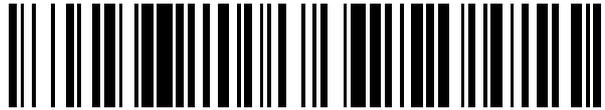


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 654**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/20** (2006.01)  
**A61K 8/73** (2006.01)  
**A61K 8/81** (2006.01)  
**A61K 8/23** (2006.01)  
**A61Q 11/02** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)  
**C01B 11/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09790438 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2313066**

54 Título: **Composiciones y métodos de blanqueamiento dental**

30 Prioridad:

**14.07.2009 US 502925**  
**15.07.2008 US 135011 P**  
**16.10.2008 US 106026 P**  
**14.07.2009 US 502895**  
**06.02.2009 US 150685 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.03.2016**

73 Titular/es:

**BASF CORPORATION (100.0%)**  
**100 Park Avenue**  
**Florham Park, NJ 07932, US**

72 Inventor/es:

**SPERONELLO, BARRY KEVEN;**  
**CASTELLANA, FRANK S. y**  
**HRATKO, LINDA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 563 654 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

## Composiciones y métodos de blanqueamiento dental

## Antecedentes

5 Existe una larga historia referida a esfuerzos para blanquear los dientes, que se cree que se remonta a los antiguos egipcios. La ciencia moderna ha proporcionado una comprensión detallada de los factores que contribuyen al color de los dientes, lo que ha permitido productos y métodos mejorados para blanqueamiento. El tono normal de los dientes está determinado por tintes blanquecinos naturales del esmalte y la dentina debajo. También pueden contribuir al diente el manchado extrínseco e intrínseco.

10 El manchado extrínseco se refiere a manchas de superficie, tales como las provocadas por té, café, vino tinto y otros alimentos ricos en polifonas. El manchado extrínseco se produce principalmente como resultado de interacciones de superficies cargadas entre las moléculas de alimento cargadas positivamente y la película dental cargada negativamente, la película de proteína sobre la superficie dental que se deriva de proteínas salivales. Las manchas extrínsecas se eliminan a través del uso de tensioactivos y/o abrasivos, que provocan su eliminación física de la superficie dental.

15 El manchado intrínseco se refiere a manchas que existen por debajo de la superficie del esmalte, o que penetran por debajo de la superficie del esmalte. Puede producirse manchado intrínseco cuando se filtran moléculas de alimento al interior de grietas y defectos del esmalte, o, en algunos casos, entre prismas adamantinos. También puede producirse alteración del color intrínseca tras un cambio en la composición estructural o el grosor de los tejidos duros dentales. Determinadas enfermedades metabólicas y traumatismos dentales también pueden provocar manchado intrínseco. La tetraciclina también provoca manchado intrínseco.

20 La eliminación del manchado intrínseco es más difícil y requiere más tiempo que la eliminación del manchado extrínseco. La eliminación de manchas intrínsecas puede lograrse mediante una variedad de métodos incluyendo el uso de peróxidos o análogos de peróxido, con o sin activación química, luminosa o térmica, para decolorar las manchas. Este método oxida compuestos orgánicos dentro del esmalte y la dentina, cambiando de ese modo materiales coloreados a materiales no coloreados; no elimina la propia mancha. También se usan métodos con ácidos y deshidratación, que conducen a la opacificación del esmalte para ocultar las manchas bajo la superficie, para eliminar o enmascarar el manchado intrínseco.

25 Están disponibles productos de blanqueamiento dental de especialidad farmacéutica publicitaria y como servicios profesionales en la consulta de un dentista. Los productos de especialidad farmacéutica publicitaria contienen normalmente peróxido de carbamida o peróxido de hidrógeno como agente de decoloración. Estos productos tienen concentraciones de hasta el 21% de peróxido de carbamida (equivalente al 7% de peróxido de hidrógeno) o hasta el 10% de peróxido de hidrógeno. También contienen carbómeros (para espesamiento y control) y acidulantes (para la estabilización de peróxido en disolución acuosa), o alternativamente tienen una base de glicerina anhidra. Los tratamientos en consulta usan casi siempre peróxido de hidrógeno como oxidante, a concentraciones del 15% o más, y normalmente en el intervalo del 25 al 35%. A estas altas concentraciones, deben usarse diques de goma o diques líquidos con succión apropiada, para impedir la ingestión e irritación gingival. Adicionalmente, debido a sus altas concentraciones, los productos para tratamiento profesional requieren más espesante y más acidificación para hacer que sean estables, en comparación con productos de uso doméstico. Además, las fórmulas profesionales para uso en consulta tienen activadores secundarios y con frecuencia incluso terciarios o cuaternarios para estimular un resultado más rápido. Estos activadores adoptan la forma de modificadores del pH, fuentes de luz y fuentes de calor.

30 Los productos de blanqueamiento dental, tanto de especialidad farmacéutica publicitaria como particularmente tratamientos profesionales, tienen varios efectos secundarios desagradables, incluyendo sensibilidad dental, irritación de tejidos blandos y cambios de la superficie dental.

35 La sensibilidad dental transitoria es el efecto secundario más común notificado. No se ha encontrado que el peróxido de hidrógeno y el peróxido de carbamida induzcan cambios pulpares patológicos en pruebas, aunque se ha notificado que el peróxido de carbamida al 10% provoca cambios histológicos leves y reversibles. Se cree que la hipersensibilidad asociada con el blanqueamiento está provocada por deshidratación, debido a los geles hidrófilos acidificados y espesados, sustancialmente anhidros, usados en las formulaciones de peróxido y que se sujetan contra los dientes. La deshidratación da como resultado una presión osmótica negativa y procesos odontoblásticos que se introducen en los túbulos dentinarios. Otros factores que pueden contribuir a la deshidratación incluyen luces para blanqueamiento usadas en los tratamientos en consulta. Aunque la sensibilidad puede ser transitoria, es un efecto secundario muy indeseado.

40 La irritación de la mucosa bucal es el segundo efecto secundario más común notificado. Los sistemas que usan mayores concentraciones de peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida dan como resultado más irritación

gingival que formulaciones de menor concentración. Aunque el peróxido se considera seguro a bajas concentraciones, el peróxido tiene el potencial de inducir cambios a altas concentraciones a lo largo de un periodo de tiempo prolongado.

5 Se han observado cambios de la superficie dental para peróxido de hidrógeno y peróxido de carbamida en pruebas *in vitro*. Aunque informes recientes sobre este asunto tienen resultados contradictorios, este aspecto de los productos de blanqueamiento dental disponibles comercialmente sigue siendo motivo de preocupación. Además, las formulaciones de blanqueamiento dental son habitualmente ácidas; los ácidos pueden descalcificar y atacar los dientes, provocando una opacificación temporal de alteraciones del color subyacentes. Estos efectos secundarios con frecuencia dan como resultado la necesidad de terapias de remineralización en relación con un tratamiento de blanqueamiento dental, particularmente aquéllas que usan productos profesionales.

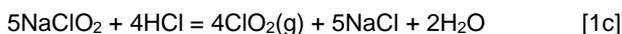
15 Otro problema de las formulaciones de blanqueamiento dental actuales es el rebote. El rebote es el fenómeno en que reaparecen las manchas después de un periodo de tiempo relativamente corto después del blanqueamiento dental. El tiempo que transcurre tras el tratamiento antes de que se produzca esto varía de unos pocos días a semanas, mientras que otros estudios reivindican hasta 47 días antes de que se produzca cualquier efecto rebote (Leonard *et al.*, 2001, J. Esthet. Restor. Dent. 13(6): 357-369). Un estudio encontró un rebote en el 40% de los pacientes a los seis meses con el uso de concentraciones que oscilaban entre el 16%-18% de peróxido de carbamida (Brunton *et al.*, 2004, Oper. Dent. 29(6): 623-626).

20 Se ha sugerido el dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>) como alternativa a los agentes de decoloración basados en peróxido para aplicaciones de blanqueamiento dental. El dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>) se conoce bien como desinfectante así como agente oxidante fuerte. Las propiedades bactericidas, alguicidas, fungicidas, decolorantes y desodorantes del dióxido de cloro también se conocen.

25 El dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>) es un compuesto neutro de cloro en el estado de oxidación +IV. Desinfecta mediante oxidación; sin embargo, no clora. Es una molécula relativamente pequeña, volátil y altamente energética, y un radical libre incluso en disoluciones acuosas diluidas. El dióxido de cloro funciona como oxidante altamente selectivo debido a su mecanismo único de transferencia de un solo electrón en el que se reduce a clorito (ClO<sub>2</sub><sup>-</sup>). El pKa para el equilibrio ion clorito / ácido cloroso, es extremadamente bajo a pH de 1,8. Esto es notablemente diferente del equilibrio del par iónico ácido hipocloroso/base de hipoclorito que se encuentra cerca de la neutralidad, e indica que el ion clorito existirá como la especie predominante en el agua potable.

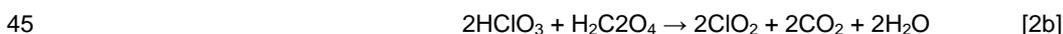
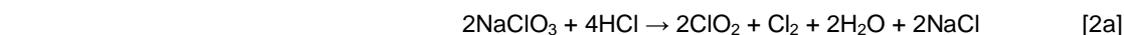
30 Una de las propiedades físicas más importantes del dióxido de cloro es su alta solubilidad en agua, particularmente en agua muy fría. En contraposición a la hidrólisis del gas de cloro en agua, el dióxido de cloro en agua no se hidroliza en una cantidad apreciable sino que permanece en disolución como gas disuelto.

El método tradicional para preparar el dióxido de cloro implica hacer reaccionar clorito de sodio con cloro gaseoso (Cl<sub>2</sub>(g)), ácido hipocloroso (HOCl) o ácido clorhídrico (HCl). Las reacciones son:



40 Las reacciones [1a] y [1b] avanzan a velocidades mucho mayores en medio ácido, de modo que sustancialmente toda la química tradicional de generación de dióxido de cloro da como resultado una disolución ácida de producto que tiene un pH menor de 3,5. Además, dado que la cinética de la formación de dióxido de cloro es de alto orden en la concentración de aniones clorito, la generación de dióxido de cloro se realiza en general a alta concentración (>1000 ppm), que debe diluirse hasta la concentración de uso para la aplicación.

El dióxido de cloro también puede prepararse a partir de anión clorato mediante o bien acidificación o bien una combinación de acidificación y reducción. Los ejemplos de tales reacciones incluyen:



En las condiciones ambientales, todas las reacciones requieren condiciones fuertemente ácidas; de la manera más común en el intervalo de 7 - 9 N. El calentamiento de los reactivos hasta una mayor temperatura y la retirada

continua del dióxido de cloro de la disolución producto puede reducir la acidez necesaria hasta menos de 1 N.

5 Un método de preparación de dióxido de cloro *in situ* usa una disolución denominada “de dióxido de cloro estabilizado”. Las disoluciones de dióxido de cloro estabilizado no contienen ninguna cantidad o poca de dióxido de cloro, sino que más bien consisten sustancialmente en clorito de sodio a pH neutro o ligeramente alcalino. La adición de un ácido a la disolución de clorito de sodio activa el clorito de sodio, y se genera dióxido de cloro *in situ* en la disolución. La disolución resultante es ácida. Normalmente, el grado de conversión de clorito de sodio en dióxido de cloro es bajo y permanece una cantidad sustancial de clorito de sodio en la disolución.

El documento US 6.582.682 da a conocer una composición para cuidado bucal que comprende “dióxido de cloro estabilizado” que, tras la exposición al pH débilmente ácido en la cavidad bucal, produce dióxido de cloro.

10 El documento US 6.479.037 da a conocer la preparación de una composición de dióxido de cloro para blanqueamiento dental en la que la composición se prepara combinando una porción de precursor de dióxido de cloro (CDP) con una porción de acidulante (ACD). La porción de CDP es una disolución de clorito de metal a un pH mayor de 7. El ACD es ácido, teniendo preferiblemente un pH de 3,0 a 4,5. El CDP se aplica a la superficie dental. El ACD se aplica entonces sobre el CDP para activar el clorito de metal y producir el dióxido de cloro. El pH en la superficie de contacto es preferiblemente menor de 6 y, lo más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 3,0 a 4,5. Por tanto, la composición de dióxido de cloro resultante sobre la superficie dental es ácida. Adicionalmente, este método expone la mucosa bucal a un posible contacto con un reactivo alta y fuertemente ácido (ACD).

20 El documento DE 198 54 349 A1 da a conocer la generación *in situ* de dióxido de cloro. Según los ejemplos, se mezclan una primera composición que comprende dióxido de cloro estabilizado, es decir un clorito, y una segunda composición.

Además, los documentos US 2006/045855 y US 6.280.775 dan a conocer composiciones que comprenden dióxido de cloro que se genera *in situ* y un segundo agente de decoloración.

25 El documento US 2007/172412 se refiere a composiciones que comprenden dióxido de cloro para aplicaciones bucales. Las composiciones dadas a conocer en ese documento no comprenden un segundo agente de decoloración.

Existe la necesidad en la técnica de composiciones y métodos de blanqueamiento dental con efectos secundarios reducidos.

#### Sumario

30 Las siguientes realizaciones satisfacen y abordan estas necesidades. El siguiente sumario no es una visión general extensa de la realización. No pretende ni identificar elementos clave o críticos de las diversas realizaciones ni delinear el alcance de los mismos.

35 En un aspecto, se proporciona una composición de decoloración para blanqueamiento de una superficie dental. La composición de decoloración comprende un primer agente de decoloración sustancialmente no citotóxico, al menos un segundo agente de decoloración y un medio acuoso, en la que el primer agente de decoloración es dióxido de cloro, y la composición comprende una cantidad eficaz de agentes de decoloración, en la que la composición comprende de 5 a 1000 ppm de dióxido de cloro, un componente de espesante y menos de 0,2 miligramos de anión de oxiclora por gramo de composición.

40 En una realización, el primer agente de decoloración tiene una irritación reducida con relación a una composición de referencia que tiene una eficacia de decoloración comparable y no tiene dióxido de cloro. En algunas realizaciones, el al menos segundo agente de decoloración puede seleccionarse del grupo que consiste en: percarbonatos de metales alcalinos, peróxido de carbamida, perborato de sodio, persulfato de potasio, peróxido de calcio, peróxido de zinc, peróxido de magnesio, complejos de peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la composición tiene una eficacia de decoloración, y la eficacia de decoloración es sinérgica con relación a las eficacias de los agentes de decoloración individuales.

50 En una realización, la composición tiene una irritación reducida con relación a una composición de referencia que tiene una eficacia de decoloración comparable y no tiene dióxido de cloro. En otra realización, el primer agente de decoloración tiene un daño reducido de los tejidos duros dentales con relación a una composición de referencia que tiene una eficacia de decoloración comparable y no tiene dióxido de cloro. En una realización, la composición tiene un daño reducido de los tejidos duros dentales con relación a una composición de referencia que tiene una eficacia de decoloración comparable y no tiene dióxido de cloro. En algunas realizaciones, la composición tiene una eficacia de decoloración potenciada con relación a composiciones de referencia que tienen una citotoxicidad comparable y

no tienen dióxido de cloro.

5 La composición comprende de 5 a 1000 ppm de dióxido de cloro. En una realización, la composición comprende de 30 a 40 ppm de dióxido de cloro. La composición comprende menos de 0,2 miligramos de anión de oxígeno por gramo de composición. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de desde 4,5 hasta 11. En otras realizaciones, la composición tiene un pH de desde 5 hasta 9, o un pH mayor de 6 y menor de 8. En una realización, la composición tiene un pH igual a o menor de pH 5 y la composición comprende además un agente de remineralización. Opcionalmente, la composición comprende además un agente de desensibilización.

10 La composición de decoloración comprende un componente de espesante. El componente de espesante puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrocoloides naturales, hidrocoloides semisintéticos, hidrocoloides sintéticos y arcilla. En algunas realizaciones, el componente de espesante puede ser un hidrocoloide semisintético. Un hidrocoloide semisintético a modo de ejemplo es carboximetilcelulosa.

15 En otro aspecto, se proporciona un método de blanqueamiento de una superficie dental usando la composición de decoloración. El método comprende poner en contacto una superficie de un diente con una cantidad eficaz de la composición de decoloración. Es posible que la superficie dental puesta en contacto se blanquee en al menos aproximadamente 3 unidades de valor de tono o la superficie dental puesta en contacto se blanquee en al menos aproximadamente 6 unidades de valor de tono. Todas las realizaciones de la composición de decoloración se contemplan para su uso en el método.

20 En otras realizaciones, la superficie dental puesta en contacto se blanquea en al menos aproximadamente 6 unidades de valor de tono. Todas las realizaciones de la composición de decoloración se contemplan para su uso en el método.

Breve descripción de los dibujos

Con el fin de ilustrar las composiciones y los métodos, se representan en los dibujos determinadas realizaciones. Sin embargo, las composiciones y los métodos de su uso no se limitan a las disposiciones e instrumentalidades precisas de las realizaciones representadas en los dibujos.

25 La figura 1 es un gráfico de barras que representa datos de blanqueamiento dental para una composición que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxica y un producto comercial de especialidad farmacéutica publicitaria (EFP) que tiene el 10% de peróxido de hidrógeno en función del tiempo de tratamiento total.  $\text{ClO}_2$  = datos para composición que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxica. EFP = datos para producto comercial que tiene el 10% de peróxido de hidrógeno.

30 La figura 2 es un gráfico que representa datos de blanqueamiento dental para una composición que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxica en comparación con un gel de blanqueamiento profesional que comprende el 36% de peróxido de hidrógeno como agente de decoloración.

35 Las figuras 3A-3C son una serie de imágenes de fotomicrografías de microscopía electrónica de barrido (SEM) representativas de la superficie del esmalte a un aumento de 2500x. La figura 3A es el esmalte de un diente sin tratar. La figura 3B es la superficie del esmalte después del tratamiento con una composición que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxica. La figura 3C es la superficie del esmalte después del tratamiento con un gel de blanqueamiento profesional que contiene el 36% de peróxido de hidrógeno.

40 Las figuras 4A-4C son una serie de imágenes de microfotografías de SEM representativas de la superficie dentinaria a un aumento de 5000x. La figura 4A es la dentina de un diente sin tratar. La figura 4B es la superficie dentinaria después del tratamiento con un gel de blanqueamiento de EFP que contiene el 10% de peróxido de hidrógeno. La figura 4C es la superficie dentinaria después del tratamiento con una composición que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxica.

Descripción detallada

Se proporciona un método de blanqueamiento dental usando una composición que comprende un agente de decoloración, en el que la composición no es sustancialmente citotóxica. El agente de decoloración es dióxido de cloro.

45 Definiciones

50 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen en general el mismo significado entendido comúnmente por un experto habitual en la técnica. En general, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en análisis de citopaticidad, análisis microbiano, química orgánica e inorgánica e investigación clínica dental son aquellos bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica.

Tal como se usan en el presente documento, cada uno de los siguientes términos tienen el significado asociado con el mismo en esta sección.

Los artículos “un/o” y “una” se usan en el presente documento para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

El término “aproximadamente” se entenderá por los expertos habituales en la técnica y variará en cierta medida según el contexto en que se usó. En general, “aproximadamente” engloba un intervalo de valores que son más/menos el 10% de un valor de referencia. Por ejemplo, “aproximadamente el 25%” engloba valores de desde el 22,5% hasta el 27,5%.

Se entiende que todos y cada uno de los número enteros o parciales entre cualquier intervalo expuesto en el presente documento están incluidos en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, “biocida” se refiere a la propiedad de inactivar o destruir patógenos, tales como bacterias, algas y hongos.

