



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“DESARROLLO Y MARCO REGULATORIO MEXICANO DE UNA PASTA DENTAL
CON ENZIMAS PARA REDUCIR LA CARIES Y EL SARRO.”**

Trabajo Escrito vía cursos de educación continua

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

MARLISET VERGARA ALMARAZ



México, D.F. a 25 de Junio de 2012.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Maestra en Ciencia Olga del Carmen Velázquez Madrazo.

VOCAL: Maestra en Ciencia Lucía Cornejo Barrera.

SECRETARIO: Dra. Maricarmen Quirasco Baruch.

1er. SUPLENTE: Q.F.B. Rodolfo Fonseca Larios.

2° SUPLENTE: I. Q. Jorge Rafael Martínez Peniche.

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**FACULTAD DE QUÍMICA, CIUDAD UNIVERSITARIA,
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

ASESOR DEL TEMA:

Dra. Maricarmen Quirasco Baruch

SUSTENTANTE:

Marliset Vergara Almaraz

AGRADECIMIENTOS

Quiero darle las gracias a Dios por dejarme terminar este ciclo en mi vida y compartirlo con todas las personas que estimo.

A mis padres, a quienes les debo todo lo que soy, quiero darles las gracias por su amor, apoyo, comprensión y guía a lo largo de mi carrera profesional y mi vida personal.

A mi papá por ser mi ejemplo a seguir de éxito.

A mi mamá por ser mi ejemplo a seguir de mujer.

Los amo.

Dedico este trabajo a mis papas, hermanos, familia, Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, amigos, en especial a mí siempre amiga en la tierra y ángel en el cielo Nohemí Jamit Sentíes, profesores y todas las personas que me acompañaron en el camino.

De corazón, GRACIAS.

ÍNDICE

	Página
Introducción	4
Objetivo	7
Marco Teórico	9
Metodología	13
Tecnologías de la Pasta Dental	15
Conclusiones	67
Referencias	68

INTRODUCCIÓN

Parte fundamental del éxito alcanzado en el desarrollo de un producto, es la incursión de éste en el mercado comercial. Para ello es necesario cumplir con las Regulaciones de carácter obligatorio establecidas en el país al cual va dirigido, ya que de no acatarse a ellas será nula la posibilidad de comercializar, fabricar o distribuir el producto y sólo quedará en una investigación puramente científica.

La incursión de un nuevo producto al mercado mexicano está compuesta de dos puntos importantes a considerar:

1. Desarrollo y soporte científico de la investigación.
2. Cumplimiento de las normatividades y regulaciones mexicanas que apliquen para el nuevo producto, las cuales están relacionadas con los ingredientes contenidos en su formulación, información comercial del empaque, la clasificación sanitaria del producto de acuerdo a especificadores establecidas por la Secretaría de Salud, y la publicidad dirigida al consumidor mexicano.

En la presente investigación bibliográfica se realiza un análisis detallado de todos los procesos regulatorios mexicanos a cumplir obligatoriamente, para iniciar la comercialización, distribución y fabricación de una pasta dental cuya formulación se basa en la adición de enzimas como ingredientes activos.

Las pastas dentales que comúnmente encontramos en el mercado realizan la limpieza por medio de la fricción, arrastrando y eliminando la placa bacteriana que se encuentra sobre el diente, así como removiendo los restos de comida en los dientes.

La pasta dental desarrollada en esta investigación propone como desarrollo tecnológico la adición de enzimas como ingredientes activos. Las enzimas adicionadas tienen la finalidad de ayudar al consumidor a combatir y eliminar la caries, sarro, mal aliento y gingivitis.

En el mercado mexicano, no existe ninguna formulación de pasta dental que posea esta tecnología⁸. Existen patentes registradas mas no pastas dentales que estén a la venta del consumidor mexicano. Por tal razón, el marco regulatorio para este tipo de productos no está estudiado en México.

En fechas recientes el marco Regulatorio para las pastas dentales ha cambiado en México. Anteriormente eran consideradas como Insumos de la Salud y por tanto requerían de un Registro Sanitario otorgado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), organismo con atribuciones autorizadas por la Secretaría de Salud para regular y controlar el fomento sanitario, para realizar cualquier operación relacionada a la fabricación, comercialización, importación, entre otras⁹.

El Registro Sanitario, en términos de la Ley General de Salud⁴⁰, es una autorización sanitaria otorgada por la Cofepris para los Insumos de la Salud⁴¹. Los dispositivos médicos también denominados insumos para la salud⁹, pueden abarcar desde un guante de látex para Cirujano (material de curación), equipo para Ultrasonido (Equipo Médico) hasta un implante (ayuda funcional); se utilizan para prevenir, diagnosticar ó sustituir el funcionamiento de alguna parte del cuerpo.

Con el fin de dar perspectiva acerca de la situación actual del marco regulatorio mexicano en el que las pastas dentales fueron desclasificadas del rubro de Insumos de la Salud , 31 de diciembre del 2011, a continuación se menciona lo establecido por la Cofepris en relación a su nueva clasificación sanitaria³² para este tipo de productos:

“Productos que por su naturaleza, características propias y uso no deben ser considerados Insumos para la Salud por no encontrarse dentro de las categorías de las señaladas en las disposiciones aplicables y por ende no deben estar sujetos a la autorización sanitaria correspondiente, en su modalidad de registro sanitario y permiso previo de importación.”

Por lo tanto es importante analizar las implicaciones y adecuaciones regulatorias que otorga este cambio en la ordenación del producto, cómo le afecta para la comercialización, importación y fabricación, de acuerdo con las características propias del producto; las cuales son definidas en la propuesta de desarrollo científico.

OBJETIVO

En el presente trabajo lo objetivos son:

1. Proponer una nueva formulación de pasta dental con las enzimas mutanasa *Trichoderma harzianum* y dextranasa *Paecilomyces lilacinu*, como ingredientes activos.
2. Proponer la clasificación sanitaria para la pasta dental.
3. Con base a la clasificación sanitaria, determinar los requisitos regulatorios para su futura comercialización.

MARCO TEÓRICO

En la actualidad la incidencia de enfermedades bucales, en todos los rangos de edad del ser humano, ha ido en aumento debido a que los buenos hábitos alimenticios y de salud bucal no se encuentran lo suficientemente implementados en la vida diaria de la población.

La primera referencia conocida de una pasta dental¹³ se encuentra en un manuscrito de Egipto, se trata de una mezcla formada por pezuña de buey, ceniza, cáscaras de huevo, mirra, piedra pómez y agua para limpiar sus dientes. Sin embargo, las cremas dentales no fueron de uso general hasta el siglo IX, que el músico y diseñador de moda persa Ziryab popularizó su creación de pasta dental en toda España islámica.

En épocas recientes¹⁰, donde los desarrollos tecnológicos de los productos de uso diario están en constante perfeccionamiento, la definición de las pastas dentales se ha determinado de la siguiente forma: Suspensiones homogéneas de sólidos en agua, que dan lugar a un producto de aspecto cremoso de consistencia semisólida, fácil de usar con un cepillo.

Además de su acción limpiadora¹⁷, las pastas dentífricas pueden tener una actividad específica de prevención o de ayuda en el tratamiento de patologías bucales, estos beneficios son otorgados por el ingrediente activo, solo o en sinergia, así como por su concentración en la fórmula cualicuantitativa. Es así, como se encuentran las siguientes pastas dentífricas en el mercado:

- Anticaries.
- Antiplaca.
- Desensibilizantes.
- Gingivales.

En la actualidad, aparte de la ayuda terapéutica que otorgan las pastas dentales se busca desarrollar una tecnología que proporcione beneficios cosméticos al

consumidor, los cuales se pueden lograr adicionando diferentes aditivos que proporcionan blancura a los dientes, limpieza bucal y aliento fresco.

Para que una suspensión pueda llamarse pasta dental debe contener los aditivos e ingredientes, en las concentraciones que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Concentraciones de los ingredientes y aditivos que hay en una pasta dental²⁴.

ADITIVOS E INGREDIENTES	%
Material abrasivo	40.0 %
Humectante	5.0 al 30.0%
Espesante ó aglutinante	0.1 al 10.0%
Estabilizante	2.0 al 10.0%
Edulcorantes	0.1 al 5.0%
Ingrediente Activo	1.0 al 5.0 %
Pigmento	0.1 al 3.0% %
Solvente	c.b.p 100.0%

La diferencia de aditivos e ingredientes que existe entre una formulación y otra determina los beneficios otorgados por la pasta dental. Esta diferencia es de suma importancia ya que establece el mercado competitivo de las pastas dentales. Al existir una mayor gama de productos a utilizar para el cuidado bucal, el consumidor puede escoger, dentro de un mercado competitivo, aquellos que proporcionen los beneficios buscados.

El mercado mexicano carece de pastas dentales anti caries o anti placa que contengan enzimas como ingredientes activos, por tanto, la propuesta de pasta dental a continuación estudiada podría innovar en el mercado de productos para la higiene bucal.

Después de presentar la propuesta de fórmula cualicuantitativa del producto, el presente estudio se complementa con el análisis del marco regulatorio en México

para las pastas dentales. Se iniciará explicando, en términos regulatorios, cómo se clasifica una pasta dental de acuerdo a sus ingredientes activos, con base en qué se definen sus clasificaciones; para continuar con una detallada presentación de los documentos técnicos obligatorios a presentar ante la autoridad, para su comercialización, fabricación y distribución.

Con el fin de tener una mayor perspectiva de los términos que serán empleados dentro de la presente investigación, a continuación se exhiben algunas definiciones que serán tratadas:

1. Definición de Producto Cosmético con base en el Artículo 269 de la Ley General de la Salud³⁷: “Son las sustancias o formulaciones destinadas a ser puestas en contacto con las partes superficiales del cuerpo humano, ejemplo los dientes y mucosas dentales; con el fin exclusivo o principal de limpiarlos, perfumarlos, ayudar a modificar su aspecto, protegerlos, mantenerlos en buen estado o corregir los olores corporales o atenuar o prevenir deficiencias o alteraciones en el funcionamiento de la piel sana”.
2. Definición de Dispositivo Médico con base en la NOM-137-SSA1-2008³⁰: “Sustancia, mezcla de sustancias, material, aparato o instrumento incluyendo el programa de informática necesario para su apropiado uso o aplicación, empleado sólo o en combinación en el diagnóstico, monitoreo o prevención de enfermedades en humanos, o auxiliares en el tratamiento de las mismas y de la discapacidad, así como los empleados en el reemplazo, corrección, restauración o modificación de la anatomía o procesos fisiológicos humanos. Subclasificación de la Clasificación de Insumos para la Salud”.
3. Definición de Producto Higiénico con base en el Artículo 262, de la Ley General de la Salud³⁸: “Los materiales y sustancias que se apliquen en la superficie de la piel cavidades corporales y que tengan acción farmacológica o preventiva”.
4. Definición de Insumo de la Salud Clase I con base en el Suplemento de Dispositivos Médicos, Farmacopea de los Estados Unidos de México:

“Aquellos insumos conocidos en la práctica médica y que su seguridad y eficacia están comprobadas y, generalmente, no se introducen al organismo”.

Los Dispositivos Médicos requieren contar con Registro Sanitario para ser fabricados, distribuidos, comercializados o usados en nuestro país; este registro es la autorización que el Gobierno Federal otorga una vez que el solicitante ha demostrado mediante evidencias documentadas que el producto es seguro, eficaz y de calidad para el uso del consumidor. La autoridad encargada de la emisión del Registro Sanitario es Cofepris, en representación de la Secretaría de Salud.

El pasado 31 de diciembre del 2011 se publicó en el Diario Oficial de la Federación el “ACUERDO”³² en donde se establece que las pastas dentales son productos que por su naturaleza dejan de ser considerados Insumos de la Salud. Por lo tanto la clasificación, anterior a la fecha mencionada, para las Pastas Dentales (Insumos de la Salud, Dispositivos Médicos, Producto Higiénico, Clase I) se modifica con el nuevo Acuerdo, quedando excluidas de las regulaciones mexicanas como Insumo de la Salud.

Debido a la situación antes descrita, es necesario realizar un análisis del marco regulatorio para proponer la clasificación sanitaria que aplique para el producto en cuestión.

METODOLOGÍA

1. Desarrollo tecnológico de la pasta dental
 - 1.1. Investigar teóricamente la formación de caries, placa dental y sarro en los dientes.
 - 1.2. Desarrollar la formulación cualicuantitativa.
 - 1.3. Analizar de uso y concentraciones permitidas de los aditivos e ingredientes presentes en la formulación.
 - 1.4. Describir los aditivos empleados en la formulación así como sus funcionalidades.

2. Clasificación sanitaria de la pasta dental
 - 2.1. Realizar análisis del marco regulatorio mexicano.
 - 2.2. Determinar clasificación sanitaria.
 - 2.3. En base a la clasificación sanitaria, determinar permisos ó autorizaciones sanitarias que requieren ser solicitadas ante la Autoridad con el fin de iniciar operaciones.

3. Beneficios del uso de la pasta dental que serán transmitidos en la comunicación dirigida al consumidor.
 - 3.1. Establecer los beneficios que serán transmitidos en la comunicación promocional al consumidor.
 - 3.2. Verificar que el desarrollo tecnológico tenga el soporte necesario para comunicar al consumidor los beneficios relacionados con el uso del producto.

4. Cumplimiento de las Normatividades y Regulaciones mexicanas en la pasta dental.
 - 4.1. Establecer requerimientos normativos en los textos de empaque.

4.2. Establecer requerimientos regulatorios en los materiales publicitarios que transmitan los beneficios que otorga PastiDent al consumidor.

TECNOLOGÍAS DE LA PASTA DENTAL

1. DESARROLLO TECNOLÓGICO DE LA PASTA DENTAL.

1.1. Investigación teórica de la formación de caries, placa dental y sarro en los dientes.

1.1.1. SALIVA

La saliva es una solución sobresaturada en calcio y fosfato, contiene flúor, proteínas, enzimas, agentes buffer, inmunoglobulinas y glicoproteínas, las últimas de gran importancia en la prevención de la formación de caries.

