración 4-3: Gráfica del ajuste de viscosidad cP A 20 RPM

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

En la Ilustración 4-2 se interpreta que: los puntos están cerca o en la línea de regresión, esto sugiere que los residuos siguen aproximadamente una distribución normal, lo cual es un buen indicador de la validez del modelo. Dentro del análisis estadístico es fundamental porque cumple con uno de los supuestos clave en la regresión (Kuehl, 2001, págs. 1-26).

Posteriormente en la Ilustración 4-3 donde se detalla la gráfica de ajuste, podemos corroborar lo expuesto en la gráfica de probabilidad, pues observamos una dispersión aleatoria de los puntos alrededor de la línea horizontal en cero. Esto indica que los residuos no están relacionados de forma sistemática con los valores ajustados, lo cual es una señal de que el modelo es adecuado para los datos.

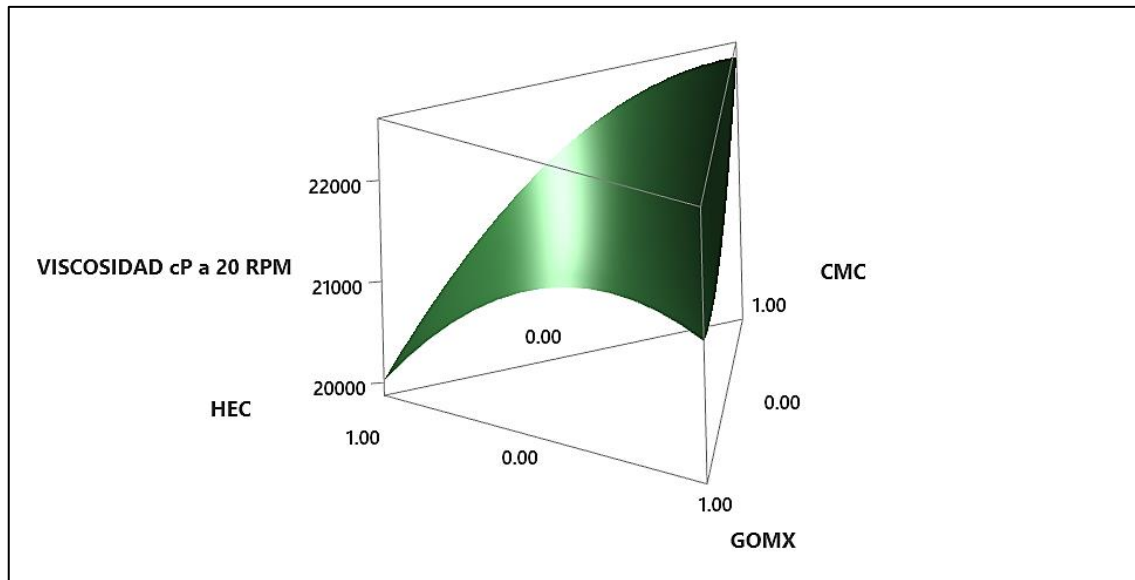


Ilustración 4-4: Gráfica de superficie de respuesta para la mezcla de viscosidad cP a 20 RPM

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

En la Ilustración 4-4 en la región de diseño experimental se observan los valores extremos para cada factor donde se muestra cómo la variable de respuesta cambia cuando varían los factores a la vez, además se determinó la región de la superficie donde la respuesta es máxima en este caso cuando existe la adición únicamente de CMC, mientras que la respuesta mínima se evidencia hacia la HEC y un valor relativamente intermedio para la GOMx.

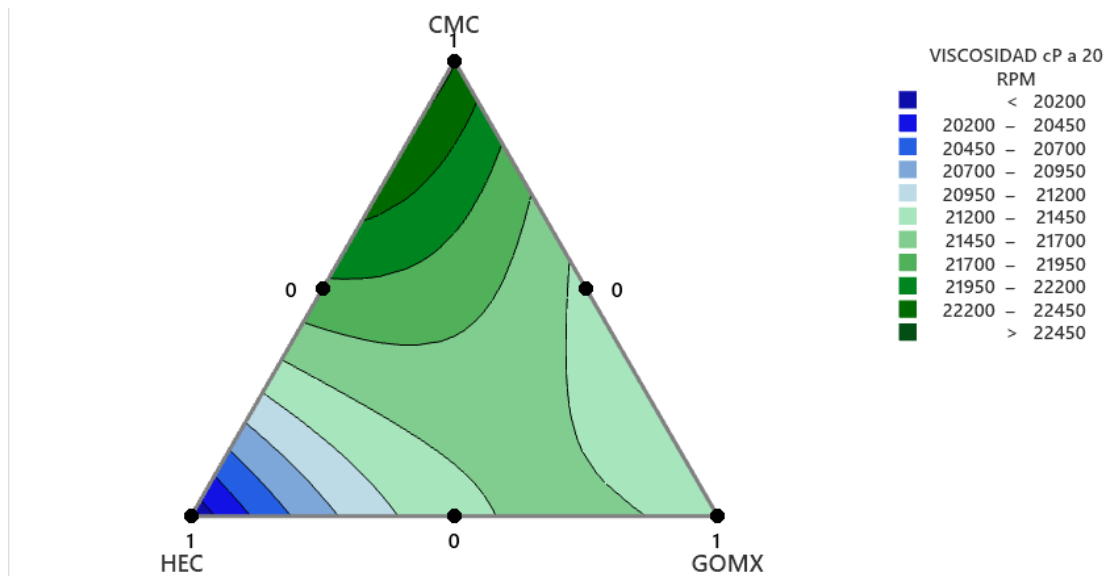


Ilustración 4-5: Gráfica de contorno de mezcla para viscosidad cP a 20 RPM

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

En la Ilustración 4-5, se evidencia cómo cambia la respuesta en función de los agentes viscosantes. Así mismo determinamos que los contornos más cercanos muestran regiones donde la respuesta es constante, de tal forma que nos permite inferir cuáles son las áreas óptimas y subóptimas de los factores para optimizar la viscosidad a 20 850 cP, en este caso la tercera región de color celeste es la zona ideal pues está dentro del rango de: 20700 a 20950 además la forma de este espacio nos indica interacciones mínimas entre los factores en este caso CMC Y HEC.