Tal como se usa en el presente documento, “NaDCCA” se refiere a dicloroisocianurato de sodio y/o el dihidrato del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, “blanqueamiento dental” se refiere a un aclaramiento del tono dental con relación al tono dental antes del tratamiento. Se evalúa el aclaramiento en un diente aislado o *in situ* mediante métodos convencionales, reconocidos en la técnica de evaluación del tono dental, que incluyen métodos cualitativos, cuantitativos y semicuantitativos. Por ejemplo, puede evaluarse el aclaramiento mediante simple inspección visual, por ejemplo, comparando fotografías “antes” y “después” de los dientes tratados. Alternativamente, un diente puede considerarse blanqueado cuando el tono dental con relación al tono dental antes del tratamiento es dos o más tonos más claro, tal como se evalúa mediante la guía de tonos Vita clásica (preferiblemente, en condiciones de luz visible controlada) o dos o más niveles tal como se evalúa usando el sistema Vita Bleachedguide 3D- MASTER Shade, que utiliza un espectrofotómetro de múltiples colores e incluye niveles de semiluminosidad. Una diferencia de un tono se denomina en el presente documento “unidad de valor de tono” (SVU). Por tanto, por ejemplo, una diferencia de dos tonos es una diferencia de 2 SVU.

“Agente de decoloración” tal como se usa en el presente documento se refiere al componente activo, o combinación de componentes, en una composición que provoca el aclaramiento y/o la eliminación de los cromógenos que contribuyen al tono oscuro de un diente. Una composición que comprende un agente de decoloración en una cantidad eficaz es una composición de decoloración.

Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad eficaz” de un agente de decoloración pretende significar cualquier cantidad de un agente de decoloración que dará como resultado blanqueamiento dental, tal como se define en el presente documento, usando métodos de evaluación conocidos por el experto en la técnica, tal como se comentó anteriormente, de un diente, con uno o más tratamientos.

Una “composición de decoloración de agente mixto” tal como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende dos o más agentes de decoloración, en la que los agentes de decoloración están presentes conjuntamente en una cantidad eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, “citotóxica” se refiere a la propiedad de provocar un daño mortal a una estructura o función de células de mamífero. Se considera que una composición es “sustancialmente no citotóxica” o “no citotóxica sustancialmente” si la composición satisface los límites de reactividad biológica de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) de la prueba de difusión en agar de la USP <87> “Reactividad biológica, *in vitro*”, (protocolo aprobado actual en 2007) cuando el componente activo está presente en una cantidad eficaz.

Tal como se usa en el presente documento, “citotoxicidad reducida” es un término relativo en el que la citotoxicidad de una primera composición se compara con una composición de referencia y en el que si la citotoxicidad de la primera composición es menor que la de la composición de referencia, se considera que la primera composición tiene citotoxicidad reducida.

Tal como se usa en el presente documento, “una citotoxicidad comparable” es un término relativo en el que la citotoxicidad de una primera composición se compara con una composición de referencia y en el que si la citotoxicidad de la primera composición es aproximadamente igual que la de la composición de referencia, se considera que la primera composición y la composición de referencia tienen una citotoxicidad comparable.

Tal como se usa en el presente documento, “una eficacia de decoloración comparable” se refiere a un grado similar

de blanqueamiento logrado usando una primera y una segunda composición de decoloración en las mismas condiciones de tratamiento. Por ejemplo, se considera que la composición A y la composición B tienen una eficacia de decoloración comparable si, en las mismas condiciones de tratamiento (por ejemplo, dos tratamientos de 30 minutos) se logra un cambio comparable en unidades de valor de tono (por ejemplo, 3 SVU) mediante ambas composiciones. Puede evaluarse la eficacia de decoloración mediante un método conocido en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, "eficacia de decoloración potenciada" es un término relativo en el que la eficacia de blanqueamiento de una primera composición que comprende al menos dióxido de cloro como agente de decoloración se compara con una segunda composición en las mismas condiciones de tratamiento, en el que las composiciones primera y segunda tienen una citotoxicidad comparable y la segunda composición no comprende dióxido de cloro como agente de decoloración. Por ejemplo, se considera que la composición A proporciona una eficacia de decoloración potenciada con relación a la composición B si, en las mismas condiciones de tratamiento (por ejemplo, dos tratamientos de 30 minutos) la composición A produce una mayor mejora en unidades de valor de tono que la composición B.

Tal como se usa en el presente documento, "irritante" se refiere a la propiedad de provocar una respuesta inflamatoria local, tal como enrojecimiento, hinchazón, picor, quemazón o formación de ampollas, por el contacto inmediato, prolongado o repetido. Se considera que una composición es "sustancialmente no irritante" o "no irritante sustancialmente" si se juzga que la composición es ligeramente irritante o no irritante usando cualquier método convencional para evaluar la irritación de la mucosa bucal. Los ejemplos no limitativos de tales métodos incluyen: HET-CAM (prueba de membrana corioalantoidea en huevo de gallina); prueba de irritación de mucosa de babosa; y pruebas *in vitro* usando mucosa bucal producida mediante ingeniería de tejidos.

Tal como se usa en el presente documento, "irritación reducida" es un término relativo en el que la irritación asociada con una primera composición se compara con la irritación asociada con una composición de referencia y en el que si la irritación de la primera composición es menor que la de la composición de referencia, se considera que la primera composición tiene una irritación reducida.

Tal como se usa en el presente documento, "tejido duro dental" se refiere a al menos uno del esmalte y la dentina.

Tal como se usa en el presente documento, "daño de tejidos duros dentales" se refiere a al menos uno de una reducción de la microdureza del esmalte, una reducción de la microdureza de la dentina, un aumento de la rugosidad de superficie del esmalte y un aumento de la rugosidad de superficie de la dentina.

Tal como se usa en el presente documento, "daño reducido de los tejidos duros dentales" es un término relativo en el que el daño de tejidos duros dentales asociado con una primera composición se compara con el daño de tejidos duros dentales asociado con una composición de referencia y en el que si el daño de tejidos duros dentales de la primera composición es menor que el de la composición de referencia, se considera que la primera composición tiene un daño reducido de los tejidos duros dentales.

Tal como se usa en el presente documento, "tejido blando" se refiere en general a tejido mucoso. El tejido bucal blando incluye la mucosa bucal, y otra mucosa de la cavidad bucal, por ejemplo, mucosa blanda del paladar, mucosa del piso de la boca y mucosa bajo la lengua, así como los labios.

Tal como se usa en el presente documento, una composición "no daña sustancialmente el tejido duro dental" si se satisface uno o más de los siguientes para un diente después del tratamiento con relación al diente antes del tratamiento: 1) la microdureza del esmalte disminuye en una cantidad menor de aproximadamente el 15% y/o la reducción no es estadísticamente significativa al nivel de confianza del 5%; 2) la microdureza de la dentina disminuye en una cantidad menor de aproximadamente el 15% y/o la reducción no es estadísticamente significativa al nivel de confianza del 5%; 3) la rugosidad de superficie del esmalte aumenta en una cantidad de no más de aproximadamente el 20% y/o el aumento no es estadísticamente significativo al nivel de confianza del 5%; y 4) la rugosidad de superficie de la dentina aumenta en una cantidad de no más de aproximadamente el 8% y/o el aumento no es estadísticamente significativo al nivel de confianza del 5%.

Tal como se usa en el presente documento, "anión de oxiclora" se refiere a aniones clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ) y/o clorato ( $\text{ClO}_3^-$ ).

Tal como se usa en el presente documento, "disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura" se refiere a una disolución de dióxido de cloro que tiene una concentración no citotóxica de anión de oxiclora. Tal como se usa en el presente documento, "disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura" también se refiere a una disolución concentrada de dióxido de cloro que contiene una concentración de anión de oxiclora que tras dilución hasta una cantidad eficaz del dióxido de cloro no es citotóxica con respecto a la concentración de anión de oxiclora.

La expresión "composición de fluido espesado" engloba composiciones que pueden fluir bajo una tensión de cizalladura aplicada y que tienen una viscosidad aparente cuando fluyen que es mayor que la viscosidad de la

disolución acuosa de dióxido de cloro correspondiente de la misma concentración. Esto engloba todo el espectro de composiciones de fluido espesado, incluyendo: fluidos que presentan un flujo newtoniano (en el que la razón de velocidad de cizalladura con respecto a tensión de cizalladura es constante y la viscosidad es independiente de la tensión de cizalladura), fluidos tixotrópicos (que requieren que se supere un límite de fluencia mínimo antes de fluir, y que también presentan fluidificación por cizalladura con cizalladura sostenida), fluidos pseudoplásticos y plásticos (que requieren que se supere un límite de fluencia mínimo antes de fluir), composiciones de fluidos dilatantes (cuya viscosidad aparente aumenta con la velocidad de cizalladura creciente) y otros materiales que pueden fluir bajo un límite de fluencia aplicado.

Un “componente de espesante”, tal como se usa la expresión en el presente documento, se refiere a un componente que tiene la propiedad de espesar una disolución o mezcla a la que se añade. Un “componente de espesante” se usa para preparar una “composición de fluido espesado” tal como se describió anteriormente.

La expresión “viscosidad aparente” se define como la razón de la tensión de cizalladura con respecto a la velocidad de cizalladura en cualquier conjunto de condiciones de cizalladura que dan como resultado flujo. La viscosidad aparente es independiente de la tensión de cizalladura para fluidos newtonianos y varía con la velocidad de cizalladura para composiciones de fluidos no newtonianos.

El término “material particulado” se usa en el presente documento para referirse a cualquier material sólido. A modo de ejemplo no limitativo, pueden intercalarse materiales particulados ente sí para entrar en contacto unos con otros de algún modo. Estos materiales sólidos incluyen partículas de cualquier tamaño, y combinaciones de partículas de diferentes tamaños.

Tal como se usa en el presente documento, “remineralización” se refiere al proceso de reparación de la estructura dental dañada por ácido mediante la recristalización de sales minerales sobre o dentro de la arquitectura del diente.

Tal como se usa en el presente documento, “desmineralización” se refiere al proceso de pérdida mineral de los dientes provocada por ácido, agentes quelantes u otros acelerantes de la disolución. Puede producirse desmineralización sobre superficies dentales y/o por debajo de las superficies dentales, dependiendo de la composición del agente de desmineralización, el medio de puesta en contacto, la concentración y el pH. Tal como se usa en el presente documento, se considera que un método tiene decoloración mejorada cuando el grado de blanqueamiento logrado mediante el método es mayor en al menos una (1) unidad de valor de tono que el logrado mediante un método de referencia en las mismas condiciones de tratamiento en lo que respecta a la frecuencia de tratamiento y la duración de tratamiento y las composiciones de decoloración usadas en los dos métodos tienen al menos uno de irritación comparable, citotoxicidad comparable y daño comparable de tejidos duros dentales, y en el que el método de referencia no usa dióxido de cloro como agente de decoloración. Decoloración mejorada también engloba decoloración más rápida, en la que se logra el mismo grado de blanqueamiento mediante un método en un tiempo de tratamiento total más corto en comparación con un método de referencia. El tiempo de tratamiento total es la suma de todos los tratamientos de decoloración administrados para lograr el grado de blanqueamiento dado.

Tal como se usa en el presente documento, se considera que un método tiene una irritación reducida cuando el grado de irritación asociado con el método es menor que el observado para un método de referencia en las mismas condiciones de tratamiento en lo que respecta a la frecuencia de tratamiento y la duración de tratamiento y las composiciones de decoloración usadas en los dos métodos tienen al menos uno de eficacia de decoloración comparable, citotoxicidad comparable y daño comparable de tejidos duros dentales, y en el que el método de referencia no usa dióxido de cloro como agente de decoloración.

Tal como se usa en el presente documento, se considera que un método tiene un daño reducido de los tejidos duros dentales cuando el grado de daño de tejidos duros dentales asociado con el método es menor que el observado para un método de referencia en las mismas condiciones de tratamiento en lo que respecta a la frecuencia de tratamiento y la duración de tratamiento y las composiciones de decoloración usadas en los dos métodos tienen al menos uno de una eficacia de decoloración comparable, una citotoxicidad comparable e irritación comparable, y en el que el método de referencia no usa dióxido de cloro como agente de decoloración.

#### Descripción

Las composiciones y los métodos de uso descritos en el presente documento surgen en parte del descubrimiento de que puede lograrse un blanqueamiento dental potente y rápido usando composiciones de dióxido de cloro que son no citotóxicas, provocan un daño mínimo a los tejidos duros dentales y son sustancialmente no irritantes para los tejidos blandos de la boca. Tal como se muestra en el presente documento, la citotoxicidad de composiciones que contienen dióxido de cloro resulta predominantemente de la presencia de aniones de oxiclora, y no de la presencia de cloro, que puede ser un producto de la descomposición del dióxido de cloro. Además tal como se muestra en el presente documento, composiciones que comprenden dióxido de cloro como agente de decoloración sustancialmente no citotóxicas, no irritantes y que no dañan los tejidos duros proporcionan un blanqueamiento dental

rápido y extenso. En efecto, se encontró que la tasa y el grado de blanqueamiento dental logrado mediante tales composiciones eran superiores con respecto a composiciones de blanqueamiento dental basadas en peróxido de especialidad farmacéutica publicitaria y comparables a determinadas composiciones de blanqueamiento dental basadas en peróxido profesionales. En algunas realizaciones, la superficie dental puede blanquearse en al menos 5 aproximadamente 3 unidades de valor de tono, al menos aproximadamente 5 unidades de valor de tono, o al menos aproximadamente 6 unidades de valor de tono. Ventajosamente, las composiciones que contienen dióxido de cloro, sustancialmente no citotóxicas no afectan de manera adversa a la microdureza del esmalte o la dentina en un grado significativo. Además, las composiciones no aumentan sustancialmente la rugosidad de superficie de los dientes, ni siquiera después de un contacto prolongado con la composición. Por tanto, se obtiene blanqueamiento dental sin 10 dañar sustancialmente el tejido duro dental. Se cree por tanto que el blanqueamiento dental según el método tendrá una sensibilidad dental y una irritación de tejidos blandos reducidas o sustancialmente reducidas, en comparación con los productos de blanqueamiento dental basados en peróxido disponibles actualmente. Además se contempla que el grado y/o la tasa de rebote se reducirán, en comparación con los productos de blanqueamiento dental basados en peróxido disponibles actualmente.

15 Por tanto, se proporciona un método de blanqueamiento dental, comprendiendo el método poner en contacto una superficie dental con una cantidad eficaz de una composición, en el que la composición comprende dióxido de cloro como agente de decoloración. La composición es sustancialmente no citotóxica, sustancialmente no irritante para los tejidos blandos en la boca y no daña sustancialmente el tejido duro dental.

20 El descubrimiento de que puede hacerse que las composiciones de dióxido de cloro sean sustancialmente no citotóxicas también conduce a una composición de decoloración de agente mixto que comprende dióxido de cloro y al menos un segundo agente de decoloración, en la que la composición de decoloración de agente mixto tiene una eficacia de decoloración potenciada a una citotoxicidad equivalente con respecto al segundo agente de decoloración solo. También se proporcionan la composición de decoloración de agente mixto y métodos de uso de la misma en un método de blanqueamiento dental.

## 25 I. Composición

La composición sustancialmente no citotóxica usada en la puesta en práctica del método es un fluido acuoso que comprende dióxido de cloro, o los reactantes para generar el dióxido de cloro, como agente de decoloración. La composición comprende un componente de espesante que convierte la composición en un fluido acuoso espesado.

30 Las composiciones útiles en la puesta en práctica del método comprenden al menos 5 ppm de dióxido de cloro, preferiblemente al menos 20 ppm, y más preferiblemente al menos 30 ppm. La cantidad de dióxido de cloro hasta 1000 ppm, preferiblemente hasta 700 ppm, más preferiblemente hasta 500 ppm y más preferiblemente todavía hasta 200 ppm. En determinadas realizaciones, la concentración de dióxido de cloro oscila entre 5 y 700 ppm, preferiblemente entre 20 y 500 ppm, y lo más preferiblemente entre 30 y 200 ppm de dióxido de cloro. En una realización, la composición comprende de 30 a 40 ppm de dióxido de cloro. En una realización, la composición 35 comprende 30 ppm. En otra realización, la composición comprende 40 ppm.

Puede resultar irritación de los tejidos blandos de especies de oxígeno altamente reactivas, tales como las que se encuentran en las composiciones basadas en peróxido. También puede resultar irritación de los tejidos blandos de condiciones extremas de pH, tanto ácidas como básicas. Para minimizar la irritación de los tejidos blandos de la composición que contiene dióxido de cloro, la composición sustancialmente no citotóxica tiene un pH de al menos 40 3,5. Para minimizar la posible erosión de superficies duras, la composición tiene un pH de al menos 4,5. Preferiblemente, la composición tiene un pH de al menos 5, y más preferiblemente todavía, mayor de 6. En determinadas realizaciones, el pH oscila entre 4,5 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9, y más preferiblemente todavía, mayor de 6 y menor de 8. En una realización, el pH es de 6,5 a 7,5. No se cree que resulte irritación de la concentración de aniones de oxígeno.

45 Para composiciones que comprenden dióxido de cloro, tal como se muestra en el presente documento, la citotoxicidad resulta predominantemente de la presencia de aniones de oxígeno. Por consiguiente, una composición que comprende dióxido de cloro que comprende de cero miligramos (mg) de anión de oxígeno por gramo de composición a no más de 0,2 mg de anión de oxígeno por gramo de composición, preferiblemente de cero a 0,20 mg de anión de oxígeno por gramo de composición, más preferiblemente de cero a 0,19, 0,18, 0,17, 0,16, 0,15, 0,14, 50 0,13, 0,12, 0,11 ó 0,10 mg de anión de oxígeno por gramo de composición y más preferiblemente todavía desde cero hasta 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05 ó 0,04 mg de anión de oxígeno por gramo de composición, estando ausentes otros constituyentes que contribuyen a la citotoxicidad, es sustancialmente no citotóxica.

Puede prepararse una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro usando una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura que tiene un pH neutro. Preferiblemente, la disolución tiene un pH de desde 5 hasta 9, y más preferiblemente, desde 6,5 hasta 7,5. Una fuente de una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura es dióxido de cloro que se prepara usando un material de ASEPTRON (BASF Corp., Florham Park, NJ), que se describe en las patentes estadounidenses con n.<sup>os</sup> de titularidad común US 6.432.322 y

6.699.404. Estas patentes dan a conocer cuerpos sólidos para preparar disoluciones de dióxido de cloro de alta conversión cuando se añaden a agua. El cuerpo sólido comprende un clorito de metal tal como clorito de sodio, una fuente de ácido tal como bisulfato de sodio y opcionalmente una fuente de halógeno libre tal como la sal de sodio del ácido dicloroisocianúrico o un hidrato del mismo. Los materiales de ASEPTROL proporcionan una manera de generar eficazmente el dióxido de cloro a pH sustancialmente neutro, evitando por tanto los problemas de compatibilidad dental existentes con productos bucales basados en dióxido de cloro ácidos anteriores. El material de ASEPTROL en un fluido acuoso tiene una tasa de conversión extremadamente alta, lo que da como resultado altas concentraciones de dióxido de cloro y bajas concentraciones de anión de oxígeno.

