



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA FACULTAD DE FARMACIA Y LA INDUSTRIA. UNA SINERGIA REOLÓGICA

Discurso de presentación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Octavio Díez Sales

Discurso de recepción como Académico Correspondiente

Ilmo. Sr. Dr. D. José Antonio Picó Monllor

Leídos en Valencia el día 13 de diciembre de 2023



**Colegio Oficial
de Farmacéuticos
de la Provincia
de Alicante**



MUY ILUSTRE COLEGIO OFICIAL
DE FARMACÉUTICOS DE VALÈNCIA



Il·lustre
Col·legi Oficial
de Farmacèutics
de Castelló



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  Facultat de Farmàcia

La facultad de farmacia y la industria. Una sinergia reológica.

© José Antonio Picó Monllor 2023

I.S.B.N. 978-84-126880-8-5

Edición e impresión:

Art Gràfic, Fotografia y Artes Gráficas S.L.

C/ San Francisco de Borja, 12 bajo. 46007 Valencia

www.artgrafic.es · correo@artgrafic.es · 96 384 13 10

Impreso en España

Valencia, 2023

Este libro no podrá ser reproducido, ni total ni parcialmente, sin el permiso previo y por escrito de su autor. Ninguna de las partes de la misma puede ser reproducida, almacenada ni transmitida en ninguna forma ni por medio alguno, electrónico, mecánico o de grabación, incluido fotocopias, o por cualquier otra forma.

Reservados todos los derechos.



ACADEMIA DE FARMACIA DE LA COMUNITAT VALENCIANA

LA FACULTAD DE FARMACIA Y LA INDUSTRIA. UNA SINERGIA REOLÓGICA

Discurso de presentación del Académico de Número

Ilmo. Sr. Dr. D. Octavio Díez Sales

Discurso de recepción como Académico Correspondiente

Ilmo. Sr. Dr. D. José Antonio Picó Monllor

Leídos en Valencia el día 13 de diciembre de 2023

DISCURSO DE PRESENTACION DEL ACADEMICO DE NÚMERO

Ilmo. Sr. Dr. Octavio Díez Sales

Excmo. Presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, D. Gerardo Stübing

Ilmo. Presidente del colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia

Excmos. E Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Dignísimas Autoridades Académicas y profesionales

Señoras y Señores

Compañeros y amigos

La recepción de un nuevo académico es siempre un acto de especial relieve y de los más importantes entre los muchos que desarrolla la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana. Es costumbre de las Academias y Reales Academias que el discurso de ingreso de los nuevos Académicos Correspondientes lo lleve a cabo un Académico de Número, y en este sentido quiero que mis primeras palabras sean

de agradecimiento a los Excmos. e Ilmos. Señores Académicos de la Academia de la Farmacia de la Comunidad Valenciana por brindarme la oportunidad de proceder en este sentido con el nuevo académico el Dr. José Antonio Picó Montllor al que me une una gran amistad.

Nació en Alcoy (Alicante), un 11 de julio de 1962, siendo sus padres Soledad y José María junto a su hermana Sol Picó, la materia prima que ha conformado su personalidad.

Desarrolló sus estudios secundarios, hasta el extinto COU, en el Colegio de la Salle de Alcoy, donde cultivó amistad y conocimientos a partes iguales. Partió con cierto disgusto de su madre a Valencia, ella pensaba que trabajar hubiera sido la mejor opción, matriculándose en la Facultad de Farmacia, en Blasco Ibáñez, hoy sede del Rectorado.

Desde que acaba sus estudios de la licenciatura en Farmacia, Orientación Científica Sanitaria en el año 1988, siempre ha intentado plasmar sus conocimientos farmacéuticos en aspectos prácticos que generaran no solo riqueza económica sino también investigadora; a la vez que fuese útil a las empresas. En el año 1989, consiguió un trabajo en la multinacional americana ABBOTT, en la división Critical Care System, donde reforzó sus conocimientos en fisiopatología, gracias a la monitorización en pacientes críticos controlando la saturación venosa mixta en arteria pulmonar mediante cateterismo Swan-Ganz.

Más tarde, en 1991, y siguiendo la frase de Aristóteles: *“Con amigos los hombres están más capacitados para pensar y actuar”*, se une a dos compañeros de infancia, uno farmacéutico, D. Javier Blanes y el otro médico, D. José Manuel Pérez, creando, con escasos recursos económicos, el laboratorio farmacéutico KOROTT de formas sólidas orales en Alcoy (Alicante). Durante más de 30 años desarrolla su actividad como director técnico farmacéutico y, además compagina esta actividad, con la de profesor asociado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH). Durante esta dualidad ha ido conformando un perfil técnico y científico que ha sido positivo desde el punto de vista empresarial. Así como para sus alumnos de Farmacia, tanto de la licenciatura como del grado. Por otra parte, ha desarrollado su actividad profesional en Farmacias Comunitarias en dos periodos separados por el tiempo, la primera de 1995 a 2001 como farmacéutico cotitular y desde 2020 hasta la actualidad como farmacéutico titular.

Como director técnico Farmacéutico participó en el diseño técnico y desarrollo de una planta farmacéutica, denominada KOROTT, S.L. primer laboratorio farmacéutico en Alcoy y que se desarrolló en una incubadora de empresas denominada Centro Europeo de Empresas Innovadoras de la Comunidad Valenciana (CEEI). Las diferentes inspecciones farmacéuticas de la AEMPS y de la Dirección General de Farmacia de la Generalitat Valenciana otorgaron el número de autorización 4.200-E, como fabricante de formas sólidas orales no estériles. Posteriormente, obtuvo la licencia de fabricante de productos cosméticos y biocidas. Partiendo de una superficie de 100m² en 1991 se alcanzaron los 14.700m² en instalaciones fabriles.

También ha sido responsable del departamento de I+D en el proyecto de planta cosmética dedicada a la higiene oral de 4.000 m². Una planta moderna, con un sistema SCADA y en la que tuve el placer de contribuir en la mejora de la formulación de las pastas dentales junto a las Dras. D^a Amparo Nácher y D^a M^a Jesús Hernández del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Física aplicada de la Facultad de Farmacia (UV), respectivamente. De los estudios reológicos llevados a cabo en el desarrollo y mejora de la formulación de pastas dentales, surgieron 6 trabajos presentados en congresos nacionales e internacionales que culminaron con su tesis en el año 2017 titulada: "Cosmetotecnia de los dentífricos. Relevancia del comportamiento reológico", con la calificación de sobresaliente *cum laude* por unanimidad.

Ha participado en 4 Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias competitivas de Administraciones o entidades públicas y privadas, destacando el desarrollo galénico de nuevas especialidades para la hipersensibilidad dental caracterizadas reológicamente o la parametrización de valores reológicos para una mejor formulación de productos de higiene oral. Esto les permitía competir con las principales marcas líderes en el mercado de los dentífricos. Estos proyectos destacan por su innovación en la fabricación y desarrollo de las distintas formulaciones a nivel industrial.

Su actividad investigadora en el campo de los complementos nutricionales le llevó a liderar un Proyecto de I+D+i financiado por el Instituto Valenciano de Competitividad Empresarial (IVACE). En los que desarrollaron nuevos complementos nutricionales con propiedades sa-

ludables con un resultado que facilitó la expansión y crecimiento de KOROTT, S.L.

La sinergia de tres empresas, BIONOU S.L.(Alicante), BIOPOLIS SL (Valencia) y KOROTT SL, de la cual era director técnico Farmacéutico, fue clave en el estudio del desarrollo y posterior obtención de la patente de dos mezclas de cepas probióticas con la finalidad de mejorar la patología de la dermatitis atópica: *“Use of probiotics in the treatment and/or prevention of atopic dermatitis”* y la psoriasis: *“Use of probiotics in the treatment and/or prevention of psoriasis”*. Los resultados han sido publicados en revistas de alto impacto como *JAMA Dermatology* y *Advances in Dermatology and Venereology*. En la actualidad, la parte de la patente de KOROTT SL ha sido vendida a la multinacional de la alimentación Archer Daniels Midland (ADM).

Actualmente, ejerce como *Quality Assurance Manager & Qualified Person* en la start-up biotecnológica MATCH biosystems, S.L. ubicada en el Parque Científico de la Universidad Miguel Hernández. Sus funciones principales son las de gestión del sistema de calidad y obtención de la certificación en la norma internacional ISO 13485 así como el marcado CE de una nueva generación de dispositivos de diagnóstico in vitro.

En el año 2003 le ofrecen una plaza de profesor asociado en el departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández. Su experiencia profesional en el desarrollo, fabricación, registro y comercialización de plantas medicinales y complementos alimenticios, le permite impartir docencia en las asignaturas de la extinta licenciatura en Biología Vegetal y Farmacognosia. Actualmente, imparte docencia en el grado de Farmacia y en la asignatura de Farmacognosia y Fitoterapia.

Ha recibido cursos y seminarios de perfeccionamiento, innovación y mejora docente, nuevas tecnologías, etc., con el objetivo de mejorar su docencia. Ha tutorizado más de 28 Trabajos fin de Grado a los alumnos de la Facultad de Farmacia. Así como tutor académico en los procesos de enseñanza y aprendizaje relacionados con el campo de la salud asistencial. Es profesor en varios títulos propios de formación: Máster de Industria Cosmética y Productos Sanitarios de diferentes universidades como la Universidad de Valencia, Universidad Miguel

Hernández y Universitat Politècnica de València (UPV) y en el Máster AMIR en Dermocosmética y Formulación. También ejerce su docencia en el Título de Especialista Universitario en el uso del Cannabis y sus derivados cannabinoideos de la Universidad Miguel Hernández.

Su actividad investigadora, junto a otros investigadores como el Dr. Navarro-López y su grupo de investigación MiBioPath de la Universidad Católica de Murcia, ha culminado con la publicación de los resultados de varios estudios clínicos en diferentes revistas científicas de alto índice de impacto. Destacar su participación en el artículo *Oral intake of Kluyveromyces marxianus B0399 plus Lactobacillus rhamnosus CECT 30579 to mitigate symptoms in COVID-19 patients: A randomized open label clinical trial*. Por su innovación y actualidad en la enfermedad producida por el SARS Cov2.

Por otra parte, ha estado como profesor invitado en el Instituto de Salud Carlos III, concretamente en la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, realizando el diseño e investigando la influencia de cepas probióticas y su relación con el deterioro cognitivo en trabajadores de turno.

Por último, me gustaría resaltar la importancia que tiene la incorporación a la Academia de Farmacia de profesionales con un perfil amplio investigador, académico y profesional en el campo de la Farmacia. El Dr. D. José Antonio Picó cumple con estos requisitos. Presenta un perfil muy boticario, su dedicación en las diferentes facetas profesionales y docente-investigador, le han permitido resolver los problemas de adaptación de los estudiantes al entorno socio-económico e investigador en el que pueden verse involucrados cuando deban desarrollar sus conocimientos. Todo ello permite avalar la importancia que supone la incorporación a la Academia de Farmacia del Dr. D. José Antonio Picó, gran amigo y compañero.

Muchas gracias.

