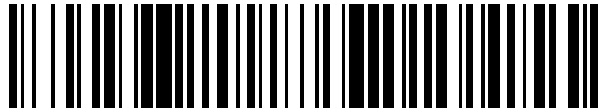


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 349**

51 Int. Cl.:

A61K 8/99 (2006.01)

A61K 8/22 (2006.01)

A61Q 11/02 (2006.01)

A61C 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2009 PCT/US2009/047040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2009 WO09152331**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2009 E 09763620 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2315569**

54 Título: **Uso de bacterias productoras de peróxido de hidrógeno para el blanqueamiento de los dientes**

30 Prioridad:

13.06.2008 US 61264 P

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**ORAGENICS, INC. (100.0%)
13700 Progress Boulevard
Alachua, FL 32615, US**

72 Inventor/es:

HILLMAN, JEFFREY, D.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 606 349 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

Uso de bacterias productoras de peróxido de hidrógeno para el blanqueamiento de los dientes

5 Antecedentes de la invención

10 Las superficies dentales son absorbentes y pueden mancharse o decolorarse por el uso de productos de tabaco, la ingestión o el consumo de ciertos alimentos y bebidas (p. ej., café, té y vino tinto), la formación de placa dental, el proceso de envejecimiento, enfermedades, traumatismos, medicamentos, afecciones congénitas, y otros efectos ambientales. Los dientes se componen de una capa interna de dentina, una capa externa de esmalte y una película adquirida. La película adquirida es una placa proteica derivada de la saliva que se forma en la superficie del esmalte dental.

15 Puede producirse manchado extrínseco e intrínseco de los dientes. El manchado extrínseco es el manchado de la película adquirida que puede producirse cuando compuestos tales como taninos y compuestos polifenólicos se ponen en contacto con los dientes durante el consumo de alimentos, bebidas o productos de tabaco. Después, estos compuestos pueden quedar atrapados en y unidos estrechamente a la placa proteica sobre la superficie de los dientes. El manchado extrínseco puede eliminarse por métodos mecánicos de limpieza dental, tales como el cepillado o la limpieza con hilo dental y por métodos químicos de limpieza. Aún con el cepillado y la limpieza con hilo dental regular, la acumulación rápida o lenta puede desarrollar una decoloración intrínseca de los dientes notable. El manchado intrínseco puede producirse por compuestos que manchan que penetran la capa de esmalte y la capa de dentina o puede provenir de fuentes dentro del diente. El manchado intrínseco es difícil de eliminar y no puede eliminarse típicamente por métodos mecánicos de limpieza dental, pero pueden usarse altas concentraciones de sustancias químicas y/o métodos químicos de limpieza prolongada para eliminar una parte o la totalidad de este tipo de manchado.

20 Los dientes blancos, sin manchas se consideran estéticamente deseables. Los dientes pueden blanquearse, por ejemplo, mediante métodos mecánicos de limpieza, carillas dentales que se colocan sobre los dientes, y decoloración química.

30 Si bien los productos blanqueadores de dientes se conocen en la técnica, estos productos se usan tradicionalmente por aquellos que buscan el beneficio estético de unos dientes más blancos. Sin embargo, existe una población diferente de consumidores que desean dientes más blancos y/o más beneficios orales que incluyen dientes más limpios, encías más sanas, y disminución del mal olor oral. Por lo tanto, existe un deseo de proporcionar productos para la higiene oral que puedan suministrar beneficios de cuidado oral además del blanqueamiento de los dientes. Además, el tiempo para la higiene oral es típicamente limitado y por lo tanto existe un deseo de suministrar estos beneficios de cuidado oral de manera rápida y conveniente como parte de un régimen de higiene oral diario.

40 Breve resumen de la invención

La invención proporciona un método para blanquear los dientes de un sujeto que comprende administrar una composición que comprende una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas a una cavidad oral de un sujeto. La una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas pueden ser *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, o *Streptococcus viridans*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, o combinaciones de estas. La una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas pueden ser (a) una o más cepas de *Streptococcus oralis* aisladas, o (b) una o más cepas de *Streptococcus uberis* aisladas, o (c) una combinación de estas. La una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas pueden administrarse únicamente a las superficies dentales y tejidos blandos que rodean directamente las superficies dentales de una cavidad oral del sujeto. El sujeto puede ser un mamífero. La composición puede administrarse al sujeto aproximadamente una o dos veces al día, aproximadamente una vez a la semana, o aproximadamente una vez al mes. La composición puede comprender, además, una o más especies o cepas de *Streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa tales como *Streptococcus rattus*. La composición puede comprender, además, una o más fuentes de carbono metabolizables.

55 Otra modalidad de la invención proporciona un método no terapéutico para el tratamiento de dientes manchados. El método comprende administrar una composición que comprende una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas y una o más especies o cepas de *Streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa a una cavidad oral de un sujeto. La una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas y una o más especies o cepas de *Streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa pueden administrarse únicamente a las superficies dentales y tejidos blandos que rodean directamente las superficies dentales de una cavidad oral del sujeto. La composición puede comprender, además, una o más fuentes de carbono metabolizables.

65 Aún otra modalidad de la invención proporciona un dispositivo de tratamiento dental para su uso en el blanqueamiento de los dientes de un sujeto. El dispositivo comprende una composición blanqueadora de dientes

que comprende una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas; y (b) una capa de barrera adyacente a la composición blanqueadora de dientes. La capa de barrera puede comprender una bandeja de tratamiento dental que incluye al menos una pared lateral y una pared inferior que definen un canal en forma de U o en forma de L. La capa de barrera puede comprender una tira flexible. La composición blanqueadora de dientes puede comprender, además, una o más fuentes de carbono metabolizables.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los valores de luminosidad de discos de cerámica dental manchados en el tiempo. Grupo A (Experimental), Grupo B (más catalasa), Grupo C (menos dextrosa), D (menos KJ3sm).

La Figura 2 muestra la apariencia visual de discos de cerámica manchados después del tratamiento durante 4 semanas. Grupo A (Experimental), Grupo B (más catalasa), Grupo C (menos dextrosa), D (menos KJ3sm).

