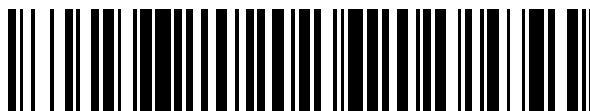


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 582**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2009 PCT/US2009/050629**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO2010009192**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09790432 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2313065**

54 Título: **Métodos de blanqueamiento dental**

30 Prioridad:

14.07.2009 US 502907
15.07.2008 US 135011 P
06.02.2009 US 150685 P
16.10.2008 US 106026 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

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 2 618 582 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

Métodos de blanqueamiento dental

Antecedentes

- 5 Los esfuerzos para blanquear los dientes tienen una larga historia, pensada para remontarse a los antiguos egipcios. La ciencia moderna ha proporcionado una comprensión detallada de los factores que contribuyen al color del diente, lo que ha permitido mejorar los productos y métodos para blanquear. La tonalidad normal de los dientes está determinada por los tonos blancos del esmalte y la dentina subyacente. Las manchas intrínsecas y extrínsecas también contribuyen al diente.
- 10 Las manchas extrínsecas se refieren a manchas superficiales, tales como las causadas por té, café, vino tinto y otros alimentos ricos en polifenoles. Las manchas extrínsecas se producen principalmente como resultado de las interacciones superficiales entre las moléculas de alimento cargadas positivamente y la película de los dientes cargada negativamente, película de proteína en la superficie del diente que se deriva de las proteínas salivales. Las manchas extrínsecas se eliminan mediante el uso de tensioactivos y/o abrasivos, que causan su eliminación física de la superficie del diente.
- 15 Las manchas intrínsecas se refieren a manchas que existen por debajo de la superficie del esmalte, o que penetran por debajo de la superficie del esmalte. Las manchas intrínsecas pueden ocurrir cuando las moléculas de los alimentos se infiltran en defectos y grietas del esmalte, o, en algunos casos, entre líneas de esmalte. También puede producirse decoloración intrínseca después de un cambio en la composición estructural o en el grosor de los tejidos dentales duros. Ciertas enfermedades metabólicas y traumatismos dentales también pueden causar manchas intrínsecas. La tetraciclina también causa manchas intrínsecas.
- 20 La eliminación de las manchas intrínsecas es más difícil y requiere más tiempo que la eliminación de las manchas extrínsecas. La eliminación de manchas intrínsecas puede conseguirse mediante una variedad de métodos incluyendo el uso de peróxidos o análogos de peróxido, con o sin activación química, lumínica o térmica, para blanquear las manchas. Este método oxida los compuestos orgánicos dentro del esmalte y la dentina, cambiando así los materiales coloreados a materiales no coloreados; no quita la mancha misma. También se utilizan ácidos y métodos de deshidratación, que conducen a la opacificación del esmalte para oscurecer las manchas subsuperficiales, para eliminar o enmascarar las manchas intrínsecas.
- 25 Los productos para blanquear los dientes están disponibles sin prescripción y como servicios profesionales en la consulta de un dentista. Los productos de venta libre típicamente contienen peróxido de carbamida o peróxido de hidrógeno como agente blanqueador. Estos productos tienen concentraciones de hasta 21% de peróxido de carbamida (equivalente a 7% de peróxido de hidrógeno) o hasta 10% de peróxido de hidrógeno. También contienen carbómeros (para espesamiento y control) y acidificantes (para la estabilización del peróxido en solución acuosa), o alternativamente tienen una base de glicerina anhidra. Los tratamientos en el consultorio casi siempre usan peróxido de hidrógeno como oxidante, a concentraciones de 15% o más, y típicamente en el rango de 25 a 35%. En estas altas concentraciones, se deben utilizar barreras de goma, o barreras líquidas con succión apropiada, para prevenir la irritación gingival y la ingestión. Además, debido a sus altas resistencias, los productos para el tratamiento profesional requieren más espesante y más acidificación para hacerlos estables, en comparación con los productos de uso doméstico. Además, las fórmulas profesionales para el consultorio tienen activadores secundarios y a menudo incluso terciarios y cuaternarios para estimular un resultado más rápido. Estos activadores toman la forma de modificadores de pH, fuentes de luz y fuentes de calor.
- 30 Los productos para blanquear los dientes, tanto de venta libre como particularmente en los tratamientos profesionales, tienen varios efectos secundarios desagradables, incluyendo sensibilidad de los dientes, irritación de los tejidos blandos y cambios en la superficie del diente.
- 35 La sensibilidad transitoria de los dientes es el efecto secundario más frecuente reportado. No se ha encontrado en pruebas que el peróxido de hidrógeno y el peróxido de carbamida induzcan cambios patológicos en la pulpa, aunque se ha informado que el peróxido de carbamida al 10% causa cambios histológicos leves y reversibles. Se cree que la hipersensibilidad asociada con el blanqueamiento es causada por la deshidratación, debido a los geles hidrófilos acidificados y espesados sustancialmente anhidros usados en las formulaciones de peróxido y que se sostienen contra los dientes. La deshidratación resulta en una presión osmótica negativa y en procesos odontoblásticos que son introducidos en los túbulos dentinarios. Otros factores que pueden contribuir a la deshidratación incluyen las luces de blanqueamiento utilizadas en los tratamientos en el consultorio. Aunque la sensibilidad puede ser transitoria, es un efecto secundario muy indeseable.
- 40 La irritación de la mucosa oral es el segundo efecto secundario más frecuente notificado. Los sistemas que usan concentraciones más altas de peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida producen más irritación gingival que

las formulaciones de menor concentración. Si bien el peróxido se considera seguro a bajas concentraciones, el peróxido tiene el potencial de inducir cambios celulares a altas concentraciones durante un período prolongado de tiempo.

5 Se han observado cambios en la superficie del diente por peróxido de hidrógeno y peróxido de carbamida en ensayos in vitro. Aunque los informes recientes sobre este tema tienen resultados contradictorios, este aspecto de los productos para blanquear los dientes actualmente disponibles sigue siendo un motivo de preocupación. Además, las formulaciones para blanquear los dientes son generalmente ácidas; los ácidos pueden descalcificar y dejar marcas en los dientes, causando una opacificación temporal de las decoloraciones subyacentes. Estos efectos secundarios a menudo dan lugar a la necesidad de terapias de remineralización en relación con el tratamiento de blanqueamiento dental, en particular los que utilizan productos profesionales.

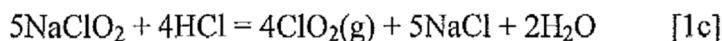
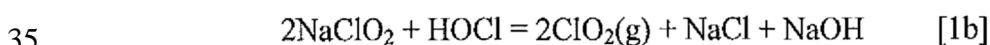
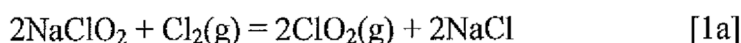
15 Otro problema con las formulaciones actuales de blanqueamiento de dientes es la reaparición. La reaparición es el fenómeno en el que las manchas vuelven a aparecer después de un período relativamente corto de tiempo después del blanqueamiento de los dientes. El tiempo que transcurre después del tratamiento antes de que esto ocurra varía de algunos días a semanas, mientras que otros estudios señalan hasta 47 meses antes de que se produzca cualquier efecto de reaparición (Leonard et al., 2001, J. Esthet, Rector, Dent.): 357-369). Un estudio encontró una reaparición en el 40% de los pacientes a los seis meses con el uso de concentraciones de peróxido de carbamida que varían entre 16%-18% (Brunton et al., 2004, Oper. Dent. 29 (6): 623-626)

20 Se ha sugerido el dióxido de cloro (ClO₂) como una alternativa a los agentes blanqueadores basados en peróxido para aplicaciones de blanqueamiento de dientes. El dióxido de cloro (ClO₂) es bien conocido como desinfectante, así como un agente oxidante fuerte. También son bien conocidas las propiedades bactericidas, algicidas, fungicidas, blanqueadoras y desodorantes del dióxido de cloro.

25 El dióxido de cloro (ClO₂) es un compuesto neutro de cloro en estado de oxidación +IV. Desinfecta por oxidación; sin embargo, no clora. Es una molécula relativamente pequeña, volátil y altamente energética, y un radical libre incluso en soluciones acuosas diluidas. El dióxido de cloro funciona como un oxidante altamente selectivo debido a su mecanismo único de transferencia de un electrón en el que se reduce a clorito (ClO₂⁻). El pKa para el equilibrio ión clorito/ácido cloroso, es extremadamente bajo a pH 1.8. Esto es notablemente diferente del equilibrio del par de iones base hipocloroso/hipoclorito que se encuentra cerca de la neutralidad, e indica que el ión clorito existirá como especie dominante en el agua potable.

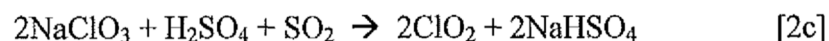
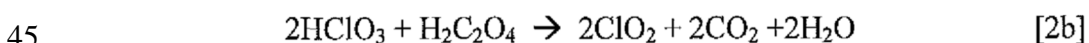
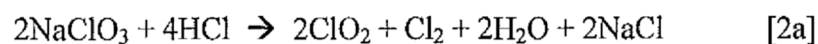
30 Una de las propiedades físicas más importantes del dióxido de cloro es su alta solubilidad en agua, particularmente en agua enfriada. En contraste con la hidrólisis de cloro gaseoso en agua, el dióxido de cloro en agua no se hidroliza hasta un grado apreciable, sino que permanece en solución como un gas disuelto.

El método tradicional para preparar dióxido de cloro implica hacer reaccionar clorito sódico con cloro gaseoso (Cl₂ (g)), ácido hipocloroso (HOCl) o ácido clorhídrico (HCl). Las reacciones son:



40 Las reacciones [1a] y [1b] se llevan a cabo a velocidades muchos mayores en medio ácido, de manera que sustancialmente toda la química de generación de dióxido de cloro tradicional da como resultado una solución de un producto ácido que tiene un pH por debajo de 3.5. Además, debido a que la cinética de formación de dióxido de cloro es de alto orden en la concentración de aniones de clorito, la generación de dióxido de cloro generalmente se hace a alta concentración (>1000 ppm), el cual debe diluirse hasta la concentración de uso para la aplicación.

El dióxido de cloro también se puede preparar a partir de anión clorato mediante acidificación o una combinación de acidificación y reducción. Ejemplos de tales reacciones incluyen:



En condiciones ambientales, todas las reacciones requieren condiciones fuertemente ácidas; más comúnmente en el

intervalo de 7-9 N. El calentamiento de los reactivos a una temperatura más alta y la eliminación continua de dióxido de cloro de la solución del producto puede reducir la acidez necesaria a menos de 1 N.

5 Un método de preparación de dióxido de cloro in situ utiliza una solución denominada "dióxido de cloro estabilizado". Las soluciones de dióxido de cloro estabilizadas contienen poco o ningún dióxido de cloro, pero más bien consisten sustancialmente en clorito sódico a pH neutro o ligeramente alcalino. La adición de un ácido a la solución de clorito de sodio activa el clorito sódico y se genera dióxido de cloro in situ en la solución. La solución resultante es ácida. Típicamente, el grado de conversión de clorito de sodio en dióxido de cloro es bajo y una cantidad sustancial de clorito de sodio permanece en la solución.

10 El documento US 2006/045855 A1 se refiere a un producto de enjuague bucal dental, y método de uso, que comprende un compuesto de clorito soluble en agua en una primera solución, un peróxido de hidrógeno y un agente oxidante fácilmente soluble en agua fisiológicamente aceptable en una segunda solución, en el que dicho agente oxidante oxida el clorito a ClO_2 en cuestión de segundos, en donde los tres ingredientes se mezclan para proporcionar el producto para enjuague bucal.

15 El documento DE 19854349 A1 describe un agente para el cuidado de la boca que contiene fuentes de dióxido de cloro y sales de zinc en concentraciones definidas, así como un agente para el cuidado de la boca que contiene dióxido de cloro y/o dióxido de cloro y peróxido de hidrógeno y/o una fuente de peróxido en concentraciones definidas.

20 El documento WO 2005/011582 A2 se refiere a kits que incluyen una primera composición blanqueadora de dientes y una segunda composición blanqueadora de dientes, incluyendo cada una un agente oxidante. El agente oxidante de la primera composición blanqueadora dental está presente en una cantidad mayor que la segunda composición blanqueadora de dientes, que mantiene o potencia el efecto blanqueador dental de la primera composición blanqueadora de dientes.

Cada uno de estos documentos US 2006/045855 A1, DE 19854349 A1 y WO 2005/011582 A2 se refiere a sistemas de blanqueamiento multicomponentes que comprenden un primero y un segundo componente cuya combinación da como resultado la formación de dióxido de cloro.

25 El documento US 6,582,682 describe una composición para el cuidado oral que comprende "dióxido de cloro estabilizado" que, tras la exposición al pH ligeramente ácido en la cavidad oral, produce dióxido de cloro.

30 El documento US 6,479,037 describe la preparación de una composición de dióxido de cloro para blanquear los dientes, en la que la composición se prepara combinando una porción de precursor de dióxido de cloro (CDP) con una porción acidulante (ACD). La porción CDP es una solución de clorito metálico a un pH mayor que 7. El ACD es ácido, preferiblemente con un pH de 3.0 a 4.5. El CDP se aplica a la superficie del diente. A continuación, se aplica la ACD sobre el CDP para activar el clorito metálico y producir dióxido de cloro. El pH en la interfase de contacto es preferiblemente inferior a 6 y, lo más preferiblemente, en el intervalo de aproximadamente 3.0 a 4.5. Así, la composición de dióxido de cloro resultante sobre la superficie del diente es ácida. Adicionalmente, este método expone la mucosa oral a un posible contacto con un reactivo fuertemente ácido (ACD).

35 Existe una necesidad en la técnica para composiciones y métodos blanqueadores de dientes con efectos secundarios reducidos.

RESUMEN

40 Las siguientes realizaciones satisfacen y abordan estas necesidades. El siguiente resumen no es una visión general extensa de la realización. El segundo agente blanqueador se puede seleccionar del grupo que consiste en percarbonatos de metal alcalino, 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.

45 En una realización, la primera composición blanqueadora tiene irritación reducida con relación a una composición de referencia que tiene una eficacia de blanqueo comparable y no tiene dióxido de cloro. En una realización, la primera composición blanqueadora genera un daño reducido en el tejido duro de los dientes con respecto a una composición de referencia que tiene una eficacia de blanqueo comparable y no tiene dióxido de cloro. En una realización, la primera composición blanqueadora tiene una eficacia de blanqueo mejorada con relación a una composición de referencia que tiene citotoxicidad comparable y sin dióxido de cloro.

