

## Caracterización de una jalea de *Calendula officinalis* L. al 1% para uso estomatológico

### Characterization of a jelly of *Calendula officinalis* L. at 1% for stomatological use

Arias Ramos D<sup>1</sup>, Cancañon Cadiz J<sup>1</sup>, Chil Núñez I<sup>1</sup>, Escalona Arranz JC<sup>1</sup>, Cañada Rodríguez A<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup> Facultad de Enfermería Tecnología, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i4.7462>

#### Artículo original Original Article

##### Correspondencia Correspondence

A Arias Ramos D  
Ave. Patricio Lumumba s/n. Altos de  
Quintero. Santiago de Cuba. Cuba. CP:  
90500. Teléf. 53 (22) 601927.  
Correo electrónico: darias@uo.edu.cu

##### Financiación Fundings

Sin financiación

##### Conflicto de interés Competing interest

Los autores declaran no tener conflictos  
de intereses

##### Agradecimientos Acknowledgements

A los expertos de la Clínica Estoma-  
tológica Provincial Docente "Mártires  
del Moncada" y farmacéuticos de la  
Universidad de Oriente que participaron  
en el proceso de Evaluación Sensorial.

Received: 23.05.2018  
Accepted: 27.09.2018

#### RESUMEN

**Introducción:** La *Calendula officinalis* L. es una de las especies vegetales más utilizadas en el tratamiento de enfermedades periodontales.

**Objetivo:** Determinar preliminarmente los parámetros de calidad de la jalea de *Calendula officinalis* L. al 1% para uso estomatológico.

**Métodos:** Se elaboraron 18 formulaciones utilizando como agente gelificante carboximetilcelulosa (CMC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), empleando el método de incorporación. A las mismas se le determinaron los parámetros de calidad y se seleccionaron las cuatro con mejores parámetros tecnológicos para evaluar el grado de aceptación sensorial por parte de un comité de expertos.

**Resultados:** Las formulaciones con HPMC fueron las que presentaron mejores características organolépticas y pH aceptable para su aplicación sobre la mucosa bucal; así como un área de extensibilidad óptimo, lo que permitió que fueran seleccionadas para realizar el análisis sensorial.

**Conclusión:** Se establecieron preliminarmente los parámetros de calidad de la jalea *Calendula officinalis* L. al 1% siendo seleccionada la formulación codificada como HPMC 6 por presentar olor característico al extracto blando, color ámbar tenue, homogéneo y con brillo, sabor agradable, no presentar grumos ni arenosidad, área de extensibilidad de  $66.96 \pm 0.91 \text{ cm}^2$ , pH de 4.9 y mayor aceptabilidad sensorial.

**Palabras claves:** *Calendula officinalis* L.; jaleas; control de calidad; evaluación sensorial.

#### ABSTRACT

**Introduction:** *Calendula officinalis* L. is one of the plant species most used in the treatment of periodontal diseases.

**Objective:** To determine preliminarily the quality parameters of *Calendula officinalis* L. jelly at 1% for stomatological use.

**Methods:** 18 formulations were prepared using carboxymethylcellulose (CMC) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as the gelling agent, using the incorporation method. The quality parameters were determined selecting the four formulations with better technological parameters to evaluate sensory acceptance by a committee of experts.

**Results:** The HPMC formulations presented better organoleptic characteristics and acceptable pH for its application on the buccal mucosa; as well as an area of optimal extensibility, which allowed them to be selected to carry out the sensory analysis.

**Conclusion:** The quality parameters of the *Calendula officinalis* L. 1% jelly were preliminarily established the formulation encoded as HPMC 6 is selected for presenting characteristic odor to the soft extract, amber color subdued, homogeneous and glossy, pleasant taste, no lumps or grit, area of extensibility of  $66.96 \pm 0.91 \text{ cm}^2$ , pH of 4.9 and greater sensory acceptability.