Descripción detallada de la invención

Como se usan en la presente descripción, las formas singulares "un", "uno/una", y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La presente descripción proporciona métodos y composiciones para el mantenimiento de la salud oral, que incluyen, por ejemplo, el blanqueamiento de los dientes. Una composición de la descripción comprende una o más especies o cepas de bacterias productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas, y opcionalmente, *Streptococcus mutans con deficiencia de LDH*. Ciertas bacterias pueden producir peróxido de hidrógeno a un nivel que puede blanquear los dientes como se demuestra por primera vez en la presente descripción. Una composición de la descripción puede influir o efectuar un cambio deseado en la apariencia y/o la estructura de una superficie dental. Los ejemplos de cambios en la apariencia y la estructura incluyen, pero no se limitan necesariamente a, blanqueamiento, decoloración de manchas, eliminación de manchas, eliminación de placa, y eliminación de sarro. Además, una composición de la invención puede proporcionar beneficios de cuidado oral adicionales tales como tratamiento y/o prevención de caries dentales, periodontitis, infecciones y enfermedades bacterianas orales, heridas orales, sobrecrecimiento fúngico o de *Candida*, halitosis, o caries dentales inducidas por xerostomía y enfermedades periodontales asociadas, la promoción de cicatrización de heridas, o una combinación de estos a un sujeto.

Composiciones de la descripción

La invención proporciona métodos para blanquear superficies dentales con el uso de una composición que comprende una o más especies o cepas de *Streptococci* viridans productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, y/o una o más especies o cepas de *Lactobacillus* productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas y/o una o más especies o cepas de *Bifidobacteria* productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas y/o una o más especies o cepas de *Lactococcus* productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas y/o una o más especies o cepas de *Pediococcus* productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas y/o una o más especies o cepas de *Leuconostoc* productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas. En una modalidad de la invención las cepas bacterianas pueden ser generalmente reconocidas como seguras (GRAS), y pueden unirse o adherirse transitoriamente a una superficie dental en virtud de interacciones electrostáticas, interacciones de van der Waals, o proteínas o adhesinas de polisacáridos en la superficie bacteriana que reconocen e interactúan con moléculas presentes en la superficie dental. Los ejemplos de especies de *Streptococci* viridans incluyen, pero no se limitan a *S. sanguis*, *S. parasanguis*, *S. gordonii*, *S. oralis*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. rattus*, *S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. milleri*, *S. cricetus*, y *S. mitior*. Los ejemplos de especies de *Lactobacillus* incluyen, pero no se limitan a, *L. acidophilus*, *L. jensenii*, *L. catenaforme*, *L. leichmanni*, *L. plantarum*, *L. johnsonii*, *L. gasseri*, *L. delbrueckii*, *L. casei*, *L. brevis*, *L. salivarius*, *L. gasseri*, *L. sobrius*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. fermentum*, *L. paracasei*, *L. dextranicum*, y *L. helveticus*. Los ejemplos de especies de *Bifidobacteria* incluyen, pero no se limitan a *B. angulatum*, *B. animals*, *B. asteroides*, *B. bifidum*, *B. boum*, *B. breve*, *B. catenulatum*, *B. choerinum*, *B. coryneforme*, *B. cuniculi*, *B. dentium*, *B. gallicum*, *B. gallinarum*, *B. indicum*, *B. longum*, *B. magnum*, *B. merycicum*, *B. minimum*, *B. pseudocatenulatum*, *B. pseudolongum*, *B. psychraerophilum*, *B. pullorum*, *B. ruminantium*, *B. saeculare*, *B. scardovii*, *B. simiae*, *B. subtilis*, *B. thermacidophilum*, *B. thermophilum*, y *B. urinali*. Los ejemplos de otras bacterias no patógenas que pueden producir peróxido de hidrógeno incluyen, sin limitación, especies de *Pediococcus*, tales como *P. acidilactici*, especies de *Leuconostoc*, tales como *L. mesenteroides*, especies de *Lactococcus* tales como *L. lactis*.

La cantidad de peróxido de hidrógeno producido por las bacterias puede determinarse experimentalmente. Ver, p. ej., Hillman y Shivers, Arch. Oral. Biol., 33:395-401 (1988). El licor de cultivo de células cultivadas en presencia de oxígeno se incubaba con peroxidasa de rábano picante a 40 µg/ml y o-dianisidina a 0,4 µmol/ml. Después de 2 minutos, la reacción se detiene por la adición de 0,02 ml de HCl 5N. La densidad óptica de la muestra se mide a 410 nm y la concentración de peróxido de hidrógeno de la muestra se calcula a partir de una curva estándar preparada con el uso de peróxido de hidrógeno auténtico y un coeficiente de extinción a 230 nm de 81 M⁻¹cm⁻¹. En una modalidad de la invención las bacterias pueden producir al menos aproximadamente 0,5, 1, 2, 5 mM o más de H₂O₂ o cualquier intervalo o valor entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mM.

En una modalidad de la invención una composición de la descripción comprende una o más cepas de *Streptococcus oralis* y/o una o más cepas de *S. uberis* aisladas. Las composiciones de la invención pueden comprender opcionalmente una o más cepas o especies de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH aisladas. La combinación de bacterias productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas y/o *streptococcus mutans* proporciona una ventaja práctica significativa dado que la combinación se usa para blanquear los dientes.

Streptococcus oralis (conocida anteriormente como *S. sanguis* Tipo II) y *S. uberis* son componentes importantes en el mantenimiento del equilibrio saludable, normal, de los microorganismos que comprenden la flora periodontal. Ver Socransky y otros, Oral Microbiol. Immunol. 3:1-7 (1988); Hillman y Shivers, Arch. Oral. Biol., 33:395-401 (1988); Hillman y otros, Arch. Oral. Biol., 30:791-795 (1985). *S. oralis* puede encontrarse, además, en la placa dental y se ha demostrado su correlación con la salud periodontal, particularmente por su interferencia con la colonización por patógenos periodontales tales como *Aggregatobacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Peptostreptococcus micros*, y *Campylobacter rectus*. Las composiciones de la invención pueden comprender una o más cepas de *S. oralis* aisladas, por ejemplo, ATCC 35037, ATCC 55229, ATCC 700233, ATCC 700234 y ATCC 9811. Otras cepas de *S. oralis* incluyen KJ3 y KJ3sm. La cepa KJ3sm es una variante genética de origen natural de KJ3 que es resistente a estreptomycin a 1 mg/ml. La resistencia a estreptomycin es ventajosa porque proporciona un marcador para el fácil aislamiento de las bacterias. Adicionalmente, las cepas resistentes a estreptomycin son ligeramente atenuadas y no sobreviven tanto en una cavidad oral como las cepas de tipo silvestre. Esta propiedad es útil cuando el objetivo es colonizar de manera no persistente la cavidad oral de un animal con las bacterias.