Otro método de preparación de dióxido de cloro sustancialmente puro consiste en preparar una disolución fuente de dióxido de cloro mediante cualquier método conocido, luego burbujear aire a través de esa disolución (borboteo) y al interior de un segundo recipiente de agua desionizada, para preparar la disolución producto de dióxido de cloro sustancialmente puro. Sólo se transfiere  $\text{ClO}_2$  y posiblemente cierta cantidad de vapor de agua desde la disolución fuente a la disolución producto. Todos los componentes de sal quedan atrás en la disolución fuente. Por tanto, no hay aniones de oxígeno en la disolución producto sustancialmente pura. Aunque el dióxido de cloro puede experimentar un grado de descomposición, la velocidad es relativamente lenta. Manteniendo la disolución tapada y protegida de la exposición a la radiación ultravioleta, puede ralentizarse la velocidad de descomposición a una tasa del 5 al 25% de reducción de dióxido de cloro en 7 días. También puede prepararse dióxido de cloro sustancialmente puro usando una técnica de pervaporación, tal como la dada a conocer en la patente estadounidense n.º 4.683.039. Además, pueden hacerse reaccionar un clorito de metal y una fuente de ácido en disolución para producir una alta conversión en dióxido de cloro y producir una disolución de dióxido de cloro de más de 2000 ppm. La disolución concentrada puede tamponarse entonces a pH neutro. De manera similar, puede prepararse una disolución de dióxido de cloro con la composición descrita en la patente estadounidense n.º 5.399.288, que produce una disolución de alta concentración de dióxido de cloro a pH ácido. La disolución concentrada puede tamponarse entonces para lograr un pH sustancialmente neutro para preparar una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura.

Pueden medirse los aniones de oxígeno en estas disoluciones usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía iónica siguiendo los procedimientos generales del método de prueba 300 de la EPA (Pfaff, 1993, "Method 300.0 Determination of Inorganic Anions by Ion Chromatography", Rev. 2.1, Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU.) o un método de valoración basado en un método amperométrico (método amperométrico II en Eaton *et al*, ed., "Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater" 19ª edición, American Public Health Association, Washington DC, 1995). Alternativamente, pueden medirse los aniones de oxígeno mediante una técnica de valoración equivalente al método amperométrico, pero que usa la oxidación de yoduro a yodo y la posterior valoración con tiosulfato de sodio hasta el punto final del almidón en lugar de la valoración amperométrica; este método se denomina en el presente documento "valoración tamponada a pH 7". Puede prepararse un patrón analítico de clorito a partir de clorito de sodio sólido de calidad técnica, que se supone en general que comprende aproximadamente el 80% en peso de clorito de sodio puro.

Para preparar una composición acuosa espesada que comprende dióxido de cloro que es sustancialmente no citotóxica, no irritante y no daña el tejido duro dental, la disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura puede combinarse entonces con un componente de espesante y un medio acuoso. Los materiales y métodos también engloban un sistema de blanqueamiento de dos componentes que comprende un primer componente que comprende una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura y un segundo componente que comprende un componente de espesante en un medio acuoso. La combinación de los componentes primero y segundo produce una composición no citotóxica que comprende una cantidad de dióxido de cloro eficaz para blanqueamiento dental. El dióxido de cloro en disolución se descompondrá a lo largo del tiempo. Para evitar que surjan problemas debido a tal descomposición, incluyendo pérdida de eficacia y generación de aniones clorito, la disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura se prepara inmediatamente antes de su combinación con un componente de espesante y un medio acuoso. Además, la composición se prepara inmediatamente antes de su uso.

"Inmediatamente antes" tal como se usa en el presente documento se refiere a un periodo no mayor del que daría como resultado una disminución de la eficacia o evidencias de citotoxicidad. En general, "inmediatamente antes" es menos de aproximadamente 14 días, y preferiblemente no más de aproximadamente 24 horas y más preferiblemente no más de aproximadamente 2 horas. Preferiblemente, la disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura se prepara en el plazo de aproximadamente 8 horas desde la preparación de la composición. También se toman precauciones para evitar exponer la disolución de dióxido de cloro o la composición preparada a luz ultravioleta intensa o temperatura elevada (por ejemplo, temperatura mayor que la temperatura ambiental, aproximadamente 25°C).

También se dan a conocer métodos de preparación de composiciones espesadas sustancialmente no citotóxicas que comprenden dióxido de cloro en la solicitud de la patente estadounidense provisional de titularidad común número 61/150.685, presentada el 6 de febrero de 2009, titulada "Non-Cytotoxic Chlorine Dioxide Fluids".

También se dan a conocer métodos de preparación de composiciones espesadas que comprenden dióxido de cloro

en las publicaciones de patente estadounidense de titularidad común n.ºs 2006/0169949 y 2007/0172412. En la puesta en práctica de los métodos descritos en estas dos publicaciones, deben tomarse medidas (tal como se describe en el presente documento) para controlar la concentración de oxígeno de modo que se produzca una composición no citotóxica.

5 También puede prepararse una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro usando un precursor particulado de  $\text{ClO}_2$  y una composición acuosa de fluido espesado. Otro aspecto engloba un sistema de blanqueamiento de dos componentes que comprende un primer componente que comprende un precursor  
 10 particulado de dióxido de cloro y un segundo componente que comprende un componente de espesante en un medio acuoso. La combinación de los componentes primero y segundo produce una composición no citotóxica que comprende una cantidad de dióxido de cloro eficaz para blanqueamiento dental. En una realización, los componentes del sistema están adaptados para mezclarse y aplicarse a los dientes desde una cubeta dental para un contacto sostenido. Los precursores de  $\text{ClO}_2$  incluyen cloritos de metal, cloratos de metal, una fuente de ácido y una fuente de halógeno opcional. El precursor particulado puede comprender uno de estos o cualquier combinación  
 15 de estos. Preferiblemente, el precursor particulado es un producto ASEPTROL, más preferiblemente es ASEPTROL S-Tab2. ASEPTROL S-Tab2 tiene la siguiente composición química en peso (%):  $\text{NaClO}_2$  (7%);  $\text{NaHSO}_4$  (12%);  $\text{NaDCC}$  (1%);  $\text{NaCl}$  (40%);  $\text{MgCl}_2$  (40%). El ejemplo 4 de la patente estadounidense n.º 6.432.322 describe un procedimiento de fabricación a modo de ejemplo de S-Tab2. Se producen gránulos, o bien mediante la trituración de comprimidos de S-Tab2 prensados, o bien mediante la compactación con rodillos en seco del polvo no prensado de los componentes de S-Tab2, seguido por rotura de la cinta compactada o las briquetas resultantes, y luego tamizado  
 20 para obtener el gránulo de tamaño deseado. Tras la exposición a agua o un fluido acuoso espesado, se genera dióxido de cloro a partir de los gránulos de ASEPTROL. En una realización, se prepara una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro combinando gránulos de -40 de malla con un fluido acuoso espesado. En un aspecto, el componente de espesante del fluido espesado es carboximetilcelulosa. Preferiblemente, se prepara el fluido acuoso espesado suficientemente por adelantado a la combinación con los gránulos de ASEPTROL para permitir la hidratación completa del componente de espesante. En una realización, la composición de fluido espesado se forma añadiendo polvo de NaCMC de alta viscosidad a agua destilada. Se permite que se hidrate la NaCMC durante al menos 8 horas, y luego se agita la mezcla para homogeneizarla. Se prepara entonces una composición sustancialmente no citotóxica para blanqueamiento dental mezclando los gránulos de ASEPTROL dimensionados con la composición de fluido espesado de NaCMC.

30 La composición de fluido espesado también puede formarse *in situ*, en la que la saliva sirve como medio acuoso. En una realización, se conforma una mezcla de gránulos de ASEPTROL y un componente de espesante, por ejemplo mediante la adición de una cera maleable, y entonces se aplica la conformación a los dientes. La saliva activa los gránulos, formándose dióxido de cloro y el componente de espesante se hidrata, formándose de ese modo la composición de fluido espesado *in situ*. En otra realización, se coloca una mezcla de gránulos de ASEPTROL y un  
 35 componente de espesante sobre una tira dental o una película dental o en una cubeta dental. Una tira dental se refiere a un objeto sustancialmente plano compuesto por un armazón de plástico que es suficientemente flexible como para fijarse a los dientes. Una película dental se refiere a un objeto sustancialmente plano compuesto por un material moldeable, conformable que puede ajustarse sustancialmente a la superficie de los dientes. Opcionalmente, la tira dental puede disolverse en un medio acuoso, tal como la saliva. La tira, película o cubeta se sitúa sobre los  
 40 dientes, y la saliva sirve como medio acuoso tal como se describió anteriormente para producir la composición de fluido espesado *in situ*. Alternativamente, la mezcla sobre la tira o cubeta se pone en contacto con agua o medio acuoso antes de situarse sobre los dientes.

No existe ningún método extremadamente exacto para medir el anión de oxígeno directamente en una composición de fluido espesado. Este valor puede estimarse con exactitud, sin embargo, midiendo el anión de oxígeno en la  
 45 disolución acuosa (antes de espesarse), y ajustando la concentración final basándose en el peso del fluido espesado final. El método de valoración descrito en otra parte del presente documento se contempla como útil en la evaluación tanto de la concentración de dióxido de cloro como de la concentración de anión de oxígeno en composiciones de fluido espesado. Se contempla que pueden medirse los aniones de oxígeno en una composición de fluido espesado usando cromatografía iónica tal como se describe en otra parte del presente documento, siempre que se tomen  
 50 medidas para impedir la incrustación de la columna por el componente de espesante hidratado. Una medida de este tipo es el uso de filtros de peso molecular para retirar el componente de espesante hidratado, tal como CMC hidratada, antes de la aplicación a la columna de cromatografía. Si es necesario, la composición de fluido espesado puede diluirse con agua, antes del análisis, para reducir su viscosidad u permitir de otro modo que se someta a prueba más fácilmente. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente de manera empírica si una formulación dada tiene una concentración de oxígeno suficientemente baja determinando si la formulación es  
 55 citotóxica usando los límites de reactividad biológica de la USP de la prueba de difusión en agar de la USP <87>.

La composición acuosa de fluido espesado usada en la puesta en práctica del método puede comprender cualquier componente de espesante en un medio acuoso, en la que la composición de fluido espesado es no citotóxica y no irritante para los tejidos blandos, en particular la mucosa bucal, y provoca un daño mínimo a tejidos duros, tales como el esmalte dental y la dentina. Además, el espesante preferiblemente no se ve afectado adversamente por el agente de decoloración en la escala temporal de preparación de la composición y uso en tratamiento. Muchos  
 60

agentes espesantes se conocen en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a carbómeros (por ejemplo, los espesantes CARBOPOL, Lubrizol Corp., Wickliffe, OH), carboximetilcelulosa (CMC), etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, arcillas de tipo esmectita naturales (por ejemplo, VEEGEM, R.T. Vanderbilt Co., Norwalk, CT), arcillas sintéticas (por ejemplo, LAPONITE (Southern Clay Products, Gonzales, TX), metilcelulosa, polímeros superabsorbentes tales como poliacrilatos (por ejemplo, LUCUASORB 1010, BASF, Florham Park, NJ), poloxámeros (PLURONIC, BASF, Florham Park, NJ), poli(alcohol vinílico), alginato de sodio, goma tragacanto y goma xantana. Tales agentes de espesamiento pueden clasificarse en cuatro grupos: hidrocoloides naturales (también denominados "goma"), hidrocoloides semisintéticos, hidrocoloides sintéticos y arcilla. Algunos ejemplos de hidrocoloides naturales incluyen goma arábiga, goma tragacanto, ácido algínico, carragenanos, goma garrofin, goma guar y gelatina. Los ejemplos no limitativos de hidrocoloides semisintéticos incluyen metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. Algunos ejemplos de hidrocoloides sintéticos (también denominados "polímeros" incluyendo polímeros, polímeros reticulados y copolímeros) incluyen poliacrilatos, polímeros superabsorbentes, polietilenglicoles y polipropilenglicoles de alto peso molecular, poli(óxidos de etileno) y CARBOPOL. Los ejemplos no limitativos de arcilla (incluyendo arcilla expansiva) incluyen LAPONITE, attapulgita, bentonita y VEEGUM. Preferiblemente, el componente de espesante es un hidrocoloide semisintético. Más preferiblemente, el componente de espesante es una carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad (polvo de NaCMC).

La CMC es un derivado de celulosa con grupos carboximetilo (-CH<sub>2</sub>-COOH) unidos a algunos de los grupos hidroxilo de los monómeros de glucopiranososa que componen el esqueleto de celulosa. Se sintetiza mediante la reacción catalizada por álcali de celulosa con ácido cloroacético. Los grupos carboxilo (ácido orgánico) polares hacen que la celulosa sea soluble y químicamente reactiva. Las propiedades funcionales de la CMC dependen del grado de sustitución de la estructura de celulosa (es decir, cuántos grupos hidroxilo participan en la reacción de sustitución), y de la longitud de cadena de la estructura del esqueleto de celulosa.

La CMC está disponible en una variedad de calidades de viscosidad y según normas de la USP. La CMC de alta viscosidad, tal como el tipo CA194 de Spectrum Chemical Manufacturing Company, tiene una viscosidad de entre 1500 y 3000 cps a 25°C al 1% de concentración en agua.

También se contempla el uso de una composición de decoloración que comprende una mezcla de agentes de decoloración, concretamente el dióxido de cloro como primer agente de decoloración y al menos un segundo agente de decoloración. Los segundos agentes de decoloración a modo de ejemplo incluyen percarbonatos de metales alcalinos (tal como percarbonato de sodio), peróxido de carbamida, perborato de sodio, persulfato de potasio, peróxido de calcio, peróxido de zinc, peróxido de magnesio, complejos de peróxido de hidrógeno (tal como un complejo de PVP-peróxido de hidrógeno), peróxido de hidrógeno, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo agente de decoloración es un agente basado en peróxido. Los agentes de decoloración basados en peróxido pueden ser tanto irritantes como citotóxicos a concentraciones oxidantes eficaces. Se contempla que una composición de dióxido de cloro sustancialmente no citotóxica combinada con uno o más agentes de decoloración citotóxicos producirá una potente composición de decoloración de agente mixto que está asociada con una irritación reducida, y posiblemente también una citotoxicidad reducida, con relación a una composición que comprende una cantidad suficiente del agente de decoloración para que tenga una eficacia de decoloración comparable en ausencia de dióxido de cloro. De manera similar, se contempla que una composición de dióxido de cloro sustancialmente no citotóxica combinada con uno o más agentes de decoloración citotóxicos producirá una composición de decoloración de agente mixto que tiene una citotoxicidad comparable y una eficacia de decoloración potenciada con relación a una composición de referencia que comprende el uno o más agentes de decoloración citotóxicos en las mismas cantidades que en la composición de agente mixto y que no comprende dióxido de cloro.

También se contempla que una composición de decoloración de agente mixto estará asociada con un daño reducido de los tejidos duros dentales con relación a una composición de una eficacia de decoloración comparable en ausencia de dióxido de cloro. Específicamente, se espera que los cambios adversos en la microdureza del esmalte y la microdureza de la dentina observados para una composición del 36% de peróxido de hidrógeno sean de menor magnitud usando una composición de decoloración de agente mixto que tiene una eficacia de decoloración comparable con la composición con el 36% de peróxido de hidrógeno.

Adicionalmente, se contempla que una composición de decoloración de agente mixto presentará una eficacia de decoloración sinérgica con relación a las eficacias de decoloración de los agentes de decoloración individuales. En otras palabras, la eficacia de blanqueamiento dental del agente de decoloración mixto es mayor que la suma de las eficacias de los agentes de decoloración individuales, a las mismas concentraciones y administrados en las mismas condiciones. La sinergia puede ser ventajosa ya que puede permitir que se alcance un punto final de blanqueamiento deseado usando un esquema de tratamiento más rápido o empleando una concentración reducida de uno o de todos los agentes de decoloración. En realizaciones preferidas, se reduce la concentración del uno o más agentes de decoloración distintos de dióxido de cloro. Esta reducción se espera que conduzca a reducciones adicionales de la irritación, el daño de superficies dentales duras y la posible citotoxicidad de la composición, con relación a una composición con una mayor concentración del uno o más agentes de decoloración distintos de dióxido de cloro.

La composición de decoloración de agente mixto puede prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento para una composición no citotóxica, incorporando al menos otro agente de decoloración. La composición de decoloración de agente mixto puede ser un fluido o un fluido espesado. La composición de precursor útil para preparar la composición de fluido espesado sustancialmente no citotóxica, tal como se describe en la solicitud de titularidad conjunta titulada "Non-Cytotoxic Chlorine Dioxide Fluids" también puede usarse para preparar una composición oxidante de citotoxicidad reducida mediante la adición de al menos otro agente oxidante a la composición de fluido espesado no citotóxica preparada. Se contempla una composición de precursor de agente mixto que comprende un precursor particulado de dióxido de cloro y un precursor particulado de al menos un segundo agente de decoloración. Por ejemplo, una composición de precursor de agente mixto que comprende un precursor particulado de dióxido de cloro y uno o más de perborato de sodio, persulfato de potasio, peróxido de carbamida o un percarbonato de metal alcalino, cuando se pone en contacto con un fluido acuoso, generará tanto dióxido de cloro como peróxido de hidrógeno. La materia particulada es preferiblemente anhidra o estabilizada de otro modo para impedir una activación prematura. Se comentan métodos para estabilizar componentes, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense provisional de titularidad conjunta número 61/150.685, presentada el 6 de febrero de 2009, titulada "Non-Cytotoxic Chlorine Dioxide Fluids" y en la publicación de patente estadounidense n.º 2007/0172412.

En algunas realizaciones, la composición de decoloración de agente mixto comprende dióxido de cloro y un agente de peróxido. Los agentes de peróxido representativos incluyen, pero no se limitan a, peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de magnesio, peróxido de zinc y peróxido de carbamida. En algunas realizaciones, el agente de peróxido es peróxido de hidrógeno. El agente de peróxido está presente en la composición a más del 1% (en peso) y menos del 36%, más preferiblemente, menos del 30%, menos del 10%, y más preferiblemente todavía, el 6% o menos. Una composición de decoloración de agente mixto puede comprender además otros componentes, tales como los descritos en otra parte del presente documento. Los componentes opcionales preferiblemente son relativamente resistentes a la oxidación por los agentes de decoloración.

Para minimizar la irritación debida a un pH extremo, las composiciones de agente mixto tienen preferiblemente un pH mayor de 3,5, más preferiblemente mayor de 5 y más preferiblemente todavía, mayor de 6. Tal como se describe en otra parte del presente documento, en determinadas realizaciones, el pH oscila entre 4,5 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9, y más preferiblemente todavía, mayor de 6 y menor de 8. Se sabe que un pH bajo también puede provocar daño de superficies duras, específicamente ataque con ácido y/o descalcificación de los dientes. Por tanto, en una realización, la composición de decoloración de agente mixto tiene un pH menor de o igual a 5 y comprende además un agente de remineralización para impedir o reparar la pérdida mineral del esmalte que puede resultar del agente de decoloración distinto de dióxido de cloro. Los agentes de remineralización a modo de ejemplo incluyen una fuente de iones de calcio, una fuente de iones fluoruro, una fuente de iones fosfato y similares. Puede añadirse un único agente de remineralización, o una combinación de agentes. Opcionalmente, la composición de decoloración de agente mixto que tiene un pH menor de o igual a 5 comprende además un agente de desensibilización, tal como, pero sin limitarse a, nitrato de potasio, otras sales de potasio, ácido cítrico, citratos y fluoruro de sodio. Los agentes de remineralización y los agentes de desensibilización se conocen bien en la técnica.