**Keywords:** *Calendula officinalis* L.; jellies; quality control; sensory evaluation.

## INTRODUCCIÓN

La Organización mundial de la salud reconoce que la salud bucodental es esencial para garantizar una buena calidad de vida. Actualmente las afecciones bucodentales representan la segunda causa de morbilidad dentro de los problemas de salud bucal, afectando un área limitada del cuerpo humano que impacta en el organismo de manera general<sup>(1)</sup>. Dentro de estas se encuentran las enfermedades periodontales, o sea, aquellas alteraciones patológicas que afectan a los tejidos de protección y de inserción del diente. Estudios epidemiológicos en el mundo han demostrado que son padecidas desde tiempos prehistóricos<sup>(2)</sup>.

Hoy en día la medicina natural y tradicional ha dirigido sus conocimientos al tratamiento de estas patologías, demostrándose un uso práctico y cotidiano en relación a la gingivitis, aftas bucales, estomatitis subprótesis, cirugía bucal, bolsas periodontales, entre otras, mostrando resultados clínicos favorables<sup>(1)(3)</sup>.

Una de tantas especies vegetales con grandes perspectivas desde el punto de vista terapéutico, utilizadas en estas afecciones es la *Calendula officinalis* L., planta que actualmente se cultiva en todo el mundo, siendo muy utilizada en la preparación de productos terminados en la industria farmacéutica<sup>(4)</sup>.

Estudios realizados a la planta han demostrado su actividad biológica a través de sus propiedades analgésica, antiinflamatoria, cicatrizante, astringente, fungicida, antibacteriana<sup>(5)(6)(7)</sup>, antiemética, antiviral, antipirética, flebotónica y antihemorrágica<sup>(8)(9)</sup>.

Considerando las propiedades referidas para la especie y las bondades que presenta la planta en el tratamiento de enfermedades infecciosas de las mucosas humanas, en particular de la mucosa bucal, se reporta el empleo del extracto fluido o tintura de *Calendula officinalis* L. como colutorio disuelto en agua<sup>(10)</sup>. Este procedimiento resulta inconveniente por los grados de dilución al que se somete el medicamento y a la rápida eliminación del mismo en las zonas afectadas, al ser una solución que carece de la viscosidad suficiente para que se adhiera a la mucosa bucal y ejerza adecuadamente la acción farmacológica, caso contrario de otras formas farmacéuticas con adecuadas propiedades reológicas para ejercer su acción, como el caso de las jaleas. Otra desventaja radica en el uso del etanol como vehículo, ya que puede provocar atrofia epitelial de la cavidad bucal, lo que trae consigo un incremento de la susceptibilidad del tejido, siendo contraindicado en pacientes con mucosas lesionadas<sup>(11)(12)</sup>.

El empleo de medicamentos de origen natural en la práctica médica ha cobrado un auge vertiginoso, apoyado por las ventajas que ofrece frente a los medicamentos sintéticos y a la disminución de reacciones adversas.

Siendo necesario formular y evaluar la calidad de una nueva forma farmacéutica, que garantice mayor adhesión al tratamiento por parte de los pacientes, lo que garantizará obtener resultados satisfactorios, por la comodidad de aplicación así como la posibilidad de ampliar las ofertas de productos de la Industria Farmacéutica Nacional<sup>(13)</sup>.

Dados estos antecedentes, el objetivo de la presente investigación es establecer los parámetros de calidad de la jalea de *Calendula officinalis* L. al 1%, de forma preliminar, para uso estomatológico.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Oriente en el periodo marzo-junio 2017.

### Diseño y formulación de jalea de *Calendula officinalis* L.

Para la elaboración de jalea de *Calendula officinalis* L. al 1% de extracto blando (EB), se tomaron en cuenta criterios posológicos reportados en la literatura para uso estomatológico<sup>(14)</sup>, así como las características de las sustancias auxiliares (excipientes o coadyuvantes) destinadas a ser utilizadas en su elaboración.

