

COMPOSICIONES PARA REMOVER TEJIDOS NECRÓTICOS O INFECTADOS DE LESIONES DE SUPERFICIE CORPORAL Y DE LA CAVIDAD ORAL

[001] Campo de la Invención

- 5 [002] La invención se refiere a composiciones que son utilizables para remover tejidos necróticos o infectados de las lesiones de superficie corporal, en particular heridas o úlceras crónicas, y de la cavidad oral, en particular de las cavidades periodontales, cavidades periimplantarias o de las heridas.

[003] Antecedentes

- 10 [004] Se conoce que las heridas crónicas contienen microorganismos, en particular bacterias, que se replican y provocan una respuesta inflamatoria persistente. En particular, la llamada cascada inflamatoria produce vasodilatación e incrementa notablemente el flujo hemático al área de la lesión. En una lesión crónica, la presencia continua de microorganismos virulentos provoca una respuesta inflamatoria masiva y persistente, que al final contribuye a
- 15 dañar el organismo de hospedador. De hecho, se presenta una producción persistente de mediadores de inflamación y una migración constante de granulocitos neutrófilos. Estos últimos liberan enzimas citolíticas y radicales libres en la herida, que son los principales culpables del daño de tejido. Además, los macrófagos se inhiben con la incapacidad consecuente de la lesión crónica para autorregenerarse. También se puede presentar la
- 20 trombosis localizada y se liberan metabolitos con acción vasoconstrictora que pueden inducir una hipoxia de tejido, provocando una proliferación bacteriana y destrucción de tejido adicionales. Debido a la invasividad significativa de algunas especies bacterianas de infección, el componente microbiano puede contribuir a agravar las lesiones e incrementar la capa de biopelícula.
- 25 [005] El término "biopelícula" define la capa delgada de material glicoproteico que se produce por las bacterias que se replican activamente y que se adhiere al lecho de la lesión. La biopelícula que se forma en una herida infectada contribuye a retrasar la curación de ésta. De hecho, en la presencia de biopelícula se crean las condiciones tal que los microorganismos individuales interactúan recíprocamente al intercambiar nutrientes y metabolitos, tal que se
- 30 constituyan comunidades bacterianas debidamente organizadas. Por consiguiente, las biopelículas actúan como focos protegidos de infección y resistencia bacteriana dentro de la herida y son capaces de proteger a las bacterias de la acción de agentes antimicrobianos tal como antibióticos y antisépticos. Normalmente, las biopelículas constan de una pluralidad de capas de microorganismos y la comunicación entre las células microbianas es un factor crucial
- 35 con los propósitos del desarrollo y mantenimiento de la biopelícula.

[006] El término "úlceras cutáneas crónicas" define las lesiones cutáneas que no progresan a la curación después de al menos seis semanas de tratamiento apropiado. Independientemente de la etiología (de hecho, existen úlceras crónicas diabéticas, venosas, arteriopáticas, vasculares y postraumáticas), las úlceras cutáneas crónicas muestran algunos
5 mecanismos patógenos compartidos, que las hacen crónicas. De estos mecanismos patógenos, los más conocidos son: la presencia excesiva de proteínas inflamatorias (citocinas y proteasas) en el exudado; una colonización persistente del fondo de la lesión por microorganismos patógenos; el desarrollo de una biopelícula que al fondo de la lesión inaccesible a los fármacos y medicamentos. Estas características de la úlcera cutánea crónica
10 ralentizan o detienen el proceso autolítico de remoción del material no vital, la proliferación de neovasos, que es indispensable para la formación del tejido de granulación, y la proliferación de las células dérmicas y epidérmicas.

[007] Las úlceras cutáneas crónicas, tal como, por ejemplo, las úlceras cutáneas crónicas de las extremidades inferiores, son un problema mundial. De hecho, se estima que
15 1.5% de la población mundial se ve afectada por esta patología. Puesto que la edad es un factor de riesgo significativo, la prevalencia de las úlceras cutáneas crónicas mencionadas anteriormente es baja en la edad infantil y muy alta en la edad avanzada. También la clase socioeconómica a la que pertenece el paciente es un factor de riesgo, por lo que la enfermedad está más generalizada en los países en desarrollo que en los países
20 económicamente más avanzados. Puesto que también las comorbilidades crónicas presentes en la población envejecida son un factor de riesgo para el desarrollo de úlceras cutáneas crónicas y puesto que la edad promedio de la población está incrementando constantemente, se espera que la incidencia de las úlceras cutáneas crónicas incremente progresivamente en los años futuros.

[008] El tratamiento terapéutico de las úlceras cutáneas crónicas requiere un compromiso financiero enorme para los sistemas de salud. En los Estados Unidos de América se pierden aproximadamente 2 millones de días de trabajo al año debido a las úlceras crónicas. Además, los países desarrollados gastan aproximadamente de 3 a 5.5% de su presupuesto de salud total en el tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas. Las úlceras
30 cutáneas crónicas constituyen un evento grave para el paciente, puesto que estas patologías se asocian con un incremento de la morbilidad y la mortalidad y a menudo se acompañan por dolor crónico que requiere el uso de analgésicos importantes. Además, el paciente llega a ser dependiente de los cuidados de enfermería que requiere y todo esto conlleva una disminución significativa de la calidad de vida del paciente.

[009] Ya es una convicción común entre los expertos en la técnica que a fin de activar el proceso de curación de una úlcera cutánea crónica es necesario un equilibrio entre el proceso inflamatorio y el proceso regenerativo, a fin de llevar la úlcera a un estado que sea comparable a ese de una úlcera aguda. Este efecto se logra normalmente a través de un procedimiento conocido, es decir, el desbridamiento del fondo de la úlcera. Con este procedimiento se remueven quirúrgicamente los tejidos no vitales, las secreciones estratificadas del fondo de la lesión y, posiblemente, también la biopelícula formada en ésta.

[0010] Un inconveniente del desbridamiento es que a fin de que éste último sea efectivo tiene que exponer el tejido vital en todo el fondo de la úlcera, lo que crea un riesgo significativo de hemorragia para el paciente.

[0011] Otro inconveniente del desbridamiento es que este procedimiento es de tipo quirúrgico y, por consiguiente, requiere el uso de un quirófano adecuadamente equipado y la intervención de personal especializado (doctores y anestesistas). Por consiguiente, es necesario hospitalizar al paciente. Sin embargo, la hospitalización necesaria y la complejidad de la realización del desbridamiento incrementan los costos asociados con este procedimiento y hacen a este procesamiento accesible sólo para una minoría de pacientes.

