



Caracterización de un enjuague bucal mucoadhesivo con nanopartículas de plata

Characterization of a mucoadhesive mouthwash with silver nanoparticles

ISABEL ANDUEZA*, LAURA SÁNCHEZ**, KARLA CALO*

Resumen

En el presente trabajo se caracterizaron las propiedades físicas de un enjuague bucal mucoadhesivo desarrollado con nanopartículas de plata (NpsAg). Para mantener concentraciones efectivas de los ingredientes activos por períodos prolongados en la cavidad oral, es fundamental que las formulaciones resistan la temperatura, el recambio salival y los movimientos bucolinguales. Es por lo que la asociación de polímeros mucoadhesivos con sistemas nanoparticulados es una alternativa que mejoraría la efectividad terapéutica y modificaría el patrón de liberación, favoreciendo la penetración de los ingredientes activos en la biopelícula dental; reduciendo la placa, gingivitis y halitosis, entre otras patologías. Se elaboraron tres lotes y se evaluaron las propiedades organolépticas (color, olor, sabor y apariencia). Se determinaron por triplicado a 26°C, la viscosidad (η) en un viscosímetro rotacional LVT, con aguja L1 a 12 r.p.m. A una disolución al 2% p/p en agua destilada se le midió el pH y la conductividad en un pHmetro/ISE Thermo Electron Scientific, modelo Orion 4-Star. El enjuague presentó un color gris claro, sabor dulce-refrescante de apariencia ligeramente viscosa. Se reportaron valores de viscosidades dentro del rango entre 100-150 mPa.sec, con un pH dentro el rango fisiológico. La conductividad se encontró en un rango entre 140-160 μ S/cm, no evidenciando diferencia significativa durante el mes de estudio. La combinación de los componentes empleados en el desarrollo de este enjuague bucal podría ser una nueva alternativa más eficiente en los efectos: antiinflamatorio, antioxidante y antimicrobiano. Igualmente, protegería por más tiempo el ambiente bucal contra la aparición de enfermedades periodontales.

Palabras clave: Nanopartículas de plata (NpsAg), Enjuague bucal, Mucoadhesivo

Abstract

The following research describes the physical properties of a mucoadhesive mouthwash developed with silver nanoparticles (NpsAg). To maintain effective concentrations of the active ingredients for prolonged periods in the oral cavity, the formulations must resist temperature, salivary turnover, and buccolingual movements. For this reason, the conjunction of mucoadhesive polymers with nanoparticle systems constitutes an alternative that would improve therapeutic effectiveness while modifying the release pattern. This would contribute to the penetration of active ingredients into the dental biofilm, reducing plaque, gingivitis, and halitosis, among other pathologies. Three batches were produced, and their organoleptic properties (color, smell, flavor, and appearance) were evaluated. Their viscosity (η) was determined in triplicate at 26°C in an LVT rotational viscometer, with an L1 needle at 12 r.p.m. The pH and conductivity of a 2% w/w solution in distilled water were measured in a Thermo Electron Scientific pH meter/ISE, model Orion 4-Star. The mouthwash had a light gray color, a sweet-refreshing flavor, and a slightly viscous appearance. Viscosity values were reported within the range between 100-150 mPa.sec, with a pH within the physiological range. Conductivity was found in a range between 140-160 μ S/cm and no significant difference was found during the study month. The combination of the components used in developing this mouthwash could represent a new alternative with more efficient anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial effects. Likewise, this would protect the oral environment against the appearance of periodontal diseases for a longer time.

