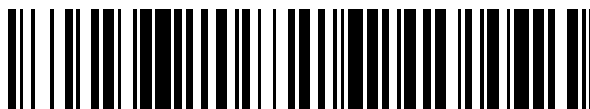


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 293**

51 Int. Cl.:

A61C 17/00 (2006.01)

A61K 8/04 (2006.01)

A61K 8/22 (2006.01)

A61K 8/29 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

A61Q 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2010 E 10790967 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2512402**

54 Título: **Pasta de desbridamiento**

30 Prioridad:

15.12.2009 EP 09179258

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

08.05.2015

73 Titular/es:

**CORTICALIS AS (100.0%)
Haakonsvei 5
1450 Nesoddtangen, NO**

72 Inventor/es:

**LYNGSTADAAS, S., PETTER y
HAUGEN, HÅVARD, J.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 535 293 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Pasta de desbridamiento

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una nueva y original composición para la limpieza de implantes y el desbridamiento de superficies duras en la cavidad oral, que comprende nanopartículas de TiO_2 y H_2O_2 óptimamente activadas, que es antibacteriana, sin provocar resistencia microbiana, y anti-inflamatoria, y en la que dicha composición comprende adicionalmente micropartículas sólidas para el desbridamiento mecánico mejorado y/o la limpieza de superficies rugosas.

10 La presente invención se refiere adicionalmente al uso de una composición según la presente invención para limpiar un implante y/o desbridar una superficie dura en la cavidad oral.

En una realización presentemente preferida, la composición según la presente invención se usa junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, por ejemplo, un cepillo, fresa o una cureta.

Antecedentes

15 Con el aumento del uso de implantes oseointegrados y con muchos implantes funcionando durante largos periodos de tiempo, se han publicado varias complicaciones. La pérdida progresiva de hueso periimplante es uno de los principales problemas durante el periodo de función de los implantes. El reconocimiento y tratamiento de la pérdida ósea periimplante alrededor de implantes en funcionamiento es un gran reto para el médico clínico.

20 Las técnicas de diagnóstico, tales como la profundidad de sondaje, las herramientas radiográficas, y el muestreo microbiano se han modificado del área periodontal y se han usado durante la fase de mantenimiento del implante dental. Los objetivos a largo plazo en el tratamiento de la enfermedad periimplante son detener el progreso de la enfermedad y conseguir un sitio mantenible para el implante del paciente.

Publicaciones recientes indican que los defectos óseos periimplante se pueden tratar con técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas. Es posible la regeneración ósea en defectos óseos periimplante seleccionados cuando se usan técnicas quirúrgicas apropiadas, se consigue la preparación de la superficie del implante, y se erradica la causa.

25 El desbridamiento es la retirada médica del tejido infectado, dañado o muerto del paciente para mejorar el potencial de curación del tejido sano restante. La retirada puede ser quirúrgica, mecánica, química, autolítica (autodigestión), y por terapia de gusanos, en la que ciertas especies de gusanos vivos se comen selectivamente solo el tejido necrótico.

30 En la higiene oral y odontología, el desbridamiento se refiere también a la retirada de placa y cálculos que se han acumulado sobre los dientes, o cualquier otra superficie de tejido duro en la cavidad oral. El desbridamiento en este caso se puede realizar usando instrumentos ultrasónicos, que fracturan los cálculos, facilitando por ello su retirada, así como herramientas de mano, que incluyen descamador periodontal y curetas, cepillos o por el uso de productos químicos, tales como peróxido de hidrógeno.

El desbridamiento es una parte importante del procedimiento de tratamiento para curar la pérdida ósea periimplante.

35 Muchos implantes médicos, tales como, por ejemplo, los implantes dentales, implantes ortopédicos y stents vasculares, son metálicos, es decir, están hechos de material metálico. Los ejemplos de materiales metálicos comúnmente utilizados para construir implantes médicos metálicos son acero, titanio, circonio, tantalio, niobio, hafnio y sus aleaciones. En particular, el titanio y aleaciones de titanio han mostrado ser apropiados para utilizarlos para construir implantes médicos. Esto es debido al hecho de que el titanio es biocompatible, tiene excelente resistencia a la corrosión en fluidos corporales, resiste la adherencia de bacterias, y es ligero y resistente.

40 Tradicionalmente, los dentistas y cirujanos utilizan herramientas de limpieza que son relativamente duras, es decir, tienen un alto grado de dureza, para proporcionar una limpieza concienzuda del implante médico metálico durante, por ejemplo, la cirugía, el implante u otros tratamientos. Tales herramientas de limpieza duras, por ejemplo, pueden estar hechas de acero inoxidable, aleaciones metálicas duras o polímeros duros. Sin embargo, tales herramientas de limpieza duras no son apropiadas para utilizarlas para limpiar todos los materiales de implante metálico. Por ejemplo, no son apropiadas para utilizarlas para limpiar implantes médicos de metales o aleaciones metálicas más blandas, tales como por ejemplo, titanio, una aleación de titanio, circonio o una aleación de circonio. Esto es debido al hecho de que tales implantes médicos tienen una superficie delicada que se puede dañar cuando entra en contacto con herramientas de limpieza duras. De este modo, cuando se utilizan herramientas de limpieza duras para limpiar un implante médico de, por ejemplo, titanio, una aleación de titanio, circonio o una aleación de circonio hay un gran riesgo de que la superficie del implante médico se dañe por el procedimiento de limpieza. Entonces la estructura superficial del implante médico es negativamente afectada. Además, cualquier rayado producido en la superficie del implante médico puede constituir sitios en los que se pueden adherir las bacterias, que puede dar como resultado re-infecciones en el tejido que rodea al implante médico, por ejemplo, las encías.

Además, las anteriormente mencionadas herramientas de limpieza duras pueden contaminar una superficie delicada de un implante médico cuando se utilizan para limpiar la superficie del implante médico, es decir, pueden dejar residuos de material contaminante sobre la superficie del implante médico. Estos residuos de material a menudo desencadenan una respuesta al cuerpo extraño y generalmente no son bien aceptados por el cuerpo humano.

5 Para evitar el anteriormente mencionado riesgo de daño, se puede utilizar una herramienta de limpieza en la forma de un cepillo que comprende cerdas blandas en lugar de las herramientas de limpieza duras anteriormente mencionadas para limpiar implantes médicos metálicos que tienen superficies delicadas. Un ejemplo de tal cepillo para limpiar un implante médico se describe en el documento US 6.345.406, otro ejemplo se da en el documento WO 2009/083281, que describe la herramienta de limpieza/desbridamiento de implantes Tibbrush™.

10 La tasa de éxito de dispositivos de titanio implantados está afectada por varios factores. Entre estos, las propiedades superficiales de los implantes parecen ser un factor muy importante para un buen resultado clínico. El cuerpo interacciona principalmente con la superficie del implante. La composición química, topografía, rugosidad y energía de la superficie se ha sugerido que todas ellas juegan papeles importantes en la interacción hueso-implante. Estas propiedades están muy interrelacionadas, y no siempre es fácil separar sus efectos.

15 La mayor parte de los implantes usados hoy tienen superficies modificadas por maquinado, chorreado, tratamiento con ácido, o por combinaciones de estos procedimientos. Hoy, las superficies maquinadas y chorreadas con granalla son las más comúnmente usadas para el tratamiento superficial de implantes de titanio. Las superficies maquinadas se consideran relativamente lisas con valores de superficie dados en el intervalo de Ra: 0,15-0,53 µm. La rugosidad de las superficies de titanio chorreadas con granalla y/o tratadas con ácido está principalmente en el intervalo de µm, con un intervalo de Ra típico entre 0,5 µm-10 µm.

20 Consecuentemente, la utilidad de un cepillo para limpiar y/o desbridar una superficie de implante se correlacionará efectivamente con el grosor de sus cerdas, que se da típicamente en el documento WO 2009/083281 que tienen una longitud de, por ejemplo, 0,1-50 mm o 0,1-10 mm y un diámetro de 0,05-1,0 mm o 0,05-0,5 mm. Es decir, las cerdas son en sí mismas demasiado gruesas para ser capaces de acceder a la parte o partes de la superficie que están escondidas dentro de la rugosidad de los implantes.

25 Lo que es más, un cepillo por supuesto es solo capaz de realizar la limpieza y/o desbridamiento mecánico de una superficie, sin ser capaz de proporcionar un efecto de limpieza/descontaminación química y/o biológica secundaria, de este modo, por ejemplo, dejando la superficie abierta para la repoblación inmediata de microbios, o incluso dejando trazas de las poblaciones microbianas anteriores, por ejemplo, sobre las áreas inaccesibles de superficies rugosas.

30 El TiO₂, óxido de titanio (IV) o titania es el óxido de titanio formado en la naturaleza y un material muy bien conocido y bien investigado debido a la estabilidad de su estructura química, su biocompatibilidad, y propiedades físicas, ópticas y eléctricas. El dióxido de titanio aparece en la naturaleza en forma de los bien conocidos minerales naturales rutilo, anatasa y brookita. Se ha descrito previamente que el TiO₂, cuando se activa por luz ultravioleta, forma un radical libre TiO-OH[•].

35 El TiO₂ activado por UV es una técnica prometedora para descontaminación, purificación, y desodorización de aire y aguas residuales (Yu et al. 2001) y se ha aplicado también a bacterias inactivas, virus y células cancerosas (Sunada et al 2003). Además, se describe que el TiO-OH[•] tiene un efecto antiincrustante y antibacteriano (Byrne et al. 1998, Maness et al. 1999, Yu et al. 2001).

40 Se ha mostrado también previamente que el TiO₂ cerámico se puede activar para formar el radical libre TiO-OH[•] en presencia de H₂O₂ Silva et al. (Silva et al. 2007) usaron nanopartículas de TiO₂ para el tratamiento de aguas residuales de almazara activando las partículas de TiO₂ usando una combinación de muy bajas cantidades de H₂O₂ (hasta 0,5 mM) y luz UV.

45 En el documento WO 89/06548, se describe que el producto de reacción de H₂O₂ y titanio metálico, un gel, se puede usar para propósitos anti-inflamatorios. El gel se describe que actúa como un depósito de H₂O₂ de desprendimiento lento.

Sin embargo, el uso de luz UV para activar TiO₂ no es siempre conveniente cuando se trata de productos para uso médico y/o dental.

50 Es un hecho bien conocido que la morbilidad y frecuencia de efectos adversos, tales como, por ejemplo, efectos post-cirugía, están directamente relacionados, y son a menudo proporcionales al, tiempo usado para la limpieza y/o desbridamiento de superficies de tejido duro quirúrgicamente expuesto. De este modo, el tratamiento rápido asegura un mejor resultado del tratamiento total. Además, el resultado del tratamiento total puede depender también del grado de daño de la estructura anatómica por la herramienta durante el procedimiento. Además, el resultado del tratamiento total puede depender también de la cantidad de residuos de material contaminante que queda sobre la superficie tratada por la herramienta.

55 Consecuentemente, aun se buscan medios para limpiar y/o desbridar implantes y/o cualquier superficie de tejido

duro en la cavidad oral, eso garantiza el tratamiento rápido sin dañar la estructura superficial, y sin dejar residuos de material contaminante, y que es antimicrobiano y anti-inflamatorio. La presente invención por primera vez presenta tales medios para limpiar y/o desbridar efectivamente incluso áreas difíciles de acceder de superficies duras rugosas en la cavidad oral, y que no necesitan ninguna activación secundaria, tal como radiación de luz UV.