50 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para blanquear una superficie de un diente. El método comprende poner en contacto una superficie de un diente con una cantidad eficaz de una primera composición blanqueadora, en la que la primera composición blanqueadora comprende dióxido de cloro que comprende cero miligramos (mg) de anión oxi-cloro por gramo de composición a no más de 0.25 mg de anión oxi-cloro por gramo de

- composición como primer agente blanqueador, un componente espesante seleccionado del grupo que consiste en un hidrocoloide natural, un hidrocoloide semisintético, un polietilenglicol de alto peso molecular, un polipropilenglicol de alto peso molecular, un óxido de polietileno, un carbómero y mezclas de los mismos, y un medio acuoso, poniendo en contacto la superficie de dicho diente con una cantidad eficaz de una segunda composición blanqueadora que es químicamente diferente de la primera composición blanqueadora, que comprende al menos un segundo agente blanqueador y un medio acuoso.
- En algunas realizaciones, la primera composición blanqueadora puede comprender de 5 a 1000 ppm de dióxido de cloro en algunas realizaciones. En una realización, la primera composición blanqueadora comprende de 30 a 40 ppm de dióxido de cloro. En algunas realizaciones, la primera composición blanqueadora comprende menos de 0.2 miligramos de anión oxi-cloro por gramo de composición. En algunas realizaciones, la primera composición blanqueadora tiene un pH de 4.5 a 11. En otras realizaciones, la primera composición blanqueadora tiene un pH de 5 a 9, o un pH mayor que 6 e inferior a 8.
- En algunas realizaciones, la etapa de poner en contacto una superficie de un diente con una cantidad eficaz de la primera composición blanqueadora da como resultado que la primera composición blanqueadora contacte con tejido oral blando. En algunas realizaciones, la etapa de poner en contacto la superficie del diente con la primera composición blanqueadora da como resultado un contacto sustancial de la composición con tejidos orales blandos. En algunas realizaciones, no se requiere protección de las encías durante la etapa de contacto para la primera composición blanqueadora.
- De acuerdo con la invención, la primera composición blanqueadora es una composición fluida espesada que comprende un componente espesante que se selecciona del grupo que consiste en hidrocoloides naturales, hidrocoloides semisintéticos, hidrocoloides sintéticos y arcilla. En una realización, el componente espesante es un hidrocoloide semisintético. Un hidrocoloide semisintético de ejemplo es carboximetilcelulosa sódica.
- En otro aspecto, que no está cubierto por la presente invención, se describe un sistema de blanqueamiento de tres componentes. El sistema de blanqueamiento de tres componentes comprende un primer componente que comprende un primer agente blanqueador en el que el primer agente blanqueador es una solución de dióxido de cloro sustancialmente pura que tiene un pH neutro; un segundo componente que comprende un componente espesante en un medio acuoso y un tercer componente que comprende un segundo agente blanqueador en una cantidad eficaz para blanquear los dientes, en donde la combinación del primer y segundo componentes produce una composición no citotóxica que comprende una cantidad de dióxido de cloro eficaz para el diente blanqueo. En una realización, los tres componentes están adaptados para ser mezclados y aplicados secuencialmente a la superficie de un diente desde un molde dental para un contacto sostenido.
- En otro aspecto, que no está cubierto por la presente invención, se describe un sistema de blanqueamiento de tres componentes, que comprende: un primer componente que comprende un precursor de partículas de dióxido de cloro; un segundo componente que comprende un componente espesante en un medio acuoso y un tercer componente que comprende un segundo agente blanqueador en una cantidad eficaz para blanquear los dientes, en donde la combinación del primer y segundo componentes produce una composición no citotóxica que comprende una cantidad de dióxido de cloro eficaz para blanquear los dientes. El precursor de partículas puede comprender un clorito metálico, una fuente de ácido y opcionalmente una fuente de halógeno libre. Un clorito metálico de ejemplo es el clorito sódico. Una fuente de ácido de ejemplo es bisulfato de sodio, y una fuente de halógeno libre de ejemplo es la sal sódica de ácido dicloroisocianúrico o un hidrato de la misma. En una realización, los tres componentes están adaptados para ser mezclados y aplicados secuencialmente a la superficie de un diente desde un molde dental para un contacto sostenido.
- Breve descripción de los dibujos
- Con el fin de ilustrar los métodos, se representan en los dibujos ciertas realizaciones. Sin embargo, los métodos de su uso no se limitan a las disposiciones e instrumentos precisos de las realizaciones representadas en los dibujos.
- La figura 1 es un gráfico de barras que representa los datos de blanqueamiento de dientes para una composición no citotóxica que contiene ClO_2 y un producto comercial de venta libre (OTC) que tiene peróxido de hidrógeno al 10% en función del tiempo total de tratamiento. ClO_2 = datos para la composición no citotóxica que contiene ClO_2 . OTC = datos para productos comerciales que tienen peróxido de hidrógeno al 10%.
- La figura 2 es un gráfico que representa los datos de blanqueamiento dental para una composición no citotóxica que contiene ClO_2 en comparación con un gel blanqueador profesional que comprende peróxido de hidrógeno al 36% como agente blanqueador.
- Las figuras 3A-3C son una serie de imágenes de fotomicrografía de microscopía electrónica de barrido (SEM)

representativas de la superficie del esmalte con un aumento de 2500x. La figura 3A es el esmalte de un diente no tratado. La figura 3B es la superficie del esmalte después del tratamiento con una composición no citotóxica que contiene ClO₂. La figura 3C es la superficie del esmalte después del tratamiento con un gel blanqueador profesional que contiene peróxido de hidrógeno al 36%.

- 5 Las figuras 4A-4C son una serie de imágenes fotomicrográficas por SEM representativas de una superficie de dentina con una ampliación de 5000x. La figura 4A es la dentina de un diente no tratado. La figura 4B es la superficie de la dentina después del tratamiento con un gel de blanqueo OTC que contiene peróxido de hidrógeno al 10%. La figura 4C es la superficie de la dentina después del tratamiento con una composición no citotóxica que contiene ClO₂.

Descripción detallada

- 10 Se proporciona un procedimiento para blanquear un diente usando una composición que comprende un agente blanqueador, en el que la composición no es sustancialmente citotóxica. El agente blanqueador es dióxido de cloro.

Definiciones

- 15 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen en general el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica. Generalmente, la nomenclatura utilizada en este documento y los procedimientos de laboratorio en el análisis de la citopatía, el análisis microbiano, la química orgánica e inorgánica y la investigación clínica dental son bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica.

Tal como se utiliza aquí, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado con él en esta sección.

- 20 Los artículos "un" y "una" se usan aquí para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "aproximadamente" será entendido por personas con conocimientos ordinarios en la técnica y variará en cierta medida en el contexto en el que se usa. Generalmente, "aproximadamente" abarca un rango de valores que son más/menos 10% de un valor de referencia. Por ejemplo, "alrededor del 25%" abarca valores del 22,5% al 27,5%.

- 25 Se entiende que cualquiera y todos los enteros completos o parciales entre cualquiera de los rangos aquí expuestos se incluyen aquí.

Como se usa en el presente documento, "biocida" se refiere a la propiedad de inactivar o matar patógenos, tales como bacterias, algas y hongos.

Tal como se usa en el presente documento, "NaDCCA" se refiere a dicloroisocianurato sódico y/o al dihidrato del mismo.

- 30 Tal como se utiliza en el presente documento, "blanqueamiento de dientes" se refiere a un aclaramiento de la tonalidad de los dientes en relación con el tono del diente antes del tratamiento. El aclaramiento se evalúa en un diente aislado o in situ mediante métodos estándar, reconocidos por el arte, de evaluación de la tonalidad dental, que incluyen métodos cualitativos, cuantitativos y semicuantitativos. Por ejemplo, el aclaramiento puede evaluarse por simple inspección visual, por ejemplo, comparando fotografías "antes" y "después" de los dientes tratados. Alternativamente,
- 35 se puede considerar que un diente está blanqueado cuando la tonalidad del diente con respecto a la cortina del diente antes del tratamiento es de dos o más tonos más claros, según se evalúa por la guía de color Vita clásica (preferiblemente bajo condiciones de luz visible controlada) o dos o más niveles evaluados utilizando el sistema Vita Bleachedguide 3D-MASTER Shade, que utiliza un espectrofotómetro de múltiples colores e incluye niveles de media luminosidad. Una diferencia de una tonalidad se denomina aquí "unidad de valor de tonalidad" (SVU). Así, por ejemplo,
- 40 una diferencia de dos tonalidades es una diferencia de 2 SVU.

"Agente de blanqueo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere al ingrediente activo, o combinación de ingredientes, en una composición que provoca el aclaramiento y/o eliminación de los cromógenos que contribuyen a la tonalidad oscura de un diente. Una composición que comprende un agente blanqueador en una cantidad eficaz es una composición blanqueadora.

- 45 Tal como se utiliza en el presente documento, una "cantidad eficaz" de un agente blanqueador pretende significar cualquier cantidad de un agente blanqueador que dará lugar al blanqueamiento de los dientes, como se define aquí, usando métodos de evaluación conocidos por el experto en la técnica, como se ha expuesto anteriormente de un diente, con uno o más tratamientos.

Una "composición blanqueadora de agentes mezclados" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una composición que comprende dos o más agentes blanqueadores, en la que los agentes blanqueadores están presentes juntos en una cantidad eficaz.

5 Tal como se usa en el presente documento, "citotóxico" se refiere a la propiedad de causar daño letal a la estructura o función de células de mamíferos. Una composición se considera "sustancialmente no citotóxica" o "no sustancialmente citotóxica" si la composición cumple los límites de reactividad biológica de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) de la Prueba de Difusión en Agar de USP <87> "Reactividad Biológica, in vitro" (Protocolo aprobado actual en 2007) cuando el ingrediente activo está presente en una cantidad eficaz.

10 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 la que si la citotoxicidad de la primera composición es menor que la de la composición de referencia, se considera que la primera composición tiene una citotoxicidad reducida.

15 Tal como se usa en el presente documento, "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 la misma que la de la composición de referencia, se considera que la composición y la composición de referencia tienen citotoxicidad comparable.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, "eficacia de blanqueo comparable" se refiere a un grado similar de blanqueo logrado usando una primera y una segunda composición blanqueadora bajo las mismas condiciones de tratamiento. Por ejemplo, se considera que la composición A y la composición B tienen una eficacia de blanqueo comparable si, en las mismas condiciones de tratamiento (por ejemplo, tratamientos de dos a 30 minutos), se consigue un cambio comparable en unidades de valor de tonalidad (por ejemplo, 3 SVU) por ambas composiciones. La eficacia del blanqueo se puede evaluar por un método conocido en la técnica.

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

35 Tal como se usa en el presente documento, "irritante" se refiere a la propiedad de causar una respuesta inflamatoria local, tal como enrojecimiento, hinchazón, picazón, ardor o formación de ampollas, por contacto inmediato, prolongado o repetido. Una composición se considera "sustancialmente no irritante" o "no sustancialmente irritante" si se juzga que la composición es ligera o no irritante usando cualquier método estándar para evaluar la irritación de la mucosa oral. Ejemplos no limitativos de tales métodos incluyen: HET-CAM (prueba de huevo de gallina-membrana corioalantoica); prueba de irritación mucosa de la babosa; y pruebas in vitro utilizando mucosa oral con manipulación de tejidos.

40 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 la 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 utiliza en el presente documento, "tejido duro de diente" se refiere a al menos uno de esmalte y dentina.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, "daño de tejido duro" se refiere a al menos una de una reducción de la microdureza del esmalte, una reducción de la microdureza de la dentina, un aumento de la rugosidad superficial del esmalte y un aumento de la rugosidad superficial de la dentina.

50 Tal como se usa en el presente documento, "daño reducido del tejido duro de diente" es un término relativo en el que el daño del tejido duro de diente asociado con una primera composición se compara con el daño del tejido duro de diente asociado con una composición de referencia y en el que si el daño del tejido duro de diente de la primera composición es menor que el de la composición de referencia, se considera que la primera composición ha reducido el daño del tejido duro de diente.

Tal como se utiliza en el presente documento, "tejido blando" se refiere generalmente al tejido mucoso. El tejido oral blando incluye mucosa bucal y otra mucosa de la cavidad oral, por ejemplo, mucosa del paladar blando, suelo de la mucosa bucal y mucosa debajo de la lengua, así como los labios.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, una composición "no daña sustancialmente el tejido dental duro" si se cumple uno o más de los siguientes para un diente después del tratamiento con respecto 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 inferior a aproximadamente el 15% y/o la reducción no es estadísticamente significativa al nivel de confianza del 5%; 3) la rugosidad superficial del esmalte se incrementa en una cantidad no superior a aproximadamente 20% y/o el aumento no es estadísticamente significativo al nivel de confianza del 5%; y 4) la rugosidad superficial de la dentina se incrementa en una cantidad no mayor de aproximadamente 8% y/o el aumento no es estadísticamente significativo al nivel de confianza del 5%.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, "anión oxi-cloro" se refiere a aniones clorito (ClO_2^-) y/o clorato (ClO_3^-).
- 15 Tal como se usa en el presente documento, "solución de dióxido de cloro sustancialmente pura" se refiere a una solución de dióxido de cloro que tiene una concentración no citotóxica de anión oxi-cloro. Tal como se usa en el presente documento, "solución de dióxido de cloro sustancialmente pura" también se refiere a una solución concentrada de dióxido de cloro que contiene una concentración de anión oxi-cloro que, al diluirse a una cantidad eficaz de dióxido de cloro, no es citotóxica con respecto a la concentración de oxi-cloro.
- 20 La frase "composición de fluido espesada" abarca composiciones que pueden fluir bajo tensión de cizallamiento aplicado y que tienen una viscosidad aparente cuando fluyen que es mayor que la viscosidad de la solución acuosa de dióxido de cloro correspondiente de la misma concentración. Esto abarca todo el espectro de composiciones de fluidos espesados, incluyendo: fluidos que exhiben flujo Newtoniano (donde la relación de velocidad de cizallamiento a tensión de cizallamiento es constante y la viscosidad es independiente de la tensión de cizallamiento), fluidos tixotrópicos (que requieren una tensión de fluencia mínima que debe superarse antes del flujo y que también exhiben un adelgazamiento por cizallamiento con cizallamiento sostenido), fluidos pseudoplásticos y plásticos (que requieren una tensión de fluencia mínima que debe superarse antes del flujo), composiciones fluidas dilatantes (que aumentan en viscosidad aparente con una velocidad de cizallamiento creciente) y otros materiales que pueden fluir bajo tensión de fluencia aplicada.
- 25 Un "componente espesante", tal como se utiliza la expresión en el presente documento, se refiere a un componente que tiene la propiedad de espesar una solución o mezcla a la que se añade. Un "componente espesante" se usa para hacer una "composición de fluido espesada" como se ha descrito anteriormente.
- 30 La expresión "viscosidad aparente" se define como la relación entre la tensión de cizallamiento y la velocidad de cizallamiento en cualquier conjunto de condiciones de cizallamiento que dan lugar al flujo. La viscosidad aparente es independiente de la tensión de corte para fluidos Newtonianos y varía con la velocidad de corte para composiciones de fluidos no Newtonianos.
- 35 El término "en partículas" se utiliza aquí para referirse a todos los materiales sólidos. A modo de ejemplo no limitativo, las partículas pueden intercalarse unas con otras para contactar entre sí de alguna manera. 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 de diente dañada por ácido mediante la recristalización de sales minerales sobre o dentro de la arquitectura dental.
- 40 Tal como se usa en el presente documento, la "desmineralización" se refiere al proceso de pérdida mineral a partir de dientes causados por ácidos, agentes quelantes u otros acelerantes de disolución. La desmineralización puede ocurrir en las superficies de los dientes y/o debajo de las superficies de los dientes, dependiendo de la composición del agente desmineralizante, del medio de contacto, de la concentración y del pH. Como se usa en el presente documento, se considera que un procedimiento tiene un blanqueo mejorado cuando el grado de blanqueamiento logrado por el método es mayor por al menos una (1) unidad de valor de tonalidad que la alcanzada por un método de referencia bajo las mismas condiciones de tratamiento con respecto a la frecuencia de tratamiento y la duración del tratamiento
- 45 y las composiciones de blanqueo utilizadas en los dos métodos tienen al menos una irritación comparable, una citotoxicidad comparable y un daño comparable al tejido duro de diente, y en el que el método de referencia no utiliza dióxido de cloro como agente blanqueador. El blanqueo mejorado también abarca un blanqueo más rápido, en el que el mismo grado de blanqueo se consigue mediante un método en un tiempo de tratamiento total más corto comparado con un método de referencia. El tiempo total de tratamiento es la suma de todos los tratamientos de blanqueo administrados para lograr el grado dado de blanqueamiento.
- 50 Tal como se utiliza 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 con respecto a la frecuencia de tratamiento y duración del tratamiento y las composiciones blanqueadoras usadas en los dos métodos tienen al menos una eficacia comparable de blanqueo, una citotoxicidad comparable y un daño comparable al tejido duro de diente, y en el que el método de referencia no utiliza dióxido de
- 55

cloro como agente blanqueador.

5 Tal como se usa en el presente documento, se considera que un método tiene un daño reducido del tejido duro de diente cuando la extensión del daño del tejido duro de diente asociado con el método es menor que la observada para un método de referencia bajo las mismas condiciones de tratamiento con respecto a la frecuencia del tratamiento y la duración del tratamiento y las composiciones de blanqueo utilizadas en los dos métodos tienen al menos una eficacia de blanqueo comparable, una citotoxicidad comparable y una irritación comparable, y en el que el método de referencia no utiliza dióxido de cloro como agente blanqueador.