S. uberis puede encontrarse, además, en la placa dental y se ha demostrado su correlación con la salud periodontal, particularmente por su interferencia con la colonización por patógenos periodontales tales como *Tannerella forsythensis*, *P. micros*, *C. rectus*, y *Prevotella melaninogenica*. Las composiciones de la invención pueden comprender una o más cepas de *S. uberis* aisladas, por ejemplo, ATCC 13386, ATCC 13387, ATCC 19435, ATCC 27958, ATCC 35648, ATCC 700407, ATCC 9927, cepa KJ2 o cepa KJ2sm. La cepa KJ2sm es una variante genética de origen natural de KJ2 que es resistente a estreptomycin a 1 mg/ml y proporciona las mismas ventajas que las cepas de *S. oralis* resistentes a estreptomycin. Una o más cepas de *S. oralis* aisladas o una o más cepas de *S. uberis* aisladas, o ambas, pueden usarse en composiciones y métodos de la invención.

Las composiciones de la descripción pueden comprender una o más especies bacterianas de *streptococcus mutans* aisladas con deficiencia en la producción de ácido láctico. Estas especies incluyen, por ejemplo, *S. rattus*, *S. cricetus*, *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. downei*, *S. macacae*, y *S. ferus*. Una especie de *streptococcus mutans* de la invención no produce sustancialmente L(+) lactato deshidrogenasa (LDH). Una cepa de este tipo se denomina una cepa con deficiencia de LDH. Una cepa de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH produce 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 %, 99 %, o 100 % menos ácido láctico que las cepas de *streptococcus mutans* de tipo silvestre. Una cepa de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH puede ser una cepa de *streptococcus mutans* de origen natural o una cepa de *streptococcus mutans* genéticamente modificada. La cepa de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH puede competir con y/o desplazar bacterias patógenas tales como *S. mutans*, un agente etiológico principal de las caries dentales, en la cavidad oral. Las cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH competirán con *S. mutans* por los mismos nutrientes, sitios de colonización, etc. Por lo tanto, las cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH pueden usarse, por ejemplo, para prevenir y/o tratar caries dentales. Las cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH no son patógenas, alteran el microambiente de la cavidad oral para prevenir la colonización o la proliferación de organismos patógenos, y/o desplazar organismos patógenos de la cavidad oral donde el patógeno es parte de la flora autóctona del huésped.

Los ejemplos de cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH incluyen, por ejemplo, *S. rattus* JH145 (ATCC 31377) (un mutante espontáneo, de origen natural con deficiencia de LDH) y JH140 (ATCC 31341) (un mutante modificado químicamente con deficiencia de LDH). Ver, p. ej., Stanshenko & Hillman, Microflora of plaque in rats following infection with an LDH-deficient mutant of *Streptococcus rattus*, Caries Res. 23:375-377 (1989); Hillman, Lactate dehydrogenase mutants of *Streptococcus mutans*: Isolation and preliminary characterization. Infect. Immun. 21:206-212 (1978); ver, además, Abhyankar y otros, Serotype c *Streptococcus mutans* mutable to lactate dehydrogenase deficiency. J. Dent. Res. 64:1267-71 (1985).

Una cepa de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH puede obtenerse de una cepa de *streptococcus mutans* con el uso de, por ejemplo, técnicas de mutagénesis química o física. Las cepas que se mutagenizan con el uso de estas técnicas se consideran cepas genéticamente modificadas. Por ejemplo, una cepa de *streptococcus mutans* puede someterse a mutágenos tales como ácido nitroso, ácido fórmico, bisulfato sódico, luz UV, mutágenos análogos de base, que incluyen por ejemplo, 5-bromo-desoxiuridina (5BU), alquilantes tales como metano sulfonato de etilo (EMS), metano sulfonato de metilo (MMS), dietilsulfato (DES), y nitrosoguanidina (NTG, NG, MNNG). Ver, p. ej., In Vitro Mutagenesis Protocols, Braman, Ed., Humana Press, 2002.

Las cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH de origen natural, espontáneas pueden prepararse con el uso de los métodos descritos en, por ejemplo, Hillman, Lactate dehydrogenase mutants of *Streptococcus mutans*: isolation and preliminary characterization. Infect. Immun. 21:206-212 (1978). Los mutantes con deficiencia de LDH espontáneos se producen a una relación de aproximadamente 10^{-5} de frecuencia. Ver Johnson y otros, Cariogenic

potential in vitro in man and in vivo in the rat of lactate dehydrogenase mutants of *Streptococcus mutans*. Arch. Oral Biol. 25:707-713 (1980).

Las cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH de origen natural, espontáneas pueden diferenciarse de las cepas de *streptococcus mutans* productoras de LDH mediante la siembra de las bacterias en medio de glucosa y tetrazolio. Las colonias de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH serán de color rojo brillante y de tamaño relativamente mayor que las colonias de la cepa parental, las cuales son blancas y de tamaño relativamente menor en el medio de glucosa y tetrazolio. Las cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH de origen natural, espontáneas pueden usarse en una composición de la invención.

Se ha aislado una cepa de *S. rattus* con deficiencia de LDH. Brevemente, un cultivo de *S. rattus* BHT-2 se dejó crecer durante la noche hasta su saturación en caldo de cultivo Todd Hewitt, y se esparcieron muestras diluidas en medio de glucosa y tetrazolio para dar lugar a aproximadamente 300 colonias por placa. Las colonias productoras de ácido, de tipo silvestre son blancas en este medio. Las colonias mutantes con deficiencia de LDH son de color rojo brillante. *S. rattus* JH145 fue una colonia roja en medio de aproximadamente 100.000 colonias blancas que se tamizaron. Por lo tanto *S. rattus* JH145 es un mutante con deficiencia de LDH, de origen natural.