Keywords: Silver Nanoparticles (NpsAg), Mouthwash, Mucoadhesive

*Unidad de Formulación, Caracterización y Optimización. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas. **Fisicoquímica y Tecnología Farmacéutica I. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas. Correspondencia: isabel.andueza@ucv.ve / ianduezaif@gmail.com

Orcid: [0000-0002-1585-862X](https://orcid.org/0000-0002-1585-862X)

[0009-0009-6065-5264](https://orcid.org/0009-0009-6065-5264)

[0000-0003-2985-9110](https://orcid.org/0000-0003-2985-9110)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2023.86.3.13](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2023.86.3.13)

Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 12/10/2023

Aprobación: 16/10/2023

Rev. Fac. Farmacia 86(3): 131-137. 2023

Introducción

La cavidad bucal, se encuentra bañada en su superficie por secreciones fisiológicas que tienen entre otras funciones la de protegerla, lubricarla e hidratarla. Esto se logra mediante la renovación salival, los movimientos bucolinguales, y la temperatura. Una buena higiene bucal es fundamental para evitar el desarrollo de la placa dental que es un agente causante de las caries, gingivitis y enfermedades periodontales. Los enjuagues bucales son coadyuvantes de la limpieza mecánica, manteniendo sana la mucosa oral, ya que contribuyen en el control de la biopelícula dental (Farah y col., 2009; Figuero y col., 2017). Estos productos son sistemas líquidos o ligeramente viscosos que contiene como ingrediente principal un agente antimicrobiano y antiséptico, capaz de controlar el crecimiento de los microorganismos oportunistas (Enrile de Rojas y Santos-Aleman, 2005). Entre ellos se encuentran: el *Streptococcus mutans*., el *Lactobacillus* spp., y la *Candida albicans* (Figuero y col., 2017). Dentro de los ingredientes con actividad antibacteriana más frecuentes que se encuentran en los enjuagues bucales están el cloruro de cetilpiridinio, el triclosan, el eucaliptol, timol, la clorhexidina, entre otros (Farmacia Profesional, 2001). Así mismo, se asocian con aceites esenciales relacionados con la estructura del fenol, lo que exhiben una amplia actividad antimicrobiana, retardando la formación y patogenicidad que produce la placa dental. Estos tipos de compuestos son también recomendados en personas que sufren inflamación gingival en conjunción con el cepillado regular. Es por ello, que estos productos están siendo empleados en el tratamiento de las infecciones, en la reducción de la inflamación, alivio del

dolor, disminución de la halitosis entre otras enfermedades bucodentales (Farah y col., 2009; Maher y col., 2022).

Por otra parte, la plata bajo la forma de nanopartículas (NpsAg), es en la actualidad un ingrediente que se está empleando en formulaciones farmacéuticas por sus propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antimicóticas y antioxidantes (Barkat y col., 2018). Adicionalmente, presenta baja toxicidad y mutagenicidad para las células humanas. Bajo la forma de Nps, ha evidenciado su capacidad de eliminar microorganismos tales como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*., *Lactobacillus* spp. y *Candida albicans* (Marstin y col., 2015; Mishra y Tyagi, 2018; Shah y col., 2021). En el campo de la odontología, las NpsAg se incorporan en resinas acrílicas y compuestas, en la endodoncia específicamente, la gutapercha recubierta con NpsAg exhibe notables propiedades antimicrobianas. El tamaño pequeño de las Nps le permite brindar una gran área de superficie, lo que incrementa el efecto antimicrobiano de la plata debido al mayor contacto con la célula bacteriana (Mishra y Tyagi, 2018; Soltani y col., 2022). Además, estas Nps han demostrado importantes efectos curativos y previenen la formación de cicatrices (Soltani y col., 2022).

Como consecuencia de ello, han surgido nuevas tendencias en el desarrollo de productos para la salud bucodental que mejoren su efectividad, mediante la incorporación de ingredientes capaces de adherirse a estas células epiteliales, permitiendo permanecer por más tiempo en el sitio de aplicación. Es por ello que la

combinación de polímeros mucoadhesivos con sistemas nanoparticulados constituye una alternativa que mejoraría la efectividad terapéutica y modificaría el patrón de liberación del ingrediente activo, favoreciendo la penetración en la biopelícula dental reduciendo las afecciones orales (Andueza, 2018).