### Estudios de preformulación

Se realizó un estudio de preformulación para seleccionar los excipientes adecuados en la elaboración de la formulación, evitando posibles incompatibilidades entre ellas y con el principio activo, que pudieran generar inestabilidad del producto terminado. Para ello se revisaron las fichas técnicas de las materias primas y se realizaron mezclas del EB con los excipientes.

### Formulación de la jalea

Para la elaboración de la jalea se realizó un diseño multifactorial 3<sup>2</sup>, utilizando como factores los agentes gelificantes carboximetilcelulosa (CMC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y un agente humectante (glicerina). Se utilizaron tres concentraciones diferentes en todos los casos. De CMC fueron requeridos 3, 6 y 9 gramos, para HPMC 1,3 y 6 gramos y para la glicerina 5, 10 y 15 gramos. El método de elaboración utilizado es el de incorporación descrito por Ugarte R. en 1975<sup>(15)</sup>.

### Controles de la formulación

La determinación de los parámetros de calidad de las formulaciones se realizó bajo las condiciones establecidas por el Centro Estatal para el Control de los Medicamentos (CECMED) en la Regulación No. 16-2012 «Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos»<sup>(16)</sup>.

Para evaluar la calidad de la formulación, de forma preliminar, se tuvo en cuenta fundamentalmente el uso de dos agentes gelificantes para la formación de hidrogeles y además, el lugar de acción al que va dirigida, priorizándose la evaluación de las características organolépticas, el pH y la consistencia. El control de calidad de las formulaciones se llevó a cabo en el momento de su elaboración.

- Determinación de pH: se determinó empleando un pHmetro digital marca Everich, modelo PHSJ-3F (España), con un electrodo combinado de vidrio y calomel con control de temperatura, tal y como se describe en la norma cubana NC.90-13-13<sup>(17)</sup>.
- Determinación de la consistencia: se determinó a través de una cantidad pesada de muestra de estudio sometida a un peso específico, utilizando placas de vidrio de 20 cm<sup>2</sup>, por un periodo de tiempo determinado. El área de extensibilidad se calculó según la siguiente expresión<sup>(15), (18)</sup>:

$$AE = \pi (rp)^2$$

donde:

AE: área de extensibilidad

$\pi$ : constante matemática ( $\pi = 3.1415$ )

rp: radio promedio de las mediciones (cm<sup>2</sup>).

### Determinación del grado de aceptación sensorial

Se realizó un estudio de aceptación sensorial, a aquellas formulaciones que obtuvieron parámetros de calidad adecuados para el uso en la mucosa bucal, utilizando un comité de expertos constituido por 10 estomatólogos y 9 farmacéuticos con conocimientos en medicina natural y tradicional. Las pruebas se llevaron a cabo, en una sala separada del área de elaboración de las muestras, sin ruido, con una temperatura entre 18 y 20°C, con buena iluminación y libre de olores extraños. Las muestras se evaluaron individualmente, por lo que los expertos, luego de degustar una muestra, se enjuagaron la boca y esperaron un minuto para evaluar la otra muestra. Se tuvieron en cuenta los atributos sabor, olor, textura y adhesión, utilizando para ello las pruebas de comparación de pares y de preferencia pareada<sup>(19)</sup>.

### Procesamiento de la información

Los resultados de los controles de calidad fueron procesados a partir de la prueba de Rangos Múltiples de Scheffé y

para el análisis sensorial se realizó una prueba de independencia Chi-Cuadrado, ambas para un nivel de confianza del 95%, empleando para ello el software estadístico Statgraphics Centurion.