Las cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH tales como mutantes de *S. rattus* BHT-2 con deficiencia de LDH, producen menos ácido titulable total cuando se incuban en presencia de glucosa y otros azúcares o polioles, producen sustancialmente menos ácido láctico cuando se incuban en presencia de glucosa en el caso de cultivos en reposo y en crecimiento, se adhieren mejor a la hidroxiapatita y acumulan más placa cuando crecen en presencia de sacarosa. La actividad LDH puede ensayarse como se describe en Brown & Wittenberger (J. Bacteriol. 110:604, 1972).

El pH terminal puede determinarse mediante el subcultivo de cepas (1:100) en caldo de cultivo Todd-Hewitt que contiene 1 % de glucosa. Después de 48 horas de incubación en frascos de vela a 37 °C, puede determinarse la absorbancia a 580 nm y el pH de los cultivos. La concentración de ácido láctico de los cultivos puede determinarse por cromatografía gas-líquido. Ver Salanitro & Muirhead, Quantitative method for the gas chromatographic analysis of short-chain monocarboxylic and dicarboxylic acids in fermentation media. Appl. Microbiol. 29:374-381 (1975); Hillman y otros, Acetoin production by wild-type strains and a lactate dehydrogenase-deficient mutant of *Streptococcus mutans*. Infect. Immun. 55:1399-1402 (1987). Adicionalmente, cualquiera de las técnicas de modificación genéticas conocidas para los expertos en la técnica puede usarse para crear una cepa de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH a partir de una cepa parental de *streptococcus mutans* productora de LDH. Por ejemplo, un gen de LDH o una porción de un gen de LDH puede eliminarse o mutagenizarse, lo que incluye, por ejemplo, técnicas de mutagénesis de inserción. Otras técnicas de mutagénesis incluyen, por ejemplo, recombinación homóloga, recombinación de secuencia recursiva, mutagénesis dirigida por oligonucleótidos, mutagénesis sitio dirigida, PCR con propensión a errores, mutagénesis de ADN modificado con fosforotioato, mutagénesis por plantilla que contiene uracilo, mutagénesis de doble cadena con interrupciones, mutagénesis por reparación de errores de apareamiento puntuales, mutagénesis en cepa huésped con reparación deficiente, mutagénesis radiogénica, mutagénesis por delección, mutagénesis por restricción y selección, mutagénesis por restricción y purificación, mutagénesis por saturación de sitios, mutagénesis de ensamblaje, mutagénesis de ensamblaje recursivo, y creación de ácidos nucleicos quiméricos. Por lo tanto, cualquier técnica de modificación genética que inhabilite un gen de LDH puede usarse para producir una cepa de *streptococcus mutans* con deficiencia de LDH. En un aspecto de la descripción las cepas con deficiencia de LDH, ya sean mutantes de origen natural o modificados genéticamente, tienen una frecuencia de reversión menor que 10^{-7} y producen menos de aproximadamente 10 % del nivel parental de actividad lactato deshidrogenasa.

El uso de dos o más especies diferentes de bacterias puede proporcionar una ventaja sobre el uso de una sola especie. Esto se debe a que especies diferentes de bacterias colonizan superficies o porciones diferentes de los dientes. Por lo tanto, el uso de más de una especie de bacterias puede usarse para "cobijar" la totalidad o la mayoría de las superficies de los dientes, mientras que el uso de una sola especie de bacterias puede dar como resultado que no se colonicen ciertas superficies o porciones de los dientes. Por lo tanto, todas las superficies de los dientes se exponen a la acción blanqueadora.

Las composiciones de la descripción pueden comprender, además, una o más fuentes de carbono que son metabolizables por la una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas o la una o más especies o cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa o ambos tipos de especies o cepas. Las fuentes de carbono incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, glucosa, sorbitol, manitol, fructosa, galactosa, maltosa, sacarosa, xilosa, lactosa, glicerol o combinaciones de estas.

Las composiciones de la descripción pueden comprender un portador farmacéuticamente aceptable o nutricionalmente aceptable. El portador es fisiológicamente compatible con la cavidad oral del sujeto al cual se administra. Los portadores pueden componerse de materiales secos, a base de sólidos para su formulación en forma de una tableta, cápsula, pastilla, o en polvo. Un portador puede componerse, además, de materiales líquidos o a base de gel para formulaciones en forma de líquido, gel, y goma de mascar. Los portadores líquidos o a base de gel adecuados incluyen pero no se limitan a: agua, soluciones salinas fisiológicas, urea, alcoholes y sus derivados, y

glicoles (p. ej., etilenglicol o propilenglicol). La composición del portador puede ser variada siempre que no interfiera significativamente con la actividad de las cepas bacterianas de la descripción.

5 Una composición puede formularse de manera que sea adecuada para la administración por vía oral en una variedad de formas, por ejemplo en un sólido, semisólido, líquido (que incluye, p. ej., un líquido viscoso, una pasta, un gel, o una solución), una masa seca, un dentífrico, un lavado bucal, un enjuague oral, una suspensión líquida, un agente tópico, un suplemento alimenticio en polvo, una pasta, un gel, un alimento sólido, un enjuague oral, un alimento envasado, una oblea, una pastilla, goma de mascar y similares. Otras formulaciones resultarán fácilmente evidentes para un experto en la técnica. Una composición de la descripción puede incluir un componente de
10 suplemento nutricional y puede incluir cualquiera de una variedad de agentes nutricionales, como bien se conoce, que incluyen vitaminas, minerales, aminoácidos esenciales y no esenciales, carbohidratos, lípidos, productos alimenticios, suplementos dietéticos, y similares.

15 Las composiciones de la descripción pueden incluir, además, saborizantes naturales o sintéticos y agentes colorantes de calidad alimenticia, todos los cuales son compatibles con el mantenimiento de la viabilidad de las especies o cepas bacterianas de la descripción.

