(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 650 864**

(51) Int. CI.:

A61K 41/00	(2006.01)	***A61K 8/38***	(2006.01)
A61K 31/4166	(2006.01)	***A61N 5/06***	(2006.01)
A61K 31/7008	(2006.01)	***A61K 8/97***	(2007.01)
A61K 31/728	(2006.01)	***A61Q 17/00***	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	***A61K 8/73***	(2006.01)
A61P 1/02	(2006.01)	***A61K 8/49***	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	***A61K 31/327***	(2006.01)
A61K 33/40	(2006.01)		
A61Q 11/00	(2006.01)		
A61K 8/60	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2010 PCT/CA2010/001134**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.01.2011 WO11006263**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2010 E 10799337 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2453922**

(54) Título: **Composición oral antibacteriana**

(30) Prioridad:

17.07.2009 US 226354 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2018

(73) Titular/es:

KLOX TECHNOLOGIES INC. (100.0%)
275 Boul. Armand Frappier
Laval, QC H7V 4A7 , CA

(72) Inventor/es:

PIERGALLINI, REMIGIO y
LOUPIS, NIKOLAOS

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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).

DESCRPICIÓN

Composición oral antibacteriana

Campo técnico

Esta descripción se refiere al campo de composiciones periodontales y métodos de desinfección total de la boca y tratamiento periodontal asistido fotodinámico.

Antecedentes de la invención

El objetivo principal del tratamiento periodontal es controlar la infección periodontal alterando o eliminando la etiología microbiana y los factores que contribuyen a ella.

Hasta la fecha, hay considerable evidencia para confirmar al raspado y alisado radicular (RAR) como uno de los procedimientos más efectivos para el tratamiento de enfermedades periodontales infecciosas.

Las estrategias de tratamiento usadas en el tratamiento periodontal incluyen la desinfección total de la boca aunque solo hay un efecto aditivo menor en comparación con el RAR convencional.

Hay un acuerdo general de que RAR además de mejorar los parámetros clínicos reduce la carga microbiana y da por resultado un desplazamiento hacia una microflora más compatible con la salud.

Sin embargo, hay informes opuestos sobre la capacidad del RAR para erradicar completamente o suprimir importantes patógenos periodontales.

Compendio de la invención

De acuerdo con una realización, se describe un uso de una composición fotoactiva para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad bucal, conteniendo la composición al menos un oxidante, al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante; y al menos un factor de curado elegido de ácido hialurónico, glucosamina y alantoina, en asociación con un vehículo farmacológicamente aceptable.

La enfermedad bucal puede elegirse de gingivitis, periodontitis, enfermedad periodontal, candidiasis bucal, liquen plano y estomatitis.

Los oxidantes pueden elegirse de peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, peroxiácido, percarbonato de metal alcalino y peróxido de benzoilo. Los oxidantes preferidos son peróxido de hidrógeno y peróxido de carbamida, y combinaciones de los mismos.

La composición puede comprender además al menos un agente gelificante hidrófilo.

El agente gelificante hidrófilo puede elegirse de glucosa, almidón modificado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros de carbopol®, ácido algínico, alginato sódico, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina, gelatina.

Los fotoactivadores pueden elegirse de un tinte derivado de xanteno, un tinte azo, un colorante biológico y un carotenoide.

El tinte derivado de xanteno puede elegirse de un tinte de fluoreno, un tinte de fluorona y un tinte de rodol.

El tinte de fluoreno puede elegirse de un tinte de pironina y un tinte de rodamina.

El tinte de pironina puede elegirse de pironina Y y pironina B.

El tinte de rodamina puede elegirse de rodamina B, rodamina G y rodamina WT.

El tinte de fluorona puede elegirse de fluoresceína y derivados de fluoresceína.

El derivado de fluoresceína puede elegirse de floxina B, rosa de bengala y merbromina.

El derivado de fluoresceína puede elegirse de eosina Y, eosina B y eritrosina B. Preferiblemente, el derivado de fluoresceína es eosina Y.

El tinte azo puede elegirse de violeta de metilo, rojo neutro, rojo para, amaranto, carmoisina, rojo allura AC, tartrazina, naranja G, ponceau 4R, rojo de metilo y murexida-purpurato de amonio.

El colorante biológico puede elegirse de safranina O, fucsina básica, fucsina ácida, yoduro de 3,3'-dihexilocarbocianina, ácido carmínico y verde de indocianina.

El carotenoide puede elegirse de crocetina, α-crocina (ácido 8,8-diapo-8,8-carotenoico), zeaxantina, licopeno, α-caroteno, β-caroteno, bixina y fucoxantina.

El carotenoide puede estar presente en la composición como una mezcla elegida de polvo rojo de azafrán, extracto de achiote y extracto de algas marrones.

La composición periodontal antibacteriana puede comprender además al menos un agente quelante.

El agente quelante puede elegirse de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y ácido etilenglicoltetraacético (EGTA).

El medicamento puede usarse en un tratamiento bucal asistido fotodinámico de un paciente que tiene las etapas de:

a) aplicar en la boca de un paciente una composición que contiene al menos un oxidante, al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante; y al menos un factor de curado elegido de ácido hialurónico, glucosamina y alantoina; y

b) tratar dicha boca de la etapa a) con luz actínica durante un tiempo suficiente para que dicho fotoactivador provoque la activación de dicho oxidante.

El tratamiento bucal puede ser para el tratamiento de una enfermedad bucal, y la enfermedad puede ser gingivitis, periodontitis, enfermedad periodontal, candidiasis bucal, liquen plano, estomatitis, lesión por herpes simple, mucositis bucal, úlceras bucales, fibrosis submucosa bucal y glositis.

El método de tratamiento bucal asistido fotodinámico puede comprender el exponer la boca a luz actínica durante un periodo de menos de aproximadamente 5 minutos, o durante un periodo de aproximadamente 60 segundos a aproximadamente 5 minutos.

El método de tratamiento bucal asistido fotodinámico puede comprender el exponer la boca a luz actínica durante un periodo de menos de aproximadamente 5 minutos, o durante un periodo de aproximadamente 60 segundos a aproximadamente 5 minutos por cm^2 de un área a tratar.

El método de tratamiento bucal asistido fotodinámico puede comprender el exponer la boca a una fuente de luz actínica que está por encima del área a tratar.

El método de tratamiento de enfermedad bucal asistido fotodinámico puede comprender el aplicar la composición en una encía, cerca de al menos un diente, y en al menos un diente, y el al menos un diente se expone a luz actínica durante un periodo de aproximadamente al menos 10 segundos en un lado vestibular, y de aproximadamente al menos 10 segundos en un lado bucal.

El método de tratamiento bucal asistido fotodinámico puede comprender el exponer la boca a luz actínica que puede ser luz visible que tiene una longitud de onda entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 700 nm, o aproximadamente 400 nm y aproximadamente 600 nm y preferiblemente aproximadamente 450 nm y aproximadamente 700 nm.

Los oxidantes pueden elegirse de peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida y peróxido de benzoilo.

La composición periodontal antibacteriana puede comprender además al menos un agente gelificante hidrófilo.

El agente gelificante hidrófilo puede elegirse de glucosa, almidón modificado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros de carbopol®, ácido algínico, alginato sódico, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina, gelatina.

Los fotoactivadores pueden elegirse de un tinte derivado de xanteno, un tinte azo, un colorante biológico y un carotenoide.

El tinte derivado de xanteno puede elegirse de un tinte de fluoreno, un tinte de fluorona y un tinte de rodol.

El tinte de fluoreno puede elegirse de un tinte de pironina y un tinte de rodamina.

El tinte de pironina puede elegirse de pironina Y y pironina B.

El tinte de rodamina puede elegirse de rodamina B, rodamina G y rodamina WT.

El tinte de fluorona puede elegirse de fluoresceína y derivados de fluoresceína.

El derivado de fluoresceína puede elegirse de floxina B, rosa de bengala y merbromina.

El derivado de fluoresceína puede elegirse de eosina Y, eosina B y eritrosina B.

El tinte azo puede elegirse de violeta de metilo, rojo neutro, rojo para, amaranto, carmoisina, rojo allura AC, tartrazina, naranja G, ponceau 4R, rojo de metilo y murexida-purpurato de amonio.

El colorante biológico puede elegirse de safranina O, fucsina básica, fucsina ácida, yoduro de 3,3'-dihexilocarbocianina, ácido carmínico y verde de indocianina.

El carotenoide puede elegirse de crocetina, α-crocina (ácido 8,8-diapo-8,8-carotenoico), zeaxantina, licopeno, α-caroteno, β-caroteno, bixina y fucoxantina.

El carotenoide puede estar presente en la composición como una mezcla elegida de polvo rojo de azafrán, extracto de achiote y extracto de algas marrones.

La composición periodontal antibacteriana puede comprender además al menos un agente quelante.

El agente quelante puede elegirse de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y ácido etilenglicoltetraacético (EGTA).

Los siguientes términos se definen a continuación.

El término "agente gelificante hidrófilo" pretende indicar un material que espesa y estabiliza disoluciones, emulsiones y suspensiones líquidas. Los agentes gelificantes hidrófilos se disuelven en líquido y proporcionan una estructura que da al gel resultante una apariencia de una materia sólida, mientras que está principalmente compuesta por un líquido. Los agentes gelificantes hidrófilos son muy parecidos a los espesantes.

El término "luz actínica" pretende indicar energía lumínica emitida desde una fuente lumínica específica (lámpara, LED o láser) y capaz de ser absorbida por la materia (por ejemplo, el fotoactivador definido a continuación) y producir un cambio identificable o medible cuando interactúa con ella; como cambio clínicamente identificable podemos suponer un cambio en el color del fotoactivador usado (por ejemplo de rojo a transparente).

El término "fotoactivador" pretende indicar un compuesto químico capaz de absorber luz actínica. El fotoactivador fácilmente experimenta fotoexcitación y después transfiere su energía a otras moléculas, mejorando así o acelerando la dispersión de la luz, y mejorando o activando el oxidante presente en la mezcla de reacción.

El término "oxidante" pretende indicar o bien un compuesto químico que transfiere fácilmente átomos de oxígeno y que oxida otros compuestos, o una sustancia que gana electrones en una reacción química redox.

El término "agente quelante" pretende indicar un compuesto químico que elimina iones metálicos, tales como hierro, y los mantiene en disolución.

El término "factor de curado" pretende indicar un compuesto que promueve o mejora la curación o proceso regenerativo de un tejido.

El término "tiempo de exposición a luz actínica" pretende indicar el tiempo que un tejido, piel o herida está expuesta a luz actínica por aplicación de luz actínica.

El término "tiempo total de exposición a luz actínica" pretende indicar el tiempo acumulativo que un tejido, piel o herida está expuesta a luz actínica después de varias aplicaciones de luz actínica.

El término "vehículo farmacológicamente aceptable" pretende indicar una disolución conservante, una solución salina, una solución salina isotónica (aproximadamente 0,9%), o aproximadamente una disolución de albúmina al 5%, suspensión, agua estéril, solución salina tamponada con fosfato y similares. Otros agentes de tamponado, agentes de dispersión, y sustancias inertes no tóxicas adecuadas para distribuir a un paciente pueden incluirse en las composiciones de la presente invención. Las composiciones pueden ser disoluciones, suspensiones o cualquier formulación apropiada adecuada para la administración, y son típicamente estériles y están libres de materia particulada indeseable. Las composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales.