He dicho

INDICE

Agradecimientos	13
<hr/>	
1. Antecedentes	17
<hr/>	
1.1. Historia	17
1.2. Ingeniería	19
1.3. Galénica	20
1.4. Reología	21
2. Objetivo	23
<hr/>	
2.1. Planificación	23
3. Materiales y métodos	25
<hr/>	
3.1. Materiales	25
3.2. Instrumentos de análisis	29
3.3. Metodología de fabricación	30
4. Sinergia reológica	35
<hr/>	
4.1. Dentífricos Korott®	36
4.2. Comparativa Korott® y marcas comerciales	42
5. Epilogo	51
<hr/>	

Agradecimientos

Excmo. presidente de la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana, D. Gerardo Stübing

Ilmo. presidente del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia

Excmos. E Ilmos. Señoras y Señores Académicos

Dignísimas Autoridades Académicas y profesionales

Señoras y Señores

Compañeros y amigos

Buenas tardes a todos:

Cuando a Pep Guardiola le otorgaron la Medalla de Honor del *Parlament de Catalunya* en su discurso, dijo que le pregunto a su amigo David Trueba, cineasta español ¿Qué mérito he hecho para ser elegido entrenador del primer equipo del Barça si estaba hace unos días entrenando en tercera división? El director de cine le dijo que el mérito real-

mente era de los directivos del club, por haber pensado que era idóneo para el puesto y a partir de ese momento debía demostrar la confianza depositada. Sirvan pues, estas palabras para dar eterno agradecimiento a la Junta de gobierno de la Ilustrísima Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana con una mención especial a los Ilmos académicos de número los doctores D. Julio Muelas, D. Facundo Pérez y D. Octavio Díez, por depositar su confianza en mi persona. No sé si ganaré algún título, pero prometo esfuerzo y dedicación a mantener los fines farmacéuticos de la Academia.

También quiero agradecer al Muy Ilustre Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Valencia y a su Ilustrísimo presidente D. Jaime Giner Martínez la espléndida acogida en este entorno tan boticario.

A la Universidad de Valencia y la Universidad Miguel Hernández perenne agradecimiento, la primera por darme la formación necesaria para ser farmacéutico y la segunda por permitir que la docencia haya sido un nutriente indispensable para estar hoy aquí.

Enuncia la filosofía estoica que, *“La riqueza verdadera no reside en lo que tenemos sino en la capacidad de apreciar lo que ya está en nuestras vidas”*. Personas como mis tutoras de tesis las Dras. M.^a Jesús Hernández y Amparo Nácher y el Dr. Octavio Díez, vinieron para quedarse en mi vida y como dice la Dra. Hernández, profesora de Física y Termodinámica de la Terra, mi capacidad gravitacional para rodearme de personas me permite que pueda seguir aprendiendo de ellos.

Esta propiedad gravitacional que desconocía, facilita que pueda compartir mi alegría de hoy con las Dras. D.^a Montse Varea, D.^a Amelia Ramón, D.^a Blanca Lumbreras, D.^a Esther Caparrós y la Ilustrísima Académica la Dra. Elsa López Pintor que junto a los Dres. Javier Crespo y Ricardo Nalda, todos excelentes docentes de diferentes áreas de la Facultad de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández me han permitido compartir con ellos ciencia y experiencia.

No puedo olvidar el exquisito trato que me otorgan diariamente los integrantes del departamento de Farmacología, las Dras. D.^a Salud Gutierrez, D.^a Ani Gasparyn y D.^a Ana Peiró, los Dres. D. Paco Sala, D. Fran Navarrete y D. Javier Muriel y D.^a Inmaculada García, representados por el director del departamento, el Sr. Dr. Pedro Zapater y el Decano de la Facultad de Farmacia de la UMH, el Sr. Dr. Jorge Manzanares.

También expresar mi agradecimiento a los Ilustrísimos académicos correspondientes de la Academia de Farmacia de la comunidad Valenciana el Dr. Jose María Esteban y D. Eliseo González por sus capacidades pedagógicas en hacer más fácil el entendimiento de las normativas farmacéuticas. La amistad que les profeso es tan grande como sus conocimientos de la administración pública en materia de Industria Farmacéutica.

Quiero agradecer al Dr. Vicente Navarro y su grupo de investigación *MiBioPath* de la Universidad Católica de Murcia por permitirme participar con su grupo en el novedoso campo de la microbiota y su relación con diferentes patologías inflamatorias. Donde es un referente a nivel mundial.

Una mención especial para el Dr. Javier Sanz investigador científico de los Organismos Públicos de Investigación (OPI) en el Instituto de Salud Carlos III. Su pragmatismo, el rigor científico y esfuerzo por enseñarme a investigar en el área de la documentación científica, han permitido alimentar mi faceta de investigador.

En estos dos últimos años y ya camino hacia la senectud, a mis compañeros de la *start-up MATCH biosystems*, Laura, Ave, Alín, Paloma, Isabel, Alexia, Dani, Nacho, Carlos, Rafa y mi exalumno aventaja- do el Dr. Adrián H. Teruel hoy CEO de la empresa que con su actitud continuamente me regalan su pasión por el proyecto innovador en la fabricación de productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*.

El prolífico escritor de citas norteamericano William Arthur Ward escribió "*Sentir gratitud y no expresarla es como envolver un regalo y no darlo*". Sirva esta cita para envolver y dar este agradecimiento a la empresa farmacéutica Korott® y a todos sus empleados que durante más de 30 años me han otorgado su compañía y la mayoría son amigos a día de hoy. Sin su implicación y esfuerzo, dicha empresa no hubiera sido capaz de llegar al éxito empresarial. Por supuesto que Javier y José Manuel han sido claves en dicho éxito, amigos y socios, por ese orden. Con su compañía, he eliminado el temor de un futuro y el recuerdo de un mal pasado (William Arthur Ward).

Resulta imposible, gracias a esa "capacidad gravitacional" que parece que poseo, nombrar a todos mis amigos. Ellos saben quiénes

son. Solo nombraré los grupos de *what's app* como Amor Amar, Fútbol Montañeses, El Montepío de la Tía Tere, o Sybaris que me reconfortan con sus innumerables comentarios sobre la alegría de vivir.

Para finalizar, este capítulo de agradecimientos, quiero citar a mi familia, afortunadamente numerosa, aunque con ausencias notables. Soledad y José María, mis padres, su esfuerzo, constancia y cariño ilimitado, me convirtieron en un verdadero resiliente. Mari Carmen, quien entró en nuestras vidas cuando más lo necesitábamos. Mi hermana Sol, verdadera resiliente y ejemplo a seguir por sus innumerables facetas artísticas, así como Jorge y Tomás que siempre están cuando los necesito. Mis tíos Elvira y Toni, que durante un tiempo cuidaron y cuidan de mi hermana y yo. Mis primos Tono, Bego, Pablo, Eva y Pablete, sangre que alimentan mi corazón. No puedo ser más afortunado por tenerlos ahí.

También mi familia política, extensa, cariñosa y cuyo trato exquisito me hace sentirme uno más de ellos. Lucía, hoy estarías más contenta que yo.

Mis hijos, Paola, Sole y Víctor, los verdaderos neurotransmisores cerebrales que permiten aguantar mis desalientos, dándome infinito cariño.

Dicen que una mujer ambiciosa mentalmente siempre hace al hombre más inquieto. Les aseguro que Mila, compañera, crítica, inteligente y comprensiva, ha permitido, con su dedicación constante y silenciosa, que alcanzara todas las metas de mi vida.

Dedico este discurso a todas las personas que creyeron en mí.

1. ANTECEDENTES

“Comenzar bien no es poco, pero tampoco es mucho”

Sócrates (470-399 a.C) Filósofo griego

1.1 Historia

Desconozco si les gustan las series que emiten en las diferentes plataformas televisivas. Les confieso que siento pasión por distraer mi mente mientras diferentes historias y situaciones discurren con variados protagonistas. Suelen evadirme de la jornada diaria, la cual, no siempre resulta acorde con las buenas expectativas esperadas. Hace unos años, visualicé una serie que transcurre en un mundo fantástico con reminiscencias de la Edad Media en el que la magia y las criaturas míticas son parte de la historia. La serie se denomina Juego de tronos y además de permanecer atento a los hechos que ocurren a lo largo de las siete temporadas uno de los personajes despertó mi curiosidad

sobre la manera de subsistir en un mundo hostil y en guerra permanente. Ciertamente, a pesar de ser una serie de ficción, noté un cierto paralelismo con la situación que vivimos en el mundo actual, de ahí que el personaje en cuestión tuviese mayor valor para mí. Dicho personaje es *Tyrion Lannister*.

¿Qué tiene *Tyrion Lannister* para ser uno de los personajes más carismáticos e interesantes? De entrada, el personaje tiene enanismo osteocondrodisplásico, concretamente acondroplasia. Sus adversarios lo denominan el Gnomo y Medio hombre, sin embargo, es uno de los personajes más inteligentes y menos conformistas de la serie, así como su elocuencia y agilidad mental compensan con creces su baja estatura. No se cohíbe a la hora de decir lo que piensa o hacer lo que le apetece, y se enfrenta a quien haga falta sin amilanarse ni retroceder. Tyrion es un ejemplo perfecto de resiliencia. Elegante, educado, perspicaz y calculador, es capaz de ser cruel con sus enemigos, pero también de sentir empatía con personas marginadas y maltratadas. Tengo que decir que a pesar de ser uno de los “malos oficiales” conforme transcurrieran las temporadas sentí un afecto y cierta admiración en la gestión de situaciones complicadas.

Al preparar este discurso, me acordé de una de sus innumerables frases que sirven de antecedente a mi discurso es la de:

“¿Qué une a la gente, ejércitos, oro, banderas? ¡Historias! No hay nada en el mundo más poderoso que una buena historia. Nada puede detenerla, nadie puede vencerla”.

Tyrion Lannister
Juego de Tronos

Así sea pues, una historia les quiero contar, mi historia. Como todas ellas tiene un principio y se sitúa en el lejano año de 2006. Alguien propuso a un grupo de amigos y socios, siempre por ese orden, que desarrollaran una planta industrial para fabricar productos cosméticos, concretamente, los llamados por la AEMPS, productos de cuidado personal, que como muy bien saben los conforman, las pastas dentales, colutorios, blanqueantes dentales, tintas para tatuaje, micro pigmentos,

etc. El proyecto, concretamente, era una planta que fuera capaz de desarrollar, fabricar y envasar millones de tubos de pasta dental. El volumen total de fabricación era de 6.000 litros (dos tanques de 3000 litros cada uno), es decir, aproximadamente 8 toneladas de pasta dental, las densidades de cada referencia eran mayor de 1g/cm^3 . Si el formato del tubo suele contener 100 ml, en general, podríamos decir a groso modo que, la fabricación total sería de unos 60.000 tubos. Esto para una referencia, si multiplicamos por 8 referencias que eran las propuestas.... Si, efectivamente eran muchas unidades. Parecía un reto interesante, formulación, fabricación, envasado, entonces, ¿Cuál era problema? a priori ninguno, salvo un pequeño detalle. NO sabían cómo formular a nivel industrial, los más de 27 ingredientes diferentes que, componen una pasta dental y, que esta tuviera la calidad, seguridad y eficacia que se esperaba. La inversión era considerable y nuestro cliente muy impaciente.