[0012] Se conocen métodos de desbridamiento no quirúrgicos, tal como la administración de ungüentos basados en enzimas líticas, la terapia de presión negativa y algunos medicamentos avanzados. Los métodos de desbridamiento no quirúrgico, aunque sustancialmente no invasivos, se juzgan unánimemente como poco efectivos o necesitan largos períodos de aplicación a fin de ser efectivos. Por consiguiente, existe la gran necesidad de hacer al tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas más efectivo y menos inoportuno y, en particular, de superar los límites significativos impuestos por los métodos de desbridamiento conocidos (quirúrgico y no quirúrgico).

[0013] Además de lo que se ha resaltado anteriormente con referencia específica al problema de las úlceras cutáneas crónicas, se debe observar que los fenómenos de proliferación microbiana son responsables además de, o se implican en, patologías con relación a la cavidad oral, tal como la enfermedad periodontal y la periimplantitis.

[0014] El término "enfermedad periodontal" define un grupo de patologías inflamatorias que atacan el sistema de tejidos de soporte de diente o periodonto, que se puede distinguir en periodonto superficial (encía) y periodonto profundo (ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar). La causa más frecuente de la enfermedad periodontal es microbiana, en particular bacteriana, y los microorganismos implicados son aquellos normalmente presentes en la placa bacteriana. La infección se presenta cuando, debido a una proliferación bacteriana excesiva y/o a una reducción de los mecanismos defensivos del

organismo, se pierde el equilibrio normal que mantiene los tejidos sanos. Cuando la inflamación implica sólo al periodonto superficial, el cuadro clínico es gingivitis, cuando, por otra parte (en la ausencia de un tratamiento adecuado) la inflamación se extiende más allá de la región gingival, afectando a las zonas profundas (hueso alveolar, ligamento periodontal y cemento) del periodonto, el cuadro clínico es periodontitis. La gingivitis ataca la encía cerca del diente (encía marginal) y los síntomas (que son completamente reversibles después del tratamiento terapéutico adecuado) comprenden el enrojecimiento del margen gingival, edema y hemorragia después de la estimulación mecánica. En la periodontitis se destruye el sistema de soporte de diente y se manifiesta por la pérdida de hueso y unión, la formación de cavidades y el encogimiento de la encía. El signo habitual de la periodontitis es la formación de una cavidad periodontal asociada con la holgura dental. La destrucción de los tejidos de soporte de diente es, en la mayoría de los casos, irreversible. La periodontitis siempre se precede por la gingivitis y, por consiguiente, al prevenir la gingivitis es posible prevenir la periodontitis.

[0015] La gingivitis y la periodontitis son patologías que muestran una etiología esencialmente bacteriana pero multifactorial, en la cual interactúan tres cofactores: la susceptibilidad del hospedador, factores ambientales y factores de comportamiento. La placa bacteriana, aunque es necesaria al inicio de la enfermedad periodontal, se ve influenciada por la interacción con el hospedador y por numerosos factores locales y sistémicos, tal como por ejemplo, la diabetes, que afectan al curso clínico. En Italia, la enfermedad periodontal afecta a aproximadamente 60% de la población y los individuos de entre 35 y 44 años se ven afectados especialmente. Este porcentaje incluye tanto la forma superficial (gingivitis, que afecta a la porción de encía cerca del diente o encía marginal) como la forma profunda (periodontitis apropiada).

[0016] El tratamiento de la enfermedad periodontal tiene como objetivo detener la progresión de la enfermedad y prevenir o reducir el inicio de posibles recurrencias. En particular, la terapia de periodontitis tiene que tener en cuenta la naturaleza multifactorial de la patología y proporcionar tratamientos clínicos que sean capaces de enfrentar la complejidad del problema. El control de los agentes causales se persigue y se logra a través de la remoción mecánica (por ejemplo, por curetas o dispositivos de ultrasonido) de la placa bacteriana supragingival y subgingival, así como a través del posible uso de fármacos tópicos o sistémicos. Entre los microorganismos patógenos periodontales se cuentan las siguientes especies: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola*.

[0017] De lo que se ha resaltado anteriormente, está claro que a fin de oponerse efectivamente a la enfermedad periodontal, es necesario reducir la carga bacteriana en la cavidad oral.

[0018] El término "periimplantitis" define un proceso inflamatorio que ataca los tejidos
5 adyacentes a un implante osteointegrado (raíz artificial que actúa como un soporte para una prótesis dental fija) y conduce a una destrucción y pérdida de tejido óseo alveolar. Las causas son variables y pueden ser con relación tanto al procedimiento quirúrgico de implantación de la prótesis como a las infecciones bacterianas acompañantes. No obstante, se debe indicar que el componente etiológico bacteriano agrava los problemas con relación a la implantación
10 quirúrgica de la prótesis. A fin de salvaguardar el proceso de osteointegración, se utiliza la administración de fármacos antibióticos y antiinflamatorios, un posible tratamiento quirúrgico (llamado legrado) del área en cuestión, así como a la regeneración ósea guiada.

[0019] Todos los tratamientos tienen como objetivo eliminar las bacterias de la superficie del implante, tanto la técnica ciega (es decir, sin perforar la encía visible) como la cirugía
15 abierta (es decir, perforando y levantando la encía). Los tratamientos con técnica ciega son menos invasivos, pero no se pueden asociar con la regeneración ósea, lo cual siempre requiere levantamiento de un colgajo de encía. Además, son tratamientos que se realizan de una manera sustancialmente "ciega", que no permiten ver y comprobar si la carga microbiana en las aéreas tratadas se ha reducido al mínimo realmente.

[0020] Los tratamientos de tipo mecánico contemplan el uso de curetas, dispositivos de chorro de bicarbonato de sodio o dispositivos de chorro de polvo, máquina de molienda (para remover todas las espirales y rugosidades de superficie del implante). Los tratamientos no mecánicos contemplan el uso de soluciones antisépticas y antibióticas, tanto en forma de enjuagues bucales como de composiciones que liberan lentamente los principios activos. El
25 láser se puede utilizar para esterilizar físicamente las superficies.

[0021] Un inconveniente de todos los tratamientos que se limitan así mismos a eliminar las bacterias por desinfección de manera química o esterilización de manera física es que las bacterias colonizarán nuevamente las zonas desinfectadas o esterilizadas. Esto es debido a que las bacterias no sólo están en los implantes, sino que son sustancialmente ubicuas en la
30 cavidad oral.

[0022] También hay se debe observar que, tanto en las periimplantitis como en la enfermedad periodontal de grado medio a grave, a menudo es necesario realizar una terapia quirúrgica (desbridamiento bajo anestesia local) para remover el tejido infectado adyacente al implante o al diente. Sin embargo, el procedimiento quirúrgico solo no es capaz de remover

completamente la biopelícula que se forma en la lesión, por lo que es necesario asociar la administración de antibióticos y desinfectantes con el desbridamiento.

[0023] En el contexto de las patologías de la cavidad oral también se tienen que mencionar las aftas, debido a la frecuencia particular de éstas.