5 Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una nueva y original composición para limpieza de implantes y/o desbridamiento de superficies duras en la cavidad oral, tales como superficies de tejido duro quirúrgicamente expuesto, que comprende nanopartículas de TiO_2 activadas, que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de alrededor de 10-100 nm a una concentración entre 0,5-500 g/l, y H_2O_2 , a una concentración de como mucho 7,5% en volumen, siendo dicha composición antibacteriana, esencialmente sin provocar resistencia microbiana, y anti-inflamatoria, y en la que dicha composición comprende adicionalmente micropartículas sólidas, que tiene un diámetro medio de partícula (D_{50}) de alrededor de 100-200 μm a una concentración entre 0,5-300 g/l, para desbridamiento mecánico mejorado y/o para limpieza mejorada de superficies rugosas.

Definiciones

15 En el presente contexto, el término “nanopartícula” se desea que describa una partícula que tiene un diámetro medio de partícula (D_{50}) entre alrededor de 1 y 1.000 nm. Típicamente, en la presente invención, se usa una nanopartícula que tiene un diámetro medio de partícula (D_{50}) entre 10-100 nm.

20 El término “micropartícula” se desea aquí que describa una partícula que tiene un diámetro medio de partícula (D_{50}) entre alrededor de 1 y 1.000 μm . Típicamente, en la presente invención, se usa una micropartícula que tiene un diámetro medio de partícula (D_{50}) entre 100-200 μm .

La presente invención proporciona los medios para limpiar y/o desbridar un implante médico y/o dental. En el presente contexto, el término “implante” típicamente quiere decir un implante médico y/o dental que comprende principalmente componentes metálicos. En general, sin embargo, un implante según la presente invención comprende por lo menos una superficie por lo menos parcialmente metálica.

25 En el presente contexto, la expresión “implante dental” incluye dentro de su alcance cualquier dispositivo que se desea implantar dentro de la cavidad oral de un animal vertebrado, en particular un mamífero tal como un ser humano, por ejemplo en procedimientos de restauración de dientes. Los implantes dentales se seleccionan aquí del grupo que consiste en: implantes, barras, puentes, pilares, coronas, fundas, y partes protésicas en la cavidad oral. Los implantes dentales se pueden denominar también dispositivos protésicos dentales. Generalmente, un implante dental está compuesto de una o varias partes de implante. Por ejemplo, un implante dental usualmente comprende un elemento dental acoplado a partes de implante secundarias, tales como un pilar y/o una restauración dental tal como una corona, puente o dentadura postiza. Sin embargo, cualquier dispositivo, tal como un elemento dental, deseado para implante se puede denominar solo implante incluso si se van a conectar a él otras partes.

35 En el presente contexto, la expresión “implante ortopédico” incluye dentro de su alcance cualquier dispositivo que se desea implantar en el cuerpo de un animal vertebrado, en particular un mamífero tal como un ser humano, para la conservación y restauración de la función del sistema musculoesquelético, particularmente articulaciones y huesos, que incluye el alivio del dolor en esas estructuras. Los ejemplos no limitantes de implantes ortopédicos son prótesis de articulación de la cadera, prótesis de rodilla, prótesis de codo, prótesis de dedo, prótesis coclear, y tornillos de fijación.

40 En el presente contexto, la expresión “stent vascular” se refiere a un implante tubular dispuesto para inserción en vasos sanguíneos de un animal vertebrado, en particular un mamífero tal como un ser humano, para prevenir o contrarrestar una constricción de flujo localizada, es decir, para contrarrestar las disminuciones significativas del diámetro del vaso sanguíneo.

45 La expresión “una superficie rugosa” se emplea presentemente para describir superficies de titanio chorreadas con granalla y/o tratadas químicamente que están principalmente en el intervalo de μm , con un intervalo típico de R_a entre 0,5 μm -10 μm . Típicamente, la superficie rugosa se consigue modificando una superficie por maquinado, chorreado con granalla, tratamiento con ácido, o por una de sus combinaciones.

50 En una realización de la presente invención la expresión “superficie rugosa” se desea que se refiera a una superficie de implante que es por lo menos parcialmente hidrófila. Esta propiedad se puede conseguir, por ejemplo, por un método en el que, opcionalmente después de una modificación mecánica de la superficie precedente por retirada de material y/o modificación química de la superficie, por lo menos las áreas expuestas de esta superficie expuesta a hueso y/o tejido blando adicionalmente se modifican químicamente.

Los tejidos duros son, por ejemplo, hueso, cemento, dentina, esmalte, diente, raíces, cartílago y ligamentos.

55 La expresión “desbridamiento” quiere decir la limpieza de una superficie de tejido duro, tal como una superficie de tejido duro expuesta quirúrgicamente, para retirar, por ejemplo, biopelícula, concreciones, microbios, tejido no

deseado, células y residuos celulares, tejido cicatrizal, y/o tejido necrótico. El desbridamiento, por ejemplo, se puede realizar para controlar y/o tratar infecciones locales, inflamaciones, reacciones a cuerpos extraños, estados patológicos, y/o procedimientos regenerativos (por ejemplo, periodontitis, periimplantitis).

Leyendas de las figuras.

- 5 Figura 1: gráficos de SEM de las tres superficies usadas en este estudio (x5000 de aumento).
- Figura 2: gráficos de SEM de las tres superficies inoculadas con S.ep. e incubadas a 35°C durante 16 horas. Una biopelícula cubre todas las superficies (x5000 de aumento).
- Figura 3: gráficos de SEM de las muestras lavadas con NaCl para el grupo de control o con H₂O₂+TiO₂ para el grupo de ensayo. La biopelícula se retira parcialmente de las superficies del grupo de ensayo (x5000 de aumento).
- 10 Figura 4: resultados de la absorbancia de espectrofotometría que evalúan la concentración de safranina de las superficies de SLActive (n=9, * si el valor de p<0,05).
- Figura 5: resultados de la absorbancia de espectrofotometría que evalúan la concentración de safranina de las superficies de TiUnite (n=9, * si el valor de p<0,05).
- 15 Figura 6: resultados de la absorbancia de espectrofotometría que evalúan la concentración de safranina de las superficies de OsseoSpeed (n=9, * si el valor de p<0,05).
- Figura 7: resultados de absorbancia de espectrofotometría que evalúan el re-crecimiento de la película después de la exposición de las muestras a NaCl y H₂O₂+TiO₂. La re-incubación de las muestras durante 4 horas mostró un significativamente menor re-crecimiento bacteriano debido al efecto antibacteriano de la nanosuspensión comparado con NaCl (n=9, *si el valor de p<0,05).
- 20 Figura 8: evaluación de la biomasa midiendo la intensidad de absorbancia de la tinción de safranina de cada superficie expuesta a las distintas disoluciones químicas. Se midió que todos los grupos eran estadísticamente significativos entre sí (p<0,05), y la disolución de H₂O₂+TiO₂ estaba retirando la mayoría de la biopelícula. Índice de recuento que muestra la presencia de bacterias sobre la superficie de titanio (n=53).

Descripción detallada de la invención

- 25 La presente invención se refiere a una composición que comprende nanopartículas de TiO₂ óptimamente activadas, así como H₂O₂ y micropartículas.

La composición presentemente descrita es una larga búsqueda de medios para limpiar y/o desbridar un implante y/o cualquier superficie de tejido duro en la cavidad oral para el tratamiento rápido sin dañar la estructura de la superficie a limpiar, y esencialmente sin dejar residuos de material contaminante, mostrando al mismo tiempo un efecto antimicrobiano y/o antiinflamatorio. La presente invención de este modo por primera vez presenta una composición para limpiar y/o desbridar efectivamente implantes y/o cualquier superficie de tejido duro en la cavidad oral, incluyendo áreas difíciles de acceder sobre superficies de implante rugosas en la cavidad oral, que no necesita ninguna activación secundaria, tal como por radiación con luz UV.

- 35 La presente invención se refiere por lo tanto a una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria para limpieza de implantes y/o desbridamiento de un superficie dura en la cavidad oral, que comprende

- a) nanopartículas de TiO₂, que tienen un diámetro medio de partícula (D₅₀) de 10-100 nm a una concentración entre 0,5-500 g/l
- b) H₂O₂ en una concentración de como mucho 7,5% en volumen, y
- 40 c) micropartículas sólidas que tienen un diámetro medio de partícula (D₅₀) de 100-200 µm a una concentración entre 0,5 a 300 g/l.

Partículas de titanio

Una cerámica es sólido inorgánico, no metálico, típicamente preparado por la acción del calor y el enfriamiento subsiguiente.

- 45 El dióxido de titanio es el óxido de titanio de origen natural y tiene la fórmula química TiO₂. El dióxido de titanio aparece en la naturaleza en forma de los bien conocidos minerales rutilo, anatasa y brookita. La forma más común es rutilo. Rutilo, anatasa y brookita todos contienen titanio de coordinación seis. El rutilo tiene una celda unidad tetragonal primitiva, con parámetros de la celda unidad a = 4,584Å, y c = 2,953Å. Por lo tanto, tiene una densidad de 4.240 kg/m³.

La anatasa tiene estructura cristalina de forma tetragonal. Aunque el grado de simetría es el mismo para rutilo y

anatasa, no hay relación entre los ángulos interfaciales de los dos minerales, excepto, por supuesto, en la zona de prisma de 45° y 90°. La pirámide común de anatasa, paralela a las caras de las cuales hay clivajes perfectos, tiene un ángulo sobre el borde polar de 82° 9', siendo el ángulo correspondiente del rutilo 56° 52½'.

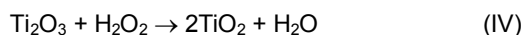
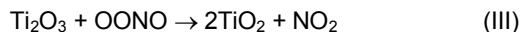
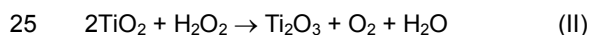
La brookita tiene una estructura cristalina en forma ortorrómbica.

- 5 Tanto la anatasa como la brookita se convierten en rutilo al calentar cuando se calientan por encima de 915°C.

Preferentemente, el TiO₂ en la composición de la invención está predominantemente en la forma de anatasa. Por predominantemente se entiende que por lo menos el 50% de las nanopartículas de TiO₂ están en forma de anatasa. Más preferentemente, por lo menos el 60% de las nanopartículas de TiO₂ están en la forma de anatasa, incluso más preferentemente por lo menos 70%, aún más preferentemente por lo menos 80%. Además, por lo menos 85%, tal como 90 o 95%, del TiO₂ pueden estar en forma de anatasa. El resto del TiO₂ puede estar en forma de rutilo y/o brookita.

- 15 Como se mencionó anteriormente, se ha descrito previamente que el TiO₂, cuando se activa por luz UV, forma el radical libre TiO-OH[•]. En la presente invención, sorprendentemente, el TiO₂ cerámico se activa para formar los radicales libres en presencia de H₂O₂ sin necesitar ninguna activación inicial por luz UV. Se encontró que una proporción específica de exposición de la superficie de las nanopartículas de TiO₂ a H₂O₂, facilitada por la selección de un tamaño suficiente de nanopartículas de TiO₂ a una concentración suficiente permitirá la activación óptima, es decir, espontánea y de retroalimentación de TiO₂ para formar los radicales libres sobre la superficie de TiO₂. Cuando las nanopartículas de TiO₂ se mezclan con el H₂O₂ su superficie se activa y se forman radicales tales como Ti-OH[•], Ti-μ-peróxido y Ti-η²--peróxido (Teruhisa O., et al., 2001). La composición de la invención se puede por lo tanto también señalar como una composición que comprende nanopartículas activadas de TiO₂, es decir partículas nanométricas de Ti-OH[•], Ti-μ-peróxido y/o Ti-η²--peróxido, en la que "activada" quiere decir que ha tenido lugar la formación del radical libre en la superficie de por lo menos parte de las nanopartículas de TiO₂.

