

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 299**

51 Int. Cl.:

A61N 5/06 (2006.01)

A61C 19/06 (2006.01)

A61K 41/00 (2006.01)

A61M 35/00 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.05.2013 PCT/CA2013/000520**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13177674**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2013 E 13797633 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2854944**

54 Título: **Dispositivos para fototerapia**

30 Prioridad:

30.05.2012 US 201261653288 P

12.03.2013 US 201313797277

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

25.01.2018

73 Titular/es:

KLOX TECHNOLOGIES INC. (100.0%)

275 Boul. Armand Frappier

Laval, QC H7V 4A7, CA

72 Inventor/es:

LOUPIS, NIKOLAOS;

PIERGALLINI, REMIGIO y

HÉBERT, LISE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 651 299 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

Dispositivos para fototerapia

Antecedentes de la divulgación

5 Recientemente se ha reconocido a la fototerapia por tener un amplio intervalo de aplicaciones en los campos de la medicina, cosmética y dental, que incluyen cirugías, terapias, exámenes y diagnósticos. Las técnicas fototerapéuticas se han aplicado para desinfectar sitios diana para matar bacterias en la cavidad oral y para el blanqueamiento dental. La fototerapia se ha empleado también para promover la cicatrización de heridas, el rejuvenecimiento de la piel y para tratar afecciones cutáneas tales como el acné. Estas técnicas normalmente se basan en el uso de fuentes de luz láser. Sin embargo, los láseres, pueden ser muy peligrosos, particularmente en el
10 ámbito clínico, y son normalmente caros, grandes, incómodos y complicados de usar. WO2006/115761 A1 muestra un dispositivo similar al que se reivindica, pero con un manguito conector flexible en lugar de uno elástico. Por consiguiente, existe la necesidad de un dispositivo de fototerapia mejorado.

Sumario de la divulgación

La invención se define en la reivindicación independiente 1.

15 La presente divulgación proporciona dispositivos y métodos útiles en fototerapia que incluyen los integrantes del dispositivo de fototerapia, y kits de fototerapia que pueden utilizar cualquier fuente luminosa, no necesariamente láseres, pero que proporcionan aún así un tratamiento eficaz. El empleo de fuentes luminosas clínicas comunes, tales como LEDs o lámparas halógenas, pueden ser más deseables para la fototerapia que los láseres debido al coste y otras desventajas asociadas con los láseres. Asimismo los dispositivos, integrantes de los dispositivos, kits y
20 métodos de fototerapia de la presente divulgación pueden simplificar, complementar y/o mejorar los regímenes de la fototerapia, tal como, por ejemplo, el tratamiento periodontal, cicatrización de heridas, modulación del colágeno, tratamiento anti-bacteriano, tratamiento anti-fúngico, tratamiento antiparasitario, tratamiento antiviral, tratamiento antiinflamatorio, tratamiento de una afección cutánea, o el tratamiento para reducir o prevenir las cicatrices.

25 En determinadas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un dispositivo de fototerapia que puede suministrar luz a regiones periodontales de la boca para activar reactivos fotoactivos que se pueden aplicar en bolsas periodontales, por ejemplo, entre la encía y el diente. El dispositivo de fototerapia puede comprender una punta de la fibra óptica adecuada para suministrar luz a partir de una fuente luminosa, tal como un diodo que emite luz (LED), a regiones periodontales de la boca. La punta se puede acoplar a la fuente luminosa empleando un manguito que puede ayudar a mantener la alineación óptica. La presente divulgación se refiere también a métodos
30 para tratar y prevenir enfermedades periodontales empleando el dispositivo de fototerapia para matar las bacterias en la región de tratamiento periodontal.

35 Con fines de aclarar, y no a modo de limitación, los dispositivos y kits de la presente divulgación se describen en la presente memoria en el contexto de proporcionar la fototerapia para el tratamiento o prevención de enfermedades periodontales. Sin embargo, se apreciará que los principios que se describen en la presente memoria se pueden adaptar a un amplio intervalo de aplicaciones, tales como, por ejemplo, conectores extractivos, tratamiento endodóntico en canales de la raíz dental, tratamiento de blanqueamiento dental, cicatrización de heridas, tratamiento/cirugía a través de un pequeño orificio o cualquier aplicación antimicrobiana o terapéutica en lugares del cuerpo de difícil acceso donde puede ser útil una fibra óptica. El uso de los dispositivos, métodos, y kits de la presente divulgación también se incluye para la modulación de colágeno, tratamiento anti-bacteriano, tratamiento anti-fúngico, tratamiento antiparasitario, tratamiento antiviral, tratamiento antiinflamatorio, tratamiento de una afección cutánea, o tratamiento para reducir o prevenir las cicatrices. Por ejemplo, los principios de esta divulgación se pueden aplicar al tratamiento antibacteriano fototerapéutico o al blanqueamiento dental entre los mismos. Además, los principios se pueden aplicar a fototerapias junto con ortodoncias. Más en general, los dispositivos y métodos descritos en la presente memoria se pueden emplear en cualquier tratamiento fototerapéutico que requiera
45 la aplicación de luz focalizada, y en algunos casos, la aplicación de luz en sitios de la boca u otras partes del cuerpo generalmente cerrados y de difícil acceso. Por consiguiente, los dispositivos, kits y métodos descritos en la presente memoria se pueden emplear en lugar de, o en adición a, métodos de tratamientos convencionales, que incluyen el desbridamiento subgingival, el desbridamiento supragingival, raspado/alisado radicular, cicatrización de heridas, tratamiento de trastornos cutáneos, tratamientos tópicos y sistémicos.

50 Un aspecto de la presente divulgación proporciona a los integrantes del dispositivo fototerapéutico. En algunas realizaciones, los integrantes del dispositivo fototerapéutico comprenden un integrante con una punta flexible de fibra óptica y un conector tubular elástico para el acoplamiento de manera mecánica del integrante de punta flexible a una fuente luminosa. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible funciona como una guía de ondas y transmite la luz a lo largo de su longitud. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede tener un núcleo polimérico para
55 transmitir la luz. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible se puede fabricar con cualquier otro material adecuado que pueda transmitir la luz y que tenga propiedades ópticas apropiadas, tal como el vidrio. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede incluir un extremo proximal y un extremo distal, en donde el diámetro del extremo proximal es mayor que el diámetro del extremo distal, y en donde el extremo proximal se curva para causar

que la luz entre al integrante de la punta flexible a través del extremo proximal para converger. El manguito conector tubular elástico puede incluir un extremo proximal que tiene una apertura y un extremo distal que tiene una apertura, el extremo proximal se configura para que se estire y se acople mecánicamente a la fuente luminosa. En el uso, la punta de la fibra óptica flexible se puede disponer parcialmente dentro del manguito de conexión tubular elástico para que el extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible se extienda distalmente a través de la apertura en el extremo distal del manguito, y el extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible se dispone dentro del manguito y entre los extremos proximal y distal del manguito, posicionando de este modo el integrante de la punta de la fibra óptica flexible cerca de la fuente luminosa. El manguito se configura para recibir la punta de la fibra óptica flexible para que el extremo distal del integrante de la punta óptica flexible se extienda distalmente a través de la apertura en el extremo distal del manguito, y el extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible se disponga dentro del manguito y entre los extremos proximal y distal del manguito, posicionando de este modo el integrante de la punta de la fibra óptica flexible cerca de la fuente luminosa.

La punta de la fibra óptica flexible puede construirse de manera uniforme. La punta de la fibra óptica flexible se puede formar por moldeado. Opcionalmente, la punta de la fibra óptica flexible se corta de un único bloque de material, tal como un bloque de material polimérico. En algunas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible tiene una superficie rugosa formada tal como mediante rallado. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede incluir una superficie rugosa externa configurada para permitir que una parte de la luz transmitida a través del núcleo difunda fuera a través de la superficie exterior. De este modo, la luz se puede transmitir en muchas direcciones a partir de la superficie de todo el integrante de la punta de la fibra óptica flexible. Alternativamente, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede incluir un recubrimiento para limitar la dirección y el área de superficie para emitir la luz. La punta de la fibra óptica flexible puede incluir un eje óptico que se extiende a través del centro del núcleo polimérico del extremo proximal hasta el extremo distal, y en donde la luz que pasa a través del integrante de la punta viaja a lo largo de al menos una parte del eje óptico. El núcleo polimérico de la punta de la fibra óptica flexible puede comprender policarbonato o polimetilmetacrilato. El núcleo puede ser también un vidrio o un material compuesto o cualquier otro material que no sea quebradizo y que transmita la luz. La punta de la fibra óptica flexible puede comprender además un agente fotoactivo que pueda absorber y emitir luz.

En algunas realizaciones, una superficie interior del manguito conector tubular elástico incluye una serie de inervaciones que se extienden de forma radial hacia dentro (circunferencialmente) y se configuran para agarrar la fuente luminosa o un catéter. El manguito conector tubular elástico se puede estirar alrededor de la fuente luminosa o del catéter y mantenerse en su lugar mediante las inervaciones. En determinadas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible es extraíble del manguito conector tubular elástico.

En algunas realizaciones, una región próxima del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es sustancialmente cónica, teniendo una base a lo largo del extremo proximal. El extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede ser de forma convexa en relación a la parte proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible. Una región distal del integrante de la punta puede ser sustancialmente cilíndrica. La longitud del extremo proximal al extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede ser de entre aproximadamente 10 mm y a aproximadamente 30 mm. La longitud puede ser mucho más larga de esto si, por ejemplo, se utiliza un catéter. En este caso, la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede ser tan larga como sea necesario, tal como la longitud del catéter. El diámetro del extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible está opcionalmente entre aproximadamente 500 micras y aproximadamente 1500 micras. Además, el diámetro puede variar a lo largo de la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible. El diámetro del extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede variar según el uso. En determinadas realizaciones, el extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede comprender una serie de cerdas, por ejemplo como un cepillo. Esto puede ser útil en aplicaciones donde el desbridamiento puede ser útil, tal como en la limpieza dental, limpieza de heridas, limpieza de la piel (por ejemplo exfoliación) y similares.

En algunas realizaciones, la fuente luminosa a la cual se acopla la punta de la fibra óptica flexible incluye uno o más diodos que emiten luz. Alternativamente, la fuente luminosa puede incluir una lámpara halógena. En algunas realizaciones, la punta de la fibra óptica flexible se puede acoplar a un extremo del catéter.

Un segundo aspecto de la presente divulgación proporciona un dispositivo para fototerapia. En algunas realizaciones, el dispositivo comprende una fuente luminosa, un integrante sonda que tiene un integrante de la punta de la fibra óptica flexible y un manguito conector tubular para el acoplamiento de forma mecánica del integrante sonda a la fuente luminosa. El extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible se puede curvar para causar que la luz entre del integrante de la punta a través del extremo proximal para converger. El extremo proximal del manguito se puede configurar para que se estire y se acople mecánicamente a la fuente luminosa. Opcionalmente, el miembro de la punta se dispone parcialmente dentro del manguito y se extiende de forma distal a través de la apertura distal del manguito. El dispositivo se puede usar para tratar/prevenir la periodontitis, en cuyo caso un extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible tiene la forma y/o tamaño para aplicarse en las bolsas periodontales. El dispositivo también se puede emplear para tratar tejidos en lugares de difícil acceso, tejidos internos y cavidades tales como la cirugía a través de un pequeño orificio, en cuyo caso el extremo proximal del manguito se puede configurar para que se estire y se acople de manera mecánica a un extremo de un catéter u otros dispositivos adecuados. En este caso, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible se puede extender a lo

largo de la longitud del catéter y se puede unir a una fuente luminosa en un extremo proximal del catéter. Según la presente divulgación se puede proporcionar un manguito adicional para la unión a la fuente luminosa en el extremo proximal del catéter.