20 Una composición de la descripción puede incluir uno o más agentes gelificantes que pueden actuar como un agente de adhesión para adherir la composición a los dientes. La concentración del agente gelificante puede ser mayor que aproximadamente 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o menor que aproximadamente 80, 70, 60, 50, 40, 30, o 20 por ciento en peso de la composición. Los agentes gelificantes y agentes de adhesión adecuados útiles en la presente descripción incluyen, por ejemplo, silicona, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, copolímero de éter polialquil vinílico y ácido maleico (copolímero PVM/MA) tal como, Gantrez AN 119, AN 139, y S-97, alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, Poloxamer 407 (Pluronic), copolímero de polivinilpirrolidona y acetato de vinilo
25 (copolímero PVP/VA), tal como Luviskol VA, y Plasdone S PVP/VA, polivinilpirrolidona (PVP, p. ej., K-15 a K-120), Polyquaterium-11 (Gafquat 755N), Polyquaterium-39 (Merquat plus 3330), carbómero o carboxipolimetileno (Carbopol), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón de maíz, carboximetilcelulosa, gelatina y sal de alginato tal como alginato sódico, gomas naturales tales como goma karaya, goma xantano, goma de Guar, goma arábiga, goma de tragacanto, y mezclas de estos.

30 Un humectante o plastificante puede estar presente en composiciones de la descripción. Los humectantes o plastificantes incluyen, por ejemplo, glicerina, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, y otros alcoholes polihídricos comestibles. Los humectantes o plastificantes pueden estar presentes a entre aproximadamente 1 % a aproximadamente 99 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %, o a entre aproximadamente 50 % y
35 aproximadamente 80 % (o cualquier intervalo entre 1 % y 99 %) en peso de una composición.

40 Las bacterias de la descripción pueden prepararse en, por ejemplo, un fermentador. Las bacterias pueden cosecharse del fermentador y pueden, por ejemplo, concentrarse. Las bacterias de la descripción pueden prepararse para su uso, por ejemplo, mediante deshidratación o secado por atomización. El secado por atomización generalmente comprende atomizar una suspensión de bacterias en un recipiente y bajo un vapor de aire caliente. Las bacterias pueden prepararse para su uso, además, mediante microencapsulación (*ver, p. ej.,* la patente de los Estados Unidos núm. 6.251.478), liofilización, o por recubrimiento con una sustancia protectora tal como, por ejemplo, material lipídico tal como triacilgliceroles, ceras, ésteres orgánicos, aceite de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de palma, y ésteres de ácidos grasos de cadena larga y alcoholes.

45 Métodos para el blanqueamiento de los dientes

50 La invención proporciona métodos para suministrar una composición que proporciona blanqueamiento de los dientes, que comprende aplicar una composición de la invención a los dientes de un sujeto.

55 Las especies o cepas bacterianas pueden estar presentes en una composición de la descripción en una cantidad terapéuticamente eficaz. Terapéuticamente eficaz significa eficaz para aliviar, reducir, prevenir y/o mejorar uno o más síntomas de caries dentales, periodontitis, infecciones o enfermedades bacterianas, heridas orales, sobrecrecimiento fúngico o de *Candida*, halitosis, o caries dentales inducidas por xerostomía o enfermedad periodontal o para aliviar, reducir, prevenir, o mejorar manchas o decoloración en los dientes ya sea de forma permanente o temporal. Terapéuticamente eficaz significa, además, eficaz para promover la cicatrización de heridas en una cavidad oral.

60 Una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una composición de la descripción a niveles lo suficientemente altos para mejorar significativamente la afección a prevenir y/o tratar, pero lo suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (a una relación beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance del buen criterio médico/dental. La cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la descripción puede variar con la afección particular que se trata, la edad y la condición física del paciente bajo tratamiento, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante, la forma específica de la fuente
65 empleada, y el vehículo particular a partir del cual se aplica la composición.