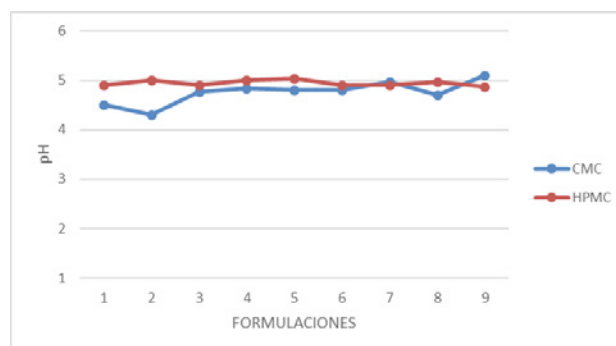
### RESULTADOS

Se elaboraron un total de 18 formulaciones. Las mismas fueron resultado de la combinación de diferentes concentraciones de carboximetilcelulosa (CMC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y glicerina.

Las características organolépticas de las formulaciones con CMC mostraron en su totalidad sabor amargo y olor típico correspondiente al principio activo empleado, así como una coloración beige, opaca, sin brillo, con grumos y arenosidad.

Por su parte las formulaciones con HPMC, evidenciaron igualmente un olor típico a la materia prima empleada, un color ámbar homogéneo y con brillo que va de tenue casi transparente a oscuro, reportando en todas las formulaciones la ausencia de grumos y arenosidad.

Los resultados de pH obtenidos (**Figura 1**) muestran valores por debajo de 5.5 para ambas formulaciones. Comprobándose mediante el análisis estadísticos (**Tabla 1**), que no existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellas formulaciones que comparten una misma letra.

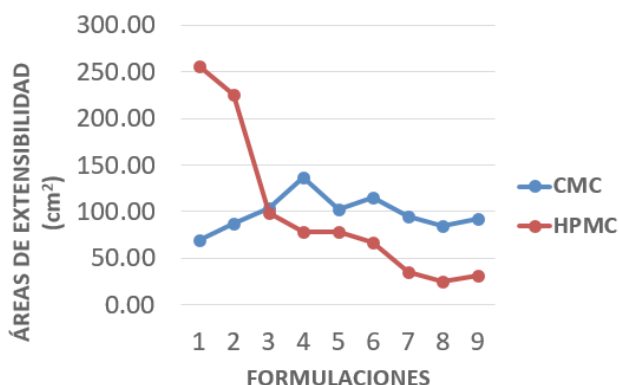


**Figura 1:** Valores de pH de 9 formulaciones con CMC y glicerina (línea azul) y 9 formulaciones con HPMC y glicerina (línea marrón) de jalea de *Calendula officinalis* L. al 1%.

**Tabla 1:** Análisis estadístico del pH de jalea de *Calendula officinalis* L. al 1%.

Agentes Gelificantes	Formulaciones								
CMC	1 <sup>ab</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>ab</sup>	4 <sup>ab</sup>	5 <sup>ab</sup>	6 <sup>ab</sup>	7 <sup>ab</sup>	8 <sup>ab</sup>	9 <sup>b</sup>
HPMC	1 <sup>a</sup>	2 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup>	4 <sup>a</sup>	5 <sup>a</sup>	6 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>

Como puede apreciarse, la evaluación de la consistencia mostró mejores resultados en las formulaciones constituidas por HPMC (**Figura 2**).



**Figura 2:** Áreas de extensibilidad (cm<sup>2</sup>) de 9 formulaciones con CMC y glicerina (línea azul) y 9 formulaciones con HPMC y glicerina (línea marrón) de las jalea de *Calendula officinalis* L. al 1%.

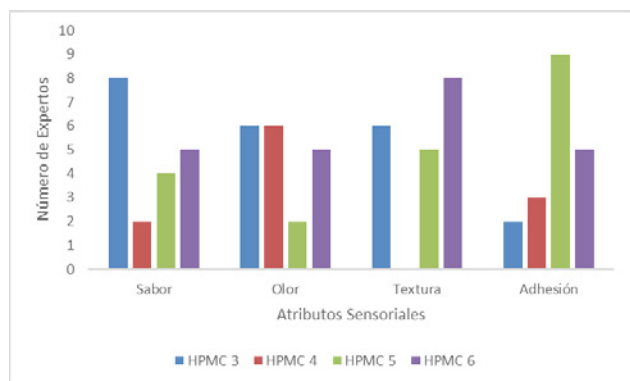
Las áreas de extensibilidad (cm<sup>2</sup>) calculadas para ambas formulaciones, mostraron que las formulaciones con CMC, presentaron valores mayores de 100 cm<sup>2</sup>, clasificándose como muy extensibles. Por el contrario las jaleas con HPMC mostraron una mayor consistencia.