Además se proporciona un sistema de blanqueamiento de tres componentes que comprende un primer componente que comprende una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura como primer agente de decoloración, un segundo componente que comprende un componente de espesante en un medio acuoso y un tercer componente que comprende un segundo agente de decoloración. Se comentan agentes a modo de ejemplo para el segundo agente de decoloración en otra parte del presente documento. En una realización, el sistema de blanqueamiento de tres componentes se usa para preparar una composición de decoloración que comprende una mezcla de agentes de decoloración. En otra realización, el sistema de blanqueamiento de tres componentes se usa para preparar una primera composición de decoloración combinando los componentes primero y segundo para producir una composición de dióxido de cloro no citotóxica. El tercer componente puede estar en forma de una segunda composición de decoloración. Alternativamente, el tercer componente se combina con un cuarto componente que comprende un componente de espesante en un medio acuoso para preparar la segunda composición de decoloración. Las enseñanzas en lo que respecta al sistema de dos componentes son aplicables a los componentes primero y segundo del sistema de tres componentes. Por ejemplo, el primer componente puede comprender un precursor particulado de dióxido de cloro y el segundo componente puede comprender un componente de espesante en un medio acuoso. Las dos composiciones de decoloración pueden usarse en un método de blanqueamiento dental que comprende el tratamiento secuencial y alterno con la primera composición de decoloración y la segunda composición de decoloración.

Las composiciones útiles en la puesta en práctica del método son fluidos espesados que tienen propiedades de flujo adecuadas para aplicar el fluido a una superficie dental y dejar el fluido en su lugar en la duración de un tratamiento de blanqueamiento dental (por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos). Por consiguiente, una composición pseudoplástica con un límite de elasticidad suficiente para conservar su forma cuando se aplica a los dientes pero lo suficientemente bajo como para retirarse fácilmente mediante limpieza con una toallita, es ventajosa en la puesta en práctica del método. En realizaciones en las que la composición se pone en contacto con un diente usando una cubeta, tira dental o dispositivo similar, la composición debe tener suficiente adhesión para

mantener el dispositivo en su lugar. Se dan a conocer agentes de adhesión a modo de ejemplo en la publicación de patente estadounidense n.º 2008/0025925.

Las composiciones usadas en el método pueden comprender opcionalmente otros componentes. Tales componentes incluyen, pero no se limitan a, edulcorantes, aromatizantes, agentes colorantes y fragancias. Los edulcorantes incluyen alcoholes de azúcar. Los alcoholes de azúcar a modo de ejemplo incluyen sorbitol, xilitol, lactitol, manitol, maltitol, hidrolizado de almidón hidrogenado, eritritol, paratinosa reductora y mezclas de los mismos. Los agentes aromatizantes incluyen, por ejemplo, aceites esenciales naturales o sintéticos, así como diversos aldehídos, ésteres, alcoholes y otros materiales aromatizantes. Los ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de hierbabuena, menta piperita, gaulteria, sasafrás, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. Los agentes colorantes incluyen un colorante aprobado para la incorporación en un alimento, fármaco o cosmético por una agencia reguladora, tal como, por ejemplo, pigmentos y tintes de FD&C o D&C aprobados por la FDA para su uso en los Estados Unidos. Las fragancias incluyen mentol, acetato de mentilo, lactato de mentilo, alcanfor, aceite de eucalipto, eucaliptol, anetol, eugenol, *Cassia*, oxanona,  $\alpha$ -irisona, properil-guayetol, timol, linalool, benzaldehído, cinamaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-(1-mantoxi)propano-1,2-diol, acetal de glicerol de cinamaldehído (CGA), acetal de glicerol de mentona (MGA) y similares.

Otros componentes opcionales para la composición incluyen: agentes antibacterianos (además de dióxido de cloro), enzimas, agentes de control del mal olor (además de dióxido de cloro), agentes limpiadores, tales como fosfatos, agentes antigingivitis, agentes antiplaca, agentes antisarro, agentes anticaries, tales como una fuente de ion fluoruro, agentes antiperiodontitis, nutrientes, antioxidantes y similares. Ventajosamente, se espera que el método reduzca o elimine la necesidad de agentes para aliviar la sensibilidad dental y agentes para la remineralización del esmalte. Sin embargo, tales agentes pueden incluirse en la composición en algunas realizaciones. Se conocen bien en la técnica agentes a modo de ejemplo. Véanse, por ejemplo, las publicaciones de patente estadounidense n.ºs 2005/0287084; 2006/0263306; 2007/0259011; y 2008/0044363.

Se prefiere que todos los componentes opcionales sean relativamente resistentes a la oxidación por dióxido de cloro, puesto que la oxidación de componentes de la composición por dióxido de cloro reducirá el dióxido de cloro disponible para la oxidación de cromógenos en un diente. En composiciones que comprenden sólo dióxido de cloro como agente de decoloración, "relativamente resistentes" significa que en la escala temporal de preparación y uso de la composición que contiene dióxido de cloro, la función del componente opcional no disminuye, y la composición conserva la eficacia de blanqueamiento dental y sigue siendo sustancialmente no citotóxica, sustancialmente no irritante, y no daña sustancialmente el tejido duro dental. En composiciones de decoloración de agente mixto que comprenden dióxido de cloro como primer agente de decoloración, "relativamente resistentes" significa que en la escala temporal de preparación y uso de la composición de agente mixto en un método, la función del componente opcional no disminuye, y la composición de agente de decoloración mixto conserva la eficacia de blanqueamiento dental y da como resultado citotoxicidad, irritación y efectos sobre los tejidos duros aceptablemente bajos.

## II. Método de uso

En una realización, el método se pone en práctica poniendo en contacto una superficie dental con una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro como agente de decoloración en una cantidad eficaz. Ventajosamente, no es necesario un pretratamiento de las encías en esta realización, dado que la composición es sustancialmente no irritante y sustancialmente no citotóxica. Ventajosamente, incluso después de un contacto prolongado, la composición no citotóxica no daña sustancialmente el tejido duro dental.

En otra realización, el método se pone en práctica poniendo en contacto una superficie dental con una composición de decoloración de agente mixto en una cantidad eficaz. En una realización preferida, la composición de decoloración de agente mixto tiene una eficacia de decoloración potenciada con relación a una composición de referencia que tiene una citotoxicidad comparable y que no comprende dióxido de cloro, tal como se describe en otra parte del presente documento.

En aún otra realización, el método se pone en práctica poniendo en contacto una superficie dental con una primera composición de decoloración en una cantidad eficaz y luego poniendo en contacto la superficie dental con una segunda composición de decoloración en una cantidad eficaz. La primera composición de decoloración es una composición de dióxido de cloro sustancialmente no citotóxica. La segunda composición de decoloración comprende un segundo agente de decoloración. La primera etapa del método comprende tratamiento con la primera composición de decoloración. La segunda etapa comprende tratamiento con la segunda composición de decoloración. Por ejemplo, la primera etapa es un tratamiento con 200 ppm de dióxido de cloro durante 15 minutos y la segunda etapa es un tratamiento con peróxido de hidrógeno al 6% durante 15 minutos. Puede haber uno o más tratamientos con cada composición de decoloración. Por tanto, el método puede comprender iteraciones de estas dos etapas. El método puede comprender etapas que alternan entre las dos composiciones de decoloración o puede comprender dos o más etapas de tratamiento secuenciales con una de las composiciones de decoloración, seguido por al menos una etapa de tratamiento con la otra composición de decoloración. El número y/o la duración de tratamientos con la primera composición de decoloración pueden ser iguales o diferentes que el número y/o la

duración de tratamientos con la segunda composición de decoloración. La primera composición de decoloración puede ser idéntica en la pluralidad de etapas o puede ser diferente, tal como una concentración diferente de dióxido de cloro. De manera similar, la segunda composición de decoloración puede ser idéntica en la pluralidad de etapas o puede ser diferente, tal como una concentración diferente del agente de decoloración y/o un agente de decoloración diferente. Asimismo, la duración de las etapas de tratamiento puede ser igual o diferente para la primera composición de decoloración y para la segunda composición de decoloración. Por ejemplo, la primera etapa es un tratamiento durante 10 minutos con una composición de decoloración con el 10% de peróxido de hidrógeno y una segunda etapa es un tratamiento durante 20 minutos con una composición de decoloración con el 35% de peróxido de hidrógeno. Otro ejemplo no limitativo es una primera etapa que es un tratamiento con 200 ppm de composición de decoloración de dióxido de cloro durante 15 minutos y una segunda etapa es un tratamiento con una segunda composición de decoloración que comprende tanto un agente de peróxido como dióxido de cloro. Otras variaciones resultarán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

Se espera que el método de blanqueamiento dental que comprende tratamiento alterno con una primera composición de decoloración que comprende dióxido de cloro como composición no citotóxica y una segunda composición de decoloración, logre los mismos beneficios de tratamiento con una composición de decoloración que comprende una mezcla de dióxido de cloro y un segundo agente de decoloración. Específicamente, se prevé que el método tendrá uno o más de decoloración mejorada, irritación reducida y daño reducido de los tejidos duros dentales. Tal como se prevé para métodos puestos en práctica usando la composición de decoloración de agente mixto, también se prevé que el método con etapas alternas logrará una eficacia de decoloración sinérgica que permitirá que se logre el mismo grado de blanqueamiento dental con menos etapas de tratamiento, en comparación con un método que usa un único o una pluralidad de agentes de decoloración distintos de dióxido de cloro.

La duración del contacto con el diente para lograr un grado medible de blanqueamiento dental puede determinarse fácilmente por el experto en la técnica en vista de las enseñanzas del presente documento. En general, la duración del contacto oscila entre segundos y minutos, preferiblemente al menos 60 segundos, más preferiblemente al menos 1, 2, 3, 4 ó 5 minutos, todavía más preferiblemente 6, 7, 8, 9 ó 10 minutos, aún más preferiblemente 11, 12, 13, 14 ó 15 minutos, aunque el contacto puede oscilar hasta 16, 17, 18 19 ó 20 minutos, y además hasta 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 ó 30 minutos, y además hasta 35, 40, 45, 50, 55 ó 60 minutos o más tiempo en algunas circunstancias. En determinadas realizaciones, la duración del contacto oscila entre aproximadamente 1 y 60 minutos, más preferiblemente, entre 5 minutos y aproximadamente 30 minutos, y más preferiblemente todavía, de 10 a 20 minutos. En una realización preferida, la duración del contacto para un tratamiento es de 15 minutos. La frecuencia de tratamiento también la determina fácilmente un experto en la técnica dotado de la presente divulgación. El tratamiento puede comprender un episodio de contacto con los dientes o más de un episodio. Los episodios de tratamiento pueden ser contiguos, separados en el tiempo (por ejemplo, de unas cuantas horas a unos cuantos días, de unos cuantos días a unas cuantas semanas, y también intervalos más largos que incluyen de varios meses a un año o más) o ambos.

Puede lograrse el contacto entre la composición y la superficie dental mediante cualquiera de varios de métodos bien conocidos en la técnica. La composición puede cepillarse o extenderse sobre la superficie dental. La composición puede estar presente sobre un parche o una tira flexible que puede presionarse contra y moldearse a la superficie dental. La composición puede colocarse en una cubeta dental, que luego se pone en contacto con los dientes. Tales cubetas pueden realizarse a medida o no realizarse a medida. Se dan a conocer en la técnica numerosos dispositivos útiles en la puesta en práctica del método incluyendo, pero sin limitarse a, las patentes estadounidenses n.ºs 5.879.691; 6.551.579; 6.682.721; 6.848.905; 6.896.518; 6.964.571; 7.004.756; 7.040.897 y las publicaciones de patente estadounidense n.ºs 2006/0223033; 2007/0298380; y 2008/0025925.

En algunas realizaciones, el método se pone en práctica usando una cubeta dental. Preferiblemente, la cubeta se realiza a medida. Se conocen bien en la técnica métodos de producción de cubetas realizadas a medida; véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 6.106.284 y 6.425.759, y las publicaciones de patente estadounidense n.ºs 2006/0183080 y 2008/0041400. En resumen, se llena una cubeta de impresión con un material de impresión, tal como alginato. La cubeta de impresión se coloca entonces en la boca del paciente de modo que se crea una impresión negativa de los dientes en el material de impresión. Después de que se haya formado la impresión negativa, se llena la impresión negativa creada en la cubeta de impresión con un material de colada blando, tal como Dental Stone, yeso o resina epoxídica. La cubeta de impresión se invierte luego y se monta en un dispositivo de montaje formado previamente, tal como una base o cubeta de colada dental. Después de haber tenido oportunidad de endurecerse el material de colada, se retira la cubeta de impresión de modo que el material de colada forma una impresión dental positiva sobre la superficie de montaje. Otro método de preparación de una cubeta dental a medida hace uso de un material de tipo "boil and bite" ("hervir y morder"), que se produce a partir de un plástico termoconformable tal como acetato de etilvinilo ("EVA") o polietileno. Se crea una cubeta personalizada calentando el plástico termoconformable en agua hirviendo haciendo que se funda a una temperatura biológicamente aceptable, y luego colocándola directamente sobre los dientes de un individuo donde se enfría y conserva su nueva forma. Para poner en práctica el método, la composición sustancialmente no citotóxica que comprende un agente de decoloración se coloca en la cubeta dental. La cubeta se sitúa entonces en la boca del paciente para el episodio de tratamiento.

También se contempla que la administración de una composición de dióxido de cloro puede realizarse de manera sustancialmente no citotóxica minimizando o impidiendo el contacto de tejidos blandos con aniones de oxígeno presentes en la composición. Por consiguiente, como ejemplo, se prevén dispositivos que comprenden una barrera microporosa permeable al dióxido de cloro y sustancialmente no permeable a aniones de oxígeno. La composición de dióxido de cloro puede estar completa o parcialmente encerrada por una barrera permeable de manera selectiva de este tipo. En algunas realizaciones, la membrana es hidrófoba; la naturaleza hidrófoba de la membrana impide que tanto un medio de reacción acuoso como un medio receptor acuoso pasen a través de la membrana. Las características que deben considerarse para los materiales usados para una barrera de este tipo incluyen: hidrofobicidad del material microporoso, tamaño de poro, grosor y estabilidad química frente al ataque de dióxido de cloro, cloro, clorito, clorato, cloruro, ácido y base. Naturalmente, para el contacto con tejidos blandos, la barrera microporosa debe ser sustancialmente no irritante y sustancialmente no citotóxica, particularmente en la escala temporal de uso típico del dispositivo. Se prevé que no es necesario que la composición de dióxido de cloro utilizada en un dispositivo de este tipo sea un fluido espesado, siempre que el dispositivo pueda fijarse a la superficie dental y permita que el dióxido de cloro que permea a través de la membrana entre en contacto con la superficie dental.

Se conocen en la técnica materiales útiles como tales barreras e incluyen politetrafluoroetileno expandido (por ejemplo, GORE-TEX) y poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF). Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4.683.039. El procedimiento para la formación de un politetrafluoroetileno expandido se describe en la patente estadounidense n.º 3.953.566. Otras barreras incluyen polietileno y polipropileno microperforados. El material puede proporcionarse como un material compuesto con materiales de soporte para proporcionar la resistencia estructural requerida para su uso.

Los tamaños de poro en la barrera pueden variar ampliamente, dependiendo de la velocidad de flujo deseada del dióxido de cloro a través de la barrera. Los poros no deben ser tan pequeños que impidan el flujo de gas de dióxido de cloro a su través pero tampoco deben ser tan grandes que se permita el flujo de líquido.

La porosidad de la barrera puede variar ampliamente, también dependiendo de la velocidad de flujo deseada del dióxido de cloro a través de la barrera. Consideraciones de resistencia de la barrera también dictan la porosidad elegida. En general, la porosidad de la barrera varía entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 98%.

La barrera también puede comprender material que es permeable al dióxido de cloro en ausencia de porosidad. Un ejemplo de un material de este tipo es película de poliestireno. Dicha barrera puede suministrar suficiente dióxido de cloro para decoloración con porosidad reducida con relación a una barrera que se compone de materiales que son sustancialmente no permeables al dióxido de cloro. Tales películas pueden, de hecho, no ser porosas.

También se contempla el uso de reactantes para la formación de  $\text{ClO}_2$  embebido en un material polimérico que es permeable a  $\text{ClO}_2$  pero sustancialmente no permeable a aniones de oxígeno. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 7.273.567.

Tal como se muestra en el presente documento, una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro como agente de decoloración tiene una capacidad de blanqueamiento inesperadamente robusta, que es una combinación única. Además, una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro provoca un daño mínimo a superficies duras, tales como el esmalte y la dentina, incluso durante el contacto prolongado con una cantidad eficaz sobre una superficie dental. En algunas realizaciones, la microdureza del esmalte que se pone en contacto con una composición sustancialmente no citotóxica disminuye menos del 15%, y preferiblemente menos del 10%, menos del 8% y más preferiblemente todavía, menos del 5%, con relación al esmalte antes del contacto. En algunas realizaciones, la microdureza del esmalte disminuye menos del 1% después de un tiempo de tratamiento total de aproximadamente siete (7) horas, con relación al esmalte antes del contacto. En algunas realizaciones, la microdureza de la dentina que se pone en contacto con una composición sustancialmente no citotóxica disminuye menos del 15%, y preferiblemente menos del 10%, y más preferiblemente todavía, menos del 8%, con relación al esmalte antes del contacto. En algunas realizaciones, la microdureza de la dentina disminuye menos del 8% después de un tiempo de tratamiento total de aproximadamente siete (7) horas, con relación a la dentina antes del contacto. La rugosidad de superficie del esmalte y la dentina tampoco aumentan sustancialmente mediante el contacto con una composición sustancialmente no citotóxica. Preferiblemente, la rugosidad de superficie aumenta en no más del 20%, más preferiblemente no más del 15%, más preferiblemente no más del 10%, y más preferiblemente todavía, no más del 8%, con relación a la rugosidad de superficie antes del contacto.

Por tanto, tal como se muestra en el presente documento, una composición que comprende dióxido de cloro sustancialmente no citotóxica proporciona ventajosamente un alto grado de blanqueamiento dental rápidamente, sustancialmente sin daño al tejido duro dental, sin irritación del tejido blando mucoso y sin sensibilidad dental. Esto está en marcada contraposición con los productos disponibles actualmente basados en peróxido de hidrógeno, que son citotóxicos y un irritante para los tejidos blandos y provocan frecuentemente sensibilidad dental y desmineralización. Por ejemplo, los productos de peróxido de hidrógeno de aclaramiento dental profesionales requieren etapas antes del tratamiento para proteger las encías durante el tratamiento. Tanto los productos basados en peróxido de hidrógeno de especialidad farmacéutica publicitaria como profesionales provocan con frecuencia

efectos secundarios no deseados, incluyendo dolor, sensibilidad e irritación de tejidos blandos y/o duros. Adicionalmente, el uso de una composición que comprende dióxido de cloro no citotóxica tiene un efecto adverso mínimo sobre la microdureza y la rugosidad de superficie del esmalte y la dentina. Esta combinación de aclaramiento dental altamente eficaz asociado con mínimos efectos secundarios desagradables es muy deseable, y no se lograba en los esfuerzos de la técnica anterior. El método no requiere el uso de un activador externo, tal como un láser o una luz para decoloración, y puede obtenerse un blanqueamiento dental igual o superior a los materiales de decoloración de especialidad farmacéutica publicitaria actuales en un tiempo de tratamiento global menor. Además, se obtiene un blanqueamiento dental igual o superior a los materiales de decoloración profesionales actuales sin citotoxicidad ni irritación de tejido blando. En particular, la ausencia de irritación del tejido blando permite ventajosamente que el profesional dental proceda a una etapa sin protección de las encías, que puede durar hasta aproximadamente 90 minutos. En efecto, es posible un contacto sustancial con tejido bucal blando sin irritación ni citotoxicidad. "Un contacto sustancial con tejido bucal blando" tal como se usa en el presente documento se refiere al contacto que es más que el contacto con tejido gingival proximal a un diente tratado. Por tanto, un contacto sustancial incluye, pero no se limita a, el contacto con tejido de la mucosa gingival, la mucosa de las mejillas y la mucosa de la lengua. Además, el efecto mínimo sobre la microdureza del esmalte y la dentina reduce o elimina la necesidad de tratamiento para la sensibilidad dental y/o un procedimiento de remineralización, que se requieren ambos con frecuencia con productos de aclaramiento dental basados en peróxido de hidrógeno. Además, se ha sugerido que el aumento de la rugosidad de superficie observado después de la decoloración con peróxido de hidrógeno proporciona un aumento de superficie, lo que puede facilitar el nuevo manchado temprano de los dientes después del tratamiento de blanqueamiento. El método no aumenta ventajosamente la rugosidad de superficie. Por consiguiente, se contempla que el método también proporcionará una tasa y/o un grado reducidos de rebote después del blanqueamiento.