- 5 [0024] El término "afta" define una úlcera dolorosa provocada por una rotura de la mucosa dentro de la cavidad oral. Estas úlceras se forman periódicamente y se pueden curar completamente entre un episodio y el siguiente. En la mayoría de los casos, las aftas individuales tienen una duración que varía entre 8 y 10 días. La mayoría de las aftas aparecen en las superficies de los epitelios no queratinizados de la boca y, de manera más específica, en todas partes excepto por la encía adherente, el paladar duro y la parte posterior de la lengua. Los síntomas de las aftas varían desde un malestar leve hasta la dificultad para comer y beber. La condición es muy común y afecta a aproximadamente 20% de la población. La formación de aftas a menudo tiene inicio infantil o adolescente y la condición usualmente dura varios años antes de desaparecer gradualmente. Actualmente no se ha identificado ningún tratamiento definitivo para la afta y el tratamiento se enfoca en la gestión del dolor, en la reducción de los tiempos de curación y en la reducción de la frecuencia de las recurrencias.

- 15 [0025] De lo que se ha descrito anteriormente, es claro que el tratamiento óptimo de las patologías de piel (úlceras cutáneas crónicas) y las patologías de la cavidad oral (enfermedad periodontal, periimplantitis, aftas) requiere una reducción drástica de la contaminación bacteriana, lo que a su vez requiere una remoción efectiva de la biopelícula y de los tejidos necróticos o infectados. Sin embargo, el método quirúrgico más utilizado para remover los tejidos necróticos o infectados, es decir, el desbridamiento, tiene numerosos inconvenientes (riesgo de hemorragia para el paciente, necesidad de hospitalización, complejidad y altos costos de ejecución).

- 25 [0026] Por consiguiente, se siente una fuerte necesidad de nuevas composiciones que permitan que se remuevan efectivamente la biopelícula y los tejidos necróticos o infectados que están presentes en las úlceras cutáneas crónicas, en las cavidades periodontales o de peri-implante y en las heridas de la mucosa en general (por ejemplo, las aftas de la cavidad oral).

- 30 [0027] Objetos de la invención

[0028] Un objeto de la invención es mejorar los procedimientos conocidos para remover la biopelícula así como los tejidos necróticos o infectados presentes en las lesiones cutáneas, en particular en las úlceras cutáneas crónicas, y en las lesiones de mucosa, en particular en las lesiones de mucosa de la cavidad oral.

[0029] Otro objeto es proporcionar composiciones que son utilizables para remover la biopelícula y los tejidos necróticos o infectados presentes en las úlceras cutáneas crónicas, en las cavidades periodontales o de peri-implante y en las heridas de mucosa de la cavidad oral, tal como, por ejemplo, las aftas.

- 5 [0030] Otro objeto es proporcionar composiciones que se puedan aplicar de manera simple a las úlceras cutáneas crónicas, a las cavidades periodontales o de peri-implante y heridas de la mucosa de la cavidad oral y que permitan que se remuevan rápidamente la biopelícula y los tejidos necróticos o infectados.

[0031] **Breve Descripción de la Invención**

- 10 [0032] De acuerdo con la invención, se proporciona una composición como se define en la reivindicación 1, que es utilizable para remover una biopelícula y tejidos necróticos o infectados de lesiones cutáneas y lesiones de la cavidad oral.

- [0033] La composición de acuerdo con la invención permite que se logren los objetos anteriormente mencionados. De hecho, los inventores han descubierto y verificado de manera experimental que una composición química que contiene una sustancia fuertemente hidrófila es capaz de realizar una acción fuertemente deshidratante en el fondo de una úlcera cutánea crónica, en una cavidad periodontal o de peri-implante o en una lesión genérica de mucosa de la cavidad oral, tal como, por ejemplo, una afta. La acción deshidratante mencionada anteriormente produce una pluralidad de efectos, es decir, la desnaturalización de las proteínas inflamatorias, el secado y el desprendimiento de los tejidos biológicos necróticos y, sobre todo, la eliminación de microorganismos, en particular bacterias y hongos.
- 15 20

- [0034] La composición de acuerdo con la invención comprende ácido metanosulfónico como un principio activo, en combinación con coformulantes adecuados (sustancias químicamente inertes) que son capaces de ajustar, en particular atenuar, la acidez de la composición. La composición de acuerdo con la invención es capaz de remover la biopelícula y tejidos necróticos de las zonas infectadas de la piel o mucosa de la cavidad oral en unas pocas decenas de segundos desde la aplicación. La composición se puede aplicar directamente sobre la zona que va a tratar (úlceras cutáneas crónicas, cavidad periodontal o de peri-implante, aftas) con cualquier medio que sea adecuado para permitir la distribución de ésta. Después de que transcurrido un tiempo de contacto de unas decenas de segundos, la composición se puede remover fácilmente de la piel o de la mucosa a través del uso de una gasa simple o al lavar la superficie de piel o mucosa tratada con solución fisiológica o con un flujo de agua estéril (removible por succión en el caso del tratamiento realizado dentro de la cavidad oral).
- 25 30

[0035] Por consiguiente, al aplicar la composición de acuerdo con la invención en una lesión cutánea o en una lesión de la mucosa de la cavidad oral es posible obtener los mismos efectos que se pueden obtener a través de desbridamiento quirúrgico, sin embargo, sin los inconvenientes bien conocidos con relación al último procedimiento. Esta posibilidad terapéutica nueva y efectiva es utilizable, con beneficio significativo para el paciente, en casos de gravedad leve, media y alta.

[0036] **Breve Descripción de la Invención**

[0037] La invención se puede entender y poner en práctica mejor con referencia a las figuras anexas que ilustran una modalidad de ésta a manera de ejemplo no limitante en la cual:

[0038] La figura 1 es una fotografía de una placa Petri que muestra un halo de inhibición de crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de una modalidad de la composición de acuerdo con la invención;

[0039] La figura 2 es una fotografía de una placa Petri que muestra un halo de inhibición de crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de otra modalidad de la composición de acuerdo con la invención;

[0040] La figura 3 es una fotografía de una placa Petri que muestra un halo de inhibición de crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de una modalidad adicional de la composición de acuerdo con la invención;

[0041] La figura 4 es una fotografía de una placa Petri que muestra un halo de inhibición de crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de otra modalidad adicional de la composición de acuerdo con la invención;

[0042] La figura 5 es una fotografía de una placa Petri que muestra un halo de inhibición de crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de otra modalidad adicional de la composición de acuerdo con la invención;

[0043] La figura 6 es una fotografía de una placa Petri que muestra un halo de inhibición de crecimiento microbiano alrededor de la zona de depósito de una muestra de una modalidad aún adicional de la composición de acuerdo con la invención.