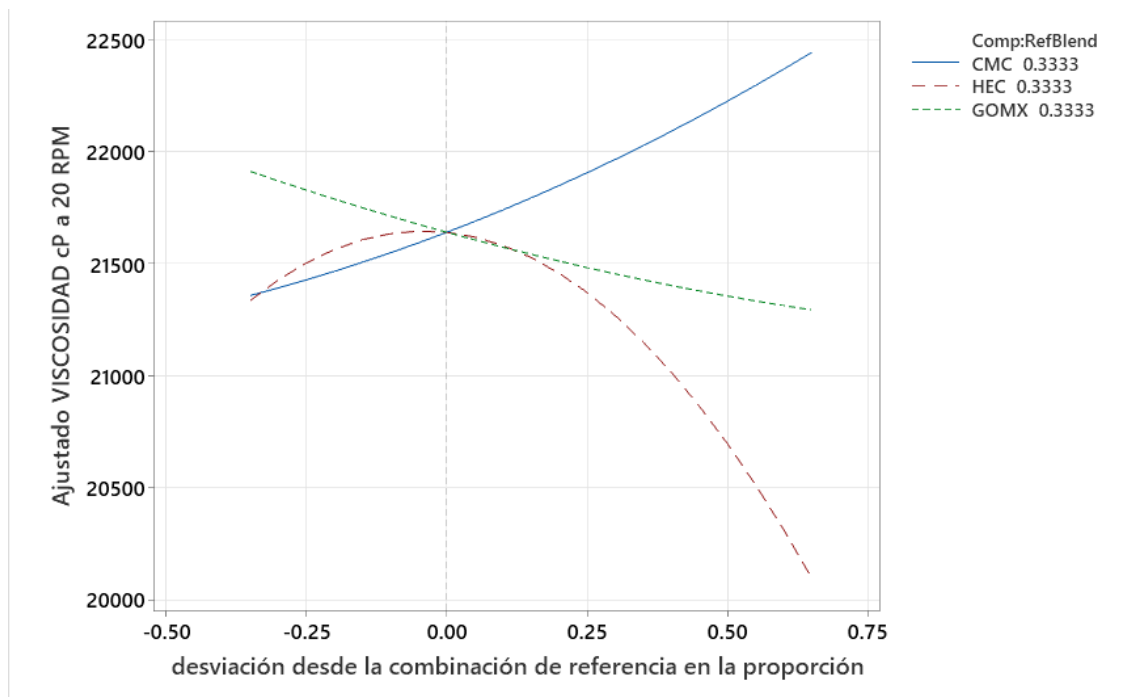


Ilustración 4-6: Gráfica de rastreo de respuesta de Cox

Fuente: Montesdeoca, L., 2024.

En la gráfica de rastreo podemos interpretar que: a medida que se reduce la cantidad de Hidroxietilcelulosa (HEC) en la formulación, la viscosidad se acerca al valor deseado, determinando que existe un efecto decreciente como se evidencia en la gráfica. Por otra parte, al aumentar las cantidades de Carboximetilcelulosa (CMC) se evidencia un efecto creciente, al acercarse a la viscosidad deseada. Además, la ligera disminución en la Goma Xantana (Gomx) podría interpretarse que este componente tiene un efecto negativo en la respuesta similar al de la Hidroxietilcelulosa. Esto indica que la CMC y HEC aportan características deseables en combinación para obtener la viscosidad óptima en el dentífrico.

4.4. Optimización de la formulación

Tabla 4-6: Parámetros para optimización de viscosidad

	Meta	Inferior	Objetivo	Superior	Ponderación	Importar
VISCOSIDAD cP	Objetivo	20840	20850	20860	1	1

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Los parámetros para la optimización de la viscosidad tienen un valor objetivo, en este caso 20850 cP, tomando como referencia una pasta patrón y únicamente se considera un valor inferior y superior en 10 unidades, para que no exista una variabilidad significativa, pues el objetivo es estrictamente optimizar la variable de respuesta al valor antes mencionado.

Tabla 4-7: Solución global del diseño de mezcla para la optimización formulación

COMPONENTES		
CMC	=	0.181033
HEC	=	0.818967
GOMX	=	0

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

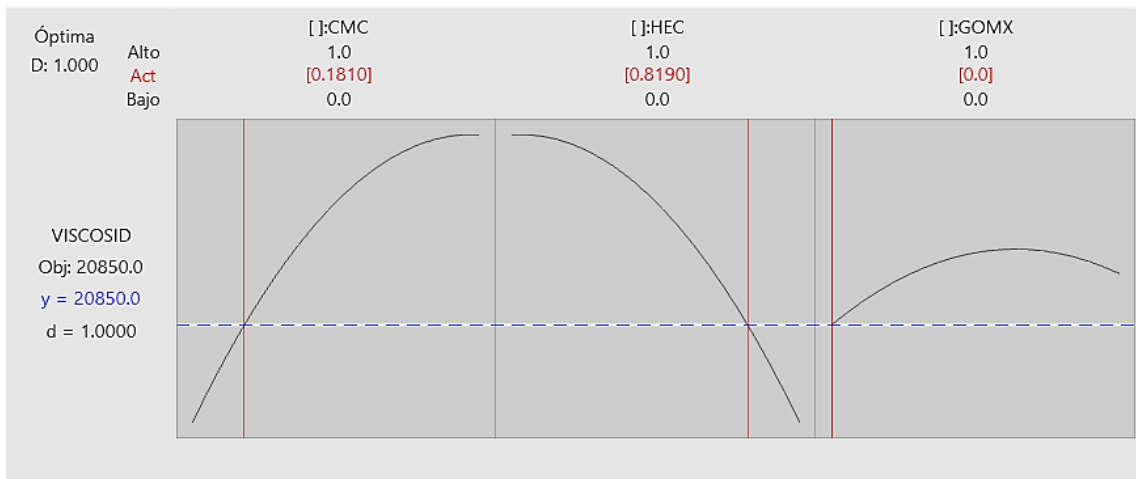


Ilustración 4-7: Gráfica optimizada del diseño experimental en función de la viscosidad

Fuente: Montesdeoca, L., 2024.