En este sentido, la mucoadhesión es una herramienta que en la actualidad está siendo ampliamente estudiada para su aplicación en el desarrollo de los sistemas de liberación de compuestos activos dentro de las mucosas donde la mucina está presente, para lograr prolongar el tiempo de contacto en el sitio de adsorción y como consecuencia incrementar la efectividad terapéutica. Ingredientes con estas características, se incorporan en estas formulaciones con la finalidad de adherirse a los tejidos y así disminuir la velocidad de eliminación en la cavidad bucal (Saraswathi y col., 2013; Vieira y Andueza, 2018; Dat Phar, y col., 2021).

Por ello, el presente trabajo tuvo como objetivo caracterizar las propiedades físicas de un enjuague bucal mucoadhesivo desarrollado con nanopartículas de plata de producción local.

Materiales y Métodos

Se prepararon tres lotes del enjuague bucal. Se evaluaron las propiedades físicas 48 horas después de elaborados (tiempo 0) y al día 30 (tiempo 30), a una temperatura de $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, siguiendo la metodología que se describe a continuación:

1. PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS

Por medio de este análisis se confirmó el color, sabor, olor y apariencia de los

enjuagues elaborados. La determinación de estas características se realizó de manera sensorial, es decir usando los sentidos del vista, gusto y olfato.

Las propiedades fueron evaluadas en función del tiempo mediante la comparación con una formulación recientemente preparada (48 horas), bajo las mismas condiciones y los mismos lotes de materias primas que se emplearon para los enjuagues bucales en estudio.

2. DETERMINACIÓN DE LA VISCOSIDAD

Se empleó el método descrito por la USP-NF 2021, capítulo 912, para un viscosímetro rotacional. Los valores de viscosidad se reportan en función del tipo de aguja empleada, la velocidad de rotación y de la temperatura. Por lo tanto, este parámetro tan importante para determinar la estabilidad de las formulaciones se realizó en un viscosímetro rotacional, Visco-Star Plus L, utilizando la aguja L1 a una velocidad de 12 revoluciones por minuto (r.p.m.). Los valores de viscosidad fueron expresados en miliPascal.segundos (mPa.seg), (USP-NF 2021; Marriott, 2022).

3. DETERMINACIÓN DEL PH

El enjuague bucal fue previamente dispersado en agua destilada hasta una concentración de 2% p/p. Se utilizó un medidor de pH/ISE Thermo Electron Scientific, modelo Orion 4-Star, con un electrodo estándar combinado Ag/AgCl Triode TM, modelo 9157BNMD, de acuerdo con el método establecido en la USP-NF 2021 capítulo 791 (USP-NF, 2021).

4. DETERMINACIÓN DE LA CONDUCTIVIDAD

Las NpsAg poseen carga superficial, por lo que, al ser incorporadas en las

formulaciones acuosas, podrían tener la capacidad de conducir la corriente eléctrica y tener influencia en la estabilidad de la formulación. Por ello que es de suma importancia conocer y evaluar el carácter iónico de esta dispersión. Para evaluar el comportamiento dieléctrico en función del tiempo, se diluyeron los lotes elaborados con agua destilada a una concentración de 2% p/p y se siguió el capítulo 645 de la USP-NF 2021, empleando un pHmetro/ISE Thermo Electrón Scientific, modelo Orion 4-Star. Los resultados fueron expresados en microSiemens/centímetro ($\mu\text{S}/\text{cm}$), (Vila Jato, 2001; USP-NF, 2021; Andueza y col., 2021).

Las determinaciones de todos los parámetros físicos evaluados fueron comparadas estadísticamente, aplicando la prueba de t de comparación de promedios en muestras independientes con relación al tiempo, con un 95% de exactitud (Mendenhall, 2010).

Resultados y Discusión

1. PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS

En la Tabla I se presentan los resultados obtenidos de la evaluación de las propiedades organolépticas color, sabor, olor y apariencia. Las mismas, se mantuvieron constantes durante los 30 días de evaluación.