- Las composiciones de la descripción pueden aplicarse en una cantidad terapéuticamente eficaz al tejido mucosal de la cavidad oral, al tejido gingival de la cavidad oral, a la superficie de los dientes y/o cualquier combinación de estos para el tratamiento y/o prevención de dientes manchados y/o decolorados. Una composición de la descripción puede tragarse o puede enjuagarse alrededor de la cavidad oral y escupirse. Tratamiento significa inducir una reducción de la cantidad o intensidad de la decoloración o las manchas en los dientes. Prevención significa que sustancialmente no se forman manchas o decoloración adicionales en los dientes, por ejemplo, durante el período de tratamiento, de forma temporal (durante un período de tiempo después del tratamiento), o de forma permanente. En una modalidad de la invención, una composición se aplica únicamente a las superficies de los dientes (y opcionalmente a los tejidos blandos que rodean directamente los dientes) para la exclusión de otros tejidos en la cavidad oral. Esto puede lograrse mediante, por ejemplo, limpieza directa con gasa con una composición de la descripción directamente sobre superficies dentales o al mantener en el lugar una composición de la descripción sobre los dientes con, por ejemplo, una capa de barrera.
- La guía de tonalidades VITA 3D Master™ proporciona una gama de tonalidades dentales que varía de muy claro a muy oscuro. Un total de 29 tonalidades dentales constituyen la gama de colores completa entre estos dos puntos finales en una escala de brillo. En una modalidad de la invención, los métodos de la invención proporcionan un cambio de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más (o cualquier valor o intervalo entre 1 y 29) tonalidades de brillo VITA 3D Master™.
- Las cepas bacterianas de la descripción pueden formar al menos una parte de la flora transitoria o autóctona de una cavidad oral y exhibir efectos profilácticos y/o terapéuticos beneficiosos adicionales en la cavidad. Los beneficios de cuidado oral adicionales de las composiciones de la descripción incluyen, por ejemplo, el tratamiento y/o prevención de caries dentales, periodontitis (que incluye, por ejemplo, periodontitis de aparición temprana, periodontitis juvenil localizada y generalizada, y periodontitis de progresión rápida y del adulto), infecciones y enfermedades bacterianas orales, heridas orales, sobrecrecimiento fúngico o de *Candida*, halitosis, o caries dentales inducidas por xerostomía, la promoción de la cicatrización de heridas, o una combinación de estos en un sujeto. Tratamiento significa que uno o más síntomas de estas enfermedades/afecciones se alivian, reducen, o mejoran ya sea de forma permanente o temporal.
- En un aspecto de la descripción, las composiciones de la descripción pueden aplicarse a los dientes de un sujeto junto con una capa de barrera para mantener la composición en contacto con los dientes y los tejidos orales circundantes. Una capa de barrera puede ser sólida o deformable y puede mantener una composición de la descripción en contacto con las superficies lingual, facial, oclusal, y/o incisal de los dientes. Una capa de barrera puede comprender una bandeja de tratamiento dental de ajuste personalizado o no personalizado que incluye al menos una o dos paredes laterales y una pared inferior que definen un canal en forma de U o en forma de L. Una composición de la descripción está presente en la zona del canal de la barrera y la barrera puede colocarse contra los dientes de manera que la composición de la descripción esté en contacto con los dientes.
- Alternativamente, la capa de barrera puede comprender una tira flexible de material. La tira de material puede comprender cualquier material, que incluye, por ejemplo, uno o más polímeros, película polimérica, cera, espuma, materiales tejidos naturales y sintéticos, material no tejido, papel de aluminio, papel, caucho, y combinaciones de estos. La tira de material puede ser una sola capa de material o un laminado que comprende más de una capa. Por ejemplo, la tira de material puede comprender un laminado de dos o más películas poliméricas o puede comprender una cera y material no tejido.
- La tira de material puede tener cualquier forma y tamaño que cubra las superficies facial, oclusal, incisal, oclusal y/o lingual de una pluralidad de dientes y/o parte del tejido blando adyacente a las superficies facial, incisal, oclusal, y/o lingual de una pluralidad de dientes.
- La tira de material puede mantenerse en su lugar en la superficie oral mediante unión adhesiva proporcionada por una composición de la descripción o cualquier otra composición que se aplica a, se recubre en, o se intermezcla con la tira de material. Alternativamente, la tira de material puede mantenerse en su lugar mediante presión mecánica a partir de la deformación de la tira de material alrededor de las superficies facial, incisal, oclusal, y/o lingual de los dientes. La tira de material puede ser soluble o erosionable. Después de la disolución o erosión de la tira de material, la composición de la descripción puede dejarse sobre las superficies dentales facial, oclusal, incisal, y/o lingual y/o las superficies de los tejidos blandos para continuar su acción sobre esas superficies.
- Las composiciones pueden administrarse a una cavidad oral de un sujeto tal como un animal, que incluye un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un primate no humano, un perro, un gato, una rata, un ratón, un caballo, una cabra, o un conejo.
- Las composiciones de la descripción pueden administrarse por vía oral en por ejemplo, alimento, agua, un dentífrico, un gel, una pasta, una emulsión, una atomización de aerosol, goma de mascar, pastilla, tableta, cápsula, o una suspensión líquida. Las bacterias pueden encontrarse ya formuladas en alimento, agua, gel u otro portador o pueden ser una composición que el usuario añade al portador antes del consumo.

Una modalidad de la descripción proporciona un método para colonizar de manera no persistente una cavidad oral de un sujeto con bacterias terapéuticamente eficaces que comprende administrar a la cavidad oral de un sujeto una composición de la descripción. En un aspecto las cepas bacterianas administradas no colonizan de forma permanente la cavidad oral, en lugar de ello las cepas están presentes en la cavidad oral durante aproximadamente 1 día, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 3 meses o aproximadamente 12 meses después de la administración de las bacterias.

Las composiciones de la descripción pueden administrarse a una dosis de aproximadamente 1×10^3 , 1×10^5 , 1×10^7 , 1×10^9 , o 1×10^{11} CFU (o cualquier intervalo o valor entre aproximadamente 1×10^3 y aproximadamente 1×10^{11}) de bacterias viables. Una dosis de una composición de la descripción puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, dos veces a la semana, semanalmente, bisemanalmente, o mensualmente. Una, dos, o más dosis de una composición de la descripción pueden administrarse por día durante aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente un año o más. Las composiciones de la descripción pueden usarse diariamente como parte de un régimen de cuidado oral. El uso de composiciones de la descripción como parte de un régimen de cuidado oral diario permite a un usuario lograr y mantener una variedad de beneficios de cuidado oral deseados, que incluyen pero no se limitan a dientes blancos, libres de sarro.

Una composición de la descripción puede aplicarse a los dientes y/o al tejido blando durante entre aproximadamente 1 minuto y aproximadamente 8 horas. En algunos aspectos, la composición puede aplicarse durante más de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 420, 450, 480 minuto(s) (o cualquier intervalo o valor entre aproximadamente 1 y aproximadamente 480 minuto(s)) y/o menos de 480, 450, 420, 390, 360, 330, 300, 270, 240, 210, 180, 150, 120, 90, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 minuto(s) (o cualquier intervalo o valor entre aproximadamente 480 y aproximadamente 1 minuto(s)) y cualquier combinación de estos, en donde las especies o cepas bacterianas tienen una concentración entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 50 %, o aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 25 %, o aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 10 % o cualquiera de los intervalos o valores entre 0,01 % y 50 % en peso de la composición. Un régimen de este tipo podría usarse ventajosamente una vez al día durante más de aproximadamente un mes, dos meses, cuatro meses, seis meses, doce meses, dieciocho meses, dos años, cinco años, ocho años, diez años y/o menos de aproximadamente quince años, diez años, ocho años, cinco años, dos años, 18 meses, 12 meses, seis meses, cuatro meses, dos meses, un mes y cualquier combinación de estos. En otro aspecto un régimen de este tipo podría usarse ventajosamente una o dos veces al día durante más de aproximadamente un mes y menos de aproximadamente 5 años.