Descripción

10 El método de acuerdo con la presente invención, así como las composiciones y kits, en los que las composiciones y kits no están cubiertos por la presente invención, se basan en parte en el descubrimiento de que puede lograrse blanqueamiento dental potente y rápido usando composiciones de dióxido de cloro que son no citotóxicas, causan un daño mínimo a los tejidos de los dientes duros y son sustancialmente no irritantes para los tejidos blandos de la boca. Como se muestra en el presente documento, la citotoxicidad de las composiciones que contienen dióxido de cloro resulta predominantemente de la presencia de aniones oxi-cloro, y no de la presencia de cloro, que puede ser un producto de la descomposición de dióxido de cloro. Además, como se muestra en el presente documento, composiciones nocivas, no irritantes y no dañinas de tejidos no duros que comprenden dióxido de cloro como agente blanqueador proporcionan blanqueamiento rápido y extenso de los dientes. De hecho, la tasa y el grado de blanqueamiento de los dientes alcanzados por tales composiciones resultó ser superior a las composiciones blanqueadoras de dientes a base de peróxidos de venta libre y comparable a ciertas composiciones profesionales blanqueadoras de dientes a base de peróxido. En algunas realizaciones, la superficie del diente puede ser blanqueada por al menos aproximadamente 3 unidades de valor de color, por lo menos aproximadamente 5 unidades de valor de color, o por lo menos aproximadamente 6 unidades de valor de color. Ventajosamente, las composiciones que contienen dióxido de cloro sustancialmente no citotóxicas no afectan negativamente de forma significativa la microdureza del esmalte o de la dentina. Además, las composiciones no aumentan sustancialmente la rugosidad superficial de los dientes, incluso después de un contacto prolongado con la composición. Por lo tanto, el blanqueamiento dental se obtiene sin dañar sustancialmente el tejido dental duro. Se cree por lo tanto que el blanqueamiento de los dientes de acuerdo con el método tendrá una sensibilidad de los dientes reducida o sustancialmente reducida y una irritación de los tejidos blandos, en comparación con los productos de blanqueamiento dental a base de peróxido actualmente disponibles. Se contempla además que la extensión y/o la velocidad de reaparición serán reducidas, en comparación con los productos de blanqueamiento dental a base de peróxido actualmente disponibles.

De este modo, se proporciona un método para blanquear un diente, comprendiendo el método poner en contacto una superficie de diente con una cantidad eficaz de una primera composición blanqueadora, en el que la composición comprende dióxido de cloro como un agente blanqueador y un medio acuoso. La composición es sustancialmente no citotóxica, sustancialmente no irritante para los tejidos blandos en la boca y no daña sustancialmente el tejido dental duro.

El descubrimiento de que las composiciones de dióxido de cloro pueden hacerse sustancialmente no citotóxicas también lleva a poner en contacto la superficie de dicho diente con una cantidad eficaz de una segunda composición blanqueadora que es químicamente diferente de la primera composición blanqueadora, que comprende al menos un segundo agente blanqueador y un medio acuoso.

I. Composición

La composición sustancialmente no citotóxica utilizada en la práctica del método es un fluido acuoso que comprende dióxido de cloro, o los reactivos para generar dióxido de cloro, como un agente blanqueador. La composición comprende un componente espesante que hace que la composición sea un fluido acuoso espesado.

45 Las composiciones útiles en la práctica del método comprenden al menos 5 ppm de dióxido de cloro, preferiblemente al menos 20 ppm, y más preferiblemente al menos 30 ppm. Típicamente, la cantidad de dióxido de cloro puede ser de hasta 1000 ppm, preferiblemente hasta 700 ppm, más preferiblemente hasta 500 ppm y más un método para blanquear una superficie dental, comprendiendo el método preferiblemente todavía hasta 200 ppm. En ciertas realizaciones, la concentración de dióxido de cloro varía de 5 a 700 ppm, preferiblemente de 20 a 500 ppm, y más preferiblemente de 30 a 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 comprende 30 ppm. En otra realización, la composición comprende 40 ppm.

La irritación de tejidos blandos puede ser el resultado de especies de oxígeno altamente reactivas, como las encontradas en composiciones a base de peróxido. La irritación de tejidos blandos también puede resultar de extremos de pH, tanto ácidos como básicos. Para minimizar la irritación de tejidos blandos de la composición que contiene dióxido de cloro, la composición sustancialmente no citotóxica tiene un pH de al menos 3.5. Para minimizar la posible

erosión de la superficie dura, la composición tiene un pH de al menos 4.5. Preferiblemente, la composición tiene un pH de al menos 5 y más preferiblemente aún superior a 6. En ciertas realizaciones, el pH oscila entre 4.5 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9, y más preferiblemente aún, mayor que 6 y menor de 8. En una realización, el pH es de 6.5 a 7.5. No se cree que la irritación resulte de la concentración de aniones oxi-cloro.

5 Para composiciones que comprenden dióxido de cloro, como se muestra en el presente documento, la citotoxicidad resulta predominantemente de la presencia de aniones oxi-cloro. Por consiguiente, una composición que comprende dióxido de cloro que comprende cero miligramos (mg) de aniones oxi-cloro por gramo de composición a no más de 0.25 mg de aniones oxi-cloro por gramo de composición, preferiblemente cero a 0.24, 0.23, 0.22, 0.21 o 0.20 mg de anión oxi-cloro por gramo de composición, más preferiblemente de cero a 0.19, 0.18, 0.17, 0.16, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 10 0.11 o 0.10 mg de anión oxi-cloro por gramo de composición y más preferiblemente todavía de cero a 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05 o 0.04 mg de anión oxi-cloro por gramo de composición, a falta de otros constituyentes que contribuyen a la citotoxicidad, es sustancialmente no citotóxico.

15 Una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro puede prepararse usando una solución de dióxido de cloro sustancialmente pura que tiene un pH neutro. Preferiblemente, la solución tiene un pH de 5 a 9, y más preferiblemente, de 6.5 a 7.5. Una fuente de una disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura es dióxido de cloro se prepara usando un material ASEPTROL (BASF Corp., Florham Park, NJ), que se describen en la Patente de los Estados Unidos Nos. US 6,432,322 y 6,699,404. Estas patentes describen cuerpos sólidos para preparar soluciones altamente convertidas de dióxido de cloro cuando se añaden al agua. El cuerpo sólido comprende un clorito metálico tal como clorito de sodio, una fuente de ácido tal como bisulfato sódico y opcionalmente una fuente 20 de halógeno libre tal como la sal sódica de ácido dicloroisocianúrico o un hidrato de la misma. Los materiales ASEPTROL proporcionan una manera de generar eficientemente dióxido de cloro a un pH sustancialmente neutro, evitando así problemas de compatibilidad dental existentes con productos orales anteriores a base de dióxido de cloro ácidos. El material ASEPTROL en un fluido acuoso tiene una tasa de conversión extremadamente alta, dando como resultado altas concentraciones de dióxido de cloro y bajas concentraciones de anión oxi-cloro.

25 Otro método para preparar dióxido de cloro sustancialmente puro es preparar una solución de fuente de dióxido de cloro por cualquier método conocido, después burbujear aire a través de esa solución (burbujeo) y en un segundo recipiente de agua desionizada, para preparar la solución de producto de dióxido de cloro sustancialmente puro. Solo el ClO₂ y posiblemente un poco de vapor de agua se transfieren de la solución fuente a la solución del producto. Todos los ingredientes de la sal permanecen en la solución fuente. Por lo tanto, no hay aniones oxi-cloro en la solución de producto sustancialmente pura. Aunque el dióxido de cloro puede sufrir un grado de descomposición, la velocidad es relativamente lenta. Manteniendo la solución tapada y protegida contra la exposición a los rayos ultravioleta, la velocidad de descomposición puede reducirse a una velocidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 25% de reducción en dióxido de cloro en 7 días. El dióxido de cloro sustancialmente puro también puede prepararse usando una técnica de preevaporación, tal como la descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 4,683,039. Además, se 35 puede hacer reaccionar un clorito metálico y una fuente de ácido en solución para producir una alta conversión en dióxido de cloro y producir una solución de dióxido de cloro superior a 2000 ppm. La solución concentrada se puede entonces tamponar a un pH neutro. De forma similar, se puede preparar una solución de dióxido de cloro, la composición descrita en la Patente de los Estados Unidos No. 5,399,288, que produce una solución de dióxido de cloro de alta concentración a pH ácido. La solución concentrada puede entonces ser tamponada para conseguir un 40 pH sustancialmente neutro para preparar una solución de dióxido de cloro sustancialmente pura.

Los aniones de oxiclورو se pueden medir en estas soluciones usando cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía iónica siguiendo los procedimientos generales del método de ensayo EPA 300 (Pfaff, 1993, "Método 300.0 Determinación de aniones inorgánicos por ion cromatografía", Rev. 2.1, Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos) o un método de titulación basado en un método amperométrico (Método 45 Amperométrico II en Eaton et al., ed., "Métodos Estándar para el Examen de Agua y Aguas Residuales" 19ª edición, American Public Health Association, Washington DC, 1995). Alternativamente, los aniones de oxiclورو pueden medirse mediante una técnica de titulación equivalente al método amperométrico, pero que utiliza la oxidación de yoduro en yodo y posterior titulación con tiosulfato sódico hasta un punto final de almidón en lugar de la titulación amperométrica; este método se denomina aquí "titulación regulada a pH 7". Se puede preparar un estándar analítico 50 de clorito a partir de clorito de sodio sólido de calidad técnica, que generalmente se supone que comprende 80% en peso de clorito sódico puro.

Para preparar una composición acuosa espesada que comprende dióxido de cloro que es sustancialmente no citotóxica, no irritante y no daña tejido duro de diente, la solución de dióxido de cloro sustancialmente pura se combina entonces con un componente espesante y un medio acuoso. El dióxido de cloro en solución se descompondrá con el 55 tiempo. Para evitar los problemas que surgen de tal descomposición, incluyendo la pérdida de eficacia y la generación de aniones de clorito, la solución de dióxido de cloro sustancialmente pura se prepara inmediatamente antes de su combinación con un componente espesante y un medio acuoso. Además, la composición se prepara inmediatamente antes de su uso.

"Inmediatamente antes", como se usa en el presente documento, se refiere a un período no mayor que el que daría

como resultado una eficacia disminuida o evidencia de citotoxicidad. Generalmente, "inmediatamente antes" es menor de 14 días, y preferiblemente no mayor 24 horas y más preferiblemente no mayor de 2 horas. Preferiblemente, la solución de dióxido de cloro sustancialmente pura se prepara dentro de las 8 horas de la preparación de la composición. También se toman precauciones para evitar exponer la solución de dióxido de cloro o la composición preparada a luz ultravioleta fuerte o a temperatura elevada (por ejemplo, temperatura mayor que la temperatura ambiente, aproximadamente 25°C).

Métodos de preparación de composiciones espesadas sustancialmente no citotóxicas que comprenden dióxido de cloro también se describen en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense cedida en común número 61/150,685, presentada el 6 de febrero de 2009, titulada "Fluidos de dióxido de cloro no citotóxicos".

Métodos de preparación de composiciones espesadas que comprenden dióxido de cloro también se describen en las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. 2006/0169949 y 2007/0172412. En la práctica de los métodos descritos en estas dos publicaciones, se deben considerar (como se describe en el presente documento) para controlar la concentración de oxi-cloro para producir una composición no citotóxica.

Una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro también puede prepararse usando un precursor de partículas de ClO_2 y una composición de fluido espesada acuosa. Otro aspecto abarca un sistema de blanqueamiento de dos componentes que comprende un primer componente que comprende un precursor de partículas de dióxido de cloro y un segundo componente que comprende un componente 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 blanquear los dientes. Los componentes del sistema están adaptados para ser mezclados y aplicados a los dientes desde un molde dental para un contacto sostenido. Los precursores de ClO_2 incluyen cloritos metálicos, cloratos metálicos, una fuente de ácido y una fuente de halógeno opcional. El precursor de partículas puede comprender uno de estos o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, el precursor de partículas es un producto ASEPTROL, más preferiblemente es ASEPTROL S-Tab2. El ASEPTROL S-Tab2 tiene la siguiente composición química en peso (%): NaClO_2 (7%); NaHSO_4 (12%); NaDCC (1%); NaCl (40%); MgCl_2 (40%). El Ejemplo 4 de la Patente de los Estados Unidos No. 6,432,322 describe un procedimiento de fabricación de ejemplo de S-Tab2. Se producen gránulos, ya sea por trituración de comprimidos de S-Tab2 prensados, o por compactación en rodillos secos del polvo no prensado de los componentes S-Tab2, seguido por desintegración de la cinta o briquetas compacta resultante y, a continuación, se tamizan para obtener el tamaño deseado de gránulo. Tras la exposición a agua o un fluido espesante acuoso, 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 en gránulos de malla -40 con un fluido espesado acuoso. En un aspecto, el componente espesante del fluido espesado es carboximetilcelulosa. Preferiblemente, el fluido espesado acuoso se prepara suficientemente antes de combinarse con los gránulos de ASEPTROL para permitir la hidratación completa del componente espesante. En una realización, la composición de fluido espesado se forma añadiendo polvo de NaCMC de alta viscosidad al agua destilada. El NaCMC se deja hidratar durante al menos 8 horas, y después la mezcla se agita para homogeneizarla. Se prepara entonces una composición sustancialmente no citotóxica para blanquear los dientes mezclando los gránulos de ASEPTROL dimensionados con la composición fluida espesa de NaCMC.

La composición de fluido espesado también se puede formar in situ, donde la saliva sirve como medio acuoso. En una realización, una mezcla de gránulos de ASEPTROL y un componente espesante se forma en una configuración, por ejemplo por adición de una cera maleable, y la configuración se aplica entonces a los dientes. La saliva activa los gránulos, formando dióxido de cloro y el componente espesante hidrata, formando de este modo la composición de fluido espesado in situ. En otra realización, una mezcla de gránulos de ASEPTROL y un componente espesante se coloca sobre un hilo dental o una película dental o en un molde dental. Un hilo dental se refiere a un objeto sustancialmente plano hecho de un esqueleto de plástico que es suficientemente flexible para fijarse a los dientes. Una película dental se refiere a un objeto sustancialmente plano hecho de un material plegable y flexible que puede ser ajustado sustancialmente a la superficie de los dientes. Opcionalmente, el hilo dental puede disolverse en un medio acuoso, tal como saliva. El hilo, película o molde se coloca sobre los dientes, y la saliva sirve como medio acuoso como se ha descrito anteriormente para producir la composición de fluido espesado in situ. Alternativamente, la mezcla sobre el hilo o molde se pone en contacto con agua o medio acuoso antes de colocarse sobre los dientes.

No existe un método extremadamente preciso para medir el anión oxi-cloro directamente en una composición de fluido espesado. Sin embargo, este valor se puede estimar con precisión midiendo el anión oxi-cloro en la solución acuosa (antes del espesamiento) y ajustando la concentración final sobre la base del peso del fluido espesado final. El método de titulación descrito en otra parte de este documento se considera útil para evaluar tanto la concentración de dióxido de cloro como la concentración de anión de oxiclورو en composiciones fluidas espesadas. Se considera que los aniones de oxi-cloro en una composición de fluido espesado pueden medirse usando cromatografía iónica como se describe en otra parte en el presente documento, siempre que se tomen medidas para evitar la contaminación de la columna por el componente espesante hidratado. Una de tales etapas es el uso de filtros de peso molecular para eliminar el componente espesante hidratado, tal como CMC hidratado, antes de su 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 o de otro modo permitir que se pruebe más fácilmente. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente empíricamente si una formulación dada tiene una concentración de oxi-cloro suficientemente baja determinando si la formulación es citotóxica usando los límites de reactividad biológica USP del ensayo de difusión de agar de USP <87>.