2. DETERMINACIÓN DE LA VISCOSIDAD

La viscosidad es un parámetro que contribuye no solamente con la estabilidad de las NpsAg en la formulación, sino que a su vez las características del viscosante empleado, permite mantener el producto en la cavidad bucal, puesto que reduce la velocidad de eliminación causada por

Tabla I.

Propiedades Organolépticas del enjuague bucal con NpsAg, tiempo 30 días, Temperatura $26 \pm 2^\circ\text{C}$

Propiedad	Evaluación
Color	Gris claro
Sabor	-Dulce -Ligeramente picante -Adormecimiento de la lengua -Sensación refrescante
Olor	-Característico
Apariencia	-Líquido ligeramente viscoso -Ligeramente opaco -NpsAg con fácil redispersión

los fluidos salivales y los movimientos bucolinguales. Los valores de viscosidad se encontraron dentro del rango 100-150 mPa.seg. El análisis estadístico indicó que no hubo diferencia significativa en función del tiempo (Figura 1). Cook y col. (2018), demostraron que las moléculas de sabor y aroma incorporadas a polímeros mucoadhesivos producen una extendida percepción en la cavidad oral, debido a la formación de una matriz adherente que retrasa la liberación de los compuestos y prolonga su residencia en la mucosa. Por consiguiente, el enjuague bucal con NpsAg formulado con polímeros mucoadhesivos y viscosos, podría favorecer el tiempo de contacto de los ingredientes activos antisépticos como de sus aceites esenciales, y contribuir a mejorar la estabilidad de la formulación.

3. DETERMINACIÓN DEL pH

El pH es un factor importante para mantener el ambiente y funcionalidad del epitelio bucal. En este estudio se observó que los lotes evaluados en función del tiempo (Figura 2), no presentaron diferencias significativas con 95% de exactitud. El pH se encontró dentro del

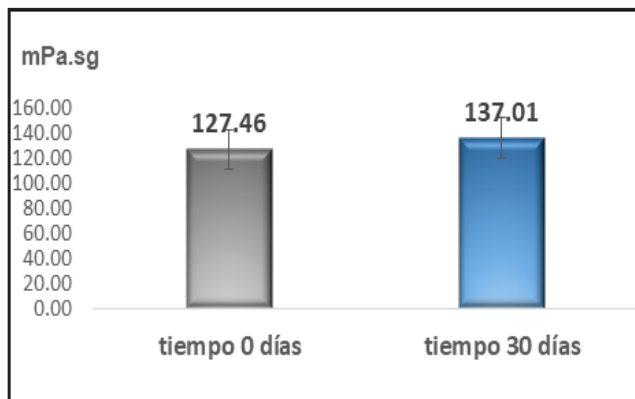


Figura 1. Viscosidad en mPa.s del enjuague bucal con NpsAg en función del tiempo a $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

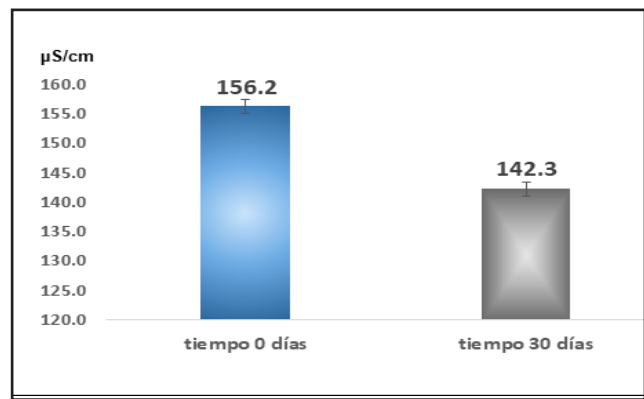


Figura 3. Conductividad en $\mu\text{S/cm}$ del enjuague bucal con NpsAg en función del tiempo a $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

rango permitido por la USP-NF 2021 para otros enjuagues bucales, el cual oscila entre 5 -7 (USP-NF, 2021).

