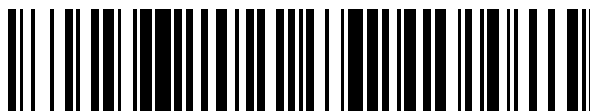


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 363**

51 Int. Cl.:

A61K 8/22	(2006.01)
A61K 8/27	(2006.01)
A61K 8/34	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01)
A61K 8/35	(2006.01)
A61K 8/49	(2006.01)
A61K 8/21	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2010 PCT/CL2010/000030**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.02.2011 WO11020206**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2010 E 10809414 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2510916**

54 Título: **Composición farmacéutica antiséptica para la higiene bucal y el tratamiento de enfermedades bucales de origen microbiano**

30 Prioridad:

20.08.2009 CL 17472009

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2017

73 Titular/es:

**GALVÁN GONZÁLEZ, TOMÁS BERNARDO
(100.0%)
Obispo Orrego 678
Ñuñoa, Santiago, CL**

72 Inventor/es:

GALVÁN GONZÁLEZ, TOMÁS BERNARDO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 632 363 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

Composición farmacéutica antiséptica para la higiene bucal y el tratamiento de enfermedades bucales de origen microbiano

Campo de la invención

5 La presente invención consiste en una composición farmacéutica para su uso bucal, de acción antiséptica, de amplio espectro, en forma de colutorio u otras formas de presentación, que es útil para prevenir o curar enfermedades bucales originadas por gérmenes.

10 La gran mayoría de las enfermedades bucales son causadas por microorganismos presentes en la boca. Las de mayor prevalencia son las caries dentales, las enfermedades de las encías y la halitosis y, en menor medida, las mucositis, candidiasis y aftas, entre otras. Estas enfermedades infecciosas pueden comprometer la salud bucal del 80 % o más de la población mundial y estudios recientes revelan que los costes de su tratamiento comprenden más del 10 % del ingreso per cápita de las personas.

15 Si se considera la magnitud y el impacto mundial de estas enfermedades, especialmente las caries y la gingivitis, resulta muy desalentador que no se hayan encontrado aún vías y formas terapéuticas más eficaces para el control y/o la erradicación de estas enfermedades.

Técnica anterior

20 La ciencia odontológica se ha centrado principalmente en corregir, restaurar o rehabilitar el daño causado. Con respecto a la prevención, se han implementado acciones dirigidas a mejorar la resistencia de los dientes al ataque bacteriano, a través del consumo de agua fluorada o a través de la aplicación tópica en el consultorio del dentista. Además, una ingesta controlada de hidratos de carbono en la dieta y la eliminación diaria de la placa bacteriana por medio del uso de colutorios que contienen gluconato de clorhexidina, cloruro de cetilpiridinio, timol y otros. Aunque el impacto de estos enfoques es evidente, no se han logrado los niveles de control óptimos en los individuos y todavía existen grupos en situación de alto riesgo.

25 En la actualidad, se han centrado esfuerzos más modernos en la búsqueda de fármacos antimicrobianos más seguros dirigidos al tratamiento de las causas de las patologías bucales y no de sus efectos, confiriéndole a este tipo de terapia una mayor importancia.

30 En una revisión de los productos farmacéuticos existentes en el ámbito odontológico, se puede citar un número de productos en forma de colutorios, geles, pastas dentífricas, etc., que incorporan varios agentes activos. Entre los productos más conocidos están el Listerine®, un colutorio utilizado ampliamente que contiene como principios activos timol y otros aceites esenciales como mentol y eucaliptus. Otros colutorios usan triclosán o cloruro de cetilpiridinio como principios activos y grandes cantidades de alcohol, entre un 25 y un 30 % v/v. El alcohol se usa como vehículo y como disolvente de los principios activos y como excipiente para la homogenización de la solución. Sin embargo, la gran cantidad de alcohol contenida en los colutorios se ha cuestionado cuestionada ampliamente.