Un estuche de la descripción puede contener un suministro de un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, cinco meses, seis meses, o 12 meses de una composición de la descripción. Una composición de la descripción puede envasarse y, a su vez, una pluralidad de las composiciones envasadas puede proporcionarse en un recipiente de almacenamiento o envase exterior o cartón. La invención descrita a modo ilustrativo en la presente descripción puede ponerse en práctica adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, que no se describen específicamente en la presente descripción. Así, por ejemplo, en cada caso en la presente descripción cualquiera de los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en", y "que consiste en" puede reemplazarse con cualquiera de los otros dos términos. Los términos y expresiones empleados se usan como términos descriptivos y no de limitación, y con el uso de estos términos y expresiones no hay intención de excluir cualquier equivalente de las características que se muestran y describen o porciones de estas, pero se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. Así, debe entenderse que aunque la presente invención se ha descrito específicamente mediante modalidades, los expertos en la técnica pueden recurrir a características opcionales, a la modificación y la variación de los conceptos descritos en la presente descripción, y que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de esta invención como se define en la descripción y en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

Las cepas naturales de streptococci viridans *Streptococcus oralis* (KJ3sm) y *Streptococcus uberis* (KJ2sm) pueden promover la salud periodontal mediante la producción de peróxido de hidrógeno, el cual inhibe el crecimiento de patógenos periodontales. La producción de peróxido de hidrógeno es un producto final normal de la glicólisis cuando estos microorganismos se incuban en presencia de un azúcar, tal como glucosa o sacarosa, y hay oxígeno presente en la atmósfera.

El material de cerámica dental, representativo del esmalte dental manchado, se trató con una suspensión de *S. oralis* para determinar si *S. oralis* puede promover el blanqueamiento de los dientes. Por lo tanto, una suspensión de *S. oralis* se incubó *in vitro* en presencia de glucosa y oxígeno, para determinar si podría producir suficiente peróxido de hidrógeno para posibilitar un efecto blanqueador medible en discos de cerámica manchados que asemejan a los dientes.

Diez discos de cerámica dental (cortesía de Dr. Kenneth J. Anusavice, Universidad de Florida, Gainesville, FL) se mancharon durante un período de ocho semanas con té (Lipton) y clorhexidina (0,12 %, Hi Tech Phamactal Co.,

Amityville, NY). Cada disco se colocó en un tubo de ensayo plástico cónico de 50 ml (Falcon). Se añadieron tres ml de té Lipton elaborado (preparado mediante la adición de una bolsa de té Lipton de tamaño familiar a 200 ml de agua hirviendo durante 5 min) para cubrir los discos. Después de 24 h de incubación a temperatura ambiente, el té se eliminó por decantación, el disco se enjuagó con 5 ml de agua corriente, y la solución de té se reemplazó con 3 ml de clorhexidina al 0,12 % durante 24 h. Las etapas 2 y 3 se repitieron durante 4 semanas, de lunes a viernes, y los discos se mantuvieron en la solución del viernes durante el fin de semana. La luminosidad de los discos se midió cuantitativamente con el uso de un colorímetro Chroma Meter CR-400 (Minolta, Ramsey, NJ). Los valores de luminosidad para los discos se generaron directamente mediante la colocación del cabezal de medición del instrumento sobre los discos. Se usaron placas de color estándar para calibrar el colorímetro.

La fase de tratamiento comenzó un día después de tomar las lecturas finales del colorímetro. Nueve cultivos separados de *S. oralis*, cepa KJ3sm, inoculados a partir de placas de partida, se cultivaron en 30 ml de caldo de cultivo Todd Hewitt (Difco; Bacto núm. de catálogo 249240) suplementado con 0,1 % de bicarbonato sódico/0,5 % de glucosa/sulfato de estreptomycin a 1 mg/ml en un agitador ambiental (200 rpm) a 37 °C. Después de la incubación durante la noche, las células se cosecharon por centrifugación a temperatura ambiente, se lavaron una vez con 10 ml de medio Amies, y se resuspendieron en 30 ml de medio Amies con o sin dextrosa (glucosa; Fisher Scientific, núm. de catálogo D16) y catalasa (Sigma Aldrich núm. de catálogo C93225G) como se muestra en la Tabla 1. El control (Grupo D) contenía 30 ml de medio Amies con dextrosa y catalasa inactivada. Donde se indica, la catalasa se inactivó por calentamiento en un baño de agua hirviendo durante 5 minutos. La totalidad de las alícuotas de 30 ml descritas en la etapa 2 y en la Figura 1 se añadieron a tubos Falcon de 50 ml que contienen 1 disco de cerámica dental manchado por tubo. Estas etapas de tratamiento se repitieron diariamente, de lunes a viernes, durante 4 semanas, y los discos se mantuvieron en la solución del viernes durante el fin de semana.

Tabla 1

GRUPO	NÚMERO DE DISCO	CONDICIONES DE TRATAMIENTO		
		KJ3sm (~10 ⁹ cfu/ml)	Dextrosa (0,5 %)	Catalasa (3000 U/ml)
A ¹	1,2,3	+	+	Inactivada
B ²	4,5,6	+	+	Activa
C ³	7,8,9	+	-	Inactivada
D ⁴	10	-	+	Inactivada

¹ Experimental
² Control de catalasa
³ Control de dextrosa
⁴ Control de Amies

El valor de luminosidad para cada disco se midió semanalmente durante la fase de tratamiento, que se llevó a cabo durante un período de cuatro semanas. El valor de L (luminosidad) se representó gráficamente como un función del tiempo con el uso de los valores promedios por grupo (\pm S.D.; Figura 1). La línea de tendencia para los datos del Grupo A tenía una pendiente de 2,37, que era sustancialmente mayor que las pendientes de las líneas de tendencia para el Grupo B (-0,54), el Grupo C (0,52) y el Grupo D (-0,84), lo que indica que los discos en el Grupo A se hacían más claros o blancos en el tiempo a una velocidad mucho mayor que los discos en los otros grupos. Al concluir el período experimental de 4 semanas, un aclaramiento o blanqueamiento de los discos de cerámica en el grupo A ya era evidente a simple vista (Figura 2).