Es importante resaltar que mantener por tiempo prolongado un pH ácido en la boca, podría ocasionar la desmineralización del esmalte lo que lleva a la posible aparición de lesiones en los dientes y las encías. (Equipo de Redacción, 2001).

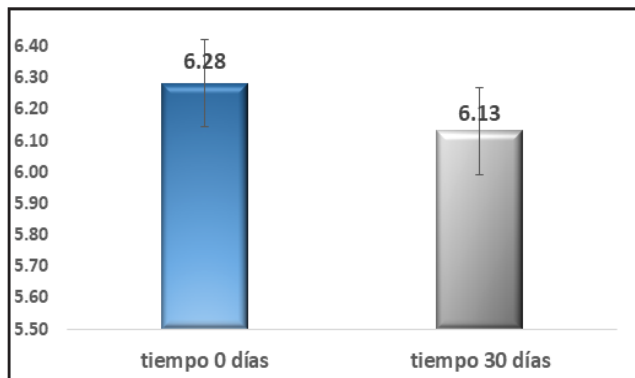


Figura 2. pH del enjuague bucal con NpsAg en función del tiempo a $26^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

4. DETERMINACIÓN DE LA CONDUCTIVIDAD

En la Figura 3, se observa el promedio de los valores de conductividad en función del tiempo. El análisis estadístico indicó que no había diferencia significativa entre las medias al cabo de un mes de estudio, por lo que se podría pensar que durante ese

período las NpsAg mantienen su tamaño debido a la intervención de las fuerzas tipo Van der Waals, electroestáticas o de tensión superficial. Estas fuerzas han permitido la fácil redispersión de las Nps en la formulación, lo que favorece su estabilidad. Sin embargo, se debe continuar evaluando este parámetro físico durante mayor tiempo ya que, se ha encontrado que los efectos in vivo de las NpsAg dependen de la interacción de las diferentes cargas superficiales con los sistemas biológicos (Fernández, 2017).

Conclusiones

Se puede concluir que el estudio de esta formulación es de suma importancia ya que, modificaciones en las diferentes formas y tamaños de partícula, la formación de agregados, su carga superficial y su concentración, pueden influir en la actividad biocida contra diferentes microorganismos, siendo los productos biocidas mezclas que contienen una o más sustancias activas que sirven para repeler, neutralizar o destruir organismos nocivos. Del mismo modo, el empleo de vehículos viscoso con características bioadhesivas podría

favorecer tanto la estabilidad de las Nps en la formulación como la biodisponibilidad de los ingredientes activos en el sitio de aplicación. Igualmente, es indispensable realizar evaluaciones microbiológicas y estudios clínicos, que demuestren su eficacia a la hora de administrarlos a nivel bucal, con el fin de obtener en un futuro cercano formulaciones eficaces y seguras, que permitan prevenir patologías orales.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Agradecimiento

Agradecemos al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) por el financiamiento otorgado para la realización de esta investigación.