5 La composición de fluido espesante acuosa usada en la práctica del método comprende un componente espesante como se detalla anteriormente en un medio acuoso, en el que la composición fluida espesada es no citotóxica y no
 10 irritante para los tejidos blandos, en particular la mucosa oral, y causa un mínimo daño a los tejidos duros, como el esmalte de los dientes y la dentina. Además, el espesante preferiblemente no es afectado adversamente por el agente blanqueador en la escala de tiempo de preparación de la composición y uso en el tratamiento. Muchos agentes
 15 espesantes son conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, carbómeros (por ejemplo, espesantes de CARBOPOL, Lubrizol Corp., Wickliffe, OH), carboximetilcelulosa (CMC), etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, arcillas esmectitas naturales (por ejemplo VEEGEM, R.T. Vanderbilt Co., Norwalk, CT), arcillas sintéticas (por ejemplo, LAPONITE (Southern Clay Products, Gonzales, TX), metilcelulosa, polímeros
 20 superabsorbentes tales como poliacrilatos (por ejemplo LUQUASORB 1010, BASF, Florham Park, NJ) PLURONIC, BASF, Florham Park, NJ), alcohol polivinílico, alginato de sodio, tragacanto y goma de xantano. Tales agentes espesantes pueden clasificarse en cuatro grupos: hidrocoloides naturales (también denominados "encías"), hidrocoloides semisintéticos, hidrocoloides sintéticos y arcillas. Algunos ejemplos de hidrocoloides naturales incluyen acacia, tragacanto, ácido alginico, carragenano, goma de algarroba, goma de guar y gelatina. Ejemplos no limitativos de hidrocoloides semisintéticos incluyen metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica. Algunos ejemplos de hidrocoloides sintéticos (también denominados "polímeros" que incluyen polímeros, polímeros reticulados y copolímeros) incluyen poliacrilatos, polímeros superabsorbentes, polietilenglicoles de alto peso molecular y polipropilenglicoles, óxidos de polietileno y CARBOPOL. Ejemplos no limitativos de arcilla (incluyendo arcilla hinchable) incluyen LAPONITE, atapulgita, bentonita y VEEGUM. Preferiblemente, el componente espesante es un hidrocoloide semisintético. Más preferiblemente, el componente espesante es una carboximetilcelulosa de sodio de alta viscosidad
 25 (polvo de NaCMC).

La CMC es un derivado de celulosa con grupos carboximetilo (-CH₂-COOH) unido a algunos de los grupos hidroxilo de los monómeros de glucopiranososa que forman el esqueleto de celulosa. Se sintetiza mediante la reacción catalizada por álcali de celulosa con ácido cloroacético. Los grupos carboxilo polares (ácido orgánico) 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 de los grupos hidroxilo han tomado parte en la reacción de sustitución) y la longitud de cadena de la estructura de la columna vertebral de celulosa.

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

35 Posible, pero no cubierto por la presente invención, es el uso de una composición blanqueadora que comprende una mezcla de agentes blanqueadores, específicamente dióxido de cloro como primer agente blanqueador y al menos un segundo agente blanqueador. Entre los ejemplos de segundos agentes blanqueadores se incluyen percarbonatos de metal alcalino (como percarbonato de sodio), peróxido de carbamida, perborato de sodio, persulfato de potasio, peróxido de calcio, peróxido de cinc, peróxido de magnesio, complejos de peróxido de hidrógeno, y combinaciones de
 40 los mismos. En algunas realizaciones, el segundo agente blanqueador es un agente a base de peróxido. Los agentes blanqueadores basados en peróxidos pueden ser tanto irritantes como citotóxicos a concentraciones de oxidación eficaces. Se contempla que una composición de dióxido de cloro sustancialmente no citotóxica combinada con uno o más agentes blanqueadores citotóxicos producirá una potente composición blanqueadora de agente mixto que está asociada con una irritación reducida y, posiblemente, también citotoxicidad reducida, con respecto a una composición que comprende una cantidad suficiente del agente blanqueador para tener una eficacia de blanqueo comparable en ausencia de dióxido de cloro. De forma similar, se contempla que una composición de dióxido de cloro sustancialmente no citotóxica combinada con uno o más agentes blanqueadores citotóxicos dará una composición blanqueadora de agente mixto que tiene una citotoxicidad comparable y una eficacia de blanqueo mejorada con respecto a una composición de referencia que comprende uno o más agentes blanqueadores citotóxicos en las mismas cantidades
 45 que en la composición de agente mixto y que no comprenden dióxido de cloro.

También se contempla que una composición blanqueadora de agente mixto se asociará con un daño reducido del tejido duro de diente con respecto a una composición de eficacia de blanqueo 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 de aproximadamente 36% de peróxido de hidrógeno serán de una cantidad menor usando una composición blanqueadora de agente mixto que tenga una eficacia de blanqueo comparable como la composición de peróxido de hidrógeno al 36%.

Adicionalmente, se contempla que una composición blanqueadora de agente mixto exhibirá una eficacia de blanqueo sinérgica relativa a las eficacias de blanqueo de los agentes de blanqueo individuales. En otras palabras, la eficacia de blanqueamiento de los dientes del agente blanqueador mixto es mayor que la suma de las eficacias de los agentes

5 blanqueadores individuales, a las mismas concentraciones y se administran en las mismas condiciones. La sinergia puede ser ventajosa ya que puede permitir que se alcance un punto final de blanqueamiento deseado utilizando un programa de tratamiento más rápido o empleando una concentración reducida de uno o todos los agentes blanqueadores. En realizaciones preferidas, se reduce la concentración del uno o más agentes blanqueadores sin dióxido de cloro. Se espera que esta reducción conduzca a nuevas reducciones de la irritación, daño a la superficie de los dientes duros y posible citotoxicidad de la composición, con relación a una composición con una concentración más alta de uno o más agentes blanqueadores sin dióxido de cloro.

10 La composición blanqueadora de agente mixto puede prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento para una composición no citotóxica, incorporando al menos otro agente blanqueador. La composición blanqueadora de agente mixto puede ser un fluido o un fluido espesado. La composición precursora útil para preparar la composición de fluido espesada sustancialmente no citotóxica, como se describe en la solicitud asignada en común titulada "Fluidos de dióxido de cloro no citotóxicos" también se puede usar para preparar una composición oxidante de citotoxicidad reducida por adición de al menos otro oxidante a la composición de fluido espesado no citotóxica preparada. Se contempla una composición precursora de agente mixto que comprende un precursor en partículas de dióxido de cloro y un precursor en partículas de al menos un segundo agente blanqueador. Por ejemplo, una composición precursora de agente mixto que comprende un precursor de partículas de dióxido de cloro y uno o más de perborato sódico, 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 en partículas es preferiblemente anhidra o estabilizada de otro modo para impedir la activación prematura. Métodos para estabilizar componentes se discuten, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos cedida en común No. 61/150,685, presentada el 6 de febrero de 2009, titulada "Líquidos de dióxido de cloro No citotóxicos" y en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2007/0172412.

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

35 Para minimizar la irritación debida al pH extremo, las composiciones de agente mezcladas tienen preferiblemente un pH mayor que 3.5, más preferiblemente mayor que 5 y más preferiblemente todavía mayor que 6. Como se describe en otra parte de esta memoria, en ciertas realizaciones, el pH varía desde 4.5 a 11, más preferiblemente de 5 a 9, y más preferiblemente todavía, mayor que 6 e inferior a 8. Se sabe que un pH bajo puede también causar daños superficiales fuertes, específicamente marcas y/o decalcificación de los dientes por ácido. Por lo tanto, en una realización, la composición blanqueadora de agente mixto tiene un pH menor o igual a 5 y comprende además un agente remineralizante para prevenir o reparar la pérdida mineral del esmalte que puede resultar del agente blanqueador de dióxido no cloro. Ejemplos de agentes remineralizantes incluyen una fuente de iones calcio, una fuente de iones fluoruro, una fuente de iones fosfato y similares. Se puede añadir un solo agente remineralizante, o una combinación de agentes. Opcionalmente, la composición blanqueadora de agente mixto que tiene un pH menor que o igual a 5 comprende además un agente desensibilizante, tal como, pero sin limitarse a, nitrato de potasio, otras sales de potasio, ácido cítrico, citratos y fluoruro de sodio. Los agentes remineralizantes y agentes desensibilizantes son bien conocidos en la técnica.

45 Posible pero no cubierto por la presente invención es el sistema de blanqueamiento de tres componentes que comprende un primer componente que comprende una solución de dióxido de cloro sustancialmente pura como primer agente blanqueador, un segundo componente que comprende un componente espesante en un medio acuoso y un tercer componente que comprende un segundo agente blanqueador. Los agentes de ejemplo para el segundo agente blanqueador se discuten en otra parte de el presente documento. En una realización, el sistema de blanqueamiento de tres componentes se utiliza para preparar una composición blanqueadora que comprende una mezcla de agentes blanqueadores. En otra realización, el sistema de blanqueamiento de tres componentes se usa para preparar una primera composición blanqueadora 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 blanqueadora. Alternativamente, el tercer componente se combina con un cuarto componente que comprende un componente espesante en un medio acuoso para preparar la segunda composición blanqueadora. Las enseñanzas relativas al sistema de dos componentes son aplicables al primer y segundo componentes del sistema de tres componentes. Por ejemplo, el primer componente puede comprender un precursor en partículas de dióxido de cloro y el segundo componente puede comprender un componente espesante en un medio acuoso. Las dos composiciones de blanqueo pueden usarse en un método de blanqueamiento de dientes que comprende tratamiento secuencial y alternativo con la primera composición blanqueadora y la segunda composición blanqueadora.

5 Las composiciones útiles en la práctica del método son fluidos. En algunas realizaciones, el fluido es un fluido espesado que tiene propiedades de flujo adecuadas para aplicar el fluido a una superficie del diente y dejar el fluido en su lugar durante la duración de un tratamiento de blanqueamiento dental (por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 60 minutos). Por consiguiente, una composición pseudoplástica con un punto de elasticidad suficiente para conservar su forma cuando se aplica a los dientes, pero es lo suficientemente baja para ser eliminada fácilmente por barrido es ventajosa en la práctica del método. En realizaciones en las que la composición se pone en contacto con un diente usando un molde dental, hilo o dispositivo similar, la composición debe tener suficiente adhesión para mantener el dispositivo en su sitio. Los agentes de adhesión de ejemplo se describen en la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2008/0025925.

10 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. Ejemplos de alcoholes de azúcar incluyen sorbitol, xilitol, lactitol, manitol, maltitol, hidrolizado de almidón hidrogenado, eritritol, paratinasa 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. Ejemplos de aceites esenciales incluyen aceites de hierbabuena, hierbabuena, girasol, safrán, clavo, salvia, eucalipto, mejorana, canela, limón, lima, pomelo y naranja. Los agentes colorantes incluyen un colorante aprobado para ser incorporado en un alimento, fármaco o cosmético por un organismo regulador, tal como, por ejemplo, pigmentos y colorantes 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, α -irisona, propenil guayetol, timol, linalol, benzaldehído, cinamaldehído, N-etil-p-mentan-3-carboxamina, N-2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, 3-(1-mentoxi)-propano-1,2-diol, cinamaldehído glicerol acetal (CGA), glicerol mentona acetal (MGA) y similares.

25 Otros componentes opcionales para la composición incluyen: agentes antibacterianos (además del dióxido de cloro), enzimas, agentes controladores del mal olor (además del 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 los agentes para remineralizar el esmalte. Sin embargo, dichos agentes pueden incluirse en la composición en algunas realizaciones. Los agentes de ejemplo son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, las Publicaciones de Patentes de los Estados Unidos Nos. 2005/0287084; 2006/0263306; 2007/0259011; y 2008/0044363.

35 Se prefiere que todos los componentes opcionales sean relativamente resistentes a la oxidación por dióxido de cloro, ya que la oxidación de los componentes de la composición por dióxido de cloro reducirá el dióxido de cloro disponible para la oxidación de los cromógenos en un diente. En composiciones que comprenden únicamente dióxido de cloro como agente blanqueador, "relativamente resistente" significa que en la escala de tiempo 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 del blanqueamiento dental y permanece sustancialmente no citotóxica, sustancialmente no irritante, y no daña sustancialmente el tejido dental duro. En las composiciones de blanqueo de agentes mixtos que comprenden dióxido de cloro como primer agente de blanqueo, "relativamente resistente" significa que en la escala de tiempo de preparación y uso de la composición de agente mixto en un método, la función del componente opcional no se disminuye y la composición del agente blanqueador mezclado conserva la eficacia del blanqueamiento de los dientes y resulta en citotoxicidad, irritación y efectos en tejido duro aceptablemente bajos.

II. Método de uso

45 Según la presente invención, el método comprende poner en contacto una superficie de un diente con una cantidad eficaz de una primera composición blanqueadora, en la que la primera composición blanqueadora comprende dióxido de cloro que comprende anión de oxocloruro de cero miligramos (mg) por gramo de composición a no más de 0.25 mg de anión oxi-cloro por gramo de composición como primer agente blanqueador, un componente espesante seleccionado del grupo que consiste en un hidrocoloide natural, un hidrocoloide semisintético, un polietilenglicol de alto peso molecular, un polipropilenglicol de alto peso molecular, un óxido de polietileno, un carbómero y mezclas de los mismos, y un medio acuoso, poniendo en contacto la superficie de dicho diente con una cantidad eficaz de una segunda composición blanqueadora que es químicamente diferente de la primera composición blanqueadora, que comprende al menos un segundo agente blanqueador y un medio acuoso.

50 Ventajosamente, en esta realización no es necesario ningún pretratamiento de las encías, porque 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 dental duro.

55 Posible pero no cubierto por la presente invención es el método practicado poniendo en contacto una superficie de diente con una composición blanqueadora de agente mixto en una cantidad eficaz. En una realización preferida, la composición blanqueadora de agentes mezclados tiene una eficacia de blanqueo mejorada con relación a una composición de referencia que tiene una citotoxicidad comparable y que no comprende dióxido de cloro, como se

describe en otra parte en el presente documento.

De acuerdo con la presente invención, el método se practica poniendo en contacto una superficie de diente con una primera composición blanqueadora en una cantidad eficaz y luego poniendo en contacto la superficie del diente con una segunda composición blanqueadora en una cantidad eficaz. La primera composición blanqueadora es una composición de dióxido de cloro sustancialmente no citotóxica. La segunda composición blanqueadora comprende un segundo agente blanqueador. La primera etapa del método comprende el tratamiento con la primera composición blanqueadora. La segunda etapa comprende el tratamiento con la segunda composición blanqueadora. 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 blanqueadora. Por lo tanto, el método puede comprender iteraciones de estas dos etapas. El método puede comprender etapas que alternan entre las dos composiciones de blanqueo o pueden comprender dos o más etapas secuenciales de tratamiento con una de las composiciones de blanqueo, seguido por al menos una etapa de tratamiento con la otra composición blanqueadora. El número y/o la duración de los tratamientos con la primera composición blanqueadora pueden ser iguales o diferentes como el número y/o la duración de los tratamientos con la segunda composición blanqueadora. La primera composición blanqueadora puede ser idéntica en varias etapas o puede ser diferente, tal como una concentración diferente de dióxido de cloro. De manera similar, la segunda composición blanqueadora puede ser idéntica en varias etapas o puede ser diferente, tal como una concentración diferente del agente blanqueador y/o un agente de blanqueo diferente. Igualmente, la duración de las etapas de tratamiento puede ser igual o diferente para la primera composición blanqueadora y para la segunda composición blanqueadora. Por ejemplo, la primera etapa es un tratamiento durante 10 minutos con una composición blanqueadora con peróxido de hidrógeno al 10% y una segunda etapa es un tratamiento durante 20 minutos con una composición blanqueadora con peróxido de hidrógeno al 35%. Otro ejemplo no limitativo es una primera etapa que es un tratamiento con 200 ppm de composición blanqueadora de dióxido de cloro durante 15 minutos y una segunda etapa es un tratamiento con una segunda composición blanqueadora que comprende tanto un agente de peróxido como dióxido de cloro. Otras variaciones serán fácilmente evidentes para el experto en la técnica.

Se espera que el método de blanqueamiento de dientes que comprende tratamiento alternativo con una primera composición blanqueadora que comprende dióxido de cloro como una composición no citotóxica y una segunda composición blanqueadora, consiga los mismos beneficios de tratamiento con una composición blanqueadora que comprende una mezcla de dióxido de cloro y un segundo agente blanqueador. Específicamente, se prevé que el método tendrá uno o más de blanqueo mejorado, irritación reducida y daño reducido del tejido duro de diente. Tal como se preveía para los métodos practicados usando la composición blanqueadora de agentes mezclados, también se prevé que el método de pasos alternos logrará una eficacia de blanqueo sinérgica que permitirá alcanzar la misma extensión de blanqueamiento de dientes con menos etapas de tratamiento, en comparación con un método que utiliza un único o una pluralidad de agentes blanqueadores sin dióxido de cloro.