35 La gran mayoría de los productos dentales contienen fluoruros cuya función es fortalecer el esmalte dental frente al ataque ácido de las bacterias, describiendo análogamente una propiedad antibacteriana.

Otras pastas, geles o colutorios incluyen gluconato de clorhexidina, una sustancia de acción antibacteriana utilizada en el tratamiento de enfermedades periodontales.

40 En resumen, los productos de higiene bucal y, más específicamente, los colutorios, se pueden clasificar principalmente en 2 tipos, los cosméticos, diseñados para refrescar el aliento e inhibir el mal sabor sin tener una función específica sobre gérmenes, y los productos farmacéuticos, que ayudan a controlar los microorganismos patógenos bucales mediante la inclusión de principios activos antibacterianos como el fenol, derivados de clorofenol como la clorhexidina y agentes antiplaca como el benzoato de sodio.

45 Entre las patentes relacionadas, la patente de los EE.UU. US 6.348.187 de Pan y col., describe una formulación en forma de colutorio útil para prevenir o reducir el mal aliento, la placa bacteriana y las enfermedades de las encías, que comprende una combinación de timol y uno o más aceites esenciales activos, que comprende opcionalmente etanol en una cantidad por encima del 30 % v/v; entre el 0,1 y el 8 % de peróxido de hidrógeno p/v; al menos un tensoactivo en una cantidad suficiente para solubilizar los aceites esenciales y agua. Esta formulación se proporciona en 2 soluciones separadas, que deben mezclarse antes de su uso.

50 La patente US 5.104.644 que describe una formulación en forma de un colutorio que contiene entre el 0,5 y el 3 % p/v de peróxido de hidrógeno, al menos el 0,02 % p/v de cloruro de cinc, al menos el 0,04 % p/v de lauril sulfato de sodio, al menos el 0,08 % p/v de citrato de sodio y entre el 2 y el 3,5 % p/v de etanol.

Se usan aceite de menta y mentol como agentes aromatizantes. Esta patente reivindica la capacidad de destruir bacterias previniendo enfermedades dentales.

La patente europea N.º 0 161 899 de Saxton y col., describe un agente antibacteriano y antiplaca no catiónico que contiene hidroxidifenil éter, triclosán en combinación con citrato de cinc.

5 La patente chilena N.º 44471 describe una formulación en forma de un colutorio y otras formas útil para tratar enfermedades periodontales y de la halitosis que consiste en una mezcla de entre el 0,01 y el 0,5 % p/p de peróxido de hidrógeno, entre el 0,001 y el 0,5 % p/p de eugenol, del 0,001 al 0,5 % p/p de paraclorofenol, del 0,001 al 0,3 % p/p de alcanfor entre otros ingredientes. Esta formulación no contiene etanol y reivindica el tratamiento de enfermedades periodontales así como la evitación de la formación de placa, la reducción de la formación de caries y la inhibición de la formación de sarro.

10 En el ámbito de la terapéutica odontológica y de la odontología preventiva, sería entonces más deseable, una formulación que pudiese demostrar eficacia en el tratamiento de enfermedades bucales microbianas, que se eficaz en la prevención de dichas enfermedades, que controle la halitosis, que produzca un alto grado de higiene bucal sin alterar el equilibrio microbiótico bucal y sin restringir el uso por manchado dental, alteraciones del sabor o irritación de la mucosa bucal.

Divulgación de la invención

15 En la técnica anterior, se ha encontrado que las invenciones describen principalmente una mezcla de principios activos derivados de aceites esenciales junto con compuestos fenólicos y oxidantes. Estudios realizados demuestran ciertos cuestionamientos con respecto a la biocompatibilidad, incluso en concentraciones reducidas, de compuestos derivados de fenoles o clorofenoles, ejemplo de ello son las restricciones de tipo organoléptico para el paraclorofenol impuestas por la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (EPA, Environmental Protection Agency), que restringe el contenido de este compuesto a no más de 0,1 ug/l en aguas de consumo humano. Sin embargo, se reconocen limitaciones técnicas derivadas del uso de criterios "organolépticos" al definir parámetros de calidad.