El término "especies de oxígeno activo" pretende indicar moléculas químicamente reactivas que contienen oxígeno. Los ejemplos incluyen iones de oxígeno y peróxidos. Pueden ser o bien inorgánicos u orgánicos. Las especies de oxígeno activo son altamente reactivas debido a la presencia de electrones de valencia desapareados. También se denominan como "oxígeno reactivo", "oxígeno activo" o "especies de oxígeno reactivo".

El término "boca" pretende indicar toda la cavidad bucal, que incluye los labios, encías, el paladar duro y blando, la úvula, amígdalas palatinas, los dientes, el interior de las mejillas, la lengua y las papilas de la lengua.

El término "bolsa periodontal" pretende indicar la presencia de un surco gingival anormalmente profundo cuando está en contacto con un diente. El surco (ranura) gingival es el espacio potencial entre un diente y el tejido gingival circundante y está forrado por el epitelio sulcular. La profundidad del surco está unida mediante dos entidades: de forma apical por las fibras gingivales de la unión del tejido conectivo y de forma coronal mediante el margen gingival libre. Cuando la profundidad sulcular está por encima de tres milímetros en una base constante, incluso el cepillado de dientes regular será incapaz de limpiar apropiadamente las profundidades del surco, permitiendo que los restos y microbios se acumulen y generen un peligro a las fibras del ligamento periodontal que unen la encía al diente. Si se deja que permanezcan durante un periodo de tiempo demasiado largo, estos microbios, junto con las partículas enzimáticas que producen, serán capaces de penetrar y destruir en última instancia el delicado tejido blando y las

fibras de unión periodontal, llevando a un ahondamiento incluso mayor del surco (más allá de tres milímetros), dando por resultado una bolsa periodontal.

Las características y ventajas del tema de esta memoria serán más evidentes a la luz de la siguiente descripción detallada de realizaciones seleccionadas, como se ilustra en las figuras de acompañamiento. Como se dará uno cuenta, el tema descrito y reivindicado es capaz de modificaciones varios sentidos, todos sin separarse del alcance de las reivindicaciones. Por consiguiente, los dibujos y la descripción se van a considerar como de naturaleza ilustrativa, y no restrictivos y el alcance total del tema se presenta en las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

Características y ventajas adicionales de la presente descripción serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en combinación con los dibujos anexos, en que:

La Fig. 1A es una fotografía que ilustra una periodontitis en un paciente a tratar con un medicamento fabricado de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 1B es una fotografía que ilustra una periodontitis en un paciente a tratar con un medicamento fabricado de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 1C es una fotografía que ilustra una periodontitis en un paciente a tratar con un medicamento fabricado de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 2A es una fotografía que ilustra una periodontitis en un paciente a tratar con un medicamento fabricado de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 2B es una fotografía que ilustra una periodontitis en un paciente a tratar con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 2C es una fotografía que ilustra una periodontitis en un paciente a tratar con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 2D es una fotografía que ilustra una periodontitis en un paciente que está siendo tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 3A es una fotografía que ilustra la boca y los dientes de un paciente dos semanas después de haber sido tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 3B es una fotografía que ilustra la profundidad de una bolsa periodontal en la boca de un paciente dos semanas después de haber sido tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 3C es una fotografía que ilustra la profundidad de una bolsa periodontal en la boca de un paciente dos semanas después de haber sido tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 4A es una fotografía que ilustra la boca y los dientes de un paciente seis semanas después de haber sido tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 4B es una fotografía que ilustra la boca y los dientes de un paciente seis semanas después de haber sido tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 4C es una fotografía que ilustra la boca y los dientes de un paciente seis semanas después de haber sido tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 4D es una fotografía que ilustra la profundidad de una bolsa periodontal en la boca de un paciente seis semanas después de haber sido tratado con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 5A es una fotografía que ilustra un alvéolo dental del que se ha extraído un diente.

La Fig. 5B es una fotografía que ilustra el alvéolo dental durante el tratamiento con un medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización de la presente invención.

La Fig. 5C es una fotografía de la bolsa dental 24 horas después del tratamiento con el medicamento fabricado usando una composición de acuerdo con una realización según la presente invención.

Descripción detallada

De acuerdo con una realización, se proporciona un uso de una composición fotoactiva para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad bucal, en que la composición comprende:

- Al menos un oxidante,
- Al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante; y
- Al menos un factor de curado elegido de ácido hialurónico, glucosamina y alantoina, en asociación con un vehículo farmacológicamente aceptable.

El medicamento puede usarse en un método de tratamiento bucal asistido fotodinámico de un paciente que comprende las etapas de:

a) aplicar en la boca de un paciente una composición que comprende al menos un oxidante, al menos un fotoactivador capaz de activar el oxidante; y al menos un factor de curado elegido de ácido hialurónico, glucosamina y alantoina; y

b) tratar a dicha boca de la etapa a) a luz actínica durante un tiempo suficiente para que dicho fotoactivador provoque la activación de dicho oxidante.

Las enfermedades periodontales provocadas por infección bacteriana pueden tratarse también con la composición de la presente invención. Las enfermedades bucales, tales como gingivitis, periodontitis, enfermedad periodontal, candidiasis bucal, liquen plano y estomatitis pueden tratarse también con la composición.

La composición comprende un número de principios activos seleccionados de grupos de posibles componentes. Estos diversos principios activos tienen cada uno su mecanismo de acción.

Oxidantes

La composición comprende oxidantes como una fuente de radicales de oxígeno. Los compuestos de peróxido son oxidantes que contienen el grupo peroxi (R-O-O-R), que es una estructura tipo cadena que contiene dos átomos de oxígeno, cada uno de los cuales está unido al otro y un radical o algún elemento. Los oxidantes adecuados para la preparación del medio activo incluyen, aunque no están limitados a:

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el material de partida para preparar peróxidos orgánicos. H_2O_2 es un poderoso agente oxidante, y la única propiedad del peróxido de hidrógeno es que se rompe en agua y oxígeno y no forma ningún compuesto residual tóxico persistente. El peróxido de hidrógeno para usar en esta composición puede usarse en un gel, por ejemplo con peróxido de hidrógeno al 6%. Un intervalo de concentración adecuado sobre el que puede usarse el peróxido de hidrógeno en la presente composición es menos de aproximadamente 12%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 12%, preferiblemente de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 12% y lo más preferiblemente de aproximadamente 3,5% a aproximadamente 6%.

El peróxido de hidrógeno de urea (también conocido como peróxido de urea, peróxido de carbamida o percarbamida) es soluble en agua y contiene aproximadamente 36% de peróxido de hidrógeno. El peróxido de carbamida para usar en esta composición puede usarse como un gel, por ejemplo con 16% de peróxido de carbamida que representa el 5,6% de peróxido de hidrógeno. Un intervalo adecuado de concentración sobre la que puede usarse el peróxido de urea en la presente composición es menos de 36%, o de aproximadamente 3% a aproximadamente 36%, y preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 36% y lo más preferiblemente de aproximadamente 3% a aproximadamente 16%. El peróxido de urea se rompe en urea y peróxido de hidrógeno en una forma de liberación lenta que puede acelerarse con calor o reacciones fotoquímicas. La urea liberada [carbamida, $(NH_2)CO_2$)], es altamente soluble en agua y es un poderoso desnaturalizador de proteína. Aumenta la solubilidad de algunas proteínas y mejora la rehidratación de la piel y/o mucosa.

El peróxido de benzoilo consiste en dos grupos benzoilo (ácido benzoico con el H del ácido carboxílico quitado) unidos por un grupo peróxido. Se encuentra en tratamientos para el acné, en concentraciones que varían de 2,5% a 10%. Los grupos peróxido liberados son efectivos para matar bacterias. El peróxido de benzoilo también promueve la renovación de la piel y la limpieza de los poros, lo que contribuye a disminuir los conteos bacterianos y reducir el acné. El peróxido de benzoilo se rompe en ácido benzoico y oxígeno al contacto con la piel, ninguno de los cuales es tóxico. Un intervalo adecuado de concentración sobre el que puede usarse el peróxido de benzoilo en la presente composición es menos de aproximadamente 10%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, o preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 8%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 5%.

Los oxidantes adecuados pueden incluir también peroxiácidos y percarbonatos de metal alcalino, aunque la inclusión de cualquier otra forma de peróxidos (por ejemplo peróxidos orgánicos o inorgánicos) debería evitarse debido a su toxicidad aumentada y su impredecible reacción con la transferencia de energía fotodinámica.

Fotoactivadores

Los fotoactivadores transfieren energía lumínica a los oxidantes. Los fotoactivadores adecuados pueden ser tintes (o colorantes) fluorescentes, aunque también pueden usarse otros grupos de tintes o tintes (tintes biológicos e histológicos, colorantes alimentarios, carotenoides). Combinar fotoactivadores puede aumentar la foto-absorción por las moléculas de tinte combinadas y mejorar la absorción y selectividad de foto-biomodulación. Esto crea múltiples posibilidades de generar nuevas mezclas de fotoactivadores fotosensibles y/o selectivas.

Una característica ventajosa de un fotoactivador es la fluorescencia aumentada. En la presente invención, la re-emisión de luz en el espectro de verde a amarillo sería ventajosa, ya que es un intervalo de longitud de onda de profunda penetración, con profunda absorción por la sangre. Esto confiere un fuerte aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación y fenómenos angiocinéticos. Los fotoactivadores adecuados incluyen, aunque no están limitados a:

Derivados de xanteno

Los tintes derivados de xanteno se han usado y probado durante un largo tiempo en todo el mundo. Presentan baja toxicidad y fluorescencia aumentada. El grupo xanteno consiste en 3 sub-grupos que son: a) los fluorenos; b) fluoronas; y c) los rodoles.

El grupo de fluorenos comprende las pironinas (por ejemplo, pironina Y y B) y las rodaminas (por ejemplo, rodamina B, G y WT). Dependiendo de la concentración usada, tanto las pironinas como las rodaminas pueden ser tóxicas y su interacción con la luz puede llevar a toxicidad aumentada. Se sabe que se dan efectos similares para el grupo de tintes de rodol.

El grupo fluorona comprende el tinte fluoresceína y los derivados de fluoresceína.

La fluoresceína es un fluoróforo usado normalmente en microscopía con una absorción máx. de 494 nm y una emisión máx. de 521 nm. La sal disódica de la fluoresceína se conoce como D&C Amarillo 8. Tiene muy alta fluorescencia aunque fotodegrada rápidamente. En la presente composición, mezclas de fluoresceína con otros fotoactivadores tales como verde de indocianina y/o polvo rojo de azafrán conferirán fotoabsorción aumentada a estos otros compuestos.