1.2 Ingeniería

Obviaré los detalles de ingeniería de la planta farmacéutica que debía estar plenamente automatizada, pero solo por curiosidad, diré que, eran 4.000 m² distribuidos en dos plantas con una serie de sistemas que gestionaban y controlaban unos 10.000 parámetros diferentes. Como, por ejemplo, la viscosidad de los productos, la temperatura más idónea, el pH que se debería alcanzar dentro de unos límites, el tiempo de agitación del mezclado, la velocidad del producto hasta el envasado, etc. Toda la información de esos parámetros quedaba recogida en un sistema llamado SCADA (*Supervisory, Control and Data Acquisition*). Es decir, se podía controlar y tomar decisiones en tiempo real, modificando cualquier desviación que surgiera durante la fabricación. Este sistema supuso una gran ayuda para conseguir lotes homogéneos y evitar retraso en la fabricación. Pasaron tres años para que la planta industrial comenzara su funcionamiento en 2009.

1.3 Galénica

Pero, volvamos al “leitmotiv” de las pastas dentales, la calidad, la seguridad y eficacia esperada. El problema inicial, era el desarrollo galénico, ¿cómo se comportarán los ingredientes una vez mezclados? ¿cuál sería la incompatibilidad química entre ellos? ¿cuál es el orden de mezclado? ¿qué parámetros deberíamos controlar? Algunos dijeron que lo primero que había que hacer era, revisar la bibliografía publicada, con la información obtenida, realizar un desarrollo galénico y posteriormente, comparar los resultados con los productos que se comercializan en el mercado. Sencillo, ¿verdad?, pero cuando utilizaron descriptores, como “*toothpastes*”, “*cosmetics*”, etc., he interrogaron a las diferentes bases de datos (*MEDLINE vía PubMed, Embase, Scopus, Web of science*, etc.), y se pusieron a revisar publicaciones científicas, la realidad fue distinta a la esperada, La gran mayoría por no hablar de la totalidad de estudios, versaban sobre la eficacia de los ingredientes activos, como el flúor y sus sales, el nitrato potásico, la papaína, etc., o la eficacia blanqueante y abrasiva del carbonato sódico y sílices, etc. Pero nada de cómo formular o cuál era el proceso de fabricación de una pasta dental. Más tarde, averiguaron que las escasas publicaciones científicas no eran debidas a la falta de investigación, sino al excesivo celo con que las grandes multinacionales tenían sobre lo relacionado con pastas dentales (la mayoría de información estaba en forma de patentes industriales de difícil acceso). Investigación mucha, pero publicada escasa o nula.

Esta situación, les obligó a desempolvar sus conocimientos de Galénica en el ámbito de las suspensiones y revisar que, humectantes, espesantes, abrasivos, conservantes, serían los más adecuados para alcanzar el producto deseado. Pero utilizar el mortero y el pistilo era divertido, salvo cuando nuestra suspensión heterogénea era una masa pegajosa que nadie quería probar. Eliminar 1Kg de pasta en el almacén de residuos no resultaba mayor problema. Pero ¿qué pasaría con 8 toneladas si cometían errores?, ¿cómo realizarían el escalado industrial?

Al final, con mucho esfuerzo, dedicación y cierto grado de atrevimiento consiguieron una pasta dental aceptable, al menos para ellos. Las compararon con las marcas líderes y medían la viscosidad que presentaban, si eran fáciles de extraer del tubo, que ingrediente/s eran los más comunes, etc. Pero, pronto vieron que estas características no seguían ningún patrón, y algunas de ellas eran de difícil comparación. La observación subjetiva de una pasta dental era insuficiente. Preciaban una base científica que les ayudara a caracterizar las marcas líderes y obviamente las suyas. Entonces, como la conversión de San Pablo, apareció la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia personificada en la figura de la prestigiosa y admirada Catedrática D^a Teresa Garrigues, debe estar con sus gafas de pasta y amplia sonrisa en algún lugar, contenta por haber facilitado el camino del éxito a uno de sus egresados y facilitar la información que andaba buscando. Dicha información fue el contacto con tres investigadores, la Dra. Hernández, la Dra. Náchér y el Dr. Díez que, rápidamente al demandarles ayuda, propusieron el termino científico REOLOGÍA, término que fue el punto de inflexión en nuestro proyecto.

14 Reología

Pero ¿qué es la REOLOGÍA?. En 1929, Eugene Bingham, químico, introduce el concepto y lo define como la ciencia que estudia el flujo y la deformación de los materiales, sólidos o líquidos, sometidos a la acción de fuerzas externas. La mayoría de los fluidos complejos no se ajustan completamente a ninguno de los dos tipos ideales, son considerados fluidos viscoelásticos, lo que significa que dependiendo de la magnitud de las fuerzas a las que sean sometidas exhiben simultáneamente propiedades elásticas y viscosas. Las pastas dentífricas no se ajustan completamente a ninguno de los dos tipos ideales, son consideradas fluidos viscoelásticos, lo que significa que dependiendo de la magnitud de las fuerzas a las que sean sometidas exhiben simultáneamente propiedades elásticas y viscosas.

¿Cómo se aplica esta ciencia a la protagonista de esta historia? Las características fisicoquímicas de un dentífrico son de gran importancia para que resulte atractivo para el consumidor y, por lo tanto, sea utilizado con frecuencia por éste. Ciertas características de los dentífricos condicionan de forma importante la selección del mismo, como el aroma, la presencia de ingredientes activos tales como el flúor o clorhexidina, la capacidad de inhibir la formación de placa bacteriana, el coste, etc. Además, una pasta de dientes debe tener capacidad de limpiar, refrescar y tratar las disfunciones orales. Sin embargo, otras propiedades de carácter reológico, resultan igualmente importantes, ya que condicionan su comodidad de uso y pueden ser decisivas en la selección y satisfacción del consumidor, influyendo en su fidelidad en el momento de repetir la compra del dentífrico. Entre estas propiedades destacan las siguientes: la perfecta disposición en el cepillo de dientes o *“stand up”*, la facilidad de extraer o *“squeezing out”* la pasta de dientes del tubo, la capacidad de ser cortada (sin gotear) después colocarla en el cepillo, el mínimo esfuerzo o *“yield stress”*, para empezar a fluir y la fácil dispersión o *“disperse quickly”* de la misma en la boca durante el cepillado.

La Reología tiene un papel importante en la industria de fabricación de dentífricos, como la gestión de calidad del producto, el procesado en la fábrica y la formulación de nuevos productos. Era necesario conocer cómo se comportaría la pasta dental durante el transporte desde los reactores a la planta de envasado y en el propio proceso de envasado. Por otro lado, resultaba importante controlar las características de la misma una vez acabada su producción con objeto de asegurar su reproducibilidad y adecuación a lo establecido previamente. Y por supuesto, el control y conocimiento a priori del comportamiento del producto final, así como las materias primas pues permitirían optimizar la formulación de nuevos productos o la mejora de los ya existentes.

2. OBJETIVO

“Decide lo que quieres ser y luego haz lo que tienes que hacer”

Epicteto (50-130 d.C) Filósofo griego

2.1. Planificación

Estábamos por el buen camino, había que estudiar las condiciones y procesos tecnológicos implicados en la formulación, elaboración y control de los dentífricos fabricados en una instalación farmacéutica totalmente automatizada como era la de la compañía farmacéutica Korott®. Conjuntamente, con los departamentos de Farmàcia i Tecnologia Farmacéutica y Física de la Terra i Termodinàmica y la Direcció Tècnica propusimos varios objetivos concretos:

- Realizar la caracterización físico-química y microbiológica de los principales dentífricos elaborados en Korott®, tras la fabricación y su estabilidad con el tiempo.

- Estudiar las propiedades de flujo y el comportamiento viscoelástico de dichos dentífricos, pastas, geles y 2 en 1.

- Llevar a cabo un estudio comparativo de las propiedades reológicas de los dentífricos fabricado en Korott® con las diferentes marcas comerciales del sector de la higiene oral.

- Analizar la influencia de los ingredientes principales en las propiedades reológicas del dentífrico, a través de mezclas de complejidad creciente.

Objetivos ambiciosos sobre todo porque, el equipo de la dirección técnica tenía escasos conocimientos en el ámbito reológico, pero lejos de caer en el pesimismo, conocer que había una serie de investigadores expertos en la materia, nuestra ilusión por conseguir dentífricos que podían competir con prestigiosas marcas comerciales, permaneció intacta.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

“Me lo contaron y lo olvidé; lo vi y lo entendí; lo hice y lo aprendí”

Confucio (551-479 a. C)

3.1. Materiales

Obviamente, había que empezar la elaboración, a escala piloto, de las diferentes fórmulas tanto de los dentífricos Korott® como con las mezclas de complejidad creciente. Se diseñaron diferentes formulaciones con porcentajes variables de los numerosos ingredientes que intervenían en una pasta, gel y 2 en 1. Pueden imaginarse las numerosas combinaciones que se obtuvieron, teniendo en cuenta que, en un dentífrico intervienen alrededor de 27 ingredientes diferentes como

puede observarse en la siguiente *Tabla 1*:

INGREDIENTES	Pastas (%)	Geles (%)	2 en 1 (%)
Agua	6 - 27	7 - 9	8.4 - 8.8
Sorbitol 70%	31 - 57	54 - 55	58 - 63
Glicerina	4.5 - 10	5.2	7 - 11.40
Lauril sulfato sódico	4.5 - 7	5	5
PEG-12	0 - 3	3	-
Sílice espesante	4 - 5	5.5 - 8	4
Sílice abrasiva	13 - 14	13 - 18	9 - 10
Celulosas	1 - 1.1	0.5 - 0.7	0.5 - 0.6
Goma xantana		-	0.1
Etilparaben sódico/	0.02	0.02	0.02 -
Metilparaben sódico	0.1-0.15	0.1	0.1
Propilparaben sódico	0.01	0.01-0.02	0.01
Benzoato sódico	0.02		
Fluoruro sódico	0.32	0.32	
Monofluorofosfato sódico			1.1
Bicarbonato sódico	4.00		
Glicerofosfato cálcico		0.1	0.2
Pirofosfato Potásico/Sódico	2		
Clorhexidina digluconato	0.6		
Colorante		0.05	
Extracto de Carica papaya			0.3
Polivinilpirrolidona			1.0
Aroma	0.9 - 1	0.9-1.2	0.3-1.1
Sacarina sodica	0.2 - 0.3	0.2	0.2-0.3
Cocamidopropil betaina	2 - 4		
Dioxido de titanio	0.3 - 0.5		0.5

Tabla 1. Intervalo de porcentajes de los ingredientes utilizados en la fabricación industrial de pastas, geles y 2 en 1 de Korott®.

Esa composición es variada y compleja. Por lo tanto, también resultaba necesario averiguar la influencia de los principales ingredientes que podrían modificar el comportamiento reológico. Era uno de los objetivos propuestos, con lo que se propusieron unas mezclas de complejidad creciente, *Tabla 2*.