Concluido el análisis del software, obtenemos los porcentajes ideales teóricos de los agentes viscosantes para alcanzar la respuesta optimizada deseada, tal y como muestra la Tabla 4-7, donde se evidencia que del 100% de viscosantes, debería efectuarse una mezcla de 18,10% de CMC y 81,89% de HEC, misma afirmación se puede corroborar en la Ilustración 4-6 donde se evidencia la influencia de los dos componentes para obtener la respuesta optimizada de: 20 850 cP.

4.5. Análisis de la varianza

Tabla 4-8: Análisis de varianza para viscosidad cP a 20 RPM

Fuente	GL	SC Sec.	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	5	6610247	6610247	1322049	194.19	0.000
Lineal	2	4841104	5991591	2995796	440.03	0.000
Cuadrático	3	1769143	1769143	589714	86.62	0.000
CMC*HEC	1	544747	568632	568632	83.52	0.000
CMC*GOMX	1	542929	346858	346858	50.95	0.000
HEC*GOMX	1	681467	681467	681467	100.10	0.000
Error residual	6	40849	40849	6808		
Total	11	6651096				

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

La Tabla 4-8, se muestra el análisis de varianza para el modelo lineal y cuadrático, así como las interacciones entre mezclas binarias, en todos los casos se determina que el valor p , es menor que el nivel de significancia 0,05, consecuentemente se afirma con un nivel de confianza del 95% que existe una relación estadísticamente significativa entre la variable de respuesta y las variables independientes (agentes viscosantes).

4.5.1. Comparación de resultado optimizado vs resultado real

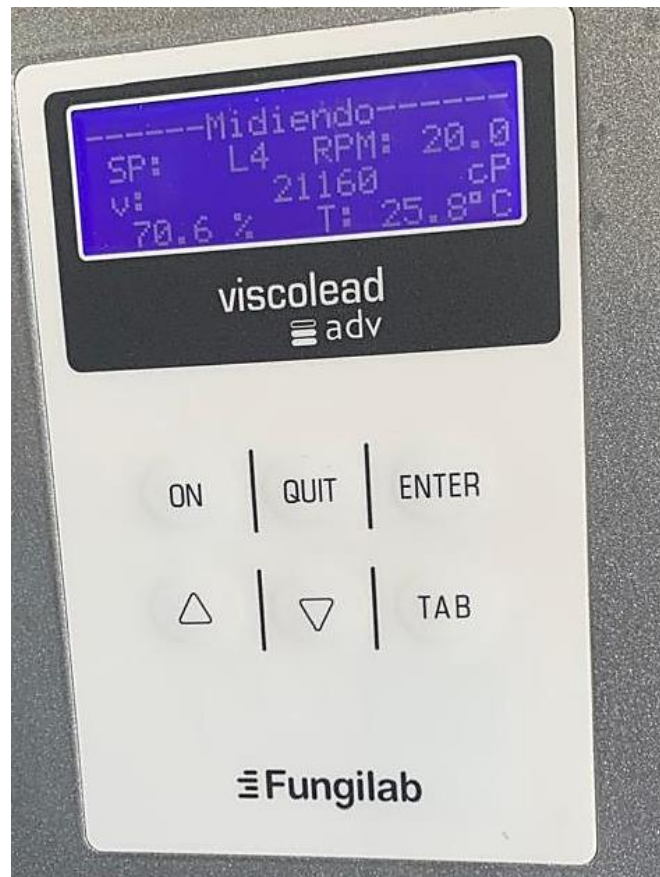


Ilustración 4-8: Viscosidad resultante de la formulación optimizada: 21 160 cP a 20 RPM

Fuente: Montesdeoca, L., 2024.

En la Ilustración 4-8, se expone el resultado de la viscosidad resultante de la formulación optimizada al aplicar el DOE de Mezclas, obteniendo 21 160 cP a nivel experimental, notando una diferencia de 310 unidades respecto a la viscosidad teórica, sin embargo estos resultados tienen una diferencia de apenas 1.49%, determinando así la utilidad e importancia en la optimización de recursos a nivel experimental para el desarrollo de nuevos productos, como es el caso de la presente formulación dentífrica.

4.6. Control de calidad de la formulación optimizada

4.6.1. Descripción organoléptica

Tabla 4-9: Descripción organoléptica del dentífrico

ATRUBUTO		RESULTADO
Parámetros organolépticos	Aspecto	Homogéneo
	Consistencia	Patosa ligeramente fluida
	Sabor	Dulce refrescante
	Color	Verde claro perlado
	Olor	Menta

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

Al analizar la Tabla 4-9, se determina que: el aspecto es homogéneo, característica deseada en pastas dentífricas desde el punto de vista de calidad, resultado propiamente de una adecuada mezcla y distribución homogénea de los componentes de formulación para una aplicación uniforme en los dientes y las encías, además las pastas dentífricas generalmente deben tener una consistencia pastosa ligeramente fluida (comportamiento reológico pseudoplástico) como el caso de la presente formulación, debido a que si existe una consistencia desigual, resultaría difícil la aplicación del producto (Silverson, 2022, págs. 1-4).

Dentro de los atributos de calidad también se estableció: sabor dulce refrescante, color verde perlado y olor a menta, aspectos similares a dentífricos de esta categoría, características que resultan atractivas para el consumidor, pues el sabor y olor tienen la capacidad de proporcionar una sensación de limpieza y frescura en la boca después del cepillado, además se debe resaltar que el color y olor deben estar acordes a las características de la pasta de dientes por un aspecto psicológico de los consumidores (Arteaga & Herrera, 2018, págs. 68-70).