El grupo de eosinas comprende eosina Y (tetrabromofluoresceína, rojo ácido 87, D&C Rojo 22) con una absorción máx. de 514-518 nm, que tiñe el citoplasma de las células, colágeno, fibras musculares y células sanguíneas rojas intensamente de rojo; y la eosina B (rojo ácido 91, escarlata de eosina, dibromodinitrofluoresceína), con las mismas características de teñido que la eosina Y. La eosina Y y la eosina B se denominan de forma colectiva como “Eosina”, y el uso del término “Eosina” se refiere tanto a eosina Y, eosina B como a una mezcla de ambas. La eosina Y, eosina B o una mezcla de ambas puede usarse por su sensibilidad a los espectros de luz usados: luz azul de amplio espectro, luz azul a verde y luz verde. Sus propiedades de tinción de tejido y biopelícula y su baja toxicidad también son ventajosas. Tanto la eosina Y como la eosina B tiñen las células sanguíneas rojas y confieren así a la composición de la presente invención propiedades hemostáticas (controla el flujo o para el flujo de sangre) además de aumentar el objetivo selectivo de luz a los tejidos blandos de la lesión o herida durante la aplicación de la composición. En las realizaciones, la composición incluye en el intervalo de menos de aproximadamente 12% de al menos una de eosina B o eosina Y o combinaciones de las mismas, o de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 12% de al menos una de eosina B o eosina Y o combinaciones de los mismos, o entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 1,2%, o de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,5%, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 0,8% de al menos una de eosina B o eosina Y o combinaciones de los mismos. En aún otra realización, la composición incluye menos del 12% de al menos una de eosina B o eosina Y o combinaciones de las mismas, o de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 12% de al menos una de eosina B o eosina Y o combinaciones de las mismas, o entre aproximadamente 0,02% y aproximadamente 1,2%, o de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,5%, o de aproximadamente 0,02% a aproximadamente menos del 0,5% o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 0,8% de al menos una de eosina B o eosina Y o combinaciones de las mismas y/o menos de aproximadamente 2% de eritrosina B, o de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 2% de eritrosina B, o de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 1%, o aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, o aproximadamente 0,005% y aproximadamente 0,15% de eritrosina B.

La floxina B (2,4,5,7-tetrabromo-4,5,6,7-tetraclorofluoresceína, D&C Rojo 28, rojo ácido 92) es un derivado de tinte rojo de fluoresceína que se usa para la desinfección y desintoxicación de agua residual a través de la fotooxidación. Tiene una absorción máx. de 535-548 nm. También se usa como un intermedio para hacer tintes y fármacos fotosensibles.

La eritrosina B, o simplemente eritrosina (rojo ácido 51, tetrayodofluoresceína) es un tinte alimentario de flúor con base de carbón, rosa cereza, usado como un colorante biológico, y un agente descubridor de biopelícula y placa dental, con absorción máx. de 524-530 nm en disolución acuosa. Está sujeta a fotodegradación. La eritrosina también se usa en algunas realizaciones debido a su fotosensibilidad a los espectros lumínicos usados y a su capacidad para teñir biopelículas. La inclusión de eritrosina se favorecería cuando se usa la composición en bolsas profundas de tejido infectado o contaminado, tales como bolsas periodontales en la terapia periodontal. En las realizaciones, la composición incluye en el intervalo de menos de aproximadamente 2% de eritrosina B, o de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 2% de eritrosina B, o de aproximadamente 0,005% a aproximadamente

1%, o aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1%, o aproximadamente 0,005% y aproximadamente 0,15% de eritrosina B.

La rosa de bengala (4,5,6,7-tetracloro-2,4,5,7-tetrayodofluoresceína, rojo ácido 94) es un tinte biológico rosa azulado brillante con una absorción máx. de 544-549 nm, que se ha usado como un tinte, colorante biológico y auxiliar diagnóstico. Usado también en química sintética para general singletes desde el oxígeno triplete.

La merbromina (mercurocromo) es una sal disódica organo-mercúrica de la fluoresceína con una absorción máx. de 508 nm. Se usa como un antiséptico.

Tintes azo

Los tintes azo (o diazo) comparten el grupo N-N, denominado el grupo azo. Se usan principalmente en la química analítica o como colorantes alimentarios y no son fluorescentes. Los tintes azo adecuados incluyen: violeta de metilo, rojo neutro, rojo para (pigmento rojo 1), amaranto (Azorubina S), carmoisina (azorubina, rojo alimentario 3, rojo ácido 14), rojo allura AC (FD&C 40), tartrazina (FD&C amarillo 5), naranja G (naranja ácido 10), ponceau 4R (rojo alimentario 7), rojo metilo (rojo ácido 2), murexida-purpurato de amonio.

Colorantes biológicos

Las moléculas de tinte normalmente usadas en protocolos de tinción para materiales biológicos pueden usarse también como fotoactivadores. Los colorantes biológicos adecuados incluyen:

La safranina (safranina 0, rojo básico 2) también es un tinte azo y se usa en histología y citología. Es un colorante contador clásico en un protocolo de tinción Gram.

La fucsina (básica o ácida) (hidrocloruro de rosanilina) es un tinte biológico magenta que puede teñir bacterias y se ha usado como un antiséptico. Tiene una absorción máx. de 540-555 nm.

El yoduro de 3,3'-dihexilocarbocianina (DiOC6) es un tinte fluorescente usado para teñir retículo endoplasmático, membranas de vesículas y mitocondrias de la célula. Muestra toxicidad fotodinámica; cuando se expone a luz azul, tiene una fluorescencia verde.

El ácido carmínico (rojo ácido 4, rojo natural 4) es una hidroxiantrapurina glucosidal roja obtenida de forma natural a partir de insectos cochinilla.

El verde de indocianina (ICG) se usa como un auxiliar diagnóstico para la determinación del volumen sanguíneo, rendimiento cardiaco o función hepática. El ICG se une fuertemente a las células sanguíneas rojas y cuando se usa en mezcla con fluoresceína, aumenta la absorción de luz azul a verde.

Carotenoides

Los tintes carotenoides pueden actuar también como fotoactivadores.

El polvo rojo de azafrán es un compuesto que contiene carotenoide natural. El azafrán es una especia derivada de crocus sativus. Se caracteriza por un sabor amargo y fragancia tipo yodoforo o heno; estas están provocadas por los compuestos picrocrocina y safranal. También contiene el tinte carotenoide crocina que le da su característico color rojo amarillento.

El azafrán contiene más de 150 compuestos diferentes muchos de los cuales son carotenoides: mangicrocina, reaxantina, licopeno y diversos α y β-carotenos, que muestran buena absorción de luz y actividad biológica beneficiosa. También el azafrán puede actuar tanto como un agente de transferencia de fotones y como un factor de curado. El color del azafrán en principalmente el resultado de a-crocina (ácido 8,8-diapo-8,8-carotenoide). El polvo rojo de azafrán seco es altamente sensible a la fluctuación de los niveles de pH y rápidamente se rompe químicamente en presencia de luz y agentes oxidantes. Es más resistente al calor. Los datos muestras que el azafrán tiene propiedades anti-carcinogénicas, inmunomoduladoras y antioxidantes. Para la absorbancia, se determina por la longitud de onda fotónica específica de la crocina de 440 nm (luz azul). Tiene un color rojo oscuro y forma cristales con un punto de fusión de 186ºC. Cuando se disuelve en agua forma una disolución naranja.

La crocetina es otro compuesto del azafrán que se encontró que expresa una acción antilipidémica y promueve la penetración del oxígeno en diferentes tejidos. Más específicamente se observó una oxigenación aumentada de las células endoteliales de los capilares. Se observó un aumento de la oxigenación de los músculos y la corteza cerebral y llevó a una tasa de supervivencia aumentada en los animales de laboratorio con choque hemorrágico inducido o enfisema.

El achiote es una especia que contiene como constituyente principal (70-80%) el carotenoide bixina que presenta propiedades antioxidantes relevantes.

El β-caroteno también presentó características adecuadas.

La fucoxantina es un constituyente de las algas marrones con una capacidad pronunciada para la fotosensibilización de reacciones redox.

Factores de curado

Los factores de curado comprenden compuestos que promueven o mejoran el proceso de curado o regenerativo de los tejidos en el sitio de aplicación de la composición. Durante la fotoactivación de la composición, hay un aumento de la absorción de moléculas en el sitio de tratamiento por la mucosa. Un aumento en el flujo sanguíneo en el sitio de tratamiento se observa durante un extenso periodo de tiempo. Un aumento en el drenaje linfático y un posible cambio en el equilibrio osmótico debido a la interacción dinámica de las cascadas de radicales libres puede mejorarse o incluso fortalecerse con la inclusión de factores de curado. Los factores de curado adecuados incluyen, aunque no están limitados a:

Ácido hialurónico (hialuronano, hialuronato): es un glicosaminoglicano no sulfatado, distribuido ampliamente a lo largo de los tejidos conectivo, epitelial y neuronal. Es uno de los componentes principales de la matriz extracelular, y contribuye significativamente a la proliferación y migración celular. El hialuronano es un componente principal de la piel, donde está implicado en la reparación tisular. Mientras que es abundante en matrices extracelulares, contribuye a hidrodinámicas tisulares, movimiento y proliferación de células y participa en un amplio número de interacciones del receptor superficial celular, notablemente aquellos que incluyen el receptor primario CD44. Las enzimas hialuronidasas degradan el hialuronano. Hay al menos siete tipos de enzimas tipo hialuronidasa en los seres humanos, varias de las cuales son supresores tumorales. Los productos de degradación del ácido hialurónico, los oligosacáridos y el ácido hialurónico de muy bajo peso molecular, muestran propiedades pro-angiogénicas. Además, recientes estudios muestran que los fragmentos de hialuronano, aunque no la alta masa molecular nativa de hialuronano, puede inducir respuestas inflamatorias en los macrófagos y las células dendríticas en la lesión tisular. El ácido hialurónico está bien adaptado a aplicaciones biológicas que se dirigen a la piel. Debido a su alta biocompatibilidad, se usa para estimular la regeneración tisular. Estudios recientes evidencian la aparición del ácido hialurónico en las etapas tempranas de la curación para crear físicamente espacio para las células sanguíneas blancas que median la respuesta inmune. Se usa en la síntesis de estructuras biológicas para aplicaciones para la curación de heridas y en el tratamiento de arrugas. En la realización, la composición incluye en el intervalo de menos de aproximadamente 2% de ácido hialurónico, o de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2%, o preferible de aproximadamente 0,002% a aproximadamente 2%, o de aproximadamente 0,002% a aproximadamente 1% de ácido hialurónico.

Glucosamina: es uno de los monosacáridos más abundantes en los tejidos humanos y un precursor en la síntesis biológica de proteínas glicosiladas y lípidos. Se usa normalmente en el tratamiento de osteoartritis. La forma normal de la glucosamina usada es su sal de sulfato. La glucosamina muestra un número de efectos que incluyen una actividad anti-inflamatoria, estimulación de la síntesis de proteoglicanos y la síntesis de enzimas proteolíticas. Un intervalo adecuado de concentración sobre el que puede usarse la glucosamina en la presente composición es de menos de aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 5%, o de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 3%, y preferible de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 0,011% a aproximadamente 1% y aproximadamente 1% a aproximadamente 3%.

Alantoína: es un diureido de ácido gliosílico. Tiene un efecto queratolítico, aumenta el contenido en agua de la matriz extracelular, mejora la descamación de las capas superiores de las células dérmicas muertas (apoptóticas), y promueve la proliferación dérmica y el curado de heridas. En la realización, la composición incluye en el intervalo de menos de aproximadamente 1% de alantoína, o de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1%, o de aproximadamente 0,002% a aproximadamente 1%, o preferiblemente de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 1%, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 0,5%.

Además, el azafrán puede actuar tanto como un agente de transferencia de fotones como un factor de curado.