5 La punta de la fibra óptica flexible puede construirse de manera uniforme. La punta de la fibra óptica flexible se puede formar por moldeado. Opcionalmente, la punta de la fibra óptica flexible se corta de un único bloque de material, tal como un material polimérico. En algunas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible se ralla para generar una superficie rugosa. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede incluir una superficie rugosa externa configurada para permitir que una parte de la luz transmitida a través del núcleo difunda fuera a través de la superficie exterior. La punta de la fibra óptica flexible puede incluir un eje óptico que se extiende a través del centro del núcleo polimérico del extremo proximal hasta el extremo distal, y en donde la luz que pasa a través del integrante de la punta viaja a lo largo de una parte del eje óptico. El núcleo polimérico de la punta de la fibra óptica flexible puede comprender policarbonato o polimetilmetacrilato. La punta de la fibra óptica flexible puede comprender además un agente fotoactivo que pueda absorber luz y emitir energía.

15 En algunas realizaciones, una superficie interior del manguito conector tubular elástico incluye una serie de inervaciones que se extienden de forma radial hacia dentro (circunferencialmente) y se configuran para agarrar la fuente luminosa. En determinadas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible es extraíble del manguito.

20 En algunas realizaciones, una región proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es sustancialmente cónica, teniendo una base a lo largo del extremo proximal. Una región distal del integrante de la punta puede ser sustancialmente cilíndrica. La longitud del extremo próximo al extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es entre aproximadamente 10 mm y aproximadamente 30 mm. La longitud puede ser mucho más larga de esto si se utiliza un catéter. En este caso, la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible será tan larga como la longitud del catéter. El diámetro del extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible está opcionalmente entre aproximadamente 500 micras y aproximadamente 1500 micras. Además, el diámetro puede variar a lo largo de la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible. El extremo próximo al integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede ser de forma convexa en relación a la parte próxima al integrante de la punta de la fibra óptica flexible. Además, el diámetro puede variar a lo largo de la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible. El extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede ser de forma convexa en relación a la parte próxima al integrante de la punta de la fibra óptica flexible.

30 El diámetro del extremo distal de los integrantes de la punta de la fibra óptica flexible puede variar según el uso. En determinadas realizaciones, el extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede comprender una serie de cerdas, por ejemplo como un cepillo. Esto puede ser útil en aplicaciones donde el desbridamiento puede ser útil, tal como en la limpieza dental, limpieza de heridas, limpieza de la piel y similares.

35 En algunas realizaciones, el dispositivo comprende además un mecanismo de accionamiento para mover, al menos, al integrante de la punta de la fibra óptica flexible relativo a una superficie de tratamiento. Por ejemplo, el mecanismo de accionamiento puede comprender además un motor en comunicación con el integrante de la punta de la fibra óptica flexible para mover el integrante de la punta de la fibra óptica flexible hacia atrás y hacia delante a través de la superficie de tratamiento (sustancialmente perpendicular al eje óptico), o para causar que el integrante de la punta de la fibra óptica flexible vibre.

40 En algunas realizaciones, la fuente luminosa a la cual se acopla la punta de la fibra óptica flexible incluye uno o más diodos que emiten luz. Alternativamente, la fuente luminosa puede incluir una lámpara halógena. En algunas realizaciones, la punta de la fibra óptica flexible se puede acoplar a un extremo del catéter. La fuente luminosa puede ser capaz de emitir cualquier longitud de onda o densidad energética adecuada para iluminar tal luz visible (400-800 nm).

45 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir la enfermedad periodontal. En algunas realizaciones, el método comprende la unión a una fuente luminosa que tiene un integrante de la sonda periodontal con uno o más diodos emisores de luz, que comprende un integrante de la punta de la fibra óptica flexible con un núcleo para transmitir luz, y un manguito conector tubular elástico para acoplarse mecánicamente al integrante de la punta flexible a una fuente luminosa; introduciendo una composición que comprende un agente fotoactivante y opcionalmente un agente que libera oxígeno en la región del tratamiento periodontal; introduciendo la punta de la fibra óptica flexible en la región del tratamiento periodontal; y aplicando luz a través del integrante de la punta de la fibra óptica flexible para activar el agente fotoactivante en la región del tratamiento periodontal. El núcleo se puede fabricar de polímero o vidrio o cualquier otro material adecuado. Por "agente fotoactivante" se refiere a un compuesto que, cuando contacta con irradiación de luz, es capaz de absorberla. El agente fotoactivante se somete fácilmente a fotoexcitación y puede transferir después su energía a otras moléculas o emitirla como luz. Los términos "agente fotoactivante" "agente fotoactivo" y "cromóforo" se emplean en la presente memoria de manera intercambiable. En algunas realizaciones, el agente fotoactivante se activa sin requerir un periodo de incubación que es diferente de la terapia fotodinámica estándar que requiere de un periodo de incubación y que puede causar problemas de sensibilización en el paciente.

55

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar heridas o para promover la regeneración tisular. En algunas realizaciones, el método comprende la unión a una fuente luminosa que tiene uno o más diodos emisores de luz en el integrante de la sonda, que comprende un integrante de la punta de la fibra óptica flexible con un núcleo para transmitir luz, y un manguito conector tubular elástico para acoplar mecánicamente el integrante de la punta flexible a una fuente luminosa o a un catéter; introduciendo una composición que comprende un agente fotoactivante y opcionalmente un agente que libera oxígeno en la región del tratamiento; introduciendo la punta de la fibra óptica flexible en la región del tratamiento; y aplicando la luz a través del integrante de la punta de la fibra óptica flexible para activar el agente fotoactivante en la región del tratamiento. El núcleo se puede comprender un polímero o vidrio o cualquier otro material adecuado.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para el tratamiento antibacteriano de un sitio tisular. En algunas realizaciones, el método comprende la unión a una fuente luminosa que tiene uno o más diodos emisores de luz en el integrante de la sonda, que comprende un integrante de la punta de la fibra óptica flexible con un núcleo para transmitir luz, y un manguito conector tubular elástico para acoplar mecánicamente el integrante de la punta flexible a una fuente luminosa o a un catéter; introduciendo una composición que comprende un agente fotoactivante y opcionalmente un agente que libera oxígeno en el sitio tisular; introduciendo el integrante de la punta de la fibra óptica flexible en el sitio tisular; y aplicando luz a través del integrante de la punta de la fibra óptica flexible para activar el agente fotoactivante en el sitio tisular. El núcleo puede comprender un polímero o vidrio o cualquier otro material adecuado. La punta de la fibra óptica flexible puede construirse de manera uniforme, tal como mediante moldeado. Opcionalmente, la punta de la fibra óptica flexible se corta de un único bloque de material, tal como un polímero. En algunas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible se ralla para generar una superficie rugosa. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede incluir una superficie rugosa externa configurada para permitir que una parte de la luz transmitida a través del núcleo difunda fuera a través de la superficie exterior. La punta de la fibra óptica flexible puede incluir un eje óptico que se extiende a través del centro del núcleo polimérico del extremo proximal hasta el extremo distal, y en donde la luz que pasa a través del integrante de la punta viaja a lo largo de una parte del eje óptico. El núcleo polimérico de la punta de la fibra óptica flexible puede comprender policarbonato o polimetilmetacrilato.

En algunas realizaciones, una superficie interior del manguito conector tubular elástico incluye una serie de inervaciones que se extienden de forma radial hacia dentro (circunferencialmente) y se configuran para agarrar la fuente luminosa o el catéter. En determinadas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible es extraíble.

En algunas realizaciones, una región proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es sustancialmente cónica, teniendo una base a lo largo del extremo proximal. El extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede ser de forma convexa en relación a la parte proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible. Una región distal del integrante de la punta puede ser sustancialmente cilíndrica. La longitud del extremo proximal al extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es entre aproximadamente 10 mm y aproximadamente 30 mm. La longitud puede ser mucho más larga de esto si se utiliza un catéter. En este caso, la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible será tan larga como la longitud del catéter. El diámetro del extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible está opcionalmente entre aproximadamente 500 micras y aproximadamente 1500 micras. Además, el diámetro puede variar a lo largo de la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible. El diámetro del extremo distal de los integrantes de la punta de la fibra óptica flexible puede variar según el uso. En determinadas realizaciones, el extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede comprender una serie de cerdas, por ejemplo, como un cepillo. Esto puede ser útil en aplicaciones donde el desbridamiento puede ser útil, tal como en la limpieza dental, limpieza de heridas, limpieza de la piel y similares.

La región de tratamiento periodontal se puede exponer a la luz durante un periodo de menos de cinco minutos, tal como entre un minuto y cinco minutos. La región del tratamiento periodontal se puede exponer a la luz durante un periodo de menos de diez minutos, tal como entre un minuto y diez minutos. El método puede comprender exponer la región de tratamiento periodontal a la luz durante aproximadamente 1-30 minutos, aproximadamente 1-25 minutos, aproximadamente 1-20 minutos, aproximadamente 1-15 minutos, aproximadamente 1-10 minutos. El método se puede realizar sobre varias regiones de tratamiento periodontal distintas dentro de la cavidad oral. En tales casos, la región de tratamiento periodontal se expone a la luz durante un periodo de menos de cinco minutos, tal como entre un minuto y cinco minutos. La luz puede tener una longitud de onda entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 800 nm.

La composición se puede introducir en una encía dentro de la cavidad oral, o en una parte de la misma. La composición se puede introducir cerca de al menos un diente, preferiblemente sobre al menos un diente. La composición se puede introducir sobre o entre una encía y un diente.

El agente que libera oxígeno puede ser un peróxido tal como un peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida o peróxido de benzoilo. Adicional o alternativamente, el agente que libera oxígeno puede comprender peróxidos de metales alcalinos, percarbonatos de metales alcalinos, perboratos de metales alcalinos (por ejemplo, perborato sódico), o combinaciones de estos compuestos.

El agente fotoactivante puede ser un tinte derivado de xanteno, un tinte azo, un tinte biológico o un caretonoide. Los tintes derivados de xanteno pueden ser un tinte de fluoreno, un tinte de fluorona o un tinte de rodamina. Opcionalmente, el tinte de fluoreno es un tinte de pironina, tal como pironina Y o pironina B, o un tinte de rodamina, tal como rodamina B, rodamina G o rodamina WT. En algunas realizaciones, el tinte de fluorona es fluoresceína o un derivado de fluoresceína, tal como floxina B, rosa de bengala, merbromina, eosina Y, eosina B o eritrosina B, preferiblemente eosina Y. Opcionalmente, el tinte azo es violeta de metilo, rojo neutro, rojo para, amaranto, carmoisina, rojo allura AC, tartrazina, naranja G, punzó 4R, rojo de metilo o murexida-purpurato de amonio. El tinte biológico puede ser safranina O, fucsina básica, fucsina ácida, yoduro de 3,3' dihexilcarbocianina, ácido carmínico o verde de indocianina. En algunas realizaciones, el carotenoide es crocetina, crocina-a, zeaxantina, licopeno, caroteno- α , caroteno- β , bixina, fucoxantina, o una mezcla de compuestos carotenoides, tales como polvo rojo azafrán, extracto de achiote o extracto de algas pardas.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratamiento fototerapéutico, y que difiere del método anterior en que el integrante de la punta de la fibra óptica flexible comprende un agente fotoactivo en el núcleo. En algunas realizaciones, el método comprende la unión de una fuente luminosa que tiene un integrante de la sonda con uno o más diodos emisores de luz, que comprende un integrante de la punta de la fibra óptica flexible con un núcleo para transmitir luz y un agente fotoactivo, y un manguito conector tubular elástico, para acoplar mecánicamente al integrante de la punta flexible a una fuente luminosa; introduciendo el integrante de la punta de la fibra óptica flexible en la región del tratamiento; y aplicando luz a través del integrante de la punta de la fibra óptica flexible para activar el agente fotoactivante. Cuando el agente fotoactivante se activa mediante la luz, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible puede emitir fluorescencia y/o activar los agentes que liberan oxígeno, si están presentes, en la región de tratamiento.