La duración del contacto con el diente para conseguir un grado medible de blanqueamiento dental puede ser determinada fácilmente por el experto en la técnica en vista de las enseñanzas de la presente invención. Generalmente, la duración del contacto varía de segundos a minutos, preferiblemente al menos 60 segundos, más preferiblemente al menos 1, 2, 3, 4 o 5 minutos, aún más preferiblemente 6, 7, 8, 9 o 10 minutos, y aún más preferiblemente 11, 12, 13, 14 o 15 minutos, aunque el contacto puede extenderse hasta 16, 17, 18, 19 o 20 minutos, y más allá de 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 minutos, y más allá de 35, 40, 45, 50, 55, o 60 minutos o más en algunas circunstancias. En ciertas realizaciones, la duración del contacto oscila entre 1 y 60 minutos, más preferiblemente, de 5 minutos a 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 se determina fácilmente por un experto en la técnica armado con la presente descripción. El tratamiento puede incluir un episodio de contacto dental o más de un episodio. Los episodios de tratamiento pueden ser contiguos, separados en el tiempo (por ejemplo, de unas pocas horas a unos pocos días, de unos pocos días a unas pocas semanas, y también de intervalos más largos incluyendo varios meses a un año o más) o ambos.

El contacto entre la composición y la superficie del diente se puede conseguir por cualquiera de una serie de métodos bien conocidos en la técnica. La composición puede ser cepillada o extendida sobre la superficie del diente. La composición puede estar presente sobre un hilo o parche flexible que puede ser presionado contra y moldeado a la superficie del diente. La composición se puede usar como enjuague bucal; por consiguiente, la composición se puede mantener en la boca y se permite que entre en contacto con los dientes de forma estática o con agitación dentro de la boca utilizando, por ejemplo, la lengua y las mejillas. La composición se puede colocar en un molde dental, que se pone entonces en contacto con los dientes. Tales moldes pueden ser hechas a medida o no hechas a medida. Numerosos dispositivos útiles en la práctica del método se describen en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 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 Patentes de los Estados Unidos Nos. 2006/0223033; 2007/0298380; y 2008/0025925.

El método se puede practicar usando un molde dental. Preferentemente, el molde está hecho a medida. Los métodos para fabricar moldes hechas a medida son bien conocidos en la técnica; Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados

- Unidos Nos. 6,106,284 y 6,425,759, y las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos Nos. 2006/0183080 y 2008/0041400. En resumen, un molde de impresión se llena con un material de impresión, tal como alginato. El molde de impresión se coloca entonces en la boca del paciente para crear una impresión negativa de los dientes en el material de impresión. Después de que se ha formado la impresión negativa, la impresión negativa creada en el molde de impresión se llena con un material de moldeo blando, tal como piedra dental, yeso o epoxi. El molde de impresión se invierte entonces y se monta sobre un dispositivo de montaje preformado, tal como un molde o base fundida dental. Después de que el material de moldeo ha tenido la oportunidad de endurecerse, el molde de impresión se retira de manera que el material de moldeo forme una impresión dental positiva sobre la superficie de montaje. Otro método para preparar un molde dental personalizada hace uso de un material de "hervir y morderse", que está hecho de un plástico termoformable tal como acetato de etilvinilo ("EVA") o polietileno. Se crea un molde personalizado calentando el plástico termoformable en agua hirviendo haciendo que se funda a una temperatura biológicamente aceptable, y luego se coloca directamente sobre los dientes de un individuo donde se enfría y retiene su nueva forma. Para poner en práctica el método, la composición sustancialmente no citotóxica que comprende un agente blanqueador se coloca en el molde dental. El molde se coloca entonces en la boca del paciente para el episodio de tratamiento.
- 5 También se contempla que la administración de una composición de dióxido de cloro puede hacerse sustancialmente no citotóxica minimizando o excluyendo el contacto de tejidos blandos con aniones oxi-cloro presentes en la composición. Por consiguiente, como ejemplo, se prevén dispositivos que comprenden una barrera microporosa permeable al dióxido de cloro y sustancialmente no permeables a los aniones oxi-cloro. La composición de dióxido de cloro puede estar completa o parcialmente encerrada por tal barrera selectivamente permeable. En algunas realizaciones, la membrana es hidrófoba; la naturaleza hidrófoba de la membrana impide que un medio de reacción acuoso y un medio receptor acuoso pasen a través de la membrana. Las características que se han de considerar para los materiales utilizados para tal barrera incluyen: hidrofobicidad del material microporoso, tamaño de poro, espesor y estabilidad química hacia el ataque de dióxido de cloro, cloro, clorito, clorato, cloruro, ácido y base. Por supuesto, para el contacto con tejidos blandos, la barrera microporosa debe ser sustancialmente no irritante y sustancialmente no citotóxica, particularmente en la escala de tiempo del uso típico del dispositivo. Se prevé que la composición de dióxido de cloro utilizada en tal dispositivo no necesita ser un fluido espeso, siempre que el dispositivo pueda ser fijado a la superficie del diente y permitir que el dióxido de cloro que penetra a través de la membrana contacte la superficie del diente.
- 10 15 20 25
- Los materiales útiles como tales barreras son conocidos en la técnica e incluyen politetrafluoroetileno expandido (por ejemplo, GORE-TEX) y fluoruro de polivinilideno (PVDF). Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 4,683,039. El procedimiento para la formación de un politetrafluoroetileno expandido se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 3,953,566. Otras barreras incluyen polietileno microperforado y polipropileno. El material se puede proporcionar como material compuesto con materiales de soporte para proporcionar la resistencia estructural requerida para el uso.
- 30 35
- Los tamaños de poro en la barrera pueden variar ampliamente, dependiendo del caudal deseado de dióxido de cloro a través de la barrera. Los poros no deben ser tan pequeños como para evitar el flujo de gas de dióxido de cloro a través de él, pero también no debe ser tan grande que se permite el flujo de líquido.
- La porosidad de la barrera puede variar ampliamente, dependiendo también del caudal deseado de dióxido de cloro a través de la barrera. Las consideraciones de resistencia de barrera también determinan la porosidad elegida. Generalmente, la porosidad de la barrera varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 98%.
- 40
- La barrera puede comprender también material que es permeable al dióxido de cloro en ausencia de porosidad. Un ejemplo de tal material es la película de poliestireno. Dicha barrera puede suministrar suficiente dióxido de cloro para el blanqueo con una porosidad reducida con respecto a una barrera formada por materiales que son sustancialmente no permeables al dióxido de cloro. Dichas películas pueden, de hecho, ser no porosas.
- 45
- También se contempla el uso de reactivos para la formación de ClO₂ incrustado en un material polimérico que es permeable a ClO₂ pero sustancialmente no permeable a aniones oxi-cloro. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 7,273,567.
- 50 55
- Como se muestra aquí, una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro como agente blanqueador tiene una capacidad de blanqueamiento robusta inesperada, que es una combinación única. Además, una composición sustancialmente no citotóxica que comprende dióxido de cloro causa un daño mínimo a las superficies duras, tales como esmalte y dentina, incluso durante contacto prolongado con una cantidad eficaz en una superficie del diente. En algunas realizaciones, la microdureza del esmalte 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 siete (7) horas, con relación al esmalte antes del contacto. En algunas realizaciones, la microdureza de la dentina puesta en contacto con una composición sustancialmente no citotóxica se reduce 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 siete (7) horas, con respecto a la dentina antes del contacto. La rugosidad de la superficie del esmalte y de la dentina tampoco se aumenta sustancialmente por el contacto con una composición sustancialmente no citotóxica. Preferiblemente, la rugosidad de la superficie se incrementa 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 respecto a la rugosidad superficial antes del contacto.

De este modo, 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 de los dientes rápidamente, con sustancialmente ningún daño al tejido duro de diente, ninguna irritación del tejido mucoso blando y ninguna sensibilidad dental. Esto está en marcado contraste con los productos actualmente disponibles basados en peróxido de hidrógeno, que son citotóxicos e irritantes para los tejidos blandos y frecuentemente causan sensibilidad y desmineralización de los dientes. Por ejemplo, los productos profesionales de peróxido de hidrógeno para aclarar los dientes requieren pasos previos al tratamiento para proteger las encías durante el tratamiento. Los productos a base de peróxido de hidrógeno de venta libre y profesionales a menudo causan efectos secundarios indeseables, incluyendo dolor, sensibilidad e irritación de tejidos blandos y/o duros. Adicionalmente, el uso de una composición no citotóxica que comprende dióxido de cloro tiene un efecto adverso mínimo sobre la microdureza del esmalte y la dentina y la rugosidad de la superficie. Esta combinación de iluminación de dientes altamente eficaz junto con efectos secundarios desagradables mínimos es muy deseable y no se consigue en los esfuerzos de la técnica anterior. El método no requiere el uso de un activador externo, tal como una luz de blanqueo o láser, y el blanqueamiento de los dientes igual o superior a los materiales de blanqueo sin corriente de venta libre puede obtenerse en menos tiempo de tratamiento global. Además, se obtiene blanqueamiento dental igual o superior a los materiales blanqueadores profesionales actuales sin citotoxicidad e irritación de los tejidos blandos. En particular, la ausencia de irritación de los tejidos blandos permite ventajosamente al profesional dental continuar sin un paso de protección de las encías, que puede tomar hasta 90 minutos. De hecho, es posible un contacto sustancial con tejido oral blando sin irritación ni citotoxicidad. "Contacto sustancial con tejido oral blando" tal como se utiliza en el presente documento se refiere al contacto que es más que el contacto con el tejido de la goma proximal a un diente tratado. Por lo tanto, el contacto sustancial incluye, pero no se limita a, el contacto con la mucosa de la encía, la mucosa de la mejilla y el tejido de la mucosa de la lengua. Además, el efecto mínimo sobre la microdureza del esmalte y la dentina reduce o elimina la necesidad de un tratamiento de sensibilidad de los dientes y/o un procedimiento de remineralización, los cuales a menudo se requieren con productos de aligeramiento de dientes a base de peróxido de hidrógeno. Además, se ha sugerido que el aumento de la rugosidad superficial observada después del blanqueo con peróxido de hidrógeno proporciona una superficie aumentada, lo que puede facilitar la retención temprana de los dientes después del tratamiento de blanqueamiento. Ventajosamente, el método no aumenta la rugosidad de la superficie. Por consiguiente, se contempla que el método proporcione también una tasa reducida y/o extensión de reaparición después del blanqueamiento.

El dióxido de cloro se desintegra lentamente con el tiempo. Por lo tanto, cuando el método se practica con una composición que comprende dióxido de cloro, para maximizar la potencia de blanqueamiento de los dientes de la composición y para asegurar la no citotoxicidad, la composición se prepara inmediatamente antes del uso o se prepara in situ, como se describe en otra parte. La preparación puede llevarse a cabo por métodos descritos en la Solicitud Provisional Estadounidense cedida en común número 61/150,685, presentada el 6 de febrero de 2009, titulada "Fluidos de dióxido de cloro No citotóxicos".

En una realización preferida, un precursor de partículas de dióxido de cloro está presente en un primer dispensador, tal como una jeringa, y un componente espesante en un medio acuoso está presente en un segundo dispensador. El fluido espesante acuoso en el segundo dispensador se puede añadir directamente a la mezcla de partículas en el primer dispensador, la combinación se deja reaccionar para producir ClO_2 , y después se mezcla hasta homogeneidad. Alternativamente, se puede añadir un medio acuoso al precursor de partículas para preparar una solución de dióxido de cloro sustancialmente pura. La cantidad apropiada de esta solución se mezcla entonces con el espesante acuoso en el otro dispensador. En esta realización, el medio acuoso, el precursor de partículas y el componente espesante pueden estar en dispensadores separados, tales como jeringas. El medio acuoso es dispensado en el precursor de partículas para preparar un dióxido de cloro sustancialmente puro. Ambas realizaciones se practican ventajosamente utilizando jeringas como dispensador. En cualquier realización, se pueden conectar dos jeringas entre sí según sea apropiado, y el contenido se combina mediante la distribución del contenido de una jeringa en la otra, y después la dispensación de la mezcla de nuevo en la otra jeringa hasta que la mezcla es homogénea. En otra realización, los dispensadores son los barriles de una jeringa de barril múltiple, tal como una jeringa de doble barril. Otros dispositivos para preparar y dispensar la composición se describen en "Fluidos no citotóxicos de dióxido de cloro no citotóxicos".

III. Kits y otros artículos de la fabricación

Posible pero no cubierto por la presente invención es un kit que comprende la composición, o por lo tanto los ingredientes, y un material de instrucción, que describe el uso de la composición en un método de blanqueamiento de un diente. Tal como se utiliza en el presente documento, un "material de instrucción" incluye una publicación, una grabación, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que pueda usarse para comunicar la utilidad de la

5 composición y/o el compuesto en un kit. El material de instrucción del kit puede estar fijado, 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 instrucción puede ser enviado separadamente del recipiente con la intención de que el destinatario utilice el material de instrucción y el compuesto cooperativamente. La entrega del material de instrucción puede ser, por ejemplo, mediante la entrega física 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, correo electrónico, o descargar desde un sitio web.

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

El kit también puede comprender un recipiente de dos compartimentos. Un compartimento comprende un precursor de partículas de dióxido de cloro. El segundo compartimento comprende un componente espesante en un medio acuoso. Opcionalmente, el recipiente comprende un tercer compartimento para combinar parte o la totalidad del contenido de los otros dos compartimentos.

15 El precursor de partículas puede ser gránulos de ASEPTROL, preferiblemente gránulos de S-Tab2 de ASEPTROL. El componente espesante puede ser CMC. El precursor de partículas puede comprender gránulos de ASEPTROL S-Tab2 y el componente espesante puede comprender CMC.

20 Opcionalmente, el kit comprende además un aplicador. Por el término "aplicador", como se usa aquí el término, se entiende cualquier dispositivo que incluye, pero no se limita a, un molde dental, una jeringa, una pipeta, un cepillo, una copa y similares, adecuados para entrar en contacto la superficie del diente con la composición.

Ejemplos

25 Las composiciones y métodos de uso se describen adicionalmente en detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos experimentales. Estos ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos solamente, y no se pretende que sean limitantes a menos que se especifique lo contrario. Por lo tanto, las composiciones, métodos de uso y kits no deben interpretarse en modo alguno como limitándose a los siguientes ejemplos, sino que deben ser interpretados para abarcar cualquiera y todas las variaciones que se hacen evidentes como resultado de la enseñanza proporcionada en este documento.

Ejemplo experimental 1: Análisis de citotoxicidad

30 Para ensayar los efectos del dióxido de cloro en 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 utilizaron un gel de poliacrilato superabsorbente (tipo gel marcado "S"). Los Ejemplos 5-8 utilizaron un gel de carboximetilcelulosa (CMC) (tipo gel marcado "C").

Se utilizaron gránulos de S-Tab2 de ASEPTROL en las composiciones de gel utilizadas en este experimento. La composición química de los gránulos se muestra en la Tabla 1.

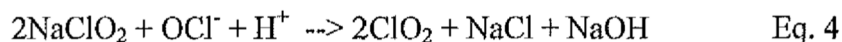
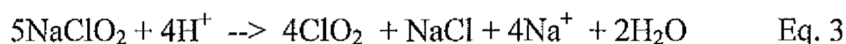
35 Tabla 1

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

El clorito de sodio (Aragonesas Energía de España) fue de grado técnico, con un contenido nominal de 80% (0.8) en peso de NaClO₂ y 20% de sales estabilizantes inorgánicas tales como NaCl, NaOH, Na₂CO₃ y Na₂SO₄. Se obtuvo sal sódica de ácido dicloroisocianúrico (NaCl₂(CNO)₃•2H₂O) a partir de Oxychem como ACL-56.

5 Los comprimidos, a partir de los cuales se prepararon los gránulos, se prepararon esencialmente como se describe en el Ejemplo 4 de la Patente de los Estados Unidos No. 6,432,322. En resumen, cada uno de los componentes separados de los gránulos se secó. Se mezclaron las cantidades apropiadas de los componentes y se compactó la mezcla en forma de comprimido usando una prensa hidráulica de mesa. Los comprimidos así formados se trituraron en gránulos usando un mortero y una mano. Los gránulos resultantes se tamizaron usando un tamiz US Standard de 40 mallas; la fracción de tamaño de malla -40 se utilizó en los experimentos.