El dióxido de cloro se desactiva lentamente a lo largo del tiempo. Por tanto, cuando el método se pone en práctica con una composición que comprende dióxido de cloro, para maximizar la potencia de blanqueamiento dental de la composición y para garantizar la ausencia de citotoxicidad, la composición se prepara inmediatamente antes del uso o se prepara *in situ*, tal como se describe en otra parte del presente documento. Puede realizarse la preparación mediante métodos descritos en la solicitud estadounidense provisional de titularidad conjunta número 61/150.685, presentada el 6 de febrero de 2009, titulada "Non-Cytotoxic Chlorine Dioxide Fluids".

En una realización preferida, un precursor particulado de dióxido de cloro está presente en un primer dispensador, tal como una jeringa, y un componente de espesante en un medio acuoso está presente en un segundo dispensador. El fluido acuoso espesado en el segundo dispensador puede añadirse directamente a la mezcla de material particulado en el primer dispensador, permitirse que reaccione la combinación para producir ClO<sub>2</sub>, y luego mezclarse hasta que sea homogénea. Alternativamente, puede añadirse un medio acuoso al precursor particulado para preparar una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura. La cantidad apropiada de esta disolución se mezcla entonces con el espesante acuoso en el otro dispensador. En esta realización, el medio acuoso, el precursor particulado y el componente de espesante pueden estar en dispensadores independientes, tales como jeringas. El medio acuoso se dispensa entonces en el precursor particulado para preparar un dióxido de cloro sustancialmente puro. Estas dos realizaciones se ponen en práctica ventajosamente usando jeringas como dispensador. En cualquier realización, dos jeringas pueden conectarse entre sí según sea apropiado, y combinarse el contenido dispensando el contenido de una jeringa a la otra, dispensando luego la mezcla de vuelta a la otra jeringa hasta que la mezcla sea homogénea. En otra realización, los dispensadores son los cilindros de una jeringa de múltiples cilindros, tal como una jeringa de doble cilindro. Otros dispositivos para preparar y dispensar la composición se describen en el documento de titularidad conjunta "Non-Cytotoxic Chlorine Dioxide Fluids".

### III. Kits y otros artículos de fabricación

También es posible un kit que comprende la composición, o los componentes para la misma, y un material de instrucciones, que describe el uso de la composición en un método de blanqueamiento dental. El kit no es un objeto de la presente invención. Tal como se usa en el presente documento, un "material de instrucciones", incluye una publicación, una grabación, un diagrama, o cualquier otro medio de expresión que pueda usarse para comunicar la utilidad de la composición y/o el compuesto en un kit. El material de instrucciones del kit puede fijarse, por ejemplo, a un recipiente que contiene el compuesto y/o la composición o puede enviarse junto con un recipiente que contiene el compuesto y/o la composición. Alternativamente, el material de instrucciones puede enviarse por separado del recipiente con la intención de que el receptor use el material de instrucciones y el compuesto de manera cooperativa. El suministro del material de instrucciones puede ser, por ejemplo, mediante suministro físico de la publicación u otro medio de expresión que comunique la utilidad del kit, o puede obtenerse alternativamente por transmisión electrónica, por ejemplo por medio de un ordenador, tal como por correo electrónico, o descargarse de un sitio web.

El kit puede comprender dos dispensadores útiles para preparar la composición. Un dispensador comprende un precursor particulado de dióxido de cloro. El segundo dispensador comprende un componente de espesante en un medio acuoso.

El kit puede componerse de un recipiente de dos compartimentos. Un compartimento comprende un precursor particulado de dióxido de cloro. El segundo compartimento comprende un componente de espesante en un medio acuoso. Opcionalmente, el recipiente comprende un tercer compartimento para combinar parte o todo el contenido de los otros dos compartimentos.

- 5 El precursor particulado pueden ser gránulos de ASEPTROL, preferiblemente gránulos de ASEPTROL S-Tab2. El componente de espesante puede ser CMC. El precursor particulado puede comprender gránulos de ASEPTROL S-Tab2 y el componente de espesante comprende CMC.

10 El kit puede comprender además un aplicador. Por el término "aplicador", tal como se usa el término en el presente documento, quiere decirse cualquier dispositivo incluyendo, pero sin limitarse a, una cubeta dental, una jeringa, una pipeta, un cepillo, una copa, y similares, adecuados para poner en contacto la superficie dental con la composición.

### Ejemplos

15 Las composiciones y los métodos de uso se describen adicionalmente en detalle mediante referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Estos ejemplos se proporcionan para fines de ilustración únicamente, y no se pretende que sean limitativos a menos que se especifique de otro modo. Por tanto, las composiciones, los métodos de uso, no deben interpretarse en modo alguno como que se limitan a los siguientes ejemplos, sino que más bien deben interpretarse como que engloban todas y cada una de las variaciones que resulten evidentes como resultado de las enseñanzas proporcionadas en el presente documento.

#### Ejemplo experimental 1: Análisis de citotoxicidad

20 Para someter a prueba los efectos del dióxido de cloro sobre células de mamífero, se realizó el siguiente experimento. Se prepararon dos series de muestras que comprendían diferentes cantidades de anión clorito. Los ejemplos 1-4 usaron un gel de poliacrilato superabsorbente (etiquetado como tipo de gel "S"). Los ejemplos 5-8 usaron un gel de carboximetilcelulosa (CMC) (etiquetado como tipo de gel "C").

Se usaron gránulos de ASEPTROL S-Tab2 en las composiciones de gel usadas en este experimento. La composición química de los gránulos se muestra en la tabla 1.

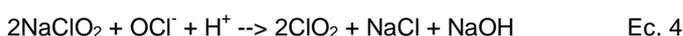
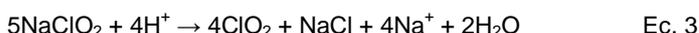
25 TABLA 1

Componente	% (peso/peso)
Clorito de sodio	7%
Sal de sodio del ácido dicloroisocianúrico	1%
Bisulfato de sodio	12%
Cloruro de sodio	40%
Cloruro de magnesio	40%

El clorito de sodio (Aragonesas Energia de España) era de calidad técnica, que contiene nominalmente el 80% (0,8) en peso de NaClO<sub>2</sub> y el 20% de sales estabilizadoras inorgánicas tales como NaCl, NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La sal de sodio del ácido dicloroisocianúrico se obtuvo de Oxichem como ACL-56.

30 Se prepararon los comprimidos, a partir de los que se produjeron los gránulos, tal como se describe esencialmente en el ejemplo 4 de la patente estadounidense n.º 6.432.322, incorporada al presente documento como referencia. En resumen, se secó cada uno de los componentes independientes de los gránulos. Se mezclaron entre sí las cantidades apropiadas de los componentes y se compactó la mezcla en forma de comprimido usando una prensa hidráulica para comprimidos. Se trituraron los comprimidos así formados para dar gránulos usando un mortero y una mano de mortero. Se tamizaron los gránulos resultantes usando un tamiz US Standard de 40 de malla; se usó la fracción de tamaño de -40 de malla en los experimentos.

35 Los comprimidos ASEPTROL S-Tab2 tienen un alto grado de conversión de aniones clorito en ClO<sub>2</sub> (véanse los ejemplos en la patente estadounidense n.º 6.432.322). Normalmente, una disolución preparada a partir de tales comprimidos contendrá aproximadamente 10x la cantidad de ClO<sub>2</sub> como anión clorito residual. Cuando se pone en contacto con agua (líquido), se absorbe el agua en los poros del comprimido, donde se forma una disolución acuosa saturada de los constituyentes. Tales condiciones (alta concentración de anión clorito y bajo pH) son ventajosas para la reacción de anión clorito (ClO<sub>2</sub><sup>-</sup>) con ácido o cloro para producir dióxido de cloro (ClO<sub>2</sub>) mediante las reacciones:



El anión clorito residual en disolución puede resultar de varias fuentes. Una fuente importante de anión clorito residual en disolución es el clorito de sodio, que se disuelve desde la superficie exterior de un comprimido (o gránulo) de ASEPTROL en la disolución a granel. La tasa de conversión de anión clorito en ClO<sub>2</sub> es baja en las condiciones muy diluidas y en general de pH neutro de la disolución a granel, de modo que cualquier cantidad de anión clorito que se disuelve desde la parte exterior de un comprimido o gránulo permanecerá sustancialmente sin convertir y permanecerá como anión clorito en disolución. Como resultado, cualquier cosa que potencia la disolución en superficie de clorito de sodio antes de su conversión en ClO<sub>2</sub> dará como resultado un aumento de la concentración de anión clorito en la disolución o el gel resultante.

Cada gel de base (fluido acuoso espesado) era ligeramente diferente para compensar las diferentes concentraciones de componente activo en las muestras finales. La concentración final de componente de espesante en las muestras de gel preparadas era igual dentro de cada serie. Se produjo cada muestra en una cantidad de aproximadamente 30 gramos. Se prepararon los geles de base combinando agua desionizada con los agentes gelificantes (componente de espesante). Para permitir que los agentes gelificantes llegaran a hidratarse totalmente, se permitió que las mezclas estuvieran en reposo durante de varias horas a durante la noche. Entonces se agitaron las mezclas de gel de base para homogeneizar el gel de base.

Se prepararon las muestras combinando gránulos de ASEPTROL con un gel de base poco antes del uso. Se minimizó la exposición del material de ASEPTROL a la humedad ambiental antes del uso para evitar la pérdida de potencia. Después de añadirse los gránulos de ASEPTROL al gel de base, se mezclaron las muestras durante 30 segundos con una espátula de acero inoxidable o plástico, se taparon y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces se mezclaron las muestras una segunda vez durante 30 segundos para homogeneizar la muestra. Se taparon fuertemente las muestras preparadas hasta el momento de las pruebas. Se protegieron los gránulos de clorito de sodio y las muestras preparadas frente a luces UV intensas para limitar la descomposición inducida por UV. Las pruebas comenzaron no más de 2 horas después de prepararse las muestras.

Se evaluó la concentración de dióxido de cloro mediante valoración tamponada a pH 7 usando yoduro de potasio (KI) y tiosulfato de sodio con otras muestras. Las muestras 1 y 5 tenían un contenido cero de dióxido de cloro. Las muestras 2 y 6 tenían aproximadamente 30 ppm de ClO<sub>2</sub>. Las muestras 3 y 7 tenían aproximadamente 40 ppm y las muestras 4 y 8 tenían aproximadamente 580 ppm de ClO<sub>2</sub>.

No existe ningún método extremadamente exacto para medir el anión de oxiclora directamente en una composición de fluido espesado. Por tanto, a continuación se proporciona la concentración máxima de anión clorito posiblemente presente en cada muestra preparada. Se espera que la cantidad real de anión clorito sea menor que la máxima, ya que los reactantes se activan en presencia de un medio acuoso y generan dióxido de cloro, consumiendo por tanto aniones clorito. Se calculó la cantidad máxima de anión clorito posiblemente presente en una muestra usando la siguiente fórmula:

$$\left( (\text{peso de gránulos de S\_tab2} \times \text{fracción en peso de clorito de sodio en los gránulos} \times \text{fracción en peso de clorito en clorito de sodio} \times \text{fracción en peso nominal de clorito de sodio}) \times 1000 \right) / \text{peso total de la muestra final.}$$

La fracción en peso de clorito de sodio usada en gránulos de S-Tab2 es de 0,07. La fracción en peso de clorito en clorito de sodio es de 0,74. La fracción en peso nominal de clorito de sodio real en el polvo de clorito de sodio (es decir, la pureza del clorito de sodio) usada en los gránulos es de 0,8. Por tanto, por ejemplo, el cálculo de los miligramos de anión de oxiclora por gramo de gel para el ej. 2 es:

$$\left( (0,143 \text{ g} \times 0,07 \times 0,74 \times 0,8) \times 1000 \right) / 30 \text{ gramos de muestra final.}$$

La formulación final para los ejemplos se muestra en las tablas 2 y 3.

TABLA 2

Componente	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Poli(acrilato de sodio) <sup>1</sup>	1,4	1,4	1,4	1,4
NaCl	1	1	1	0
Poli(óxido de etileno) <sup>2</sup>	1,6	1,6	1,6	1,6
Agua desionizada	26	25,9	25,6	25,6
Gránulos de S-Tab2 (-40 de malla)	0	0,143	0,357	1,43
Clorito de Mg máximo por gramo de gel	0	0,2	0,5	2,0
1- LUCUASORB 1010, BASF Corp				
2- POLYOX WSR N3000, Dow Chemical Corp.				

TABLA 3

Componente	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) <sup>1</sup>	0,75	0,75	0,73	0,73
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	0	0	0	0,2
Agua desionizada	29,3	29,3	29,3	29,2
Gránulos de S-Tab2 (-40 de malla)	0	0,143	0,357	1,43
Clorito de Mg máximo por gramo de gel	gel	0	0,2	0,5
1-Sigma Aldrich 419338				

Cada muestra preparada se sometió a prueba según la USP <87>. El método implica determinar la reactividad biológica de cultivos de células de mamífero tras el contacto con un producto de gel tópico usando una prueba de difusión en agar. Las células en esta prueba son células de fibroblasto L929 de mamífero (ratón) cultivadas en MEM (medio esencial mínimo) complementado con suero. Se hace crecer una monocapa celular con una confluencia mayor del 80% a 37°C en un incubador humidificado durante no menos de 24 horas, y entonces se recubre con agar. La capa de agar sirve como “amortiguación” para proteger las células frente al daño mecánico, al tiempo que se permite la difusión de productos químicos lixiviables desde la muestra de prueba. Los materiales que van a someterse a prueba se aplican a un trozo de papel de filtro, que se coloca entonces sobre el agar.

- 5
- 10
- 15
- 20
- Específicamente, se sumerge un disco de papel en solución salina estéril para saturar el disco. Se determina la cantidad de solución salina absorbida (se pesa el disco antes y después de la humectación). Se dispensa una cantidad de muestra de prueba sobre la superficie del disco humedecido. Se mantiene alícuota de muestra dentro de los límites del disco pero no se extiende sobre todo el disco. El disco con la alícuota de muestra se pesa de nuevo para evaluar la cantidad de muestra sobre el disco. El disco se coloca entonces encima del recubrimiento de agar. Se evalúan los cultivos periódicamente a lo largo del tiempo para detectar evidencias de citotoxicidad y se clasifican en una escala de 0 (sin signos de citotoxicidad) a 4 (citotoxicidad grave), tal como se resume en la tabla 4. Se considera que una muestra cumple con los requisitos de la prueba si ninguno de los cultivos celulares expuestos a la muestra, muestra una citotoxicidad mayor que leve (grado 2) después de 48 horas de pruebas. Una muestra que muestra una reactividad de grado 3 ó 4 durante las 48 horas se considera citotóxica.

Tabla 4

Grado	Reactividad	Descripción de la zona de reactividad
0	Ninguna	Ninguna zona detectable alrededor o bajo la muestra
1	Ligera	Algunas células malformadas o degeneradas bajo la muestra
2	Leve	Zona limitada al área bajo la muestra
3	Moderada	La zona se extiende hasta de 0,5 a 1,0 cm más allá de la muestra
4	Grave	La zona se extiende más de 1,0 cm más allá de la muestra

El volumen sometido a prueba de cada ejemplo preparado en este ejemplo experimental fue de aproximadamente 0,1 cc. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

N.º de muestra	Tipo de gel	Clorito de Mg máximo por g de gel	Resultado de prueba
1	S	0	Pasa
2		0,2	Pasa
3		0,5	No pasa
4		2,0	No pasa
5	C	0	Pasa
6		0,2	Pasa
7		0,5	No pasa
8		2,0	No pasa
Control positivo			No pasa
Control negativo			Pasa

- 25
- Las muestras 1, 2, 5, y 6 cumplen con los criterios de reactividad biológica de la USP *in vitro*, indicando biocompatibilidad. Las muestras 3, 4, 7, y 8 no cumplieron con los requisitos de la prueba biológica de la USP *in vitro*. Por tanto, geles que tienen una concentración máxima de anión clorito mayor de aproximadamente 0,2 mg de anión clorito/gramo de gel produjeron un efecto citotóxico en este experimento. Estos datos sugieren que la citotoxicidad está relacionada de manera dependiente de la dosis con la presencia de dióxido de cloro, aniones de oxiclora o algunos otros constituyente(s) de los gránulos de S-TAB2.

**Ejemplo experimental 2: Análisis de citotoxicidad**

Para confirmar que se induce citotoxicidad por los aniones de oxígeno y no por otros componentes posiblemente nocivos, se realizó el siguiente experimento.

- 5 Se preparó una serie de muestras para someter a prueba diversos componentes o condiciones para determinar su papel en la inducción de citotoxicidad. Se usaron comprimidos ASEPTROL S-Tab10 para preparar algunas de las muestras en este experimento. La composición química de los comprimidos se muestra en la tabla 6. Se prepararon comprimidos ASEPTROL S-Tab10 esencialmente tal como se describe en el ejemplo 5 de la patente estadounidense n.º 6.432.322.