4.6.2. Control de calidad fisicoquímico

Tabla 4-10: Control fisicoquímico del dentífrico

PARÁMETRO	RESULTADO
pH a 23 °C	8.37
Viscosidad a 20 RPM	21 160 cP
Densidad (g/cm ³)	1.51
Presencia de grumos	No

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024

El control fisicoquímico del dentífrico expuesto en la tabla precedente muestran que todos los valores y descripción obtenida, están dentro de los rangos y límites para pastas dentífricas, pues el pH obtenido de: 8.37, está dentro de los rangos de: 5.5 a 10, así mismo la densidad obtenida de 1.51 está dentro del rango de: 1.2 a 1.7, además la ausencia de grumos es otra característica deseable en el producto, sin embargo el único parámetro que aparentemente está fuera del rango es la viscosidad de 20840cP dado que bibliográficamente la viscosidad debería estar entre 70 000 a 80 000 cP (Garnica & Salazar, 2021: 1A), importante en esta magnitud hacer la aclaración que el rango inferior se da por que la medición se realizó a 20 RPM por temas de: exactitud, precisión, trazabilidad y repetibilidad, del viscosímetro disponible, consecuentemente si las revoluciones aumentan la viscosidad en cP también obteniendo un valor equivalente a los rangos establecidos por las normativas, concluyendo así que todos los parámetros están dentro de los rangos deseados.

4.6.3. Control de calidad microbiológico

Tabla 4-11: Descripción del control microbiológico del dentífrico

DETERMINACIONES	UNIDADES	MÉTODO DE ANÁLISIS INEN 2867	RESULTADOS	VALORES DE REFERENCIA
<i>Aerobios mesófilos</i>	UFC/g	INEN 21149	10	5.0 X 10 ²
<i>E.coli/Coliformes</i>	UFC/g	INEN 21150	< 10	Ausencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	UFC/g	INEN 22718	< 10	Ausencia
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	UFC/g	INEN 22717	< 10	Ausencia
<i>Mohos y levaduras</i>	UFC/g	INEN 1529-10	< 10	Ausencia

Realizado por: Montesdeoca, L., 2024.

En la Tabla 4-11, se encuentran los resultados y especificaciones conforme al control microbiológico del dentífrico, tomando como referencia lo estipulado en la normativa INEN 2867, determinando así ausencia de: *E.coli/Coliformes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, mohos y levaduras; únicamente encontramos 1 UFC para Aerobios mesófilos sin embargo los límites de aceptación para el producto 5.0×10^2 , verificando que este valor está dentro del rango estipulado, así como todos los valores descritos, garantizando la seguridad y eficacia de la pasta dentífrica (INEN, 2015b, págs. 2-5).

4.7. Acondicionamiento y etiquetado del producto terminado



Ilustración 4-9: Etiqueta del producto terminado

Fuente: Montesdeoca, L., 2024.

CÁPITULO V

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

- Se realizó el diseño, formulación y control de calidad de un dentífrico anticariogénico a base de cannabidiol.
- Se diseñó y aplicó un diseño de mezclas de vértices extremos, determinando satisfactoriamente los componentes en la formulación a una mezcla de viscosantes de 81,90% HEC y 18,10% CMC para la formulación optimizada, misma que posteriormente se comprobó a nivel experimental, con una diferencia 1,49% entre el valor teórico del DOE.
- Se formuló la pasta dental dentífrica empleando como componente activo Cannabidiol.
- Se evaluó la calidad del producto terminando, aplicando ensayos fisicoquímicos y microbiológicos descritos en normativas vigentes, obteniendo un producto: seguro y eficaz para el cuidado de la salud bucal.

5.2. Recomendaciones

- Se recomienda adquirir un reómetro de esfuerzo controlado para determinar los comportamientos elásticos de pastas dentales y dentífricos.
- Se recomienda que en la cátedra de Tecnología Farmacéutica se aplique herramientas de DOE a nivel de softwares y posteriormente verificación en laboratorio, con mayor frecuencia para optimización de formulaciones dentro de la investigación y desarrollo de productos.
- Recomiendo que se asigne presupuesto para la implementación de una planta piloto, para que productos como el del presente trabajo de investigación puedan ser desarrollados a mayor escala.

BIBLIOGRAFÍA

AGUILERA, Lui Alejandro; et al. “Streptococcus mutans en saliva y su relación con caries dental”. *Revista ADM* [en línea], 2009, (México), vol. 66 (6), págs. 48-56. [Consulta: 15 octubre 2023]. ISSN 2310-2799. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2009/od096h.pdf>

ARTEAGA CABRERA, María Camila & HERRERA VARGAS, María Paula. Factores Culturales y Psicológicos que influyen en el comportamiento de compra de maquillaje en las mujeres de la ciudad de Santiago de Cali. [En línea]. (Trabajo de titulación) (Tesis de grado). Universidad Autónoma De Occidente, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas. Santiago de Cali-Colombia. 2018. págs. 68-70. [Consulta: 20 enero 2024]. Disponible en: <https://red.uao.edu.co/bitstream/10614/10740/5/T08374.pdf>

ATALAY, Sinemyiz; et al. “Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol”. *Antioxidants* [en línea], 2020, (Polonia), vol. 9 (1), pág. 21. [Consulta: 25 octubre 2023]. ISSN 2076-3921. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/1/21>

BARAK, Tamar; et al. “Anti-Bacterial Effect of Cannabidiol against the Cariogenic *Streptococcus mutans* Bacterium: An In Vitro Study”. *International Journal of Molecular Sciences* [en línea], 2022, (Israel), vol. 23 (24), págs. 1-15. [Consulta: 9 octubre 2023]. ISSN 1422-0067. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15878>

BATLLE EDO, Cristina, & DE CONTE VILA, Olga. “Dentífricos. Asesoramiento”. *Farmacia Profesional* [en línea], 2001, (España), vol. 15 (5), págs. 61-68. [Consulta: 3 noviembre 2023]. ISSN 0213-9324. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13013452>

CALOMARDE, José. *Agua pura para producción cosmética*. [Página web]. España: Special Chemicals S.L., 2019. [Consulta: 3 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.industriacosmetica.net/require/archivos/articulos/descarga/IdokMRBT4M3qAw5qSNvGggCF.pdf>