A partir de otro aspecto, se proporciona un kit para fototerapia que comprende una serie de integrantes de la punta óptica flexible para transmitir luz, el integrante de la punta flexible que incluye un extremo proximal y un extremo distal, en donde el diámetro del extremo proximal es mayor que el diámetro del extremo distal, y en donde el extremo se curva para causar que la luz entre al integrante de la punta flexible a través del extremo proximal para converger; y un manguito conector tubular elástico para recibir al menos parte de una serie de integrantes de la punta de la fibra óptica flexible y para que el integrante de la punta flexible se acople mecánicamente a una fuente luminosa, en donde el manguito incluye un extremo proximal que tiene una primera apertura y un extremo distal que tiene una segunda apertura, el extremo proximal se configura para que se estire y se acople mecánicamente a la fuente luminosa. Los integrantes de la punta de la fibra óptica flexible pueden tener un núcleo fabricado de cualquier material que transmita la luz, tal como polímeros adecuados o vidrio.

La pluralidad de los integrantes de la punta de la fibra óptica flexible pueden tener diferentes tamaños y formas en los extremos distales adecuados para diferentes aplicaciones. La pluralidad de los integrantes de la punta de la fibra óptica flexible puede incluir un agente fotoactivo en una matriz polimérica. En determinadas realizaciones, el kit comprende además una composición biofotónica que comprende un agente fotoactivo. La composición puede incluir opcionalmente un agente que libera oxígeno. El kit puede incluir también instrucciones para su uso, o una herramienta para recortar los integrantes de la punta de la fibra óptica a la longitud apropiada.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 representa un dispositivo fototerapéutico, según una realización ilustrativa de la presente divulgación.

La Fig. 2A representa un integrante de la punta de la fibra óptica flexible del dispositivo de la Fig. 1, según una realización ilustrativa de la presente divulgación.

Las Figuras 2B-2C representan un integrante de la punta de la fibra óptica flexible, del dispositivo de la Fig. 1, que tiene un borde, según una realización ilustrativa de la presente divulgación.

La Fig. 2D representa un integrante de la punta de la fibra óptica flexible, del dispositivo de la Fig. 1, que tiene una parte de la superficie rugosa, según una realización ilustrativa de la presente divulgación.

La Fig. 3A representa el acoplamiento del integrante de la punta de la fibra óptica flexible a una fuente luminosa empleando un manguito conector tubular elástico, según una realización ilustrativa de la presente divulgación.

La Fig. 3B representa una imagen ampliada de un manguito conector tubular elástico del dispositivo de la Fig. 1, según una realización ilustrativa de la presente divulgación.

La Fig. 4 es el esquema de un diagrama de flujo de un proceso para tratar enfermedades periodontales empleando el dispositivo de la Fig. 1, según una realización ilustrativa de la presente divulgación.

Descripción detallada

Los dispositivos, kits y métodos descritos en la presente memoria se describirán ahora en referencia a determinadas realizaciones ilustrativas. Sin embargo, la divulgación no se limita a estas realizaciones ilustrativas que se

proporcionan simplemente con el propósito de describir los dispositivos, kits y métodos de la divulgación y en ningún caso se entenderán como limitantes.

5 La Fig. 1 representa un dispositivo fototerapéutico de acuerdo con la presente divulgación. El dispositivo fototerapéutico comprende un integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 acoplado a una fuente luminosa 300 con un manguito conector tubular elástico 200. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se tratará en mayor detalle en las descripciones de las Figuras 2A-2D. El manguito conector tubular elástico se tratará en mayor detalle en las descripciones de las Figuras 3A y 3B.

10 La fuente luminosa 300 puede ser cualquier fuente luminosa que se encuentra normalmente en el ámbito clínico, incluyendo, por ejemplo, fuentes de luz para fotocurado. En algunas realizaciones, la fuente luminosa 300 comprende un cable alargado de una longitud adecuada para permitir a un profesional dental trabajar la boca de un paciente. Opcionalmente, la fuente luminosa 300 proporciona luz actínica. En algunas realizaciones, la fuente luminosa 300 comprende diodos emisores de luz. Alternativamente, la fuente luminosa 300 puede comprender una lámpara halógena. En algunas realizaciones, la fuente luminosa 300 se configura para proporcionar luz a una longitud de onda que activará un agente fotoactivante. Por "luz actínica" se entiende la energía de luz emitida a partir de la fuente luminosa específica (por ejemplo, lámpara, LED, o láser) y capaz de absorberse por la materia (por ejemplo, el agente fotoactivante). En una realización preferida, la luz actínica es luz visible. La fuente luminosa 300 puede proporcionar luz visible o luz ultravioleta. En algunas realizaciones, la fuente luminosa 300 proporciona luz visible que tiene una longitud de onda entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 800 nm. Además, la fuente luminosa 300 debe tener una densidad energética adecuada. Densidades energéticas adecuadas de fuentes de luz no colimada (LED, lámparas halógenas o de plasma) están en un intervalo de aproximadamente 50 mW/cm² a aproximadamente 200 mW/cm², aproximadamente 30-150 mW/cm². Un haz de luz de la fuente luminosa 300 puede viajar de la fuente luminosa al extremo proximal 110 de un integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 a lo largo del eje óptico 190 hasta el extremo distal 120 para suministrar a una región de tratamiento periodontal.

En determinadas realizaciones, la fuente luminosa 300 puede emitir un haz de luz continuo o un haz de luz pulsado.

25 La fuente luminosa 300 puede incluir adicionalmente una caja de control unida a una guía de ondas de la fibra óptica flexible para permitir a un profesional dental colocar el extremo libre de la guía de ondas de la fibra óptica sobre o cerca de la boca del paciente. La caja de control de la fuente luminosa 300 puede incluir una lámpara, un transformador y un panel de control, que permite al profesional dental controlar las variables, tal como la intensidad y el voltaje de la luz. La fuente luminosa 300 se puede controlar mediante un pedal de pie, que deja al profesional dental libre las manos para manejar la guía de ondas de la fibra óptica además de cualquier otra herramienta dental. La fuente luminosa 300 puede incluir también un tiempo de retraso, tal que la luz transmitida a través de la guía de ondas de la fibra óptica permanece estable después de que se libere el pedal.

35 La Fig. 2A representa un integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 de acuerdo con la presente divulgación. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 tiene un núcleo polimérico junto con un extremo proximal 110 configurado para acoplarse a la fuente luminosa 300, y un extremo distal 120 configurado para insertarse en una región de tratamiento periodontal. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que tenga una parte cónica 140 próxima a una parte cilíndrica 150. La parte cónica 140 puede tener su base en el extremo proximal 110. La parte cónica 140 se configurará para que comprenda una estructura curva 130 para enfocar la luz transmitida a partir de la fuente luminosa 300 en la parte cilíndrica 150. Además, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que la luz pase a través del núcleo polimérico a lo largo del eje óptico 190.

45 La Fig. 2B representa un integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 adicional de acuerdo con la presente divulgación. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 en la Fig. 2B comprende un borde característico 160, que se configura para que se disponga en la apertura distal 250 del manguito conector tubular elástico para ayudar al integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 a colocarse cerca de la fuente luminosa 300. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 tiene un núcleo polimérico junto al extremo proximal 110 configurado para acoplarse a la fuente luminosa 300, y un extremo distal 120 configurado para la inserción en una región de tratamiento periodontal. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que tenga una parte cónica 140 próxima a una parte cilíndrica 150. La parte cilíndrica 150 se puede configurar para que comprenda un borde 160 próximo a una parte flexible 170 que termina en el extremo distal 120. El extremo distal 120 puede comprender una punta redondeada 121. La parte cónica 140 puede tener su base en el extremo proximal 110. La parte cónica 140 se configurará para que comprenda una estructura curva 130 para enfocar la luz transmitida a partir de la fuente luminosa 300 en la parte cilíndrica 150. Además, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que la luz pase a través del núcleo polimérico a lo largo del eje óptico 190.

55 La Fig. 2C representa un integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 adicional de acuerdo con la presente divulgación. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 en la Fig. 2C comprende un borde característico 160, que se configura para que se disponga en la apertura distal 250 del manguito de conexión tubular elástico para ayudar al integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 a colocarse cerca de la fuente luminosa 300. Además, en la Fig. 2C el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 comprende una región estrecha 180, el recorrido del diámetro de la parte cilíndrica 150 varía con la longitud de la parte cilíndrica 150. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 tiene un núcleo polimérico junto con un extremo proximal 110 configurado para acoplarse a

la fuente luminosa 300, y un extremo distal 120 configurado para la inserción en una región de tratamiento periodontal. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que tenga una parte cónica 140 próxima a una parte cilíndrica 150. La parte cilíndrica 150 se puede configurar para que comprenda un borde 160 próximo a una parte flexible 170 que termina en el extremo distal 120. La parte flexible 170 puede contener una región estrecha 180, en donde el diámetro del extremo proximal de la región estrecha 180 es mayor que el diámetro del extremo distal para la región estrecha 180. La región estrecha 180 puede atravesar la longitud completa de la parte flexible 170, se extiende del borde 160 hasta el extremo distal 120. La parte cónica 140 puede tener su base en el extremo proximal 110. La parte cónica 140 se configurará para que comprenda una estructura curva 130 para enfocar la luz transmitida a partir de la fuente luminosa 300, en la parte cilíndrica 150. Además, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que la luz pase a través del núcleo polimérico a lo largo del eje óptico 190.

La Fig. 2D representa otro integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 de acuerdo con la presente divulgación. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 en la Fig. 2D comprende una superficie rugosa externa 123 y una punta rugosa 122, que permite que la luz pase a través del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 para difundirse. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 tiene un núcleo polimérico junto con un extremo proximal 110 configurado para acoplarse a la luz luminosa 300, y un extremo distal 120 configurado para la inserción en una región del tratamiento periodontal. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que tenga una parte cónica 140 próxima a una parte cilíndrica 150. La parte cilíndrica 150 se puede configurar para que comprenda un borde 160 próximo a una parte flexible 170 que termina en el extremo distal 120. La parte distal de la parte flexible 170 puede incluir una superficie externa rugosa 123 configurada para permitir que una parte de la luz transmitida a través de la parte flexible 170 difunda a través de la superficie externa rugosa 123. De forma similar, el extremo distal 120 puede comprender una punta rugosa 122 configurada para permitir que una parte de la luz transmitida a través del extremo distal 120 difunda a través de la punta rugosa 122. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se puede rallar para generar la superficie externa rugosa 123 o la punta rugosa 122. La parte cónica 140 puede tener su base en el extremo proximal 110. La parte cónica 140 se configurará para que comprenda una estructura curva 130 para enfocar la luz transmitida desde la fuente luminosa 300 en la parte cilíndrica 150. Además, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se configura para que la luz pase a través del núcleo polimérico a lo largo del eje óptico 190.

Con respecto a cualquiera de las Figs. 2A-2D, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 puede construirse de manera uniforme. En algunas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible se corta a partir de un único bloque de material polimérico. En algunas realizaciones, el núcleo polimérico incluye policarbonato. En algunas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 comprende materiales poliméricos tales como, por ejemplo, cualquier policarbonato, poliestireno, poliacrilato y materiales de polimetilmetacrilato. En algunas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 comprende materiales de vidrio tales como, por ejemplo, cualquier cuarzo, vidrio de sílice, vidrio borosilicato, vidrio de plomo, y materiales de vidrio de fluoruro.