10 Los comprimidos de ASEPTROL S-Tab2 tienen un alto grado de conversión de aniones clorito en ClO₂ (véanse ejemplos en la Patente de los Estados Unidos No. 6,432,322). Típicamente, una solución hecha de tales tablas contendrá aproximadamente 10 veces más ClO₂ que el anión de clorito residual. Cuando se pone en contacto con agua (líquido), el agua se absorbe en los poros de la tableta, donde forma una solución acuosa saturada de los constituyentes. Tales condiciones (alta concentración de anión clorito y pH bajo) son ventajosas para la reacción de anión clorito (ClO₂⁻) con ácido o cloro para producir dióxido de cloro (ClO₂) por reacciones:



20 El anión de clorito residual en solución puede provenir de varias fuentes. Una importante fuente de anión de clorito residual en solución es el clorito sódico, que se disuelve de la superficie exterior de un comprimido ASEPTROL (o gránulo) en la solución a granel. La tasa de conversión de anión clorito a ClO₂ es baja en las condiciones muy diluidas y generalmente neutras de pH de la solución en masa, por lo que cualquier anión clorito que se disuelve desde el exterior de un comprimido o gránulo permanecerá sustancialmente sin convertir y permanecerá como anión clorito en solución. Como resultado, cualquier cosa que mejore la disolución superficial del clorito sódico antes de su conversión en ClO₂ dará lugar a un aumento en la concentración de aniones de clorito en la solución o gel resultante.

25 Cada gel de base (fluido espesante acuoso) era ligeramente diferente para compensar las diferentes concentraciones de ingrediente activo en las muestras finales. La concentración final del componente espesante en las muestras de gel preparadas era la misma dentro de cada serie. Cada muestra se hizo en una cantidad de aproximadamente 30 gramos. Los geles de base se prepararon combinando agua desionizada con los agentes gelificantes (componente espesante). Para permitir que los agentes gelificantes se hidraten completamente, las mezclas se dejaron reposar durante varias horas a una noche. Las mezclas de gel base se agitaron a continuación para homogeneizar el gel base.

30 Las muestras se prepararon combinando gránulos de ASEPTROL con un gel base poco antes de su uso. La exposición del material ASEPTROL a la humedad ambiente o al agua se minimizó antes de su uso para evitar la pérdida de potencia. Después de agregar gránulos de ASEPTROL al gel base, las muestras se mezclaron durante 30 segundos con una espátula de acero inoxidable o de plástico, se taparon y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las muestras se mezclaron entonces una segunda vez durante 30 segundos para homogeneizar la muestra. Las muestras preparadas se taparon fuertemente hasta el momento de la prueba. Los gránulos de clorito de sodio y las muestras preparadas fueron protegidos de fuertes luces UV para limitar la descomposición inducida por UV. Las pruebas se comenzaron no más de 2 horas después de que se prepararon las muestras.

40 La concentración de dióxido de cloro se evaluó por titulación tamponada con pH 7 usando yoduro de potasio (KI) y tiosulfato de sodio en otras muestras. Las muestras 1 y 5 tenían cero dióxido de cloro. Las muestras 2 y 6 tenían aproximadamente 30 ppm de ClO₂. Las muestras 3 y 7 tenían aproximadamente 40 ppm y las muestras 4 y 8 tenían aproximadamente 580 ppm de ClO₂.

45 No hay un método extremadamente preciso para medir directamente aniones de clorito en una composición de fluido espesada. Por lo tanto, la concentración máxima de anión de clorito posiblemente presente en cada muestra preparada se proporciona a continuación. Se espera que la cantidad real de anión de clorito sea menor que el máximo, ya que los reactivos se activan en presencia de un medio acuoso y generan dióxido de cloro, consumiendo así aniones clorito. La cantidad máxima de anión clorito posiblemente presente en una muestra se calculó usando la siguiente fórmula:

((peso de gránulos de S_tab2 x peso fracción de clorito de sodio en gránulos x peso fracción de clorito en clorito sódico x peso fracción nominal de clorito de sodio) x 1000)/peso total de la muestra final

50 de la muestra final. La fracción en peso de clorito sódico usada en los gránulos S-Tab2 es 0.07. La fracción en peso de clorito en clorito sódico es 0.74. La fracción de peso nominal del clorito de sodio real en el polvo de clorito de sodio (es decir, la pureza del clorito de sodio) usada en los gránulos es 0.8. Así, por ejemplo, el cálculo de los miligramos

ES 2 618 582 T3

de anión de oxiclورو por gramo de gel para Ex. 2 es:

$$((0.143 \text{ g.} \times 0.07 \times 0.74 \times 0.8) \times 1000)/30 \text{ gramos de muestra final}$$

muestra final.

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

5

Tabla 2

Componente	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3	Muestra 4
Poliacrilato sódico ¹	1.4	1.4	1.4	1.4
NaCl	1	1	1	0
Óxido de polietileno ²	1.6	1.6	1.6	1.6
Agua desionizada	26	25.9	25.6	25.6
Gránulos S-Tab2 (malla -40)	0	0.143	0.357	1.43
Máximo mg clorito por gramo de gel	0	0.2	0.5	2.0
1- LUQUASORB 1010, BASF Corp				
2- POLYOX WSR N3000, Dow Chemical Corp.				

Tabla 3

Componente	Muestra 5	Muestra 6	Muestra 7	Muestra 8
Carboximetilcelulosa sódica (NaCMC) ¹	0.75	0.75	0.73	0.73
Na ₂ HPO ₄	0	0	0	0.2
Agua desionizada	29.3	29.3	29.3	29.2
Gránulos S-Tab2 (malla -40)	0	0.143	0.357	1.43
Máximo mg clorito por gramo de gel	0	0.2	0.5	2.0
1-Sigma Aldrich 419338				

10

Cada muestra preparada se probó de acuerdo con USP <87>. El método implica determinar la reactividad biológica de cultivos celulares de mamíferos después del contacto con un producto de gel tópico usando un ensayo de difusión de agar. Las células en este ensayo son células de fibroblastos L929 de mamífero (ratón) cultivadas en MEM (medio esencial mínimo) suplementado con suero. Una monocapa celular de confluencia superior al 80% se hace crecer a 37°C en una incubadora humidificada durante no menos de 24 horas, y después se superpone con agar. La capa de agar sirve como un "cojín" para proteger las células del daño mecánico, mientras que permite la difusión de productos químicos lixiviables de la muestra de ensayo. Los materiales que se van a ensayar son aplicados a un trozo de papel de filtro, que luego se coloca sobre el agar.

15

Específicamente, un disco de papel se sumerge en solución salina estéril para saturar el disco. Se determina la

5 cantidad de solución salina absorbida (el disco se pesa antes y después de humedecer). Se dispensa una cantidad de muestra de ensayo sobre la superficie del disco húmedo. La alícuota de muestra se mantiene dentro de los límites del disco, pero no se extiende por todo el disco. El disco con la alícuota del espécimen se pesa de nuevo para evaluar la cantidad de muestra en el disco. A continuación, el disco se coloca sobre la capa de agar. Los cultivos se evalúan periódicamente con el tiempo para evidenciar la citotoxicidad y se clasifican en una escala de 0 (sin signos de citotoxicidad) a 4 (citotoxicidad severa), 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 mayor citotoxicidad leve (grado 2) después de 48 horas de prueba. Una muestra que exhibe reactividad de grado 3 o 4 durante las 48 horas se considera citotóxica.

10

Tabla 4

Grado	Reactividad	Descripción de la Zona de Reactividad
0	Ninguna	Ninguna zona detectable alrededor o debajo del espécimen
1	Leve	Algunas células malformadas o degeneradas bajo muestra
2	Templado	Zona limitada al área bajo muestra
3	Moderada	La zona se extiende a 0.5 a 1.0 cm más allá del espécimen
4	Grave	La zona se extiende más de 1.0 cm más allá del espécimen

El volumen ensayado de cada ejemplo preparado en este ejemplo experimental fue de aproximadamente 0.1 cc. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Muestra #	Tipo de gel	Máximo de mg de clorito por g de gel	Resultado de la prueba
1	S	0	Pasar
2		0.2	Pasar
3		0.5	Fallar
4		2.0	Fallar
5	C	0	Pasar
6		0.2	Pasar
7		0.5	Fallar
8		2.0	Fallar
Control positivo			Pasar
Control negativo			Fallar

15

Las muestras 1, 2, 5 y 6 cumplieron los criterios de reactividad biológica USP in vitro, indicando biocompatibilidad. Las muestras 3, 4, 7 y 8 no cumplieron los requisitos de la prueba biológica USP in vitro. Por lo tanto, los geles que tienen una concentración máxima de anión clorito mayor que aproximadamente 0.2 mg de anión clorito/gramo gel produjeron

efecto citotóxico en este experimento. Estos datos sugieren que la citotoxicidad está relacionada de una manera dependiente de la dosis con la presencia de dióxido de cloro, aniones de oxiclورو o algún otro constituyente de gránulos de S-TAB2.

Ejemplo experimental 2: Análisis de citotoxicidad

- 5 Para confirmar que la citotoxicidad es inducida por aniones oxi-cloro y no por otros ingredientes posiblemente nocivos, se llevó a cabo el siguiente experimento.

10 Se preparó una serie de muestras para probar diversos ingredientes o condiciones para su papel en la inducción de citotoxicidad. Se usaron tabletas ASEPTROL S-Tab10 para preparar algunas de las muestras en este experimento. La composición química de los comprimidos se muestra en la Tabla 6. Los comprimidos ASEPTROL S-Tab10 se prepararon esencialmente como se describe en el Ejemplo 5 de la Patente de los Estados Unidos No. 6,432,322.

Tabla 6

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

15 Todas las muestras comprendían NaCMC como componente espesante. Las muestras 9, 16 y 17 se prepararon usando gránulos de fracción de malla -40 preparados a partir de comprimidos de ASEPTROL S-Tab10. Las muestras 10, 19 y 20 se prepararon usando los ingredientes de tabletas ASEPTROL S-Tab10 en una forma no granulada. Específicamente, los cinco ingredientes se secaron y mezclaron para formar un polvo que tenía la composición mostrada en la Tabla 5; el polvo no se compactó ni granuló. Así, las muestras 9 y 10 tienen una composición química idéntica pero se fabrican con el componente sólido en una forma física diferente. De forma similar, las muestras 16 y 19 tienen composiciones idénticas, al igual que las muestras 17 y 20. Las muestras 11-14 se prepararon usando un polvo que tenía un subconjunto de los ingredientes en los comprimidos de ASEPTROL, en el que se reemplazó uno o más ingredientes (véase segunda columna de la Tabla 7 para más detalles). La muestra 15 contenía ClO₂ sustancialmente puro. La muestra 18 era NaCMC sola.

20 Las muestras 9-14 y 16-20 se prepararon como se describe en el Ejemplo Experimental 1. En resumen, las muestras se prepararon combinando la fracción sólida (por ejemplo, gránulos de ASEPTROL) con un gel base poco antes de su uso. El gel base era NaCMC que se dejó hidratar. Después de añadir la fracción sólida al gel base, las muestras se mezclaron durante 30 segundos con una espátula de acero inoxidable o de plástico, se taparon y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las muestras se mezclaron entonces una segunda vez durante 30 segundos para homogeneizar la muestra. Las muestras preparadas se taparon fuertemente hasta el momento de la prueba. Los gránulos de clorito de sodio y otra mezcla sólida que comprende clorito sódico y las muestras preparadas se protegieron de luces UV fuertes para limitar la descomposición inducida por UV. Las pruebas se comenzaron no más de 2 horas después de que se prepararon las muestras.

25 Las muestras 9-14 y 16-20 se prepararon como se describe en el Ejemplo Experimental 1. En resumen, las muestras se prepararon combinando la fracción sólida (por ejemplo, gránulos de ASEPTROL) con un gel base poco antes de su uso. El gel base era NaCMC que se dejó hidratar. Después de añadir la fracción sólida al gel base, las muestras se mezclaron durante 30 segundos con una espátula de acero inoxidable o de plástico, se taparon y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las muestras se mezclaron entonces una segunda vez durante 30 segundos para homogeneizar la muestra. Las muestras preparadas se taparon fuertemente hasta el momento de la prueba. Los gránulos de clorito de sodio y otra mezcla sólida que comprende clorito sódico y las muestras preparadas se protegieron de luces UV fuertes para limitar la descomposición inducida por UV. Las pruebas se comenzaron no más de 2 horas después de que se prepararon las muestras.

30 La muestra 15 se preparó usando un gel base de NaCMC hidratado y una solución de dióxido de cloro sustancialmente pura que se preparó el mismo día en que se preparó la muestra y se comenzó la prueba. El gel de base se preparó añadiendo 0.75 g de polvo de carboximetilcelulosa sódica (Sigma-Aldrich, 700.000 moles de peso) a 19.2 g de agua desionizada, dejando la mezcla reposar en un recipiente cubierto durante la noche y mezclando para homogeneizar el gel base. La solución de dióxido de cloro sustancialmente pura se preparó como sigue: Se colocaron doce (12) comprimidos de ASEPTROL S-Tab10 (1.5 gramos cada uno) en 1 litro de agua del grifo potable, produciendo una solución fuente de color amarillo intenso de >1000 ppm de dióxido de cloro. Se burbujeó aire en el fondo de la solución fuente a una velocidad de aproximadamente 1 litro por minuto para separar el dióxido de cloro de la solución fuente al aire. El aire cargado de dióxido de cloro resultante se hizo burbujear en el fondo de 1 litro de agua desionizada para formar una solución de dióxido de cloro puro. Solo el ClO₂ y posiblemente algún vapor de agua se transfirieron de la

5 fuente a la solución del producto. Todos los ingredientes de la sal permanecieron detrás en la solución de la fuente. Como resultado, la solución del producto era una solución sustancialmente pura de ClO₂. El burbujeo fue terminado cuando el color amarillo de la solución de la fuente estaba casi desvanecido. Se analizó una muestra de la disolución de dióxido de cloro sustancialmente pura para determinar la concentración de dióxido de cloro usando un espectrofotómetro UV/Visible Hach Modelo 2010; se encontró que la solución sustancialmente pura contenía 700 ppm de dióxido de cloro en peso. Se añadieron diez (10) gramos de la solución de dióxido de cloro puro de 700 ppm al gel base y se mezclaron para producir un gel que contenía aproximadamente 233 ppm de dióxido de cloro y sustancialmente no contenía aniones oxi-cloro. Como antes, los componentes que contenían NaClO₂ y las muestras preparadas estaban protegidos de luces UV fuertes para limitar la descomposición inducida por UV. Todos los ingredientes sólidos secos se protegieron de la exposición al agua (por ejemplo, humedad ambiental).

10 Las muestras se ensayaron como se describe en el Ejemplo Experimental 1, excepto que las muestras 17 y 20 se ensayaron a una dosis de 0.04 cc, en lugar de una dosis de 0.1 cc. Las pruebas se comenzaron no más de 2 horas después de que se prepararon las muestras.

Los resultados se muestran en la Tabla 7.

15 Tabla 7.

Muestra #		Máximo de mg de clorito por gramo de gel final	Resultado de USP <87>
9	Preparado con gránulos de ASEPTROL S-Tab10	0.5	Fallar
10	Preparado con ingredientes no granulados de ASEPTROL S-Tab10	0.5	Fallar
11	NaDCCA sustituido por ácido cianúrico	0.5	Fallar
12	NaClO ₂ sustituido por NaCl	0	Pasar
13	NaDCCA eliminado	0.5	Fallar
14	NaClO ₂ sustituido con NaCl, y NaDCCA reemplazado con ácido cianúrico	0	Pasar
15	Preparado con ClO ₂ puro (sin otras sales)	0	Pasar
16	La muestra 9 preparada con 3x de agua	0.17	Fallar
17	Muestra 9, dosis de 0.04 cc en el disco	0.5	Fallar
18	NaCMC solo sin gránulos, sales o ClO ₂	0	Pasar
19	La muestra 10 preparada con 3x de agua	0.17	Fallar
20	Muestra 10, dosis de 0.04 cc en el disco	0.5	Fallar
Control positivo		0	Fallar
Control negativo		0	Pasar

20 Las muestras 9-11, 13, 16, 17, 19 y 20 no cumplieron todos los criterios de reactividad biológica USP in vitro. Por lo tanto, imitar la prueba de tipo de elución de USP <87> no alteró los resultados (comparar las muestras 10 y 19 y las muestras 9 y 16). La reducción de la dosis alteró los resultados (comparar las muestras 9 y 17 y las muestras 10 y 20). Estos datos indican que ni la dosis utilizada en la prueba ni el uso de gel con 3 veces el agua juegan un papel en la citotoxicidad observada.