A pesar de que el flúor está presente en bajas concentraciones en la saliva, desempeña un papel importante en la remineralización de la hidroxiapatita²³: ayuda a evitar su deformación. La hidroxiapatita es el compuesto del esmalte dental que otorga la dureza necesaria para evitar la formación de caries debida a los ácidos orgánicos formados por las bacterias. Esá formada de iones OH^- , PO_4^{3-} , Ca^{2+} , entre otros. El siguiente esquema muestra la reacción de remineralización de la hidroxiapatita²³:



La saliva es esencial en el balance ácido-base de la placa. Las bacterias²³ acidogénicas de la placa dental metabolizan rápidamente los hidratos de carbono, obteniendo ácido láctico como producto final. El pH decrece rápidamente en los primeros minutos de la ingestión de hidratos de carbono, para posteriormente incrementarse gradualmente; en 30 minutos debe retornar a sus niveles normales. El incremento gradual de pH, después de la ingestión de hidratos de carbono, es gracias al sistema buffer de la saliva el cual está constituido por bicarbonato, fosfatos y proteínas.

El pH salival es directamente proporcional a las concentraciones de bicarbonato, una concentración alta de bicarbonato da como resultado un pH alto. Niveles muy bajos del flujo salival hacen que el pH disminuya por debajo de 5-3, sin embargo, aumenta a 7-8 si se acrecienta gradualmente el flujo salival.

Existen macromoléculas salivales que evitan la formación de placa y caries dental, un ejemplo de éstas son las proteínas salivales ricas en prolina. Se ha demostrado que éstas interaccionan con la superficie del diente formando una capa protectora de proteínas denominada película adquirida, se deposita sobre el mismo diente, la cual está involucrada en procesos importantes como la protección de la superficie dentaria, remineralización y colonización bacteriana, entre otras.

En la saliva además de proteínas, se han aislado β -defensinas, péptidos con actividad antimicrobiana (PAMs), formados por 36-42 aminoácidos y 6 cisteínas que estabilizan a la molécula con 3 puentes disulfuro⁷. El mecanismo de acción de las β -defensinas está determinado por poseer carga neta positiva, es decir son catiónicas, lo que permite su interacción con los fosfolípidos aniónicos de la membrana bacteriana o de otros patógenos, de esta forma se introducen al citoplasma bacteriano y producen muerte a la célula. Se considera que además de la defensa de la superficie de la cavidad bucal, pudieran inhibir la formación de la placa dental bacteriana y, por lo tanto, el desarrollo de la caries dental.

1.1.2. PLACA DENTAL

La placa dental es una matriz formada de bacterias, células epiteliales, leucocitos, macrófagos y otro exudado oral, que se encuentra en la superficie dental.

La formación de la placa involucra la interacción entre las bacterias colonizadoras primarias y la biopelícula adquirida del esmalte²⁶. Los colonizadores secundarios se unen a las bacterias inicialmente adheridas a través de interacciones moleculares específicas. A medida que la biopelícula se forma, se van desarrollando gradualmente factores biológicos importantes, permitiendo la coexistencia de especies.

Las bacterias contenidas en la placa dental, colonizadoras primarias y secundarias, producen polisacáridos altamente ramificados que junto a los microorganismos de la cavidad oral forman una matriz adhesiva para la continua proliferación de placa²⁶.

De acuerdo con la "hipótesis de la placa ecológica"²⁷ la aparición de la placa dental es el resultado de los cambios ocurridos en el equilibrio de la microbiota de la biopelícula dental (placa dental). Ya que ésta se encuentran en interacción con los diferentes tipos de microorganismos formando un ecosistema cuyo balance puede alterarse por condiciones ambientales, tales como: el consumo de alimentos con sacarosa, la disminución del pH, alteraciones en el flujo y calidad de la saliva, entre otros. Esto puede promover el incremento de bacterias cariogénicas y por ende el inicio de la caries dental.

1.1.2.1. POLISACÁRIDOS EXTRACELULARES QUE FORMAN LA PLACA

Uno de los principales factores de la formación de la placa dental, es la presencia de microorganismos cariogénicos colonizadores en la biopelícula: *Streptococcus mutans* o *Streptococcus sanguis*. Estos microorganismos sintetizan los polisacáridos orales responsables de la adherencia microbiana de la placa dental al diente. La síntesis de los polímeros se debe a la presencia de sacarosa en la dieta.

Los polisacáridos extracelulares sintetizados por las bacterias son: glucanos (polímeros de glucosa con diferentes enlaces tipo alfa), y fructanos (los constituidos por unidades de fructosa con enlaces tipo beta).

Los fructanos son sintetizados por la enzima fructosiltransferasa (FTF) (EC2.4.1.10) generada por *Streptococcus mutans*. Sin embargo los polisacáridos más abundantes en la placa dental son los glucanos. Por esta razón, a continuación se presenta a detalle los tipos de glucanos, su síntesis e importancia.

1.1.2.1.1. Glucanos

Son moléculas sintetizadas por la enzima glucosiltransferasa (GTF) (EC 2.4.1.) generada por diferentes microorganismos cariogénicos.

Los glucanos se clasifican principalmente en dos tipos de polímeros¹⁵:

1. Dextranos.- son polímeros globulares hidrosolubles de alto peso molecular. Tienen grandes cantidades de enlaces glucosídicos $\alpha(1-6)$. Son sintetizados por microorganismos cariogénicos que poseen la enzima GTF-S (dextran sacarasa). El microorganismo característico productor de dextranos es *Streptococcus mutans*.

Algunas bacterias que no contribuyen a la agregación inducida de la placa dental por los dextranos son: *S. sanguis*, *S. mittior*, *S. salivarius* y especies de *Lactobacillus*.

2. Mutanos.- son polisacáridos extracelulares insolubles en agua. Sintetizados por la enzima GTF-I (mutan sacarasa). Están constituidos por 67 % de enlaces tipo $\alpha(1-3)$, y el restante 33 % por enlaces tipo $\alpha(1-6)$. Este último 33% puede tener residuos lineales que se extienden desde los puntos de ramificación $\alpha(1-6)$.

De los residuos, 14 % son puntos de ramificación que aparecen en promedio cada 10 unidades de glucosa. La relación de residuos lineales $\alpha(1-3)$ en el esqueleto: residuos $\alpha(1-6)$ en la cadena lateral es de 5:2. El predominio de uniones $\alpha(1-3)$ y el alto grado de ramificación, le confiere aspecto fibrilar y lo hace insoluble en agua.

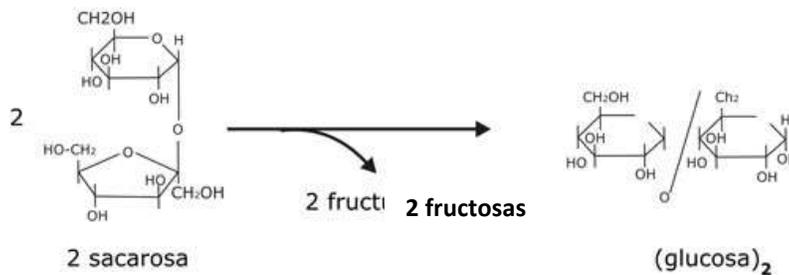
La actividad de adherencia de los mutanos está relacionada con la adhesión de hidroxiapatita y las proteínas aceptoras que se encuentran en la superficie celular de dicha bacteria cariogénica.

Los glucanos tienen fundamentalmente dos funciones: mediar la adherencia bacteriana y servir como fuente nutricional para la microbiota de la placa dental.

Más adelante se presentará el mecanismo de la adherencia microbiana como una hipótesis para la producción de caries.

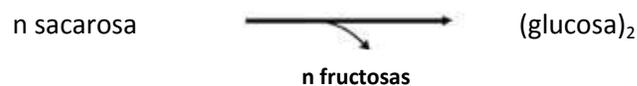
1.1.2.2. REACCIÓN QUE CATALIZAN LAS GLUCOSILTRANSFERASAS BACTERIANAS

Las GTFs¹² son enzimas presentes en los microorganismos cariogénicos que transfieren el residuo de glucosa proveniente de la sacarosa a un receptor, el receptor en el caso de la síntesis de glucanos (mutanos y dextranos) es una cadena creciente de glucosas unidas con un enlace tipo $\alpha(1-6)$ ó $\alpha(1-3)$, con la liberación simultánea de la fructosa, como se muestra en la siguiente esquema¹².



A partir de la sacarosa la enzima continúa transfiriendo residuos de glucosa al polímero y/o introduciendo las ramificaciones.

La reacción general de las GTFs se representa¹² como:



La actividad de algunas GTFs depende de la presencia de glucanos preexistentes, los cuales actúan como aceptores de los residuos de glucosa.

Existen microorganismos, tales como *S. mutans*, que pueden producir paralelamente diferentes tipos de enzimas GTFs, las cuales se diferencian por el tipo de polímero que sintetizan¹²:

1. Glucosiltransferasa-S, dicha enzima sintetiza los polímeros dextranos.
2. Glucosiltransferasa-I, enzima que sintetiza los polímeros mutanos.
3. Glucosiltransferasa-SI, enzima que sintetiza ambos polímeros

De esta forma, una especie bacteriana puede producir gran variedad de diferentes glucanos. Es importante considerar que la acción cooperativa de las 2 enzimas es esencial para la adhesión del microorganismo dependiente de sacarosa.

1.1.2.3. FORMACIÓN Y DESARROLLO DE LA PLACA

La tasa de crecimiento y la cantidad de placa dental formada, está influida por factores físicos: superficies dentales disparejas, lesiones cariosas, márgenes de restauración más ajustadas, irregularidades en la posición de los dientes y las deficiencias de higiene bucal que cada individuo tenga.

Para la formación de placa dental, se tienen dos consideraciones importantes¹:

- a) Colonización inicial. Ocurre durante las primeras 6 horas posteriores a la limpieza de los dientes. Incluye el depósito de las bacterias provenientes de la saliva o de las mucosas superficies bucales (linguales y adyacentes al diente): *Streptococcus oralis*, *Actinomyces naeslundii*, *Streptococcus mitis*. Este proceso es rápido y selectivo. En él hay adsorción de bacterias sobre la película adquirida.

Otros componentes que también influyen en la colonización de los microorganismos de los dientes o cavidades bucales, son las glucoproteínas de alto peso molecular mucina y las proteínas ricas en prolina, ya que con su precipitación los aislados de la placa dental inicial se aglutinan fuertemente en presencia de la saliva.

- b) Crecimiento bacteriano rápido. Tiene lugar entre las ocho horas y dos días después de la profilaxis, mejor conocida como limpieza dental. Los

microorganismos existentes y nuevos, tales como *Fusobacterium nucleatum* (productores de compuestos azufrados que producen el mal aliento), *Treponema denticola* y el *Corynebacterium matruchotti*, se adhieren firmemente a la película; se multiplican en forma de acumulaciones locales de varias capas de bacterias unidas entre sí por la adherencia bacteriana. La adherencia bacteriana en gran medida se debe a los glucanos extracelulares, ya que éstos han mostrado una cualidad que facilita la adherencia intercelular homóloga de *Streptococcus mutans* y todos los microorganismos antes mencionados.

1.1.2.3.1. Adherencia.

La formación y proliferación de la placa dental se puede deber a dos diferentes tipos de adherencia, la primera está inducida por poliglucanos (principalmente mutanos) y la segunda está inducida por microorganismo³.

1.1.2.3.2. Adherencia inducida por poliglucanos

Los grados de ramificación del mutano y el predominio de enlaces tipo $\alpha(1-3)$, ocasionan que este polisacárido presente alto grado de adhesividad. De esta forma, los glucanos adhesivos como el mutano, median la unión de las bacterias a la superficie del diente. Por lo tanto, promueven la adherencia, co-adherencia, permanencia y maduración de la placa dental.

Constituyen así, elementos críticos en el incremento de las proporciones del *S. mutans* en la placa y de su capacidad para producir caries dental.

Existen diferentes modelos de adherencia bacteriana, mediados por poliglucanos:

- a) Adherencia intracelular inducida por un glucano (sintetizado por la glucosiltransferasa sobre la célula) y el receptor glucano (sobre la pared celular de otro).

- b) Adherencia intracelular inducida por glucanos ya formados que se enlazan a los receptores del glucano, en diferentes células.
- c) Adherencia celular bacteriana a la película adquirida, mediada por glucanos sobre la superficie celular.

1.1.2.3.3. Adherencia inducida por microorganismos

La adherencia de los microorganismos se realiza por dos tipos de interacciones¹⁶:

- Adhesión bacteriana reversible. Involucra interacciones físico-químicas débiles de largo alcance entre la superficie y la película adquirida (fuerzas de Van der Waals o interacciones electrostáticas).

- Adhesión bacteriana irreversible. Involucra interacciones fuertes de corto alcance, mediadas por la unión entre las adhesinas de la superficie bacteriana (proteínas fibrilares denominadas antígeno I/II o PAc de *S. mutans*) y sus receptores glucósidos en las glicoproteínas de la película adquirida (interacciones proteína-proteína, proteína-glúcidos). Los pasos son los siguientes:

1. Co-adhesión. Unión de colonizadores secundarios a las células bacterianas ya adheridas.
2. Multiplicación y formación de la biopelícula. Incluye la síntesis de polisacáridos extracelulares (glucanos y dextranos).
3. Fase de Remodelación de la placa. Se inicia aproximadamente después de dos días y continúa indefinidamente, ya que la masa bacteriana no es una entidad estática. Al llegar a esta etapa el número total de microorganismos presentes es relativamente constante.
4. Maduración de la placa. Incluye la muerte o el desprendimiento de microorganismos que van a colonizar otros sitios, y el predominio de microorganismos anaerobios.

Existen otros tipos de bacterias que también pueden adherirse a la placa por polímeros sintetizados. Un ejemplo es *Streptococcus salavarius*, forma placas coronales y placas del surco gingival debido a la elaboración de un polifrufructano extracelular adherente.

Después de la explicación detallada de la formación y adherencia de la placa dental, es importante concluir señalando el daño causado por ésta en caso de no ser removida. Si la placa dental continúa acumulándose en la superficie del diente se convertirá en los depósitos sólidos (blancos y amarillentos) llamados placa calcificada, cálculos o sarro¹⁶.

1.1.3. CARIES DENTAL

La formación de placa dental y la presencia de bacterias en la cavidad bucal dan origen a la formación de caries. Lo cual produce inflamación de la encía, enfermedades periodontales, y posible pérdida dental¹⁶.