[0044] **Descripción Detallada de la Invención**

[0045] La composición de acuerdo con la invención, que comprende ácido metanosulfónico, se puede formular como una solución, gel o crema y se puede aplicar fácilmente en las úlceras cutáneas crónicas o en las lesiones de la mucosa de la cavidad oral, tal como, por ejemplo, las cavidades periodontales, periimplantitis o aftas. Una propiedad sorprendentemente inesperada de la composición de acuerdo con la invención es que la última es capaz de actuar sobre la biopelícula y tejidos necróticos o infectados, lo que provoca

una rápida desecación de éstos y que permite la remoción de éstos (a través del lavado o gasa estéril) sólo unos pocos segundos después de la aplicación y evitando de esta manera procedimientos quirúrgicos complicados, dolorosos y costosos (desbridamiento).

[0046] La acción de la composición es debido a la liberación de iones de hidrógeno (H^+)

5 o protones que, que posee una gran entalpía de hidratación (-1130 KJ/mol), provocan la deshidratación de las especies microbianas que componen la biopelícula o proliferan en los tejidos infectados. Este mecanismo de acción se logra independientemente de la especie microbiana presente y hace activa a la composición de acuerdo con la invención contra cualquier especie microbiana, ya sea bacteriana, micótica o viral.

10 [0047] Los inventores han llevado a cabo investigaciones para identificar la fuente de protones más adecuada, es decir, una fuente que sea tal que permita una liberación efectiva de los protones en contacto con la piel o la mucosa de la cavidad oral, con la desnaturalización resultante de las proteínas microbianas presentes en la misma, sin embargo, sin provocar daños al tejido sano que circunda las lesiones. Esto requiere la preparación de formulaciones

15 apropiadas donde se optimiza la liberación de los protones, por ejemplo, al variar el grado de viscosidad de las formulaciones con base en el tipo de lesión para la cual se propone el uso de la composición de acuerdo con la invención.

[0048] Las fuentes de protones potencialmente utilizables constan esencialmente de ácidos fuertes (HA), que se tienen que utilizar en forma concentrada, es decir, en la presencia

20 de la menor cantidad posible de agua. Esto se requiere debido a que la disociación del ácido fuerte en protones H^+ y aniones A^- se tiene que presentar en contacto con la especie microbiana, sustrayendo moléculas de agua de esta última, cuyas moléculas formarán la esfera de hidratación de los protones H^+ con liberación de energía térmica (- 1130 KJ/mol). La dosificación de los protones H^+ liberados por la especie de ácido en forma concentrada es

25 problemática, puesto que no es posible diluirla con agua, que sin embargo representa el mejor solvente para solubilizar el ácido metanosulfónico.

[0049] Como se conoce, la constante de disociación de ácido (K_a) con relación a la reacción $HA \rightarrow H^+ + A^-$ se define por la siguiente relación:

$$K_a = [H^+][A^-] / [HA]$$

30 en la cual se indica entre corchetes las concentraciones en moles/litro de las diferentes especies. El logaritmo decimal negativo de la constante de disociación de ácido se define como pK_a ($pK_a = -\log K_a$).

[0050] En la siguiente tabla 1, se muestran los valores de pK_a (a una temperatura de 25°C) de los ácidos fuertes principales, que se disocian completamente, o casi completamente, en

35 un entorno acuoso. De la tabla 1 se puede inferir que el ácido trifluorometanosulfónico es el

ácido más fuerte (es decir, el ácido que tiene el valor de pK_a más alto), considerando que el ácido trifluoroacético es el más débil:

[0051] Tabla 1

Ácido	Fórmula química	pK_a
Trifluorometanosulfónico	CF_3SO_3H	-13
Yodhídrico	HI	-10
Perclórico	$HClO_4$	-10
Bromhídrico	HBr	-9
Clorhídrico	HCl	-8
Sulfúrico	H_2SO_4	-3
Nítrico	HNO_3	-1.4
Metanosulfónico	CH_3SO_3H	-1.2
Trifluoroacético	CF_3COOH	-0.25

- 5 [0052] Considerando la volatilidad de los ácidos yodhídrico, bromhídrico, clorhídrico y trifluoroacético, así como la acción oxidante de los ácidos perclórico y nítrico, que pueden provocar efectos indeseados en la piel y en la mucosa de la cavidad bucal, los Inventores enfocaron la atención en el ácido sulfúrico y en el metanosulfónico y consideraron que es preferible el uso de este último. De hecho, el ácido metanosulfónico (MSA) tiene una constante
- 10 de disociación que es aproximadamente sesenta veces menor que esa del ácido sulfúrico, lo que hace al ácido metanosulfónico sustancialmente más adecuado para el uso en la piel y en la cavidad oral. El ácido metanosulfónico es un ácido fuerte estable y un compuesto intermedio clave en el ciclo biogeoquímico del azufre. El ácido metanosulfónico se forma en grandes cantidades en la atmósfera por la oxidación química del sulfuro de dimetilo atmosférico (DMS)
- 15 (la mayor parte del cual es de origen organogénico) y se deposita en la tierra a través de la lluvia, la nieve y la deposición seca. Por consiguiente, este ácido usualmente se define como un "ácido verde" (M.D. Gernon, M. Wu, T. Buszta, P. Janney, Green Chem. 1 (1999) 127–140; S.C. Baker, D.P. Kelly, J.C. Murrell, Nature 350 (1991) 627–628.). El ácido metanosulfónico tiene una baja tendencia a oxidar compuestos orgánicos y una alta estabilidad térmica, lo que
- 20 la hace utilizable en forma líquida en un amplio intervalo de temperaturas. El ácido metanosulfónico es inodoro, debido que la tensión de vapor muy baja, y no produce sustancias volátiles peligrosas, lo que permite un manejo seguro de éste. Además, el ácido

metanosulfónico se proporciona con una mayor capacidad de penetración contra la biopelícula.

[0053] Los inventores contemplaron además el uso del ácido metanosulfónico en combinación con pequeñas cantidades de aceptores de protones adecuados (o aceptores protónicos), que permiten que se ajuste, y que se reduzca más exactamente la acidez de la composición de acuerdo con la invención. La concentración protónica se tiene que reducir debido a que los protones, si se liberan en una cantidad excesiva, pueden provocar la deshidratación de las células epiteliales con el edema, eritema, descamación y necrosis de tejido consecuentes con formación de úlceras. Al reducir la concentración de los protones liberados por el ácido metanosulfónico, este último se puede utilizar efectivamente en el tratamiento de lesiones (úlceras cutáneas crónicas, enfermedad periodontal, periimplantitis y aftas) en las que está presente la biopelícula para producir un efecto deshidratante deseado contra las especies microbianas contaminantes, sin embargo, sin dañar los tejidos sanos circundantes.