CANNA, F. *Cannabidiol (CBD)*. [Página web]. Fundación Canna, 2015. [Consulta: 23 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/cannabidiol-cbd>

CONABIO. *Ficha informativa Cannabis sativa L. (Cannabaceae) Marihuana, cáñamo.* [Página web]. Canabio, 2018. [Consulta: 15 octubre 2023]. Disponible en: <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/cannabaceae/cannabis-sativa/fichas/ficha.htm>

CONTRERAS ROSAES, Jessica; et al. “Dentífricos fluorurados: composición”. *Vertientes Revista Especializada en Ciencias de la Salud* [en línea], 2014, (España), vol. 17 (2), págs. 114-119. [Consulta: 5 noviembre 2023]. ISSN 1405-7867. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/vertientes/vre-2014/vre142g.pdf>

DYE, Bruce; et al. “Dental Caries and Tooth Loss in Adults in the United States, 2011-2012”. *National Center for Health Statistics Data Brief* [en línea], 2015, (Estados Unidos), (24). [Consulta: 12 octubre 2023]. ISSN 1941-4935. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25973996/>

FASSIO, Alberto; et al. *Cáñamo (Cannabis sativa L).* Montevideo-Uruguay: INIA, 2013, pág. 12.

FDA. *Lo que necesita saber (y lo que estamos intentando averiguar) sobre los productos que contienen cannabis o compuestos derivados de él, incluyendo el CBD.* [Página web]. Food and Drug Administration, 2019. [Consulta: 23 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/lo-que-necesita-saber-y-lo-que-estamos-intentando-averiguar-sobre-los-productos-que-contienen>

FLORES SANCHEZ, Isvett Josefina & VERPOORTE, Robert. “Secondary metabolism in cannabis”. *Phytochemistry Reviews* [en línea], 2008, (Países Bajos), vol. 7 (3), págs. 615-639. [Consulta: 19 octubre 2023]. ISSN 1568-7767. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11101-008-9094-4>

FORSSTEN, Sofía; et al. “*Streptococcus mutans*, caries and simulation models”. *Nutrients* [en línea], 2010, (España), vol. 2 (3), págs. 290-298. [Consulta: 2 noviembre 2023]. ISSN 2072-6643. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/2/3/290>

FRENCKEN, J.; et al. “Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review”. *Journal of Clinical Periodontology* [en línea], 2017, (Estados Unidos), vo.44. [Consulta: 12 octubre 2023]. ISSN 1600-051X. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266116/>

GARCÍA QUESADA, J.C. *Tema 2. fluidos viscosos*. [En línea]. California-Estados Unidos: Creative Commons, 2008. [Consulta: 8 noviembre 2023]. Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/3623/1/tema2RUA.pdf>

GARNICA ESCALANTE, Roy Abrahan, & SALAZAR MURILLO, José. “Pasta dental ecológica utilizando cáscaras de huevo, cáscaras de plátano, semillas de zapallo y aloe vera”. *Revista Digital de Investigación y Negocios* [en línea], 2021, (Estados Unidos), vol. 14 (24), págs. 60-76. [Consulta: 25 enero 2024]. ISSN 2521-2737. Disponible en: http://www.scielo.org/bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2521-27372021000200060

GOICOECHEA GARCÍA, C.; et al. “Resultados preclínicos de cannabinoides y dolor (algunos)”. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, [en línea], 2022, (España), vol. 29 (1), págs. 3-9. [Consulta: 25 octubre 2023]. ISSN 1134-8046. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-80462022000200002

GÓMEZ, A. “Higiene bucodental”. *Farmacia profesional* [en línea], 2015, (España), vol. 31 (6). [Consulta: 28 octubre 2023]. ISSN 0213-9324. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3>

GÓMEZ LÓPEZ, Cinthia Karen. Desarrollo de un gel de diclofenaco utilizando el diseño experimental simplex centroide. [En línea]. (Trabajo de titulación) (Tesis de grado). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Ciudad de México-México. 2009. págs. 28-32. [Consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: https://repositorio.unam.mx/contenidos?c=AnJrq4&m=clear_t&d=false&v=1&t=search_1&as=0#

GUERRERO GÓMEZ, Carmen & SÁNCHEZ CARRILLO, Carlos. *Procedimientos en Microbiología Clínica. 1a Recogida, transporte y precesamiento general de las muestras de laboratorio de microbiología*. [En línea]. Madrid-España: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2017. [Consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia1a.pdf>

GUTIÉRREZ PULIDO, Humberto & DE LA VARA SALAZAR, Román. *Análisis y diseño de experimentos* [en línea]. 2^{da} ed. Ciudad de México-México: McGraw Hill Interamerica, 2015. [Consulta: 20 agosto 2009]. Disponible en: https://gc.scalahed.com/recursos/files/r161r/w19537w/analisis_y_diseno_experimentos.pdf

HAZEKAMP, Arno; et al. *Chemistry of Cannabis* [en línea]. Ámsterdam-Países Bajos: Elsevier Ltd, 2010. [Consulta: 18 octubre 2023]. Disponible en: <https://diverdi.colostate.edu/C442/references/processing/conversion/comprehensive%20natural%20products%20II%209780080453828.pdf>

HENNESSY, Bernard. *Caries*. [Página web]. Manual MSD, 2023. [Consulta: 30 octubre 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-cr/professional/trastornos-odontologicos/trastornos-odontologicos-comunes/caries>

HUAMÁN HUAMÁN, Cindia; et al. ELABORACIÓN DE UNA PASTA DENTAL A BASE DEL EXTRACTO ETANÓLICO DEL FRUTO DE *Physalis peruviana*. [En línea]. (Trabajo de titulación) (Tesis de grado). Universidad María Auxiliadora, Facultad de Ciencias de la Salud. Lima-Perú. 2019. pág. 26. [Consulta: 11 noviembre 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uma.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12970/256/22.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