TABLA 6

Componente	% (peso/peso)
Clorito de sodio	26%
Sal de sodio del ácido dicloroisocianúrico	7%
Bisulfato de sodio	26%
Cloruro de sodio	20%
Cloruro de magnesio	21%

- 10 Todas las muestras comprendían NaCMC como componente de espesante. Las muestras 9, 16 y 17 se prepararon usando gránulos de la fracción -40 de malla preparados a partir de comprimidos ASEPTROL S-Tab10. Las muestras 10, 19 y 20 se prepararon usando los componentes de comprimidos ASEPTROL S-Tab10 en forma no granulada. Específicamente, se secaron los cinco componentes y se mezclaron para formar un polvo que tiene la composición mostrada en la tabla 5; el polvo no se compactó y granuló. Por tanto, las muestras 9 y 10 tienen idéntica
- 15 composición química pero se preparan con el componente sólido en una forma física diferente. De manera similar, las muestras 16 y 19 tienen idénticas composiciones que las muestras 17 y 20. Las muestras 11-14 se prepararon usando un polvo que tiene un subconjunto de los componentes en los comprimidos ASEPTROL, en los que se sustituyeron uno o más componentes (véase la segunda columna de la tabla 7 para más detalles). La muestra 15 contenía  $\text{ClO}_2$  sustancialmente puro. La muestra 18 era NaCMC sola.
- 20 Las muestras 9-14 y 16-20 se prepararon tal como se describe en el ejemplo experimental 1. En resumen, se prepararon las muestras combinando la fracción sólida (por ejemplo, gránulos de ASEPTROL) con un gel de base poco antes del uso. El gel de base era NaCMC que se permitió que se hidratara. Después de añadirse la fracción sólida al gel de base, se mezclaron las muestras durante 30 segundos con una espátula de acero inoxidable o plástico, se taparon y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces se mezclaron las
- 25 muestras una segunda vez durante 30 segundos para homogeneizar la muestra. Se taparon fuertemente las muestras preparadas hasta el momento de las pruebas. Se protegieron los gránulos de clorito de sodio y otra mezcla sólida que comprendiese clorito de sodio, y se protegieron las muestras preparadas frente a luces UV intensas para limitar la descomposición inducida por UV. Las pruebas comenzaron no más de 2 horas después de prepararse las muestras.
- 30 La muestra 15 se preparó usando un gel de base de NaCMC hidratada y una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura que se preparó el mismo día que se preparó la muestra y comenzó la prueba. El gel de base se preparó añadiendo 0,75 g de polvo de carboximetilcelulosa sódica (Sigma-Aldrich, 700.000 peso mole., tip.) a 19,2 g de agua desionizada, permitiendo que la mezcla estuviera en reposo en un recipiente cubierto durante la noche, y mezclando para homogeneizar el gel de base. La disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura se
- 35 preparó tal como sigue: se pusieron doce (12) comprimidos ASEPTROL S-Tab10 (1,5 gramos cada uno) en 1 litro de agua potable del grifo, produciendo una disolución fuente de color amarillo intenso de >1000 ppm de dióxido de cloro. Se burbujeó aire en el fondo de la disolución fuente a una velocidad de aproximadamente 1 litro por minuto para separar el dióxido de cloro de la disolución fuente al aire. El aire cargado con dióxido de cloro resultante se burbujeó entonces en el fondo de 1 litro de agua desionizada para formar una disolución de dióxido de cloro puro.
- 40 Sólo se transfirieron  $\text{ClO}_2$  y posiblemente cierta cantidad de vapor de agua desde la disolución fuente a la producto. Todos los componentes de sal se quedaron en la disolución fuente. Como resultado, la disolución producto era una disolución sustancialmente pura de  $\text{ClO}_2$ . Se terminó el burbujero cuando casi había desaparecido el color amarillo de la disolución fuente. Se analizó una muestra de la disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura para determinar la concentración de dióxido de cloro usando un espectrómetro UV/Visible Hach modelo 2010; se
- 45 encontró que la disolución sustancialmente pura contenía 700 ppm de dióxido de cloro en peso. Se añadieron diez (10) gramos de la disolución pura de 700 ppm de disolución de dióxido de cloro al gel de base y se mezclaron para producir un gel que contenía aproximadamente 233 ppm de dióxido de cloro y sustancialmente sin aniones de oxígeno. Igual que antes, se protegieron los componentes que contienen  $\text{NaClO}_2$  y las muestras preparadas frente a luces UV intensas para limitar la descomposición inducida por UV. También se protegieron todos los componentes
- 50 sólidos secos frente a la exposición a agua (por ejemplo, humedad ambiental).

Se sometieron las muestras a prueba tal como se describe en el ejemplo experimental 1, excepto las muestras 17 y 20 que se sometieron a prueba a una dosis de 0,04 cc, en vez de una dosis de 0,1 cc. Las pruebas comenzaron no más de 2 horas después de prepararse las muestras.

Los resultados se muestran en la tabla 7.

5

Tabla 7

N.º de muestra		Clorito de Mg máximo por gramo de gel final	Resultado de la USP <87>
9	Preparada con ASEPTROL S-Tab10 gránulos	0,5	No pasa
10	Preparada sin componentes granulados de ASEPTROL S-Tab10	0,5	No pasa
11	NaDCCA sustituido por ácido cianúrico	0,5	No pasa
12	NaClO <sub>2</sub> sustituido por NaCl	0	Pasa
13	NaDCCA eliminado	0,5	No pasa
14	NaClO <sub>2</sub> sustituido por NaCl, y NaDCCA sustituido por ácido cianúrico	0	Pasa
15	Preparada con ClO <sub>2</sub> puro (sin otras sales)	0	Pasa
16	Muestra 9 preparada con 3x el agua	0,17	No pasa
17	Muestra 9, dosis de 0,04 cc sobre el disco	0,5	No pasa
18	NaCMC sola sin gránulos, sales o ClO <sub>2</sub>	0	Pasa
19	Muestra 10 preparada con 3x el agua	0,17	No pasa
20	Muestra 10, dosis de 0,04 cc sobre el disco	0,5	No pasa
	Control positivo	0	No pasa
	Control negativo	0	Pasa

Las muestras 9-11, 3, 16, 17, 19 y 20 no pudieron ninguna cumplir con los criterios para reactividad biológica de la USP *in vitro*. Por tanto, imitar la prueba del tipo de elución de la USP <87> no alteró los resultados (comparar las muestras 10 y 19, y las muestras 9 y 16). La reducción de la dosis sí que alteró los resultados (comparar las muestras 9 y 17, y las muestras 10 y 20). Estos datos indican que ninguna de las dosis usadas en la prueba ni el uso de gel con 3x el agua desempeñan un papel en la citotoxicidad observada.

10

Los resultados para las muestras 9 y 10 indican que la forma física del componente de ASEPTROL no afecta de manera perceptible la citotoxicidad. Los resultados para las muestras 11 y 13 indican que la presencia de un agente productor de cloro, NaDCCA, no afecta de manera perceptible la citotoxicidad. Este resultado sugiere que la citotoxicidad observada no resulta del cloro.

Las muestras 12, 14, 15, y 18 cumplen con los criterios para reactividad biológica de la USP *in vitro*, indicando biocompatibilidad. Estos datos indican que la citotoxicidad no está provocada por el gelificante solo (muestra 18). La observación de que la muestra 15, que contenía ClO<sub>2</sub> puro y sin otras sales, no provocó un efecto citopático indica que el dióxido de cloro por sí mismo no es la causa de la citotoxicidad observada en las muestras que comprenden gránulos de ASEPTROL S-Tab10.

La característica común de las muestras 12, 14, 15 y 18 es que ninguna contiene anión clorito. Por tanto, ninguna de las muestras 12, 14 y 18 contiene aniones de oxiclora. Formalmente, es posible que la muestra 15, que comprende ClO<sub>2</sub> puro, pueda contener algunos aniones de oxiclora debido a la descomposición de ClO<sub>2</sub>, sin embargo, la cantidad es insignificante.

En vista de estos resultados, se concluye que los aniones de oxiclora son el agente causal subyacente a la citotoxicidad observada en estos experimentos.

25

### Ejemplo experimental 3: Análisis de citotoxicidad

Los datos en el ejemplo experimental 1 indican que la citotoxicidad de aniones de oxiclora es dependiente de la dosis. Específicamente, no se observó citotoxicidad en geles que tienen un máximo de 0,2 mg de anión clorito por gramo de gel, mientras que se observó citotoxicidad en geles que tienen un máximo de 0,5 mg de anión clorito/g. Este experimento se diseñó para examinar adicionalmente la citotoxicidad de aniones clorito, usando disolución de clorito de sodio, que permite una estimación más exacta de la concentración de anión clorito en las composiciones de fluido espesado sometidas a prueba. Además, también se evaluó la citotoxicidad de un producto de blanqueamiento dental basado en peróxido de especialidad farmacéutica publicitaria disponible comercialmente, que contenía el 10% de peróxido de hidrógeno como agente de decoloración.

30

Las muestras 22-24 se prepararon combinando una disolución acuosa de clorito de sodio con un gel de base poco antes del uso. Por tanto, ninguna de las muestras 22-25 contenía el dióxido de cloro. Estas muestras tampoco contenían una fuente de ácido o una fuente de halógeno libre. Las muestras 22-24 se prepararon mezclando la disolución acuosa de clorito de sodio con el gel de base durante 30 segundos, tapando la muestra y dejándola en reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos, luego mezclando durante otros 30 segundos. La muestra 25 se preparó de manera similar pero usando agua en vez de una disolución de clorito de sodio. Ninguna de las muestras 22-25 contenía una fuente de ácido o una fuente de halógeno libre.

La muestra 26 es un producto de especialidad farmacéutica publicitaria (EFP) que es un gel que contiene el 10% de peróxido de hidrógeno; se usó el material de gel tal como estaba presente sobre la tira envuelta con papel de aluminio.

La muestra 21 se preparó usando una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura preparada haciendo reaccionar comprimidos ASEPTROL S-Tab10 en agua. Específicamente, se hizo reaccionar un comprimido de 1,5 mg en 200 ml de H<sub>2</sub>O. La disolución de dióxido de cloro resultante no se burbujeó. La concentración de dióxido de cloro de la disolución era de aproximadamente 733 ppm, tal como se evalúa usando un espectrofotómetro de luz UV-visible Hach modelo 2010. La muestra 21 por tanto tenía aproximadamente 244 ppm de ClO<sub>2</sub>, después de dilución de 1 parte de disolución con 2 partes de gel

Los resultados de citotoxicidad se muestran en la tabla 8.

Tabla 8

N.º de muestra	Gel	Clorito de Mg por gel	Resultado de la USP <87>
21	CMC	0 (preparado con ~700 ppm de disolución de ClO <sub>2</sub> )	Pasa
22		0,04	Pasa
23		1,0	No pasa
24		2,0	No pasa
25		0	Pasa
26	desconocido	Producto de EFP con el 10% de peróxido de hidrógeno	No pasa
		Control positivo	No pasa
		Control negativo	Pasa

Los resultados para las muestras 22-24 indican que el anión clorito a concentración elevada es citotóxico para células humanas, confirmando las conclusiones del ejemplo experimental 2. El resultado para la muestra 21 indica que puede prepararse una composición de fluido espesado de alta concentración de dióxido de cloro que no es citotóxica usando disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura preparada usando comprimidos ASEPTROL S-Tab10.

Estos datos también muestran que H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 10% es citotóxico (muestra 26) para células de mamífero. En efecto, la zona de reactividad se extendió más de 1 cm más allá de la muestra de gel, sugiriendo citotoxicidad grave.

#### Ejemplo experimental 4: estudios de citotoxicidad adicionales

Para examinar adicionalmente la relación entre citotoxicidad y concentración de aniones de oxiclora en una composición de fluido espesado, se realizó el siguiente experimento.

Las muestras 27-31 se prepararon combinando una disolución acuosa de clorito de sodio (10 ml) con 20 g de un gel de base (NaCMC hidratada de alta viscosidad) poco antes del uso. La NaCMC era una CMC de calidad según la USP, obtenida de Spectrum Chemical (n.º de artículo CA194); una disolución acuosa al 1% tiene una viscosidad de aproximadamente 1500-3000 cp. El gel de base se preparó usando 0,85 g de NaCMC por 30 g de composición final para lograr una reología equivalente a la de la CMC obtenida de Sigma Aldrich. Ninguna de las muestras 27-30 contenía dióxido de cloro. La muestra 27 se preparó de manera similar pero usando agua en vez de una disolución de clorito de sodio. Las muestras 26-30 se prepararon mezclando la disolución acuosa de clorito de sodio (o agua) con el gel de base hasta que fue homogéneo.

La muestra 31, que tenía la misma composición relativa que la muestra 6 y aproximadamente 40 ppm de dióxido de cloro, se preparó usando un método de mezclado en dos jeringas. Una jeringa contenía gránulos de ASEPTROL S-Tab2 de -40 de malla (0,048 g). La segunda jeringa contenía el gel de base (10 gramos). Se combinó el contenido de las dos jeringas tal como sigue. La jeringa que contenía los gránulos se sujetó con la punta hacia arriba. Se retiró el tapón de salida y se unió un conector de nailon. Se unió el otro extremo del conector de nailon a la salida de la

5 jeringa que contenía el gel de base. Se pulsó lentamente el émbolo de la jeringa con gel, expulsando el gel en los gránulos. Entonces se permitió que se asentara la mezcla de gel y gránulos durante 5 minutos para activar los gránulos, generando de ese modo dióxido de cloro; las jeringas permanecieron conectadas durante este periodo. Después de 5 minutos, se pulsaron de manera alterna los émbolos de las jeringas a un ritmo dinámico para mover la mezcla hacia atrás y hacia delante entre los dos cuerpos de jeringa al menos 15 veces, o hasta que la muestra tuvo un color homogéneo. El gel estaba entonces listo para su usar la prueba de difusión en agar de la USP <87>.

Los resultados de las pruebas de citotoxicidad se muestran en la tabla 9.

Tabla 9

N.º de muestra	Gel	Clorito de Mg por gel	Resultado de la USP <87>
27	CMC	0	Pasa
28		0,1	Pasa
29		0,2	No pasa
30		0,4	No pasa
31		0,2*	Pasa
Control positivo			No pasa
Control negativo			Pasa
* Cantidad máxima de anión clorito posiblemente presente; calculada tal como se describe en el ejemplo experimental 1			

10 Estos datos respaldan además el descubrimiento de que el anión clorito es citotóxico para las células humanas en una relación dependiente de la dosis. La muestra 29, que contenía 0,2 mg de clorito por gramo de composición final, no pasó la prueba, mientras que la muestra 28, que contenía 0,1 mg de anión clorito por g sí paso. Esto sugiere que las composiciones de dióxido de cloro que tenían menos de 0,2 mg de anión clorito por gramo de composición son no citotóxicas para células humanas. Este resultado también respalda la esperanza de que los aniones clorito presentes en geles preparados con polvos o gránulos de ASEPTROL se consuma en la generación de dióxido de cloro. Específicamente, se encontró que geles preparados usando polvo o gránulos de ASEPTROL y que tenían una máxima cantidad posible de 0,2 mg de anión clorito por gramo de composición final eran no citotóxicos. Por tanto, se estima que la concentración aparente de aniones clorito en estos geles es menor de 0,2 mg clorito por gramo.

#### Ejemplo experimental 5: Blanqueamiento dental

20 Se evaluó la eficacia de blanqueamiento dental de un gel de CMC que contenía dióxido de cloro en el siguiente experimento. La composición del gel era sustancialmente idéntica a la de la muestra 6 en la tabla 3, que tenía una máxima concentración de anión clorito posible de aproximadamente 0,2 mg/gramo de composición final de gel y aproximadamente 40 ppm de ClO<sub>2</sub>. Los resultados en el ejemplo experimental 1 revelaron que esta composición no es sustancialmente citotóxica.

Los materiales y métodos usados en este experimento se describen ahora.

25 Evaluación de color: Dos métodos se usaron para evaluar el tono dental: 1) evaluación visual mediante la guía de tonos Vita clásica; y 2) espectrofotometría. También se realizaron la obtención de imágenes digitales y el análisis de imágenes digitales para medir el color de imágenes dentales.

30 Evaluación visual mediante la guía de tonos Vita clásica: se evaluó el tono de referencia inicial y el cambio de tono posterior mediante comparación directa con una guía de tonos Vita convencional. La guía de tonos Vita se dispone en el siguiente orden (tal como recomienda el fabricante) para la evaluación de valores: B1\*A1\*B2\*D2\*A2\*C1\*C2\*D4\*A3\*D3\*B3\*A3,5\*B4\*C3\*A4\*C4, donde B1 es el más brillante y C4 es el más oscuro. Dos investigadores determinaron la coincidencia de tono más próxima visualizando el diente objeto frente a un fondo negro normalizado, en condiciones de luz fluorescente normalizadas, controladas. En experimentos de blanqueamiento seleccionados, se normalizaron las condiciones de luz de fondo usando un dispositivo de iluminación de LED portátil a una distancia fija de la muestra de prueba. El nivel de concordancia entre operarios en la selección del tono fue mayor del 80%. Los desacuerdos en la selección del tono nunca fueron mayores de 1 unidad de valor de tono (SVU).

40 Espectrofotometría: se usó un espectrofotómetro clínico, Vita EasyShade® (Vident, Brea, CA), para obtener datos electrónicos, cuantitativos sobre parámetros de medición del tono y medición de color específicos basándose en el espacio de color CIELAB L\*a\*b\*. En este sistema de espacio de color 3D, "L" es la luminosidad de un objeto (que va de negro a blanco) y es la única dimensión de color que puede existir por sí misma; "a" es una medida del color rojo o el color verde; y "b" es una medida del color amarillo o el color azul. El dispositivo usa un iluminante D65 con una temperatura de color (en Kelvin) de 6500 grados. A la conclusión de cualquier tratamiento de blanqueamiento, se

determinaron y se registraron los valores de  $\Delta L$ ,  $\Delta a$  y  $\Delta b$ .

5 Imágenes digitales: se tomaron imágenes digitales de los dientes usando un microscopio/cámara digital SLR (microscopio/cámara digital Olympus DP11 con objetivo adicional Optiva Zoom 100). Se obtuvieron todas las imágenes con ajustes convencionales introducidos manualmente. Se configuró una iluminación aproximadamente fija del aparato de flash para proporcionar condiciones de obtención de imágenes óptimas, normalizadas. Las muestras se indexaron o se orientaron repetidamente en una orientación fija para garantizar la alineación de imágenes reproducibles.

10 Dientes manchados de manera natural: se usaron dientes humanos que tenían un manchado interno intrínseco de D4 o menor (es decir, D4 a C4) como dientes manchados de manera natural. Los dientes se seccionaron, luego se prepararon tal como se describe a continuación.

15 Dientes manchados con té: se sometieron dientes humanos con un valor de tono intrínseco mayor de D4 (es decir, B1 a C2) a la disolución de manchado artificial basada en té tal como sigue. Después de seccionar los dientes, se pulieron las superficies dentinarias expuestas con papel de carburo de silicio. Entonces se atacó la superficie dentinaria con gel de ataque con ácido fosfórico al 37% durante 20-25 segundos, se enjuagó con agua durante 30 segundos, y se secó con papel hasta una condición de dentina húmeda. Se sometieron entonces los dientes a ciclos de manchado continuos (mediante inmersión en disoluciones de manchado de té concentradas) hasta que la intensidad de la mancha permaneció inalterada tras inspección visual (habitualmente en el intervalo de tonos de Vita de C4-A4).

20 Se prepararon dientes manchados con té y manchados de manera natural para tratamiento tal como sigue. Se recubrieron las superficies dentinarias expuestas de los dientes con tres capas separadas de laca de uñas transparente; se permitió que se secase cada capa durante al menos una hora antes que se aplicase la siguiente capa. Los dientes se colocaron entonces en agua del grifo durante al menos 24 horas antes de las pruebas. Antes del inicio del tratamiento, se evaluó el tono de segmento dental de referencia mediante evaluaciones cualitativas y cuantitativas del color. Los dientes se montaron en orientación mesio-distal sobre un portaobjetos de microscopio de vidrio. Durante los tratamientos y entre tratamientos, los dientes se almacenaron al 100% de humedad en una bolsa de plástico. Durante el ensayo de blanqueamiento, los dientes se retiraron de la bolsa de plástico, se enjuagaron meticulosamente para retirar el agente de tratamiento o blanqueamiento de control, entonces se sometieron a evaluación cualitativa y cuantitativa del color.

30 Gel de  $\text{ClO}_2$  no citotóxico: se preparó el material de gel acuoso de  $\text{ClO}_2$  no citotóxico sometido a prueba sustancialmente tal como se describe para la muestra 6. En resumen, se prepararon treinta (30) gramos de base de gel acuosa añadiendo 0,85 gramos de polvo de carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad a 29,15 gramos de agua destilada. Se permitió que se hidratase la mezcla durante al menos aproximadamente 8 horas, entonces se mezcló para homogeneizar el gel de base. A los aproximadamente 30 gramos de gel de base de NaCMC acuoso en un recipiente, se añadieron 0,143 gramos de gránulos de ASEPTROL S-Tab2 (-40 de malla) y se mezclaron suavemente durante 30 segundos. El recipiente se tapó entonces fuertemente y se permitió que la mezcla estuviese en reposo durante 5 minutos a temperatura ambiente. Entonces volvió a mezclarse brevemente y el gel de  $\text{ClO}_2$  estaba entonces listo para su uso.

40 Pueden calcularse las concentraciones de la mayoría de los constituyentes del gel final a partir de un balance de masa o haberse medido. Los constituyentes se resumen en la tabla 10. Los constituyentes restantes son: aproximadamente 40 ppm de  $\text{ClO}_2$  mediante valoración a pH 7 y menos de aproximadamente 110 ppm de anión clorito ( $\text{ClO}_2^-$ ) sin reaccionar.