La superficie externa rugosa 123 o la punta rugosa 122 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se puede producir mediante cualquier método adecuado, que incluye el lijado y/o rallado de la superficie del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100. La superficie externa rugosa 123 o la punta rugosa 122 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se puede producir mediante técnicas de pulido con arena.

En determinadas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se puede extraer del dispositivo periodontal y desecharse, y reemplazarse por un nuevo integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 para evitar la contaminación cruzada, por ejemplo, entre diferentes tejidos periodontales enfermos o entre pacientes. La longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 puede ser entre aproximadamente 10 mm y 30 mm. La longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 puede ser mayor de aproximadamente 30 mm, y recortarse a medida por el usuario.

Aún haciendo referencia a cualquiera de las Figs. 2A-2D, la estructura curva 130 puede ser convexa en relación al extremo proximal 110. En otras palabras, la estructura curva 130 se curva hacia la fuente luminosa 300, lo que permite al integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 enfocar la luz recibida desde la fuente luminosa 300 a lo largo del eje óptico 190 para atravesar a lo largo de la parte cilíndrica 150 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100. Se puede usar cualquier grado de curvatura adecuado que se desee para que permita a la luz propagarse y enfocarse en la fibra óptica. En algunas realizaciones, el diámetro del extremo proximal 100 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es del mismo tamaño que el diámetro de la fuente luminosa 300. En algunas realizaciones, el diámetro del extremo proximal 100 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es mayor que el diámetro de la fuente luminosa 300, que permite al extremo proximal 100 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible prevenir el escape de luz. En determinadas realizaciones, la distancia entre la superficie curva 130 y la fuente luminosa 300 se puede seleccionar para que la luz de la fuente luminosa 300 se focalice en el integrante de la punta de la fibra óptica 100. Por ejemplo, la superficie curva 130 puede estar tocando o en mínimo contacto o en una proximidad cercana a la fuente luminosa 300.

Aún haciendo referencia a cualquiera de las Figs. 2A-2D, la parte cilíndrica 150 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 puede tener un diámetro de aproximadamente 0,75-1,0 mm en su extremo proximal y un diámetro

de aproximadamente 0,05-0,2 mm en su extremo distal 120. En algunas realizaciones, el diámetro en el extremo distal 120 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 está entre aproximadamente 500 micras y aproximadamente 1500 micras. La parte cilíndrica 150 y/o la parte flexible 170 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 puede ser lo suficientemente flexible como para permitir la inserción del extremo distal 120 en espacios pequeños, tales como en bolsas periodontales, canales de la raíz dental, cavidades dentales, lesiones orales, canal auditivo, y otros lugares internos de difícil acceso. El integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 y, en particular, el extremo distal 120, se pueden configurar para suministrar y enfocar la luz directamente en una región de tratamiento periodontal para proporcionar tratamiento, y/o para activar un agente fotoactivante en una composición como se describirá más abajo. En determinadas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 y, en particular, el extremo distal 120, se pueden configurar para dispersar la luz en todas las direcciones y desde ambos extremos distales 120 y/o a lo largo de la parte cilíndrica 150 o de la parte flexible 170 para ayudar en el tratamiento. En algunas realizaciones, la dispersión de la luz en todas las direcciones se consigue proporcionando un extremo rugoso 122 o una superficie externa rugosa 123, como se muestra en la Fig. 2D.

Aún haciendo referencia a cualquiera de las Figs. 2A-2D, el borde 160 se puede configurar para que se disponga parcialmente dentro de la apertura distal 250 del manguito de conexión tubular elástico 200. En algunas realizaciones, el diámetro del extremo proximal del borde 160 es mayor que el diámetro de la apertura distal 250 del manguito de conexión tubular elástico 200. En algunas realizaciones, el diámetro del extremo distal del borde 160 es menor que el diámetro de la apertura distal 250 del manguito de conexión tubular elástico 200. En algunas realizaciones, el diámetro del borde 160 puede ser entre 5 mm y 10 mm.

La Fig. 3A representa el montaje de un dispositivo foterapéutico de acuerdo con la presente divulgación. El extremo proximal 110 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se acopla a la fuente luminosa 300. El extremo distal 120 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 pasa a través del manguito conector tubular elástico 200 y se extiende más allá del extremo distal 220 del manguito conector tubular elástico 200. El extremo proximal 210 del manguito conector tubular elástico 200 se extenderá más allá del extremo proximal 110 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 y se acoplará a la fuente luminosa 300. El manguito conector tubular elástico 200 tendrá uno o más bordes flexibles 230 que permitirán la unión a la fuente luminosa 300 y mantendrá firmemente el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 en su lugar. Cuando se ensamblen completamente, el extremo proximal 110 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se dispondrá dentro del manguito conector tubular elástico 200, tal que el extremo proximal 110 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 esté entre el extremo proximal 210 y el extremo distal 220 del manguito conector tubular elástico 200.

La Fig. 3B representa un manguito conector tubular elástico 200 de acuerdo con la presente divulgación. El manguito conector tubular elástico 200 comprende un extremo proximal 210, configurado para el acoplamiento a una fuente luminosa 300, y un extremo distal 220, configurado para alojar la parte cilíndrica 150 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100. El extremo proximal 210 comprende una apertura proximal 240, y el extremo distal 220 comprende una apertura distal 250. Al manguito conector tubular elástico se acoplará una fuente luminosa 300 a través de la apertura proximal 240. La parte cilíndrica 150 y el extremo distal 120 de una punta de fibra óptica flexible se extenderá a través de la apertura 250. El manguito conector tubular comprende uno o más bordes flexibles 230 que permitirán la unión a la fuente luminosa 300 y que puede ayudar a mantener el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 firmemente en su lugar.

El extremo proximal 210 del manguito conector tubular elástico 200 se configura para acoplarse a una fuente luminosa 300, para que la fuente luminosa 300 pase a través de la apertura proximal 240 y se disponga parcialmente dentro del manguito conector tubular elástico 200. El extremo proximal 210 puede ser elástico, tal que el diámetro de la apertura proximal 240 puede incrementar mediante estiramiento mecánico. Por consiguiente, el diámetro de la apertura proximal 240 puede ser el mismo o menor que el diámetro de la fuente luminosa 300, tal que el extremo proximal 210 se tiene que estirar para colocar la fuente luminosa 300 en la apertura proximal 240. Alternativamente, el extremo proximal 210 puede ser rígido, tal que el diámetro de la apertura proximal 240 es mayor que el diámetro de la fuente luminosa 300. En tales realizaciones, el borde o bordes flexibles 230 mantienen la fuente luminosa 300 dispuesta parcialmente dentro del manguito conector tubular elástico 200. En algunas realizaciones, el manguito conector tubular elástico 200 tiene múltiples capas, incluyendo una capa externa rígida y una capa interna elástica que agarra firmemente la fuente luminosa 300.

El extremo distal 220 del manguito conector tubular elástico 200 se configura para permitir al integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 extenderse a través de la apertura distal 250. El extremo distal 220 se puede configurar para que la parte cilíndrica 150 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 pase a través de la apertura distal 250. Alternativamente, el extremo distal 220 se puede configurar para que la parte cónica 140 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 pase a través de la apertura distal 250. En otras realizaciones, el extremo distal 220 se puede configurar para que el borde 160 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se disponga parcialmente en la apertura distal 250. En algunas realizaciones, el extremo distal 220 es elástico, tal que el diámetro de la apertura distal 250 se puede incrementar mediante estiramiento mecánico. En tales realizaciones, el diámetro de la apertura distal 250 puede ser el mismo o más pequeño que el diámetro de la parte cónica 140 o la parte cilíndrica 150 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100, tal que el extremo distal 220 se puede estirar para extender el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 a través de la apertura distal 250.

Alternativamente, el extremo distal 220 puede ser rígido, tal que el diámetro de la apertura distal 250 es mayor que el diámetro de la parte cónica 140 o la parte cilíndrica 150 del integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100. En tales realizaciones, el borde o los bordes 230 pueden mantener el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 dispuesto firmemente dentro del manguito conector tubular elástico 200. Alternativamente, la longitud del manguito conector tubular elástico 200 puede ser lo suficientemente corto para que el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 se disponga parcialmente dentro del manguito de conexión 200 y el manguito de conexión 200 se acople a la fuente luminosa 300, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 no tiene cabida para moverse y se mantiene firmemente en el lugar dentro del manguito de conexión 200. En algunas realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 está en contacto con la fuente luminosa 300. En otras realizaciones, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 está en contacto con la fuente luminosa 300, tal que menos de aproximadamente 1 mm está lejos de la fuente luminosa 300.

El borde o bordes flexibles 230 se pueden disponer concéntricamente dentro del manguito de conexión tubular elástico 200. Alternativamente, el borde flexible 230 puede ser un único borde dispuesto helicoidalmente dentro del manguito de conexión tubular elástico 200. El borde o bordes flexibles 230 pueden ser rígidos. En tales realizaciones, el manguito de conexión tubular elástico 200 se puede enganchar en la fuente luminosa empleando un método de clip. Alternativamente, el manguito de conexión tubular elástico 200 se puede atornillar a la fuente luminosa 300 empleando un sistema de rosca. Alternativamente, el borde o los bordes flexibles 230 pueden ser elásticos, tal que el extremo proximal 210 del manguito de conexión tubular elástico 200 se puede estirar de manera mecánica para acoplarse a la fuente luminosa 300.

La FIG. 4 representa un proceso para tratar o prevenir una enfermedad periodontal 400 de acuerdo con la presente divulgación. El proceso 400 comprende una unión 401, en donde una punta de fibra óptica flexible 100 se une a una fuente luminosa periodontal 300 para generar un dispositivo fototerapéutico. Preferiblemente, se utiliza un manguito de conexión tubular elástico 200 para unir la punta de la fibra óptica flexible 100 a la fuente luminosa 300, como se muestra en la Fig.1 y en la Fig. 3A. El proceso 400 comprende además una composición de introducción 402, en donde se introduce una composición que comprende un agente fotoactivante, y opcionalmente un agente que libera oxígeno en una región de tratamiento periodontal. El proceso 400 comprende además la introducción de un integrante de la punta flexible 403, en donde el integrante de la punta de la fibra flexible 100 del dispositivo fototerapéutico se inserta en la región de tratamiento periodontal. El proceso 400 comprende además una etapa de activación 404, en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible 100 activa al agente fotoactivante.

En un ejemplo, en la activación con luz desde la punta de la fibra óptica flexible 100 con la fuente luminosa, el agente fotoactivante absorbe energía de la luz y libera algo de la energía de la luz absorbida como luz fluorescente. Sin estar limitado a la teoría, se piensa que la luz fluorescente emitida por los cromóforos fotoactivados pueden tener propiedades terapéuticas debido a sus propiedades de emisión de femto-segundos y pico-segundos que pueden reconocerse por las células y tejidos biológicos, conduciendo a la biomodulación favorable. Además, la luz fluorescente emitida tiene una longitud de onda más larga y, por lo tanto, tiene una penetración más profunda en los tejidos que la luz de fotoactivación. El tejido que se irradia con este amplio intervalo de longitudes de onda, incluyendo en algunas realizaciones la luz de activación que pasa a través de la composición, puede tener diferentes efectos terapéuticos complementarios en las células y tejidos.

En otro ejemplo, la composición comprende también un agente que libera oxígeno. En este caso, el agente fotoactivante puede transferir al menos algo de la energía luminosa absorbida al agente que libera oxígeno, el cual a su vez puede producir radicales de oxígeno tal como oxígeno singlete. Existen diferentes aplicaciones de estos agentes y difieren del uso de los cromóforos como simples tintes o como catalizador para foto-polimerización.