HUANG, Shan; et al. “The dlt operon contributes to the resistance to chlorhexidine in *Streptococcus mutans*”. *International Journal of Antimicrobial Agents* [en línea], 2022, (Países Bajos), vol. 59 (3). [Consulta: 23 octubre 2023]. ISSN 1098-6596. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35092806/>

INEN. *PASTA DENTAL. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD*. [En línea]. Quito-Ecuador: Servicio Ecuatoriano de Normalización, 2012. [Consulta: 6 noviembre 2023]. Disponible en: <https://www.normalizacion.gob.ec/buzon/normas/1595.pdf>

INEN. *NTE INEN 1602. NTE INEN 1602*. [En línea]. Quito-Ecuador: Servicio Ecuatoriano de Normalización, 2015a. [Consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/433652404/nte-inen-1602-1>

INEN. *Productos Cosméticos: Requisitos NTE INEN 2867*. [En línea]. Quito-Ecuador: Servicio Ecuatoriano de Normalización, 2015b. [Consulta: 6 noviembre 2023]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/436803423/NTE-INEN-2867>

KUEHL, Robert O. *Diseño de Experimentos: Principios estadísticos para el diseño y análisis de investigaciones* [en línea]. 2^{da} ed. Cuernavaca-México: Thomson Editores S.A., 2006. [Consulta: 18 enero 2024]. Disponible en: <https://wiartur.files.wordpress.com/2010/04/kuehl-diseno-de-experimentos.pdf>

LIAO, Ying; et al. “Fluoride resistance in *Streptococcus mutans*: a mini review”. *Journal of Oral Microbiology* [en línea], 2017, (Reino Unido), vol. 9 (1). [Consulta: 25 octubre 2023]. ISSN 2000-2297. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5508371/>

MAYORGA LEMA, Joselyn Pamela & REAL LOPEZ, Blanca. “Estudio *in vitro* del efecto abrasivo en la superficie del esmalte dental, por acción de tres pastas dentales blanqueadoras, valorado a través de la microdureza adamantina. 2012”. *Odontología* [en línea], 2015, (Ecuador), vol. 17 (1), págs. 107-115. [Consulta: 6 noviembre 2023]. ISSN 1390-9967. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5597295>

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE ECUADOR. *Reglamento para el uso terapeutico del cannabis Medicinal*. [En línea]. Quito-Ecuador: Lexis S.A., 2021. [Consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/06/Acuerdo-Ministerial-148_Reglamento-para-el-uso-terapeutico-prescripcion-y-dispensacion-del-cannabis-medicinal-y-productos-farmaceuticos-que-contienen-cannabinoides.pdf

MISSOURI BOTANICAL GARDEN. *Cannabis sativa L.* [Página web]. Missouri Botanical Garden, 2024. [Consulta: 13 octubre 2023]. Disponible en: <http://legacy.tropicos.org/Name/21302042>

MOROMI NAKATA, Hilda; et al. “Efecto antimicrobiano in vitro de la *Camellia sinensis* sobre bacterias orales”. *Revistas de investigación Universidad Nacional Mayor de San Marcos* [en línea], 2007, (Perú), vol. 10 (1), págs. 18-20. [Consulta: 8 octubre 2023]. ISSN 1560-9111. Disponible en: <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/odont/article/view/2898/2473>

MUÑOZ SÁNCHEZ, María José. “Higiene bucodental. Pastas dentífricas y enjuagues bucales”. *Offarm: farmacia y sociedad* [en línea], 2000, (España), vol. 19 (3), págs. 69-78. [Consulta: 3 noviembre 2023]. ISSN 0212-047X. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5325912>

OJEDA, J. C.; et al. “*Streptococcus mutans* and dental caries”. *Revista CES Odontología* [en línea], 2013, (Colombia), vol. 4 (5997), págs. 647-648. [Consulta: 28 octubre 2023]. ISSN 0007-1447. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/4/5997/647.5>

OLÁH, Attia; et al. “Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes”. *Journal of Clinical Investigation* [en línea], 2014, (Estados Unidos), vol. 142 (9), págs. 3713-3724. [Consulta: 31 octubre 2023]. ISSN 0021-9738. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25061872/>

ORTEGA PÉREZ, Fernando & LARREA CUEVA, María Belén. “Prevalencia de caries dental y factores sociodemográficos asociados a su aparición en la población escolar de Mangahuantag, Puenbo”. Artículos *Odontopediatría* [en línea], 2020, (España), vol. 6 (2). [Consulta: 4 noviembre 2023]. ISSN 2174-0798. Disponible en: <https://revistas.usfq.edu.ec/index.php/odontoinvestigacion/article/view/1769>

PASTOR NIETO, María Antonia; et al. “Preservatives in Personal Hygiene and Cosmetic Products, Topical Medications, and Household Cleaners in Spain”. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* [en línea], 2017, (Estados Unidos), vol. 108 (8), págs. 758-770. [Consulta: 4 noviembre 2023]. ISSN 1578-2190. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219017302391>

PEDRIQUE DE AULACIO, Magaly. *Trabajo práctico N°3. DETERMINACIÓN DE LA SENSIBILIDAD DE LAS BACTERIAS A LOS ANTIBIOTICOS.* [En línea]. Caracas-Venezuela: Universidad Central de Venezuela, 2002. [Consulta: 12 noviembre 2023]. Disponible en: http://www.ucv.ve/fileadmin/user_upload/facultad_farmacia/catedraMicro/10_Antibiograma.pdf

PICÓ MONILLOR, José Antonio. Cosmetotecnia de los dentífricos. Relevancia del comportamiento reológico. [En línea]. (Trabajo de titulación) (Doctorado). Universidad de Valencia, Facultad de Farmacia. Valencia-España. 2016. págs. 52-1778. [Consulta: 8 noviembre 2023]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/80524933.pdf>

PRADO ROSAS, Sandra Georgina; et al. “Eficiencia *in vitro* de compuestos fluorados en la remineralización de lesiones cariosas del esmalte bajo condiciones cíclicas de pH”. *Revista Odontológica Mexicana* [en línea], 2014, (México), vol. 18 (2), págs. 96-104. [Consulta: 3 noviembre 2023]. ISSN 1870-199X. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1870199X14720580>