Existen muchas teorías relacionadas a la formación de caries. En el presente trabajo sólo se analizará la Teoría de Miller, la cual habla de la formación de ácido láctico proveniente de la glucólisis anaerobia de las bacterias adheridas a la placa dental. Adherencia explicada en el punto 1.1.2.3.3¹⁶.

1.1.3.1. FORMACIÓN DE LA CARIES. TEORÍA DE MILLER

La caries dental, es decir la destrucción de los tejidos duros del diente, se debe principalmente a la formación de ácido láctico, capaz de disolver la hidroxiapatita, compuesta por los minerales de los dientes.

La Teoría de Miller⁶, describe la formación de caries debida a la población mixta de bacterias fermentativas (homolácticas y heterolácticas), ejemplo *Streptococcus mutans* que se encuentran presentes en la placa dental. Ya que estas bacterias producen gran cantidad de protones (H⁺).

El esmalte está compuesto por sales de calcio tales como fluorapatita, hidroxiapatita, fluorhidroxiapatita, las cuales pueden disolverse por la acción del ácido láctico. La hidroxiapatita es la principal sal presente en el esmalte del diente, $[\text{Ca}]_{10}[\text{PO}_4]_6 [\text{OH}]_2$. Al disolver la hidroxiapatita, en las zonas debilitadas del esmalte, el pH desciende por debajo de 5.5, lo cual genera el efecto desmineralización y erosión dental.

La concentración final del ácido láctico depende de las algunas variables: la presión de oxígeno, el pH, concentración y tipo del sustrato.

1.2. DESARROLLO DE LA FORMULACIÓN

Con base a la investigación bibliográfica realizada, a continuación se presenta la propuesta de la fórmula para la pasta dental con enzimas como ingredientes activos. Las pastas dentales varían en su composición, lo cual depende del desarrollo de cada patente. Es importante que al desarrollar una pasta dental se consideren las propiedades químicas y físicas, así como las funcionalidades de cada ingrediente y/o aditivo que se incorpore a ella.

En la Tabla 2 se presenta la formulación propuesta para la pasta dental, donde las enzimas actúan como ingredientes activos.

Tabla 2. Propuesta de formulación para la pasta dental.

INGREDIENTES	FUNCIÓN	CANTIDAD (% de p/p)
Silica hidratada	Material abrasivo	40
Glicerina	Humectante	30
Agua	Dispersante	14.1
Bisulfito de sodio	Estabilizante	6.5
Iota carragenina	Espesante o aglutinantes	5
Sacarina sódica	Edulcorante	2
Ciclodextrinas	Encapsulador de enzimas	0.60
Mutanasa de <i>Trichoderma harzianum</i>	Ingrediente Activo: Enzimas	0.50
Dextranasa de <i>Paecilomyces lilacinus</i>	Ingrediente Activo: Enzimas	0.50
Fluoruro de estaño	Ingrediente Activo	0.40
Dióxido de titanio.	Pigmento	0.40

1.3. ANÁLISIS DE USO Y CONCENTRACIONES PERMITIDAS DE LOS ADITIVOS E INGREDIENTES PRESENTES EN LA FORMULACIÓN.

Dentro de las regulaciones de cada país, se tiene establecido un determinado empleo y concentración permitida para los ingredientes y/o aditivos utilizados en la industria alimenticia, farmacéutica y cosmética. Existen algunos casos, en donde, dependiendo el tipo de producto es la concentración y uso permitido del ingrediente y/o aditivo.

Para el caso de las pastas dentales, no existe una regulación en específico que límite o especifique los aditivos y/o ingredientes a emplear, es por eso que su uso y concentración se basan en los siguientes documentos regulatorios:

- a. ACUERDO por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza. Emitido por la Secretaría de Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 21 mayo del 2010.
- b. ACUERDO por el que se determinan las sustancias permitidas como aditivos y coadyuvantes en alimentos, bebidas y suplementos alimenticios. Publicado en el Diario Oficial de la Federación, 17 julio del 2010 (última actualización).
- c. ACUERDO por el que se da a conocer el Listado de Insumos para la Salud considerados como de bajo riesgo para efectos de obtención del Registro Sanitario, y de aquellos productos que por su naturaleza, características propias y uso, no se consideran como Insumos para la Salud y por ende no requieren Registro Sanitario. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 31 diciembre del 2011.

Con base en los documentos antes mencionados, en la Tabla 3 se analiza el uso y concentración permitida para los ingredientes y/o aditivos empleados en la fórmula propuesta de la pasta dental desarrollada en el presente trabajo.

Tabla 3. Análisis del uso y concentración permitida para los ingredientes/aditivos empleados en la formulación de pasta dental, con base en las regulaciones mexicanas.

INGREDIENTES	FUNCIÓN	% CANTIDAD (p/p)	USO APROBADO	CONCENTRACIÓN APROBADA
Sílica hidratada	Material abrasivo	40	Sí	Sí
Glicerina	Humectante	30	Sí	Sí
Agua	Dispersante	14.1	Sí	Sí
Bisulfito de sodio	Estabilizante	6.5	Sí	Sí
lota carragenina	Espesante o aglutinantes	5	Sí	Sí
Sacarina sódica	Edulcorante	2	Sí	Sí
Ciclodextrinas	Encapsulador de enzimas	0.60	Sí	Sí
Mutanasa de <i>Trichoderma harzianum</i>	Ingrediente Activo: Enzimas	0.50	Sí	Sí
Dextranasa de <i>Paecilomyces lilacinus</i>	Ingrediente Activo: Enzimas	0.50	Sí	Sí
Fluoruro de estaño	Ingrediente Activo	0.40	Sí	Sí
Dióxido de titanio.	Pigmento	0.40	Sí	Sí

1.4. DESCRIPCIÓN DE ADITIVOS EMPLEADOS EN LA FORMULACIÓN ASÍ COMO SUS FUNCIONALIDADES.

MATERIAL ABRASIVO

Los agentes abrasivos que se encuentran en las pastas dentales son productos inorgánicos insolubles⁴³. Se incorporan en la fórmula con el propósito de facilitar la limpieza mecánica del cepillado de los dientes, así como, reducir el tiempo necesario para la limpieza de la superficie dental. La eficiencia del agente abrasivo está determinada por la máxima limpieza proporcionada con la menor abrasión posible de los tejidos dentales; ya que su efecto limpiador depende de la capacidad para eliminar la placa dental con la mínima abrasión.

El tamaño de partícula del abrasivo seleccionado es importante para evitar la sensación arenosa durante el cepillado. El tamaño de partícula aconsejado es de 15 μm .

Entre más duro sea el abrasivo, es decir tenga abundantes sales de calcio precipitadas, más cortantes son las partículas y en consecuencia el pH de la mezcla será más bajo, por lo tanto, será mucho mayor el desgaste de la superficie del diente.

Propiedades y funcionalidad de la sílica hidratada:

La sílica está formada de compuestos⁴⁹ que se encuentran en sílex, cuarzo, piedra arenisca, ágata, amatista, jaspe, ónix, cristal de roca, ópalo, arena, arcilla y granito.

El gel de sílice empleado en la pasta dental se caracteriza por tener una buena estabilidad física y química. No reacciona con otros componentes químicos en la pasta de dientes, tales como el fluoruro, etc. Por no reaccionar con los jugos gástricos, saliva y otros fluidos sintetizados por el cuerpo humano, se considera un compuesto no tóxico, es decir seguro para seres humanos.

Posee buena resistencia a la abrasión y una viscosidad que ayuda a mantener la pasta dental con buena estabilidad, y firme al cepillo de dientes⁴⁸.

La sílica hidratada para pasta dental se comercializa en diferentes formas físicas, esto con el fin de adaptarse a las necesidades de los consumidores. Necesidades tales como: limpieza de gran poder (PCR), alta abrasividad (RDA), baja abrasividad (para ancianos y personas con dientes deteriorados), tratamientos médicos, etc⁴⁸.

AGENTE HUMECTANTE

Las sustancias humectantes previenen la resequedad de las formulaciones y proporcionan la plasticidad deseada. El humectante debe estar presente en una concentración del 5 al 30%; como regla general se recomiendan las proporciones más bajas posibles. En las preparaciones dentales se emplean generalmente como sustancias humectantes el glicerol, el propilenglicol y el sorbitol. La glicerina provee de cierto lustre a las formulaciones dentales⁴³.

Propiedades y funcionalidad de la Glicerina:

La glicerina es¹¹ un líquido viscoso aceitoso, incoloro, inodoro, higroscópico y dulce. Los términos glicerina o glicerol son utilizados indistintamente para referirse a dicho compuesto; sin embargo, el nombre oficial que la IUPAC le otorga es propano-1,2,3-triol.

A pesar de ser un compuesto que otorga sabor dulce a la matriz que se agrega, la glicerina no confiere contenido calórico ya que es un compuesto que no metaboliza el cuerpo humano. No tiene número ADI (Ingesta Diaria Admitida) ya que la concentración empleada se autolimita con el resabio que deja a altas concentraciones¹¹.

Es un alcohol simple formado por una molécula de propanotriol al que se unen tres moléculas de hidróxilos (OH⁻), los cuales son responsables de su solubilidad en el agua.

Es higroscópica (absorbe agua del aire), su punto de fusión es a 17.8°C, su punto de ebullición es a 290°C, es miscible con agua y etanol¹¹.

Por ser estable a altas temperaturas, no tóxica, parcialmente soluble y con propiedades que confieren dulzor y brillo a la mezcla, se concluye que es una propuesta perfecta para ser empleada como humectante en las formulaciones de pastas dentales.

AGENTE ESPESANTE O AGLUTINANTE

Los agentes espesantes tienen la capacidad de ligar, espesar, dar consistencia o textura a una matriz de compuestos químicos fluidos²⁴.

Los agentes espesantes son hidratos de carbono naturales o químicamente modificados, que absorben parte del agua presente en la formulación de las pastas dentales, con el fin de espesar el medio. Ya que mantienen la compleja mezcla de agua con los demás aditivos de la pasta dental sólidos y unidos en la matriz.

Propiedades y funcionalidades de la Carragenina:

El Food Chemical CODEX define a la carragenina como un “*Producto obtenido de la extracción en agua o medio alcalino de algas rojas*”. La FDA la clasifica como GRAS, ya que puede ser empleada de acuerdo a las Buenas Prácticas de Manufactura establecidas para cada producto. La única restricción que tiene en su uso es que no debe ser empleada para cubrir defectos del producto, por ejemplo enmascarar el sabor no deseado de un ingrediente y/o aditivo obtenido por reacciones de rancidez.

La carragenina es un hidrocolide de alto peso molecular, compuesto de unidades repetidas de galactosa y 3,6 anhidrogactosa, sulfatadas y no sulfatadas. Las unidades están ensambladas por enlaces $\alpha(1-3)$ y $\alpha(1-4)$ glicosídicos.

El número y posición de los grupos éster en las unidades de las galactosas repetidas determinan los tres diferentes tipos de carrageninas existentes: "Kappa, Iota y Lambda".

La carragenina es⁴⁶ un hidrocoloide estabilizador para la fórmula de una pasta dental. Es un agente que impide la separación las porciones sólidas y líquidas durante el almacenamiento del producto.

Cuando la carragenina se encuentra en las pastas dentales se dispersa e hincha para aportar viscosidad al medio.

Con base en las características sensoriales de una pasta dental, la "Iota carragenina" es adecuada debido a que no produce sinéresis, y crea geles claros⁴⁶.

Una alta concentración de azúcares en la matriz de la pasta dental reduce la solubilidad de la carragenina. La fuerza de gel es directamente proporcional a la concentración de carragenina y de sales. La concentración de cationes superior a un cierto límite implicará en la disminución de la fuerza de gel. Por lo tanto entre mas cationes sódicos provenientes de la sacarina sódica haya en la pasta dental, la fuerza del gel dental será menor.

El gel formado es termorreversible y puede ser sometido a ciclos de calentamiento y enfriamiento sin alteración considerable en la estructura del gel (pH neutro). Las temperaturas de gelificación y fusión del gel dependen de la concentración de cationes⁴⁶.

AGENTE ESTABILIZANTE

Un estabilizador es una sustancia química que tiende a inhibir la reacción entre dos o más productos. Se puede posicionar como el antónimo de un catalizador. El término también puede referirse a un producto químico que inhibe la separación de las suspensiones, emulsiones y espumas²⁴.

Algunos tipos de estabilizadores son los siguientes²⁴:

- Antioxidantes. Ayudan a prevenir la oxidación de los materiales.
- Los secuestradores. Evitan la formación de complejos de quelato y la inactivación de iones metálicos, evitando que éstos pudieran actuar como catalizadores.
- Emulsificantes y tensoactivos. Ayudan a estabilizar emulsiones.

Por todas las razones descritas y la importancia que tiene el agente estabilizante dentro de las formulaciones, es importante seleccionar un estabilizante o combinación de estabilizantes que sean compatibles con las enzimas presentes en la composición de la formulación propuesta y que al mismo tiempo proporcionen las características de espuma requeridas.

La concentración establecida del agente estabilizador es de 2 al 10% en peso²⁴, y preferente es de 3.5 al 6.5% en peso.

Propiedades y funcionalidades del sulfito de sodio:

El sulfito de sodio o sulfito sódico (Na_2SO_3) es una sal incolora, producto de la reacción del ácido sulfuroso u óxido de azufre (IV) con hidróxido de sodio. En agua se disuelve con reacción ligeramente básica⁴⁷.

En la industria alimentaria, el sulfito de sodio se utiliza como conservante y antioxidante. Es declarado con la terminología E221 y con el nombre de sulfito sódico. La concentración que suele usarse está dentro del siguiente rango 30 -

200 mg/kg de alimento, aunque en algunos frutos secos se pueden alcanzar los 2000 mg/kg⁴⁷.

El sulfito de sodio es un agente estabilizador de las enzimas mutanas y dextranasas, ya que logra mantener la actividad de éstas en la boca. Por otra parte el sulfito de sodio evita la oxidación de las enzimas en las pastas dentales, gracias a lo cual las enzimas no pierden su actividad, esto con el fin de encontrarlas activas cuando la pasta dental sea colocada en el cepillo para realizar la higiene bucal⁴⁷.