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

- 5 Las muestras 12, 14, 15 y 18 cumplieron los criterios de reactividad biológica USP in vitro, indicando biocompatibilidad. Estos datos indican que la citotoxicidad no es causada únicamente por el disolvente (muestra 18). La observación de que la muestra 15, que contenía ClO₂ pura y ninguna otra sales, no produjo efecto citopático, indica que el propio dióxido de cloro no es la causa de la citotoxicidad observada en las muestras que comprenden gránulos de ASEPTROL S-Tab10.
- 10 La característica común de las muestras 12, 14, 15 y 18 es que ninguna contiene anión clorito. Por lo tanto, ninguna de las muestras 12, 14 y 18 contiene aniones oxi-cloro. Es formalmente posible que la muestra 15, que comprende ClO₂ puro, pueda contener algunos aniones oxi-cloro debido a la descomposición de ClO₂, sin embargo, la cantidad es insignificante.
- 15 A la vista de estos resultados, se concluye que los aniones oxi-cloro son el agente causante subyacente a la citotoxicidad observada en estos experimentos.

Ejemplo experimental 3: Análisis de citotoxicidad

20 Los datos en el Ejemplo Experimental 1 indican que la citotoxicidad de los aniones oxi-cloro es dependiente de la dosis. Específicamente, no se observó citotoxicidad en geles que tenían un máximo de 0.2 mg de anión de clorito por gramo de gel, mientras que se observó citotoxicidad en geles que tenían un máximo de 0.5 mg de anión de clorito/gr. Este experimento fue diseñado para examinar adicionalmente la citotoxicidad de los aniones de clorito, usando solución de clorito de sodio, lo que permite una estimación más precisa de la concentración de aniones de clorito en las composiciones de fluido espesado ensayadas. Además, se evaluó también la citotoxicidad de un producto de blanqueamiento de dientes a base de peróxido, comercialmente disponible, que contenía 10% de peróxido de hidrógeno como agente blanqueador.

25 La muestra 22-24 se preparó combinando una solución acuosa de clorito sódico con un gel base poco antes de su uso. Así, ninguna de las muestras 22-25 contenía 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 solución acuosa de clorito sódico con el gel base durante 30 segundos, tapando la muestra y dejándola reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos, mezclando durante otros 30 segundos. La muestra 25 se preparó de manera similar pero utilizando agua en lugar de una solución de clorito sódico. Ninguna de las muestras 22-25 contenía una fuente de ácido o una fuente de halógeno libre.

La muestra 26 es un producto de venta libre (OTC) que es un gel que contiene peróxido de hidrógeno al 10%; el material de gel se usó como presente en el hilo envuelta en lámina.

35 La muestra 21 se preparó usando una solución de dióxido de cloro sustancialmente pura preparada haciendo reaccionar comprimidos de ASEPTROL S-Tab10 en agua. Específicamente, se hizo reaccionar un comprimido de 1.5 mg en 200 ml de H₂O. La solución resultante de dióxido de cloro no se burbujeó. La concentración de dióxido de cloro de la solución fue de aproximadamente 733 ppm, según se evaluó usando un espectrofotómetro de luz UV-visible Hach Modelo 2010. Por tanto, la muestra 21 tenía aproximadamente 244 ppm de ClO₂, después de dilución de 1 parte de solución con 2 partes de gel.

40 Los resultados de citotoxicidad se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Muestra #	Gel	mg de clorito por gel	Resultado de USP
			<87>
21	CMC	0 (Hecho con ~700 ppm de solución ClO ₂)	Pasar
22		0.04	Pasar
23		1.0	Fallar

24		2.0	Fallar
25		0	Pasar
26	Desconocido	Producto OTC con 10% de peróxido de hidrógeno	fallar
Control positivo			Fallar
Control negativo			Pasar

5 Los resultados de las muestras 22-24 indican que el anión de clorito a una concentración elevada es citotóxico para las células humanas, confirmando las conclusiones del Ejemplo Experimental 2. El resultado de la muestra 21 indica que una concentración de dióxido de cloro alta espesada que no es citotóxica puede ser preparado usando solución de dióxido de cloro sustancialmente pura preparada usando comprimidos ASEPTROL S-Tab10.

Estos datos también muestran que el 10% de H₂O₂ es citotóxico (muestra 26) a células de mamífero. De hecho, la zona de reactividad se extendía más de 1 cm más allá de la muestra de gel, lo que sugiere una citotoxicidad severa.

Ejemplo Experimental 4: Estudios adicionales de citotoxicidad

10 Para examinar adicionalmente la relación entre la citotoxicidad y la concentración de anión oxi-cloro en una composición de fluido espesada, se llevó a cabo el siguiente experimento.

15 La muestra 27-31 se preparó combinando una solución acuosa de clorito sódico (10 ml) con 20 g de un gel base (NaCMC hidratado de alta viscosidad) poco antes de su uso. El NaCMC era un CMC de grado USP, obtenido de Spectrum Chemical (# de almacén CA194); una solución acuosa al 1% tiene una viscosidad de aproximadamente 1500-3000 cp. El gel base se preparó usando 0.85 g. de NaCMC por 30 g de composición final con el fin de 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 utilizando agua en lugar de una solución de clorito sódico. Las muestras 26-30 se prepararon mezclando la solución acuosa de clorito de sodio (o agua) con el gel base hasta que se homogeneizó.

20 La muestra 31, que tiene la misma composición relativa que la muestra 6 y aproximadamente 40 ppm de dióxido de cloro, se preparó usando un método de mezcla de dos jeringas. Una jeringa contenía gránulos de ASEPTROL S-Tab2 de malla -40 (p.048 g). La segunda jeringa contenía el gel base (10 gramos). El contenido de las dos jeringas se combinó como sigue. la jeringa que contenía los gránulos se sostuvo con la punta hacia arriba. Se retiró el tapón de salida y se unió un conector de nylon. El otro extremo del conector de nylon se unió a la salida de la jeringa que contenía el gel base. El émbolo de la jeringa de gel se deprimió lentamente, expulsando el gel en los gránulos. La mezcla de gel y gránulos se dejó entonces reposar durante 5 minutos para activar los gránulos generando así dióxido de cloro; las jeringas permanecieron conectadas durante este período. Después de 5 minutos, los émbolos de la jeringa se presionaron alternativamente a una velocidad rápida para mover la mezcla hacia adelante y hacia atrás entre los dos cuerpos de la jeringa al menos 15 veces, o hasta que la muestra era de color homogéneo. El gel estaba entonces listo para usar el ensayo de difusión de agar de USP <87>.

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

Tabla 9

Muestra #	Gel	mg de clorito por gel	Resultado de USP <87>
27	CMC	0	Pasar
28		0.1	Pasar
29		0.2	Fallar
30		0.4	Fallar

31		0.2*	Pasar
Control positivo			Fallar
Control negativo			Pasar
* Cantidad máxima de anión clorito posiblemente presente; calculado como se describe en el Ejemplo Experimental 1			

5 Estos datos apoyan el descubrimiento de que el anión clorito es citotóxico para las células humanas en una relación dosis-dependiente. La muestra 29, que contiene 0.2 mg de clorito por gramo de composición final, falló en el ensayo, mientras que la muestra 28, que contiene 0.1 mg de anión de clorito por gramo, no falló. Esto sugiere que las composiciones de dióxido de cloro que tienen menos de 0.2 mg de anión clorito por gramo de composición no son citotóxicas para las células humanas. Este resultado también apoya la expectativa de que los aniones de clorito presentes en los geles fabricados con gránulos o polvos de ASEPTROL se consumen en la generación de dióxido de cloro. Específicamente, se encontró que los geles preparados utilizando gránulos o polvo de ASEPTROL y que tenían una cantidad máxima posible de 0.2 mg de anión clorito por gramo de composición final no eran citotóxicos. Por lo tanto, se estima que la concentración aparente de aniones de clorito en estos geles es inferior a 0.2 mg de clorito por gramo.

Ejemplo Experimental 5: Blanqueamiento de dientes

15 La eficacia de blanqueamiento dental de un gel CMC que contiene dióxido de cloro se evaluó en el siguiente experimento. La composición del gel era sustancialmente idéntica a la de la muestra 6 de la Tabla 3, que tenía una concentración de anión clorito máxima de aproximadamente 0.2 mg/gramo de composición de gel final y aproximadamente 40 ppm de ClO₂. Los resultados en el Ejemplo Experimental 1 revelaron que esta composición no es sustancialmente citotóxica.

Se describen ahora los materiales y métodos utilizados en este experimento.

20 Evaluación de color: Se usaron dos métodos para evaluar la tonalidad de dientes: 1) evaluación visual por Vita Classical Shade Guide; y 2) espectrofotometría. También se ejecutaron imágenes digitales y el análisis de las imágenes digitales para medir el color de las imágenes de los dientes.

Evaluación visual por Vita Classical Shade Guide: Se evaluó el tono de línea de base inicial y el cambio de tonalidad posterior mediante comparación directa con una guía de tonalidad Vita estándar. La guía de tonalidad Vita se organiza en el siguiente orden (según las recomendaciones del fabricante) para la valoración:

25 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 el tono de tonalidad más cercano visualizando el diente sujeto contra un fondo negro estandarizado, bajo condiciones de luz fluorescente normalizada controlada. En experimentos de blanqueamiento seleccionados, las condiciones de luz de fondo se normalizaron usando un dispositivo de iluminación LED portátil a una distancia fija de la muestra de ensayo. El nivel de acuerdo entre los operadores en la selección de tonalidad fue mayor al 80%. Los desacuerdos en la selección de tonalidad nunca fueron mayores que 1 unidad de valor de tonalidad (SVU).

30 Espectrofotometría: Se utilizó un espectrofotómetro clínico Vita Easy Shade® (Vident, Brea, CA) para obtener datos electrónicos y cuantitativos sobre la medida de la tonalidad y parámetros específicos de medición del color basados en el espacio de color CIELAB L*a*b*. En este sistema de espacio de color 3D, "L" es la ligereza de un objeto (que va desde el negro al blanco) y es la única dimensión de color que puede existir por sí misma; "a" es una medida del enrojecimiento o del verde; y "b" es una medida de amarillamiento o de azul. El dispositivo utiliza un iluminante D65 con una temperatura de color (en Kelvin) de 6500 grados. Al final de cualquier tratamiento de blanqueamiento, se determinaron y registraron los valores de ΔL, Δa y Δb.

40 Imágenes digitales: Las imágenes digitales de los dientes fueron tomadas con una cámara/microscopio digital SLR (Olympus DP11 Digital Camera/Microscopio con Optiva Zoom 100). Todas las imágenes se obtuvieron con ajustes estándar introducidos manualmente. La iluminación fija aproximada del aparato de flash se configuró para proporcionar condiciones de imágenes óptimas y estandarizadas. Las muestras se indexaron o se orientaron repetidamente en una orientación fija para asegurar la alineación de imagen reproducible.

Dientes teñidos naturalmente: Se usaron dientes humanos que tenían manchas intrínsecas internas de D4 o inferior (es decir, D4 a C4) como dientes manchados naturalmente. Los dientes se seccionaron y después se prepararon como se describe a continuación.

5 Dientes teñidos con té: Se sometieron dientes humanos con un valor de tono intrínseco mayor que D4 (es decir, B1 a C2) a una solución de tinción artificial basada en té como sigue. Después de cortar los dientes, las superficies dentinarias expuestas fueron pulidas con papel de carburo de silicio. La superficie de la dentina se marcó luego con un gel de marcado con ácido fosfórico al 37% durante 20-25 segundos, se enjuagó con agua durante 30 segundos y se transfirió a una condición de dentina húmeda. Los dientes se sometieron entonces a ciclos de tinción continua (por inmersión en soluciones concentradas de tinción de té) hasta que la intensidad de la mancha permaneció inalterada durante la inspección visual (normalmente en el intervalo de tonalidades Vita de C4-A4).

15 Se prepararon dientes manchados con té y manchados de forma natural para el tratamiento, como sigue. Las superficies dentinarias expuestas de los dientes fueron revestidas con tres capas separadas de esmalte de uñas transparente; se dejó secar cada capa durante al menos una hora antes de aplicar la capa siguiente. Los dientes se colocaron entonces en agua del grifo durante al menos 24 horas antes de la prueba. Antes del inicio del tratamiento, se evaluó el tono del segmento de diente basal mediante evaluaciones cualitativas y cuantitativas de color. Los dientes fueron montados en una orientación mesio-distal en un portaobjetos de vidrio para microscopio. Durante los tratamientos y entre tratamientos, los dientes se almacenaron en un 100% de humedad en una bolsa de plástico. Durante el ensayo de blanqueamiento, se retiraron los dientes de la bolsa de plástico, se enjuagaron a fondo para eliminar el tratamiento o controlar el agente blanqueador, y luego se sometieron a una evaluación cualitativa y cuantitativa del color.

25 Gel de ClO₂ no citotóxico: El material de gel acuoso no citotóxico de ClO₂ ensayado se preparó sustancialmente como se describe para la muestra 6. En resumen, se prepararon treinta (30) gramos de base acuosa de gel añadiendo 0.85 gramos de carboximetilcelulosa sódica de alta viscosidad en polvo a 29.15 gramos de agua destilada. La mezcla se dejó hidratar durante al menos aproximadamente 8 horas, luego se mezcló para homogeneizar el gel base. A los aproximadamente 30 gramos de gel de base NaCMC acuoso en un recipiente, se añadieron 0.143 gramos de gránulos de ASEPTRON S-Tab2 (malla -40) y se mezclaron suavemente durante 30 segundos. El contenedor se tapó entonces herméticamente y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se remezcló brevemente y el gel ClO₂ estaba entonces listo para su uso.

30 Las concentraciones de la mayoría de los constituyentes del gel final se pueden calcular a partir del balance de masa o se han medido. Los constituyentes restantes se resumen en la Tabla 10. Los constituyentes restantes son: aproximadamente 40 ppm de ClO₂ por titulación de pH 7 y menos de aproximadamente 110 ppm de anión de clorito sin reacción (ClO₂).

Tabla 10

Especies químicas	NaCMC	Agua	Na+	Mg+2	Cl-	SO ₄ ⁻²	Ácido cianúrico
Conc. % En peso	2.8%	96.7%	0.10%	0.048%	0.26%	0.047%	0.002%

35 El gel de ClO₂ preparado era un fluido pseudoplástico viscoso, translúcido, amarillo claro, viscoso. Tenía un límite de elasticidad suficiente para retener su forma cuando se aplicaba en una capa de 1-2 mm a los dientes, pero lo suficientemente bajo como para ser sustancialmente eliminado de la superficie del diente y del tejido oral blando por limpieza. El gel era soluble en agua adicional y se puede retirar de la boca mediante lavado o irrigación. Aunque la ClO₂ es inestable y se descompone lentamente con el tiempo, la pérdida de concentración durante 8 horas bajo condiciones de almacenamiento adecuadas (mantenido en un recipiente cerrado, bien tapado o sellado y minimiza la exposición a la radiación ultravioleta) es inferior al 20%.

45 Tratamiento: Después de mezclar, el gel de ClO₂ se extrajo en una jeringa de plástico de 60 ml. La jeringa de 60 ml se utilizó para mantener el gel durante el ensayo, y para dispensar el gel en una jeringa de plástico de 10 ml. El gel en la jeringa de 10 ml se dispensó directamente sobre las superficies de esmalte de la sección del diente como sigue. En el tiempo cero, se dispensó aproximadamente 1 a 1.5 ml de gel sobre la superficie del esmalte de cada segmento de diente unido a la lámina de vidrio para microscopio. El espesor 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 de diente, se colocó el portaobjetos de vidrio en una bolsa plástica Ziplock® de 15 mm x 8 mm (SC Johnson Co., Racine, WI), que contenía pequeñas tiras de toalla de papel húmedas dentro de la bolsa para mantener el 100% de humedad en la bolsa. Las tiras de toalla de papel se posicionaron evitando cualquier contacto de la bolsa de plástico con las superficies del diente y del gel.

5 Tras la conclusión de un intervalo de ensayo (usualmente 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 suaves y una corriente suave de agua corriente del grifo. Los segmentos de diente en la diapositiva se analizaron a continuación para determinar la tonalidad y el color, durante el cual el portaobjetos de vidrio se mantuvo periódicamente en una bolsa de plástico a 100% de humedad para evitar un artefacto de color indebido resultante de la deshidratación.

El procedimiento de aplicación de gel se repitió tal como se diseñó hasta que se concluyó el experimento. Los segmentos de diente probados se almacenaron en la lámina de vidrio para microscopio en 100% de humedad para observación de referencia posterior.