20 Por otro lado, en los Estados Unidos, los productos para higiene bucal que contienen gluconato de clorhexidina, uno de los principales compuestos utilizados en el tratamiento de enfermedades gingivales graves por su carácter bactericida, están regulados y por tanto no se permite su venta libre y su uso está limitado y solo con prescripción médica, puesto que algunos pacientes pueden desarrollar coloración permanente en algunos dientes u otras zonas bucales, cambios en el gusto así como diversos grados de irritación bucal.

30 Con el fin de crear un producto de venta libre, sin limitaciones de uso tales como las de la clorhexidina, en el que se reemplazarán los compuestos clorofenólicos, y para realizar un tipo de terapia médica antibacteriana específica contra gérmenes tales como *Streptococcus mutans* y lactobacilos, principales causales de caries; *porphyromonas gingivalis*, que provoca diferentes grados de gingivitis y *Solobacterium morei* que produce halitosis, se proporciona esta composición poliantiséptica de amplio espectro, que consiste principalmente en una mezcla de 2 aceites esenciales en presencia de agentes oxidantes y otros activos destinados a combatir estas enfermedades.

35 La presente formulación en forma de colutorio, gel, pasta dentífrica u otras formas de uso, sin alcohol, comprende los siguientes componentes:

40 1. Peróxido de hidrógeno, presente en un intervalo de entre el 0,05 y el 0,3 % p/p, preferentemente entre el 0,05 y el 0,2 % p/p y más preferentemente entre el 0,05 y el 0,1 % p/p. Este compuesto un ácido débil de efecto bactericida que inhibe el crecimiento de *Streptococcus mutans*, es un inhibidor químico de la placa bacteriana y actúa específicamente sobre microorganismos anaerobios por su capacidad de generar radicales libres de oxígeno. En la presente invención se usa, preferentemente, peróxido de hidrógeno en solución acuosa añadido directamente a la composición, siendo también posible su adición en forma de peróxido de carbamida, una combinación de peróxido de hidrógeno-urea, que es soluble en agua, que contiene aproximadamente el 36 % p/p de peróxido de hidrógeno activo que se libera al entrar en contacto con la enzima catalasa que se encuentra en la saliva.

45 2. Eugenol, un aceite esencial que está presente en un intervalo de entre el 0,001 y el 0,03 % p/p, preferentemente entre el 0,001 y el 0,02 % p/p y más preferentemente entre el 0,005 y el 0,01 % p/p. Este componente es un antiséptico y un desinfectante que además ejerce un efecto antiinflamatorio y analgésico.

50 3. Alcanfor, un compuesto aromático, terpenoide, comprendido en el aceite esencial del árbol del alcanfor y presente en la formulación en los intervalos de entre el 0,001 y el 0,01 % p/p y preferentemente entre el 0,001 y el 0,007 % p/p. Posee propiedades antiinflamatorias y antisépticas y actúa como anestésico local suave proporcionando una sensación de frescor similar a la del mentol.

55 4. Sales de cinc u otros compuestos derivados de cinc o bien derivados de metales pesados tales como plata, mercurio, cobre, estaño o mezclas de los mismos, utilizados en una amplia gama de productos relacionados con el cuidado de la salud humana y que se sabe que tienen propiedades antisépticas. El cinc, un mineral natural, ampliamente utilizado en productos de consumo humano reconocido por su carácter "GRAS" (del inglés *Generally Recognized as Safe*) que significa "Generalmente Reconocido como Seguro" por la FDA, es muy importante para el crecimiento, el desarrollo y la salud del cuerpo humano, en esta formulación está presente en