EDULCORANTE

Desde el punto de vista cuantitativo, los ingredientes que dan sabor a una pasta dental son los edulcorantes. Los cuales constituyen del 0.1 a 5 % de la formulación²⁴.

El sabor inicial y residual de un dentífrico es una de las propiedades sensoriales más importantes que evalúa el consumidor para la aceptación del producto. Es por eso que la correcta elección del edulcorante a ser empleado es de suma importancia²⁴.

El edulcorante empleado debe ser compatible con los demás ingredientes de la matriz. Debe ser estable durante la elaboración, envejecimiento y almacenamiento de la pasta²⁴.

Propiedades y funcionalidad de la Sacarina Sódica:

La sacarina sódica es un compuesto orgánico aromático⁴⁷. Se caracteriza por tener una apariencia de polvo blanco cristalino con 100% de solubilidad en el agua.

Tiene una intensidad de dulzor 450 veces mayor que la sacarosa. No aporta calorías al ser consumida. Es un compuesto muy estable en diferentes condiciones de uso.

Es digerida por el organismo humano en un tiempo corto, el tiempo promedio de excreción es de 48 horas. No es fermentable para los microorganismos que se encuentran en nuestra microbiota intestinal.

La sacarina sódica posee el número IDA (Ingesta Diaria Recomendada) más pequeño de todos los edulcorantes utilizados a nivel industrial, 0–5 mg/kg de peso corporal. La explicación del límite de concentración máxima admitida es, porque, científicamente no está totalmente estudiada la toxicidad que puede llegar a causar en el ser humano⁴⁷.

Una de las principales razones por la cual la sacarina sódica es el edulcorante más empleado en las pastas dentales, es debido a su nula reactividad con los ingredientes y aditivos que se encuentren en la matriz¹⁹.

Debido a que tiene gran estabilidad en casi todos los valores de pH, es que la sacarina sódica resiste el pH bajo de las pastas dentales (5.5-6), sin afectar la estabilidad en el almacenamiento¹⁹.

INGREDIENTES ACTIVOS

Los ingredientes activos son los aditivos más importantes de una pasta dental². El posicionamiento del producto en el mercado, es gracias a los ingredientes activos, ya que proporcionan los beneficios a la salud bucal del consumidor.

Los ingredientes activos se clasifican de acuerdo al beneficio que otorgan. Las pastas dentales pueden contener uno o varios de ellos.

- a. Ingredientes activos que actúan contra la caries.
- b. Ingredientes activos que previenen el sarro.
- c. Ingredientes activos antiplaca bacteriana.

d. Ingredientes activos desensibilizadores.

Para ésta formulación se propone el uso de los siguientes compuestos como ingredientes activos:

A. INGREDIENTE ACTIVO FLUORURO DE ESTANO

Propiedades y funcionalidades del flúor

El fluoruro de estaño (SnF_2), es un compuesto químico sólido inorgánico que generalmente se presenta como un polvo blanco. Su punto de fusión es $231.9\text{ }^\circ\text{C}$. Posee una presión de vapor de 1,33 hPa. Su solubilidad en agua es de 42 g/L ($20\text{ }^\circ\text{C}$). Tiene un peso molecular de 42 g/mol.

Su uso más común es en aplicaciones dentales y en fluoración del agua

Dentro de las pastas dentales², es el principio activo indiscutible para la prevención de la caries. Las sales de flúor más utilizadas son el fluoruro sódico, el monofluorofosfato sódico y los fluoruros de aminas. Éstas presentan buena solubilidad, poca toxicidad y gran capacidad de liberar el ion flúor a un pH ligeramente ácido.

La concentración de fluoruro en las pastas dentífricas oscila entre 1000 y 2500 ppm, dependiendo de las regulaciones de cada país. En México la máxima permitida es de 1 400 ppm.

El flúor protege contra la caries, además de "remineralizar" las lesiones una vez que dicho mal ha aparecido. Debe ser administrado en cantidades limitadas para evitar efectos negativos, como la fluorosis dental. El contenido de flúor en pastas dentales para niños menores de seis años es de 0.05 por ciento como máximo, o bien, indicar que el uso de la pasta dental debe emplearse en cantidades pequeñas (del tamaño de una gota) y bajo la supervisión de un adulto.

Fluoruro de estaño como ingrediente activo

En los últimos años el uso del fluoruro de estaño (SnF_2) como ingrediente activo en las pastas dentales ha sido muy estudiado por los científicos y odontólogos. En varios estudios se ha comprobado que el SnF_2 sobrepasa la eficiencia del fluoruro de sodio (NaF) en cuanto al efecto anti-desmineralización en los dientes⁴².

La eficiencia se debe a que el SnF_2 reduce la solubilidad de los minerales existentes en el esmalte de los dientes (hidroxiapatita), al reducir la solubilidad de los minerales, los ácidos orgánicos no pueden inducir la caries en el diente.

Con el fin de confirmar la eficiencia del fluoruro de estaño en la desmineralización, a continuación se comentará un estudio clínico cuyo objetivo fue “Evaluar la eficacia en el control de la descalcificación, inducida por tratamientos odontológicos, de un gel formado por agua y fluoruro de estaño al 0.4%”⁴².

Se evaluó la eficiencia de una pasta dental con 0.4% de SnF_2 en su formulación. El estudio se realizó en 78 pacientes, con una edad promedio de 12.9 años. Los pacientes seleccionados tuvieron dos características en común: libres de problemas de descalcificación, y libres de tratamientos previos de mineralización en los dientes (adición de flúor en los dientes).

Los pacientes se cepillaron los dientes con la pasta dental que contenía 0.4% de SnF_2 tres veces al día por 24 meses.

En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos gracias al uso de una pasta dental con 0.4% de SnF_2 en su formulación. Se demostró que el uso ayudó a reducir significativamente la desmineralización de los dientes:

Tabla 4. Efecto de un gel con 0.4% de SnF₂ en la descalcificación de pacientes ortodónticos¹⁹.

Grupo de pacientes	No. de pacientes	Descalcificación post-tratamiento	
		No. de pacientes	Porcentaje
Control	39	24	64.1
SnF ₂	39*	10	25.6
* Incluidos los pacientes que no cumplieron con el tratamiento			

El fluoruro de estaño también posee propiedades antimicrobianas. Es activo contra las bacterias debido al ion estaño, que afecta la capacidad de las células para producir los polisacáridos⁴².

Otro de los grandes beneficios que proporciona el uso de fluoruro de estaño es la disminución en la incidencia de gingivitis.

En otro estudio clínico⁵, uno de los principales objetivos fue determinar qué tan eficiente es el uso de una pasta dental con SnF₂ en el control de la acumulación de la placa dental y formación de gingivitis, cepillándose dos veces al día.

Se evaluó la eficiencia para controlar la formación de placa dental y gingivitis en 65 pacientes que ocuparon una pasta dental con 0.4 % SnF₂ en su formulación (estaño 90% disponible), cepillándose dos veces al día durante 1, 3, 6, 9, 12 y 18 meses. El grupo control, utilizó una pasta dental convencional con 1100 ppm de fluoruro de sodio en su formulación.

Para evaluar la generación de gingivitis se utilizó el Índice Gingival. Para evaluar el control de la formación de placa se utilizó el Índice de Placa Dental.

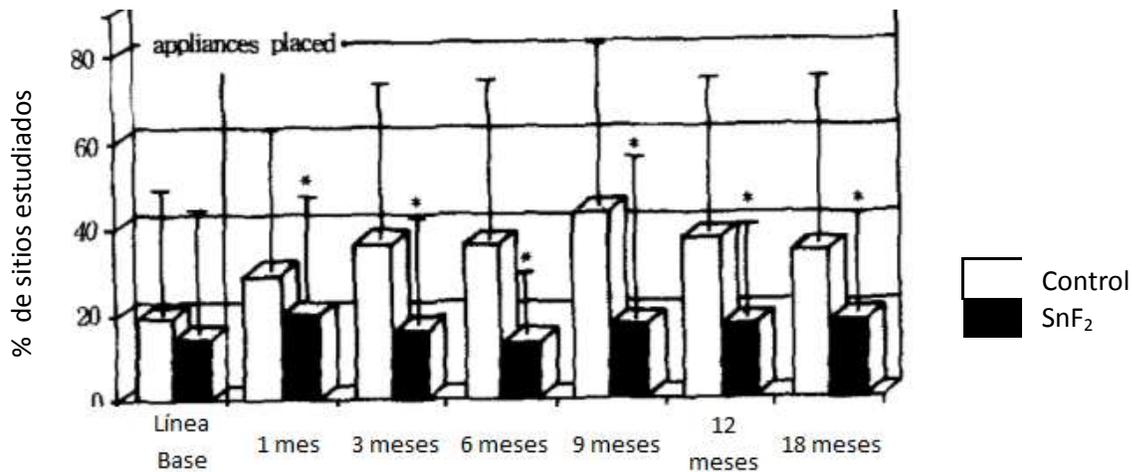
Los resultados mostraron:

a) Formación de Placa Dental.

El grupo que utilizó la pasta dental con fluoruro de estaño (durante los 18 meses de monitoreo) reportó menos del 20% de formación de placa dental

en los sitios de la boca evaluados, en comparación con la pasta dental con fluoruro de sodio que reportó porcentajes mayores del 20% de formación de placa dental en los mismos sitios evaluados. Sitios evaluados se refieren a diferentes dientes de la boca y diferentes lugares de las encías.

La Gráfica 1 muestra los resultados de reducción de placa dental en los sitios estudiados durante 18 meses.

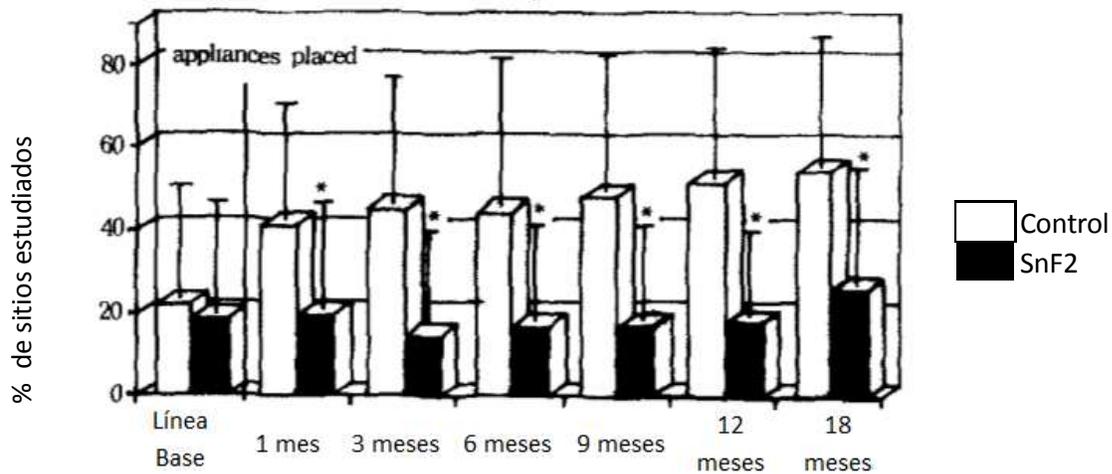


Gráfica 1. Índice de Placa Dental >1 respecto al tiempo⁵.

b) Formación de gingivitis.

El grupo que utilizó la pasta dental con fluoruro de estaño (durante los 18 meses de monitoreo) reportó menos del 20% en presencia de gingivitis en los sitios de la boca evaluados, en comparación con la pasta dental con fluoruro de sodio que reportó porcentajes mayores del 20% en presencia de gingivitis, mismos sitios evaluados. Sitios evaluados se refieren a diferentes dientes de la boca y diferentes lugares de las encías.

La Gráfica 2 muestra la disminución de gingivitis en los sitios estudiados de la boca del paciente.



Grafica 2. Índice Gingival >1 respecto al tiempo⁵.

La conclusión general del estudio fue que gracias a la adición de fluoruro de estaño en la formulación de una pasta dental la placa dental disminuyó, así como la presencia de gingivitis en los sitios estudiados de la boca (diferentes dientes y partes de las encías).

B. INGREDIENTE ACTIVO “ENZIMAS”

Unos de los principales componentes de la placa dental son los polímeros que se encuentran inmersos en esa matriz, tales como los glucanos y fructanos.

Estudios clínicos⁴⁸ indican que debido a los diferentes tipos de enlaces que tienen los polímeros formadores de la placa dental, $\alpha(1-3)$ y $\alpha(1-6)$, es recomendable emplear dos tipos de enzimas diferentes para combatir la formación de la placa dental. El estudio de las variables, pH, actividad enzimática, peso molecular, ramificaciones en los dextranos, entre otros, son variables importantes para aseverar que las enzimas son compatibles entre sí, y que existe un sinergismo en sus actividades.

Propiedades y funcionalidad de las enzimas

Las enzimas proporcionan diferentes beneficios cuando se usan para limpiar la cavidad bucal. Estos beneficios son factibles debido a que existen bacterias,

externas a las que habitan en la boca, con la capacidad de utilizar los polímeros ubicados en la placa dental como sustrato⁴⁶.

Uno de los tipos de enzimas que ayudan a la erradicación de la placa dental son las glucanohidrolasas (presentes en la biopelícula dental), ya que pueden influir sobre la síntesis y estructura de los glucanos formados a partir de la sacarosa. Las glucanohidrolasas, incluso en presencia de las GTFs, influyen en la síntesis de glucanos, el remodelado de sus enlaces polimerizantes y sus ramificaciones, lo que puede tener un impacto en la formación, maduración, propiedades físicas y sitios de unión⁴⁶.

Debido a que la actividad de las glucanohidrolasas no es suficiente para controlar la disminución o erradicación de la placa dental en los dientes, ya que la actividad de las FTFs y GFTs es predominante, se adicionan las enzimas mutanasas y dextranasas para el control y erradicación de la placa dentobacteriana.

A continuación se muestran por separado las propiedades y funcionalidades de las dos enzimas propuestas a emplear en la formulación. Más adelante se hará un análisis del empleo conjunto de éstas en la pasta dental.