Referencias Bibliográficas

- Andueza I, Calo K, Vieira M. 2018. Preparación y evaluación *in vitro* de las propiedades mucoadhesivas para dispersiones de Escleroglucano/Dextrano y Escleroglucano/Quitosano. *Rev Fac Farm* 81 (1 y 2): 90-98.
- Andueza I, Calo K, Rodríguez M, Castillo J. 2021. Efecto de la temperatura y humedad sobre algunas propiedades fisicoquímicas de formulaciones tópicas con nanopartículas de plata y zinc. *Rev Fac Farm* 84 (1 y 2): 134-142.
- Barkat MA, Harshita, Beg S, Naim MJ, Pottoo FH, Singh SP, Ahmad FJ. 2018. Current Progress in Synthesis, Characterization and Applications of Silver Nanoparticles: Precepts and Prospects. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 13 (1): 53-69.
- Cook SL, Woods S, Methven L, Parker JK, Khutoryanskiy VV. 2018. Mucoadhesive polysaccharides modulate sodium retention, release, and taste perception. *Food Chem* 240:482-489.
- Dat Pham Q, Nöjd S, Edman M, Lindell K, To Pgaard D, Wahlgren M. 2021. Mucoadhesion: Mucin-polymer molecular interactions. *Inter J Pharm* 610: 121245.
- Enrile de Rojas FJ, Santos-Aleman A. 2005. Colutorios para el control de placa y gingivitis basados en la evidencia científica. *RCOE* 10(4): 445-452.
- Equipo de Redacción. 2001. Colutorios enjuagues y elixires bucales Higiene Completa. *Farmacia Profesional* 15 (9): 83-91.
- Farah C, McIntosh L, McCullough J. 2009. Mouthwashes. *Aust Prescr* 32:162-4.
- Fernández T. 2017. Estudio de las aplicaciones biomédicas de las nanopartículas de plata. Trabajo de Fin de Grado de Farmacia Revisión bibliográfica Universidad de Sevilla. España. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/66375/Fern%C3%A1ndez%20Bueno%2C%20Teresa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Figuero E, Nóbrega DE, García-Gargallo M, Tenuta LMA, Herrera D, Carvalho JC. 2017. Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries. A systematic review. *J Clin Periodontol* 44(Suppl. 18): S116-34.
- Maher Y, Fathi A, Sembawa B, Elkhy S, Hafiz H, Marghalani A. 2022. Effectiveness of Mouthwash-Containing Silver Nanoparticles on Cariogenic Microorganisms, Plaque Index, and Salivary pH in A Group of Saudi Children Crossref. *The Open Dentistry Journal* 16: 1-8.
- Marslin G, Selvakesavan RK, Franklin G, Sarmento B, Dias AC. 2015. Antimicrobial activity of cream incorporated with silver nanoparticles biosynthesized from *Withania somnifera*. *Int J Nanomedicine* 22 (10):5955-63.
- Marriott C. *Rheology* En: Aulton ME (ed). *The Science of Dosage Form Design*. 2da ed. Elsevier Limited. London, 2002. pp. 41-54.
- Mendenhall W, Beaver R, Beaver B. *Introducción a la probabilidad estadística*. Cap. 10 y 12. 13º ed. Cengage Learning; USA, 2010. pp. 395-400, 424-430, 488-490.
- Mishra P, Tyagi S. 2018. Surface analysis of gutta-percha after disinfecting with sodium hypochlorite and silver nanoparticles by atomic force microscopy: An in vitro study. *Dent Res J (Isfahan)* 15(4): 242-247.
- Shah MKA, Azad AK, Nawaz A, Ullah S, Latif MS, Rahman H, Alsharif KF, Alzahrani KJ, El-Kott AF, Albrakati A, Abdel-Daim MM. 2021. Formulation development, characterization and antifungal evaluation of Chitosan NPs for topical delivery of voriconazole in vitro and ex vivo. *Polymers (Basel)* 30;14(1):135.
- Saraswathi B, Balaji A, Umashankar M. 2013. Polymers in mucoadhesive drug delivery system updates. *Int J Pharm Pharm Sci* 5(3): 423-430.

- Soltani S, Akhbari K, Anukorn Phuruangrat A. 2022. Incorporation of silver nanoparticles on Cu-BTC metal-organic framework under the influence of reaction conditions and investigation of their antibacterial activity. *Applied Organometallic Chemistry* 36; 6:e6634.
- USP-NF. 2021. The United States Pharmacopeia. The National Formulary. USA: The United States Pharmacopeial Convention. General Chapter: 791; 645; 912 and Chlorhexidine Gluconate Oral Rinse: DocId: 1_GUID-D199694B-DF76-4E93-BD74-924BB6F84D3F_4_en-US
- Vieira M, Andueza I. 2018. Comparación de la adhesividad por diferentes ensayos *in vitro* para dispersiones poliméricas de uso oftálmico. *Rev Fac Farm* 81 (1 y 2):13-24.
- Vila Jato J. *Tecnología Farmacéutica. Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Vol 1. Madrid. Editorial Síntesis S.A, 2001. pp. 208-316.