FORMULACIONES				
I	II	III	IV	V
Sorbitol (20-70%)	Sorbitol (20-70%)	Sorbitol (20-30%)	Sorbitol (20-35%)	Sorbitol (20-35%)
Agua	Agua	Agua	Agua	Agua
	CMC (1-3%)	CMC (1%)	CMC (1%)	CMC(1%)
		PEG-12 (1-3%)	PEG-12 (3%)	PEG-12 (3%)
			Sílice abrasiva (10%)	Sílice abrasiva (20%)
			Sílice espesante (10%)	Sílice espesante (20%)
				Sílice espesante/abrasiva (6/14)

Tabla 2. Diferentes formulaciones de los ingredientes que intervienen en las mezclas de complejidad creciente

Se partía del excipiente Sorbitol líquido con una riqueza del 70% y se realizaron varias diluciones con agua purificada, alcanzando concentraciones de sorbitol total entre el 20% y 70% (p/V).

Seguidamente, se adicionaron los diferentes ingredientes, atendiendo al siguiente orden:

- Carboximetilcelulosa sódica, en concentración 1% y 3%

- Polietilenglicol (PEG-12), en concentración 1% y 3%

- Sílice espesante y abrasiva, en ambos casos, en ausencia y presencia de una concentración del 6, 10, 14 y 20%.

Una vez realizadas las diferentes mezclas, se mantuvieron en reposo durante 24 horas.

Otro de los objetivos fue realizar un estudio comparativo de las propiedades reológicas de los dentífricos de Korott® con las principales marcas comerciales del sector de la higiene oral. Dichas marcas de referencia eran comercializadas en las grandes superficies, supermercados y perfumerías (incluidas las de Korott®). Se clasificaron en función de la denominación comercial, acción total, blanqueante y gel en el caso de las pastas y geles, mientras que en los 2 en 1 la clasificación fue aroma menta, blanqueante e infantil *Tabla 3*.

PASTAS Y GELES	2 EN 1
ACCION TOTAL	MENTA
Colgate® Total	Licor del Polo®
Colgate® Protección caries	Kemphor®
Binaca® Antiplaca	Korott®
Sensodyne® Protección total	BLANQUEANTE
Kemphor® Original	Licor del Polo®
Colgate® triple acción	Kemphor®
Korott® acción total	Korott®
BLANQUEANTE	INFANTIL
Signal® Blanqueador	Licor del Polo®
Colgate® Sensation Blanqueador	Carrefour®
Sensodyne® Blanqueante	Korott®
Blanqueante Korott®	
GEL (frescor)	
Colgate® Max fresh	
Gel dental Korott®	

Tabla 3. Dentífricos según su denominación comercial acción total, blanqueante, geles, menta e infantil

3.2. Instrumentos de análisis

Para la caracterización reológica de las muestras se utilizaron dos reómetros diferentes de esfuerzo controlado:

- Rheostress RS1 (*ThermoHaake*[®], *Germany*), manejado con el software *Rheowin 4.0*, conectado a un baño termoestático *Haake K10* (*Figura 1*). El cual se encuentra en el Laboratorio de Reología Aplicada de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de València.

- Discovery HR-1 (*TA Instruments*[®], *USA*), manejado con el software *Trios* versión 3.2, con un plato *Peltier* para controlar la temperatura (*Figura 2*). Que en la actualidad está ubicado en la empresa Korott, S.L. Departamento de I+D, Alcoy.

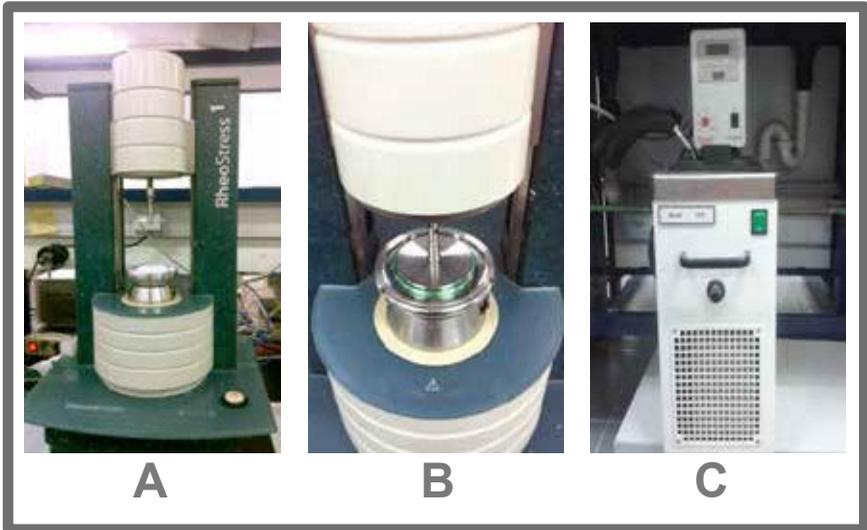


Figura 1. A: RheoStress RS1 ThermoHaake.
 B: con sensor cono-plato $R=60$ mm.
 C: Baño termoestático Haake K10.

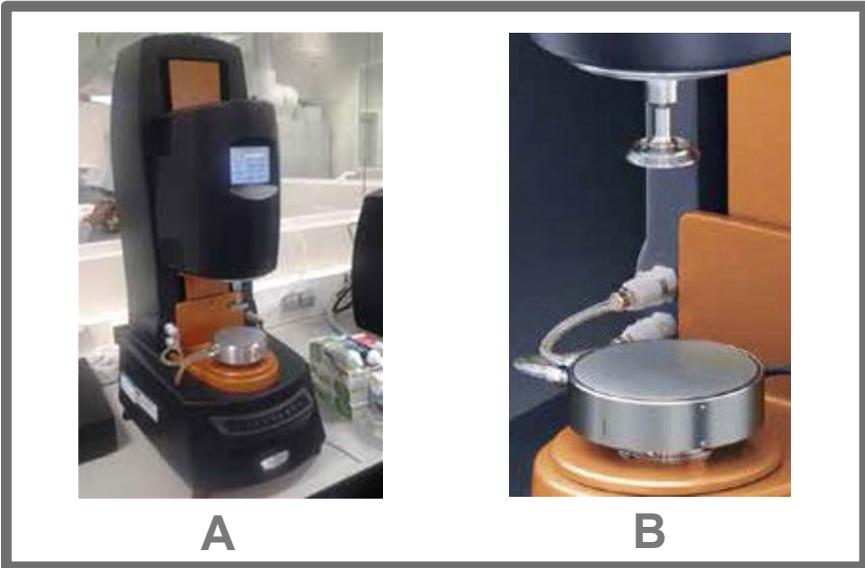


Figura 2. A Reómetro Híbrido DHR-1 de TA Instruments.
 B: con sensor 40 mm y plato Peltier.

Ambos reómetros, de esfuerzo controlado, permitieron realizar experimentos en rotación continua u oscilatoria. Obteniendo reogramas que permitan analizar el comportamiento reológico de los dentífricos.

3.3. Metodología de fabricación

Para la elaboración, en escala piloto, de las diferentes fórmulas (dentífricos Korott® y las mezclas de complejidad creciente) se utilizó una mezcladora *STEPHAN microcut*® (Figura 3), dotada de un sistema de palas que reproducía las condiciones de fabricación industrial, en cuanto a condiciones de presión, temperatura y agitación.



Figura3. Mezcladora Stephan microcut® con sistemas de palas para producir un buen mezclado

En cuanto al escalado industrial, todas las formulaciones de los dentífricos fabricados en Korott®, se elaboraron siguiendo la metodología propuesta por Berents (*Berents GmbH & Co. KG 2010*). Los ingredientes seleccionados (*Tabla 1*) se incorporaron en un reactor Becomix®, de 3.000 litros, (*Figura 4*), para proceder a su mezclado y formación de la pasta dental, gel y/o 2 en 1. Después de realizar una desaireación para eliminar las burbujas provocadas por la agitación, se procedía a la toma de muestras y posterior análisis, destinado a comprobar la calidad del producto. Si ésta era la adecuada, se realizaba el trasvase a los reactores intermedios, desde donde se dirige el producto hacia el envasado y sellado de los tubos. El proceso se realizaba a través de tuberías mediante un sistema de bombas lobulares y torpedos que, por sobrepresión, empujan la pasta dental hasta el sistema de envasado (*Figura 5*)



Figura 4. Reactor Becomix®. Imagen del corte transversal del reactor.

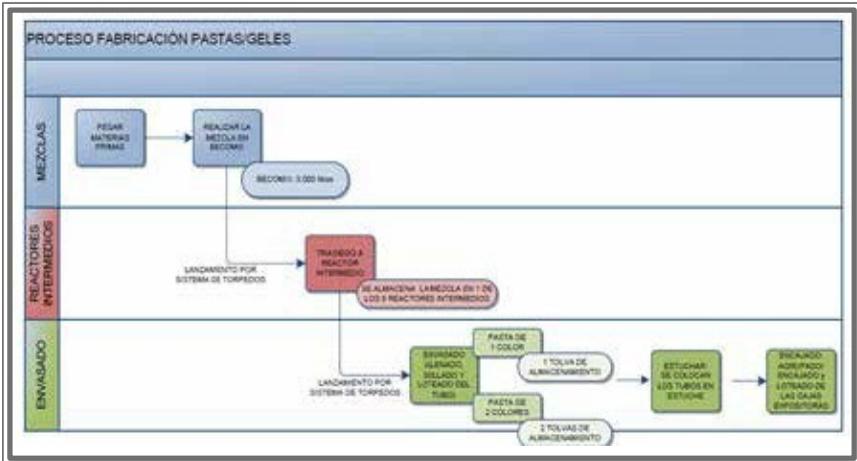


Figura 5. Flujo de fabricación de pastas dentales.

Destacar que todo el proceso se realizaba mediante un sistema de automatización (SCADA, “Supervisory Control Data and Acquisition”) *Figura 6.*

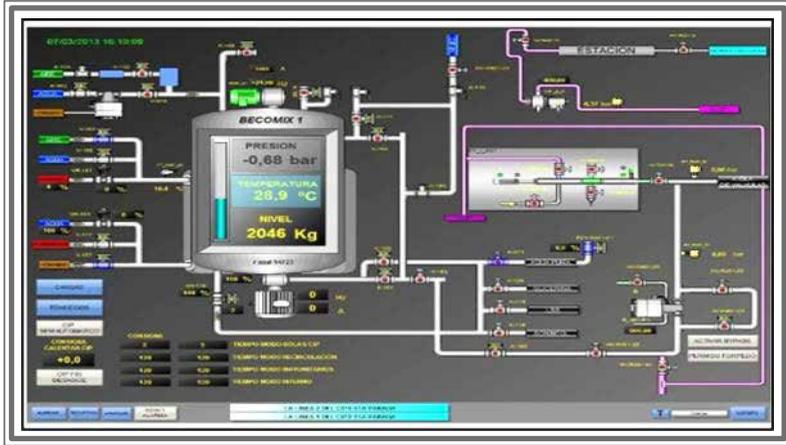


Figura 6. “Supervisory Control Data Acquisition” (SCADA).

Dicha automatización se llevó a cabo con un autómata programable “S7-300”, que controla las variables del proceso mediante sensores instalados en diferentes puntos del reactor. El autómata activa la agitación, la homogenización y los accionamientos eléctricos de las válvulas, según las necesidades de cada momento.

El equipo se completa con una pantalla táctil MP 370 de 12” (*Figura 7*) en la que se puede visualizar el estado de las alarmas, activar los programas de control de temperatura, proceder a la activación manual de los elementos de la planta, modificación de consignas, seguir las evoluciones del proceso con lecturas de temperaturas y niveles, y estado de todos los elementos de la planta (si están en alarma, en manual, etc.).