Mutanasa como Ingrediente Activo

Las mutanasas son enzimas, también conocidas como $\alpha(1-3)$ -glucanohidrolasas, las cuales pueden degradar los enlaces tipo $\alpha(1-3)$ - glucosídicos de los mutanos insolubles presentes en la placa dental, obteniendo glucosa como producto final de la hidrólisis⁴⁸.

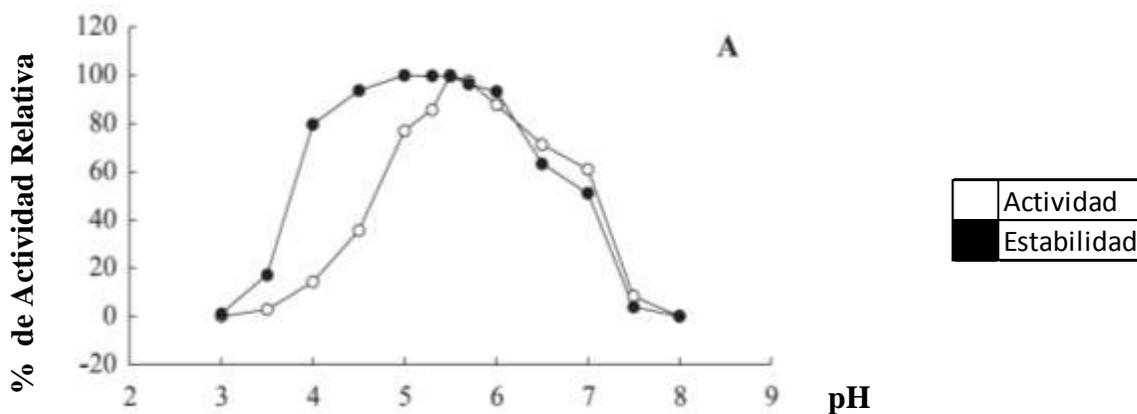
La mutanasa que se propone emplear, en la formulación de la pasta dental a desarrollar, se obtiene a partir de una cepa del hongo *Trichoderma harzanium*.

Se seleccionó dicha mutanasa ya que presenta actividad óptima a las condiciones que se establecieron para la formulación propuesta en la pasta dental (pH 5.5).

Las condiciones de actividad óptima para la enzima del hongo *Trichoderma harzanium* que se presentan a continuación⁴⁸, se obtuvieron de una investigación realizada por el Departamento Industrial Microbiológico de la Universidad de Polonia. Dicho estudio tuvo la finalidad de conocer bajo qué condiciones la mutanasa tenía el mayor porcentaje de actividad. El porcentaje de actividad se midió de acuerdo a la concentración de glucosa obtenida por unidad de enzima presente.

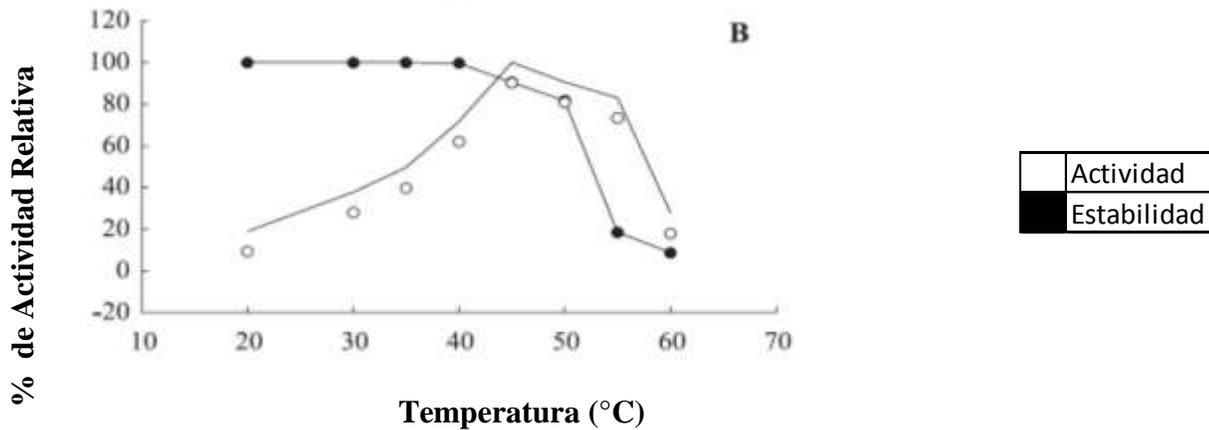
En las Gráficas 3 y 4 se presentan los resultados obtenidos de la investigación realizada en la Universidad de Polonia⁴⁸, estos muestran el pH y temperatura óptima para la actividad de la mutanasa de *Trichoderma harzianum*.

En la Gráfica 3 se puede observar que a pH 5.5 se presenta la actividad enzimática óptima, así como la estabilidad de la enzima en un rango de pH de 4 a 6.



Gráfica 3. pH óptimo y estabilidad de la mutanasa proveniente de *Trichoderma harzianum*.⁴⁶

En la Gráfica 4 se muestra el efecto que tiene la temperatura en la actividad de la mutanasa, el rango de temperatura que fue estudiado es de 20 a 60 °C.



Gráfica 4. Temperatura óptima y estabilidad de la mutanasa proveniente de *Trichoderma harzianum*.⁴⁶

De acuerdo a la Gráfica 4, la mayor actividad que presentó la mutanasa fue a temperatura de 45 °C, por lo que se concluye que ésta es su temperatura óptima de actividad.

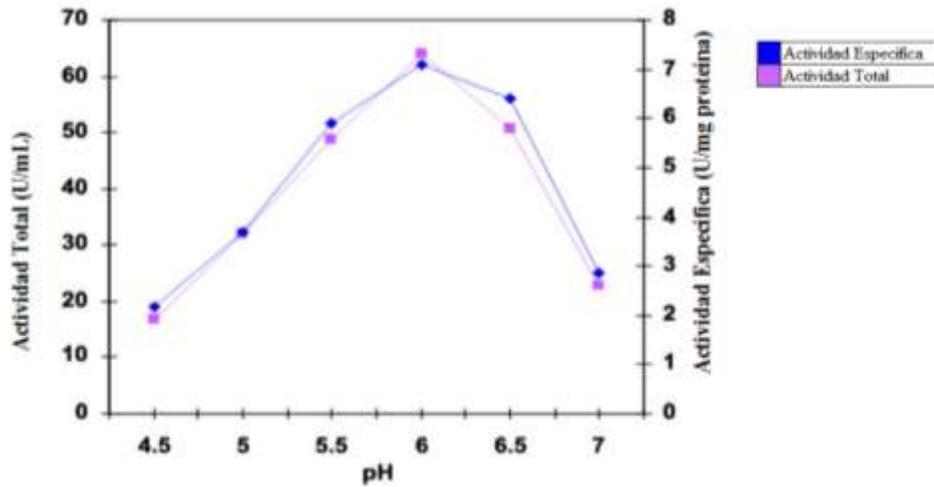
Dextranasas como Ingrediente Activo

Las dextranasas son $\alpha(1-6)$ -glucanasas (también conocidas como 1,6- α -D-glucan 6 glucanohidrolasas) que degradan las uniones glucosídicas $\alpha(1-6)$ de los polímeros dextranos.

Con base en un estudio realizado⁴, se propone el empleo de la dextranasa proveniente de *Paecilomyces lilacinus* para el desarrollo de la formulación de la pasta dental, ya que a un pH de 5.4 (similar al de la mutanasa y de la pasta dental) se obtiene la mayor actividad enzimática.

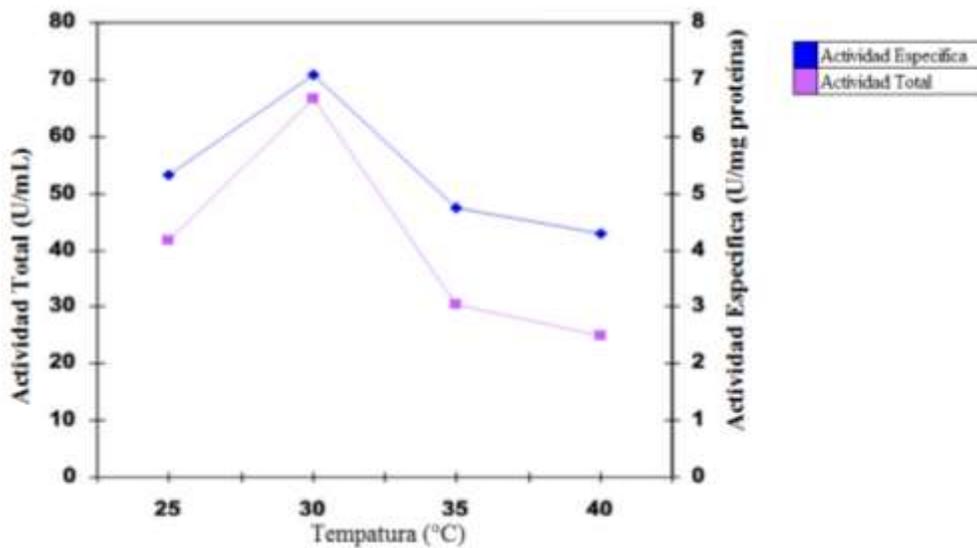
La actividad enzimática volumétrica (U/mL), y la actividad específica, expresada en unidades de actividad enzimática entre miligramos de proteína, son las variables que se determinaron a diferentes valores de pH y temperatura en el estudio mencionado.

En la Gráfica 5, se muestra la influencia que tiene el pH en la actividad de la enzima dextranasa, donde se observa que el pH óptimo es de 5.8.



Gráfica 5. Actividad de la enzima dextranasa en función del pH.⁴

De acuerdo a las Gráfica 6 se determina que la temperatura óptima para la enzima es de 30 °C.



Gráfica 6. Actividad de la enzima en función de la temperatura⁴.

Sinergia de las enzimas Mutanasas y Dextranasas como Ingredientes Activos

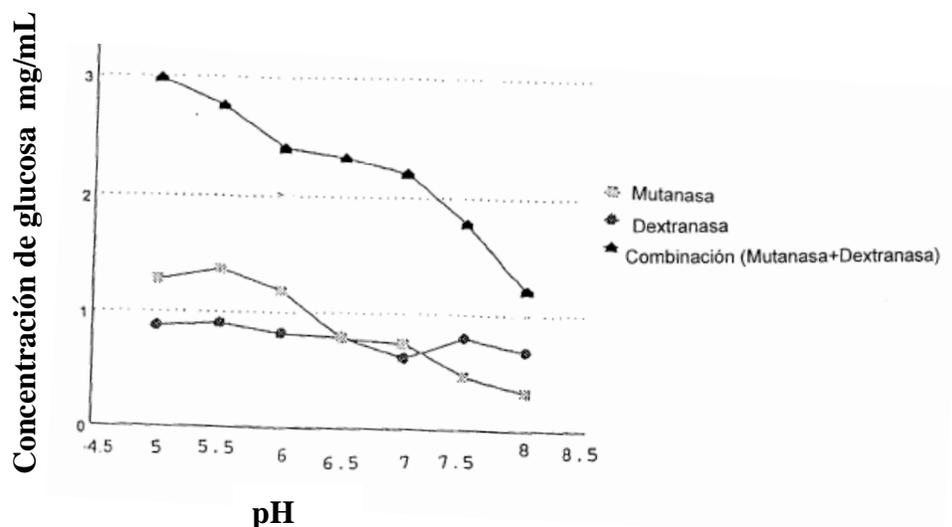
Dentro del presente estudio el objetivo principal es determinar la posibilidad de emplear sinérgicamente las enzimas mutanasa de *Trichoderma harzianum* y dextranasa de *Paecilomyces lilacinus* cómo ingredientes activos, en una misma matriz de pasta dental, para ayudar a prevenir la formación de caries, placa y sarro.

Los experimentos anteriores presentaron las propiedades y características de cada una de las enzimas, se reportaron sus pH y temperaturas óptimos cuando se presentan por separado en una solución. A continuación se analizarán las condiciones de actividad de las enzimas en conjunto, con el fin de proporcionar los beneficios bucales.

Teniendo en cuenta que las enzimas requieren estar activas a la temperatura bucal (36-37 °C) y a pH salival (pH 6.2 – 7.4), es necesario establecer las variables que determinen el cumplimiento de esas dos constantes en la pasta dental (pH y sinergia), y por otra parte asegurar que a esas condiciones la actividades enzimáticas sean eficientes.

Con base en un estudio realizado²⁴ de un gel que contiene las enzimas mutanasa de *Trichoderma harzianum* y dextranasa de *Paecilomyces lilacinus* en su formulación, se determinó el efecto sinérgico para la hidrólisis del mutano y dextrano, a una temperatura de 37 °C, en rango de pH 5 a 8 (Gráfica 7).

De acuerdo a la Gráfica 7, en un un subintervalo de pH, 5 - 6. 5, existe una mayor concentración de glucosa en el medio. A pH de 6.5 empieza a decaer la concentración de glucosa obtenida por la ruptura de los polímeros, la cual es inducida por las enzimas mutanasa de *Trichoderma harzianum* y dextranasa de *Paecilomyces lilacinus*.



Grafica 7. Cantidad de glucosa obtenida en función del pH, a diferentes enzimas²⁴.

Una vez mostrados los resultados en la gráfica anterior y conociendo el rango de pH en la boca²⁹ (6.29), es posible proponer que las enzimas van a tener actividad en la cavidad oral.

Adicionalmente es importante analizar qué tan eficiente es la sinergia de las dos enzimas en la reducción de la placa dental, ya que de esto depende la utilidad de la formulación propuesta.

Dentro del mismo estudio referido²⁴, se realizó otro experimento donde se confirmó el efecto de eliminación de la placa dental gracias a la sinergia de las enzimas mutanasa de *Trichoderma harzianum* y dextranasa de *Paecilomyces lilacinus* en una misma formulación, a pH 7.0 y 37 °C.

Para comprobar la superioridad en la eliminación de placa dental que tiene el gel dentífrico con las dos enzimas, en comparación con los geles que poseen a las enzimas por separado, se colocaron los tres posibles tratamientos sobre discos fabricados de hidroxapatita y saliva estéril, con el fin de recrear la matriz de un diente, a 37 °C. De acuerdo a la Tabla 5 en la Gráfica 8 se compara la actividad enzimática que presentaron los siguientes tratamientos estudiados:

Tabla 5. Especificaciones de tratamientos estudiados en la eliminación de placa dental.