[0054] En una modalidad de la composición de acuerdo con la invención, definida a continuación como "primera formulación", el aceptor de protones comprende una sal de ácido débil que es soluble en el ácido metanosulfónico concentrado. El anión del ácido débil, al captar parte de los protones liberados por el ácido metanosulfónico, evita los fenómenos irritativos, que permite al mismo tiempo que se mantenga el efecto de deshidratación. Esto permite que se desactive específicamente cualquier especie microbiana que es responsable de infecciones cutáneas, gingivales o periodontales o aftas.

[0055] En la siguiente tabla 2, se muestran las constantes de disociación de una pluralidad de ácidos débiles, los aniones de los cuales (contenidos en las sales correspondientes que son solubles en ácido metanosulfónico) se pueden utilizar adecuadamente:

[0056] Tabla 2

Ácido	Fórmula	K_{a1}	K_{a2}	K_{a3}
Acético	CH_3COOH	1.74×10^{-5}		
Ion de amonio	NH_4^+	5.70×10^{-10}		
Ion de anilinio	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_3^+$	2.50×10^{-5}		
Bórico	H_3BO_3	5.81×10^{-10}		
Carbónico	H_2CO_3	4.44×10^{-7}	4.69×10^{-11}	
Cítrico	$\text{HOOC}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$	7.45×10^{-4}	1.73×10^{-5}	4.02×10^{-7}
Etilendiaminotetraacético	$[(\text{HOOC})_2\text{CH}_2\text{NCH}_2]_2$	10^{-2}	2×10^{-3}	7×10^{-7} ;

				$K_{a4}, 5 \times 10^{-11}$
Fosfórico	H_3PO_4	7.11×10^{-3}	6.32×10^{-8}	4.5×10^{-13}
Fosforoso	H_3PO_3	3×10^{-2}	1.62×10^{-7}	
Fórmico	$HCOOH$	1.80×10^{-4}		
Glicólico	$HOCH_2COOH$	1.47×10^{-4}		
Glucónico	$HOOC(CH_2OH)_4CH_2OH$	7.4×10^{-3}		
Ion de hidrazinio	$H_2NNH_3^+$	1.05×10^{-8}		
Hidrazoico	HN_3	2.2×10^{-5}		
Hipocloroso	$HClO$	3.0×10^{-8}		
Láctico	$CH_3CHOHCOOH$	1.39×10^{-4}		
Málico	$HOOCCHOHCH_2COOH$	3.48×10^{-4}	8.00×10^{-6}	
Mandélico	$C_6H_5CHOHCOOH$	4.0×10^{-4}		
Ion de metilamonio	$CH_3NH_3^+$	2.3×10^{-11}		
Succínico	$HOOCCH_2CH_2COOH$	6.21×10^{-5}	2.31×10^{-6}	
Tartárico	$HOOC(CHOH)_2COOH$	9.20×10^{-4}	4.31×10^{-5}	

[0057] Puesto que los bajos valores de K_a , los aniones de los ácidos débiles listados en la tabla 1 (incorporados apropiadamente en sales adecuadas) pueden secuestrar parte de los protones del ácido metanosulfónico.

- 5 [0058] En otra modalidad de la composición de acuerdo con la invención, definida a continuación como "segunda formulación", el aceptor de protones comprende además partículas de dióxido de silicio, que se pueden pretratar con una solución de hidróxido de amonio (NH_4OH) y se someten posteriormente a anhidricación a través del tratamiento térmico a $100^\circ C$ para incrementar la eficacia neutralizadora de ésta. La segunda formulación
- 10 se puede considerar que es sustancialmente complementaria de la primera formulación.

[0059] En una modalidad adicional de la composición de acuerdo con la invención, definida a continuación como "tercera formulación", el aceptor de protones comprende tetraetoxisilano, que actúa como un agente reticulador y como agente de secuestro contra los protones del ácido metanosulfónico. La tercera formulación puede ser sustancialmente

15 complementaria a la primera formulación y a la segunda formulación.

[0060] En otra modalidad adicional de la composición de acuerdo con la invención, definida a continuación como "cuarta formulación", el aceptor de protones comprende dimetilsulfóxido (DMSO) anhidro, que se adiciona a una solución concentrada de ácido metanosulfónico. El DMSO permite que se reduzca la acidez de la composición de acuerdo

20 con la invención por protonación del átomo de oxígeno de ésta. La cuarta formulación puede

ser sustancialmente complementaria a la primera formulación, a la segunda formulación y a la tercera formulación.

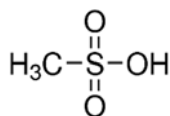
[0061] En una otra modalidad adicional de la composición de acuerdo con la invención, definida a continuación como "quinta formulación", el aceptor de protones comprende polietilenglicol. Esto permite que se reduzca la acidez de la composición de acuerdo con la invención a través de la protonación del oxígeno presente en la cadena de los polímeros, así como que se incremente la viscosidad de la composición de acuerdo con la invención. La quinta formulación puede ser sustancialmente complementaria a la primera formulación, a la segunda formulación, a la tercera formulación y a la cuarta formulación.

[0062] En una modalidad aún adicional de la composición de acuerdo con la invención, definida a continuación como "sexta formulación", el aceptor de protones comprende especies moleculares que contienen grupos amina, o más en general átomos de nitrógeno, que pueden unir protones.

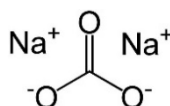
[0063] Las diversas modalidades de la composición descritas anteriormente permiten que se establezca un equilibrio entre el ácido metanosulfónico (indicado por HA) y aceptores de protones (indicados en general por B). Este equilibrio se describe por la reacción $HA + B \leftrightarrow A^- + HB$ y tiene como resultado una reducción de la concentración de ácido metanosulfónico sin introducción masiva de agua de dilución, manteniendo el efecto antimicrobiano de la composición de acuerdo con la invención y la eficacia de ésta última en la remoción de biopelícula y los tejidos de manera rápida e sin dolor.