Estas variables son controladas mediante puntos de referencia o “set point” programados, donde sensores (de nivel de agua, temperatura, presión, vacío etc.) transmiten la correspondiente señal, a través del PLC (“Programmable Logic Controller”), hasta el elemento final de control, como válvulas, transmisores, variadores etc.

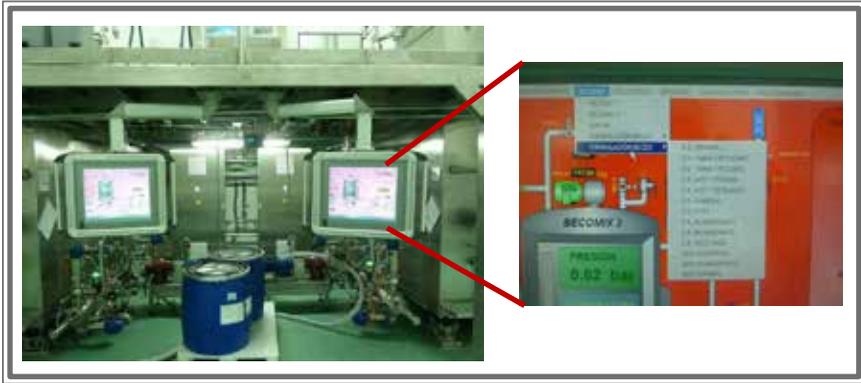


Figura 7. Control de Reactores con pantalla táctil de control.

Quiero resaltar que el diseño de ingeniería farmacéutica y los equipos eran los más avanzados en ese momento, visite con el equipo de dirección de Korott® algunas instalaciones europeas y realmente, las nuestras representaban una innovación en el transporte de fluidos pseudoplásticos y viscoelásticos desde su fabricación hasta su envasado sin manipulación intermedia.

4. SINERGIA REOLÓGICA

*“Y te juro una cosa, chico: a lomos de un caballo,
serás tan alto como cualquier hombre”*

Tyron Lannister (Juego de Tronos)

Obviaré los resultados obtenidos en la caracterización físico química, microbiológica y de estabilidad de los dentífricos fabricados en las instalaciones de Korott®. No pretendo aburrirles, solo comentaré que estos fueron satisfactorios. Con lo que permitía garantizar que el dentífrico no supusiera ningún riesgo para el consumidor a causa de una inadecuada seguridad, calidad y eficacia.

Además, este proyecto presentaba resultados innovadores desde un punto de vista reológico. No existían estudios similares que pu-

dieran ayudar a entender la importancia de la reología en el sector de industria farmacéutica y en particular en el campo de los dentífricos.

Durante el proceso industrial de fabricación de los productos dentales y durante su envasado intervinieron numerosos procesos como la mezcla de ingredientes, el bombeo de la pasta a lo largo de tuberías, la acumulación de la misma en tolvas de espera, etc. Todos estos procesos afectaban a los valores de viscosidad. Asimismo, una vez fabricados y tras el almacenamiento (tubo en reposo), en el uso cotidiano se produce una extrusión (salida de la pasta) y durante el cepillado se somete el dentífrico a altas velocidades de cizalla, por lo que se producen más cambios en la viscosidad. Por lo tanto, el estudio reológico de nuestros dentífricos resultó un hecho diferencial para mejorar el proceso de fabricación

4.1. Dentífricos Korott®

Según Clark (1993), en su libro "*Rheological Additives*" los atributos que inicialmente atraen al consumidor en la compra del dentífrico son: la publicidad y promoción, el diseño de su envase y el aroma que desprende al ser utilizado. Por otra parte, la aceptación del uso diario es una combinación de la estabilidad del producto, la viscosidad en el tubo y la visual, la viscosidad en la cavidad oral durante el cepillado, etc. Por lo tanto, la caracterización reológica de los dentífricos juega un importante papel en la definición y el control de estos atributos.

Permítanme que les resalte el valor de la viscosidad, su valor da una idea de la resistencia a fluir de una sustancia. La capa de fluido próxima a la placa donde se aplica la fuerza tangencial externa, ejerce una fuerza de arrastre que se opone al movimiento, y esta resistencia se transmite a las diferentes capas del fluido. Podría decirse que esa resistencia está relacionada con las fuerzas de rozamiento internas del fluido. Era necesario que les ocurriera a nivel industrial a nuestros productos.

En aquellos líquidos que cumplen la ley de Newton, la relación entre esfuerzo y velocidad de deformación (o flujo) es siempre una proporción constante, de manera que la viscosidad es un parámetro característico del líquido. Así, la representación gráfica de σ (esfuerzo de cizalla) frente a $\dot{\gamma}$ (velocidad de cizalla), llamada reograma o curva de flujo, da lugar a una línea recta que pasa por el origen de coordenadas y cuya pendiente coincide con el valor de la viscosidad (*Figura 8*).

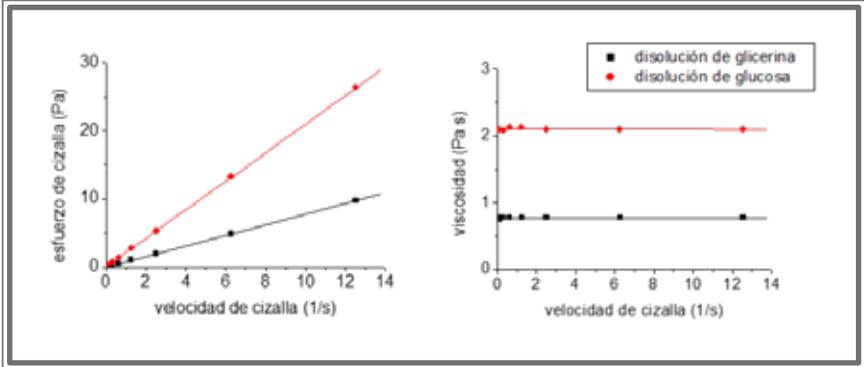


Figura 8. Reogramas de dos fluidos newtonianos, glicerina y glucosa, donde se representa el esfuerzo y la viscosidad medidos para diferentes velocidades de cizalla (diferentes velocidades de rotación/agitación) (Hernández 2002)

La mayoría de los fluidos que nos rodean no cumplen esa proporcionalidad constante como la disolución de la glicerina o glucosa, es decir, no siguen exactamente la ley de Newton, por ello se llaman fluidos no newtonianos.

En los fluidos no newtonianos según la velocidad de deformación que se aplique, la viscosidad será diferente. El reograma no será ya una línea recta, la proporción entre el esfuerzo de cizalla y la velocidad de cizalla no será constante. Por ello se define una ley de Newton generalizada, donde la viscosidad no es un parámetro, sino una función que depende de la velocidad de cizalla o “*shear rate*”.

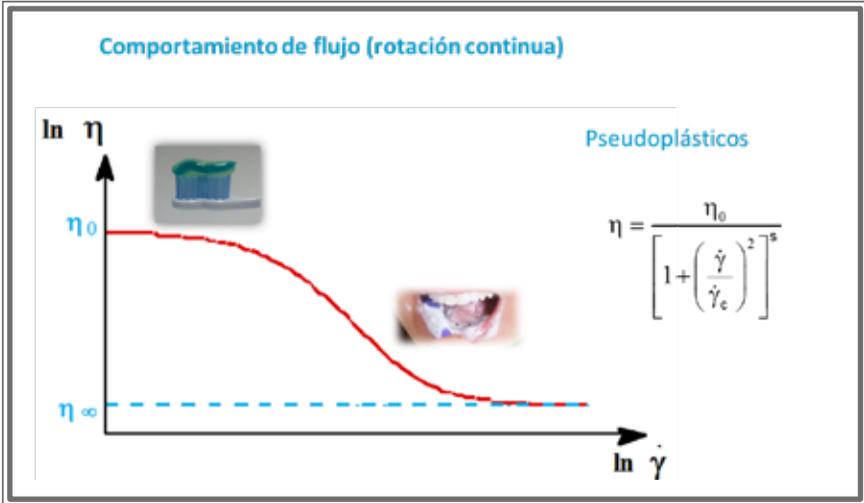


Figura 9. Curva de flujo generalizada para un fluido pseudoplástico (Hernández 2002). Modelo de Carreau simplificado

Experimentalmente en los fluidos no Newtonianos la curva de flujo representada en escala doblemente logarítmica tiene este aspecto (Figura 9). Es una idea más real del comportamiento de un fluido. En reposo, la viscosidad cero (η_0) las moléculas poliméricas dispersadas se hallan entrelazadas ocupando posiciones al azar. Cuando tiene lugar la agitación progresiva las cadenas poliméricas se desenredan y las partículas se alinean a lo largo de las líneas de corriente. Son los llamados fluidos pseudoplásticos. Una de las expresiones matemáticas para estudiar este comportamiento es el modelo de Carreau simplificado.

Mediante ensayos de flujo con el reómetro, se pueden obtener valores como la viscosidad inicial o viscosidad cero (η_0) la cual corresponde a la consistencia visual que presenta el dentífrico sobre las cerdas del cepillo, lo que técnicamente se denomina “stand up”. Es uno de los parámetros reológicos que ayudan a entender la variabilidad de viscosidad presentada por los diferentes dentífricos.

En los dentífricos fabricados en Korott®, Figura 10A, se observaron dos grupos claramente diferenciados en cuanto a su viscosidad inicial, los 2 en 1 por una parte y las pastas y gel por otro lado, aunque

este último mostraba un valor inferior al de las pastas. Los valores de viscosidad inicial fueron muy similares para las pastas dentales, (acción total y blanqueante), con unos valores entre 8000 y 10000 Pa s, mientras que el valor para el gel dental fue aproximadamente la mitad, alrededor de 4000 Pa s. En el caso de los 2 en 1 las viscosidades iniciales fueron semejantes entre ellas, 750 a 1500 Pa s aunque el infantil presentaba la mitad del de menta.

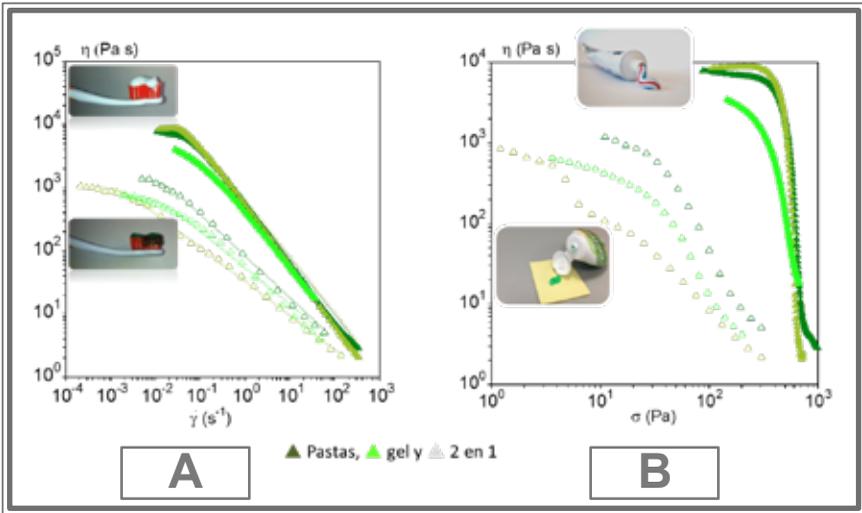


Figura 10. Curvas de flujo correspondiente a los dentífricos fabricados por Korott®.