No. Tratamiento	Gel con dextranasa (KDU/mL)	Gel con mutanasa (MU/mL)
1	0	0
2	0	1
3	1	0
4	1	1

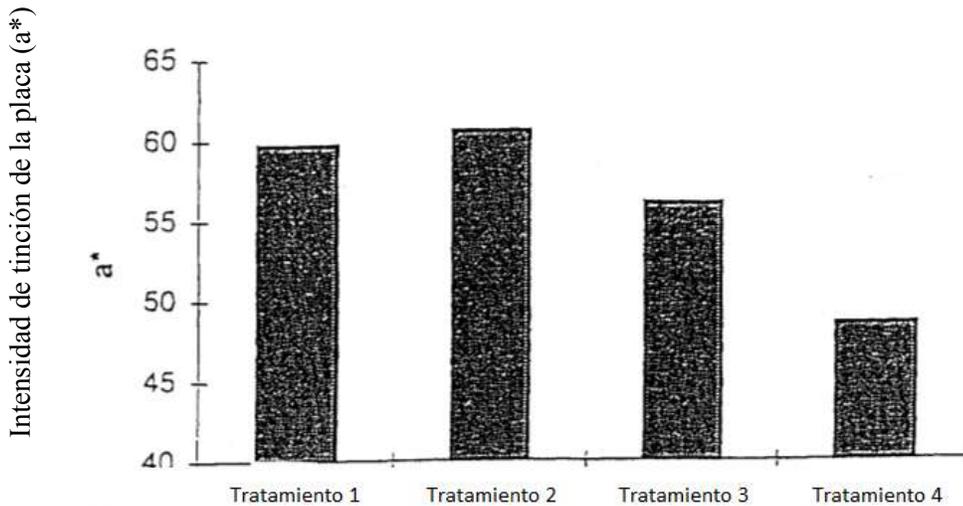
En el gel con la enzima dextranasa se empleó la unidad de KDU (Kilo Novo Dextranase Unit) que es la cantidad de enzima que descompone la dextrana a azúcar reductor equivalente²⁴.

En el gel de la enzima mutanasa se emplearon las unidades MU (Mutanase Unit) que es la cantidad de enzima mutanasa que en condiciones normales libera 1 mol de glucosa por minuto.

Después de 20 minutos de incubación, con el fin de evaluar la eliminación de la placa dental los discos se enjuagaron ligeramente con PBS (Buffer de fosfatos salinos) y posteriormente se incubaron con 1 mL de una solución al 0.1% de eritrosina B en PBS durante 1 minuto, éstas soluciones sirven para teñir de color rojo la placa dental presente en los discos de hidroxiapatita. La intensidad del color rojo se midió en un cromómetro CR-200. Cuanto más alto sea el valor de a^* (unidad del cromómetro) más rojos son los discos de hidroxiapatita, y por tanto más placa dental hay.

El resultado de la eliminación de la placa dental se muestra en la Gráfica 8. Como puede observarse el disco de hidroxiapatita del tratamiento No. 4 (explicado en la Tabla 5) que posee ambas enzimas, elimina más placa dental que los tratamientos en donde se emplearon las enzimas por separado, tratamiento No. 2 y 3.

En los tratamientos No. 2 y 3 hay más placa dental, la intensidad de tinción de la placa dental (a^*) es considerablemente mayor que en el tratamiento No 1. Lo anterior se debe a que en éstos tratamiento se emplearon cada enzima por separado (ver Tabla 5).



Gráfica 8. Mutanasa y Dextranasa en la eliminación de la placa dental a pH 7.0

Por lo tanto se concluye que la combinación de dextranasa y mutanasa tiene un efecto sinérgico sobre la eliminación de la placa dental, a pH 7.0.

AGENTE ENCAPSULADOR DE ENZIMAS

Cliclodextrinas

Las ciclodextrinas⁴⁴ son polímeros formados por seis a doce unidades de glucosa. Las principales ciclodextrinas son las α -ciclodextrinas, β -ciclodextrinas y γ -ciclodextrinas y/o sus derivados y/o sus mezclas. Entre ellas se diferencian por el número de glucosas que presenta cada una, lo cual influye en su tamaño y cavidad. En la Figura 1 se muestra la estructura que tiene cada una de ellas y en la Figura 2 se comparan sus dimensiones.

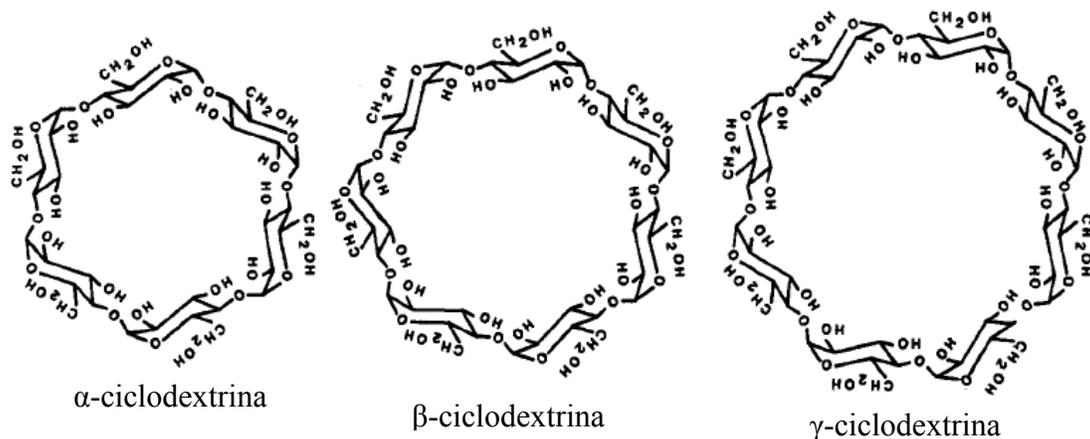


Figura 1. Estructura de la α -ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina⁴⁴.

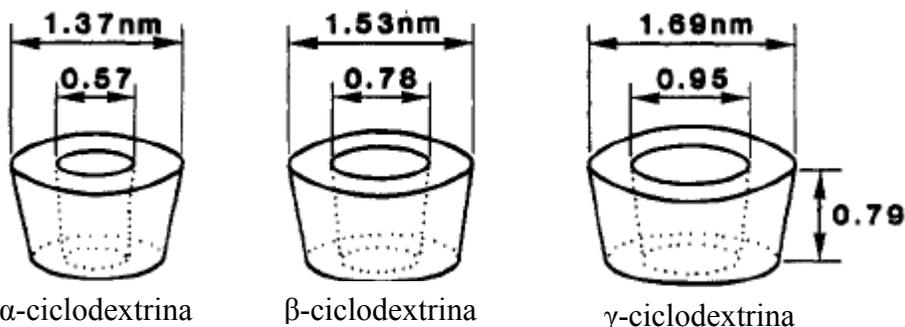


Figura 2. Dimensiones moleculares de las ciclodextrinas⁴⁴.

La ciclodextrina está presente en composiciones orales que contienen enzimas en una concentración entre 0,1 y 5% en peso de la composición total.

Propiedades y funcionalidades de las ciclodextrinas

La α -ciclodextrina consiste en seis unidades de glucosa dispuestas en un anillo en forma de dona, como se puede observar en las Figuras 1 y 2⁴⁴.

El acoplamiento específico y conformación de las unidades de glucosa dan a las ciclodextrinas una estructura molecular cónica rígida con un interior hueco de volumen específico. La superficie de la cavidad interior está formada por átomos de hidrógeno y átomos de oxígeno, puentes glicosídicos, por lo tanto ésta superficie es bastante hidrófoba. La forma y propiedades fisicoquímicas de las ciclodextrinas permiten formar complejos insolubles de inclusión con moléculas

orgánicas o partes de moléculas orgánicas, esto con el fin de proteger aromas y sabores deseables en la matriz estudiada.

Las ciclodextrinas son empleadas en las pastas dentales principalmente por que ayudan a proteger a las enzimas del ambiente poco favorable que existe dentro de dicha matriz. Al entrar en contacto con la saliva las cliclodextrinas liberan a las enzimas para que éstas destruyan a los polisacáridos presentes en la placa dental.

Otro beneficio proporcionado por las cliclodextrinas¹⁴, en especial la's β -ciclodextrinas, es que éstas pueden incorporar especies no polares hidrófobas en su cavidad para formar complejos insolubles tratando una disolución de agua/enzima durante la preparación de la pasta dental, las impurezas del polvo de enzima (forma comercial de la enzima) se pueden secuestrar y retirar de la disolución de modo que la naturaleza altamente insoluble del complejo desfavorece el reparto de la impureza hidrófoba en la fase líquida de la pasta dental; de esta forma se reduce significativamente su impacto negativo en el sabor y aroma del producto de la pasta dental¹⁴.

PIGMENTO

Por pigmentos¹⁸ se entienden partículas sólidas orgánicas o inorgánicas de color, negras, blancas o fluorescentes, que suelen ser insolubles y apenas se ven afectadas física o químicamente por el soporte o sustrato sobre el que están depositadas. Su color es fruto de la absorción y/o difusión selectiva de la luz.

Las principales propiedades de un pigmento son la intensidad del color, la solidez a la luz y a la intemperie, la transparencia, la dispersabilidad, el tono y la pureza del color.

Otras propiedades se refieren al brillo, la estabilidad química, la solidez al sangrado y la migración, la resistencia a los disolventes, la estabilidad de los cristales, la reología, la resistencia a la floculación, las propiedades dieléctricas, la dureza, la estabilidad al calor y otras numerosas características de interés para aplicaciones especiales.

Propiedades y Funcionalidades del dióxido de titanio

La designación científica de este pigmento es dióxido de titanio. Con base en Colour Index se llama C.I. Pigment White 6. Su fórmula es TiO_2 .

El dióxido de titanio se encuentra en la naturaleza en las formas modificadas de rutilo, anatasa y brookita. El rutilo y la anatasa se fabrican industrialmente²⁸; desde el punto de vista cuantitativo, son los pigmentos más importantes.

El dióxido de titanio como pigmento blanco, reviste una importancia especial, a causa de sus propiedades de dispersión de la luz, su estabilidad química, su comportamiento biológicamente inerte y su falta de toxicidad.

Este pigmento suele aplicarse junto con compuestos orgánicos o inorgánicos (incolores de escasa solubilidad), que ayudan a mejorar su resistencia a la intemperie, estabilidad a la luz y su dispersabilidad.

En general los pigmentos no se consideran tóxicos²¹, para el caso específico del dióxido de titanio oral el DL_{50} en ratas es superior a 50.000 mg/kg. Los experimentos con animales a los que se administró dióxido de titanio durante un periodo prolongado no reflejan indicios de absorción del titanio. En la fabricación y aplicación de dióxido de titanio, a lo largo de muchos años, no se han descrito efectos crónicos.

El dióxido de titanio es uno de los pigmentos más utilizados en alimentos y en productos para higiene bucal (principalmente pastas dentales), ya que al contacto

con la piel o cavidades del cuerpo humano, no produce irritación. Solo puede producirse una ligera irritación de los ojos y de las vías respiratorias por abrasión mecánica.

2. CLASIFICACIÓN SANITARIA DE LA PASTA DENTAL

2.1. Análisis del marco regulatorio de las pastas dentales en México.

Como se mencionó en la Introducción del presente trabajo, existe un vacío en la Regulaciones Mexicanas en cuanto a las pastas dentales se refiere.

Este vacío hace referencia a la falta de clasificación sanitaria de dichos productos, derivado de la falta de un documento oficial, emitido por la Autoridad, en donde se especifique la clasificación que deben tener las pastas dentales.

Si bien antes del 31 de diciembre del 2011, fecha en donde se publica el “ACUERDO”³², estaba establecido que todas las pastas dentales (también llamados geles o cremas dentales) eran consideradas Insumos de Salud, Dispositivos Médicos, Producto Higiénico Clase I, después de la publicación del dicho Acuerdo las pastas dentales dejan de ser productos regulados por la Autoridad.

En la carencia de un documento oficial donde se establezca la clasificación sanitaria de estos productos, es necesario plantear una posición al respecto para las pastas dentales ya que de ella dependen los requisitos que se debe tener para las operaciones de fabricación, comercialización, importación y exportación. Por lo tanto a continuación se presenta un análisis de la posición del producto propuesto: Pasta dental con enzimas y fluoruro de estaño como ingredientes activos.

Analizando la definición de Producto Cosméticos³⁷, así como las características y funcionalidades que tienen las pastas dentales, de primera instancia se puede posicionar a las pastas dentales como Productos Cosméticos.

Sin embargo, en relación a los aditivos/ingredientes que se emplean en la fórmula de la pasta dental propuesta, existen puntos importantes a discutir:

1. El Anexo 2, del Acuerdo³² no incluye al ingrediente activo “fluoruro de estaño” como materia prima que puede utilizarse en cantidades industriales sin necesidad de contar con Registro Sanitario.

2. El Acuerdo de ingredientes aprobados para uso en productos Cosméticos³¹, no menciona al fluoruro de estaño como ingrediente que pueda emplearse en Productos Cosméticos.

Con base en las aseveraciones mencionadas en el análisis del uso del fluoruro de estaño, se propone clasificar a esta pasta dental específica como Insumo para la Salud, debido que para la Autoridad la presencia de un ingrediente en una formulación marca la diferencia entre una clasificación y otra. Por tanto, la pasta dental requiere Registro Sanitario, otorgado por Cofepris, para su comercialización, fabricación, distribución en el territorio mexicano.

Es importante señalar que existen pastas dentales que de acuerdo a su formulación se podrían clasificar como Productos Cosméticos. Sin embargo el caso de la estudiada, formulación con “fluoruro de estaño”, no es factible encasillarla en dicha clasificación.

2.2. Clasificación sanitaria de la pasta dental propuesta.

Con base en el análisis actual del marco regulatorio mexicano de las pastas dentales (punto 2.1.), y en las características propias de la formulación que se propone en el presente estudio (punto 1.2.), la clasificación sanitaria de la pasta dental es la siguiente:

Tipo de Producto: Insumo para la Salud.

Nombre de la Clasificación del Insumo para la Salud: Dispositivo Médico.