Agentes quelantes

Los agentes quelantes pueden incluirse para promover la eliminación de la capa de suciedad en bolsas infectadas cerradas y difíciles para alcanzar las lesiones; actúan como un inhibidor de iones metálicos y como un tampón. Los agentes quelantes adecuados incluyen, aunque no están limitados a:

Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): es un aminoácido, usado para aislar iones metálicos di- y trivalentes. El EDTA se une a metales por medio de 4 grupos carboxilato y 2 grupos amina. El EDTA forma complejos especialmente fuertes con Mn(III), Fe(III), Cu(III), Co(III). Evita la recogida de las plaquetas y la formación de coágulos sanguíneos. Se usa en la terapia endodóncica como un agente de eliminación de la capa de suciedad durante la instrumentación. Se usa para tamponar disoluciones.

Ácido etilenglicoltetraacético (EGTA): está relacionado con EDTA, pero con una afinidad mucho mayor por el calcio que por los iones magnesio. Es útil para hacer disoluciones tampón que se asemejan al medio dentro de las células vivas y se emplea habitualmente en odontología, más específicamente en endodoncias, en la eliminación de la capa de suciedad.

Agentes gelificantes hidrófilos

La composición periodontal antibacteriana puede contener también uno o más agentes gelificantes hidrófilos. El agente gelificante hidrófilo mejora la consistencia de la composición y contribuye a facilitar la aplicación de la composición a la piel o área herida. Además, cuando se usa con peróxido de hidrógeno (H_2O_2), puede contribuir a la ralentización de la liberación del H_2O_2, y proporcionar una reacción más inmediata porque el H_2O_2 puro puede usarse directamente. El agente gelificante hidrófilo adecuado incluyen, aunque no están limitados a glucosa, almidón modificado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros de carbopol®, ácido algínico, alginato sódico, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, carragenano, goma de algarrobo, pectina y gelatina.

Fotoactivación

La inclusión de compuestos fotosensibles adecuados y la activación con una fuente lumínica de una longitud de onda apropiada, lleva a la aceleración en el proceso de ruptura de la fuente de peróxido (el oxidante) y las demás reacciones que tienen lugar, por medio de un fenómeno fotodinámico. Los compuestos fotosensibles incluidos se iluminan por fotones de una cierta longitud de onda y se excitan a un estado mayor de energía. Cuando los electrones excitados de los fotoactivadores vuelven a un estado menor de energía, emiten fotones con un menor nivel de energía, provocando así la emisión de luz de una longitud de onda más larga (desplazamiento de Stokes). En el medio apropiado, mucha de esta transferencia de energía se transfiere al oxígeno o al peróxido de hidrógeno reactivo y provoca la formación de especies de oxígeno activo, tales como oxígeno singlete y otros oxígenos activos.

El oxígeno singlete y otras especies de oxígeno activas generadas por la activación de la composición se piensa que operan en un modo hormético. Es decir, un efecto beneficioso para la salud se provoca mediante la baja exposición a un estímulo normalmente tóxico (por ejemplo, oxígeno activo), estimulando y modulando las rutas de respuesta al estrés en células de los tejidos objetivo. La respuesta endógena a los radicales libres generados exógenos (especies de oxígeno activo) se modula en la capacidad de defensa aumentada frente a los radicales libres exógenos e induce la aceleración de los procesos de curación y regenerativos. Además, la activación principal de la composición producirá también un efecto antibacteriano secundario. La extrema sensibilidad de las bacterias a la exposición a radicales libres hace a la composición de la presente invención una composición bactericida *de facto*.

El posible mecanismo de acción debería ser un fenómeno de señalización redox fortalecido que da por resultado un proceso de transducción de señal acentuado en que las células convierten una clase de señal en otra; los “segundos mensajeros” activos inducen una “cascada de señales” que empieza con un estímulo relativamente pequeño que provoca una gran respuesta por medio de la amplificación biológicamente monitorizada de dichas señales. Estos complejos mecanismos actúan posiblemente implicando los fenómenos angiogénicos por medio de la activación del factor de crecimiento.

Este método podría describirse como una forma de terapia fotodinámica. Sin embargo, a diferencia de otras técnicas fotodinámicas, donde los fotoactivadores se incorporan en la estructura tisular, en el actual método, el material fotoactivo está en contacto sencillo con el tejido y actúa cuando se activa mediante la luz, como un “dispositivo fotodinámico”. Adicionalmente, la luz actínica penetra el tejido, y la luz que se emite por el fotoactivador (luz de una longitud de onda más larga) se absorbe por el tejido.

Cualquier fuente de luz actínica puede usarse. Cualquier tipo de halógeno, LED o lámpara de arco de plasma, o láser puede ser adecuado. La característica principal o fuentes adecuadas de la luz actínica será que emiten luz en una longitud de onda (o longitudes de onda) apropiadas para activar el uno o más fotoactivadores presentes en la composición. En una realización, se usa un láser de argón. En otra realización, se usa un láser de fosfato de titanilo-potasio (KTP) (por ejemplo un láser GreenLight™). En aún otra realización, un dispositivo de fotocurado LED es la fuente de la luz actínica. En aún otra realización, la fuente de la luz actínica es una fuente de luz visible que tiene una longitud de onda entre 400 y 700 nm, y preferiblemente de 400 y 600 nm y lo más preferiblemente de 450 a 700 nm. Además, la fuente de luz actínica debería tener una densidad de energía adecuada. La densidad de energía adecuada para fuentes de luz no colimada (lámparas LED, halógenas o de plasma) están en el intervalo de aproximadamente 800 mW/cm^2 a aproximadamente 3000 mW/cm^2, y preferiblemente de aproximadamente 900 mW/cm^2 a aproximadamente 2000 mW/cm^2. La densidad de energía adecuada para fuentes de luz de láser están en el intervalo de aproximadamente 0,5 mW/cm^2 a aproximadamente 0,8 mW/cm^2.

La duración de la exposición a la luz actínica será dependiente de la superficie del área tratada, y del tipo de lesión, trauma o herida que se está tratando. La fotoactivación de la composición puede tener lugar en segundos o incluso fragmentos de segundos, aunque un periodo prolongado de exposición es beneficioso para explotar los efectos sinérgicos de la luz absorbida, reflejada y reemitida en la composición de la presente invención y su penetración en el tejido a tratar. En una realización, el tiempo de exposición a luz actínica del tejido en que la composición periodontal antibacteriana se ha aplicado es un periodo de menos de 5 minutos. En otra realización, el tiempo de exposición es de aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 5 minutos, o de entre aproximadamente 60 segundos y aproximadamente 5 minutos. En otra realización, el tiempo de exposición a luz actínica del tejido en que la composición periodontal antibacteriana se ha aplicado es un periodo de menos de aproximadamente 5 minutos. En otra realización, el tiempo de exposición está entre aproximadamente 20 segundos a aproximadamente 5

minutos, o entre aproximadamente 60 segundos y aproximadamente 5 minutos por cm^2 del área a tratar, de manera que el tiempo total de exposición de un área de 10 cm^2 estaría entre 10 minutos y 50 minutos. En aún otra realización, la fuente de luz actínica está en continuo movimiento sobre el área tratada durante el tiempo de exposición apropiado. En aún otra realización, se realizan múltiples aplicaciones de la composición periodontal antibacteriana y luz actínica. En algunas realizaciones, el tejido, piel o herida está expuesta a luz actínica al menos dos, tres, cuatro, cinco o seis veces, o más, dependiendo de las necesidades del paciente. Además, el tratamiento entero puede repetirse en su totalidad como pueda necesitarse por el paciente. En algunas realizaciones, una nueva aplicación de la composición periodontal antibacteriana se aplica antes de la exposición a la luz actínica.

Enfermedades bucales

La presente invención puede usarse para tratar, o al menos participar en el tratamiento de diversas enfermedades bucales. Dichas enfermedades bucales incluyen aunque no están limitadas a:

Gingivitis

La gingivitis es un trastorno que está definido por la inflamación de las encías, y se caracteriza como una enfermedad periodontal, que se caracteriza por la destrucción de las encías, tejido, alvéolos dentales y ligamentos que crean la estructura que mantiene al diente en su sitio. La gingivitis es una de las primeras etapas de la enfermedad periodontal seria.

Los síntomas de gingivitis incluyen encías hinchadas, llagas en la boca, una apariencia roja brillante o púrpura de las encías, encías brillantes, encías que no duelen excepto cuando se tocan, y encías sangrantes. A menudo las primeras señales de gingivitis no tienen síntomas excepto por los síntomas visuales y es probable que solo se diagnostiquen por un profesional dental.

Enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal se conoce también como gingivitis ulcerosa. La enfermedad periodontal lleva a gingivitis grave y puede provocar que las encías sangren, que supuren pus, es altamente dolorosa y a menudo lleva a la pérdida prematura de dientes. Aunque la mayoría de naciones desarrolladas tienen menos casos de enfermedad periodontal, aún existe simplemente debido al alto número de americanos de clase trabajadora empleados a los que no se da un seguro dental como parte de su paquete de beneficios. El trabajo dental es muy caro, y no todos los pacientes pueden permitirse un buen cuidado dental.

La enfermedad periodontal es más predominante en naciones en desarrollo y en la mayoría de los casos, una limpieza profesional y antibióticos pueden curar la mayoría de los casos de enfermedad periodontal. Sin embargo, si se deja sin tratar la infección puede extenderse por el cuerpo y puede llevar a serias complicaciones de salud.

Los síntomas de enfermedad periodontal incluyen encías dolorosas, mal aliento, sabor desagradable en la boca, fiebre, encías que sangran con solo ligeras cantidades de presión, llagas del tamaño de cráter entre los dientes y las encías, nódulos linfáticos hinchados alrededor de la cabeza, cuello o mandíbula, una película gris en las encías, encías rojas, encías hinchadas, y dolor cuando se come y se traga.

Periodontitis

La periodontitis o *Pyorrhea alveolaris* es la inflamación del periodontio que comprende los tejidos que soportan el diente en la cavidad bucal. Las partes incluidas en el periodontio son la encía (tejido de la encía), el hueso alveolar que son los alvéolos a donde el diente está unido, el cemento dental o capa externa de las raíces del diente y los ligamentos periodontales o LPD compuestos de fibras de tejido conectivo que unen la encía y el cemento dental al hueso alveolar. El proceso se describe como la pérdida progresiva de hueso alrededor del diente llevando a aflojar el diente o la pérdida del diente si se deja desatendido.

Hay diferentes causas para la enfermedad en que las bacterias es la más común. La periodontitis se considera como una fase avanzada de la enfermedad de las encías ya que ya implica la pérdida ósea en el área. Es el efecto de la gingivitis suave dejándose sin tratar. Debido a la presencia de infección bacteriana, el cuerpo puede responder también de forma negativa a ella llevando a complicaciones adicionales. El proceso es una de las causas principales de pérdida de dientes entre los adultos, afectando a alrededor del 50% de todos los mayores de 30 años.

Las señales y síntomas surgen debido al anclaje inestable de los dientes además de la presencia de microorganismos. Las encías sangran ocasionalmente o frecuentemente o se vuelven rojas mientras se cepillan los dientes, usando hilo dental, mordiendo comida, masticando o tocando con los dedos. Las encías se hinchan o desarrollan pus ocasionalmente también. El individuo afectado probablemente tenga halitosis o mal aliento y tenga un persistente sabor metálico o a lata en la boca. Los dientes parecen más largos y afilados debido a la recesión gingival que puede también estar causada parcialmente por el cepillado fuerte. Si las enzimas denominadas colagenasas han empezado a destruir el colágeno, la persona tendrá profundas bolsas entre los dientes y las encías.