Agentes fotoactivantes adecuados incluyen tintes fluorescentes (o colorantes), tintes biológicos, tintes histológicos, colorantes alimentarios, agentes fotoactivos que aparecen de forma natural y carotenoides.

Agentes fotoactivantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

Tintes de clorofila

Ejemplos de tintes de clorofila incluyen, pero no se limitan a, clorofila a; clorofila b; aceite soluble de clorofila; bacterioclorofila a; bacterioclorofila b; bacterioclorofila c; bacterioclorofila d; protoclorofila; protoclorofila a; clorofila anfifílica derivada 1; clorofila anfifílica derivada 2; ficobiliproteínas.

Derivados de xanteno

Ejemplos de tintes de xanteno incluyen, pero no se limitan a, Eosina B (4',5'-dibromo,2',7'-dinitro-o-fluoresceína, dianión); eosina Y; eosina Y (2',4',5',7'-tetrabromo-fluoresceína, dianión); eosina (2',4',5',7'-tetrabromo-fluoresceína, dianión); éster metilo de eosina (2',4',5',7'-tetrabromo-fluoresceína, dianión); éster p-isopropilbencílico de eosina (2',4',5',7'-tetrabromo-fluoresceína, monoanión); derivado de eosina (2',7'-dibromo-fluoresceína, dianión); derivado de eosina (4',5'-dibromofluoresceína, dianión); derivado de eosina (2',7'-dicloro-fluoresceína, dianión); derivado de eosina (4',5'-diclorofluoresceína, dianión), derivado de eosina (2',7'-diyodofluoresceína, dianión); derivado de eosina (4',5'-diyodofluoresceína, dianión); derivado de eosina (tribromofluoresceína, dianión), derivado de eosina (2',4',5',7'-tetraclorofluoresceína, dianión); eosina; cloruro de cetilpiridinio de eosina par iónico; eritrosina B

(2',4',5',7'-tetrayodo-fluoresceína, dianión); eritrosina; dianión de eritrosina; eritrosina B; fluoresceína; dianión de fluoresceína; floxina B (2',4',5',7'-tetrabromo-3,4,5,6-tetraclorofluoresceína, dianión); floxina B (tetracloro-tetrabromo-fluoresceína); floxina B; rosa de bengal (3,4,5,6-tetracloro-2',4',5',7'-tetrayodofluoresceína, dianión); pironina G, pironina J, pironona Y; tintes de Rodamina, tales como rodaminas que incluyen éster de metilo 4,5-dibromorodamina; éster n-butilo 4,5-dibromo-rodamina; éster de metilo de rodamina 101; rodamina 123; rodamina 6G; éster de hexilo de rodamina 6G; tetrabromo-rodamina 123; y éster de etilo de tetrametil-rodamina.

Tintes de azul de metileno

Ejemplos de derivados del azul de metileno incluyen, pero no se limitan a, azul 1-metil metileno; azul de 1,9-dimetil metileno; azul de metileno (16.mu.M); azul de metileno (14.mu.M); violeta de metileno; violeta de bromometileno; violeta de 4-yodometileno; 1,9-dimetil-3-dimetilamino-7dietilaminofenotiazina; y 1,9-dimetil-3-dimetilamino-7-dibutilaminofenotiazina.

Tintes azo

Ejemplos de tintes azo (o diazo-) incluyen, pero no se limitan a, violeta de metilo, rojo neutro, rojo para (pigmento rojo 1), amaranto (Azorubina S), Carmoisina (azorubina, rojo alimentario 3, ácido rojo 14), rojo allura AC (FD&C 40), tartracina (FD&C Amarillo 5), naranja G (naranja ácida 10), Punzó 4R (rojo alimentario 7), rojo de metilo (rojo ácido 2), y murexida-pupurato de amonio.

En algunos aspectos de la divulgación, el agente o agentes foactivantes de la composición biofotónica descrita en la presente memoria se pueden seleccionar independientemente a partir de cualquiera de los colorantes Negro ácido 1, Azul ácido 22, Azul ácido 93, Fucsina ácida, Verde ácido, Verde ácido 1, Verde ácido 5, Magenta ácida, Naranja ácida 10, Rojo ácido 26, Rojo ácido 29, Rojo ácido 44, Rojo ácido 51, Rojo ácido 66, Rojo ácido 87, Rojo ácido 91, Rojo ácido 92, Rojo ácido 94, Rojo ácido 101, Rojo ácido 103, Rubin ácido, Violeta ácida 19, Amarillo ácido 1, Amarillo ácido 9, Amarillo ácido 23, Amarillo ácido 24, Amarillo ácido 36, Amarillo ácido 73, Amarillo ácido S, Naranja de acridina, Acriflavina, Azul alciano, Amarillo alciano, Eosina soluble en alcohol, Alofococianina (APC), Alizarina, Azul alizarina 2RC, Carmín de alizarina, Alizarina cianina BBS, Alizarol cianina R, Alizarina roja S, Alizarina purpurina, Aluminón, Negro amido 10B, Amidoschwarz, Azul anilida WS, Azul antraceno SWR, Auramina O, Azocanina B, Azocarmín G, Diazo azoico 5, Diazo azoico 48, Azul A, Azul B, Azul C, Azul básico 8, Azul básico 9, Azul básico 12, Azul básico 15, Azul básico 17, Azul básico 20, Azul básico 26, Marrón básico 1, Fucsina básica, Verde básico 4, Naranja básica 14, Rojo básico 2, Rojo básico 5, Rojo básico 9, Violeta básica 2, Violeta básica 3, Violeta básica 4, Violeta básica 10, Violeta básica 14, Amarillo básico 1, Amarillo básico 2, escarlata Biebrich, marrón Bismarck Y, escarlata cristal brillante 6R, rojo cálcico, Carmín, ácido carmínico, azul Celestina B, azul China, Cochinilla, Azul oelestina, cromo violeta CG, Cromotropo 2R, cianina de cromoxano R, corintio Congo, rojo Congo, Azul algodón, Rojo algodón, escarlata de croceína, Crocina, Punzó cristal 6R, Cristal violeta, Dalia, Verde diamante B, Azul directo 14, Azul directo 58, Rojo directo, Rojo directo 10, Rojo Directo 28, Rojo directo 80, Amarillo directo 7, Eosina B, Eosina Azulada, Eosina, Eosina Y, Eosina amarillenta, Eosinol, Granate Erie B, cianina de Eriocromo R, Eritrosina B, Eosina de etilo, Verde de etilo, Violeta de etilo, azul Evans, Azul rápido B, Verde rápido FCF, Rojo rápido B, Amarillo rápido, Fluoresceína, Verde alimentario 3, Gallein, Azul Gallamina, Gallocianina, Violeta de genciana, Hemateína, Hematina, Hematoxilina, Rubin rápido Helio BBL, Azul Helvetia, Hemateína, Hematina, Hematoxilina, Violeta de Hoffman, Verde de indocianina, Rojo imperial, Azul de fijación, Azul de fijación 1, Amarillo de fijación 1, INT, Kermes, ácido kermésico, Kernechtrot, Lac, Ácido lacaico, Violeta de Lauth, Verde claro, Verde de lisamina SF, Azul rápido luxol, Magenta 0, Magenta I, Magenta II, Magenta III, Verde malaquita, marrón Manchester, amarillo Martius, Merbromina, Mercurocromo, Amarillo de metanilo, Azul metileno A, Azul metileno B, Azul metileno C, Azul de metileno, Azul de metilo, Verde de metilo, violeta de metilo, Violeta de metilo 2B, Violeta de metilo 10B, Azul mordiente 3, Azul mordiente 10, Azul mordiente 14, Azul mordiente 23, Azul mordiente 32, Azul mordiente 45, Rojo mordiente 3, Rojo mordiente 11, Violeta mordiente 25, Violeta mordiente 39, Negro azulado de naftol, Verde de naftol B, Amarillo de naftol S, Negro natural 1, Rojo natural, Rojo natural 3, Rojo natural 4, Rojo natural 8, Rojo natural 16, Rojo natural 25, Rojo natural 28, Amarillo natural 6, NBT, Rojo neutro, Fucsina nueva, Azul Niágara 3B, Azul noche, Azul Nilo, Azul Nilo A, Oxazona del azul Nilo, Sulfato del azul Nilo, Rojo Nilo, Nitro BT, Nitroazul de tetrazolio, Rojo rápido nuclear, Aceite rojo O, Naranja G, Orceína, Pararosanilina, Floxina B, Ficocianinas, Ficoeritrinas, cianinas, Ficoeritrina (PEC), Ftalocianinas, Ácido pícrico, Punzó 2R, Punzó 6R, Punzó B, Punzó de xilidina, Punzó S, Prímula, Purpurina, Pironina B, Pironina G, Pironina Y, Rodamina B, Rosalina, Rosa de Bengal, Azafrán, Safranina O, Escarlata R, Rojo escarlata, Scharlach R, Laca, Rojo sirio F3B, Solocromo cianina R, Azul soluble, Negro disolvente 3, Azul disolvente 38, Rojo disolvente 23, Rojo disolvente 24, Rojo disolvente 27, Rojo disolvente 45, Amarillo disolvente 94, Espíritu soluble en eosina, Sudán III, Sudán IV, Negro Sudán B, Amarillo azufre S, Azul suizo, Tartracina, Tioflavina S, Tioflavina T, Tionina, Rojo de toluidina, Tropaolina G, Tripaflavina, Azul de tripano, Uranina, Azul Victoria 4R, Azul Victoria B, Verde Victoria B, Azul agua I, Eosina soluble en agua, Punzó de xilidina o Eosina amarillenta.

En determinadas realizaciones, la composición de la presente divulgación incluye cualquiera de los cromóforos enumerados anteriormente, o una combinación de los mismos, para proporcionar un impacto biofotónico en el lugar de aplicación. Las composiciones del agente fotoactivo pueden incrementar la foto-absorción mediante las moléculas de tinte combinadas, o pueden mejorar la selectividad de la foto-biomodulación. En algunas realizaciones, la combinación de los agentes fotoactivos puede ser sinérgica. En algunas realizaciones, los dos o más agentes