Subclasificación del Insumo para la Salud: Producto Higiénico Clase I.

Denominación específica del Insumo para la Salud: Pasta Dental.

2.3. Permisos o autorizaciones sanitarias que requieren ser solicitados ante Cofepris para iniciar operaciones.

Por ser un Insumo para la Salud, la pasta dental requiere contar con varios permisos y/o autorizaciones otorgados por la Autoridad (Cofepris) para iniciar las operaciones relacionadas a la comercialización, importación, exportación y fabricación de la pasta.

Estos permisos/autorizaciones requieren ser solicitados por el importador, exportador, o dueño del Registro Sanitario del producto, según sea la actividad que se requiera realizar con el producto.

En general, los permisos/autorizaciones se engloban en los siguientes grupos:

Permisos con el fin de ejecutar las operaciones de comercialización, fabricación y distribución: Registro Sanitario. Los requisitos a presentar ante la Autoridad para adquirir el Registro Sanitario son establecidos en el Suplemento de Dispositivos Médicos de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 2010, Tabla 6.

Tabla 6. Requisitos necesarios a presentar a la Autoridad para obtener Registro Sanitario.

Requisitos
Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación
Formato de Pago
Aviso de Funcionamiento del Establecimiento y del Aviso del responsable sanitario
Información general
Etiqueta
Declaración de fórmula cuali-cuantitativa por unidad de medida o porcentual (productos formulados)
Materias primas
Información científica que soporte la seguridad y eficacia
Descripción del proceso de fabricación
Información sobre el envase o empaque
Métodos analíticos
Estudios de estabilidad
Estudios de tecnovigilancia
Especificaciones de producto terminado
Certificado de Producto terminado

Permiso para generar material publicitario dirigido a los consumidores: dentro de una campaña publicitaria se generan diferentes materiales publicitarios, todos ellos con características distintas (algunos son folletos, otros pancartas, comerciales) pero con las mismas aseveraciones. Es por esto que para cada material, dirigido al consumidor, se requiere solicitar un Permiso Publicitario a Cofepris³⁵.

La Autoridad impuso dicho requerimiento con el fin de controlar la publicidad engañosa: no mentir o hacer creer al consumidor que el uso de un producto proporcionará beneficios que éste no puede generar. Es por eso que Cofepris solicita los siguientes requisitos para la expedición de un Permiso Publicitario³⁶:

1. Registro Sanitario. En él se encuentra la fórmula cualicuantitativa, donde los ingredientes son expuestos para su evaluación.

2. Soporte científico de los beneficios descritos en la comunicación hacia el consumidor. El fabricante del producto comprueba científicamente que éste sí otorga los beneficios planteados en la publicidad.

En el momento en que la Autoridad otorga el Permiso Publicitario al material publicitario, proporciona un número específico para dicho material el cual debe estar indicado en la impresión o grabación de dicho material (requerimiento que será explicado en puntos posteriores).

3. DETERMINACIÓN DE LOS BENEFICIOS OBTENIDOS POR EL USO DE LA PASTA DENTAL.

Un punto importante en la comercialización de un producto es la campaña publicitaria que se desarrolle para él, ya que de ésta dependen en gran parte las ventas que tenga el producto en el mercado.

Las campañas publicitarias son ejecutadas con el fin que el consumidor conozca el producto y los beneficios que éste proporciona, se familiarice con él, y posteriormente se convierta en consumidor recurrente.

Parte de las estrategias creadas en las campañas publicitarias para que el consumidor conozca el producto son los vehículos impresos (folletos, espectaculares, pósters), comerciales publicitarios en la televisión y radio, entre otros; lo cuales por medio de textos o frases llamativas e interesantes logran captar la atención del consumidor para que éste se sienta identificado con el producto y los beneficios que proporciona su uso. Por tal motivo es necesario establecer los beneficios que serán transmitidos en la comunicación promocional al consumidor de la pasta dental, propuesta, la cual de ahora en adelante será llamada por su nombre comercial: "PastiDent".

3.1. Beneficios establecidos en la campaña publicitaria de “PastiDent”.

De acuerdo a los beneficios que proporciona el uso de la pasta dental, la comunicación a colocar en los materiales publicitarios de “PastiDent” es la siguiente:

Tabla 7. Comunicación comercial dirigida al consumidor de “PastiDent”

<p>Tienes problemas de:</p> <ul style="list-style-type: none">- Encías rojas e inflamadas*.- Sarro.- Caries.- Mal aliento persistente. <p>Ayuda a olvidarte de ellos** con la nueva pasta dental “PastiDent”.</p> <p>*asociados a la gingivitis. **con un cepillado adecuado.</p>
--

3.2. Soporte científico de los beneficios transmitidos en la campaña publicitaria de “PastiDent”.

De acuerdo al Reglamento a la Ley General de Salud en Materia de Publicidad³⁵ toda propaganda publicitaria (folletos, pancartas, comerciales televisivos, etc) que contenga el beneficio (impreso o hablado) o logo de la marca del Dispositivo Médico, con objetivo principal de colocarse en punto de vista del consumidor, debe tener Permiso Publicitario otorgado por Cofepris, y por consecuencia contener el número de autorización.

Debido a que es requisito presentar el soporte científico de los beneficios establecidos para el producto cada que se solicita un Permiso Publicitario, es

necesario hacer un resumen de los problemas que “PastiDent” ayuda a prevenir y cuáles son los ingredientes activos (con base a sus propiedades y funcionalidades) que logran dicha prevención.

**Soporte científico de la aseveración:
“Olvídate de las encías rojas e inflamadas*” *asociadas a la gingivitis.**

La placa dental causa la inflamación de encías, una de las causas principales de gingivitis. Por otra parte, la placa dental también puede dar lugar a depósitos duros llamados sarro (tártaro), que al atrapar los restos de alimentos en sitios inaccesibles al cepillo dental forman una fuente infecciosa que irrita la encía. La irritación de la encía causa su retrocedimiento (condición conocida como recesión), por tanto el diente pierde parte de su “cubierta” dejando expuestas zonas que normalmente están envueltas haciéndolas más susceptibles a desgastes, y por ende a la hipersensibilidad dentaria²⁵.

La enfermedad periodontal en las encías, es una infección de los tejidos que brindan soporte a los dientes. Esta infección ataca justo por debajo de la línea de encía, entre el diente y la encía (lugar también llamado sulco), causando una alteración en la unión del diente y los tejidos que los soportan. Cuando los tejidos son dañados el sulco se deteriora y forma una bolsa. La enfermedad periodontal puede clasificarse en diferentes etapas: gingivitis, periodontitis y periodontitis avanzada²⁵.

La gingivitis, es la primera etapa de la enfermedad periodontal de las encías. Los problemas que genera la gingivitis en las encías son: apariencia rojiza, inflamación y fácil sangrado durante el cepillado o al utilizar el hilo dental²⁵.

El cepillado puede remover la placa dental, pero ésta vuelve a formarse en el curso de 24 horas. La presencia de bacterias puede dañar las encías dando por resultado una inflamación duradera del tejido, el cual, si no recibe tratamiento adecuado puede dar lugar a la pérdida del diente con el paso del tiempo. Para combatir las bacterias en la placa, la respuesta inmunológica del organismo

recluta defensas naturales para prevenir los ataques de las bacterias, lo cual produce inflamación y enrojecimiento de las encías²⁵.

Mediante la reducción de la placa, debido a la presencia de las enzimas mutanasa de *Trichoderma harzianum* y dextranasa de *Paecilomyces lilacinus*, así como el efecto antimicrobiano que posee el fluoruro de estaño, las encías se ven protegidas de las enfermedades gingivales²⁵.

Soporte científico de la aseveración: “Olvídate de la caries y sarro”
--

La lesión provocada por la aparición de caries, es el resultado de un proceso que inicia con la formación de la placa dental.

La fórmula de este producto contiene 0.40% de fluoruro de estaño (SnF_2). El fluoruro de estaño actúa como ingrediente microbiano y agente encargado de prevenir las caries. El ion fluoruro promueve la remineralización y previene la desmineralización.

Por otra parte, el catión estañoso (Sn^{2+}), es un agente anti-microbiano que ayuda a eliminar las bacterias, incluyendo *S. mutans* el principal causante de la caries en los dientes. El fluoruro de estaño inhibe la capacidad de las bacterias aerobias de la placa dental para metabolizar los azúcares y de esta forma sintetizar los ácidos derivados de azúcares mediante glicólisis anaerobia.

El fluoruro de estaño inhibe tanto la glicólisis como el crecimiento de la placa bacteriana, contribuyendo así a la reducción en la patogenicidad y concentración global de la placa. Si reduce la concentración y por ende la permanencia de la placa dental en el diente, no habrá generación de sarro. Adicionalmente, el fluoruro estañoso evita la producción bacteriana de ácido láctico y de metabolitos que promueven el crecimiento de bacterias patógenas².

Por otra parte, la caries también es reducida gracias a la actividad de las enzimas. El mecanismo de acción de las mutanasa de *Trichoderma harzianum* y dextranasa de *Paecilomyces lilacinus*, es hidrolizar los polímeros existentes en la placa dental (mutanos y dextranos), con el fin de disminuir la concentración de ellos dentro en la placa dental, hasta un nivel tal que evité la existencia de nutrientes para las bacterias (*S. mutans*), generadoras de ácidos orgánicos responsables de la generación de la caries.

Soporte científico de la aseveración: “Olvídate del mal aliento persistente”

La formulación exclusiva de “PastiDent”, contribuye para un aliento fresco de diferentes maneras: elimina la placa, elimina residuos de las superficies del diente durante el cepillado.

Por otra parte, el fluoruro estaño proporciona protección contra el mal olor de la boca al inhibir los procesos metabólicos que generan el mal olor. El mal olor es liberado por el metabolismo de las bacterias Gram negativas anaerobias (GNAs)⁴⁵. Específicamente, se cree que el fluoruro de estaño interfiere en la capacidad de *Staphylococcus aureus* y otras bacterias Gram negativas, para absorber y metabolizar fuentes de energía (proteínas derivadas de residuos de alimentos, células de epiteliales muertas y enzimas de la saliva). Al no ser metabolizadas dichas fuentes de energía no se producen compuestos que provocan mal olor en la boca, dando como resultado un mejor aliento.

4. CUMPLIMIENTO DE LAS NORMATIVIDADES Y REGULACIONES MEXICANAS EN PASTIDENT.

4.1. Requerimientos normativos en los textos de empaque

El empaque de la pasta dental “PastiDent” debe cumplir con la *“NORMA Oficial Mexicana NOM-137-SSA1-1995, Información regulatoria-Especificaciones generales de etiquetado que deberán ostentar los dispositivos médicos, tanto de manufactura nacional como de procedencia extranjera”*, la cual establece todas las especificaciones de etiquetado para los dispositivos médicos:

Información comercial:

- Nombre comercial del producto.
- Marca o logotipo, razón social o nombre, y domicilio comercial del fabricante y distribuidor registrados ante esta Secretaría.
- Nombre y domicilio del importador y proveedor.
- País de origen.
- Número de registro otorgado por la SSA.
- Fecha de caducidad.
- Número de lote o número de serie, con fecha de fabricación.
- Contenido. Expresar la descripción del producto e indicar el número de unidades, volumen o peso.
- Advertencias o informes de precaución en el caso de productos tóxicos.
- Uso, manejo y conservación del producto.
- Ingredientes en la etiqueta.

Como referencia para el cumplimiento del empaque de la pasta dental se consideran las siguientes Normas Mexicanas:

- NORMA Oficial Mexicana NOM-050-SCFI-2004, Información comercial-etiquetado general de productos.

- NORMA Oficial Mexicana NOM-030-SCFI-1993 Información comercial - declararon de cantidad en la etiqueta-especificaciones.

PROFECO establece que para fines promocionales de las pastas dentales es necesario establecer al consumidor que “el uso de una pasta dental tiene que estar en combinación con un cepillado adecuado de los dientes”. Esto se debe a que los consumidores pueden interpretar que el uso exclusivo de la pasta dental proporcionará los beneficios, siendo que ellos se obtienen siempre y cuando haya un cepillado.

Pasta Dental “PastiDent”	
Panel Frontal	
Texto	NUEVA
Imagen	Pasta dental “PastiDent”
Texto	Pasta Dental “PastiDent”
Texto	Contenido 100 mL
Texto	Pasta dental antibacterial con flúor
Texto	Tienes problemas de:
	<ul style="list-style-type: none"> - encías rojas e inflamadas*. - sarro.
Imagen	<ul style="list-style-type: none"> - caries. - mal aliento persistente.
	Ayuda a olvidarte de ellos** con la nueva pasta dental “Pastident”.
	*asociados a la gingivitis.
	**con un cepillado adecuado.
Panel Superior	
Texto	NUEVA
Texto	Contenido 100 mL
Texto	Pasta Dental “PastiDent”
Texto	PASTA DENTAL ANTIBACTERIAL CON FLÚOR QUE AYUDA A COMBATIR:
Texto	<ul style="list-style-type: none"> - Encías rojas e inflamadas*. - Sarro. - Caries. - Mal aliento persistente.
	*asociados a la gingivitis.
Panel Trasero	
Logo	NUEVA
Imagen	Pasta dental “PastiDent”
Texto	Pasta Dental “PastiDent”

Texto	Tienes problemas de: <ul style="list-style-type: none"> - encías rojas e inflamadas*. - sarro. - caries. - mal aliento persistente.
Texto	Ayuda a olvidarte de ellos** con la nueva pasta dental “Pastident”. *asociados a la gingivitis. **con un cepillado adecuado.
Panel Inferior	
Texto	Ingredientes: Activos: fluoruro de estaño, enzima mutanasa y enzima dextranasa. Otros: Glicerina, Sílica, Agua, Carragenina, Sacarina Sódica, Dióxido de Titanio (CI 77891), Bisulfito de sodio, Ciclodextrina. No. Registro (colocar el número de registro sanitario otorgado por Cofepris). Forma de Uso: Cepille los dientes diariamente después de cada comida, al menos tres veces al día o como indique su odontólogo. Advertencia: La persistencia de gingivitis en los dientes puede indicar un problema grave que requiera atención de un odontólogo. Si los problemas no desaparecen durante las primeras cuatro semanas, interrumpa el uso del producto y busque atención profesional. No ingerir. En caso de presentarse alguna reacción indeseable al utilizar el producto, suspenda su uso y contacte a su odontólogo. Mantener fuera del alcance de los niños. No usar en menores de 12 años. Fabricado/Distribuido en México 01 800 234 543. (Información del fabricante) Lote y Vencimiento: 123CT48379. 12-dic-13.
Panel Derecho	
Logo Texto Tezxtó	NUEVA Contenido 100 mL Pasta Dental “PastiDent” Tienes problemas de: <ul style="list-style-type: none"> - encías rojas e inflamadas*. - sarro. - caries. - mal aliento persistente. Ayuda a olvidarte de ellos** con la nueva pasta dental “Pastident”. *asociados a la gingivitis. **con un cepillado adecuado.
Panel Izquierdo	
Logo Texto Tezxtó	NUEVA Contenido 100 mL Pasta Dental “PastiDent” PASTA DENTAL ANTIBACTERIAL CON FLÚOR QUE AYUDA A COMBATIR: <ul style="list-style-type: none"> - encías rojas e inflamadas*. - sarro. - caries.