Durante las primeras etapas de la enfermedad periodontal, solo unas pocas señales y síntomas pueden ser evidentes. La periodontitis agresiva puede afectar a individuos jóvenes y puede darse en episodios. Algunos episodios pueden presentar síntomas muy suaves mientras que otros pueden ser muy graves. Las señales y síntomas especialmente en el caso de periodontitis crónica son normalmente progresivos por naturaleza.

Candidiasis bucal

La candidiasis bucal es el proceso donde el hongo *Candida albicans* crece rápidamente y de forma incontrolada en la boca. La bacteria conocida como flora mantiene el crecimiento de Candida albicans bajo control en un cuerpo sano. La candidiasis bucal se presenta con una pasta blanca cremosa que cubre la lengua, y puede expandirse rápidamente al paladar, encías, parte trasera de la garganta, amígdalas y el interior de las mejillas. Los bebés, niños pequeños, adultos mayores y pacientes cuyos sistemas inmunes han estado de alguna manera comprometidos son los que más probablemente caigan enfermos con la candidiasis bucal.

Los síntomas de candidiasis bucal comienzan con una pasta blanca que cubre la lengua y dentro de las mejillas. Mientras la candidiasis bucal continúa desarrollándose, puede provocar una ligera cantidad de sangrado si la lengua se araña o cuando el paciente se lava los dientes. Estos síntomas pueden desarrollarse muy rápidamente, aunque la candidiasis puede durar meses. Si las lesiones de la candidiasis bucal se extienden al esófago, el paciente puede desarrollar síntomas adicionales tales como dificultad para tragar, la sensación de que la comida se queda en la garanta o en mitad del pecho, y una fiebre continuaría la infección hasta extenderse pasado el esófago.

Liquen plano

El liquen plano se define la mayoría de las veces como una enfermedad bucal que afecta al revestimiento de la boca con inflamación. El liquen plano se reconoce la mayoría de las veces como una erupción que irrita el tejido de la cavidad bucal. La mayoría de los pacientes caen enfermos con su primer caso entre la edad de 45 y 60, aunque ha entrado poco a poco un número de informes que aumenta lentamente que se ocupan de pacientes jóvenes. Mientras que el liquen plano se asocia la mayoría de las veces con el interior de las mejillas, en muchos casos se encontrará que toda la boca está afectada, incluyendo las encías, la lengua, los labios, y en casos raros, la garganta o esófago. El liquen plano también se da en la piel, como una enfermedad de la piel, y a menudo debe denominarse específicamente como liquen plano de la piel para diferenciarlo del tipo bucal.

El liquen plano es una enfermedad independiente que puede durar semanas, meses, y en algunos casos, años. No es contagiosa. Se confunde normalmente con enfermedades genitales, ya que los genitales son a menudo los más notablemente afectados durante la etapa temprana del desarrollo. Como los síntomas y brotes se dan rápidamente y después desaparecen, a menudos durante semanas, el tratamiento es difícil. Mientras que algunos pacientes encuentran gran alivio en las compresas frías o remojos en bañera y baños fríos, la mayoría de los pacientes necesita tratamiento médico para aliviar sus síntomas.

Estomatitis

La estomatitis básicamente significa inflamación de la boca, aunque más específicamente, la estomatitis es la inflamación del recubrimiento mucoso de la boca que puede incluir las encías, lengua, mejillas, labios y suelo de la boca o el paladar. Hay diferentes tipos de estomatitis y la clasificación se basa en como se adquirió la enfermedad por la persona. Los dos tipos de estomatitis son estomatitis de contacto y estomatitis aftosa. La estomatitis de contacto es una inflamación de la mucosa bucal provocada por entrar en contacto con alérgenos o irritantes. Se clasifica por su patrón de distribución, factores etiológicos y características clínicas. Hay algunos casos de estomatitis de contacto que se quedan sin detectar por la carencia de señales clínicas. Cualquiera puede tener estomatitis de contacto sin considerar la raza, edad y sexo. Aunque se ha observado que es más común en los ancianos.

La estomatitis aftosa, también conocida como llaga ulcerosa o úlceras aftosas, tiene una etiología desconocida. Como la estomatitis de contacto, la llaga ulcerosa afecta a la mucosa bucal. Una úlcera aftosa es un tipo de úlcera bucal, que se presenta como una llaga abierta dolorosa dentro de la boca o garganta superior (incluyendo la úvula) provocada por una rotura en la membrana mucosa. El proceso también se conoce como enfermedad de Sutton, especialmente en el caso de úlceras graves, múltiples o recurrentes. Las úlceras pueden describirse como superficiales, discretas y dolorosas y normalmente son visibles en las membranas mucosas que son independientes. Este tipo de estomatitis, como la estomatitis de contacto, remite espontáneamente y normalmente no provoca complicaciones. El tamaño normal de las úlceras puede durar de 1 a 2 semanas aunque las úlceras mayores pueden durar meses.

Lesiones por herpes simple

El herpes simple es una enfermedad vírica provocada por virus de herpes simple; tanto el virus de herpes simple 1 (HSV-1) como el virus de herpes simple 2 (HSV-2) provocan herpes simple. La infección con el virus del herpes se categoriza en uno de varios trastornos distintos en base al sitio de la infección. El herpes bucal, cuyos síntomas visibles se denominan coloquialmente calenturas, e infecta la cara y la boca. El herpes bucal es la forma más común de infección por virus de herpes simple.

Otras lesiones inflamatorias bucales

La presente invención puede usarse para tratar otros tipos de inflamación bucal, que incluyen aunque no están limitados a mucositis bucal, úlceras bucales provocadas por infecciones víricas, bacterianas, fúngicas o por protozoos, o provocadas por trastornos del sistema inmune (inmunodeficiencia, autoinmunidad o alergia). También se incluye la fibrosis submucosa bucal, una enfermedad debilitante crónica de la cavidad bucal caracterizada por la inflamación y fibrosis progresiva de los tejidos submucosos. También se incluye la glositis, una inflamación o infección de la lengua. Provoca que la lengua se hinche y cambie de color.

Ejemplo I

Una composición periodontal antibacteriana ilustrativa se prepara mezclando los siguientes componentes:

Tabla 1 – composición antibacteriana ilustrativa

Oxidante	Fotoactivadores	Factor(es) de curado
Peróxido de carbamida (16%)	Eritrosina B (0,5%) Eosina Y (0,25%) Polvo rojo de azafrán (0,25%)	Sulfato de glucosamina (3%) Ácido hialurónico (3%)

El oxidante (4 mL) y los factores de curado (1,5 mL) se mezclaron y se combinaron con los fotoactivadores (1 mL). La composición resultante se aplicó a la boca de un paciente, y se activó con luz actínica proporcionada por un dispositivo de fotocurado LED (luz azul). La composición se eliminó después del tratamiento.

Ejemplo II

Una segunda composición periodontal antibacteriana ilustrativa se prepara mezclando los siguientes componentes:

Tabla 2 – composición antibacteriana ilustrativa

Oxidante	Fotoactivadores	Factor(es) de curado
Peróxido de carbamida (16%)	Fluoresceína Verde de indocianina Polvo rojo de azafrán (0,25%)	Sulfato de glucosamina (3%) Ácido hialurónico (3%)

El oxidante (4 mL) y los factores de curado (1,5 mL) se mezclaron y se combinaron con los fotoactivadores (1 mL). La composición resultante se aplicó a la boca de un paciente, y se activó con la luz actínica proporcionada por un dispositivo de fotocurado LED (luz azul). La composición se eliminó después del tratamiento.

Esta segunda composición ilustrativa está usando el tinte de fluoresceína como un fotoactivador para otros tintes (verde de indocianina y polvo rojo de azafrán) presentes en la composición. La adición de una pequeña cantidad de fluoresceína a la disolución de verde de indocianina y polvo rojo de azafrán provocó la re-emisión de luz a longitudes de onda que activaron a los demás compuestos de tinte y mejoraron el tratamiento aumentando el criterio de absorción/re-emisión clínica establecido.

El verde de indocianina se une bien a la hemoglobina y ayuda a la absorción de energía selectiva por los tejidos y también ayuda seleccionando como objetivo estos tejidos con las cascadas de radicales libres generadas. Además, esta mezcla de fotoactivadores es capaz de dar fluorescente rojo de azafrán, que de nuevo mejora los fenómenos tanto fotodinámicos como bioestimulantes.

Ejemplo III

La terapia fotodinámica (TFD) se ha introducido como una nueva aproximación adjunta del tratamiento antibacteriano que complementaría el tratamiento convencional. La TFD está basada en el principio de que una sustancia fotoactivable, el fotosensibilizador, se une a la célula diana y puede activarse mediante luz de una longitud de onda adecuada. Durante este proceso, los radicales libres se forman (entre ellos oxígeno singlete), que después producen un efecto que es tóxico para la célula.

Se ha usado un gel que comprende fotosensibilizadores de absorción específica a la luz azul-verde (450-530) que al mismo tiempo son divulgadores bacterianos. El sustrato después de la reacción con biopelícula libera factores de

curado que intervienen en el mecanismo de regeneración de los tejidos de la boca (por ejemplo, encía, tejidos periodontales y mucosa bucal). Este gel se ha aplicado a todas las etapas del tratamiento como sigue:

La primera sesión incluye meticulosas instrucciones de higiene bucal (IHB). A partir de aquí el gel se aplicó en raspados supragingivales facilitando la separación de cálculos y manchas, proporcionando una ligera anestesia y controlando el sangrado durante este procedimiento.

En la segunda sesión el gel se aplicó durante toda la instrumentación subgingival de la boca. La anestesia local se necesitó de forma selectiva. Se realizó el RAR hasta que el operador nota que las superficies de la raíz están suficientemente desbridadas y aplanadas. Posteriormente la sesión se completó usando el gel como un fotosensibilizador que se aplicó con una aguja roma a los sitios tratados con instrumentos comenzando desde el extremo apical de la bolsa y moviéndose de forma coronal para evitar el aprisionamiento de burbujas de aire. Un KTP de 532 nm a 0,7 W de potencia se aplicó en las bolsas.

Este nuevo protocolo disminuyó el número de sesiones necesarias normalmente para el tratamiento periodontal convencional; minimizó la necesidad de anestesia local durante el RAR; el campo de operación fue claro; los pacientes mostraron un gran cumplimiento los parámetros clínicos se mejoraron dramáticamente 2 semanas después de RAR + TFD.

Ejemplo IV

Selección de pacientes

Tres individuos sanos (edad media 48,6±4,2 años), 1 mujer y 2 hombres, 1 fumador formaron el grupo de prueba. El grupo de control comprendió 3 individuos sanos (edad media 42,2±3,4 años) 1 mujer, 2 hombres, 1 fumador. Todos los individuos mostraron evidencia de periodontitis crónica (PC) y se incluyeron en este estudio preliminar (Tabla 1).

Todos los sujetos se seleccionaron de una clínica dental privada limitada a periodoncia en Pireo, Grecia. Todos los participantes dieron su consentimiento para tomar parte en el estudio.

Examen periodontal

La periodontitis crónica se definió según la clasificación internacional de enfermedades periodontales (Armitage 1999). Un examen clínico de toda la boca se realizó por el mismo examinador calibrado en cada paciente en el punto inicial y en dos puntos temporales antes del tratamiento activo y dos semanas después del tratamiento periodontal activo (Tabla 5), usando una sonda manual (UNC 15, Hu Friedy, Chicago, IL, EE.UU.). Los siguientes parámetros se grabaron en seis sitios por diente, pérdida de inserción clínica (PIC en mm), sangrado al sondaje (SAS en porcentaje de sitios) e índice de placa (IP en porcentaje de sitios).