La **Tabla 2** recoge los resultados del análisis estadístico de la consistencia de las jaleas, comprobándose que no existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellas formulaciones que comparten una misma letra.

**Tabla 2:** Análisis estadístico de la extensibilidad de jalea de *Calendula officinalis* L. al 1%.

Agentes Gelificantes	Formulaciones								
CMC	1 <sup>a</sup>	2 <sup>bc</sup>	3 <sup>de</sup>	4 <sup>f</sup>	5 <sup>cde</sup>	6 <sup>e</sup>	7 <sup>bcd</sup>	8 <sup>ab</sup>	9 <sup>bcd</sup>
HPMC	1 <sup>e</sup>	2 <sup>d</sup>	3 <sup>c</sup>	4 <sup>b</sup>	5 <sup>b</sup>	6 <sup>b</sup>	7 <sup>a</sup>	8 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>

En la **Figura 3** se pueden observar los resultados obtenidos en la prueba de comparación de pares, lo que permitió corroborar que las formulaciones con HPMC presentaron una mayor aceptabilidad sensorial.



**Figura 3:** Prueba de comparación de pares de las formulaciones 3 (barra azul), 4 (barra marrón), 5 (barra verde) y 6 (barra morada) con HPMC y glicerina de jalea de *Calendula officinalis* L. al 1% con mejores parámetros de calidad.

## DISCUSIÓN

Tomando en consideración las características del principio activo utilizado (extracto blando de *Calendula officinalis* L.) y de la mucosa en la que se aplicará la jalea, la cual puede ser desplazada del sitio o zona de aplicación dada la miscibilidad con las secreciones de la mucosa, se propone su utilización a una concentración del 1%.

La combinación del agente gelificante y el vehículo acuoso conformaran el sistema disperso de tipo hidrogel que a su vez serán los excipientes que constituyen la base o soporte del preparado.

### Características organolépticas

Las características organolépticas de las formulaciones con CMC fueron valoradas de forma negativa tomándose la decisión de no utilizarlas al no cumplir con los requisitos de calidad. No siendo así con las formaciones con HPMC que mostraron resultados óptimos para este tipo de forma farmacéutica.

No es posible comparar las propiedades organolépticas de esta formulación, puesto que no existe una norma, de ahí que sean considerados como punto de partida para estudios posteriores, y se tomen como valores preliminares.

### pH

El control de pH en las jaleas es un índice fijo y muy importante debido a que estos preparados contienen siempre una cantidad importante de agua u otro líquido de polaridad suficiente que permite determinar fácilmente el mismo, el cual en ciertos casos es necesario ajustar convenientemente por su aplicación en la mucosa<sup>(20)</sup>.

En el caso de la cavidad bucal el pH óptimo oscila, en condiciones normales, entre 6.7 y 7.5, y entre 5.0 y 7.0 cuando existe estimulación de las secreciones salivales. Al ser detectadas disminuciones de pH por debajo de 5.5, se activa el mecanismo amortiguador específico de la saliva; a través de sustancias segregadas como bicarbonato, fosfato y algunas proteínas, que intervienen para restablecer el equilibrio perdido, siendo posible el uso de medicamentos con este rango de pH<sup>(21)</sup>.

Los resultados de pH obtenidos muestran valores por debajo de 5.5 para ambas formulaciones, coincidiendo con el pH de la materia prima empleada para la elaboración de las jaleas que va de 4.5 a 5.5, en todos los casos este valor de pH ligeramente ácido es debido a la presencia de saponinas triterpénicas, flavonoides, ácidos fenólicos, taninos y otros que por sus características estructurales aportan acidez a la formulación.