- fotoactivos son tintes de xanteno, por ejemplo, Eosina Y como un primer cromóforo y cualquiera de uno o más de Rosa de Bengal, Eritrosina, Floxina B, como segundo cromóforo. Se cree que estas combinaciones tienen un efecto sinérgico a la Eosina Y y que pueden transferir energía a la Rosa de Bengal, Eritrosina o Floxina B cuando se activan. Esta energía transferida se emite después como fluorescencia o mediante la producción de especies de oxígeno reactivas. Mediante los efectos sinérgicos de las combinaciones cromóforas en la composición, los cromóforos que normalmente no se pueden activar mediante una luz de activación (tal como una luz azul de un LED) se pueden activar a través de la transferencia de energía a partir de los cromóforos que se activan mediante la luz de activación. De esta forma, las diferentes propiedades de los cromóforos fotoactivados se pueden aprovechar y adaptar según la terapia cosmética o médica requerida.
- Como se expuso anteriormente, el agente fotoactivante estimula el agente que libera oxígeno en la composición para producir radicales de oxígeno. Las bacterias son extremadamente sensibles a la exposición de los radicales de oxígeno, tal que la producción de radicales de oxígeno convierte a la composición en una composición bactericida. Los compuestos de peróxido son agentes que liberan oxígeno que contienen el grupo peróxido (R-O-O-R), que es una estructura similar a una cadena que contiene dos átomos de oxígeno, cada uno de los cuales se une al otro y a un radical o a algún elemento. Cuando una composición biofotónica de la presente divulgación que comprende un agente que libera oxígeno se ilumina con luz, los cromóforos se excitan a un estado de energía mayor. Cuando los electrones de los cromóforos regresan al estado de menor energía, emiten fotones con un nivel de energía menor, causando por lo tanto la emisión de luz a una longitud de onda mayor (desplazamiento de Stokes). En el entorno adecuado, algo de esta energía se transfiere al oxígeno o al peróxido de hidrógeno reactivo y causa la formación de radicales de oxígeno, tal como un oxígeno singlete. Se cree que el oxígeno singlete y otras especies de oxígeno reactivo generadas por la activación de la composición biofotónica, operan en una manera hormética (relativo a la hormesis). Es decir, se produce un efecto beneficioso para la salud mediante la baja exposición a un estímulo normalmente tóxico (por ejemplo, a oxígeno reactivo), mediante la estimulación y modulación de las vías de respuesta al estrés en células de los tejidos diana.
- La respuesta endógena ante los radicales libres exógenos generados (especies de oxígeno reactivo) se modula en un aumento de la capacidad de defensa contra los radicales libres exógenos, e induce la aceleración de los procesos de cicatrización y regeneración. Además, la activación de la composición producirá también un efecto antibacteriano. La extrema sensibilidad de las bacterias a la exposición de los radicales libres hace, de hecho, a la composición de la presente divulgación, una composición bacteriana.
- Agentes de liberación de oxígeno específicos que se emplean preferiblemente en los materiales o métodos de esta divulgación incluyen, pero no se limitan a, peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, o peróxido de benzoilo.
- El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el material de partida para preparar peróxidos orgánicos. El H_2O_2 es un potente agente oxidante, y la propiedad singular del peróxido de hidrógeno es descomponerse en agua y oxígeno y no formar ningún compuesto residual tóxico persistente. El peróxido de hidrógeno que se emplea en esta composición se puede usar en forma de gel, por ejemplo con peróxido de hidrógeno 6%. Un intervalo de concentración adecuado de peróxido de hidrógeno que se puede emplear en la presente invención es de aproximadamente 0,1% 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 35% de peróxido de hidrógeno. El peróxido de carbamida que se emplea en esta composición se puede usar como un gel, por ejemplo, con peróxido de carbamida 16% que representa 5,6% de peróxido de hidrógeno. Un intervalo de concentración adecuado de peróxido de carbamida que se puede emplear en la presente composición es de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 16%. El peróxido de urea se descompone en urea y peróxido de hidrógeno en una forma de liberación lenta que se puede acelerar con calor o reacciones fotoquímicas. La urea liberada [carbamida, $(NH_2)_2CO$], es altamente soluble en agua y es un potente desnaturalizante de proteínas. Esto incrementa la solubilidad de algunas proteínas y mejora la rehidratación de la piel y/o de las mucosas.
- El peróxido de benzoilo consiste en dos grupos benzoilo (ácido benzoico con el H del ácido carboxílico eliminado) unido mediante un grupo peróxido. Éste se encuentra en tratamientos para el acné, en concentraciones que varían de 2,5% a 10%. Los grupos de peróxido liberados son eficaces para matar bacterias. El peróxido de benzoilo también promueve la renovación cutánea y la limpieza de los poros, lo que contribuye además a disminuir los recuentos de bacterias y a reducir el acné. El peróxido de benzoilo se descompone en ácido benzoico y oxígeno en contacto con la piel, de los cuales ninguno es tóxico. Un intervalo de concentración adecuado de peróxido de benzoilo que se puede emplear en la presente composición es de aproximadamente 2,5% a aproximadamente 5%.
- En determinadas realizaciones, el agente fotoactivante se puede incorporar en la matriz del integrante de la fibra óptica flexible. De esta forma, la punta de la fibra óptica flexible se puede fabricar para que tenga fluorescencia en la activación con una luz. Se puede incluir también un agente que libera oxígeno dentro de la matriz del integrante de la punta de la fibra óptica flexible. La concentración del agente fotoactivo que se emplea se puede seleccionar desde de la punta de la fibra óptica flexible en base a la intensidad y duración de la actividad biofotónica deseada. Por ejemplo, algunos tintes tales como los tintes de xanteno (por ejemplo Eosina Y y Fluoresceína) alcanzan una 'concentración de saturación' después de la cual un aumento de concentración adicional no proporciona

5 sustancialmente una mayor fluorescencia emitida. Un incremento adicional de la concentración del agente fotoactivo por encima de la concentración de saturación puede reducir la cantidad de luz que pasa a través del sólido biofotónico. Por lo tanto, si se requiere más fluorescencia que la de la luz de activación para una determinada aplicación, se puede emplear una concentración de 'saturación' alta del agente fotoactivo. Sin embargo, si se requiere un equilibrio entre la fluorescencia emitida y la luz de activación, se puede elegir una concentración cercana o más baja que la de saturación.

Se apreciará que la invención no se limita a las realizaciones particulares que se describen e ilustran en la presente memoria sino que incluye todas las modificaciones y variaciones que entren dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo fototerapéutico, que comprende:

un integrante de la punta de la fibra óptica flexible que tiene un núcleo para transmitir luz, el integrante de la punta de la fibra óptica flexible incluye un extremo proximal y un extremo distal, en donde el diámetro del extremo proximal es mayor que el diámetro del extremo distal, y en donde el extremo proximal se curva para causar que la luz entre en el integrante de la punta flexible a través del extremo proximal para converger; y

un manguito conector tubular elástico, para acoplar mecánicamente el integrante de la punta flexible a una fuente luminosa, en donde el manguito incluye un extremo proximal que tiene una apertura y un extremo distal que tiene una apertura, el extremo proximal se configura para que se estire y se acople mecánicamente a la fuente luminosa;

en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible se dispone parcialmente dentro del manguito, para que el extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible se extienda distalmente a través de la apertura en el extremo distal del manguito, y el extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible se disponga dentro del manguito y entre el extremo proximal y el distal del manguito, estando configurado de este modo para posicionar el integrante de la punta de la fibra óptica flexible cerca de la fuente luminosa.

2. El dispositivo fototerapéutico de la reivindicación 1, en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible se construye de manera uniforme.

3. El dispositivo fototerapéutico de la reivindicación 2, en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible tiene una superficie externa rugosa configurada para permitir que una parte de la luz transmitida a través del núcleo difunda fuera a través de la superficie exterior.

4. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible incluye un eje óptico que se extiende a través del centro del núcleo del extremo proximal al extremo distal, y en donde la luz que pasa a través del integrante de la punta viaja a lo largo de al menos una parte del eje óptico.

5. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible comprende un vidrio o un polímero.

6. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde una región proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible es sustancialmente cónica, teniendo una base a lo largo del extremo proximal.

7. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde una región distal del integrante de la punta es sustancialmente cilíndrica.

8. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde una superficie interior del manguito conector tubular elástico incluye una serie de inervaciones que se extienden de forma radial hacia dentro y se configuran para agarrar la fuente luminosa.

9. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde una longitud del extremo proximal al extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible está entre aproximadamente 10 mm y aproximadamente 30 mm y/o un diámetro en el extremo distal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible está entre aproximadamente 500 micras y aproximadamente 1500 micras.

10. El dispositivo fototerapéutico de la reivindicación 9, en donde el diámetro varía a lo largo de la longitud del integrante de la punta de la fibra óptica flexible.

11. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el extremo proximal del integrante de la punta de la fibra óptica flexible tiene forma convexa en relación a la parte próxima al integrante de la punta de la fibra óptica flexible.

12. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además la fuente luminosa y en donde la fuente luminosa incluye uno o más diodos que emiten luz y/o incluye una lámpara halógena.

13. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible comprende una serie de cerdas en el extremo distal.

14. El dispositivo fototerapéutico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el integrante de la punta de la fibra óptica flexible comprende un agente fotoactivo.