[0064] A continuación se listan los componentes químicos más adecuados para preparar las distintas modalidades de la composición de acuerdo con la invención. De éstos, el ácido metanosulfónico es el principio activo, en tanto que todos los otros componentes listados son aceptores de protones adecuados:

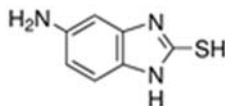
[0065] Ácido metanosulfónico 99.0%; CAS N.75-75-2



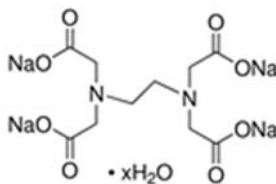
[0066] Carbonato de sodio anhidro o Na_2CO_3 ; CAS N. 497-19-8



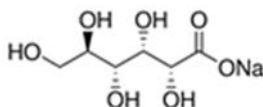
[0067] 5-amino-2-mercaptobencimidazol; CAS N. 2818-66-8



[0068] Sal tetrasódica de ácido etilendiaminetetraacético o EDTANa₄; CAS N. 13235-34-4

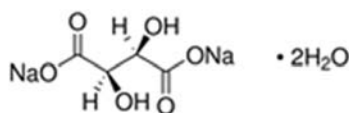


[0069] Gluconato de sodio; CAS N. 527-07-1

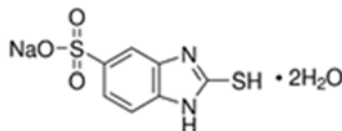


5

[0070] Tartrato de sodio dihidratado; CAS N. 6106-24-7

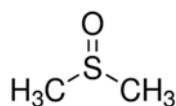


[0071] Sulfonato de sodio de 2-mercapto-5-bencimidazol; CAS N. 207511-11-3

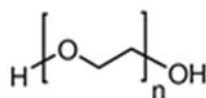


10

[0072] Dimetilsulfóxido o DMSO o (CH₃)₂SO, CAS N. 67-68-5



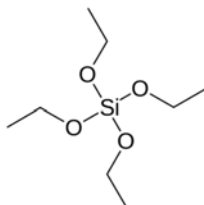
[0073] Polietilenglicol 400 o PEG 400 (peso molecular promedio: 400 Da), CAS. 25322-68-3; polietilenglicol 600 o PEG 600 (peso molecular promedio: 600 Da), CAS 9004-74-4



15

[0074] Dióxido de silicio o SiO₂; CAS 112945-52-5

[0075] Ortosilicato de tetraetilo o tetraetoxisilano o TEOS o Si(OC₂H₅)₄; CAS N. 78-10-4



[0076] En las siguientes tablas 3 - 8, se describen en mayor detalle, a manera de ejemplo no limitante, posibles composiciones cualitativas y cuantitativas de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta formulaciones de la composición de acuerdo con la invención.

20

La expresión "posibles composiciones cualitativas y cuantitativas" se debe entender en el sentido de que un experto en la técnica puede modificar de manera fácil y convenientemente cada una de las formulaciones de la composición de acuerdo con la invención (por ejemplo, a través de la adición de excipientes farmacológicamente aceptables) con base en la forma física de administración (solución, crema o gel), siempre que la composición contenga siempre

5

[0077] Las tablas 3 - 8 describen la composición cualitativa y cuantitativa de seis modalidades líquidas (solución) o de gel de la composición de acuerdo con la invención:

[0078] Tabla 3

Primera formulación	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido metanosulfónico	70-90%
Carbonato de sodio	0.5-2%
5-amino-2-mercaptobencimidazol	1-2%
EDTANa4	1-6%
Gluconato de sodio	1-6%
Tartrato de sodio dihidratado	2-6%
Sulfonato de sodio de 2-mercapto-5-bencimidazol	1-4%

10

[0079] Tabla 4

Segunda formulación	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido metanosulfónico	70-90%
5-amino-2-mercaptobencimidazol	1-2%
EDTANa4	1-6%
Gluconato de sodio	1-6%
Tartrato de sodio dihidratado	2-6%
Sulfonato de sodio de 2-mercapto-5-bencimidazol	1-4%
SiO ₂	0.1-7%

[0080] Tabla 5

Tercera formulación	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido metanosulfónico	70-90%
5-amino-2-mercaptobencimidazol	1-2%
EDTANa4	1-6%
Gluconato de sodio	1-6%
Tartrato de sodio dihidratado	2-6%
Sulfonato de sodio de 2-mercapto-5-bencimidazol	1-4%
SiO ₂	0.1-7%
TEOS	0.1-2%

[0081] Tabla 6

Cuarta formulación	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido metanosulfónico	70-90%
Sulfóxido de dimetilo	10-30%
SiO ₂	0.1-7%
TEOS	0.1-2%

[0082] Tabla 7

Quinta formulación	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido metanosulfónico	70-90%
Gluconato de sodio	1-6%
Tartrato de sodio dihidratado	2-6%
SiO ₂	0.1-7%
TEOS	0.1-2%
PEG 400 o PEG 600	1-10%

[0083] Tabla 8

Sexta formulación	
Componente	Porcentaje en peso
Ácido metanosulfónico	70-90%
5-amino-2-mercaptobencimidazol	1-8%
EDTANa4	1-8%
Sulfonato de sodio de 2-mercapto-5-bencimidazol	1-8%

[0084] El procedimiento para preparar de las seis formulaciones a las que se hace referencia en las tablas 3 - 8 anteriores no se describe en detalle a continuación, puesto que los componentes químicos de las distintas formulaciones se pueden adicionar al ácido metanosulfónico de acuerdo con un orden variable y, sin embargo, sin alterar las propiedades de la solución final. De hecho, los diferentes componentes químicos se solubilizan sin reacciones que intervengan que sean capaces de interferir con el fenómeno de la protonación de los aceptores de protones.

5 [0085] A manera de ejemplo no limitante de la invención, se describen a continuación dos pruebas de actividad antimicrobiana in vitro e in vivo de la composición de acuerdo con la invención (ejemplo 1; ejemplo 2) y dos procedimientos para tratar lesiones (lesiones cutáneas y lesiones de la mucosa de la cavidad oral) que son con base en el uso de la composición de acuerdo con la invención (ejemplo 3; ejemplo 4).

15 [0086] Ejemplo 1 - Prueba de actividad antimicrobiana in vitro

[0087] La actividad antimicrobiana de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta formulaciones de la composición de acuerdo con la invención se probó contra las siguientes cepas de microorganismos (compradas de Diagnostic International Distribution S.p.A.): *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli*

20 ATCC 10536, *Enterococcus hirae* ATCC 10541, *Candida albicans* ATCC 10231. Se prepararon mezclas de las diferentes cepas de microorganismos, que tienen concentraciones expresadas en unidades formadoras de colonias (UFC) comprendidas entre 1.5×10^{12} - 5.5×10^{12} para cada especie. Se inocularon muestras de 100 μ l de la mezcla en placas Petri que contenían medio de cultivo sólido de TSA (Agar triptona de soja). La inoculación se llevó a

25 cabo de acuerdo con un método analítico conocido y estandarizado, es decir, al depositar la muestra líquida en la superficie del agar por una micropipeta y al distribuir la muestra líquida en la superficie del agar al utilizar cuentas de vidrio estériles. Posteriormente, se depositaron alícuotas de 50 μ l de las seis formulaciones de la composición de acuerdo con la invención

en una zona central del agar de cada placa Petri. Entonces, las placas se incubaron a 37°C durante 24 h.

[0088] Las figuras 1 a 6 muestran seis placas Petri marcadas 1 a 6, en cada una de las cuales se depositó una alícuota de 50 µl respectivamente de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta y sexta formulaciones de la composición de acuerdo con la invención.