A: Viscosidad en función de la velocidad de cizalla.

B: Viscosidad en función del esfuerzo

La tendencia que presentaban los valores de viscosidad inicial, se repitió para los valores de pseudoplasticidad, representada como la pendiente de la curva. Las pastas y el gel muestran un valor similar ($s \cong 0.45$), superior a los 2 en 1 (*“liquid dentífricos”*), los cuales presentaron ligeras diferencias, según se trate del dentífrico menta ($s=0.33$), infantil ($s=0.29$) o blanqueante ($s=0.37$). Las divergencias son más apreciables en los valores de viscosidad a velocidad de 10 s^{-1} . Son aquellas velocidades de flujo que puedan darse durante el cepillado habitual, ocurre tanto en pastas y gel ($\eta_{10} \cong 60 \text{ Pa s}$) como en los 2 en 1 (η_{10} entre 7 a 16 Pa s). Existía una consistencia diferente a esta velocidad de cepillado según el dentífrico utilizado.

Todas estas distintas tendencias en pseudoplasticidad y en velocidades de cizalla críticas (velocidad a partir de la cual la viscosidad del dentífrico empieza a disminuir), dan lugar a que las diferencias en viscosidad inicial se reduzcan para velocidades altas, de unos 100s^{-1} . Es decir, tanto las pastas y gel como los 2 en 1 presentaron un comportamiento similar en la cavidad oral durante el cepillado.

Otro parámetro reológico de interés, que nos ayudó a entender el comportamiento reológico de los dentífricos, fue el esfuerzo umbral o *"yield stress"*. Este parámetro informa del esfuerzo inicial, o mínimo esfuerzo, que se debe ejercer sobre el tubo del dentífrico para que este comience a fluir, aspecto muy relacionado con el *"squeezing out"* o la facilidad de extracción del dentífrico del interior del envase. Aquí, también se observaron diferencias en el esfuerzo umbral (*Figura 10 B*). Las pastas ($\sigma_0 \cong 500\text{ Pa}$) y gel ($\sigma_0 \cong 300\text{ Pa}$) mostraron valores de esfuerzo umbrales un orden de magnitud superior a los correspondientes de los 2 en 1, cuyos valores oscilan entre 12 y 40 Pa, con lo que el esfuerzo ejercido sobre el tubo será menor respecto a las pastas y gel. Por tanto, los 2 en 1 o *"liquid dentifrice"* presentan un menor *"yield stress"* y mejor *"squeezing out"*, lo cual es importante ya que los 2 en 1 se envasan en botellas con un orificio de salida pequeño (3mm) y deben tener menor viscosidad para que simplemente volcándolos y sin realizar un excesivo esfuerzo el dentífrico salga de su interior.

Además de conocer su viscosidad, que nos revela el comportamiento del fluido viscoso, interesaban otros parámetros que también tengan en cuenta la parte de comportamiento elástico que tendrán estos productos dentales, es decir, observar su viscoelasticidad *Figura 11*, que nos dará información sobre la estructura interna del dentífrico, pudiendo, por ejemplo, estudiar las pastas dentales durante su almacenamiento, detectar posibles separaciones de los ingredientes, etc.

Esta información de la estructura interna se obtuvo mediante ensayos oscilatorios realizados con el reómetro. Los valores del módulo de almacenamiento o elástico, G' *"storage modulus"*, y del módulo de pérdida o viscoso, G'' *"loss modulus"*, en función de la frecuencia de oscilación, fueron claves para conocer el comportamiento elástico y viscoso. Es decir, resultó una información útil que complementó la obtenida sobre las curvas de flujo anteriormente citadas. En términos cualitativos los ensayos oscilatorios representan la huella dactilar de la

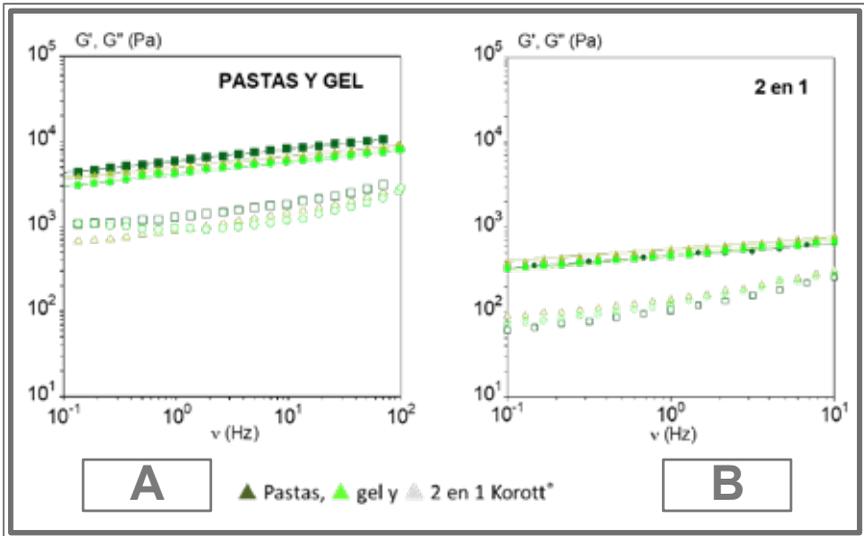


Figura 11. Módulos viscoelásticos de producto acabado Korott®, pastas dentales, geles y 2 en 1, en función de la frecuencia dentro de la LVR (G' símbolos llenos, G'' símbolos vacíos).

A: ■ Acción total, ▲ Blanqueante, ● Geles
 B: ● Menta, ▲ Blanqueante, ■ Infantil.

microestructura del dentífrico, de la misma forma que nos la daría una RMN o un espectro de infrarrojos.

Los valores de los módulos de las pastas y el gel fueron mayores que los que presentaron los 2 en 1 para el intervalo de frecuencias ensayado, lo cual indica diferencias en la elasticidad de los diferentes tipos de dentífricos. El módulo G' , que representa la firmeza, para las pastas y el gel presenta unos valores entre 4000 a 6000 Pa, mientras que en los 2 en 1 el intervalo se sitúa entre 460 a 550 Pa. Estas diferencias confirman que la firmeza sigue el siguiente orden decreciente:

$$\text{Pastas} > \text{Gel} > \text{2 en 1}$$

Todos los ensayos realizados en nuestros dentífricos y las diferencias observadas en la firmeza, la viscosidad cero o “stand up”, el esfuerzo umbral o “squeezing out” y la pseudoplasticidad, entre las pastas, el gel y los 2 en 1 fueron atribuidas a diferentes causas. Por una parte, tiene influencia el tamaño de las partículas de la suspensión

y la microestructura que forman, así como las diferentes fuerzas de atracción electroestáticas entre los ingredientes. Es importante también la diferente proporción de sólidos frente a líquidos en la formulación, concretamente a la mayor proporción de sílices espesante y abrasivas. En el caso de las pastas y gel se utilizan alrededor de un 20% mientras que en los 2 en 1 la proporción es de un 14%. Esto último se comprobó en el ensayo de la influencia de los ingredientes principales sobre las características reológicas a través de mezclas de complejidad creciente. Otra causa es el diferente tipo de hidocoloide incorporado en la formulación. En las pastas y geles, el hidocoloide utilizado es la carboximetilcelulosa sódica, sin embargo, en los 2 en 1 se utilizó una mezcla de carboximetilcelulosa y goma xantana.

Se habían caracterizado nuestros dentífricos, conocíamos mejor como era su comportamiento reológico y podíamos predecir a nivel industrial como se vería afectado un cambio en el proceso de fabricación, pero teníamos que competir con los “*Golden Standard*” del sector de la higiene oral y siguiendo una cita del libro del Arte de la Guerra atribuido a Sun Tzu que dice “*Mantén a tus amigos cerca y a tus enemigos aún más cerca*”, nos propusimos conocer el comportamiento reológico de las marcas líderes en el sector y poder competir con ellas.

4.2. Comparativa Korott® y marcas comerciales

Se eligieron las marcas de mayor volumen de ventas, incluidas las fabricadas por Korott®, para estudiar el comportamiento reológico, con el mismo criterio que el utilizado con los dentífricos de Korott®, es decir, la denominación comercial acción total, blanqueante y gel en el caso de las pastas y gel. Y en los 2 en 1, menta, infantil y blanqueante.

Las curvas de flujo de la viscosidad en función de la velocidad de cizalla de los diferentes dentífricos estudiados, denominados comercialmente acción total, blanqueante y gel dental se presentan en la *Figura 12*.

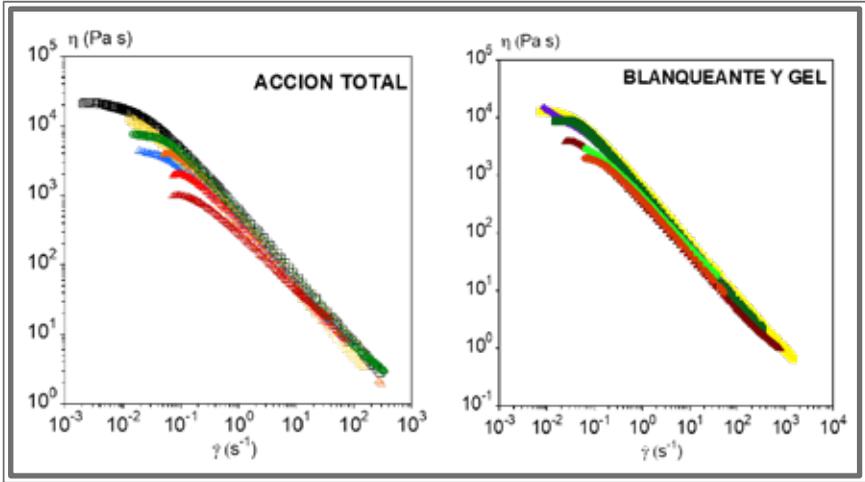


Figura 12. Curvas de flujo de viscosidad en función de la velocidad de cizalla.

A: ACCIÓN TOTAL: ■ Binaca®, ■ Sensodyne® protección, ▲ Colgate® triple acción, ▲ Colgate® acción total, ▲ Colgate® Caries, ▲ Kempfor® original;

B: BLANQUEANTE: ◆ Signal® antisarro, ■ Sensodyne® blanqueadora, ▲ Colgate® sensacion blanqueador; GEL: ● Colgate® max fresh.

Todos los dentífricos analizados poseían una fuerte dependencia de la viscosidad con la velocidad de cizalla y se ajustaban satisfactoriamente ($r > 0.995$) al modelo de Carreau. La variabilidad en cuanto a las viscosidades iniciales (η_0 Pa s) fue grande entre pastas y geles, pero se mantenía la tendencia observada de pastas mayor que geles. Los dentífricos de Korott®, en la denominación acción total y blanqueante, presentaban valores intermedios de viscosidad inicial ($\eta_0 = 7834$ y 9742 Pa s, respectivamente) frente al resto de marcas. En el caso de los geles, Korott® presenta el doble del valor, $\eta_0 = 4200$ Pa s, frente a la marca Colgate® con $\eta_0 = 2196$ Pa s. En cuanto al índice de pseudoplasticidad, todos los productos ensayados presentaron valor similar ($s \cong 0.45$), lo que se corresponde a pendientes iguales.