	- mal aliento persistente. *asociados a la gingivitis.
--	---

4.2. Requerimientos regulatorios en los materiales publicitarios

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Publicidad, se deben cumplir los siguientes puntos en el material publicitario:

1.- Con base en su *Artículo 56*, por ser un producto que requiere Registro Sanitario, todo material publicitario debe contener Leyenda Sanitaria que coadyuve a la educación higiénica; “CONSULTE REGULARMENTE A SU ODONTÓLOGO” es la leyenda que aplica para el producto en cuestión.

2.- Con base en su *Artículo 10*, los anuncios impresos menores de 1290 mm x 360 mm, la leyenda sanitaria debe tener una altura de 60 puntos.

3.- Con base en su *Artículo 6*, la información dirigida al consumidor tiene que estar en línea con la comunicación sometida ante Cofepris en la solicitud de Registro Sanitario y con el soporte científico que es presentado cuando se solicita en Permiso Publicitario.

4.- Con base en su *Artículo 79*, tener el No. De autorización impreso en los materiales publicitarios. Dicho no. de autorización es indicado en el Permiso Publicitario.

En la siguiente imagen se muestra un ejemplo de cómo se cumplen todos los requisitos descritos anteriormente:

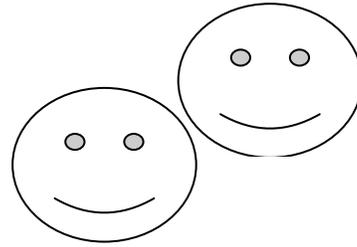
Nueva!

PastiDent

Tienes problemas de:

- Encías rojas e inflamadas*.
- Sarro.
- Caries.
- Mal aliento persistente.

Ayuda a olvidarte de ellos** con la nueva pasta dental "PastiDent".



*asociados a la gingivitis.

** con un cepillado adecuado.

No. de Autorización XXXXXX

CONSULTE REGULARMENTE A SU ODONTÓLOGO

CONCLUSIONES

La propuesta de incorporar enzimas como ingrediente activo en la formulación de una pasta dental, de acuerdo con los estudios mencionados, es factible.

De acuerdo a los ingredientes y/o aditivos propuestos en la fórmula de la pasta dental, enzimas (mutanasa de *Trichoderma harzianum* y dextranasa de *Paecilomyces lilacinus*) y fluoruro de estaño como ingredientes activos, clasificación sanitaria se determina como “Insumo para la Salud, Dispositivo Médico, Clase I”.

De acuerdo a la clasificación sanitaria propuesta, los requisitos regulatorios que debe cumplir la pasta dental para una futura comercialización son: Registro Sanitario, autorización para los materiales publicitarios y cumplimiento a las regulaciones de Dispositivos Médicos para los textos de empaque.

REFERENCIAS

1. Abalos C., 2005. Adhesión bacteriana a biomateriales. *Revista Odonto Estomatol*, 21(1), pp. 347-353.
2. Atúnacar M., 2002. *Tesis Concentración de fluoruros contenidos en los dentríficos en función a la temperatura*. Perú: Universidad de Nacional Mayor de San Marcos.
3. Barrancos J., Rodríguez G., 2008. Cariología. En: Barrancos J., Rodríguez G., eds. *Operatoria Dental*. México, pp. 300- 315.
4. Bhatia S., Bhakri G., Arora M., Uppal S.K., Batta S.K, 2010. Dextranase production from *Paecilomyces lilacinus* and its application for dextran removal from sugarcane juice. *Sugar Tech*, 12 (2), pp. 133-138.
5. Boyd, R.L., Chun Y.-S., 2002. Long-term evaluation of a SnF₂ gel for control of gingivitis and decalcification in adolescent orthodontic patients. *Korean Journal of Orthodontics*, 25 (3), pp. 235-245.
6. Casanueva E., Kaufer M., Pérez A.B., 2008. Salud Dental y Nutrición. En: E. Casanueva, M. Kaufer, A.B. Pérez. eds. *Nutriología Médica*. México pp-244-247.
7. Castañeda J., Ortega J.A., Venegas A.M., Aquino A., Serafín J., 2009. Péptidos antimicrobianos: péptidos con múltiples funciones, *Órgano Oficial de Difusión de la Asociación Autónoma del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México AAPAUNAM*, 18 (1), pp. 16-29.
8. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2012. *Registros Sanitarios Otorgados de Dispositivos Médicos*. [En línea](Actualizado al 14 de noviembre de 2011). Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioDispositivosMedicos.aspx>, enero, 2011
9. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, 2012. *Registros Sanitarios de Dispositivos Médicos*. [En línea](Actualizado al 14 de noviembre de 2011). Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioDispositivosMedicos.aspx>, enero, 2011 .

10. Cosmetics INFO. 2009. *Oral Care Products*. [En línea]. Disponible en: http://www.cosmeticsinfo.org/product_details.php?product_id=34 [Último acceso el 30 de abril de 2012]
11. CosmeticsINFO, 2009. *Glycerin*. . [En línea] (Actualizado marzo de 2009). Disponible en : http://www.cosmeticsinfo.org/ingredient_details.php?ingredient_id=48 [Último acceso 6 de mayo de 2012].
12. Duque de Estrada J., Pérez J.A., Hidalgo I, 2006. Caries dental y ecología bucal, aspectos importantes a considerar. *Revista Cubana Estomatología*. 43(1), 23-33.
13. El siglo de Torreón, 2008. *Su salud bucal / LA HISTORIA DE LA PASTA DENTAL*. [En línea](Actualizado al 16 de noviembre de 2008). Disponible en: <http://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/393956.su-salud-bucal-la-historia-de-la-pasta-dental.html>
14. Free Patents Online. 2012. *Antiplaque oral composition containing enzymes and cyclodextrins*. [En línea](Actualizado 11 de diciembre del 2006.). Disponible en: <http://www.freepatentsonline.com/y2006/0008425.html>
15. García T., Saldaña A., Basterrechea M., 2008. Glucanos extracelulares bacterianos: estructura, biosíntesis y función, *Revista Cubana Estomatol* , 45, pp. 3-4.
16. Guillarte C., Perrone M., 2004. Microorganismos de la Placa Dental relacionados con la periodontitis. *Acta Odontológica Venezolana*, 42(3), pp. 23-27.
17. Higienista Bucodental. 2010. *Higiene bucodental. Pastas dentífricas y enjuagues bucales*. [En línea] (Actualizado enero del 2010). Disponible en: <http://higienistabucodental.es.tl/Pastas-dentificas.htm>. [Último acceso 27 de marzo de 2012].
18. Hugh M. S., 1996. U.S. Safety, Health and environmental regulatory affairs for dyes and pigments. **En:** *Environmental Chemistry of Dyes and Pigments*. Eds. John Wiley & Sons, Inc, pp. 295-298.

19. Juvé J., Viscasillas A., del Pozo A., 2007. Pastas en cosmética: generales y elementos para su formulación. *Medicamentos y servicios profesionales*, 7, pp. 68-72.
20. Lindhe J., 2009. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. Quinta Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana.
21. Nordmann, H.; Berlín, M., 1986. *Handbook on the Toxicity of Metals*. 2nd Ed. Amsterdam: Elsevier Science, pp. 594-609.
22. Novozymes A.S., Krogshoejvej D.K, Bagsvaerd, DK, 2002. Composiciones para la eliminación de la placa dental.
23. Núñez D., García P., 2010. Bioquímica de la caries dental, *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 9 (2), pp. 156-166.
24. Oficina Española de Patentes y Marcas. Ministerio de Industria Energía y Turismo. Gobierno de España. 2010. Composiciones para la eliminación de la placa dental. [En línea](Actualizado al 2002). Disponible en: www.oepm.es/pdf/ES/0000/000/02/17/42/ES-2174248_T3.pdf [Último acceso el 2 de mayo de 2012].
25. Page R., 2005. Gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*, 13 (5), pp. 345-355.
26. Pérez A. 2012. La Biopelícula: una nueva visión de la placa dental. *Revista Estomatol Herediana*, 15 (1), pp. 82-85.
27. Pérez A., 2008. Probióticos: ¿una nueva alternativa en la prevención de la caries dental?. *Revista Estomatol. Herediana*, 18 (1), pp.65-68.
28. Römpps Chemie-Lexikon, 1992. *Titandioxid*, 9na Ed. Nueva York: Vincentz Network GmbH & Co KG.
29. Sánchez-Vargas¹ L.O., Ríos P., Romo-García J., Corona F. P., Hidalgo H., Franco F., 2002. Determinación de pH salival y cultivo en pacientes con candidosis bucal VIH positivos y VIH negativos. *Revista Iberoamericana de Micología*, 19, pp.155-160.
30. Secretaría de Salud, 2008. *NOM-137-SSA1-2008 "Información regulatoria-Especificaciones generales de etiquetado que deberán ostentar los*

dispositivos médicos, tanto de manufactura nacional como de procedencia extranjera”.

31. Secretaría de Salud, 2010. *ACUERDO por el que se determinan las sustancias prohibidas y restringidas en la elaboración de productos de perfumería y belleza.* Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación.
32. Secretaría de Salud, 2011. *ACUERDO por el que se da a conocer el listado de insumos para la salud considerados como de bajo riesgo para efectos de obtención del registro sanitario, y de aquellos productos que por su naturaleza, características propias y uso no se consideran como insumos para la salud y por ende no requieren registro sanitario, Anexo 2.* Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación.
33. Secretaría de Salud, 2011. *ACUERDO por el que se da a conocer el listado de insumos para la salud considerados como de bajo riesgo para efectos de obtención del registro sanitario, y de aquellos productos que por su naturaleza, características propias y uso no se consideran como insumos para la salud y por ende no requieren registro sanitario, Anexo 2.* Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación.
34. Secretaría de Salud, 2011. *ACUERDO por el que se da a conocer el listado de insumos para la salud considerados como de bajo riesgo para efectos de obtención del registro sanitario, y de aquellos productos que por su naturaleza, características propias y uso no se consideran como insumos para la salud y por ende no requieren registro sanitario, Anexo 2.* Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación.
35. Secretaría de Salud, 2012. *Capítulo IX Permisos, Artículo 79 En: Reglamento de la Ley Ley General de Salud en materia de Publicidad.* Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, pp. 18.
36. Secretaría de Salud, 2012. *Capítulo IX Permisos, Artículo 80 En: Reglamento de la Ley Ley General de Salud en materia de Publicidad.* Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, pp. 18.

37. Secretaría de Salud, 2012. *Capítulo IX Productos Cosmético, Artículo 269*
En: *Ley General de Salud*. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, pp. 93.
38. Secretaría de Salud, 2012. *Capítulo IX Productos Cosmético, Artículo 262*
CAPITULO VIII Equipos médicos, prótesis, ortesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos **En:** *Ley General de Salud*. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, pp. 89.
39. Secretaría de Salud, 2012. *Capítulo IX Productos Cosmético, Artículo 269*
En: *Ley General de Salud*. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, pp. 93.
40. Secretaría de Salud, 2012. Título Decimo Sexto Autorizaciones y Certificados, Capítulo I Autorizaciones, Artículo 368 **En:** *Ley General de Salud*. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, pp. 112.
41. Secretaría de Salud, 2012. Título Decimo Sexto Autorizaciones y Certificados, Capítulo I Autorizaciones, Artículo 376 **En:** *Ley General de Salud*. Ciudad de México: Diario Oficial de la Federación, pp. 114.
42. Shannon I.L., D.M.D. C. West, D.D.S., M.S., 1997. Prevention of decalcification in orthodontic patients by daily self-treatment with 0.4% SnF₂ gel. *Pediatric Dentistry by The American Academy of Pedodontics*, 1 (2), pp. 101-103.
43. Silva L., 2004. Higienistas Dentales. México: MAD- Eduforma.
44. Song Li., Purdy C.W., 1992. Cyciodextrins and Their Applications in Analytical Chemistry. *Chemical Reviews*, 92 (6), pp. 1457-1470.
45. Sundqvist, G, 1993. Pathogenicity and virulence of Black Pigmented Gram negatives anaerobes. *Immunol. Med. Microbiol.* 6, ppt. 125 - 138.
46. United States Patent, 2010. Toothpaste compositions. [En línea](Actualizado al 12 de marzo de 2010). Disponible en: <http://www.google.com.mx/patents/US4701319?printsec=description&dq=carrageenan+in+toothpastes#v=onepage&q=carrageenan%20in%20toothpastes&f=false>.

47. Villarta J, Cubero N., Monferrer A., 2002. Conservantes. **En:** Villarta J, Cubero N., Monferrer A. eds. *Aditivos Alimentarios*. Madrid: Ediciones Mundi Prensa, pp. 54, 63-65.
48. Wiater A., Szczodrak J., Pleszczyńska M., Próchniak K., 2005. Production and use of mutanase from *Trichoderma harzianum* for effective degradation of Streptococcal mutans. *Brazilian Journal of Microbiology*, 36, pp.137-146.
49. Wondercide, 2011. Hydrated Silica. [En línea] (Actualizado marzo de 2011). Disponible en : <http://www.wondercide.com/content/hydrated-silica/> [Último acceso 6 de mayo de 2012].