TABLA 10

Especie química	NaCMC	Agua	$\text{Na}^+$	$\text{Mg}^{+2}$	$\text{Cl}^-$	$\text{SO}_4^{-2}$	Ácido cianúrico
Conc., % en peso	2,8%	96,7%	0,10%	0,048%	0,26%	0,047%	0,002%

45 El gel de  $\text{ClO}_2$  preparado era un fluido pseudoplástico de transparente a translucido, de color amarillo claro, viscoso. Tenía un límite de elasticidad suficiente para conservar su forma cuando se aplica en una capa de 1-2 mm a los dientes, pero lo suficientemente bajo como para retirarse sustancialmente de la superficie dental y el tejido bucal blando mediante limpieza con una toallita. El gel era soluble en agua adicional y puede retirarse de la boca mediante enjuague o irrigación. Aunque el  $\text{ClO}_2$  es inestable y se descompondrá lentamente a lo largo del tiempo, la pérdida de concentración a lo largo de 8 horas en las condiciones de almacenamiento apropiadas (mantenido en un recipiente cerrado, sellado o tapado fuertemente, y minimizada la exposición a la radiación ultravioleta) es menor del 20%.

Tratamiento: Después de mezclar, el gel de  $\text{ClO}_2$  se aspiró al interior de una jeringa de plástico de 60 ml. Se usó la jeringa de 60 ml para contener el gel durante el ensayo, y para dispensar gel al interior de una jeringa de plástico de

60 ml. El gel en la jeringa de 10 ml se dispensó entonces directamente sobre las superficies de esmalte de sección dental tal como sigue. A tiempo cero, se dispensaron de aproximadamente 1 a 1,5 ml de gel sobre la superficie del esmalte de cada segmento dental unido al portaobjetos de microscopio de vidrio. El grosor de la capa de gel resultante era de aproximadamente 1,5 a 3,0 mm de profundidad. Después de dispensar el gel sobre los segmentos dentales, se colocó el portaobjetos de vidrio en una bolsa de plástico Ziplock® de 15 mm x 8 mm (SC Johnson Co., Racine, WI), que contenía pequeñas tiras de toallita de papel húmeda dentro de la bolsa para mantener el 100% de humedad en la bolsa. Se situaron las tiras de toallita de papel para eliminar cualquier contacto de la bolsa de plástico con las superficies dentales y de gel.

Tras la conclusión de un intervalo de prueba (habitualmente 15 minutos), se retiró el portaobjetos de vidrio de la bolsa de plástico, y se retiró cuidadosamente el gel con un cepillo de dientes de cerdas extrasuaves y una leve corriente de agua corriente del grifo. Entonces se analizaron los segmentos dentales sobre el portaobjetos para determinar el tono y color, tiempo durante el cual el portaobjetos de vidrio se mantuvo de manera periódica en una bolsa de plástico al 100% de humedad para evitar que resultase un artefacto de color indebido, por la deshidratación.

Se repitió el procedimiento de aplicación de gel tal como se diseñó hasta que se concluyó el experimento. Se almacenaron los segmentos dentales sometidos a prueba sobre el portaobjetos de microscopio de vidrio al 100% de humedad para una observación de referencia posterior.

Se trataron dientes manchados de manera natural y manchados con té con el gel de ClO<sub>2</sub> durante un total de una (1) hora (tratamientos consecutivos de 4-15 minutos). Se usó un único lote de gel de ClO<sub>2</sub> para estos tratamientos consecutivos. Para comparación, se trataron otros dientes manchados con té con un producto de blanqueamiento de especialidad farmacéutica publicitaria que contenía el 10% de hidrógeno. El tratamiento con el producto de EFP consistió en tratamientos de 30 minutos, según las instrucciones del fabricante. Al final de un tratamiento, se retiró de los dientes el producto de EFP residual que quedaba sobre los dientes después de la retirada de la tira, usando un cepillo de dientes de cerdas extrasuaves y una leve corriente de agua corriente del grifo. Para los tratamientos de varios días (por ejemplo, 7, 10 y 14 días) que usan el producto de EFP, normalmente un tratamiento de 30 minutos tuvo lugar por la mañana y el segundo tratamiento de 30 minutos tuvo lugar por la noche.

Los valores de tono de Vita para dientes individuales como referencia y después de 4 x tratamientos de 15 minutos (total de 60 minutos) con gel de ClO<sub>2</sub> se tabulan en las tablas 11 y 12. Uno de los seis dientes manchados con té y uno de los seis dientes manchados de manera natural lograron cada uno B1 como resultado del tratamiento con gel de ClO<sub>2</sub>.

TABLA 11 Dientes manchados con té

Muestra	Tono de referencia	Tono tras el tratamiento	SVU
T1	A4	C1	9,0
T2	C2	B1	6,0
T3	C4	A3	7,0
T4	A3	A2	9,0
T5	D3	A2	5,0
T6	A4	D2	11,0

TABLA 12 Dientes manchados de manera natural

Muestra	Tono de referencia	Tono tras el tratamiento	SVU
N1	A3-D3	D2-A2	> 4,0
N2	A3,5-B4	B2	> 9,0
N3	A3	B2-A1	> 6,0
N4	A3	B2-A1	> 6,0
N5	A3	B1	8,0
N6	B4	A2	8,0

Tal como se muestra en la figura 1, después de 30 minutos (2 x tratamientos de 15 minutos) del gel que contenía ClO<sub>2</sub> no citotóxico con dientes manchados con té (n=6), el cambio de tono total fue muy superior a 5 unidades de valor de tono-Vita (SVUs). Para dientes manchados de manera natural (n=6), el cambio de tono total fue superior a 6 SVU. Después de 45 minutos de tratamiento (3 x 15 minutos), el cambio de tono total para dientes manchados de manera natural fue de aproximadamente 7 SVU. Después de una (1) hora (4 x 15 minutos) de tratamiento de dientes manchados con té con el gel de ASEPTROL, el cambio de tono total medio fue de 7,83 SVU. El cambio de tono total para dientes manchados de manera natural tratados con gel de ClO<sub>2</sub> no citotóxico fue aproximadamente igual.

El gel que contenía  $\text{ClO}_2$  no citotóxico consiguió un aclaramiento notable de dientes manchados de manera natural después del primer tratamiento de 15 minutos, y un aclaramiento continuado con el tratamiento continuado. En cambio, el tratamiento de dientes manchados de manera natural con la composición de EFP que contenía el 10% de peróxido de hidrógeno mostró un grado mucho menor de aclaramiento. Se observó una mejora moderada (1 SVU) después del primer tratamiento de 30 minutos y ningún cambio significativo después del segundo tratamiento de 30 minutos. Seguir los tratamiento diarios 2 x 30 minutos recomendados por el fabricante del producto de EFP durante siete (7) días (tiempo de tratamiento total de 7 horas) dio como resultado una mejora perceptible (cambio de tono total de 4,9 SVU); sin embargo, la mejora en el blanqueamiento dental fue notablemente menor en comparación con la composición de  $\text{ClO}_2$  después de 4 tratamientos consecutivos x 15 minutos (tiempo de tratamiento total de 1 hora). Diez (10) días de tratamiento (2 x 30 min al día; tiempo de tratamiento total de 10 horas) con el producto de EFP produjo un cambio de tono total de 6,1 SVU. Fueron necesarios catorce (14) días de tratamiento (tiempo de tratamiento total de 14 horas) con la composición de EFP que contenía el 10% de peróxido de hidrógeno para dar como resultado un cambio de tono total comparable al que se logró con el gel de  $\text{ClO}_2$  no citotóxico en una hora de tratamiento. Por tanto, el gel que contiene  $\text{ClO}_2$  proporcionó un mayor grado de aclaramiento en un tiempo significativamente más corto en comparación con la composición basada en peróxido de hidrógeno. Además, la formulación de gel que contiene  $\text{ClO}_2$  es no citotóxica, mientras que la formulación con el 10% de peróxido de hidrógeno es citotóxica (véase el ejemplo experimental 3).

El valor de  $\Delta L$  promedio para dientes manchados con té tratados durante un total de una hora con gel que contiene  $\text{ClO}_2$  fue de 9,3; el intervalo de valores para las 6 muestras era de 0,8 a 22 unidades de  $\Delta L$ . El valor de  $\Delta L$  promedio para dientes manchados de manera natural tratados durante un total de una hora con gel que contiene  $\text{ClO}_2$  era de 8,07. El cambio promedio en la luminosidad para los dientes tratados durante un tiempo de tratamiento total de 7 horas con la composición de EFP que contenía el 10% de peróxido de hidrógeno fue de 6,32 unidades de  $\Delta L$ .

Por tanto, el gel que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxico fue extremadamente eficaz en la decoloración de dientes manchados con té y dientes manchados de manera natural. Se detectó una mejora notable en el aclaramiento después del primer tratamiento de 15 minutos. El grado de aclaramiento logrado después de sólo dos tratamientos de 15 minutos con gel que contiene  $\text{ClO}_2$  requería 7 días de 2 tratamientos diarios x 30 minutos con un producto de blanqueamiento de EFP que contenía el 10% de peróxido de hidrógeno para lograrlo. El grado de aclaramiento logrado después de cuatro tratamientos de 15 minutos con gel que contiene  $\text{ClO}_2$  requería más de 10 días de tratamiento con la composición de EFP que contiene el 10% de peróxido de hidrógeno para lograrlo.

### 30 **Ejemplo experimental 6: Eficacia de gel que contiene $\text{ClO}_2$ frente a peróxido de hidrógeno al 36%**

Este experimento se diseñó para comparar la eficacia de blanqueamiento dental de un gel que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxico con un gel de blanqueamiento profesional en consulta que contiene el 36% de peróxido de hidrógeno. Esta es la mayor concentración de peróxido de hidrógeno actualmente en uso en productos profesionales en consulta. El gel que contiene  $\text{ClO}_2$  se preparó tal como se describe en el ejemplo 5 y el procedimiento de tratamiento fue igual que en el ejemplo 5.

Los resultados se resumen en la figura 2. Después de 45 minutos de tratamiento, la eficacia de blanqueamiento del gel que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxico (~40 ppm de  $\text{ClO}_2$ ) se aproximó a la del gel profesional. Tal como se conoce bien en la técnica, geles que contienen el 36% de peróxido de hidrógeno son altamente irritantes para tejido blando en la cavidad bucal. Por tanto, lograr una eficacia de blanqueamiento dental comparable en ausencia de irritación de los tejidos blandos es altamente deseable y no posible con productos de la técnica anterior.

Existe una variedad de productos de blanqueamiento dental profesionales en el mercado que usan profesionales dentales. Como los productos de especialidad farmacéutica publicitaria, los productos profesionales se basan en peróxido. Están disponibles datos para la eficacia de estos productos en la bibliografía (véase por ejemplo Operative Dentistry, 2007, 32-4: 322-327). Los valores de la bibliografía sugieren que un gel que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxico, un agente de decoloración mucho más suave que el peróxido, se aproxima a la eficacia de muchos productos profesionales basados en peróxido y, en algunos casos, puede superar la eficacia de productos profesionales basados en peróxido.

### **Ejemplo experimental 7: Microdureza del esmalte y la dentina**

Se sabe que el peróxido de hidrógeno afecta adversamente a los tejidos duros dentales. La sensibilidad dental es un efecto secundario común de los productos de blanqueo dental profesionales y se cree que se origina en los cambios morfológicos en el esmalte y la dentina inducidos por la alta concentración de peróxido. Muchos productos profesionales recomiendan el uso de fluoruro de sodio para remineralizar los dientes y nitrato de potasio para reducir la sensibilidad dental. Para caracterizar el efecto de un gel que contiene  $\text{ClO}_2$  no citotóxico sobre el esmalte y la dentina, se evaluaron la microdureza y rugosidad del esmalte y la dentina antes y después del contacto con el gel que contiene dióxido de cloro.

La composición del gel que contiene ClO<sub>2</sub> es idéntica a la composición en el ejemplo experimental 5. Para ambos experimentos en el esmalte y la dentina usando el gel que contiene ClO<sub>2</sub> y un producto de especialidad farmacéutica publicitaria (EFP) que contiene el 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el tiempo de tratamiento total fue de 7 horas, que consistió en 14 x 5 tratamientos de 30 minutos. Se prepararon múltiples lotes de gel que contiene ClO<sub>2</sub> y se usaron en este experimento. Ningún lote de gel que contiene ClO<sub>2</sub> se usó durante más de 2 horas. El tiempo de tratamiento total de 7 horas es igual al tiempo de tratamiento recomendado para el producto de EFP. Sin embargo, este tiempo de 10 tratamiento total supera en mucho el tiempo necesario para lograr el blanqueamiento dental con la composición de dióxido de cloro no citotóxica comparable a productos basados en peróxido de EFP o profesionales (véanse los ejemplos 5 y 6). Para el gel de blanqueamiento dental profesional que comprende el 36% de peróxido de hidrógeno, se limitó el contacto a una hora. Se almacenaron las muestras dentales en agua del grifo antes, durante y después del tratamiento.

Se evaluó la microdureza usando un aparato de prueba de microdureza CSM Dynamic a una carga de 2 Newton, carga durante 30 segundos/descarga durante 30 segundos. Cinco muestras de esmalte y cinco muestras de dentina se sometieron a prueba para detectar cambios en la microdureza. Cada muestra sirvió como su propio control (antes del tratamiento en comparación con tras el tratamiento). Para la dureza del esmalte, se tomaron diez mediciones por muestra antes del tratamiento y tras el tratamiento. Por tanto, hubo 50 mediciones antes del tratamiento y 50 mediciones tras el tratamiento. Para la dureza de la dentina, se tomaron cinco mediciones por muestra antes del tratamiento y tras el tratamiento, produciendo 25 mediciones antes del tratamiento y 25 mediciones tras el tratamiento. Se calcularon datos de microdureza como valores de dureza Vickers. El análisis estadístico consistió en 20 ANOVA (una vía) usando un nivel de alfa de 0,05.

Los resultados para la dureza del esmalte (en valores de dureza Vickers) se muestran en la tabla 13.

TABLA 13

Composición	Antes del tratamiento	Tras el tratamiento	Valor de p	Estadísticamente significativo (p<0,05)
Gel de ClO <sub>2</sub>	498,89 ± 70,64	507,40 ± 69,92	0,5090	No
Producto de EFP	711,57 ± 114,56	722,84 ± 141,85	0,8474	No
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 36%	538,56 ± 109,30	455,72 ± 36,62	0,000768	Sí

Ni el gel que contiene ClO<sub>2</sub> ni el producto con el 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indujeron un cambio significativo en la dureza del esmalte. En cambio, el producto profesional indujo una reducción estadísticamente significativa (reducción >15%) en la dureza del esmalte. Por tanto, el gel que contiene ClO<sub>2</sub> no citotóxico blanquea los dientes con una eficacia comparable a la que indujeron geles de peróxido profesionales pero sin afectar adversamente a la dureza del esmalte.

Los resultados para la microdureza de la dentina (en valores de dureza Vickers) se muestran en la tabla 14.

TABLA 14

Composición	Antes del tratamiento	Tras el tratamiento	Valor de p	Estadísticamente significativo (p<0,05)
Gel de ClO <sub>2</sub>	94,96 ± 9,63	87,65 ± 6,69	0,0031	Sí
Producto de EFP	98,35 ± 15,14	88,71 ± 6,02	0,0118	Sí
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al 36%	101,50 ± 21,48	83,45 ± 11,97	0,002212	Sí

En lo que respecta a la microdureza de la dentina, el gel que contiene ClO<sub>2</sub> indujo una reducción menor (7,7%) en la microdureza de la dentina, que fue estadísticamente significativa. El producto de EFP (peróxido al 10%) demostró una reducción menor similar (9,8%) en la microdureza de la dentina, que también fue estadísticamente significativa. Notablemente, el gel profesional indujo una reducción drástica (~18%) en la dentina después de sólo una hora de tiempo de contacto total.

Por tanto, la composición no citotóxica que comprende una cantidad eficaz de dióxido de cloro para blanqueamiento dental no tiene un efecto estadísticamente significativo sobre la microdureza del esmalte y sólo un efecto menor sobre la microdureza de la dentina. El efecto sobre la microdureza de la dentina es comparable al que indujo un producto de blanqueamiento dental de especialidad farmacéutica publicitaria disponible comercialmente.

**Ejemplo experimental 8: Rugosidad de superficie del esmalte y la dentina**

Se ha sugerido que el aumento de la rugosidad da como resultado un aumento del área superficial que facilita el rebote en los dientes blanqueados. Para estudiar el efecto de composiciones que contienen dióxido de cloro no

citotóxicas sobre la rugosidad de superficie, se usó un perfilómetro Surfptest 1700 para evaluar la rugosidad de superficie del esmalte y la dentina antes y después de tratamiento con diversas composiciones de blanqueamiento.

5 Cuatro muestras de esmalte y cuatro muestras de dentina se sometieron a prueba. Cada muestra sirvió como su propio control. Se tomaron doce mediciones por muestra antes del tratamiento y se tomaron otras doce por muestra tras el tratamiento. El tiempo de contacto para el gel que contiene ClO<sub>2</sub> fue un total de 2,5 horas, que consistió en 4 tratamientos de 15 minutos y 3 tratamientos de 30 minutos. Se realizaron tratamientos de 30 minutos adicionales con gel que contiene ClO<sub>2</sub> hasta que se logró un tiempo de tratamiento total de 7 horas. Se almacenaron las muestras en agua del grifo antes, durante, y después del tratamiento. La composición que contiene dióxido de cloro no citotóxica es igual que la usada en el ejemplo experimental 8. También se sometió a prueba un producto de blanqueamiento de especialidad farmacéutica publicitaria (EFP) que contenía el 10% de peróxido de hidrógeno, en 10 tratamientos consecutivos de 14-30 minutos. También se sometió a prueba un gel de blanqueamiento dental profesional que contenía el 36% de peróxido de hidrógeno. Para el gel de blanqueamiento dental profesional, se limitó el contacto a una hora. El análisis estadístico consistió en ANOVA (una vía) usando un nivel de alfa de 0,05.

15 Los datos de perfilometría para la composición de dióxido de cloro no citotóxica y el producto de EFP que contiene el 10% de peróxido de hidrógeno se muestran en la tabla 15.

TABLA 15

		Valores de R <sub>a</sub>			Valores de p de ANOVA	
		Antes del tratamiento	Tras el tratamiento		2,5 h	7 h
			2,5 h	7 h		
Esmalte	EFP	0,037692 ± 0,00914	N/D*	0,048742 ± 0,0157	N/D	0,04674*
	ClO <sub>2</sub>	0,024975 ± 0,002445	0,021508 ± 0,000888	0,02295 ± 0,000666	0,005799*	0,048636*
Dentina	EFP	0,032053 ± 0,007332	N/D	0,051742 ± 0,00882	N/D	0,0000053*
	ClO <sub>2</sub>	0,03998 ± 0,005542 *	0,03775 ± 0,00466	0,044608 ± 0,00392	0,296884	0,027545

N/D = no determinado.  
\*Estadísticamente significativo

La rugosidad de superficie promedio, Ra, del esmalte antes del tratamiento con la composición de dióxido de cloro no citotóxica fue de aproximadamente 0,025 y 0,021 después de 2,5 horas de tratamiento, y de aproximadamente 0,023 después de 7 horas de tratamiento. Por tanto, no se detectó ningún efecto adverso por el gel que contiene ClO<sub>2</sub> sobre la rugosidad de superficie promedio del esmalte, incluso a pesar de la duración prolongada del contacto. En efecto, la rugosidad de superficie promedio del esmalte fue realmente más lisa en aproximadamente el 13-14% después de 2,5 horas de tratamiento con el gel que contiene ClO<sub>2</sub> en este experimento, indicando un efecto de pulido del esmalte inesperado en ausencia de un abrasivo. Además, el efecto sobre rugosidad de superficie promedio de la dentina después de 2,5 horas de tratamiento fue estadísticamente insignificante. Después de 7 horas de tratamiento, el aumento de la rugosidad de superficie promedio de la dentina fue de sólo aproximadamente el 8%. Tal como se observó previamente, 7 horas de tratamiento superan con mucho el tiempo necesario para lograr el blanqueamiento dental con esta composición comparable a productos basados en peróxido de EFP o profesionales (véanse los ejemplos 5 y 6). Por tanto, la composición de dióxido de cloro no citotóxica puede producir blanqueamiento dental comparable a productos profesionales o de EFP sin un daño sustancial a la rugosidad de superficie del esmalte o la dentina.