Es interesante resaltar que la marca Colgate® en casi todas sus presentaciones muestra valores inferiores de viscosidad inicial, entre 1000 y 4600 Pa s. Por lo tanto, la consistencia dentro de tubo, o sea, en condiciones a velocidades muy bajas cercanas al reposo en el caso de

Colgate®, era inferior al resto de marcas. Asimismo, se podrían apreciar ligeras diferencias en el “stand up” y “squeezing up”.

Las diferencias de los valores de viscosidad inicial en los tres grupos (acción total, blanqueante y gel), fueron menos acusadas en los valores de viscosidad a 10 s⁻¹. Desde un punto de vista práctico esto indica que las diferencias apreciadas entre las pastas a la salida del tubo (“stand up y squeezing out”) no se apreciarán en la cavidad oral durante el cepillado. Sin embargo, la marca Colgate® en sus diferentes presentaciones muestra valores ligeramente inferiores ($\eta_{10} \cong 40$ Pa s) respecto al resto de marcas ($\eta_{10} \cong 65$ Pa s) *Figura 13*.

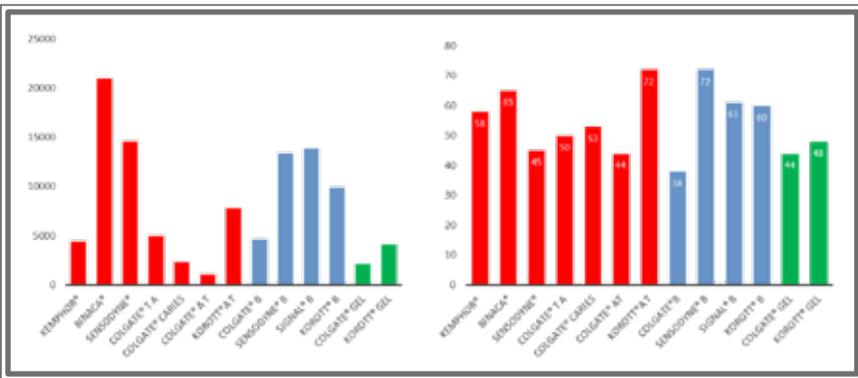


Figura 13: Valores de viscosidad inicial (η_0 , Pa s) y viscosidad a 10 s⁻¹ (η_{10} , Pa s) para los diferentes dentífricos ensayados. ■ Acción total; ■ Blanqueante y ■ Gel.

Dado el interés de conocer el esfuerzo mínimo a realizar para que el producto salga con facilidad del tubo y disminuya su viscosidad, en la *Figura 14* y para una mejor visualización de los valores del esfuerzo umbral se realizó un diagrama de barras.

En el grupo de pastas denominadas acción total se observó como la marcas Korott® junto con Binaca® ($\sigma_0=562$ Pa), Kemphor® ($\sigma_0=464$ Pa) y Sensodyne® ($\sigma_0=403$ Pa) presentan unos valores altos de esfuerzo umbral (“yield stress”), la caída de viscosidad se produce a esfuerzos superiores y es más abrupta que la que presenta la marca Colgate®, la cual muestra un intervalo de esfuerzo umbral menor, de 200 a 325 Pa, en todas sus referencias.

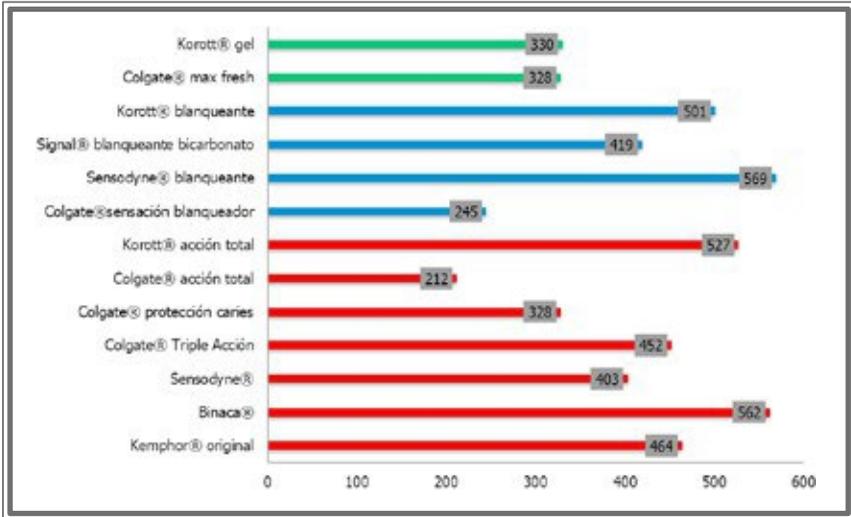


Figura 14. Valores de esfuerzos umbrales (σ_0 , Pa) de las diferentes marcas de referencia ensayadas. ■ Acción total; ■ Blanqueante y ■ Gel.

En cuanto al grupo de blanqueantes, Korott® presentaba valores altos ($\sigma_0 = 501$ Pa) que son similares al resto de marcas, (σ_0 entre 419 y 569 Pa). Mientras que, al igual que ocurría con el grupo de acción total, la marca Colgate® mostró valores inferiores ($\sigma_0 = 245$ Pa). Para el grupo de geles, Korott® y Colgate® los valores de esfuerzo umbral fueron semejantes ($\sigma_0 \cong 330$ Pa).

Los diferentes resultados de viscosidad cero y esfuerzo umbral en los dentífricos ensayados indican que su estructura y consecuentemente su comportamiento viscoelástico es sensiblemente diferente. Por esta razón se consideró necesario estudiar el comportamiento viscoelástico de las marcas de referencia y compararlo con los resultados obtenidos de Korott®.

En la Figura 15, se observa el valor de firmeza, G'_1 , que en todos los dentífricos Korott® se sitúa entre 4075 a 5900 Pa, con valores intermedios entre los de Colgate® (728 a 3300 Pa) y el resto de marcas (6400 a 18000 Pa), por lo que podría decirse que la marca Korott® presenta una elasticidad intermedia. El dentífrico Sensodyne® protección destaca sobre los demás, ya que presentó el mayor valor de G'_1 (18452

Pa) y la menor dependencia con la frecuencia ($m=0.04$), por lo que es el dentífrico con mayor comportamiento elástico. Por otro lado, Colgate® acción total presentó el menor valor de G'_1 (720 Pa) y una mayor dependencia con la frecuencia ($m=0.37$). Esta menor elasticidad se correlaciona con los valores más bajos de viscosidad inicial ($\eta_0=1107$ Pa s) y esfuerzo umbral ($\eta_0=272$ Pa) respecto al resto de dentífricos ensayados.

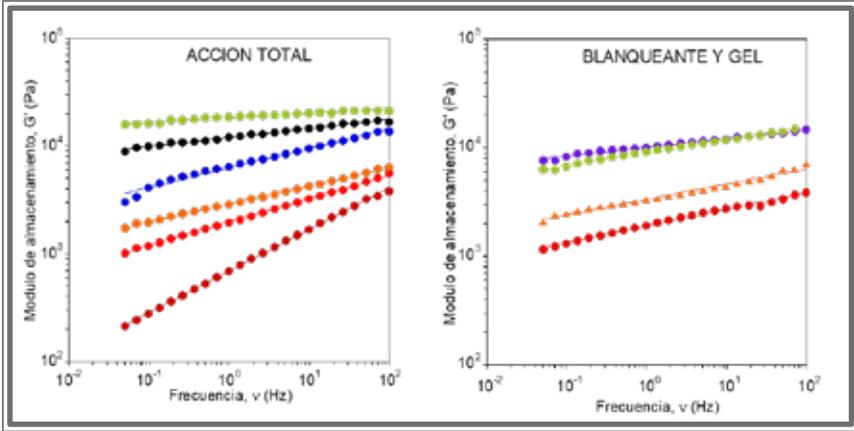


Figura 15. Módulo elástico (G') de las marcas de referencia, en función de la frecuencia dentro de la LVR.

ACCIÓN TOTAL ● Binaca® ● Sensodyne® protección, ● Colgate® triple acción, ● Colgate® acción total ● Colgate® caries, ● Kempfor® original

BLANQUEANTE ● Signal® antisarro, ● Sensodyne® blanqueadora, ● Colgate® sensacion blanqueador)

GEL: ▲ Colgate® max fresh).

Por último, se procedió a realizar un estudio análogo con los productos denominados 2 en 1 o "liquid dentifrice" de marcas ampliamente consumidas en España como Licor del Polo®, marca de referencia, y otras de venta en grandes superficies como Kempfor® y Carrefour®. Se agruparon siguiendo el criterio de la denominación comercial: menta, blanqueante e infantil, Figura 16.

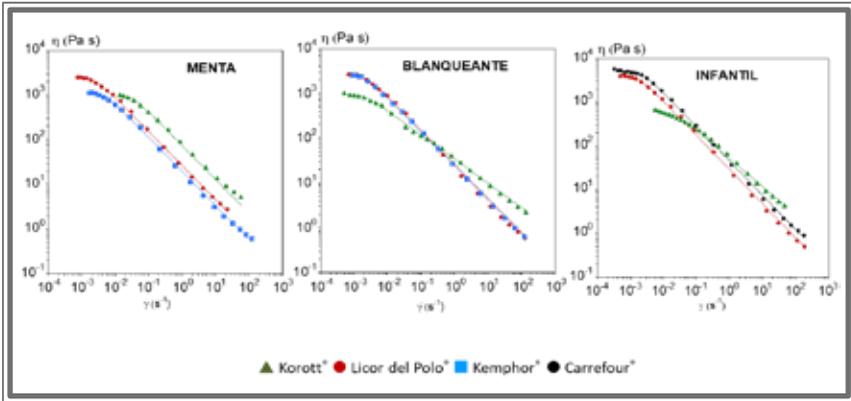


Figura 16. Curvas de flujo de viscosidad en función de la velocidad de cizalla de los 2 en 1: menta, blanqueante e infantil. (▲ Korott®, ● Licor del Polo®, ■ Kemphor®, ● Carrefour®).

El comportamiento de la viscosidad de los 2 en 1 en función de la velocidad de cizalla se observó que la marca Korott® presentaba unos valores viscosidad inicial (η_0) inferiores, entre 637 y 1083 Pa s, al resto de marcas, con valores entre 1183 y 4090 Pa s. Destaca el hecho de la menor pseudoplasticidad del blanqueante e infantil de Korott® ($s=0.27$ y 0.32 respectivamente) frente al resto de marcas y productos, que mantienen un valor aproximado de 0.38. Esto hace que se produzca un cruce en las curvas de flujo, de manera que se obtienen viscosidades mayores que el resto de marcas al considerar altas velocidades de cizalla, como se observa para la viscosidad a 10 s^{-1} (η_{10}). Los productos de Korott® presentan unos valores entre 9 y 14 Pa s, el doble del resto de marcas, con unos valores que se sitúan entre 3 a 7 Pa s. Desde un punto de vista práctico, esto significa una baja consistencia visual sobre el cepillo y una sensación en la cavidad oral de mayor consistencia (superior viscosidad) durante el cepillado para el caso de los dentífricos Korott®.