5 intervalos de entre el 0,001 y el 0,5 % p/p y preferentemente entre el 0,005 y el 0,2 % p/p y más preferentemente entre el 0,009 y el 0,1 % p/p. Tiene capacidad antiviral y se ha utilizado para el tratamiento y la remisión del herpes simple, mejora la cicatrización de heridas principalmente provocadas por quemaduras o incisiones quirúrgicas, reduce y previene el desarrollo de placa bacteriana bucal y la neoformación de sarro dental supragingival. Estudios iniciales demuestran un efecto reductor sobre la halitosis y cierto grado de acción sobre úlceras aftosas y estomatitis aftosa recurrente, mucositis y candidiasis especialmente en pacientes inmunosuprimidos o en tratamiento con radioterapia. En la presente invención se usa preferentemente el sulfato de cinc.

10 5. El flúor, en forma de fluoruro de sodio, monofluorofosfato de sodio u otras sales que liberan flúor, tiene la capacidad de incorporarse al esmalte dental cuando se consume dándole, volviendo los dientes más resistentes a las caries. Se incorpora en la formulación en intervalos de entre el 1 y el 1,2 % p/p. El fluoruro de sodio en soluciones acuosas o en pastas o geles dentífricos, disminuyen visiblemente la frecuencia o incidencia de caries en niños y adultos, ejerciendo también una acción desensibilizante de la dentina. Se le atribuye una acción antibacteriana al cinc debido a la naturaleza oxidante del mismo sobre las bacterias.

15 6. Xilitol, un pentano-pentol de sabor dulce, que es un constituyente natural de muchas frutas y vegetales, utilizado ampliamente como edulcorante para productos sin azúcar, productos farmacéuticos y para la higiene bucal. Se le atribuye una capacidad anticancerígena puesto que no es fermentable por las bacterias cariogénicas y es cariostático porque detiene el desarrollo de caries e inhibe la proliferación de *Streptococcus mutans* evitando el desarrollo de nuevas lesiones cariosas. Se incorpora a la formulación en un intervalo de entre el 2 y el 7 % p/p.

20 7. El cloruro de cetilpiridinio es un compuesto de amonio cuaternario, no tóxico en la piel y en las membranas mucosas; la acción antiséptica del mismo se basa en la interacción de los iones alcalinos de cetilpiridinio sobre las moléculas de ácido de las bacterias, inhibiendo de este modo su metabolismo normal. A pesar de que se considera un antiséptico de primera generación (baja sustantividad) y de muy baja potencia, añadido en cantidades de entre el 0,002 y el 0,05 % p/p a la formulación, potencia sinérgicamente la acción antiséptica, potencia el efecto bactericida sobre los microorganismos presentes en el área dorso lingual y previene la formación de revestimiento de la lengua para obtener los mejores resultados in vivo.

25 8. Excipientes, que consisten en colorantes y aromatizantes permitidos, edulcorantes, agua desmineralizada entre otros, basándose en su forma de presentación (gel, pasta, colutorio entre otros), en una cantidad suficiente para completar el 100 % de la composición.

30 Dependiendo del formato de presentación, es decir, de las diferentes formas de matrices de liberación activa, el procedimiento de fabricación es relativamente simple, que consiste básicamente en preparar en una solución homogénea que contiene los componentes activos en las proporciones definidas. Después, preparar una solución homogénea de cada uno de los componentes no activos tales como los agentes aromatizantes, colorantes y los excipientes para mezclar inmediatamente ambas soluciones anteriores y añadir la cantidad suficiente de agua para conseguir homogeneidad. Por último, la mezcla preparada con el vehículo de liberación activa debe añadirse de acuerdo con el formato de presentación.