[0089] Después de la incubación, se examinaron las placas a fin de evaluar la proliferación microbiana (formación de colonias) y el ancho del halo de inhibición (es decir, el ancho de la porción de medio en la que se había inhibido la proliferación microbiana) que circundaba la zona de agar en la que se habían depositado las muestras de las seis formulaciones. Como se muestra en las figuras 1 - 6, en todas las placas Petri se observaron zonas claras de inhibición de crecimiento microbiano, que circunda las zonas de depósito de las preparaciones de acuerdo con la invención. El resultado analítico obtenido indica que las seis formulaciones diferentes de la composición de acuerdo con la invención son capaces de inhibir el crecimiento de 10¹¹ UFC de bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas y de la especie micótica *Candida albicans*.

[0090] Ejemplo 2 - Prueba de actividad antimicrobiana *in vivo*

[0091] Se probó la actividad antimicrobiana *in vivo* de la composición de acuerdo con la invención, cuya composición se preparó en la forma de un gel de acuerdo con la cuarta formulación, en la que el ácido metanosulfónico se soporta en el silicio. Se seleccionaron al azar seis voluntarios, es decir, (seis) pacientes diagnosticados con enfermedad periodontal crónica (periodontitis). Los pacientes seleccionados eran de una edad comprendida entre 35 y 55 años y no habían recibido anteriormente ninguna terapia periodontal quirúrgica o no quirúrgica. Ninguna de las pacientes mencionadas anteriormente estaba embarazada, había tomado antibióticos, había utilizado enjuague bucal antibacteriano en los seis meses anteriores, tenía dientes con implicación de bifurcación, ni tenía un historial de abuso de alcohol o fármaco. Antes de cualquier tratamiento, en el tiempo inicial (día) T1, cada uno de los seis pacientes se sometió a un muestreo microbiológico subgingival a través del uso de cuatro puntas de papel estériles (del tipo utilizado para secar los canales endodónticos), que se insertaron en las cavidades periodontales en cuatro cuadrantes (cuadrante maxilar derecho, cuadrante maxilar izquierdo, cuadrante mandibular derecho, cuadrante mandibular izquierdo) y se dejaron en los mismos durante 20 segundos. El sitio de inserción de cada punta de papel se aisló al utilizar torundas de algodón cilíndricas. El gel que contiene la composición de acuerdo con la invención se aplicó con un cepillo pequeño en cada cavidad periodontal y se dejó en el mismo durante un período de 15 segundos. Después que ha transcurrido este

tiempo, se removió el gel por lavado de manera abundante con solución fisiológica durante 30 segundos y por succión de manera simultánea del líquido.

[0092] Después de que se ha completado el procedimiento mencionado anteriormente y se somete a un secado con un chorro de aire, se realizó un segundo muestreo microbiológico subgingival (por el uso de puntas de papel estériles), en el tiempo T2, en las mismas cavidades periodontales examinadas en el tiempo inicial T1. El segundo muestreo microbiológico subgingival se realizó a través del mismo procedimiento utilizado en el tiempo inicial T1. Las puntas de papel utilizadas para cada paciente en el tiempo T1 y en el tiempo T2 se transfirieron en tubos de ensayo estériles y se enviaron a un laboratorio microbiológico, para la extracción posterior del ADN y el análisis de PCR (reacción en cadena de polimerasa). El conteo bacteriano a través de PCR se dirigió principalmente a *Tannerella forsythia* (TF), *Treponema denticola* (TD), *Fusobacterium nucleatum* (FN) y *Campylobacter rectus* (CR), que son las especies bacterianas que se implican más en la periodontitis. También se determinó la carga bacteriana total (TBL) a través de PCR.

[0093] En el análisis de PCR, los cebadores y las sondas de oligonucleótidos fueron con base en las secuencias de genes del ARNr de 16S de la base de datos de microbioma oral humano (RefSeq de ARNr de 16S HMD Versión 10.1), que cuenta 845 artículos. Los ensayos de cuantificación absoluta se realizaron a través de PCR al utilizar el sistema de detección de secuencias 7500 (Applied Biosystems). El perfil de amplificación se inició con un periodo de incubación de 10 min a 95°C para activar la polimerasa, seguido por una amplificación en dos pasos de 15 segundos a 95°C y 60 segundos a 57°C durante 40 ciclos. Todos estos pasos se llevaron a cabo al incluir controles sin sondas de amplificación para excluir la contaminación de los reactivos. Se utilizaron plásmidos que contenían secuencias de ADN específicas (compradas en Eurofins MWG Operon, Ebersberg, Alemania) para la evaluación cuantitativa. Estos controles positivos se utilizaron para graficar curvas estándar (al mostrar en ejes cartesianos los valores de ciclo umbral contra el logaritmo del número de copias), que se utilizaron para comprobar la eficacia de amplificación y para la cuantificación de las dianas en cada muestra (J Biol Regul Homeost Agents, 2017, 31(1): 257-262; J Biol. Regul. Homeost. Agents, 2016, 30 (2 comp. 1): 87-97; J Biol Regul Homeost Agents, 2015, 29(3 comp. 1): 101-10.).

[0094] Las cantidades absolutas de diferentes especies bacterianas en cavidades periodontales de pacientes afectados por periodontitis, detectadas a través del conteo bacteriano en el tiempo inicial T1 y en el tiempo T2, se muestran en la siguiente tabla 9:

[0095] Tabla 9

TF 1	TF 2	TD 1	TD 2	FN 1	FN 2	CR 1	CR 2	TBL 1	TBL 2
357	0	1205	0	126485	1970	1678	0	645280	54501
181	0	327	0	22031	1561	1049	92	162489	63541
9177	0	10059	0	739463	823	51446	0	4430648	52805
400	185	537	202	82289	24180	3211	844	315053	110991
69	0	210	63	137127	28550	11395	3575	979525	302285
0	0	0	0	16985	4887	2104	119	186067	62545

(1: muestreo inicial; 2: muestreo después del tratamiento; TF: *Tannerella forsythia*; TD: *Treponema denticola*; FN: *Fusobacterium nucleatum*; CR: *Campylobacter rectus*; TBL: carga bacteriana total).

[0096] Los resultados del análisis microbiológico se trataron estadísticamente, en particular al realizar una prueba no paramétrica de Wilcoxon de muestras relacionadas por el software SPSS. La prueba de Wilcoxon demostró una reducción estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) de la cantidad de cada especie bacteriana después del tratamiento local con el gel que contiene la composición de acuerdo con la invención. Los resultados de la prueba de Wilcoxon se muestran en la siguiente tabla 10:

10 [0097] Tabla 10

Hipótesis nula	Sig	Decisión
La mediana de las diferencias entre TF1 y TF2 es igual a 0	0.018	Rechaza la hipótesis nula
La mediana de las diferencias entre TD1 y TD2 es igual a 0	0.018	Rechaza la hipótesis nula
La mediana de las diferencias entre FN1 y FN2 es igual a 0	0.012	Rechaza la hipótesis nula
La mediana de las diferencias entre CR1 y CR2 es igual a 0	0.012	Rechaza la hipótesis nula
La mediana de las diferencias entre TBL1 y TBL2 es igual a 0	0.012	Rechaza la hipótesis nula

[0098] Se debe observar además que no se observaron efectos secundarios ni reacciones adversas (inmediatas o después de un lapso de tiempo) después de la aplicación local del gel que contiene la composición de acuerdo con la invención. De hecho, los pacientes no informaron ninguna sensación de dolor, ardor, hormigueo y/o entumecimiento durante todo el periodo de tratamiento.