Los valores de L entre grupos y dentro de ellos se compararon para determinar diferencias estadísticamente significativas. Se realizó un ANOVA de mediciones repetidas en modelo mixto 4 (Tratamientos: A, B, C, D) x 5 (Tiempo: Semanas 0, 1, 2, 3, 4) con corrección de Greenhouse-Geisser para determinar la influencia diferencial de varios tratamientos sobre los valores de L en el tiempo. Los análisis complementarios determinaron los efectos del tratamiento en cada punto de tiempo. Se usaron pruebas t post hoc con corrección de Bonferroni para determinar las diferencias significativas entre los tratamientos. Todos los análisis usaron una familia de $p = ,05$. Los resultados indicaron efectos significativos de Tratamiento, $F(3, 6) = 6,0, p < ,05$, y Tiempo, $F(1,3, 24) = 12,7, p = ,005$, que se reemplazaron por una interacción Tratamiento x Tiempo, $F(4, 24) = 58,7, p < ,001$. La descomposición de esta interacción produjo hallazgos no significativos en la línea base (Tiempo 0) y Semana 1, $F(3, 6) < 4,4, p > ,05$. En las semanas 2-4, el Grupo de Tratamiento A produjo un efecto significativamente más grande que los Tratamientos B y D, $t(3) > 8,1, p \leq ,01$, y un efecto significativamente más grande que el Tratamiento C solo durante la semana 4, $t(2) = 4,1, p = ,015$. No se observaron diferencias significativas entre los Tratamientos B, C, y D ($p > ,05$).

5 *S. oralis* incubada en presencia de glucosa y aire produjo un efecto blanqueador estadísticamente significativo sobre
discos de cerámica manchados con té y clorhexidina después de 4 semanas de exposición a *S. oralis*. La inclusión
de catalasa en el medio de incubación redujo significativamente cualquier efecto blanqueador, lo que sugiere que el
mecanismo de blanqueamiento involucra la producción de peróxido de hidrógeno por las células. La producción de
peróxido, y por lo tanto un efecto blanqueador, fue dependiente de la presencia de una fuente de carbono
metabolizable, tal como glucosa. El pequeño efecto blanqueador observado en el Grupo C puede deberse a la
producción de peróxido residual que resulta del metabolismo de carbohidrato almacenado (p. ej., en la forma de
10 polisacárido intracelular). La representación gráfica del valor de L como una función del tiempo para el Grupo A en la
Figura 1 no produjo una meseta, lo que indica que el efecto blanqueador máximo no se produjo dentro del período
de tiempo del estudio, y que un tratamiento más prolongado con KJ3sm probablemente lograría un efecto
blanqueador mayor.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para blanquear los dientes de un sujeto que comprende administrar una composición que comprende una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas a una cavidad oral de un sujeto.
- 10 2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas son *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus viridans*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, o combinaciones de estas.
- 15 3. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas son (a) una o más cepas de *Streptococcus oralis* aisladas, o (b) una o más cepas de *Streptococcus uberis* aisladas, o (c) una combinación de estas.
- 20 4. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende, además, una o más especies o cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa.
- 25 5. Un método no terapéutico para el tratamiento de dientes manchados que comprende administrar una composición que comprende una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas y una o más especies o cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa a una cavidad oral de un sujeto.
- 30 6. El método de conformidad con la reivindicación 5, en donde la una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas son *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, o *Streptococcus viridans*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus* o combinaciones de estas.
- 35 7. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, en donde la una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas y una o más especies o cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa se administran únicamente a las superficies dentales y tejidos blandos que rodean directamente las superficies dentales de una cavidad oral del sujeto.
- 40 8. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, en donde el sujeto es un mamífero.
- 45 9. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, en donde la composición se administra al sujeto aproximadamente una o dos veces al día, aproximadamente una vez a la semana, o aproximadamente una vez al mes.
- 50 10. El método de conformidad con las reivindicaciones 4 o 5, en donde la una o más especies de *Streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa comprende *Streptococcus rattus*.
- 55 11. El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, en donde la composición comprende, además, una o más fuentes de carbono que son metabolizables por la una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas o la una o más especies o cepas de *streptococcus mutans* con deficiencia de lactato deshidrogenasa o ambas.
- 60 12. Un dispositivo de tratamiento dental para su uso en el blanqueamiento de los dientes de un sujeto que comprende:
 - a) una composición blanqueadora de dientes que comprende una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas; y
 - b) una capa de barrera adyacente a la composición blanqueadora de dientes.
13. El dispositivo de tratamiento dental de conformidad con la reivindicación 12, en donde la capa de barrera comprende una bandeja de tratamiento dental que incluye al menos una pared lateral y una pared inferior que definen un canal en forma de U o en forma de L.
14. Un dispositivo de tratamiento dental como se definió en la reivindicación 12, en donde la capa de barrera comprende una tira flexible.
15. El dispositivo de tratamiento dental de conformidad con la reivindicación 12, en donde la una o más especies o cepas bacterianas productoras de peróxido de hidrógeno, no patógenas, aisladas son *Lactobacillus*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus viridans*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus* o combinaciones de estas.

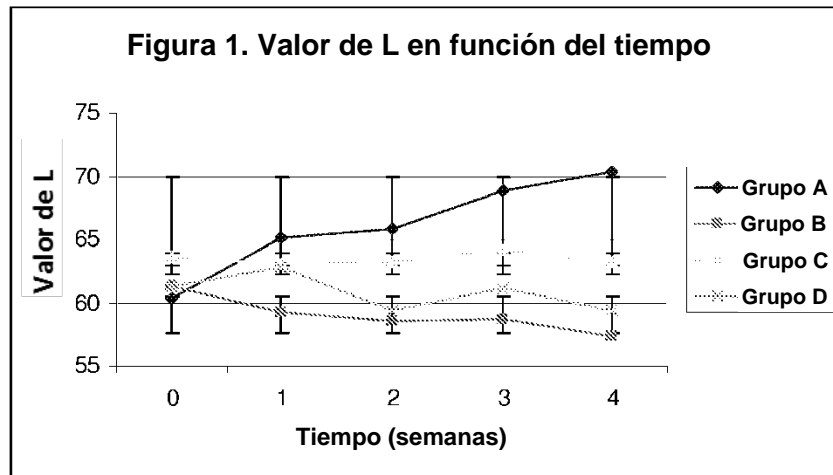


Figura 2.