35 Para contrarrestar la posible reducción de actividad antibacteriana por la eliminación de compuestos no catiónicos antiplaca relevantes tales como el clorofenol, dicho compuesto se reemplazará por una sal de cinc, compuesto catiónico, que posee características altamente eficaces contra bacterias bucales y contra la formación de placa bacteriana sobre los dientes y que podría potenciar la eficacia. Es sabido que la combinación de compuestos catiónicos, tales como el cinc y otros metales, junto con compuestos antibacterianos no catiónicos, tales como el eugenol, produce un efecto muy deseable contra la formación de placa evitando de este modo la gingivitis o las caries.

40 En ensayos de eficacia *in vitro* de un colutorio preparado con los componentes descritos en el presente documento contra *S. mutans*, se pudo observar una alta eficacia contra el desarrollo de colonias bacterianas.

45 El ensayo consistió en dos series de placas de agar Muller Hinton, con cepas de *S. mutans* ATCC 35668, que se cultivaron en microaerofilia durante 48 horas. En la primera serie de placas, que contenía el colutorio con la formulación estudiada, no se observó ningún desarrollo de bacterias. Las placas de control de agar MH, sin colutorio, presentaron un alto desarrollo de *S. mutans* ATCC 35668.

50 **Ejemplos**

Se describen ejemplos de la preparación de la composición farmacéutica como se indica a continuación:

Ejemplo 1: Colutorio

Componente	Cantidad (partes)
- Peróxido de hidrógeno	0,200
- eugenol	0,100
- alcanfor	0,050

ES 2 632 363 T3

(continuación)

Componente	Cantidad (partes)
- xilitol	3,000
- sulfato de cinc	0,050
- CPC	0,05
- fluoruro de sodio	0,0001
- excipientes csp	100

Estos ingredientes se mezclan en agua desmineralizada con agitación constante hasta alcanzar una solución totalmente homogénea.

Componente	Cantidad (partes)
- peróxido de carbamida	0,200
- eugenol	0,100
- alcanfor	0,050
- xilitol	3,000
- sulfato de cinc	0,050
- fluoruro de sodio	0,0001
- CPC	0,002
- glicerina	25,00
- goma de xantano	0,260
- sacarina de sodio	0,170
- dióxido de titanio	1,000
- agua	3,00
- hidróxido de sodio (40 %)	0,280
- lauril sulfato de sodio	1,760
- excipientes csp	100

5 Los ingredientes se mezclan hasta homogeneidad, para formar pasta dentífrica de color blanco y ésta se introduce dentro de tubos de aluminio o plástico.

Ejemplo 3: dentífrico de tipo gel

Componente	Cantidad (partes)
- peróxido de carbamida	0,200
- eugenol	0,100
- alcanfor	0,050
- xilitol	3,000
- sulfato de cinc	0,050
- fluoruro de sodio	0,0001
- CPC	0,002
- glicerina	25,00
- goma de xantano	0,260
- sacarina de sodio	0,170
- dióxido de titanio	1,000
- agua	3,00
- syloblanc 81C	20,00
- lauril sulfato de sodio	1,760
- excipientes csp	100