Un posible mecanismo de una reacción redox catalítica en la superficie de las nanopartículas de TiO₂ es:



(Véase, por ejemplo Suzuki R, et al., 2003 y Tengvall P, et al.1989)

La composición

- 30 La nueva y original composición para la limpieza de implantes y/o desbridamiento de superficies duras en la cavidad oral, presentada aquí, comprende nanopartículas de TiO₂, que tienen un diámetro medio de partícula (D₅₀) de alrededor de 10-100 nm a una concentración entre 0,5-500 g/l de TiO₂, y H₂O₂, a una concentración de como mucho 7,5% en volumen, así como micropartículas sólidas, que tienen un diámetro medio de partícula (D₅₀) de alrededor de 100-200 μm, a una concentración entre 0,5-300 g/l.

- 35 Las partículas de TiO₂ en la composición de la invención son de tamaño nanométrico. Las partículas tienen un diámetro medio de partícula (D₅₀) de alrededor de 100 nm o menos. Preferentemente, el diámetro medio de partícula es de alrededor de 5-100 nm, tal como 5-90 nm, 5-80 nm, 5-70 nm, 5-60 nm, 5-50 nm, 5-40 nm, 5-30 nm, 10-100 nm, 10-50 nm, 10-40 nm, 10-30 nm, 20-30 nm, o 15-25 nm.

- 40 Actualmente se prefiere un diámetro medio de partícula de alrededor de 20-30 nm, como se selecciona del grupo que consiste en 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 y 30 nm.

El intervalo seleccionado de tamaño de las nanopartículas de TiO₂ usadas en la presente invención asegura que las partículas son tan pequeñas que son fácilmente pinocitadas por los macrófagos. Sin embargo, las nanopartículas de TiO₂ seleccionadas aquí todavía no son tan pequeñas que puedan penetrar las paredes y/o membranas celulares por su propia voluntad.

- 45 La concentración de nanopartículas de TiO₂ en la composición de la invención es de alrededor de por lo menos 0,5 g/l. Preferentemente, la concentración de nanopartículas de TiO₂ es de alrededor de 0,5-500 g/l, tal como 0,5-10 g/l, 0,5-5 g/l, 0,5-4 g/l, 10-300 g/l de TiO₂, 15-250 g/l de TiO₂, o de alrededor de 50-200 g/l de TiO₂. La concentración de nanopartículas de TiO₂ en la composición de la invención puede ser, por ejemplo, por lo tanto por lo menos 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 210, 220, 250 o 500 g/l. En una realización, la concentración de TiO₂ es de hasta 4 g/l.

Los presentes inventores encontraron un efecto antibacteriano incrementado con una más alta concentración de la

concentración de TiO_2 de hasta 4 g/l. Después de esta concentración, no se observó ningún incremento del efecto antibacteriano con más TiO_2 añadido. Sin embargo, la composición de la invención todavía puede comprender 0,5-500 g/l de nanopartículas de TiO_2 ya que una mayor concentración de nanopartículas de TiO_2 ayudará potencialmente al desbridamiento mecánico. Además, se encontró sorprendentemente que, si la concentración de TiO_2 se mantiene constante, hay un efecto antibacteriano incrementado con mayor concentración de H_2O_2 . Sin embargo, para uso in situ, la concentración de H_2O_2 se limita a aproximadamente como mucho que comprende 7,5% vol. de H_2O_2 para no afectar negativamente al tejido biológico.

La concentración de H_2O_2 en la composición de la invención es como mucho de alrededor de 7,5% en volumen, preferentemente alrededor de como mucho 3-7,5% en volumen, tal como 3, 4, 5, 6, 7% en volumen.

Una ventaja del uso de las nanopartículas activadas de TiO_2 (es decir, que comprende los radicales como se describe anteriormente) es que después de que han realizado su tarea, por ejemplo, matar microorganismos, vuelven a su estado menos activo, es decir, TiO_2 no activado. Esto se puede, por ejemplo, comparar con los iones plata que continúan siendo biológicamente activos, que también significa que siguen siendo tóxicos para el medio ambiente, ya que no se inactivan después de haber realizado sus tareas. Las nanopartículas de TiO_2 en la composición de la invención, sin embargo pueden ser reactivadas para formar la especie radical activo, por ejemplo, por la cuidadosa aplicación de luz ultravioleta. También las nanopartículas de TiO_2 son anti-inflamatorias incluso cuando no están en su estado activo y pueden, como tales, tener también un efecto antiinflamatorio duradero.

La composición descrita aquí es antibacteriana, no selectiva y esencialmente sin provocar resistencia microbiana y anti-inflamatoria, y debido a dicha composición, además de nanopartículas de TiO_2 y H_2O_2 comprende además micropartículas sólidas, que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de alrededor de 80-250 μm a una concentración entre 0,5-300 g/l, tal como se seleccionan del grupo que consiste en 10, 15, 25, 50, 100, 200 y 300 g/l, también muestra medios mecánicos mejorados para el desbridamiento y/o limpieza de superficies de implante rugosas que, por ejemplo, se pueden haber modificado por mecanizado, chorreado, tratamiento con ácido, o por combinaciones de estos procedimientos.

Por lo tanto, la presente invención proporciona composiciones que comprenden micropartículas sólidas, que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de alrededor de 80-250 μm , tal como entre 80-180, 120-180, 100-200, o entre 100-150 μm . Preferentemente, las micropartículas sólidas tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de alrededor de 120-180 μm , tales como 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, y 180 μm .

La concentración de micropartículas sólidas en la composición de la invención es preferentemente 10-200 g/l, tal como entre 10-25, 10-50, 50-100, 50-150, 10-180, 100-150, 100-200, 150-200 o entre 100-150 g/l, tal como se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 10, 15, 25, 50, 80, 100, 120, 150, 180 y 200 g/l.

Las micropartículas son preferentemente biocompatibles y sólidas (duras) y también pueden ser biodegradables.

Las micropartículas sólidas se pueden seleccionar del grupo de material que consiste en TiO_2 , óxido de zirconio, polvo de diamante (carbonos), polímeros, poli(ácido láctico) (gránulos), mineral, cerámica, trióxido de dialuminio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, cristales de apatita, partículas cerámicas óseas (hidroxiapatito/fosfato de calcio), titanio, circonio, óxido de aluminio, carborundo, piedra pómez, y sílice. La elección del material para las micropartículas sólidas se hace dependiendo de que material, por ejemplo, un implante metálico o una superficie de tejido duro, se va a limpiar/desbridar con la composición de la invención, para adaptarse a la rugosidad del material para permitir la eficiente limpieza/desbridamiento del material sin aun así dañarlo.

Incluso en el caso en el que las micropartículas están hechas de TiO_2 , la adición de micropartículas a la composición de la invención no efectuará esencialmente las proporciones optimizadas entre nanopartículas y H_2O_2 especificadas aquí.

Una ventaja de la selección del tamaño especificado anteriormente de las micropartículas es que el tratamiento de la superficie de los implantes típicamente da como resultado un tamaño de diámetro de huellas formadas que está entre 80-180 μm . Por lo tanto, la presencia de las micropartículas sólidas en la composición de la invención hace la composición particularmente apropiada para la limpieza y/o desbridamiento in situ de los implantes en la cavidad oral ya que las micropartículas son de un tamaño que permite su entrada en las huellas para limpiar estas, siendo aun suficientemente grandes para no provocar reacciones inflamatorias y/o ser encapsuladas por el cuerpo en cápsulas fibrosas.

Una composición actualmente preferida de la invención comprende 5% vol. de H_2O_2 y 25 g/l de nanopartículas (que tienen un diámetro medio de las partícula (D_{50}) de 30 nm) y 20 g/l de macropartículas sólidas (que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 100 μm).

Otra composición igualmente preferida de la invención comprende 4-5% vol. de H_2O_2 y 20-25 g/l de nanopartículas (que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 30 nm) y 15-20 g/l de macropartículas sólidas (que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 100 μm).

Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención típicamente se formula como una

suspensión de partículas sólidas en un líquido.

En una realización, la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención comprende adicionalmente uno o más emulsionantes y/o modificadores de viscosidad. Dicho emulsionante y/o modificador de la viscosidad se puede seleccionar del grupo que consiste en glicerina, glicoles, polietilenglicoles (PEG), copolímero de bloques de polioxietileno y polioxipropileno (polialcoholes plurónicos), alginato de poliglicol (PGA), CMC (carboximetilcelulosa), glicerol, gel de Aloe Vera, alginato y quitosano.

La composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención puede comprender uno o más detergentes seleccionados del grupo que consiste en SDS (dodecilsulfato de sodio), estannato de sodio, pirofosfato de sodio, oxina y SLS (laurilsulfato de sodio).

La composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la invención puede comprender adicionalmente uno o más aceites saborizantes, tales como, pero no limitados a, aceites de hierbabuena, menta, gaulteria, sasafrás, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela y salicilato de metilo y mentol.

En un aspecto preferido, la composición de la invención consiste en dichas nanopartículas de TiO_2 , H_2O_2 y micropartículas de los tamaños y concentraciones especificadas aquí.

Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención se puede mezclar antes de la aplicación y almacenamiento final, o almacenar separadamente y mezclar directamente o poco antes y/o en el momento de la aplicación. La aplicación por lo tanto, en otro aspecto se refiere a un kit que comprende un primer recipiente que comprende el componente a), un segundo recipiente que comprende el componente b), y un tercer recipiente que comprende el componente c), en el que a) comprende nanopartículas de TiO_2 , que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 10-100 nm a una concentración entre 0,5-500 g/l, b) comprende H_2O_2 en una concentración de como mucho 7,5% en volumen, y c) comprende micropartículas sólidas que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 100-200 μm a una concentración entre 0,5-300 g/l.

Opcionalmente tal kit también puede comprender instrucciones para la preparación de la composición de la invención. El kit también puede comprender uno o más dispositivos para la aplicación de la composición a un sujeto.

Tal dispositivo puede, por ejemplo, ser una jeringa o una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral.

Preferentemente, la herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante comprende un miembro base alargado formado de por lo menos dos alambres trenzados entre sí, y una pluralidad de cerdas fijadas entre dichos alambres trenzados y que sobresalen de dichos alambres trenzados, por lo que dichas cerdas se colocan en una sección de limpieza en un primer extremo de dicho miembro base; y que dichas cerdas consisten en titanio y/o una aleación de titanio. Un kit de la invención también puede comprender la composición de la invención en un recipiente y una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral. Un ejemplo de tal herramienta de limpieza/desbridamiento del implante para limpiar un implante dental y/o desbridar una superficie de tejido duro se describe en el documento US 6.345.406, se da otro ejemplo en el documento WO 2009/083281. El kit puede consistir en a), un segundo recipiente que comprende el componente b), y un tercer recipiente que comprende el componente c). Además, el kit puede consistir en a), un segundo recipiente que comprende el componente b), y un tercer recipiente que comprende el componente c) y una herramienta de limpieza/desbridamiento del implante para limpiar un implante dental y/o desbridar una superficie de tejido duro. Alternativamente, el kit puede consistir en un recipiente que consiste en la composición de la invención y una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral.