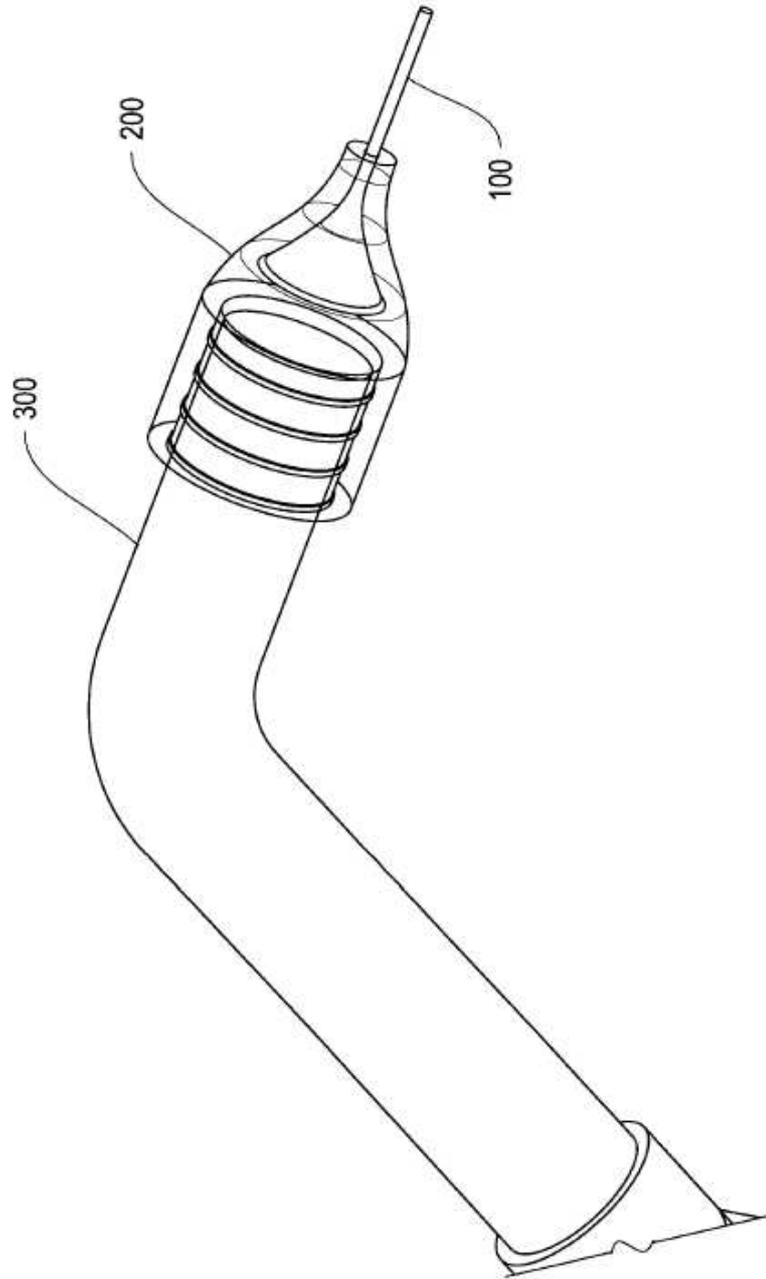


Figura 1

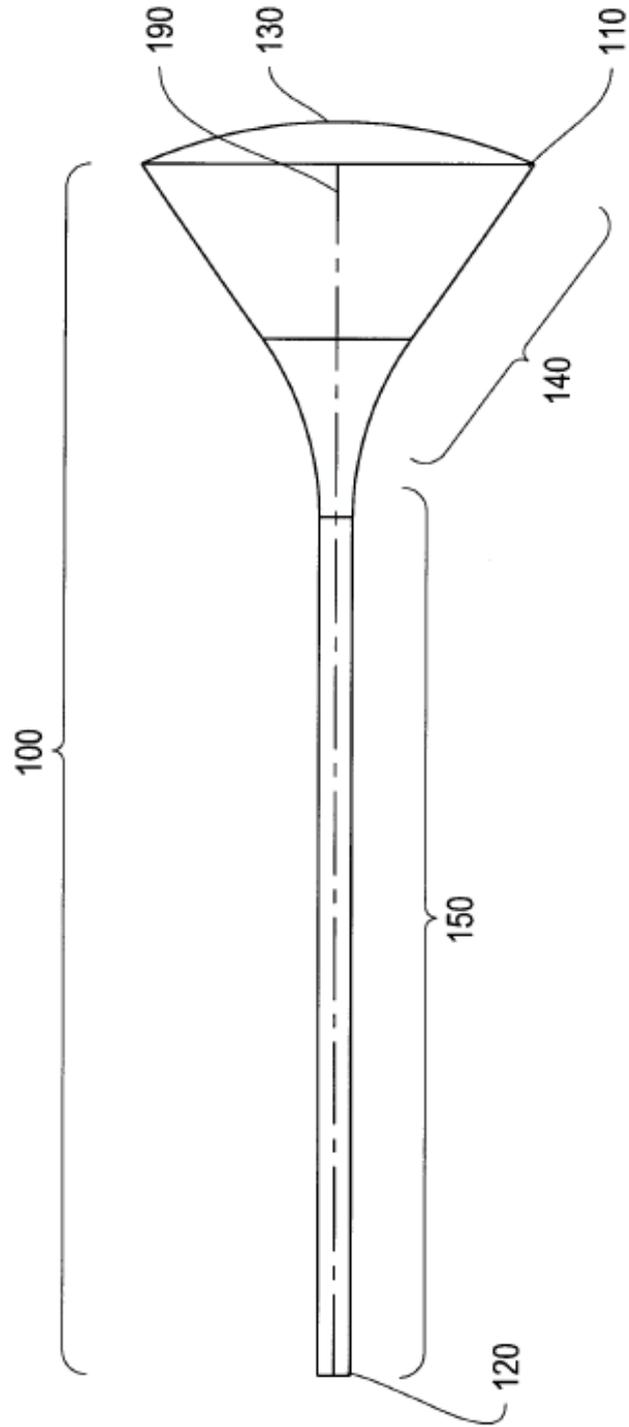


Figura 2A

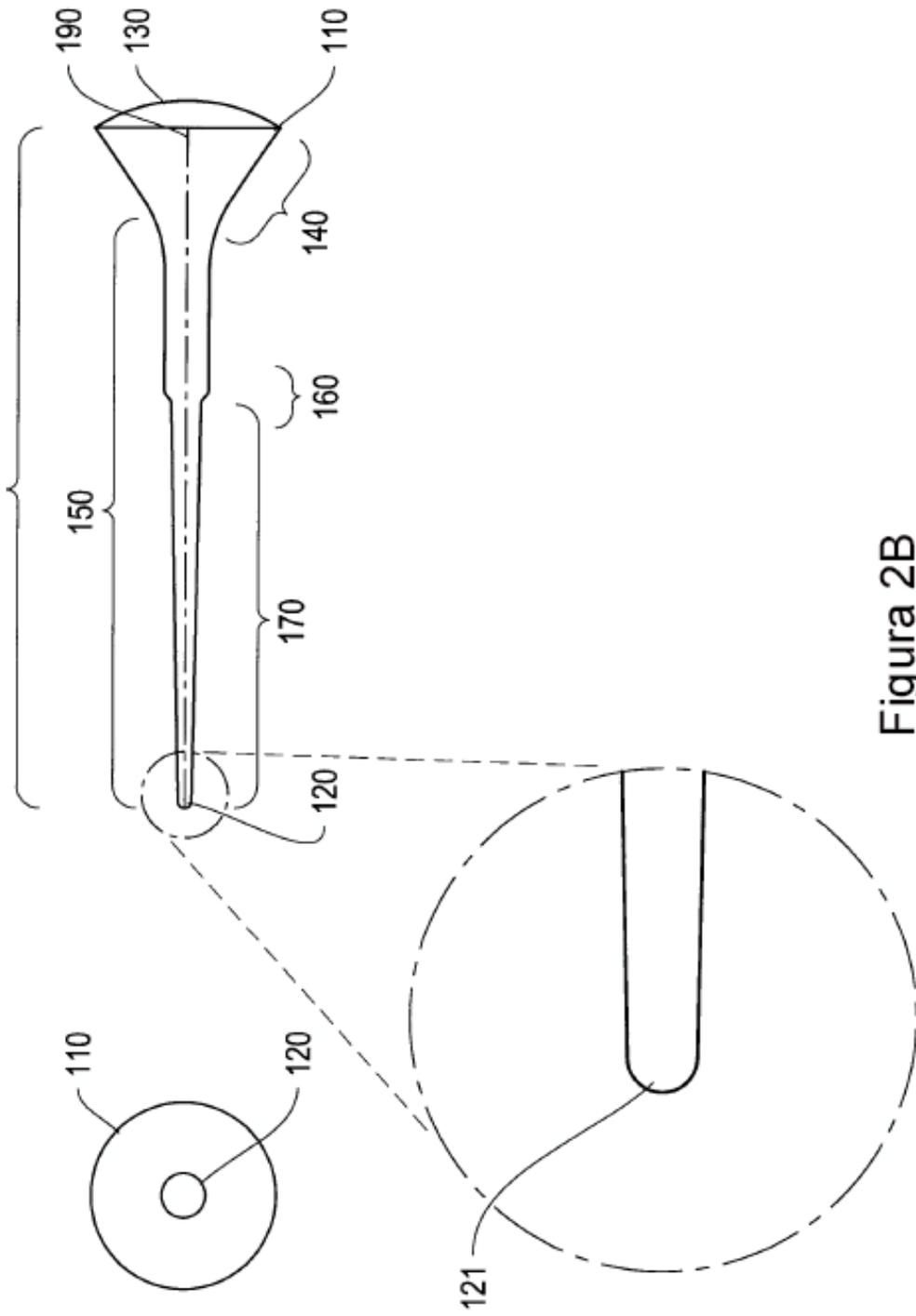


Figura 2B

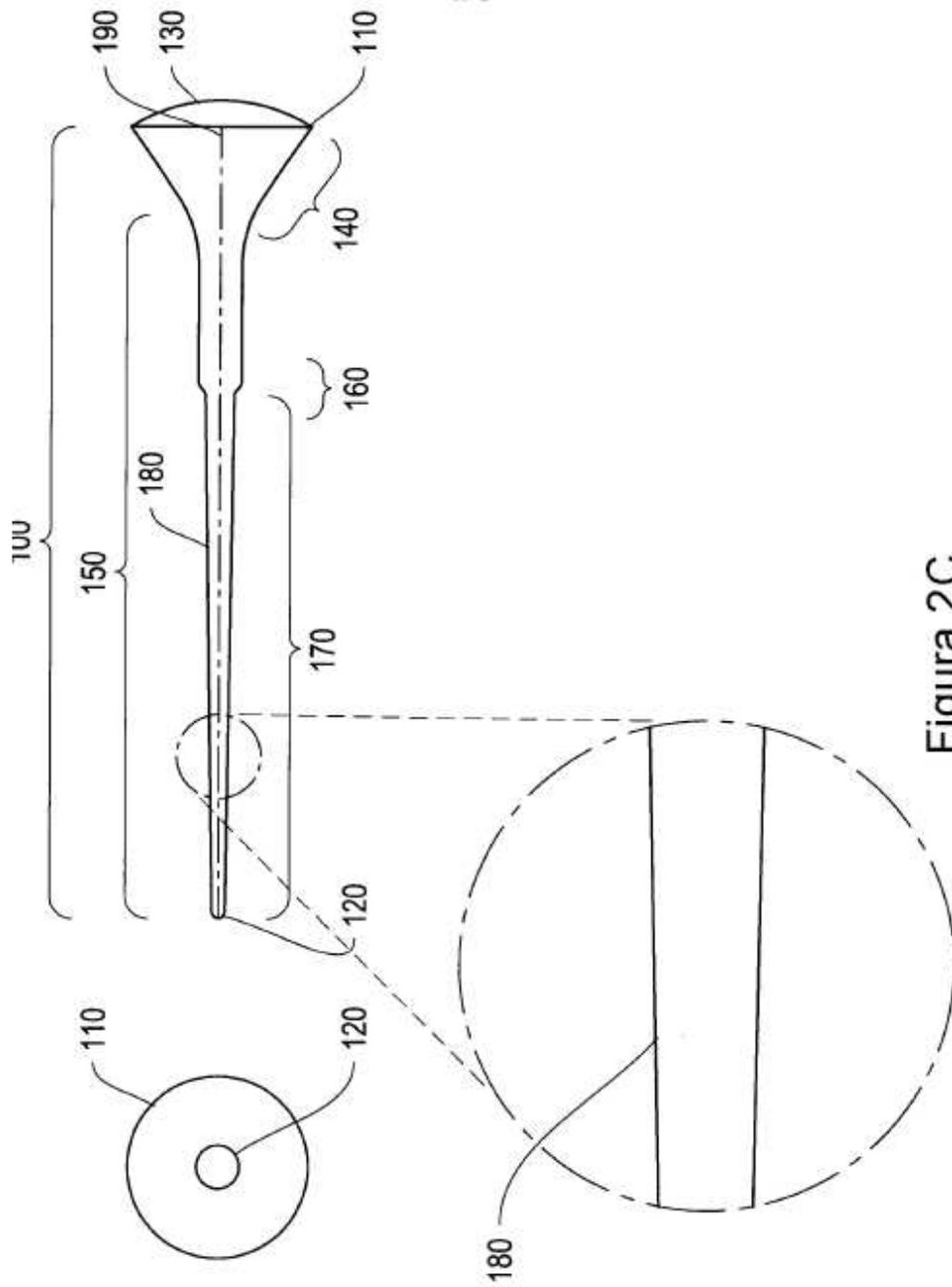


Figura 2C