Estos ingredientes forman un dentífrico de tipo gel transparente que se introduce dentro de tubos de aluminio o plástico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica antiséptica útil para la higiene bucal y para el tratamiento de enfermedades bucales de origen microbiano, composición que comprende entre el 0,05 y el 0,3 % p/p de peróxido de hidrógeno o la equivalencia del mismo en peróxido de carbamida, entre el 0,001 y el 0,03 % p/p de eugenol, entre el 0,001 y el 0,01 % p/p de alcanfor, entre el 0,001 y el 0,5 % p/p de una sal de cinc u otros metales pesados tales como plata, mercurio, cobre o estaño o una mezcla de los mismos; del 1 al 1,2 % p/p de fluoruro de sodio; del 2 % al 7 % p/p de xilitol; del 0,002 al 0,05 % p/p de cloruro de cetilpiridinio y excipientes en una cantidad suficiente para completar el 100 % de la composición total.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, preferentemente entre el 0,05 y el 0,2 % p/p de peróxido de hidrógeno.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende, más preferentemente entre el 0,05 y el 0,1 % p/p de peróxido de hidrógeno.
- 15 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende peróxido de hidrógeno que puede generarse a partir de peróxido de carbamida en las concentraciones adecuadas para generar entre el 0,05 y el 0,2 % p/p de peróxido de hidrógeno.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende peróxido de hidrógeno que puede generarse a partir de peróxido de carbamida en las concentraciones adecuadas para generar entre el 0,05 y el 0,1 % p/p de peróxido de hidrógeno.
- 20 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, preferentemente entre el 0,001 y el 0,02 % p/p de eugenol.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende, más preferentemente entre el 0,005 y el 0,01 % p/p de eugenol.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, preferentemente entre el 0,001 y el 0,007 % p/p de alcanfor.
- 25 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, preferentemente entre el 0,005 y el 0,2 % p/p de sulfato de cinc.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, más preferentemente entre el 0,009 y el 0,1 % p/p de sulfato de cinc.
- 30 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, preferentemente el 0,1 % p/p de peróxido de hidrógeno, el 0,01 % p/p de eugenol, entre el 0,005 % p/p de alcanfor, entre el 0,01 % p/p de sulfato de cinc, el 5 % p/p de xilitol, el 0,003 % p/p de cloruro de cetilpiridinio y excipientes en una cantidad suficiente para completar el 100 % de la composición total.
- 35 12. La composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 8, en la que en lugar de sulfato de cinc, puede comprender otros compuestos de cinc farmacéuticamente aceptables tales como lactato, carbonato, citrato, óxido, borato, benzoato, salicilato entre otros.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en la que en lugar de sulfato de cinc, puede comprender otros metales pesados farmacéuticamente aceptables tales como plata, mercurio, cobre, estaño entre otros.
- 40 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, preferentemente entre el 0,01 y el 0,05 % p/p de cloruro de cetilpiridinio.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que se encuentra en forma de un colutorio, gel, pasta dentífrica u otras formas para de uso bucal.
- 45 16. Procedimiento de formulación de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicaciones 1 a 12, que consiste en:
 - a. preparar una solución homogénea que contiene componentes activos en las proporciones definidas;
 - b. preparar una solución homogénea de cada uno de los componentes no activos tales como agentes aromatizantes, colorantes y excipientes;
 - c. mezclar las dos soluciones anteriores y añadir una cantidad suficiente de agua hasta homogeneidad;
 - d. añadir la mezcla preparada al vehículo de liberación activa de acuerdo con el formato de presentación.
- 50 17. Uso de una composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 1, que es útil para preparar un medicamento útil para desodorizar, astringir y aliviar la inflamación del área bucal, evitar la formación y la

neoformación de sarro.

18. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, que es útil para preparar un medicamento útil para tratar enfermedades bucales tales como enfermedades periodontales, caries, halitosis, mucositis, micosis, úlceras aftosas bucales, herpes y candidiasis.

5 19. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, que es útil para preparar un medicamento útil para irrigar y curar lesiones odontológicas tales como sacos periodontales, fístulas, abscesos, alveolitis, necrosis y gangrena pulpar.

10 20. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, que es útil para preparar un medicamento útil para prevenir o evitar enfermedades bucales durante tratamientos de ortodoncia, cirugías bucales y en pacientes que llevan prótesis fijas y removibles.

21. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, que es útil para preparar un medicamento útil para aliviar, reducir, curar o prevenir enfermedades bucales en pacientes sometidos a radioterapia o quimioterapia, pacientes hospitalizados y pacientes enfermos terminales.

15 22. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12, que es útil para preparar un medicamento útil para aliviar, reducir, curar o prevenir enfermedades bucales en pacientes con trastornos nutricionales, endocrinos, hemáticos, cardiovasculares y psicosomáticos además de en pacientes debilitados física o mentalmente o en pacientes con alteraciones genéticas o hereditarias.