La herramienta de limpieza/desbridamiento del implante descrita en el documento WO 2009/083281 tiene cerdas con diámetros de 0,2 mm. La composición de la invención es particularmente apropiada para ser utilizada con esta herramienta ya que el tamaño de las micropartículas sólidas en la composición permitirá una limpieza eficiente de un implante y/o una superficie dura en la cavidad oral. Para este aspecto, las micropartículas óptimamente tienen un tamaño de alrededor de 150 μm , tal como entre 100 y 150 μm , porque el cuerpo tiende a integrar partículas en cápsulas fibrosas cuando las partículas están entre 10-100 μm .

La periimplantitis es una complicación típica relacionada con la rehabilitación bucodental por el uso de implantes, es decir, una enfermedad periimplante, que es bien conocida por la persona experta en la técnica como una reacción inflamatoria en la que hay una pérdida del soporte óseo del implante acompañada de inflamación. La etiología de la enfermedad está condicionada por el estado del tejido que rodea el implante, el diseño del implante, el grado de rugosidad, la mala alineación de los componentes del implante, la morfología externa y la excesiva carga mecánica.

La composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria actualmente descrita por primera vez ofrece los medios para una limpieza eficaz y rápida de un implante y/o para desbridar una superficie dura en la cavidad oral sin dañar esencialmente la estructura anatómica o del implante y/o la propia superficie dura, y esencialmente sin dejar residuos de material contaminante sobre la superficie tratada.

La invención, por tanto, en un aspecto se refiere a la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria tal como se define en el presente documento y/o al kit para preparar la composición de la invención como se define aquí, para

uso como un medicamento.

De este modo, la presente invención se refiere al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral, tal como un implante in situ, una superficie dura en la cavidad oral, tal como una superficie exterior de un tejido duro en la cavidad oral, una superficie dura expuesta quirúrgicamente en la cavidad oral, una herida en la cavidad oral, tales como una herida resultante de periimplantitis o una herida quirúrgica, un defecto periodontal y/o una herida periodontal, y/o un defecto de tejido duro oral. La invención también se refiere al uso de la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria tal como se define aquí y/o el kit para preparar la composición de la invención como se define aquí, para la preparación de un medicamento y/o una composición farmacéutica y/o cosmética, para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral, tal como un implante in situ, una superficie dura en la cavidad oral, tal como una superficie exterior de un tejido duro en la cavidad oral, una superficie dura expuesta quirúrgicamente en la cavidad oral, una herida en la cavidad oral, tal como una herida resultante de periimplantitis o una herida quirúrgica, un defecto periodontal y/o una herida periodontal, y/o un defecto de tejido duro oral. La invención también se refiere a la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria tal como se define aquí o el kit para preparar la composición de la invención como se define aquí para su uso para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral, tal como un implante in situ, una superficie dura en la cavidad oral, tal como una superficie exterior de un tejido duro en la cavidad oral, una superficie dura expuesta quirúrgicamente en la cavidad oral, una herida en la cavidad oral, tal como una herida resultante de periimplantitis o una herida quirúrgica, un defecto periodontal y/o una herida periodontal, y/o un defecto de tejido duro oral.

Otra realización actualmente preferida se refiere al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, para la limpieza de un implante y/o desbridamiento de una superficie dura en la cavidad oral. Dicha herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante está, por ejemplo, caracterizada por el hecho de que comprende un miembro base alargado formado de por lo menos dos alambres trenzados entre sí, y una pluralidad de cerdas fijas entre dichos alambres trenzados y que sobresalen de dichos alambres trenzados, por lo que dichas cerdas se colocan en la sección de limpieza en un primer extremo de dicho elemento base; y que dichas cerdas comprenden o consisten en titanio y/o una aleación de titanio.

Muchos implantes médicos, tales como, por ejemplo, los implantes dentales, implantes ortopédicos y stents vasculares, son metálicos, es decir, que están hechos de un material metálico. La presente invención en consecuencia se refiere al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, para limpiar y/o desbridar un implante hecho de un material metálico.

Los ejemplos de materiales metálicos comúnmente utilizados para la construcción de implantes médicos metálicos son acero, titanio, circonio, tántalo, niobio, hafnio y sus aleaciones. En particular, el titanio y las aleaciones de titanio han demostrado ser apropiados para utilizar para construir implantes médicos.

Por otra parte, tanto los implantes médicos como dentales pueden por lo menos parcialmente, así como en su totalidad (implantes totalmente cerámicos) consistir en porcelana y/o de cerámica, tales como óxido de circonio y/o hidroxiapatito, o cualquier otro material cerámico o de porcelana conocido por la persona experta en la técnica como apropiado para implante. De este modo, la presente invención se refiere igualmente al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, para limpiar y/o desbridar un implante hecho de, o que comprende porcelana y/o cerámica. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso de una composición de la invención para la preparación de un medicamento y/o una composición farmacéutica y/o cosmética para la limpieza y/o desbridamiento de un implante hecho de o que comprende porcelana y/o cerámica. Además, la invención se refiere a una composición de la invención, alternativamente, para su uso para limpiar y/o desbridar un implante hecho de o que comprende porcelana y/o cerámica.

Los implantes dentales se utilizan típicamente en los procedimientos de restauración dental en pacientes que han perdido uno o más de sus dientes. Un implante dental comprende un elemento dental, que se utiliza como un reemplazo de la raíz del diente artificial. Por lo tanto, el elemento dental sirve como una raíz para un diente nuevo. El elemento dental es típicamente un tornillo, es decir, tiene la forma de un tornillo, y típicamente está hecho de titanio, una aleación de titanio, circonio o una aleación de circonio. El tornillo se implanta quirúrgicamente en el hueso de la mandíbula, donde después el tejido óseo crece alrededor del tornillo y el tornillo se fija en el hueso con el hueso en estrecho contacto con la superficie del implante. Una vez que el tornillo del implante está firmemente anclado en el hueso de la mandíbula, se puede alargar por la fijación de un pilar al tornillo. El pilar puede, al igual que el tornillo, estar hecho de titanio, una aleación de titanio, circonio o una aleación de circonio. La forma y el tamaño del pilar utilizado se ajustan de tal manera que llega precisamente por encima de la mucosa después de la unión al tornillo. Una restauración dental tal como una corona, puente o dentadura se puede unir a continuación al pilar. Alternativamente, el tornillo de implante tiene una forma y tamaño tales que sobresale de la mucosa después de la implantación, por lo que no se necesita pilar y una restauración dental tal como una corona, puente o dentadura se puede unir directamente al tornillo.

La presente invención en consecuencia se refiere al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, para limpiar y/o desbridar cualquier parte de un implante dental, seleccionado del grupo que consiste en un elemento dental tal como un tornillo, pilar, y restauración dental tal como una corona, puente o dentadura. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso de una composición de la invención para la preparación de un medicamento y/o composición farmacéutica y/o cosmética para limpiar y/o desbridar cualquier parte de un implante dental, seleccionado del grupo que consiste en un elemento dental tal como un tornillo, pilar, y restauración dental tal como una corona, puente o dentadura. Además, la invención se refiere a una composición de la invención para su uso para limpiar y/o desbridar cualquier parte de un implante dental, seleccionado del grupo que consiste en un elemento dental tal como un tornillo, pilar, y restauración dental tal como una corona, puente o prótesis.

La presente invención se refiere adicionalmente al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, para limpiar y/o desbridar los implantes ortopédicos, tales como implantes ortopédicos que se utilizan para la conservación y restauración de la función en el sistema musculoesquelético, en especial las articulaciones y los huesos, incluyendo el alivio del dolor en estas estructuras, y/o para limpiar y/o desbridar stents vasculares, es decir, los implantes tubulares dispuestos para su inserción en los vasos sanguíneos para prevenir o contrarrestar una constricción de flujo localizada. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso de una composición de la invención para la preparación de un medicamento para limpiar y/o desbridar los implantes ortopédicos, tales como implantes ortopédicos que se utilizan para la preservación y restauración de la función en el sistema musculoesquelético, particularmente las articulaciones y los huesos, incluyendo el alivio del dolor en estas estructuras, y/o para limpiar y/o desbridar stents vasculares. Además, la invención se refiere a una composición de la invención para su uso para limpiar y/o desbridar implantes ortopédicos, tales como implantes ortopédicos que se utilizan para la conservación y restauración de la función en el sistema musculoesquelético, particularmente las articulaciones y los huesos, incluyendo el alivio del dolor en estas estructuras, y/o para limpiar y/o desbridar stents vasculares.

La superficie de los implantes médicos, como por ejemplo, implantes dentales, implantes ortopédicos y stents vasculares, o su vecindad, a veces se tiene que limpiar después de la colocación. Esto es particularmente importante cuando ocurre una infección o contaminación que provoca un proceso degenerativo progresivo en el hueso adyacente al implante conocido como periimplantitis. En estos casos, la superficie del implante enfermo se tiene que limpiar de microbios contaminantes para detener la progresión de la enfermedad y garantizar la re-integración del implante. Si no se limpia la superficie del implante con el tiempo dará lugar a la pérdida de hueso e implante, y hará difícil adicionales tratamientos alternativos y a veces incluso imposible. Además, la superficie de los stents vasculares puede tener que ser limpiada durante la implantación para eliminar el coágulo, y el interior de los stents vasculares, es decir, la cavidad dentro de los stents vasculares, puede tener que ser limpiada en un procedimiento endoscópico durante un tratamiento posterior debido a la restenosis, es decir, el bloqueo del vaso sanguíneo.

La presente invención por lo tanto se refiere al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, para limpiar y/o desbridar un implante o su vecindad después de colocarlo. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso de una composición de la invención para la preparación de un medicamento para limpiar y/o desbridar un implante o su vecindad después de colocarlo. Además, la invención se refiere a una composición de la invención para su uso para limpiar y/o desbridar un implante o su vecindad después de colocarlo.

Además, por diferentes razones, puede ser ventajoso o necesario desbridar superficies de tejido duro expuesto quirúrgicamente. Por ejemplo, el desbridamiento de las superficies de tejido duro quirúrgicamente expuestas puede ser ventajoso o necesario realizarlo antes del tratamiento regenerativo, es decir, para preparar las superficies de tejido duro para el tratamiento regenerativo. Los ejemplos de estados, que pueden estar asociados con un tratamiento en el que el desbridamiento de una superficie de tejido duro quirúrgicamente expuesta es ventajoso o necesario realizarlo para preparar la superficie para el tratamiento regenerativo, son: periimplantitis, lesiones de periodontitis, periodontitis marginal, periodontitis apical, defectos de furcación, granulomas y quistes apicales, quistes óseos, tumores óseos, granulomas óseos, cáncer de hueso, alvéolos (infectados) de extracción, sicca alveolitis ("alveolitis seca"), limpieza de defectos de apicectomía, osteomielitis localizada, defectos de trauma inducido, resección o revisión de implantes, resección o revisión de fracturas, y retirada de implantes óseos temporales (tales como placas óseas ortopédicas, retenedores y tornillos). Además, el desbridamiento de las superficies articulares en las articulaciones afectadas por la artritis y el desbridamiento de tales superficies antes de que se establezca el tratamiento regenerativo para el cartílago y los ligamentos también puede ser ventajoso o necesario realizarlo.

La presente invención se refiere al uso de una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, para limpiar y/o desbridar superficies de tejido duro quirúrgicamente expuestas antes del tratamiento regenerativo. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso de una composición de la invención para la preparación de un

medicamento y/o una composición farmacéutica y/o cosmética para limpiar y/o desbridar superficies de tejido duro quirúrgicamente expuestas antes del tratamiento regenerativo. Además, la invención se refiere a una composición de la invención para su uso para limpiar y/o desbridar superficies de tejido duro quirúrgicamente expuestas antes del tratamiento regenerativo.