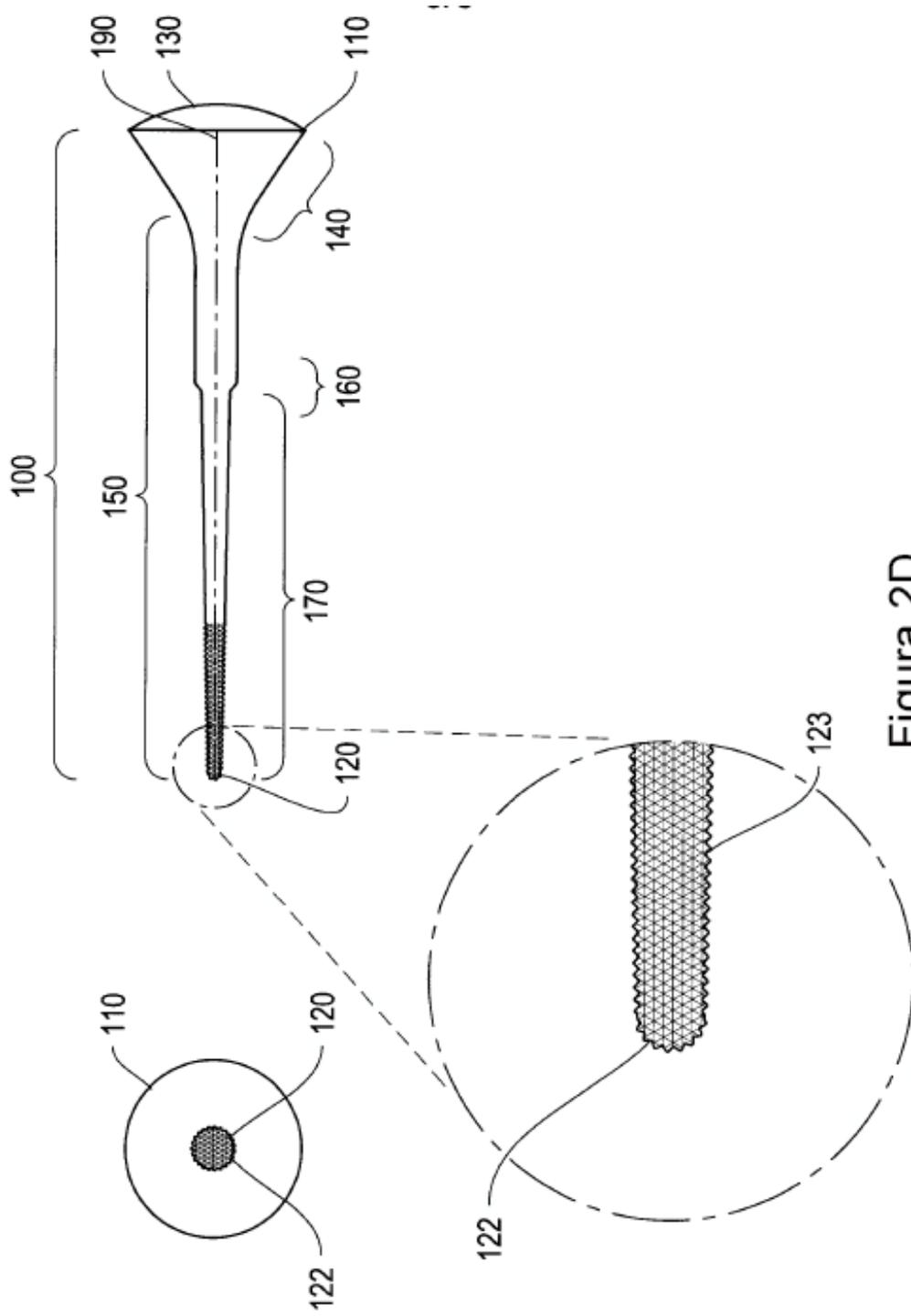


Figura 2D

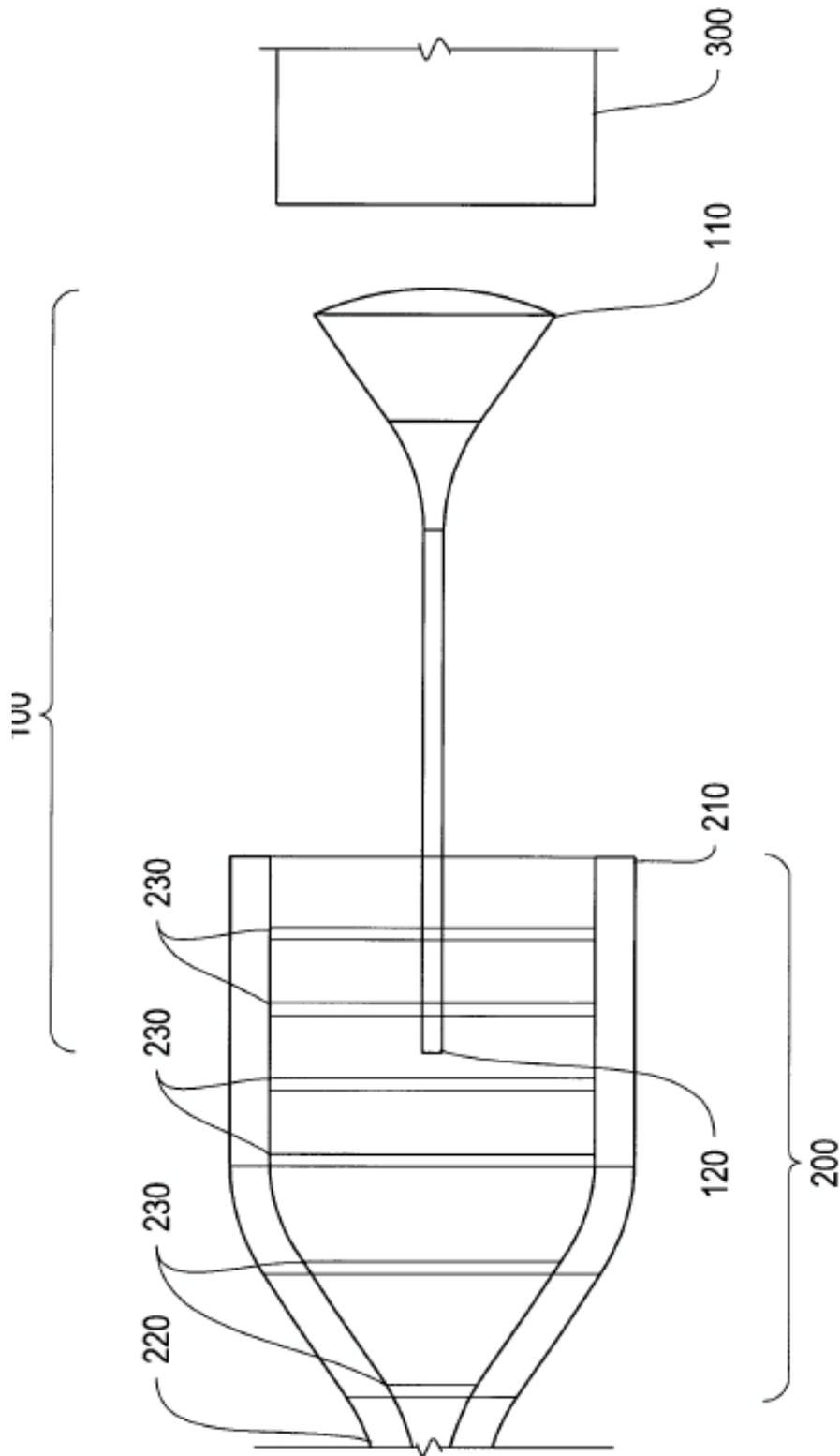


Figura 3A

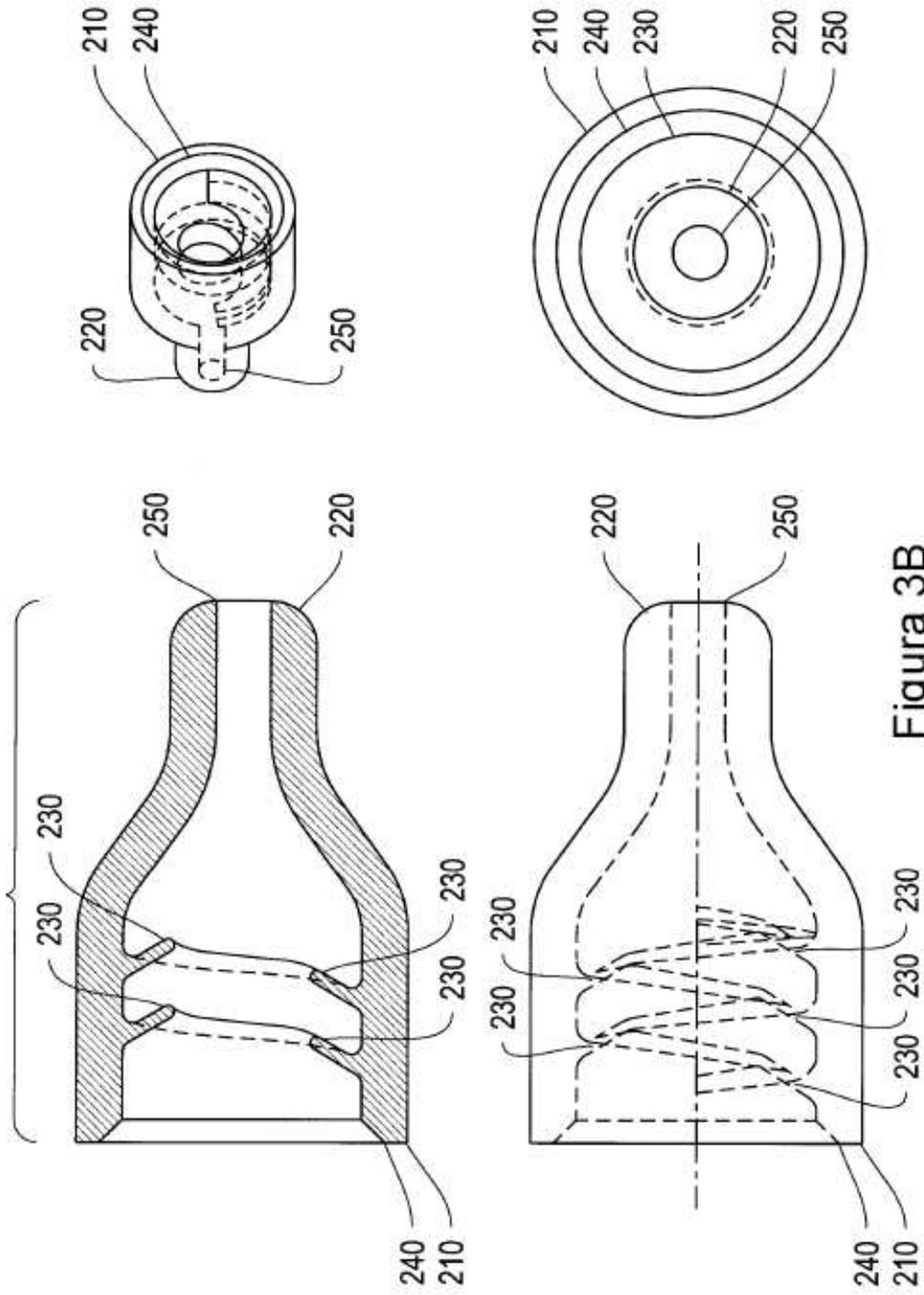


Figura 3B

400

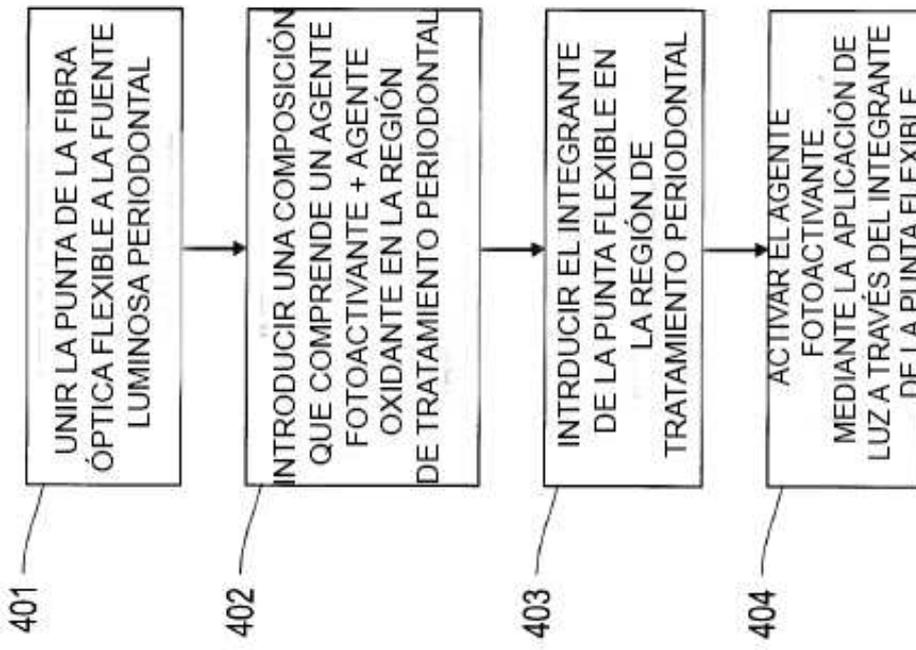


Figura 4