El análisis estadístico permitió observar que en las formulaciones con CMC, el pH va de 4.3 a 5.1, con una marcada diferencia significativa entre las medias de las muestras 2 y 9, según el porcentaje de Scheffé (**Tabla 1**). No es así en las muestras con HPMC, donde el pH se encontró entre 4.87 y 5.03, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre cualquier par de medias, con un nivel de confianza del 95.0%.

### Consistencia

Todo semisólido debe siempre presentar una consistencia untuosa que permita su aplicación y extensión sobre la zona dañada, esta consistencia debe ser de grado variable y depende de las características del tipo de semisólido.

Una jalea no debe ser ni poco extensible (muy viscoso), ni demasiado extensible (muy fluido) ya que sería muy desagradable a la hora de su aplicación e incómodo para el paciente, por lo que se requiere que esté en un término medio y que con el tiempo se mantenga estable. Las jaleas con una extensibilidad mayor de 100 cm<sup>2</sup>, no son recomendables pues a mayor extensibilidad, menor consistencia y por tanto menor adhesión a la mucosa bucal, por el contrario, con una mayor consistencia aumenta la facilidad de aplicación del producto.

Las formulaciones CMC 1, 2, 7, 8, 9 y HPMC 3, 4, 5, 6 muestran valores óptimos de extensibilidad según lo reportado en la bibliografía<sup>(15),(18),(20)</sup>.

El análisis estadístico (**Tabla 2**) permitió determinar cuáles medias eran significativamente diferentes con un nivel de confianza del 95.0%, demostrándose que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones con HPMC 4, 5, 6 y 7, 8, 9.

De forma integral se puede decir que las formulaciones con HPMC presentan mejores características organolépticas y un pH aceptable para su aplicación sobre la mucosa bucal, y dentro de estas 3, 4, 5 y 6 mostraron un área de extensibilidad óptimo, lo que permitió que fueran seleccionadas para ser expuestas a análisis sensorial por parte de un comité de expertos.

### Evaluación sensorial

En cuanto al sabor, la mayor preferencia fue para la formulación HPMC 3, el cual estuvo asociado con las mayores concentraciones del agente humectante, que en este caso es glicerina, el cual presenta características como edulcorante calórico, con un aporte calórico menor que el que aporta la sacarosa, siendo muy utilizado como edulcorante<sup>(15),(20)</sup>.

Para el olor, los expertos coincidieron al evaluar las formulaciones HPMC 3 y 4, selección que atribuimos mayo-

oritariamente a la percepción de los panelistas, ya que es el propio agente medicinal el que actúa como aromatizante y la concentración en las jaleas es igual al 1%.

En el caso particular de la textura, fueron preferidas las formulaciones HPMC 3 y 6 asociado con un adecuado proceso de humectación, presentando mejor textura aquella muestra que contiene HPMC y glicerina, en las proporciones de 3 y 15% respectivamente<sup>18</sup>.

La selección de la adhesión, estuvo encaminada a seleccionar aquella formulación que permaneciera por un mayor periodo de tiempo en la mucosa bucal, sin llegar a ocasionar molestia, siendo HPMC 5 y 6, las que mejor propiedades adherentes presentaron, hechos que concuerdan con las características que deben presentar las formulaciones de semisólidos acuosos<sup>22</sup>.

Para las pruebas afectivas, las más seleccionadas en primer lugar por los expertos fueron las formulaciones HPMC 3 y 6, para cualquiera de los atributos evaluados.

Los resultados mostraron con un 84.21% de preferencia la formulación HPMC 6, quedando explícito por el 100% de los expertos que presenta mejores características organolépticas, y una consistencia adecuada, lo que favorece una buena adhesión a la mucosa bucal, garantizando una mayor permanencia del medicamento en el lugar de acción.