- 5 La composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, se puede utilizar durante la cirugía para la limpieza de la superficie de un implante médico metálico después de la infección y/o la resorción ósea. Por ejemplo, se puede utilizar para limpiar la superficie de un implante dental metálico y/o un implante ortopédico metálico. De este modo, se puede utilizar para retirar, por ejemplo, biopelícula bacteriana, detritus, cálculos o tejido fibroso de la superficie de un implante dental, tal como un tornillo de titanio. Alternativamente, se puede utilizar junto con un agente de limpieza adicional (es decir, un agente antibacteriano) para eliminar la biopelícula bacteriana de la vecindad del elemento dental durante la implantación. También se puede utilizar para la limpieza de la superficie de, o la vecindad de, un pilar. En consecuencia, la presente invención también se refiere al uso de una composición de la invención para la preparación de un medicamento para limpiar, por ejemplo, retirar biopelícula bacteriana, detritus, cálculos o tejido fibroso de la superficie de un implante dental metálico, tal como un tornillo de titanio o un pilar, o un implante ortopédico metálico. Además, la invención se refiere a una composición de la invención para su uso para limpiar, por ejemplo, retirar biopelícula bacteriana, detritus, cálculos o tejido fibroso de la superficie de un implante dental metálico, tal como un tornillo de titanio o un pilar, o un implante ortopédico metálico.

- 20 Además, la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, se puede utilizar para eliminar los restos de cemento, biopelícula bacteriana, detritus, cálculos o tejido fibroso de la superficie de un implante ortopédico o para retirar la placa de la superficie de un stent vascular. Alternativamente, se puede utilizar para limpiar el interior de un stent vascular, es decir, la cavidad dentro de un stent vascular, en un procedimiento endoscópico durante un tratamiento posterior debido a la restenosis, es decir, el bloqueo del vaso sanguíneo.

- 25 Un procedimiento que implica el uso de la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante puede implicar, por ejemplo, las etapas de: exponer quirúrgicamente una superficie de tejido duro a tratar; la retirada de tejido blando inflamado; desbridar la superficie por medio de la aplicación de la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante; aplicar tratamiento (regenerativo) según se necesite; reemplazar el tejido blando; suturar para un buen cierre primario y estabilidad de la herida; y dejar que cure la herida.

- En particular, la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, es una herramienta eficiente para el desbridamiento de superficies de raíz de diente quirúrgicamente expuestas, defectos de furcación y defectos óseos antes del tratamiento regenerativo (es decir, por medio de, por ejemplo, Straumann® Emdogain, materiales de injerto óseo, hueso autólogo, membranas, etc.). La composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, es especialmente efectiva para retirar tejido de granulación, y para retirar concreciones de biopelículas calcificadas (placas) y cálculos subgingivales.

- 40 La composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, es ventajosa para utilizar para limpiar y/o desbridar tanto implantes dentales y/o médicos metálicos “duros” que tienen superficies relativamente duras, tales como por ejemplo, implantes médicos de acero, como implantes médicos metálicos “blandos” que tienen superficies delicadas, tales como por ejemplo, implantes médicos y/o dentales de titanio, una aleación de titanio, circonio o una aleación de circonio.

- Además, la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención no deja contaminantes, es decir, restos de material, incompatibles con la reintegración de la estructura implantada. El uso de nanopartículas de TiO_2 , que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 10-100 nm facilita una retirada biológica de cualquier resto de material que queda después del tratamiento, ya que estas partículas son suficientemente pequeñas para la pinocitosis de los macrófagos del paciente, siendo aun suficientemente grandes para eludir la penetración de la pared celular. Lo que es más, dado que el titanio es él mismo biocompatible, no se desencadena usualmente una respuesta a un cuerpo extraño. De este modo el riesgo de inflamación es mínimo.

- En particular, un procedimiento de desbridamiento relativamente rápido de superficies, que si no son difíciles de limpiar y/o difíciles de acceder con instrumentación manual, se puede realizar por medio de la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante. El tratamiento rápido asegura un mejor resultado del tratamiento. Como se mencionó anteriormente, es un hecho bien conocido que la morbilidad y frecuencia de efectos adversos, tales como por ejemplo, efectos post-cirugía, está directamente relacionada con, y es a menudo proporcional a, el tiempo usado para el desbridamiento de las superficies de tejido duro quirúrgicamente expuesto. De este modo, el rápido tratamiento de desbridamiento asegura un mejor resultado del tratamiento total.

El uso de la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, es especialmente favorable cuando el plan de tratamiento para un defecto incluye la colocación de un implante de titanio o cualquier otro dispositivo hecho de titanio, dado que solo el titanio y no otros iones metálicos o polímeros que pueden provocar efectos clínicos y/o biológicos adversos y/o no deseados puede contaminar el área tratada, entorpeciendo el resultado de los procedimientos de implante planeados y/o futuros.

Higiene oral

En la higiene oral y odontología, el desbridamiento se refiere a la retirada de placa y cálculos que se han acumulado sobre los dientes, que se puede realizar rutinariamente por el técnico, por razones médicas, higiénicas, así como puramente cosméticas. De este modo, en una realización, la composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención, de nuevo alternativamente junto con una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante, se usa para la retirada de placa y cálculos que se han acumulado sobre los dientes naturales del paciente, o los implantes dentales. La composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención comprende oxígenos radicalizados, y es de este modo particularmente apropiada para su uso en el blanqueo de dientes naturales y/o artificiales.

Microorganismos

Los microorganismos más comúnmente asociados al fallo del implante son espiroquetas y formas móviles de anaerobios Gram-negativo. La diagnosis se puede basar en los cambios de color en la encía, sangrado y profundidad de sondaje de los alvéolos periimplante, supuración, rayos X y pérdida gradual de altura ósea alrededor del diente. La terapia antibiótica que ha mostrado ser la más eficaz en el antibiograma ha sido hasta ahora la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico. Además de las infecciones bacterianas, las infecciones microbianas en la cavidad oral por supuesto pueden incluir también infecciones fúngicas y/o virales.

Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la presente invención es efectiva para matar bacterias, hongos y/o virus.

Lo que es más, la composición descrita aquí es antimicrobiana, sin provocar resistencia microbiana, así como anti-inflamatoria. Esto es por lo menos debido en parte al hecho de que los radicales de la superficie de TiO_2 atacan la membrana bacteriana. De este modo, los radicales matan esencialmente cualquier tipo de bacteria y la bacteria de este modo no se puede volver resistente a este compuesto, en comparación con los antibióticos tradicionales, que son más específicos de una cepa. Además, una vez que los radicales han matado la bacteria, vuelven a su forma original de TiO_2 .

Comparado con otros agente antimicrobianos, el TiO_2 es particularmente apropiado para su uso en la cavidad oral y de superficies de implantes, debido a propiedades tales como estabilidad, seguridad medioambiental, antibiosis de amplio espectro y propiedades anti-inflamatorias. Además, los radicales libres de TiO_2 modulan activamente las respuestas inmunes, activan macrófagos y estimulan el procedimiento de curación. Esto significa que no solo matan microorganismos, sino que estimulan la herida quirúrgica en el procedimiento de curación también. De este modo, las partículas de TiO_2 de tamaño nanométrico óptimamente activadas son particularmente apropiadas para la siguiente generación de materiales antibacterianos bioactivos.

Sección experimental

Ejemplo 1

Pasta para desbridamiento de superficies de titanio

Se preparó una suspensión añadiendo H_2O_2 (PERDROGEN® 30% H_2O_2 (peso/peso), Sigma Aldrich AS, Oslo, Noruega) a 5% vol., 10 g/l de nanopartículas de TiO_2 (Aeroxide P25, Evonik AG, Essen, Alemania) y 20 g/l de micropartículas de TiO_2 (Hombitan, Kronos Titan Worldwide Inc., USA). El diámetro medio de partícula (D_{50}) se midió por láser (Mastersizer 2000, Malvern, Herrenberg, Alemania) y la distribución mostró un gran pico con D_{50} de 40 nm y un segundo gran pico a 100 μm .

Ejemplo 2

Controlar la viscosidad de la pasta para el desbridamiento de superficies de titanio

Se preparó una suspensión como se describe en el Ejemplo 1. Se alteró la viscosidad añadiendo adicionalmente 300 g/l de nanopartículas de TiO_2 (Aeroxide P25, Evonik AG, Essen, Alemania) y 1.000 g/l de micropartículas de TiO_2 (Hombitan, Kronos Titan Worldwide Inc., USA). La suspensión se comportaba como una suspensión espesa.

Ejemplo 3

Controlar la viscosidad de la pasta para el desbridamiento de superficies de titanio

Se preparó una suspensión como se describe en el Ejemplo 1. Se alteró la viscosidad añadiendo adicionalmente 30 gramos de un agente gelificante de copolímero de bloques de polioxietileno polioxipropileno (Pluronic® F-127, Sigma Aldrich, Oslo, Noruega). La suspensión se comportaba como una suspensión espesa.

Ejemplo 4

5 Desbridamiento de superficies de titanio

Se preparó una suspensión como se describe en el Ejemplo 1. Una superficie de titanio chorreada con granalla con un valor de Sa de 2 μm se contaminó con porphyromonas gingivalis. Un grupo (n=6) se dejó sin tratar, y los otros grupos (n=6) se limpiaron con un dispositivo de cerdas de titanio, TiBrush™, con agua salina, EDTA, 3% vol. de H₂O₂ y la suspensión como se describe en el Ejemplo 1. El recuento de bacterias después de la limpieza mostró una reducción significativa del número de bacterias para los grupos limpiados con la suspensión como se describe en el Ejemplo 1 comparado con todos los demás grupos.

Ejemplo 5

Efecto antibacteriano de nanopartículas de TiO₂ activadas en bacterias aerobias asociadas a periimplantitis:

Monedas de titanio chorreadas con granalla de TiO₂ (Grado IV) con un diámetro de 6,2 mm se contaminarán con bacterias aerobias asociadas a periimplantitis (Streptococcus mutans, S. sanguis, Actinomyces naeslundii). La superficie se limpiará con un dispositivo de cerdas de titanio TiBrush™ durante 3 minutos con las siguientes disoluciones de limpieza (EDTA, agua salina, 3% vol. de H₂O₂ y la suspensión como se describe en el Ejemplo 1). Las monedas se colocarán individualmente en tubos Eppendorf de 1,5 ml que contienen 500 μl de medio de cultivo celular (sin antibióticos) de Invitrogen (GIBSCO MEM, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). Todos los tubos Eppendorf que contienen las monedas y las bacterias se colocarán en una incubadora, en la oscuridad, a 37°C durante 20 horas. Después de 20 horas, se sacarán todas las muestras de la incubadora. Un espectrómetro (Perkin Elmer UV-Vis 200, Oslo, Noruega) se calibrará con solo 700 μl de medio celular para la línea base. A continuación, se analizarán los tres tubos Eppendorf que contienen solo 500 μl de medio celular + 10 μl de la disolución patrón. A continuación, se agitarán uno a uno los tubos de ensayo y un volumen de 400 μl de cada tubo se mezclará con 300 μl de medio celular. Las cubetas de 1,5 ml contenían 700 μl de líquido a ser analizado.