PUBCHEM. *Cannabidiol.* [Página web]. National Library of Medicine, 2023. [Consulta: 8 octubre 2023]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=%22Cannabidiol>

RAUTEMAA, R.; et al. “Oral infections and systemic disease - An emerging problem in medicine”. *Clinical Microbiology and Infection* [en línea], 2007, (Estados Unidos), vol. 13 (11), págs. 1041-1047. [Consulta: 20 octubre 2023]. ISSN 14690691. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17714525/>

REGUERAS, E.; et al. “Cannabinoides y dolor (parte I)”. *MPJ Multidisciplinary Pain Journal* [en línea], 2023, (España), vol. 3, págs. 142-162. [Consulta: 22 octubre 2023]. ISSN 2697-2263. Disponible en: https://www.mpainjournal.com/Ficheros/325/5/Art_1052-ESP_2.pdf

ROA ROBLES, Juiana. Efecto antimicrobiano del aislado de CBD y aceite de CBD full spectrum en microorganismos causantes del acné. [En línea]. (Trabajo de titulación) (Tesis de grado). Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias Microbiología Industrial. Bogotá-Colombia. 2022. págs. 10-11. [Consulta: 27 octubre 2023]. Disponible en: https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/62560/attachment_0_Efecto-antimicrobiano-del-aislado-de-CBD-y-aceite-de-CBD-full-spectrum-en-microorganismos-causantes-del-acn%c3%a9.pdf?sequence=1&isAllowed=y

ROJAS, Orlando; et al. *Fundamentos de reología. Cuaderno FIRP S521-C Módulo de enseñanza en fenómenos interfaciales en español.* [En línea]. Mérida-Venezuela: Universidad de los Andes, 2012. [Consulta: 10 noviembre 2023]. Disponible en: <https://es.firp-ula.org/wp-content/uploads/2019/07/S521C.pdf>

RUIZ BARRUETO, Miguel Angel; et al. “Potencial antibacteriano de un enjuague bucal a base de *Azadirachta indica* (neem) sobre patógenos orales”. *Revista Cubana de Medicina Militar* [en línea], 2013, (Cuba), vol. 52 (2), págs. 1-17. [Consulta: 7 octubre 2023]. ISSN 1561-3046. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/2386/1962>

RUSSO, Ethan B. & GROTENHERMEN, Franjo. *Handbook of Cannabis Therapeutics From Bench to Bedside* [en línea]. New York-Estados Unidos: THE HAWORTH. S.L., 2006. [Consulta: 21 octubre 2023]. Disponible en: https://saltonverde.com/wp-content/uploads/2017/09/17-Handbook_cannabis_therapeutics_from_bench_to_bedside.pdf

SAGREDO, O. “Efectos farmacológicos y fisiológicos del consumo de cannabis”. *Trastornos Adictivos* [en línea], 2011, (España), vol. 13 (3), págs. 94-86. [Consulta: 26 octubre 2023]. ISSN 1575-0973. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-efectos-farmacologicos-fisiologicos-del-consumo-X1575097311981418>

SHWALE. *Glandular trichome.* [En línea]. Instragram, 2023. [Consulta: 22 octubre 2023].
Disponible en: <https://www.instagram.com/reel/CtsLMPAgfP7/>

SILVERSON. *Soluciones para sus aplicaciones de mezcla más complicadas en cosmética
Fabricación de pasta de dientes.* [En línea]. Inglaterra-Reino Unido: Silverson High Speed High
Shear Mixers, 2022. [Consulta: 18 enero 2024]. Disponible en:
https://www.silverson.es/images/uploads/documents/Fabricacion_de_pasta_de_dientes.pdf

ANEXOS

ANEXO A: ANÁLISIS QUÍMICO DEL EXTRACTO



LABORATORIO DE
ENSAYO ACREDITADO
POR SAE CON
ACREDITACIÓN
NSAE LEN 06-002

INFORME DE RESULTADOS

INF LASA-28-08-23 -5176
ORDEN DE TRABAJO No. 23-4301

INFORMACIÓN DEL CLIENTE		
SOLICITADO POR: CBD SOLUTIONS CBDSOLUTIONS S.A.S		DIRECCIÓN: PICHINCHA / RUMINAHUI / COTOGCHOA / CALLE A 14 Y CALLE B
TELÉFONO/FAX: 097367778	TIPO DE MUESTRA: ESPECIAL	PROCEDENCIA: CBD SOLUTIONS S.A.S
IDENTIFICACIÓN: EXTRACTO FULL SPECTRUM DESTILADO CO2		CÓDIGO INICIAL: M2
FE: 15/07/2023 FV: 15/07/2024 LOTE: EFSCBD003		

Información suministrada por el cliente

INFORMACIÓN DEL LABORATORIO		
MUESTREO POR: SOLICITANTE	FECHA DE MUESTREO: -	INGRESO AL LABORATORIO: 10/08/2023
FECHA DE ANÁLISIS: 10-28/08/2023	FECHA DE ENTREGA: 28/08/2023	NÚMERO DE MUESTRAS: Una (1)
CÓDIGO DE MUESTRA: 23-12635	REALIZACIÓN DE ENSAYOS: LABORATORIO	

ANÁLISIS FÍSICO - QUÍMICO

ITEM	PARÁMETROS	UNIDADES	RESULTADOS	¹ VALORES DE REFERENCIA	INCERTIDUMBRE U (k=2)	MÉTODO DE ENSAYO
1	CBD (CANNABIDIOL)	%p/p	52,15	-	±16,01 %	PEE LASA INS 16 AOAC 2018.11
2	THC (TETRAHIDROCANNABINOL)	%p/p	1,5	-	±7,26 %	PEE LASA INS 16 AOAC 2018.11
3	CBD-A	%p/p	6,9	-	-	(*) PEE LASA INS 16 AOAC 2018.11
4	THC-A	%p/p	<0,00909	-	-	(*) PEE LASA INS 16 AOAC 2018.11

El parámetro marcado con * NO está incluido en el alcance de acreditación del SAE.