### CONCLUSIONES

Se establecieron preliminarmente los parámetros de calidad de la jalea *Calendula officinalis* L. al 1%, siendo seleccionada la formulación codificada como HPMC 6 por presentar olor característico al extracto blando, color ámbar tenue, homogéneo y con brillo, sabor agradable, no presentar grumos ni arenosidad, área de extensibilidad de 66.96±0.91cm<sup>2</sup>, pH de 4.9 y mayor aceptabilidad sensorial.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El Desafío de las Enfermedades Bucodentales – Una llamada a la acción global. Atlas de Salud Bucodental. 2ª ed. Ginebra: Federación Dental Internacional (FDI); 2015. 121p.
2. Carranza FA, Sznajder NG. Compendio de Periodoncia. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1996.
3. Domínguez RP, Lancha MP. Tratamiento de la Estomatitis subprótesis en atletas y ex atletas con propomiel y nistatina. Rev Cub Med Dep & Cul Fís. 2011;6(3).
4. Fiallo VRF, Hernández CML, Reyes M, Jorrín GM, Borrego JCA, Ferradá CAR. Comparación entre 2 cultivares de *Calendula officinalis* L. Rev Cubana Plant Med. 2000;5(1):14-16.
5. Roig J. Plantas medicinales, aromáticas o venenosas de Cuba. 1ª ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1974. 949 p.

6. Arora D, Rani A, Sharma A. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. *Pharmacognosy Reviews*. 2013;7(14):179-187. doi:10.4103/0973-7847.120520
7. Mercado LF, Herrera AH, Caballero AD. Enjuagues de *Calendula officinalis* como alternativa de los antisépticos orales. *Revista Cubana de Estomatología*. 2013;50(4):436-442.
8. Kaur J, Sidhu S, Khan MU. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity of *Calendula officinalis* and *Mimosa pudica*. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2016;5(2):1388-1397.
9. Efstratiou E, Hussain AI, Nigam PS, et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2012;18(3):173-176. doi:10.1016/j.ctcp.2012.02.003
10. Shikov A, Pozharitskaya O, Makarov VG, et al. Medicinal Plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014;154(3):481-536. doi:10.1016/j.jep.2014.04.007
11. Ruiz EF, Peláez MC, Lapiedra RC, Gómez GE, López LM. Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. *Med Oral*. 2004;9:14-23.
12. Salañer AL, Burguesa AC. Efecto de los colutorios con contenido alcohólico: revisión de la literatura. *RCOE*. 2005;10(4):407-412.
13. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba (MINSAP). Guía Metodológica para la investigación de Plantas Medicinales. La Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1997.
14. Sosa-Rosales MC, Garrigó MI, Sardiña S, et al. Guías prácticas de Estomatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2003. 564p.
15. Ugarte R. Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos semisólidos. La Habana: Editorial Científico-técnica; 1975. 208 p.
16. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba (MINSAP). Regulación No. 16-2012. Directrices sobre buenas prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. La Habana; 2012.
17. NC 90-13-13. Aseguramiento metrológico. Medidores de pH. Reglas generales para efectuar mediciones de pH. La Habana; 2008.
18. Pérez T, Rodríguez Y, Morales I, Soler DM. Comportamiento reológico y extensibilidad de una formulación semisólida a partir del extracto acuoso de *Rhizophora mangle* L. *Tecnol. Ciencia Ed. (IMIQ)*. 2011;26(2):75-79.
19. Hernández E. Evaluación sensorial: curso tecnología de cereales y oleaginosas Guía didáctica. Facultad de ciencias básicas e ingeniería. BOGOTA, D.C; 2005. 128 p.
20. Jato JV. Tecnología Farmacéutica. Formas Farmacéuticas. Madrid, Editorial Síntesis España.1997. 591 p.
21. Llena Puy C. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E449-E455.
22. Watts BM, limaki GLY, Jeffery LE, Elías LG. Métodos sensoriales básicos para la evaluación de alimentos. Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo, Ottawa, Canadá: 1992. 170 p.