En cambio, los dientes tratados con producto de EFP después de las 7 horas recomendadas de tiempo de contacto mostraron un aumento de la rugosidad de superficie del esmalte mayor de aproximadamente el 29%. El aumento de la rugosidad de superficie de la dentina después de 7 horas fue mayor del 60%. Después de sólo 1 hora de tratamiento, el producto de peróxido profesional, que contiene el 36% de peróxido de hidrógeno, aumentó la rugosidad de superficie tanto del esmalte como de la dentina en aproximadamente el 203%.

En lo que respecta al efecto sobre el esmalte, existen pocas evidencias de que se observe alteración de la morfología de superficie en el esmalte en la muestra (figura 3B) tratada con gel que contiene ClO<sub>2</sub> no citotóxico durante 7 horas, en comparación con el diente de control no tratado (figura 3A). En efecto, todavía son evidentes los arañazos de acabado finos (resultado de la preparación de las muestras dentales). En cambio, la fotografía de la muestra (figura 3C) tratada con el gel de peróxido al 36% durante una hora revela áreas significativas de alteración del esmalte y posible erosión.

Tal como se muestra en la figura 4A, la morfología de la superficie dentinaria de un diente de control (sin tratar) tiene algunos túbulos dentinarios expuestos o revelados, estando otros túbulos dentinarios ocultos por una capa de mancha de la dentina. Son evidentes algunos tapones de manchas en los túbulos expuestos. La superficie de la

muestra representativa tratada con un producto de EFP que contiene el 10% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (figura 4B) revela un mayor número de túbulos dentinarios expuestos, en comparación con la superficie dentinaria de control sin tratar. Los túbulos expuestos parecen algo más agrandados en comparación con la superficie de control, y muchos túbulos parecen abiertos sin la presencia de tapones de manchas oclusivos. La muestra dental representativa (figura 4C) tratada con gel que contiene ClO<sub>2</sub> no citotóxico tiene un mayor número de túbulos dentinarios expuestos o revelados, en comparación con la superficie de control; pero en menor número y de menores dimensiones que los túbulos presentes en la muestra tratada con EFP. Los túbulos expuestos están presentes como "rendijas" estrechas con aberturas limitadas; algunos túbulos dentinarios están ocultos por una capa de mancha aparente; son evidentes algunos tapones de manchas dentro de los túbulos expuestos. Por tanto, la superficie del diente tratado con gel que contiene ClO<sub>2</sub> no citotóxico se asemeja más estrechamente a la superficie del diente de control.

Sin desear limitarse por la teoría, se cree que la alteración en la superficie dentinaria inducida por el gel del 10% de peróxido de hidrógeno, y por tanto esperada para los productos profesionales de mayor concentración, puede subyacer al menos en parte en el problema de sensibilidad dental común en productos de blanqueamiento de peróxido de especialidad farmacéutica publicitaria y profesionales.

**15 Ejemplo experimental 9: Composiciones de agente mixto**

Se realizó el siguiente experimento para evaluar la citotoxicidad de disoluciones de peróxido de hidrógeno en presencia o ausencia de 200 ppm de dióxido de cloro.

Se preparó una disolución madre de 600 ppm de ClO<sub>2</sub> disolviendo un comprimido ASPETROL S-Tab2 de 80 mg en 3,3 gramos de agua. Se prepararon muestras mezclando 6,3 gramos de diluciones apropiadas de disolución tópica USP de peróxido de hidrógeno (3% p/v) con o bien 3,38 gramos de disolución de 600 ppm de ClO<sub>2</sub> (muestras 35-37) o bien 3,3 gramos de agua (muestras 32-34).

Se evaluó la citotoxicidad según USP <87> tal como se describió anteriormente. Se mezclaron la disolución madre de 600 ppm de ClO<sub>2</sub> y las diluciones de peróxido de hidrógeno inmediatamente antes de aplicar la mezcla al agar.

Los datos se presentan en la tabla 16.

25 Tabla 16

Muestra	Conc. de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (% p/v)	Conc. de ClO <sub>2</sub> (ppm)	Inicial	6 horas	24 Horas	48 Horas	Resultados de prueba
32	2	0	0	3	3	3	No pasa
33	1	0	0	3	3	3	No pasa
34	0,1	0	0	3	3	3	No pasa
35	2	200	0	3	3	3	No pasa
36	1	200	0	3	3	3	No pasa
37	0,1	200	0	3	3	3	No pasa

Los datos muestran que para las concentraciones sometidas a prueba, no había ninguna diferencia en la citotoxicidad observada. En otras palabras, la adición de 200 ppm de dióxido de cloro a disoluciones de peróxido de hidrógeno no alteró el grado de citotoxicidad observada para el peróxido de hidrógeno. Estos datos sugieren que la citotoxicidad de una composición de decoloración que comprende peróxido de hidrógeno y el dióxido de cloro puede ser aproximadamente igual a la citotoxicidad de una composición que no comprende dióxido de cloro y una cantidad suficiente de peróxido de hidrógeno tiene una eficacia de decoloración comparable como composición de agente mixto.

**Ejemplo experimental 10: Ensayo clínico**

El fin de este estudio de viabilidad en sujetos humanos es evaluar la eficacia de una aplicación en la silla, de 1 hora (4 tratamientos separados de 15 minutos), en consulta de una composición no citotóxica de blanqueamiento dental que comprende aproximadamente 40 ppm de dióxido de cloro y CMC de sodio de alta viscosidad como componente de espesante. La composición comprenderá no más de aproximadamente 0,2 mg por gramo de composición de aniones de oxiclora. Se evaluarán el cambio de tono y la sensibilidad dental al agente de blanqueamiento dental, así como la respuesta del paciente al tratamiento. Se incluirán quince sujetos en un ensayo clínico. Los sujetos recibirán un tratamiento de 1 hora (4 tratamientos separados de 15 minutos), en consulta con el agente de blanqueamiento dental experimental en este estudio piloto, de una sola rama, no controlado, prospectivo, controlado por casos. Todos los sujetos se monitorizarán al inicio, inmediatamente tras la aplicación del tratamiento en consulta, 72 horas tras la aplicación y una semana tras la aplicación del tratamiento en consulta. Examinadores formados que usan las guías de tonos Vita (Vita Zahnfabrik) y transparencias de color monitorizarán los cambios de color. La guía de tonos Vita es uno de los métodos de evaluación aceptables incluidos en las directrices de ADA. Las transparencias se

usarán como un registro de los cambios de color. La sensibilidad dental se monitorizará usando una escala normalizada para que el paciente marque el nivel inicial, inmediatamente tras el tratamiento en consulta, 72 horas tras el tratamiento en consulta y una semana tras el tratamiento en consulta.

5 Se seleccionarán los sujetos basándose en que los dientes del maxilar anterior tengan un tono Vita A3 o más oscuro, tal como se determina mediante comparación con una guía de tonos Vita de valor orientado. Los sujetos deben tener 18-65 años de edad, tener una buena salud general y tener una buena salud dental e higiene bucal. Pacientes con caries activas, enfermedad periodontal, reconstrucciones o coronas anteriores grandes, dientes previamente decolorados o manchados de tetraciclina se excluirán del estudio.

10 Tras su aceptación en el estudio, uno de los doctores examinará a cada paciente. Dos evaluadores determinarán el tono Vita inicial; el dentista registrará el tono consenso de los seis dientes del maxilar anterior de prueba y los seis dientes mandibulares control. Se realizará una transparencia de color digital (cámara Photomed S1 Pro Digital Clinical - Fuji Body; Sigma Lens; Nikon Flash) a 1:1 aumentos. Se incluirá en la fotografía la pestaña de tono Vita coincidente.

15 Se realizará una impresión en alginato del arco maxilar y se verterá en piedra dental. Se fabricarán cubetas de blanqueamiento a medida para cada paciente usando el material y el diseño recomendados por el fabricante. Todos los sujetos recibirán una profilaxis antes de comenzar el tratamiento y se les pedirá que marquen una escala normalizada para clasificar la sensibilidad inicial.

El ensayo clínico se ha iniciado, y se han obtenido datos preliminares.

#### **Ejemplo experimental 11: Estudio de composición de decoloración de agente mixto**

20 Se realiza un experimento para estudiar la eficacia de blanqueamiento dental de una composición de decoloración de agente mixto. La composición de agente mixto (artículo de prueba) es un fluido acuoso espesado y comprende 40 ppm de dióxido de cloro y el 10% de peróxido de hidrógeno. También se han sometido a prueba dos composiciones de control. El primer control (C1) es un fluido acuoso espesado y comprende 40 ppm de dióxido de cloro. El segundo control (C2) es un fluido acuoso espesado y comprende el 10% de peróxido de hidrógeno. El experimento se realiza sustancialmente como el ejemplo experimental 5. Los datos adicionales que van a recogerse incluyen uno o más de la microdureza del esmalte, la microdureza de la dentina, la rugosidad de superficie del esmalte y la rugosidad de superficie de la dentina, tal como se describe en los ejemplos experimentales 7 y 8.

30 Se espera que los resultados revelen que el artículo de prueba tiene una eficacia de blanqueamiento dental al menos tan buena como cualquiera de C1 y C2. Además, se contempla que la eficacia de blanqueamiento dental del artículo de prueba sea mayor que la suma de las eficacias de C1 y C2. Es decir, se contempla que la eficacia de blanqueamiento dental de la composición de decoloración de agente mixto sea sinérgica con respecto a las eficacias de los agentes de decoloración individuales.

35 Se contempla además que la composición de decoloración de agente mixto provoque o esté asociada con daño de tejidos duros dentales aproximadamente igual o menor que el observado para C2. Además, el agente de decoloración mixto provoca o está asociado con irritación del tejido bucal blando aproximadamente igual a o menor que la observada para C2.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición de decoloración para blanqueamiento de una superficie dental, que comprende un primer agente de decoloración sustancialmente no citotóxico, al menos un segundo agente de decoloración y un medio acuoso, en la que el primer agente de decoloración es dióxido de cloro, y la composición comprende una cantidad eficaz de agentes de decoloración, en la que la composición comprende de 5 a 1000 ppm de dióxido de cloro, un componente de espesante y menos de 0,2 miligramos de anión de oxígeno por gramo de composición.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende de 30 a 40 ppm de dióxido de cloro.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición tiene un pH de desde 4,5 hasta 11.
- 10 4. Composición según la reivindicación 3, en la que la composición tiene un pH igual a o menor de pH 5 y la composición comprende además un agente de remineralización.
5. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición tiene un pH igual a o menor de pH 5 y la composición comprende además un agente de desensibilización.
6. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende además un agente de desensibilización.
- 15 7. Composición según la reivindicación 1, en la que el componente de espesante se selecciona del grupo que consiste en hidrocoloides naturales, hidrocoloides semisintéticos, hidrocoloides sintéticos y arcilla.
- 20 8. Composición según la reivindicación 1, en la que el al menos segundo agente de decoloración se selecciona del grupo que consiste en: percarbonatos de metales alcalinos, peróxido de carbamida, perborato de sodio, persulfato de potasio, peróxido de calcio, peróxido de zinc, peróxido de magnesio, complejos de peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno, y combinaciones de los mismos.
9. Método de blanqueamiento de una superficie dental, comprendiendo el método poner en contacto una superficie de un diente con una cantidad eficaz de una composición de decoloración según la reivindicación 1.

Figura 1

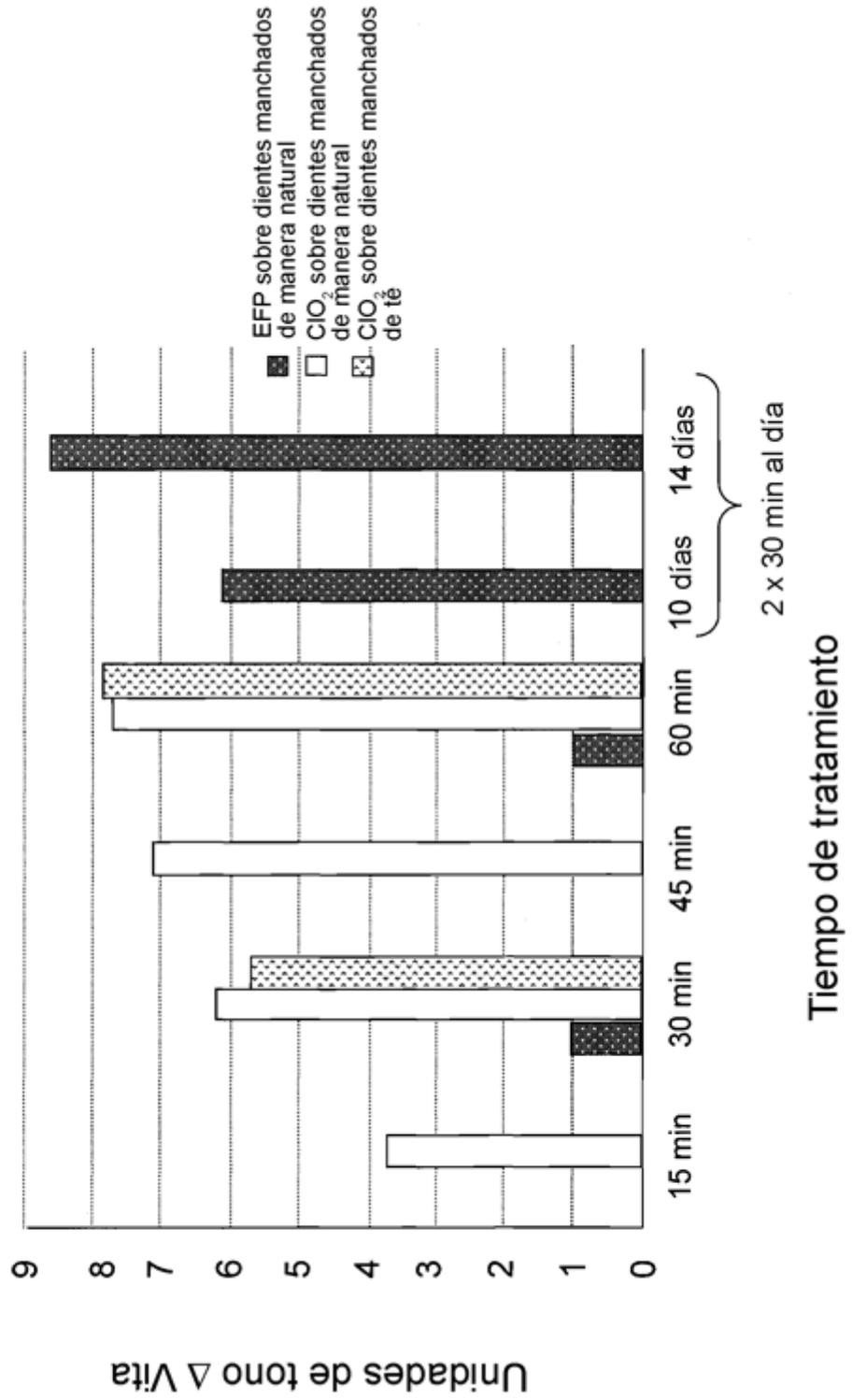
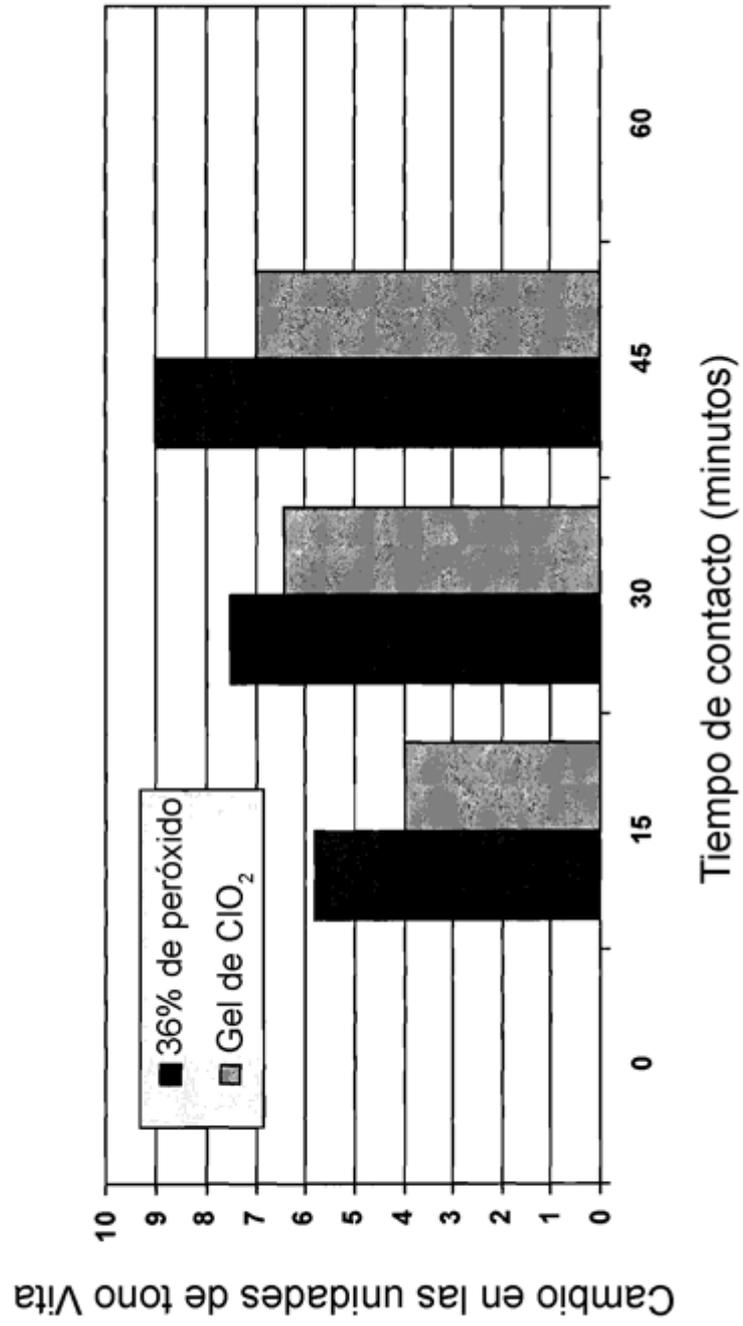


Figura 2



Figuras 3A-3C

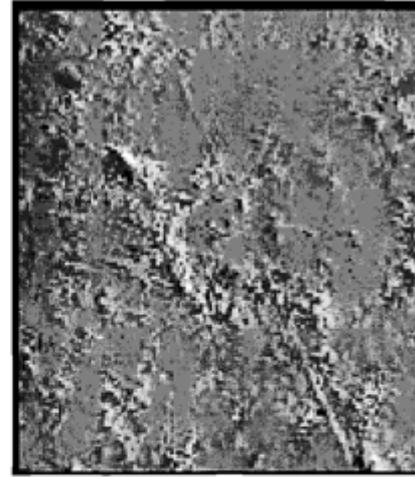
3A



3B



3C



Figuras 4A-4C