ING. LUIS GRANDA
JEFE DE DEPARTAMENTO

Elaborado por: Azhira López
Prohibida la reproducción parcial por cualquier medio sin permiso por escrito del laboratorio
LASA se responsabiliza exclusivamente del resultado correspondiente a los ensayos en la muestra recibida en el laboratorio, por el contrario no se responsabiliza de la información proporcionada por el cliente asociada a la muestra así como sus datos descriptivos
Los criterios de conformidad serán emitidos solamente si el cliente lo solicita por escrito
El laboratorio se compromete con la imparcialidad y Confidencialidad de la información y los resultados (la aceptación de este informe implica la aceptación de la política relativa al tema y declarada en www.laboratoriolasa.com)

lusa@laboratoriolasa.com | 0973677778 | 1953

Matriz Quito: Juan Ignacio Pareja Oe5-97 y Simón Cárdenas
Telf.: 593 2290815 Guayaquil - Cuenca - Zamora - Manta
www.laboratoriolasa.com

Monitoreo Ambiental Telf.: 099 831 8837
Control de Calidad Telf.: 099 597 1 561
Notificación Sanitaria Telf.: 099 923 6287

@LaboratorioLASA @laboratoriolasa
 Laboratorio Lasa

1 de 1

ANEXO B: COMPROBACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA



Ilustración 1: Cepas ATCC
S.mutans 25175



Ilustración 2: Reactivación de la
bacteria



Ilustración 3: Inoculación en
medio anaerobio



Ilustración 4: Difusión en Disco

ANEXO C: PRUEBAS PRELIMINARES DE FORMULACIÓN



Ilustración 5: Desinfección de envases

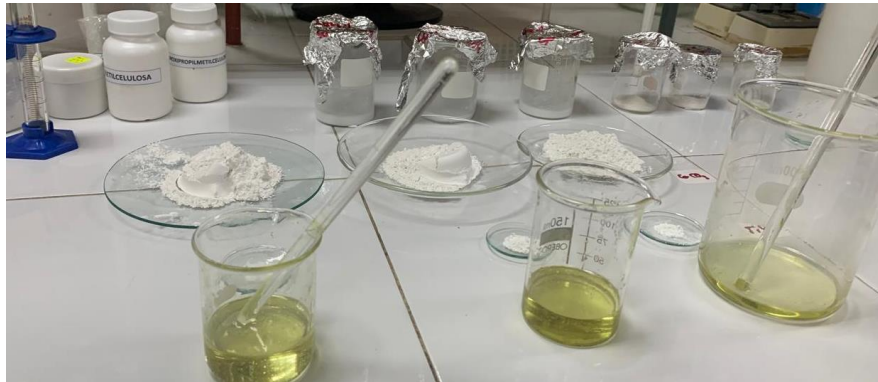


Ilustración 6: Pruebas previas de formulación



Ilustración 7: Incompatibilidades de componentes



Ilustración 8: Desestabilizaciones en la formulación

ANEXO D: APLICACIÓN DEL DOE Y OPTIMIZACIÓN DE LA FORMULACIÓN



Ilustración 9: Determinación de viscosidad de la pasta patrón a 20 850 cP



Ilustración 10: Formulaciones a distintas concentraciones de agentes viscosantes



Ilustración 11: Elaboración de fórmula dada por el software

ANEXO E: CONTROL DE CALIDAD



Ilustración 12: Determinación de pH



Ilustración 13: Determinación de densidad

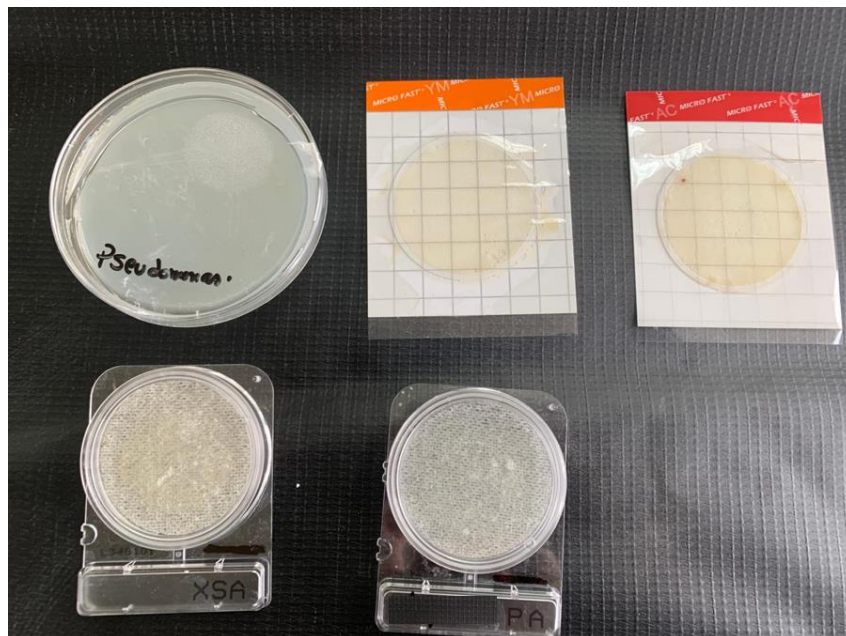




Ilustración 14: Control microbiológico



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
CERTIFICADO DE CUMPLIMIENTO DE LA GUÍA PARA
NORMALIZACIÓN DE TRABAJOS DE FIN DE GRADO

Fecha de entrega: 16/ 05 / 2024

INFORMACIÓN DEL AUTOR
Nombres – Apellidos: Luis Eduardo Montesdeoca Vique
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL
Facultad: Ciencias
Carrera: Bioquímica y Farmacia
Título a optar: Bioquímico Farmacéutico
 Bqf. Diego Renato Vinuesa Tapia, MSc Director del Trabajo de Integración Curricular
 Dra. Elizabeth del Rocío Escudero, MSc. Asesora del Trabajo de Integración Curricular