15

[0099] Ejemplo 3 - Tratamiento de pacientes afectados por úlceras cutáneas crónicas

[00100] La composición de acuerdo con la invención se probó en más de 20 pacientes que eran voluntarios, al aplicar un protocolo de tratamiento que comprende los siguientes pasos:

- Remover con una gasa estéril los materiales necróticos fácilmente removibles que están presentes en el fondo de la úlcera;

5

- Secar completamente el fondo de la úlcera;

- Sólo en el caso de pacientes en particular sensibles, para los que se espera una respuesta dolorosa, pretratar el fondo de la úlcera durante un tiempo de aproximadamente 5 minutos con un paquete de ungüento que contenga lidocaína al 5%;

- Remover el paquete, lavar la úlcera para remover el ungüento de lidocaína y

10

secar;

- Aplicar la composición de acuerdo con la invención en el fondo de la úlcera y en la piel circundante durante aproximadamente 1 cm más allá del borde de la úlcera, al utilizar el dedo de una mano cubierta por el guante estéril de uso individual;

- Dejar que la composición de acuerdo con la invención actúe durante

15

aproximadamente 20 - 30 segundos;

- Lavar de manera abundante con solución fisiológica estéril;

- Secar con gasa estéril;

- Frotar el fondo de la úlcera con una gasa estéril para remover el material desecado;

20

- Dejar en el fondo de la úlcera el posible material desecado que no se desprendió así mismo a través del efecto del frotamiento con la gasa;

- Cubrir la úlcera con una gasa grasienta estéril o con otro tipo de medicamento adecuado (de acuerdo con la elección del operador);

- Vendar la zona de acuerdo con el procedimiento conocido;

25

- Realizar revisiones posteriores a intervalos de 7 días, o a intervalos más cortos si se considera necesario.

[00101] Durante cada revisión, el protocolo mencionado anteriormente contempla el procedimiento de la siguiente manera:

- Remover vendas y medicamento;

30

- Remover progresivamente, al utilizar alicates y tijeras normales e iniciar desde los bordes de la lesión, el material desecado que queda en el fondo de la úlcera;

- Cubrir la úlcera con una gasa grasienta estéril o con otro tipo de medicamento adecuado (de acuerdo con la elección del operador);

- Vendar la zona de acuerdo con el procedimiento conocido.

Cuando el fondo de la úlcera se cubre por tejido de granulación, una vez completa la granulación y de acuerdo con la elección del operador, es posible injertar piel y/o sustituto de piel en la lesión para completar el proceso de curación.

[00102] El protocolo de tratamiento descrito anteriormente dio por resultado que es efectivo en la desecación del fondo de las úlceras en todos los pacientes tratados. No surgieron complicaciones y/o efectos secundarios al nivel sistémico, local o en la piel perilesional. En todos los pacientes tratados el material desecado residual desapareció progresivamente al final del procedimiento sin la necesidad de una intervención adicional y dejó un tejido de granulación en el fondo de la lesión.

5 [00103] Por consiguiente, la aplicación de la composición de acuerdo con la invención (que contiene ácido metanosulfónico junto con aceptores de protones) produjo en todos los casos una restauración completa de los tejidos en la lesión, promoviendo la curación de éstos. El protocolo de tratamiento descrito anteriormente se puede aplicar a todos los pacientes, evitando de esta manera procedimientos quirúrgicos complicados, costosos y potencialmente riesgosos. Además, el tratamiento con la composición de acuerdo con la invención puede reducir la necesidad de utilizar terapias antibióticas, que son sustancialmente costosas y se asocian con el fenómeno cada vez más creciente de la resistencia a antibióticos.

[00104] Ejemplo 4 - Tratamiento de pacientes afectados por lesiones de la mucosa de la cavidad oral

20 [00105] A continuación se describe un protocolo de tratamiento no quirúrgico y un protocolo de tratamiento quirúrgico.

[00106] El protocolo de tratamiento no quirúrgico comprende los siguientes pasos:

- Aislar la parte afectada con torundas de algodón cilíndricas;
- Secar con un chorro de aire durante un tiempo de 10 segundos;
- 25** - A través del uso de un cepillo pequeño, aplicar la composición de acuerdo con la invención en la cavidad periodontal alrededor del diente (en el caso de enfermedad periodontal), alrededor del implante (en el caso de periimplantitis) o en el afta;
- Dejar que la composición actúe durante un periodo de 20 segundos;
- Lavar la zona tratada con un flujo de agua estéril y, simultáneamente, aspirar el líquido, a fin de remover completamente la composición;

[00107] El protocolo de tratamiento no quirúrgico comprende los siguientes pasos:

- Realizar la anestesia local;
- Proceder al colgajo periodontal, que consta del levantamiento de una porción de encía en la cavidad periodontal;
- 35** - Realizar un desbridamiento quirúrgico periodontal o de peri-implante;

- Secar con un chorro de aire durante 10 segundos

- A través del uso de un cepillo pequeño, aplicar la composición de acuerdo con la invención alrededor del diente (en el caso de enfermedad periodontal) o alrededor del implante (en el caso de periimplantitis);

5

- Dejar que la composición actúe durante un periodo de 20 segundos;

- Lavar la zona tratada con un flujo de agua estéril y, simultáneamente, aspirar el líquido, a fin de remover completamente la composición;

- Remover posibles residuos de tejido purulento.

[00108] El resultado obtenido a través de los protocolos de tratamiento descritos anteriormente se puede verificar tanto clínicamente (es decir, al medir la profundidad de la cavidad periodontal en los pacientes no tratados quirúrgicamente) como al realizar pruebas microbiológicas antes y después del tratamiento. De manera sorprendente, en 20 pacientes no tratados quirúrgicamente se observó una reducción inmediata de la cavidad periodontal por aproximadamente 50% después de la aplicación de la composición de acuerdo con la invención.

15

[00109] Como entenderá un experto en la técnica, son posibles variaciones y/o adiciones a lo que se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, aunque las composiciones descritas anteriormente se prepararon a escala de laboratorio, el experto en la técnica es capaz de proporcionar procedimientos de preparación que son adecuados para una producción a escala industrial.

20