Es evidente que el resto de marcas no presentaban prácticamente diferencias entre ellas. Tanto el comportamiento pseudoplástico en las tres denominaciones, menta, blanqueante e infantil, como el “*stand up* y *squeezing up*”, son similares entre ellas y diferentes a los observados para los productos de Korott®.

La marca líder, Licor del Polo[®], abandona la zona newtoniana a valores pequeños de velocidad, por lo tanto, se producirá una caída de la viscosidad a velocidades cercanas al reposo, esto facilita la fluidez del producto a la salida del envase. Mientras que en los dentífricos Korott[®], esa disminución de viscosidad se producirá a velocidades superiores, con lo que la fluidez será menor a la salida del envase.

La variación de la viscosidad en relación al esfuerzo de cizalla se puede observar en la *Figura 17*. Nuevamente Korott[®] presentaba claras diferencias respecto al resto de dentífricos ensayados. En el grupo blanqueante e infantil las disminuciones de viscosidad son más suaves y presentan un entrecruzamiento. Sin embargo, el resto de dentífricos, muestran caídas de viscosidad más bruscas.

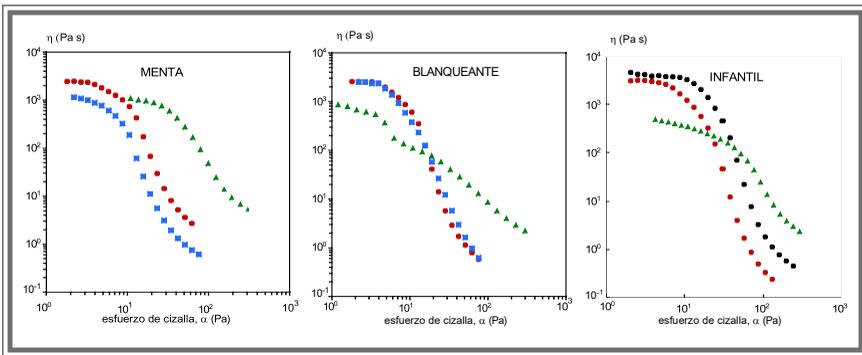


Figura 17. Curvas de viscosidad en función del esfuerzo de cizalla correspondientes al producto acabado, Menta, Blanqueante e Infantil. (▲ Korott[®], ● Licor del Polo[®], ■ Kempfor[®], ● Carrefour[®]).

Los valores obtenidos para el esfuerzo umbral de todos los productos 2 en 1 estudiados son dispares. En el grupo *menta*, Korott[®], se observa el mayor valor de esfuerzo umbral, $\alpha_0 = 39$ Pa. La facilidad de extraer del tubo (“squeezing out”) será peor que la de por ejemplo el dentífrico Licor del Polo[®] en sus tres denominaciones, cuyo valor (α_0) es un orden de magnitud menor, alrededor de 9 Pa. Por lo tanto, resulta probable que la estructura interna del dentífrico Licor del Polo[®] será más fácil de romper cuando se aplique un esfuerzo sobre el envase.

Otro ejemplo destacable es el de Carrefour® en su denominación infantil con un valor de esfuerzo umbral, α_0 , de 12 Pa, ligeramente superior a Kempthor® en sus denominaciones *menta* ($\alpha_0 = 7$ Pa) y *blanqueante* ($\alpha_0 = 6$ Pa).

Teníamos pruebas que nuestros 2 en 1 necesitan esfuerzos mayores para que la viscosidad empiece a disminuir, mientras que en el resto de marcas los esfuerzos son menores y similares entre ellas.

La variabilidad de resultados de la viscosidad inicial y el esfuerzo umbral en los dentífricos Korott®, Licor del Polo®, Kempthor® y Carrefour®, indicaban que el nivel de estructura interna y, consecuentemente, su viscoelasticidad resultaba sensiblemente diferente.

Al comparar los espectros dinámicos de las tres marcas (Figura 18), así como los valores del módulo elástico a 1 Hz, G_1' , y la pendiente se observa una estructura de gel débil en todos ellos, que ya se apreciaba al analizar los dentífricos de Korott®.

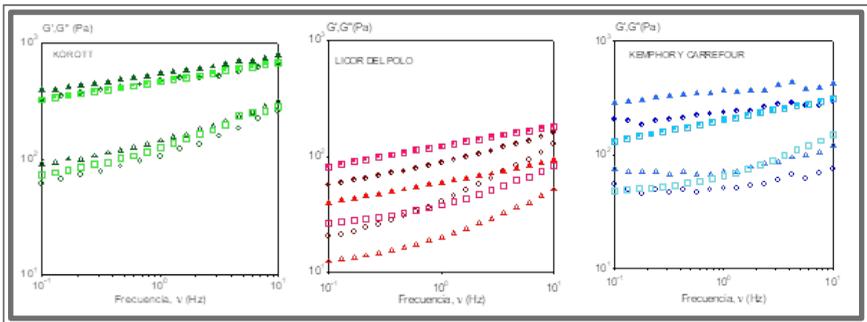


Figura 18. Módulos viscoelásticos de producto acabado en función de la frecuencia. G' (figuras rellenas) y G'' (figuras vacías).

Korott®: ● menta, ▲ blanqueante, ■ infantil

Licor del Polo®: ● menta, ▲ blanqueante, ■ infantil

Kempthor®: ● menta, ▲ blanqueante

Carrefour®: ■ infantil

La firmeza (G_1') no es la misma en las tres marcas analizadas, ya que *Licor del Polo*® presentaba valores entre 61 a 123 Pa, inferiores a los que presentaba la marca *Korott*®, cuyos valores se sitúan entre 461 a 550 Pa. Por lo tanto, el comportamiento de los dentífricos *Korott*®, era

más elástico que en los dentífricos *Licor del Polo*[®], lo cual indicaba una posible mayor estructuración interna en los productos *Korott*[®].

Los valores de la pendiente m fueron similares en los dentífricos analizados, a excepción de *Licor del Polo*[®] *menta* ($m=0.214$) y *Kemphor blanqueante* ($m=0.04$), lo que indicaba que la dependencia con la frecuencia es diferente. *Licor del Polo*[®], con un valor superior, mostraba un comportamiento más líquido (viscoso), mientras que *Kemphor*[®] presentaba una menor dependencia con la frecuencia, lo que indicaba un comportamiento de tipo más sólido (elástico).

En resumen, las diferencias observadas en viscosidad inicial, esfuerzo umbral y viscoelasticidad que muestran la marca *Licor del Polo*[®] respecto al resto de marcas, las atribuimos a que en su formulación utiliza pequeñas concentraciones de goma xantana, sal de sodio y alcohol. *Kemphor*[®] y *Carrefour*[®] también utilizan en su formulación goma xantana, pero en sus ingredientes no figuraba ninguna sal, con lo que el comportamiento reológico era diferente.

Las diferencias que mostraron los dentífricos de *Korott*[®] pudieron atribuirse a la utilización en su formulación de una mezcla de dos hidrocoloideos, CMC y goma xantana.

El estudio del comportamiento reológico de los productos de *Korott*[®] y el estudio comparativo con las principales marcas del sector de la higiene oral, otorgaban una información vital para mejorar nuestros productos y competir en un mercado donde la trayectoria de algunas marcas partía con ventaja sobre las de *Korott*[®]. Se intuía que, determinados componentes de los productos dentífricos ensayados pueden ser determinantes para establecer las características reológicas del producto acabado. Quedaba un objetivo por cumplir y era realizar los ensayos dirigidos a estudiar el comportamiento reológico de mezclas de complejidad creciente con los componentes mayoritarios de los dentífricos, pero como las buenas series, siempre hay que dejar algo de suspense para la próxima temporada, y además considero que la audiencia presente y virtual ha tenido suficiente información reológica para entender que la industria de cualquier sector, pero particularmente farmacéutico, tiene una oportunidad para incorporar en su departamento de investigación y desarrollo esta ciencia tan apasionante como es la Reología.

5. EPILOGO

Por todo lo anteriormente expuesto, la historia aquí contada no hubiera sido posible sin la confluencia de muchos factores económicos y sobre todo humanos. Una representación de estos, ha sido la sinergia, en este caso reológica, de la Facultad de Farmacia de Valencia, con sus docentes-investigadores y la compañía *Korott*[®]. El proyecto nació para averiguar las condiciones y procesos tecnológicos implicados en la formulación, elaboración y control de los dentífricos y analizar su comportamiento reológico. Los resultados superaron las expectativas creadas. Pudimos conocer que, nuestros dentífricos fabricados, pastas, geles y 2 en 1 son sistemas altamente pseudoplásticos y viscoelásticos con una estructuración tipo gel débil. Como consecuencia del

diferente comportamiento pseudoplástico, las diferencias observadas en la consistencia visual (“*stand up*”) sobre el cepillo se reducían con las altas velocidades de cepillado. Así como que, las pastas y geles presentaban valores de esfuerzo umbral (“*squeezing out*”) superiores a los 2 en 1. También que, al comparar nuestros productos con las diferentes marcas de referencia, se observaba que las pastas y gel de *Korott*[®] presentan un comportamiento reológico intermedio, mientras que los 2 en 1 destacaban por ser menos pseudoplásticos. Estos resultados permitieron diferenciarnos de nuestros competidores y obtener mejores resultados económicos.

Obviamente, yo soy uno de los protagonistas de esta historia, pero no el único, la participación de distintos profesionales, farmacéuticos, físicos, químicos, ingenieros, estadísticos, etc., hizo posible alcanzar el éxito después de 4 años de investigación. La Industria farmacéutica debe ser competitiva, pero a la vez aprovechar las sinergias posibles que surjan desde las Facultades, como fue en mi caso. Hay que hacer bueno el proverbio de “*Si quieres ir rápido camina solo, si quieres llegar lejos ve acompañado*”.

Creo que las Facultades de Farmacia en general debe apostar más si cabe por la formación de aquellos egresados que deseen entrar en la Industria Farmacéutica, y reforzar y apoyar la especialidad de Farmacia Industrial y Galénica. Pieza clave para que la formulación final adquiera ese “*leitmotiv*” imprescindible de la calidad, seguridad y eficacia que tanto promulgamos. Si tuviera ahora delante a mis estudiantes de Farmacia les diría que acepten los desafíos que la Industria les proponga. Es el camino del perfeccionamiento para encajar en cualquier organigrama de la industria y porque no, en el departamento de I+D.

Según Ann Masten “*La resiliencia no es un don exclusivo ni excepcional; es una cualidad natural que se construye con la magia ordinaria que todos practicamos en el día a día.*” Creo firmemente que los farmacéuticos estamos dotados de esa capacidad para enfrentarnos y superar las adversidades que, todos los días se nos plantean.

Para finalizar, quiero regalarles esta frase que forma parte de mi particular forma de aprender a aprender y esforzarme diariamente en ser mejor profesional, se le atribuye a Epicteto, uno de los fundadores

de la filosofía estoica y dice que:

“Si quieres ser bueno, cree primero que eres malo.”

Reitero mi agradecimiento a la Academia de Farmacia de la Comunidad Valenciana por permitirme seguir aprendiendo de ella a ser mejor farmacéutico.

He dicho