Ejemplo 6

Efecto antibacteriano de nanosuspension de TiO₂

Retirada de multicapas de Staphylococcus epidermidis de los tres tipos de superficies rugosas.

Se usaron en estos experimentos implantes de titanio de tipo moneda (grado 2, 15,7 cm (6,2 pulgadas) de diámetro y 2 mm de altura). Los tres grupos seleccionados corresponden a superficies de implante comercial: SLActive (Straumann, Basilea, Suiza), TiUnite (NobelBiocare, Zurich, Suiza), OsseoSpeed (AstraTech, Molndal, Suecia). Todas tienen una topografía específica (fig. 1).

Estas muestras se inocularon con Staphylococcus epidermidis (S. ep.) en medio de cultivo (Infusión cerebro corazón o BHI) y se dejaron en la incubadora a 35°C durante 16 horas. Después de que se cumplió el periodo de incubación, todas las muestras estaban cubiertas con una biopelícula (fig. 2). Las muestras se lavaron suavemente tres veces durante 2 minutos con NaCl, a continuación se expusieron a NaCl (grupo de control) o a la nanosuspensión (H₂O₂+TiO₂ preparada como se describe en el ejemplo 1) (grupo de ensayo). Las muestras se lavaron de nuevo y se analizaron usando dos métodos para detectar la biomasa que está aún unida a las superficies.

El primer método empleado fue usando un SEM a x5000 de aumento (fig. 3)

Por este método visual y cualitativo, es posible detectar una reducción de la densidad de biopelícula del grupo de ensayo comparado con el grupo de control.

El segundo método usado era por tinción con safranina del núcleo de las bacterias que se unen a las superficies después de la exposición a la disolución. El color rosa de tinción se desprende a continuación de las superficies y se analiza usando un espectrofotómetro (Lector de microplacas multidetección Synergy HT, Biotek, Winooski, VT, USA) a una longitud de onda de 530 nm. Este método se realizó en cada muestra (n=9) de cada grupo (fig. 4, 5 y 6). Se efectuó un análisis estadístico para determinar si los datos recogidos eran estadísticamente significativos (advirtase * si los valores de p<0,05)

De estos resultados se podría concluir que la cantidad de bacterias presentes sobre la superficie de las muestras era significativamente menor después de la exposición a la nanosuspensión (H₂O₂+TiO₂) comparado con NaCl, independientemente de la topografía.

La tinción de safranina da resultados cuantitativos con respecto al potencial químico solo para retirar una biopelícula formada después de 16 horas de incubación. Sin embargo, no es posible detectar si estas bacterias están muertas o

no. Por lo tanto, para probar si esta desinfección química podría detener el crecimiento de biopelícula, se efectuó otro ensayo para determinar la viabilidad de la biopelícula después de la desinfección.

- 5 El método era similar al análisis de tinción con safranina, de la inoculación a la desinfección usando ambos productos (NaCl y nanosuspensión). Pero esta vez, después de la etapa de desinfección, las muestras se lavaron en NaCl y se re-incubaron a 35°C durante cuatro horas en medio BHI puro. El medio se recogió a continuación y se analizó usando el mismo espectrofotómetro pero esta vez a una longitud de onda de 600 nm. Se comparó la intensidad de la absorbancia entre el control y los grupos de ensayo (fig. 7).

Los resultados de este experimento conducen a la conclusión de que la nanosuspensión de $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{TiO}_2$ disminuye el re-crecimiento bacteriano comparado con la disolución de NaCl.

10 Conclusión general:

La nanosuspensión de $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{TiO}_2$ disminuye significativamente la presencia de biomasa de varias superficies de implante dental comercializado así como el re-crecimiento bacteriano comparado con la disolución de NaCl.

Ejemplo 7

- 15 Preparación de discos de titanio y modificación de la superficie, discos de titanio químicamente puro (cp) (n=53) con un diámetro de 6,2 mm y una altura de 2 mm se lijaron y pulieron (Phoenix 4000, Buehler GmbH, Dusseldorf, Alemania) en siete secuencias. Papeles de carburo de silicio de P800 a P4000, un neopreno poroso para el pulido final así como la suspensión de sílice coloidal abrasiva (OP-S) se suministraron por el mismo fabricante (Struers GmbH, Willich Alemania).

- 20 Después del pulido, los discos se lavaron con NaOH a 40% vol. y HNO_3 a 50% vol. en un baño ultrasónico para retirar contaminantes, a continuación se lavaron con agua desionizada para llegar a un pH neutro, y se almacenaron a temperatura ambiente en 70% vol. de etanol. A continuación, las monedas se colocaron en tubos Eppendorf y se trataron en autoclave de vapor para su esterilización.

- 25 Se seleccionaron tres agentes de descontaminación química para en ensayo in vivo: H_2O salina estéril (VWR, Oslo, Noruega), Pref Gel (Straumann Institut, Basilea, Suiza). 0,2% vol. de clorhexidina, 3% vol. de H_2O_2 (VWR, Oslo, Noruega) y una mezcla de 3% vol. de H_2O_2 y 2 g/l de TiO_2 (1 g de nanopartículas: P25 Aeroxide, Degussa Evonik, Evonik Industries AG, Essen, Alemania + 1 g de micropartículas: Kronos 1171, Kronos Titan GmbH, Leverkusen, Alemania).

Ensayo in vitro: ensayo de biopelícula

- 30 Se inocularon 53 discos de titanio pulidos y estériles por grupo. El grupo de control se inoculó con caldo de infusión cerebro corazón (BHI) solo, mientras que los grupos de ensayo (cinco) se inocularon con el cultivo de bacterias (10 µl de *Staphylococcus epidermidis* + 5 ml de BHI). El tiempo de incubación duró 24 h a 37°C en una atmósfera aerobia. Los discos a continuación se transfirieron a nuevos pocillos, se lavaron con agua salina estéril, a continuación se expusieron a los cinco agentes químicos seleccionados durante dos minutos, a continuación se lavaron de nuevo con agua salina estéril. La cantidad de biopelícula presente sobre la superficie de las muestras de titanio se evaluó usando el método de tinción con safranina: 10 min de exposición a disolución al 0,1% de safranina, a continuación se lavó con agua destilada, se secó al aire, y se expuso a una disolución del ácido acético al 30% para desprender la biomasa coloreada de las superficies de titanio. La intensidad de la tinción se analizó usando un Lector de microplacas multideteccción Synergy HT (Biotek, VT, USA) con una longitud de onda de 530 nm.

Análisis estadístico

- 40 Se efectuó un análisis de potencia con datos piloto para encontrar el número apropiado de muestras (SPSS 17.0 para Windows). Se usó ANOVA de un factor para comparar todos los grupos. Si el conjunto de datos no pasó el ensayo tanto de igualdad como de normalidad y no se pudo normalizar por transformación, se usó en su lugar el análisis de la varianza (ANOVA) de rangos de Kruskal-Wallis no paramétrico. Se encontraron diferencias significativas entre cada grupo (valores de $p < 0,05$) usando el ensayo de Dunn (SigmaPlot 11.0, Systat Inc, St-Louis, USA).

Resultados

- 50 El análisis de densidad óptica en el lector de microplacas multideteccción Synergy HT reveló que todas las muestras expuestas a las disoluciones químicas tenían un incremento estadísticamente significativo ($p < 0,05$) de la biomasa excepto para el grupo expuesto a 3% vol. de H_2O_2 y 2 g/l de TiO_2 que no era significativamente diferente del grupo de control ($p > 0,05$).

Todos los grupos eran estadísticamente significativos entre sí.

La suspensión compuesta por una mezcla de 3% vol. de H_2O_2 y 2 g/l de TiO_2 (1 g de nanopartículas + 1 g de micropartículas) era la más efectiva para retirar la biopelícula de las superficies de titanio contaminadas,

significativamente más efectiva que el 3% vol. de H₂O₂ solo.

Referencias

1. US 6,345,406
2. WO 2009/083281
- 5 3. Yu Q, Amirsardari Y, Yu Q, Willams P. Environ Technol. 2001 Sep; 22(9):1015-23.
4. Sunada K, Watanabe T, Hashimoto K. Environ Sci Technol. 2003 Oct 5; 37 (20) : 4785-9.
5. Byrne MF, Murray FE. Ir Med J. 1998 Jan-Feb; 91 (1):8-10. Review.
6. Maness PC, Smolinski S, Blake DM, Huang Z, Wolfrum EJ, Jacoby WA. Appl Environ Microbiol. 1999 Sep; 65(9):4094-8.
- 10 7. Silva et al. 2007 "Effect of key operating parameters on phenols degradation during H₂O₂-assisted TiO₂ photocatalytic treatment of simulated and actual olive mill wastewaters" Appl Catalysis 73 11-22
8. Teruhisa Ohno, Yuji Masaki, Seiko Hirayama, Michio Matsumura, TiO₂-Photocatalyzed Epoxidation of 1-Decene by H₂O₂ under Visible Light, Journal of Catalysis, Volume 204, Issue 1, (2001), P. 163-168
- 15 9. Suzuki R, Muyco J, McKittrick J, Frangos JA. Reactive oxygen species inhibited by titanium oxide coatings. J Biomed Mater Res A 2003; 66(2):396-402
10. Tengvall P, Lundstrom I, Sjoqvist L, Elwing H, Bjursten LM. Titanium- hydrogen peroxide interaction: model studies of the influence of the inflammatory response on titanium implants. Biomaterials 1989; 10(3): 166-75
11. WO 98/06548

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria para limpieza de implantes y/o desbridamiento de una superficie dura en la cavidad oral, que comprende
- 5 a. nanopartículas de TiO_2 , que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 10-100 nm a una concentración entre 0,5-500 g/l
- b. H_2O_2 a una concentración de como mucho 7,5% en volumen, y
- c. micropartículas sólidas que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 100-200 μm a una concentración entre 0,5 a 300 g/l.
- 10 2. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según la reivindicación 1, en la que dichas nanopartículas de TiO_2 se seleccionan del grupo que consiste en partículas que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 20-30 nm.
3. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dichas nanopartículas de TiO_2 están presentes a una concentración de alrededor de 10-300 g/l.
- 15 4. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dichas nanopartículas de TiO_2 son cristalinas.
5. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dichas micropartículas sólidas se seleccionan del grupo que consiste en partículas que tienen un diámetro medio de partícula (D_{50}) de 120-180 μm .
- 20 6. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende dichas micropartículas sólidas a una concentración entre 0,5-20 g/l.
7. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que dichas micropartículas sólidas se seleccionan del grupo que consiste en TiO_2 , óxido de circonio, polvo de diamante, polímeros, poli(ácido láctico), mineral, cerámica, trióxido de dialuminio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, cristales de apatito, partículas cerámicas óseas, titanio, circonio, óxido de aluminio, carborundo, piedra pómez, sílice y sus mezclas.
- 25 8. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende dicha H_2O_2 a una concentración de 3-7,5% en volumen.
9. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende adicionalmente uno o más detergentes seleccionados del grupo que consiste en SDS (dodecilsulfato de sodio) y SLS (laurilsulfato de sodio).
- 30 10. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dichos componentes a), b) y c) se mezclan antes de la aplicación y almacenamiento final.
11. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que por lo menos uno de dichos componentes a), b) y c) se almacenan separadamente y la composición se mezcla directamente antes y/o en el momento de la aplicación.
- 35 12. Un kit que comprende un primer recipiente que comprende componente a) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, un segundo recipiente que comprende componente b) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 8, y un tercer recipiente que comprende componente c) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 5-7, opcionalmente junto con instrucciones para la preparación de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-11,
- 40 comprendiendo opcionalmente dicho kit adicionalmente uno o más dispositivos para la aplicación de la composición a un sujeto.
13. Un kit según la reivindicación 12, en el que el dispositivo para la aplicación de la composición es una herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral,
- 45 comprendiendo dicha herramienta de limpieza y/o desbridamiento del implante
- a. un miembro base alargado formado de por lo menos dos alambres trenzados entre sí, y
- b. una pluralidad de cerdas fijadas entre dichos alambres trenzados y que sobresalen de dichos alambres trenzados, por lo que dichas cerdas están colocadas en una sección de limpieza en un primer extremo de dicho miembro base,

y que dichas cerdas consisten en titanio o una aleación de titanio.

14. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para uso como medicamento.

- 5 15. Una composición antimicrobiana y/o anti-inflamatoria según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para uso para limpiar y/o desbridar un implante en la cavidad oral, una superficie dura en la cavidad oral, una herida en la cavidad oral, un defecto periodontal y/o herida periodontal, y/o un defecto del tejido duro oral.

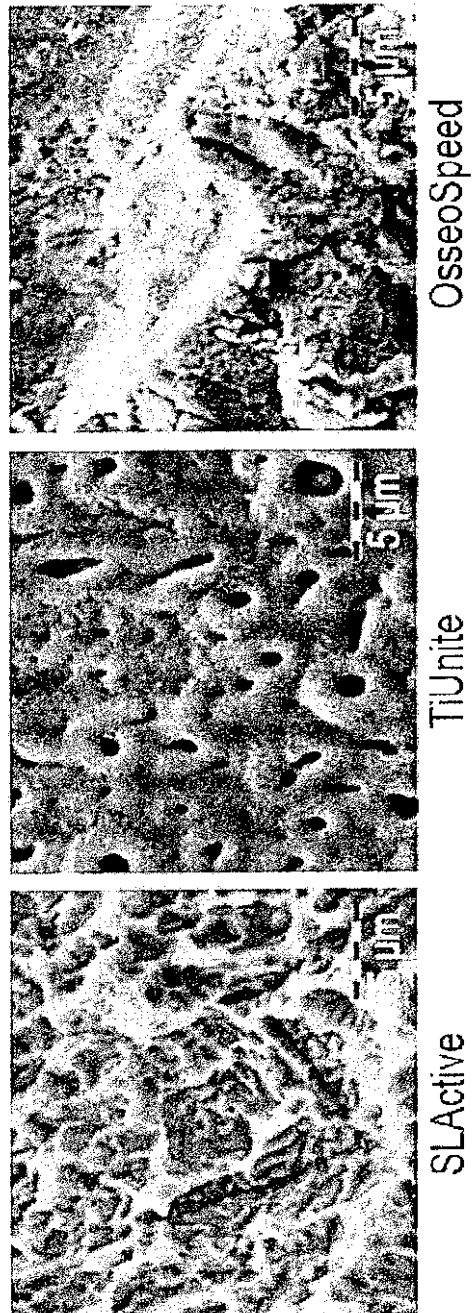


Fig. 1

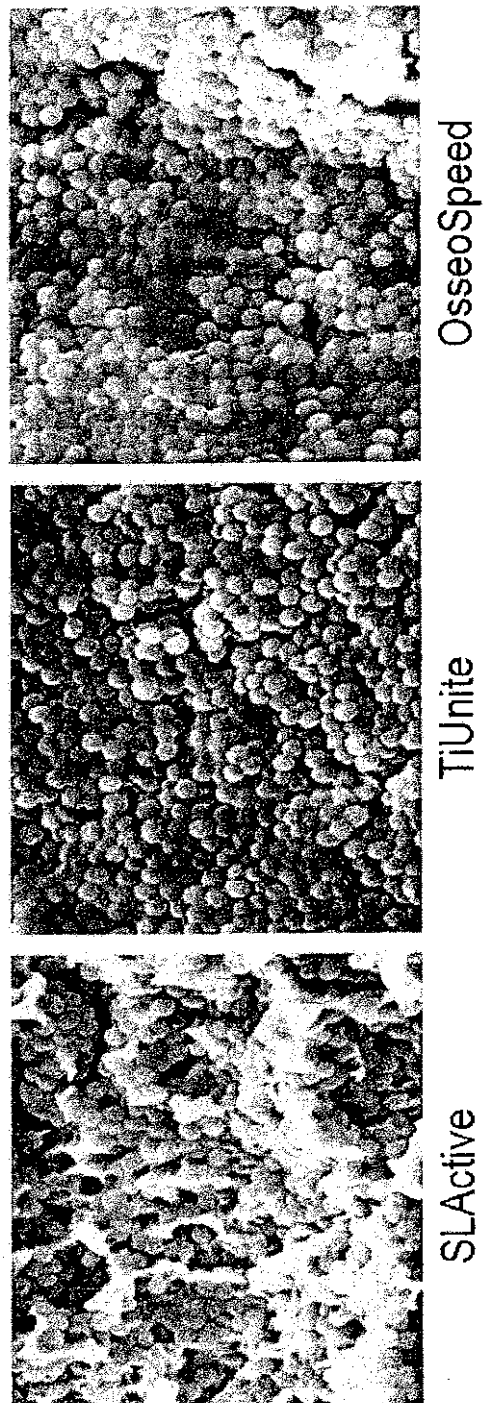


Fig. 2

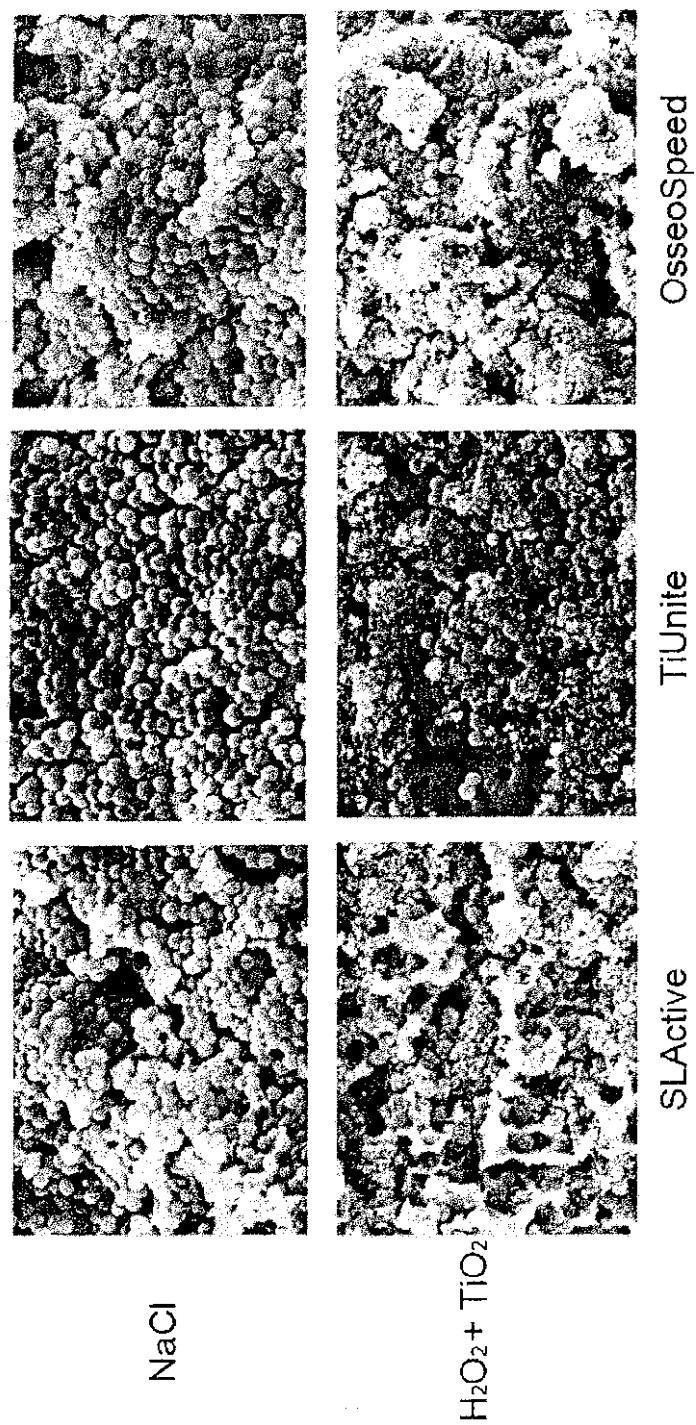


Fig. 3

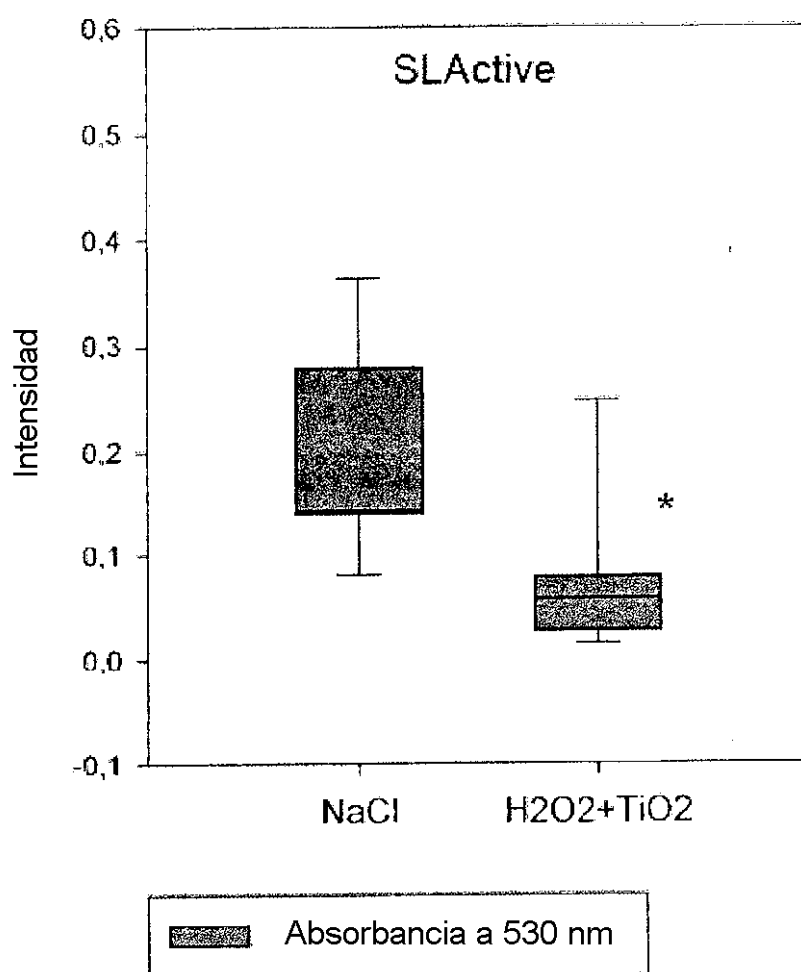


Fig. 4

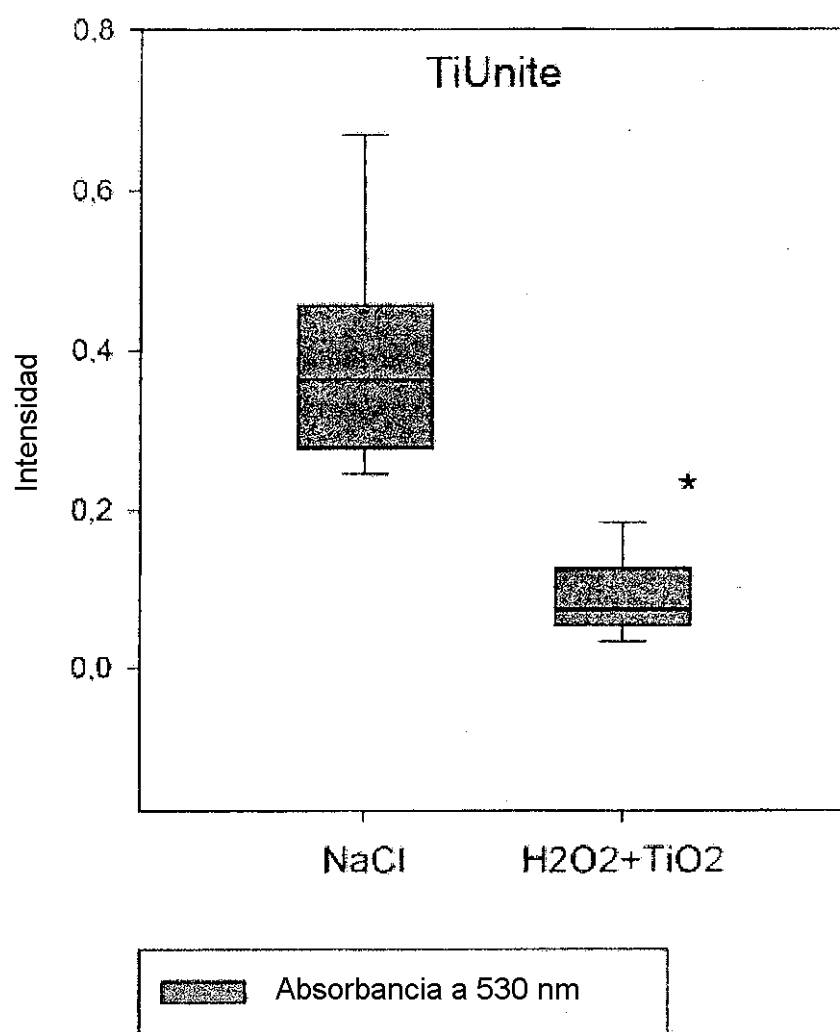


Fig. 5

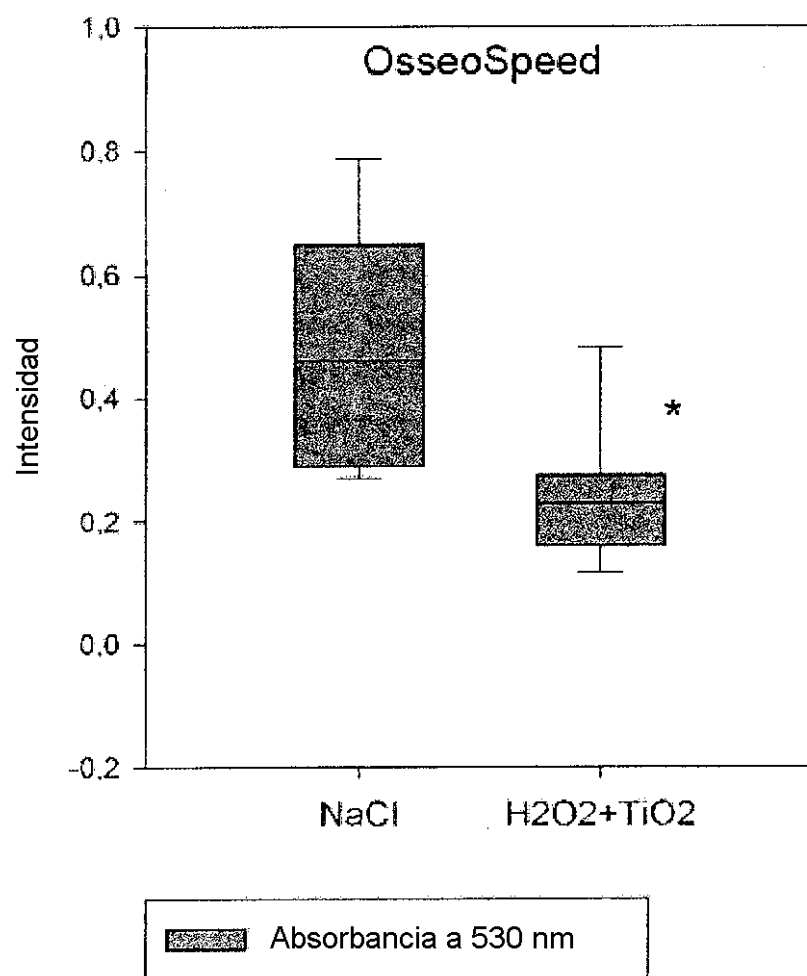


Fig. 6

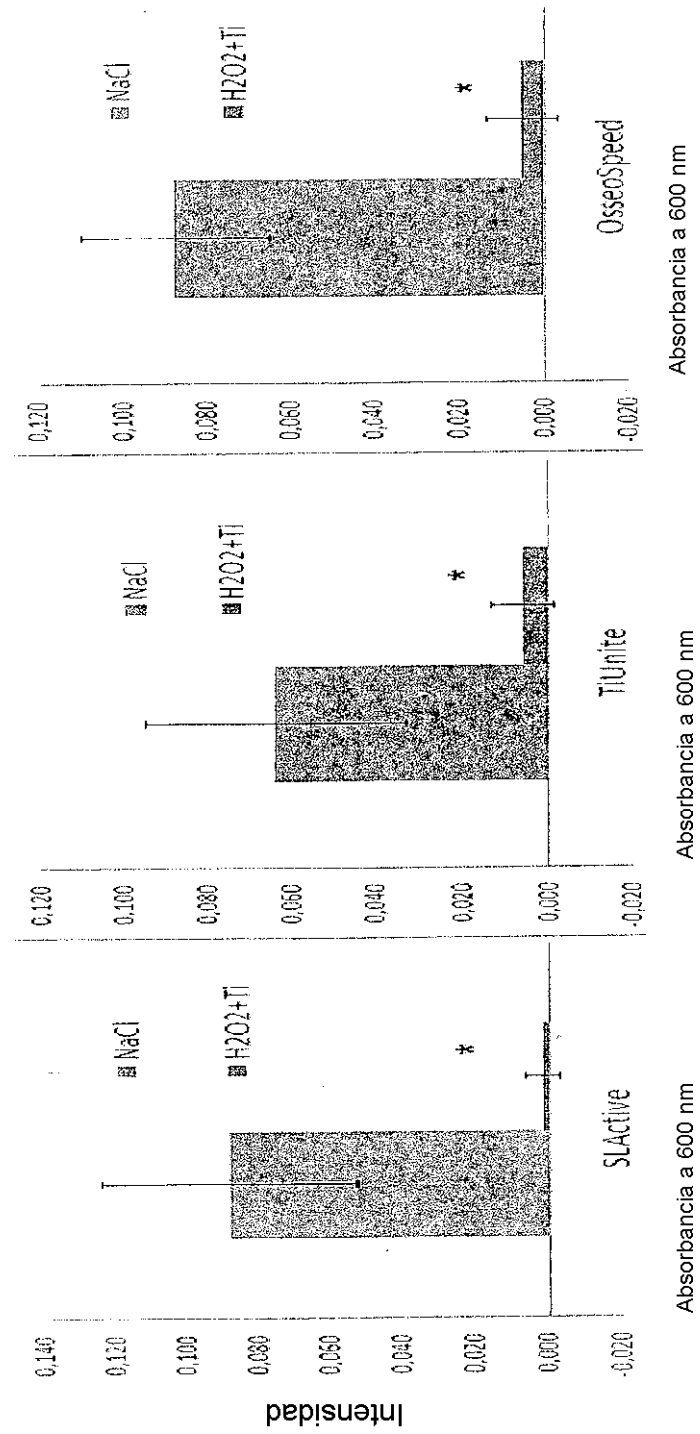


Fig. 7

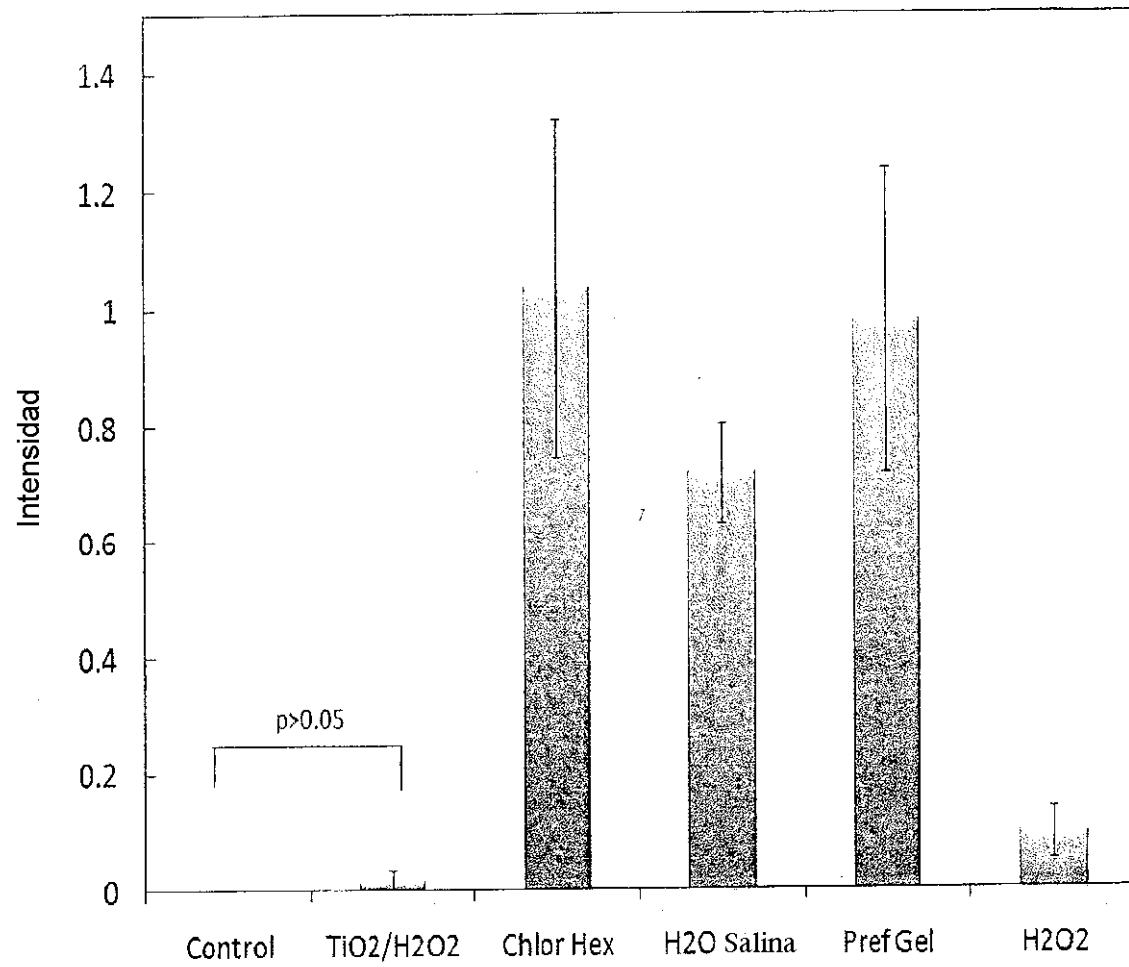


Fig. 8