Ejemplo V

Gel de peróxido de urea

El gel que comprende fotosensibilizadores (eosina) – de absorción específica a la luz azul-verde (450-530 nm) que al mismo tiempo son divulgadores bacterianos capaces de revelar las bacterias. La base es peróxido de urea ($CH_6N_2O_3$) que libera O_2 y radicales libres en la ruptura además de factores de curado que intervienen en el mecanismo de regeneración de los tejidos.

Tabla 3 – composición antibacteriana ilustrativa

Oxidante	Fotoactivadores	Factor(es) de curado
Peróxido de carbamida (12%)	Eosina Y (0,012%) Eritrosina B (0,002%)	Sulfato de glucosamina (0,01%) Ácido hialurónico (0,02%)

Ejemplo VI

Examen inicial IHB y desbridado supragingival

Todos los pacientes pasaron por una fase de higiene con detallada presentación del caso, desbridamiento supragingival, pulido de dientes e instrucciones de higiene bucal repetidas. El gel se usó como una ayuda para el procedimiento de desbridamiento supragingival solo en el grupo de ensayo.

Raspado/alisado radicular

Dos semanas después del examen inicial los pacientes experimentaron el raspado/alisado radicular de toda la boca como sigue:

Grupo de prueba

El grupo de prueba experimentó el raspado/alisado radicular de toda la boca bajo anestesia local ya que se necesitaba en todos los sitios que mostraban una PB ≥ 4 mm. El RAR se completó en aproximadamente 60 minutos. El gel se usó durante el procedimiento mecánico. Las curetas Gracey recién afiladas (Hu-Friedy, Leimen, Alemania) y un raspador ultrasónico piezoeléctrico (Satelec® Suprasson® P-Max Lux, Merignac Cedex - Francia) se usaron en combinación hasta que la superficie de la raíz se sintió suave y limpia para una punta exploradora (EXD 11/12, Hu-Friedy, Leimen, Alemania).

Después de completarse la sesión usando el gel como un fotosensibilizador que se aplicó usando un dispositivo con una aguja roma en los sitios tratados con instrumentos, que incluye el sitio periodontal, partiendo del extremo apical de la bolsa y moviéndose de forma coronal para evitar el aprisionamiento de burbujas de aire. La encía libre y la parte de la raíz del diente que estaba relacionada con el sitio periodontal también se cubrió con la composición. Se aplicó un KTP de 532 nm (Quanta System S.p.A., Solbiate Olona (VA) – Italia) a 0,7 W de potencia en las bolsas (terapia fotodinámica). El láser se ajustó a un tiempo de irradiación de 10 segundos. Empezando con la mandíbula superior cada diente sucesivo se irradió durante 10 segundos en el lado vestibular y 10 segundos en el lado bucal.

Grupo de control

El grupo de control experimentó el raspado/alisado radicular de toda la boca por mandíbula bajo anestesia local en todos los sitios que mostraban una PB ≥ 4 mm. El RAR se completó en 60 minutos. Las curetas Gracey recién afiladas (Hu-Friedy, Leimen, Alemania) y un raspador ultrasónico piezoeléctrico (Satelec® Suprasson® P-Max Lux, Merignac Cedex – Francia) se usaron en combinación hasta que la superficie de la raíz se sintió suave y limpia para una punta exploradora (EXD 11/12, Hu-Friedy, Leimen, Alemania).

Ejemplo VII

Resultados

Características del paciente en el punto inicial

Las características en el punto inicial de los 6 participantes que se trataron no quirúrgicamente o con el uso adicional del gel y el tratamiento fotodinámico se presentan en la Tabla 4. Ninguna de las variables demográficas y periodontales parecen mostrar diferencia entre los dos grupos.

Tabla 4. Variables demográficas y periodontales de los pacientes con periodontitis crónica en el punto inicial

Variables	Grupo de prueba	Grupo de control
Edad	48,6 ± 4,2	42,2 ± 3,4
Hombre	2	2
Mujer	1	1
Fumador	1	1
Número medio de dientes	26,6	26,3
Número medio de sitios	160	156
Placa (%)	65,63 ± 8,1	60,95 ± 3,9
Sangrado al sondaje (%)	79,17 ± 11,5	73,29 ± 12,4

Los datos numéricos (PIC) se resumieron como medias y los datos por categoría (SAS e IP) se resumieron como distribución por frecuencia (Tabla 5).

Ambos grupos mostraron una reducción significativa desde el examen inicial a dos semanas después del tratamiento activo en todos los parámetros clínicos. En el grupo de prueba, el PIC disminuyó de 5,92 ± 1,92 mm en la primera visita a 4,38 ± 1,69 mm dos semanas después del tratamiento (una diferencia de 1,54 mm). En el grupo de control el PIC disminuyó de 5,74 ± 1,73 mm a 4,94 ± 1,92 mm (una diferencia de 0,8 mm). La diferencia de porcentajes SAS en el grupo de prueba desde el punto inicial a dos semanas después del tratamiento fue 62,42 y en el grupo de control 52,54.

El grupo de prueba mostró una tendencia a tener una mayor reducción en PIC y SAS desde el examen inicial a dos semanas después del tratamiento activo en comparación con el grupo de control.

Tabla 5. Parámetros clínicos en el punto inicial y después del tratamiento

	Grupo de prueba			Grupo de control		
Sesiones	1	2	3	1	2	3
PIC (mm) Media ± DE (Min, máx.)	5,92 ± 1,92 (4, 8)	5,44 ± 1,62 (4, 7)	4,38 ± 1,69 (3, 5)	5,74 ± 1,73 (4, 7)	5,31 ± 1,94 (4, 6)	4,94 ± 1,92 (3, 5)
SAS (%)	79,17	43,53	16,75	73,29	42,29	18,75
IP (%)	65,63	42,31	21,08	60,95	42,18	27,08
Tratamiento	Examen inicial IHB + raspado supragingival	RAR de toda la boca + terapia fotodinámica		Examen inicial IHB + raspado supragingival	RAR de toda la boca en las 48 horas	
Tiempo entre sesiones	Punto inicial	2 semanas después del examen inicial	2 semanas después del tratamiento		2 semanas después del examen inicial	2 semanas después del tratamiento

Ejemplo VIII

Gel de peróxido de urea

El gel que comprende fotosensibilizadores (eosina Y) de absorción específica a la luz azul-verde (450-530 nm) que al mismo tiempo son divulgadores bacterianos capaces de descubrir bacterias. La base es peróxido de urea ($CH_6N_2O_3$) que libera O_2 y radicales libres en la ruptura además de factores de curado que intervienen en el mecanismo de regeneración de los tejidos.

Tabla 6 – composición antibacteriana ilustrativa

Oxidante	Fotoactivadores	Factor(es) de curado
Peróxido de carbamida (12%)	Eosina Y (0,012%)	Sulfato de glucosamina (0,01%) Ácido hialurónico (0,02%)

Ejemplo IX

Características del paciente en el punto inicial

Las características del punto inicial de 10 participantes que se trataron no quirúrgicamente o con el uso adicional del gel y el tratamiento fotodinámico se presentan en la Tabla 7. Ninguna de las variables demográficas y periodontales parecen mostrar diferencias entre los dos grupos.

Tabla 7. Variables demográficas y periodontales de los pacientes con periodontitis crónica en el punto inicial

Variables	Grupo de prueba RAR + TFD	Grupo de control RAR
Edad	49,3 ± 5,2	46,9 ± 4,3
Hombre	3	2
Mujer	2	3
Fumador	2	2
Número medio de dientes	27,1	26,4
Placa (%)	61,5 ± 3,1	59,7 ± 6,8

Variables	Grupo de prueba RAR + TFD	Grupo de control RAR
Sangrado al sondaje (%)	55,6 ± 8,1	60,2 ± 3,9

Cada grupo de pacientes se trató según el protocolo descrito en el ejemplo VI anterior. Los datos numéricos (PIC) se resumieron como medias y los datos por categoría (SAS e IP) se resumieron como distribución de frecuencia (Tabla 8).

Ambos grupos mostraron una significativa reducción desde el examen inicial a seis semanas después del tratamiento activo en todos los parámetros clínicos (véase la Fig. 4). En el grupo de prueba, el PIC disminuyó de 5,9 mm en la primera visita a 4,3 mm seis semanas después del tratamiento (una diferencia de 1,6 mm). En el grupo de control el PIC disminuyó de 5,7 mm a 4,5 mm (una diferencia de 1,2 mm). La diferencia de los porcentajes de SAS en el grupo de prueba desde el punto inicial a seis semanas después del tratamiento fue 30,2% en el grupo de tratamiento y 21,5% en el grupo de control (una diferencia de 8,7%). La diferencia de la profundidad de la bolsa periodontal (PBP) en el grupo de prueba desde el punto inicial a seis semanas después del tratamiento fue 2,1 mm, mientras que en el grupo de control fue 1,3 mm (una diferencia de 8 mm).

El grupo de prueba mostró una tendencia a tener una mayor reducción en PIC y SAS desde el examen inicial a dos semanas después del tratamiento activo en comparación con el grupo de control (véase la Fig. 3).

Tabla 8. Análisis de PIC, PBP y SAS entre RAR y RAR+TFD en el punto inicial y a las 6 semanas

Variables	Grupo de control RAR	Grupo de prueba RAR+TFD
PIC (punto inicial)	5,7 mm	5,9 mm
PIC (6 semanas)	4,5 mm	4,3 mm
PBP (punto inicial)	5,3 mm	5,6 mm
PBP (6 semanas)	4,0 mm	3,5 mm
SAS (punto inicial)	49,7%	51,5%
SAS (6 semanas)	28,2%	21,3%

Tabla 9. Diferencias medias entre RAR y RAR+TFD en el punto inicial y a las 6 semanas

Variación (punto inicial – 6 semanas)	Grupo de control RAR	Grupo de prueba RAR + TFD
Δ PIC	1,2 mm	1,6 mm
Δ PBP	1,3 mm	2,1 mm
Δ SAS	21,5%	30,2%

Además, se usa una escala análoga visual (EAV) para medir de forma subjetiva el dolor e incomodidad del paciente a través de un continuo de valores, que oscilan de 0 (sin dolor) a 10 (insoportable), donde los valores de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 representan dolor suave, valores de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 representan dolor moderado, valores de aproximadamente 7 a aproximadamente 9 representan dolor severo y valores de aproximadamente 9 a aproximadamente 10 representan dolor insoportable. La puntuación EAV promedio para los pacientes que experimentan RAR es 2,32, mientras que la del paciente que experimenta RAR con TFD tenía una puntuación promedio de 0,52.

El protocolo para el tratamiento periodontal descrito en el Ejemplo VI se aplicó a pacientes con periodontitis crónica. En el curso del periodo de 6 semanas, la periodontitis de los pacientes se curó y cerró totalmente, y estuvieron completamente curados, volviendo de su herida inicial a su estado de salud original.

Ejemplo X

La composición periodontal antibacteriana ilustrativa del Ejemplo VIII se prepara mezclando los siguientes componentes: el oxidante (4 mL) y los factores de curado (1,5 mL) se mezclaron y se combinaron con los fotoactivadores (1 mL). La composición resultante se pre-ilumina con luz actínica proporcionada por un dispositivo de fotocurado LED (luz azul) durante menos de 5 minutos antes de la aplicación a la boca de un paciente. Después de la aplicación, la composición se deja en la boca durante menos de 5 minutos. La composición se eliminó después del tratamiento.

Ejemplo XI

Cierre del alvéolo dental

Ahora en referencia a la Fig. 5, el diente de un paciente que sufre de periodontitis, abscesos consecutivos, pérdida ósea y aumento de movilidad del diente, se extrae, dejando un alvéolo dental abierto (Fig. 5A). El alvéolo se limpia y la composición antibacteriana del Ejemplo VIII se aplica al alvéolo (Fig. 5B), y se expone a luz actínica durante aproximadamente 5 minutos. La composición antibacteriana se elimina entonces. 24 días después del tratamiento, no está presente ningún coágulo de sangre, y el tejido nuevamente formado cubre el alvéolo (Fig. 5C). No se necesita sutura para favorecer el curado. Dicho curado acelerado no se da generalmente después de dicha extracción dental.

Las observaciones clínicas a partir de estos resultados pueden resumirse como sigue:

La aplicación de gel en el examen inicial y el raspado supragingival emulsiona y dispersa la formación de la biopelícula facilitando la sencilla eliminación y las manchas. También facilita la eliminación de depósitos duros. La asunción que soporta la fácil eliminación de los depósitos duros es la ruptura de proteína por la urea un compuesto orgánico con la fórmula química $(NH_2)_2CO$ que se libera en la ruptura.

La liberación de O_2 provoca la interrupción mecánica de los incrementos unidos en la superficie de la raíz, además de una hiperemia en los tejidos blandos gingivales especialmente en el epitelio de la bolsa que proporciona un ligero efecto de anestesia disminuyendo así la necesidad de anestesia local durante el raspado/alisado radicular. Esto disminuyó adicionalmente el número de sesiones solicitadas para el desbridamiento subgingival de desinfección de toda la boca.

El efecto hemostático de la liberación de O_2 ofrece un claro campo de operación durante el desbridamiento subgingival. Los pacientes en el grupo de prueba mostraron un gran cumplimiento debido a los efectos favorables del gel como se menciona anteriormente. Por último aunque no menos importante, durante la terapia fotodinámica tiene lugar un fuerte efecto bactericida. Mediante la fotoactivación el gel que está en contacto con los tejidos a los que se dirige, tiene lugar una reacción fotoquímica que acelera la re-actividad del gel en la interacción sinérgica de los tres componentes luz-tejidos-gel. Esta interacción aumenta por consiguiente la generación de especies reactivas de oxígeno (peróxido de hidrógeno, ión superóxido, oxígeno singlete) y al final de la cadena, la formación de oxígeno molecular (burbujas). Además, se observa la liberación de compuesto de urea y la formación de agua. Los fotosensibilizadores no solo inducen energía en el sistema por medio del flujo de electrones (que aumenta la reactividad al peróxido), sino que también dirige la energía lumínica a la biopelícula, ya que se unen tanto a la biopelícula en sí misma como a la hemoglobina. Se conocen el impacto de la liberación de radicales libres y las correspondientes cascadas de radicales en el sustrato biológico y el comportamiento bacteriano. Estos bio-estímulos moderados son letales para el crecimiento bacteriano y la complejidad de las biopelículas maduras.

La bioestimulación de los tejidos multicelulares vivos; la selectividad bio-activa de la co-interacción (luz-tejidos-gel), la luz en sí misma (efecto bactericida e hiperémico) y por último aunque no menos importante el efecto micro-mecánico del oxígeno molecular especialmente en el entorno cerrado de la bolsa periodontal, es algo que debería enfatizarse e investigarse más. Esta aplicación del gel es muy útil para facilitar el desbridamiento supra y subgingival aparte del efecto bactericida debido a la terapia fotodinámica.

Aunque las realizaciones preferidas de la invención se han descrito anteriormente e ilustrado en los dibujos anexos, será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse modificaciones en este documento sin desviarse de la esencia de esta invención. Dichas modificaciones se consideran como posibles variantes comprendidas en el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición fotoactivable para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad bucal, en donde dicha composición comprende:

Al menos un oxidante,

Al menos un fotoactivador capaz de activar al oxidante; y

Al menos un factor de curado elegido de ácido hialurónico, glucosamina y alantoina, en asociación con un vehículo farmacológicamente aceptable

Y dicho tratamiento comprende: a) aplicar a la boca de un paciente dicha composición; y b) tratar dicha boca de la etapa a) con luz actínica durante un tiempo suficiente para que dicho fotoactivador provoque la activación de dicho oxidante.

2. El uso según la reivindicación 1, en donde dicha enfermedad bucal se elige de gingivitis, periodontitis, enfermedad periodontal, candidiasis bucal, liquen plano, estomatitis, lesión por herpes simple, mucositis bucal, úlceras bucales, fibrosis submucosa bucal y glositis.

3. El uso según la reivindicación 2, en donde dicha enfermedad bucal es periodontitis.

4. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el oxidante se elige de peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, peróxido de benzoilo, peroxiácido y un percarbonato de metal alcalino.

5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición comprende además al menos un agente gelificante hidrófilo, tal como glucosa, almidón modificado, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, propilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros de carbopol®, ácido algínico, alginato sódico, alginato de potasio, alginato de amonio, alginato de calcio, agar, carragenano, goma de algarroba, pectina y gelatina.

6. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el fotoactivador se elige de un tinte derivado de xanteno, un tinte azo, un colorante biológico y un carotenoide.

7. El uso según la reivindicación 6, en donde dicho tinte derivado de xanteno se elige de un tinte de flúor, un tinte de fluorona y un tinte de rodol.

8. El uso según la reivindicación 7, en donde dicho tinte de fluoreno se elige de un tinte de pironina, tal como pironina Y y pironina B, y un tinte de rodamina, tal como rodamina B, rodamina G y rodamina WT.

9. El uso según la reivindicación 7, en donde dicho tinte de fluorona se elige de fluoresceína y derivados de fluoresceína.

10. El uso según la reivindicación 9, en donde dicho derivado de fluoresceína se elige de floxina B, rosa de bengala, merbromina, eosina Y, eosina B y ertrosina B.

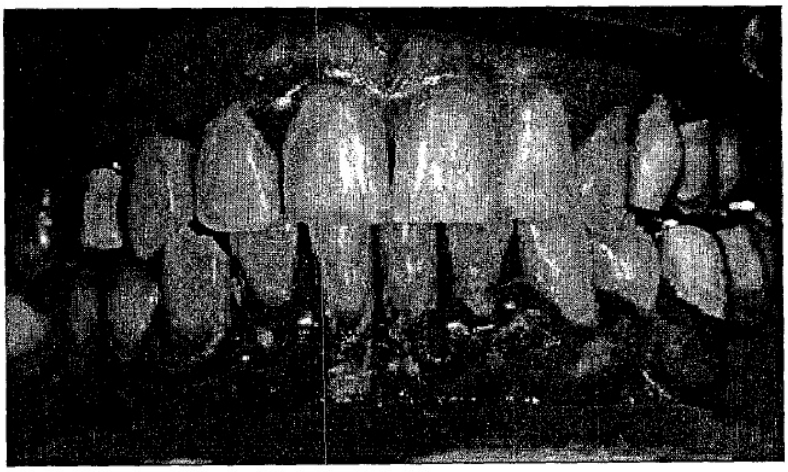
11. El uso según la reivindicación 10, en donde dicho derivado de fluoresceína es eosina Y.

12. El uso según la reivindicación 6, en donde dicho tinte azo se elige de violeta de metilo, rojo neutro, rojo para, amaranto, carmoisina, rojo allura AC, tartrazina, naranja G, ponceau 4R, rojo de metilo y murexida-purpurato de amonio.

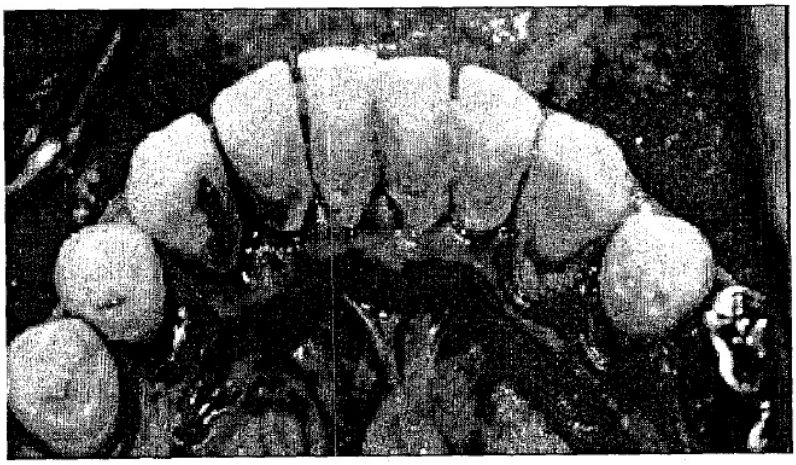
13. El uso según la reivindicación 6, en donde dicho colorante biológico se elige de safranina O, fucsina básica, fucsina ácida, yoduro de 3,3'-dihexilocarbocianina, ácido carmínico y verde de indocianina.

14. El uso según la reivindicación 6, en donde dicho carotenoide se elige de crocetina, a-crocina (ácido S,S-diapo-S,S-carotenoico), zeaxantina, licopeno, α-caroteno, β-caroteno, bixina y fucoxantina, o en donde dicho carotenoide está presente en la composición como una mezcla elegida de polvo rojo de azafrán, extracto de achiote y extracto de algas marrones.

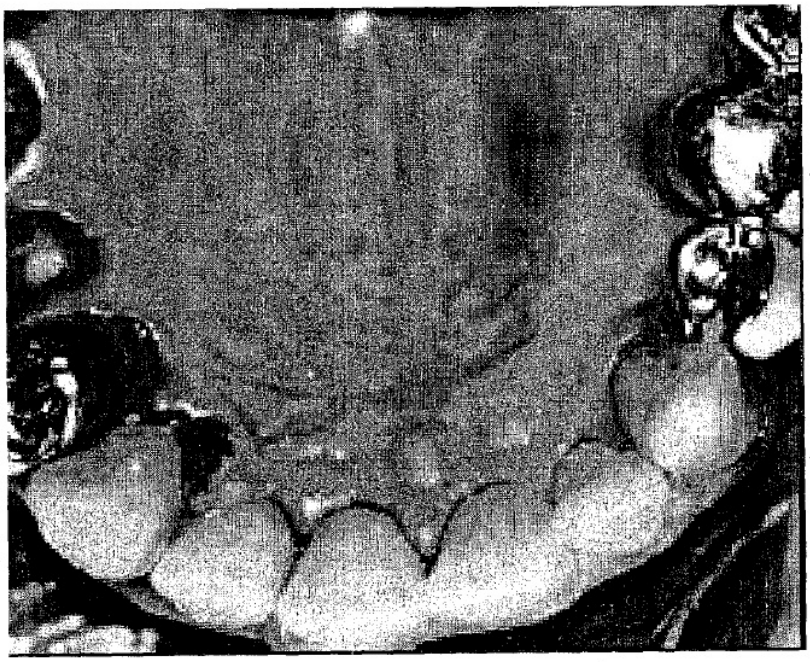
15. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde dicha composición comprende además al menos un agente quelante elegido de ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) y ácido etilenglicoltetraacético (EGTA).



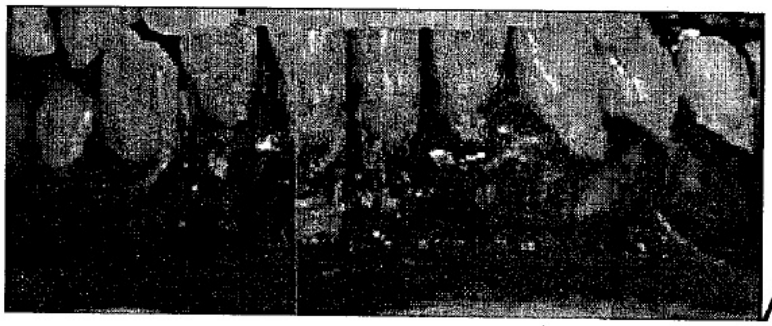
A

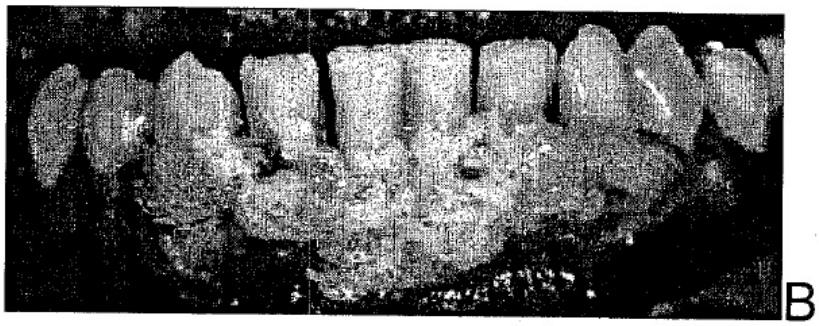


B

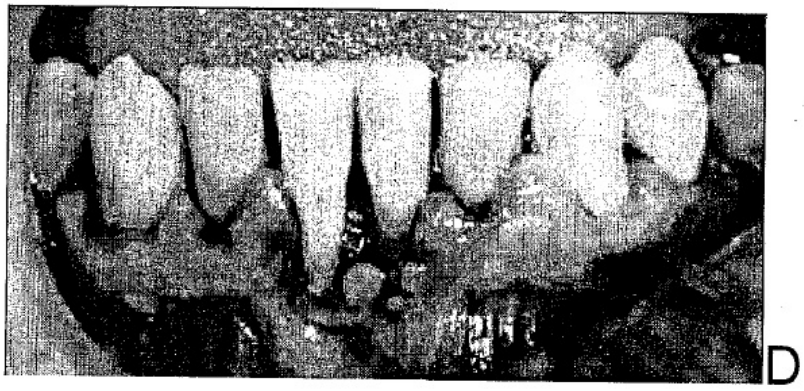


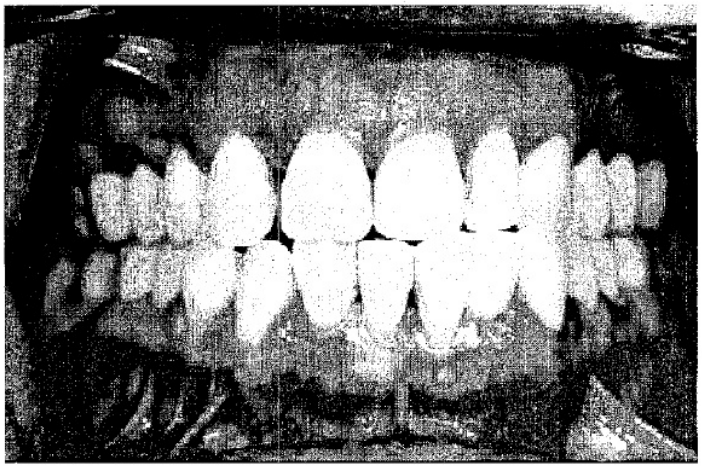
C


A

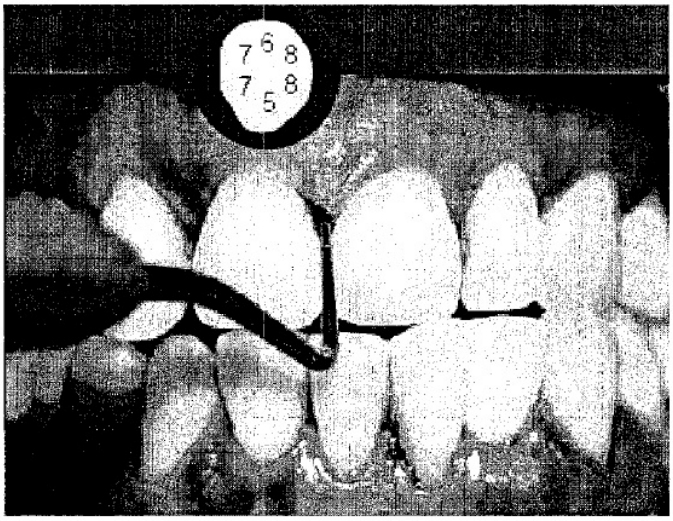

B

C

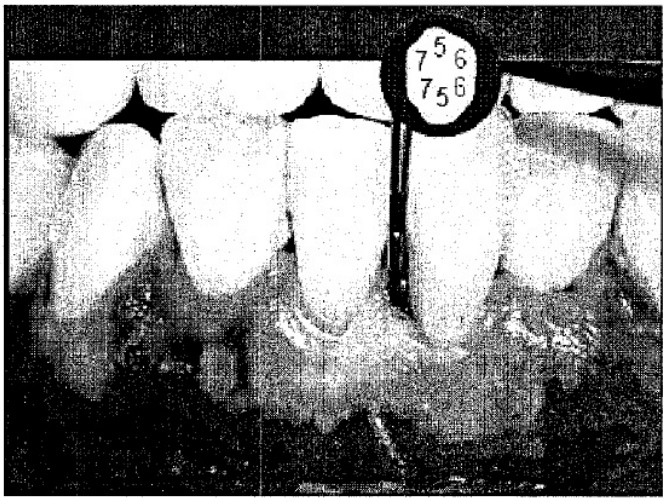

D



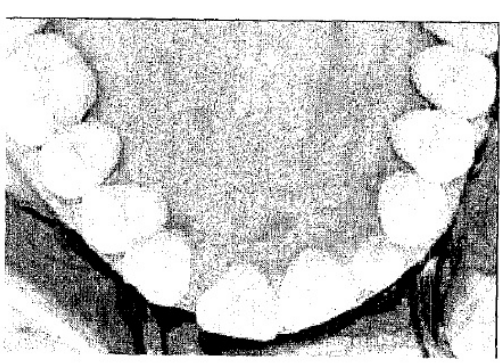
A



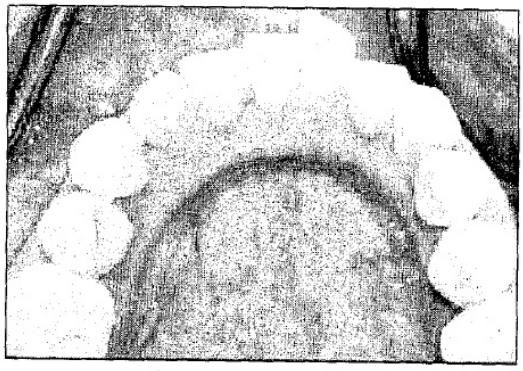
B



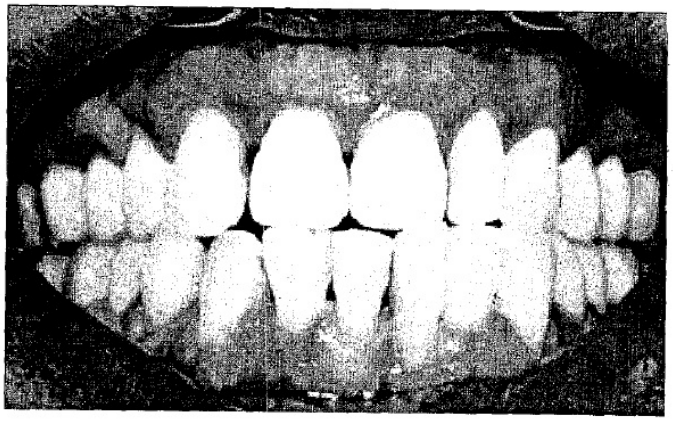
C



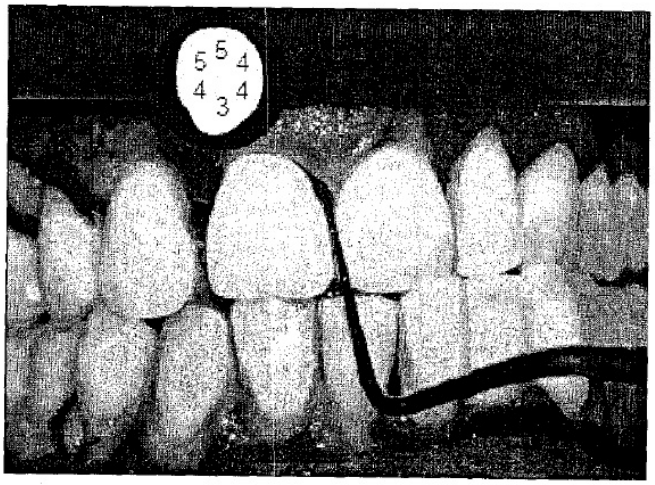
A



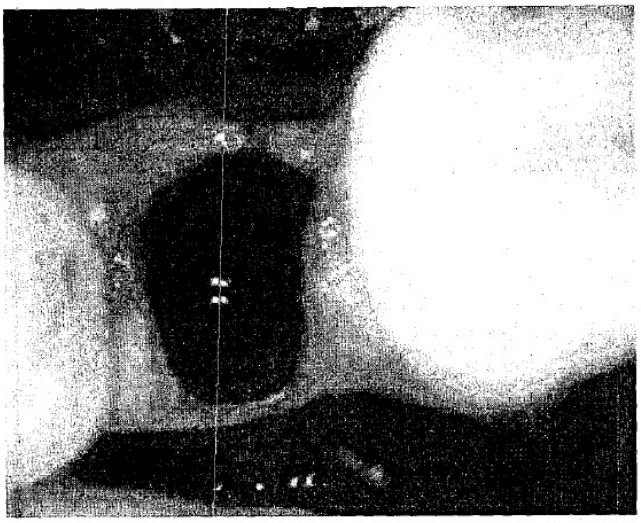
B



C

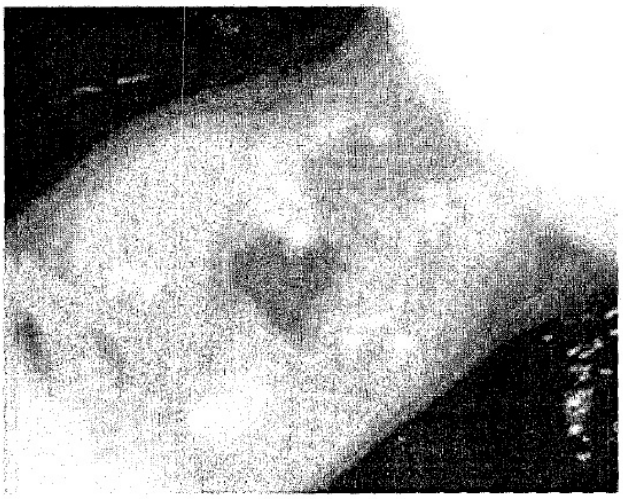


D



A

B



C