10 Los dientes humanos manchados naturalmente y teñidos con té se trataron con el gel de ClO₂ durante un total de una (1) hora (tratamientos consecutivos de 4-15 minutos). Se utilizó un solo lote de gel de ClO₂ para estos tratamientos consecutivos. Para la comparación, otros dientes teñidos con té se trataron con un producto de blanqueo sin receta que contenía hidrógeno al 10%. El tratamiento con el producto OTC consistió en tratamientos de 30 minutos, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Al final de un tratamiento, el producto OTC residual que queda en el diente después de se retirar el hilo se retiró del diente usando un cepillo de cerdas suaves y una corriente suave de agua corriente. Para los tratamientos de varios días (por ejemplo, 7, 10 y 14 días) usando el producto OTC, típicamente ocurrió un tratamiento de 30 minutos por la mañana y el segundo tratamiento de 30 minutos ocurrió en la noche.

15 Los valores de Vita Shade para dientes individuales al inicio y después de tratamientos de 4 x 15 minutos (total de 60 minutos) con gel de ClO₂ se tabulan en las Tablas 11 y 12. Uno de los seis dientes manchados de té y uno de los seis dientes manchados de forma natural alcanzaron B1 cada uno como resultado del tratamiento con gel de ClO₂.

20 Tabla 11. Dientes manchados de té

Especie	Tonalidad de la línea de base	Tonalidad post-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 naturalmente

Espécimen	Tonalidad de la línea de base	Tonalidad post-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

Como se muestra en la figura 1, después de 30 minutos (2 tratamientos de 15 minutos) del gel no citotóxico que contiene ClO₂ en dientes teñidos con té (n=6), el cambio de tonalidad total fue más de 5 Unidades de Valor de Tonalidad-Vita (SVU). Para los dientes manchados naturalmente (n=6), el cambio de tonalidad total fue más de 6 SVU. Después de 45 minutos de tratamiento (3 x 15 minutos), el cambio de tono total para los dientes manchados naturalmente fue de aproximadamente 7 SVU. Después de una (1) hora (4 x 15 minutos) de tratamiento de dientes manchados con el té con el gel ASEPTROL, el cambio total de tono medio fue de 7.83 SVU. El cambio de tono total para los dientes manchados naturalmente tratados con gel de ClO₂ no citotóxico fue aproximadamente el mismo.

El gel no citotóxico que contiene ClO₂ consiguió un aclaramiento marcado de dientes manchados de forma natural después de los primeros 15 minutos de tratamiento y continuó el aclaramiento con tratamiento continuado. Por el contrario, el tratamiento de dientes manchados de forma natural con la composición OTC que contiene 10% de peróxido de hidrógeno mostró un grado de iluminación mucho menor. Se observó una modesta mejora (1 SVU) después del primer tratamiento de 30 minutos y ningún cambio significativo después del segundo tratamiento de 30 minutos, siguiendo los tratamientos diarios recomendados de 2 x 30 minutos por el fabricante de productos OTC durante siete (7) días (tiempo total de tratamiento de 7 horas) resultó en una mejora notable (cambio de tonalidad total de 4.9 SVU); sin embargo, la mejora en el blanqueamiento de dientes fue notablemente menor en comparación con la composición de ClO₂ después de tratamientos consecutivos de 4 x 15 minutos (tiempo de tratamiento total de 1 hora). Diez (10) días de tratamiento (2 x 30 min por día, tiempo de tratamiento total de 10 horas) con el producto OTC produjo un cambio de tono total de 6.1 SVU. Se necesitó catorce (14) días de tratamiento (tiempo de tratamiento total de 14 horas) con la composición OTC que contenía peróxido de hidrógeno al 10% para dar lugar a un cambio de tonalidad total comparable al logrado con gel de ClO₂ no citotóxico en una hora de tratamiento. De este modo, el gel que contiene ClO₂ proporcionó un mayor grado de iluminación en un tiempo significativamente más corto en comparación con la composición a base de peróxido de hidrógeno. Además, la formulación en gel que contiene ClO₂ no es citotóxica, mientras que la formulación de peróxido de hidrógeno al 10% es citotóxica (véase el Ejemplo Experimental 3).

El valor medio de ΔL para los dientes teñidos con té tratados durante un total de una hora con gel que contenía ClO₂ era de 9.3; el intervalo de valores para los 6 especímenes fue de 0.8 a 22 unidades ΔL. El valor medio de ΔL para los dientes teñidos naturalmente tratados durante un total de una hora con gel que contenía ClO₂ fue 8.07. El cambio medio en ligereza para los dientes tratados durante un tiempo de tratamiento total de 7 horas con la composición OTC que contenía 10% de peróxido de hidrógeno fue de 6.32 unidades ΔL.

Por lo tanto, el gel no citotóxico que contiene ClO₂ era extremadamente eficaz en el blanqueo de los dientes manchados con el té y los dientes manchados de forma natural. Se observó una notable mejora en el aligeramiento después de los primeros 15 minutos de tratamiento. El grado de iluminación logrado después de solo dos tratamientos de 15 minutos con gel que contiene ClO₂ requirió 7 días de 2 x 30 minutos tratamientos diarios con un producto de blanqueo OTC que contiene 10% de peróxido de hidrógeno. El grado de iluminación logrado después de cuatro tratamientos de 15 minutos con gel que contenía ClO₂ requirió 10 días de tratamiento con la composición OTC que contenía peróxido de hidrógeno al 10%.

Ejemplo Experimental 6: Eficacia del gel que contiene ClO₂ frente al peróxido de hidrógeno al 36%

Este experimento se diseñó para comparar la eficacia de blanqueamiento dental de un gel no citotóxico que contenía ClO₂ con un gel blanqueador profesional de consulta que contenía peróxido de hidrógeno al 36%. Esta es la concentración más alta de peróxido de hidrógeno actualmente en uso en productos profesionales de consulta. El gel que contiene ClO₂ se preparó como se describe en el Ejemplo 5 y el procedimiento de tratamiento fue el mismo que en el Ejemplo 5.

Los resultados se resumen en la figura 2. Después de 45 minutos de tratamiento, la eficacia blanqueadora del gel no citotóxico que contiene ClO₂ (~40 ppm de ClO₂) se aproximó a la del gel profesional. Como es bien conocido en la técnica, los geles que contienen peróxido de hidrógeno al 36% son altamente irritantes para el tejido blando en la cavidad oral. Por lo tanto, conseguir una eficacia comparable de blanqueamiento dental en ausencia de irritación de tejidos blandos es altamente deseable y no es posible con productos de la técnica anterior.

Hay en el mercado una variedad de productos profesionales para blanquear dientes que son utilizados por los profesionales dentales. Al igual que los productos de venta libre, los productos profesionales son a base de peróxido. Los datos para la eficacia de estos productos están disponibles en la bibliografía (véase, por ejemplo, Operative Odistry, 2007, 32-4: 322-327). Los valores de la literatura sugieren que un gel no citotóxico que contiene ClO₂, un agente blanqueador mucho más suave que el peróxido, se acerca a la eficacia de muchos productos profesionales basados en peróxido y, en algunos casos, puede exceder la eficacia de los productos profesionales basados en peróxido.

Ejemplo Experimental 7: Microdureza del esmalte y la dentina

5 Se sabe que el peróxido de hidrógeno afecta negativamente a los tejidos duros de los dientes. La sensibilidad dental es un efecto secundario común de los productos profesionales para blanquear los dientes y se cree que se originan 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 el nitrato de potasio para reducir la sensibilidad de los dientes. Para caracterizar el efecto de un gel no citotóxico que contiene ClO₂ sobre el esmalte y la dentina, se evaluó la microdureza y rugosidad del esmalte y la dentina antes y después del contacto con el gel que contenía dióxido de cloro.

10 La composición del gel que contiene ClO₂ es idéntica a la del experimento 5. Para los experimentos de esmalte y dentina utilizando el gel que contiene ClO₂ y un producto de venta libre (OTC) que contiene 10% de H₂O₂, el tiempo total de tratamiento fue de 7 horas, consistente en tratamientos de 14 x 30 minutos. Se prepararon múltiples lotes de gel que contenía ClO₂ y se usaron en este experimento. No se utilizó ningún lote de gel que contuviera ClO₂ durante más de 2 horas. El tiempo total de tratamiento de 7 horas es el mismo que el tiempo de tratamiento recomendado para el producto OTC. Sin embargo, este tiempo total de tratamiento está en gran exceso con respecto al tiempo necesario para lograr el blanqueamiento de los dientes con la composición de dióxido de cloro no citotóxica comparable a los productos a base de peróxidos OTC o profesionales (véanse los Ejemplos 5 y 6). Para el gel de blanqueamiento dental profesional que comprendía peróxido de hidrógeno al 36%, el contacto se limitó a una hora. Las muestras de los dientes se almacenaron en agua del grifo antes, durante y después del tratamiento.

20 La microdureza se evaluó utilizando un comprobador de microdureza dinámica CSM a una carga de 2 newtons, 30 segundos de carga/30 segundos de descarga. Se probaron cinco muestras de esmalte y cinco muestras de dentina para detectar cambios en la microdureza. Cada espécimen sirvió como su propio control (pretratamiento en comparación con el post-tratamiento). Para la dureza del esmalte, se tomaron diez mediciones por espécimen antes y después del tratamiento. Así, hubo 50 mediciones pretratamiento y 50 mediciones posteriores al tratamiento. Para la dureza de la dentina, se tomaron cinco medidas por espécimen antes y después del tratamiento, obteniéndose 25 mediciones pretratamiento y 25 mediciones posteriores al tratamiento. Los datos de microdureza se calcularon como valores de dureza de Vickers. El análisis estadístico consistió en ANOVA (unidireccional) utilizando un nivel alfa de 0.05.

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

Tabla 13

Composición	Pretratamiento	Postratamiento	valor p	Significativo estadístico (p <0.05)
gel ClO ₂	498.89 ± 70.64	507.40 ± 69.92	0.5090	No
producto OTC	711.57 ± 114.56	722.84 ± 141.85	0.8474	No
36% H ₂ O ₂	538.56 ± 109.30	455.72 ± 36.62	0.000768	SI

30 Ni el gel que contenía ClO₂ ni el producto de H₂O₂ al 10% indujeron un cambio significativo en la dureza del esmalte. En contraste, el producto profesional indujo una reducción estadísticamente significativa (reducción >15%) de la dureza del esmalte. Así, el gel no citotóxico que contiene ClO₂ blanquea los dientes con una eficacia comparable a la inducida por los geles peróxidos profesionales, pero sin afectar negativamente a la dureza del esmalte.

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

35 Tabla 14

Composición	Pretratamiento	Postratamiento	valor p	Significado estadístico (p <0.05)
-------------	----------------	----------------	---------	-----------------------------------

Gel ClO ₂	94.96 ± 9.63	87.65 ± 6.69	0.0031	SI
producto OTC	98.35 ± 15.14	88.71 ± 6.02	0.0118	SI
36% H ₂ O ₂	101.50 ± 21.48	83.45 ± 11.97	0.002212	SI

5 Con respecto a la microdureza de la dentina, el gel que contenía ClO₂ indujo una reducción menor (7.7%) en la microdureza de la dentina, que fue estadísticamente significativa. El producto OTC (peróxido al 10%) demostró una reducción similar menor (9.8%) en la microdureza de la dentina, que también fue estadísticamente significativa. En particular, el gel profesional indujo una reducción dramática (~18%) en la dentina después de solo una hora de tiempo de contacto total.

10 De este modo, la composición no citotóxica que comprende una cantidad eficaz de dióxido de cloro para blanquear los dientes no tiene efecto estadísticamente significativo sobre la microdureza del esmalte y solo un efecto menor sobre la microdureza de la dentina. El efecto sobre la microdureza de la dentina es comparable al inducido por un producto de blanqueamiento de dientes comercialmente disponible.

Ejemplo Experimental 8: Rugosidad superficial del esmalte y la dentina

15 Se ha sugerido que el aumento de la rugosidad resulta en un área de superficie aumentada que facilita la reaparición en los dientes blanqueados. Para estudiar el efecto de composiciones no citotóxicas que contienen dióxido de cloro sobre la rugosidad de la superficie, se usó un Perfilómetro SurfTest 1700 para evaluar la rugosidad superficial del esmalte y la dentina antes y después del tratamiento con diversas composiciones blanqueadoras.

20 Se probaron cuatro muestras de esmalte y cuatro muestras de dentina. Cada espécimen sirvió como su propio control. Doce mediciones por espécimen se tomaron antes del tratamiento y otras doce por muestra fueron tomadas después del tratamiento. El tiempo de contacto para el gel que contenía ClO₂ fue de un total de 2.5 horas, consistente en tratamientos de 4-15 minutos y tratamientos de 3-30 minutos. Se realizaron tratamientos adicionales de 30 minutos con gel que contenía ClO₂ hasta que se alcanzó un tiempo de tratamiento total de 7 horas. Los especímenes se almacenaron en agua del grifo antes, durante y después del tratamiento. La composición no citotóxica que contiene dióxido de cloro es la misma que la utilizada en el Ejemplo Experimental 8. También se ensayó un producto blanqueador de venta libre (OTC) que contenía 10% de peróxido de hidrógeno, en tratamientos consecutivos de 14-30 minutos. También se ensayó un gel de blanqueamiento dental profesional que contenía peróxido de hidrógeno al 36%. Para el profesional blanqueamiento de dientes gel, el contacto fue limitado a una hora. El análisis estadístico consistió en ANOVA (unidireccional) utilizando un nivel alfa de 0.05.

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

Tabla 15

		Valores R _a			ANOVA valor p	
		Pretratamiento	Postratamiento		2.5 hrs	7 hrs
			2.5 hrs	7 hrs		
Esmalte	OTC	0.037692 ± 0.00914	N/D	0.048742 ± 0.0157	N/D	0.04674*
	ClO ₂	0.024975 ± 0.002445	0.021508 ± 0.000888	0.02295 ± 0.000666	0.005799*	0.048636*
Dentina	OTC	0.032053 ± 0.007332	N/D	0.051742 ± 0.00882	N/D	0.0000053*
	ClO ₂	0.03998 ± 0.005542	0.03775 ± 0.00466	0.044608 ± 0.00392	0.296884	0.027545*

N/D = no determinado.

*Estadísticamente significativo

5 La rugosidad superficial media 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 aproximadamente 0.023 después de 7 horas de tratamiento. Por lo tanto, no se detectó ningún efecto adverso por el gel que contenía ClO₂ sobre la rugosidad superficial media del esmalte, incluso a pesar de la prolongada duración del contacto. De hecho, la rugosidad superficial media del esmalte fue en realidad más suave en aproximadamente 13-14% después de 2.5 horas de tratamiento con gel que contenía ClO₂ en este experimento, lo que indica un efecto de pulido del esmalte inesperado en ausencia de un abrasivo. Además, el efecto sobre la rugosidad superficial media de la dentina después de 2.5 horas de tratamiento fue estadísticamente insignificante. Después de 7 horas de tratamiento, el aumento de la rugosidad superficial media de la dentina fue solo de aproximadamente el 8%. Como se ha indicado anteriormente, 7 horas de tratamiento superan el tiempo necesario para lograr el blanqueamiento de los dientes con esta composición comparable a los productos a base de peróxidos OTC o profesionales (véanse los Ejemplos 5 y 6). De este modo, la composición de dióxido de cloro no citotóxica puede producir blanqueamiento dental comparable a los productos OTC o profesionales sin daño sustancial a la rugosidad de la superficie del esmalte o de la dentina.

15 Por el contrario, los dientes tratados con producto OTC después de las 7 horas de contacto recomendadas mostraron un aumento de la rugosidad de la superficie del esmalte mayor que aproximadamente el 29%. El aumento de la rugosidad superficial de la dentina después de 7 horas fue superior al 60%. Después de solo 1 hora de tratamiento, el producto peróxido profesional, que contenía 36% de peróxido de hidrógeno, aumentó la rugosidad superficial tanto del esmalte como de la dentina en aproximadamente 203%.

20 Con respecto al efecto sobre el esmalte, hay poca evidencia de alteración de la morfología superficial en el esmalte que se observa en la muestra (figura 3B) tratada con gel no citotóxico que contiene ClO₂ durante 7 horas, en comparación con el diente testigo no tratado (figura 3A). De hecho, los rasguños de acabado fino (resultado de la preparación del espécimen del diente) siguen siendo evidentes. Por el contrario, 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.

25 Como se muestra en la figura 4A, la morfología superficial de la dentina de un diente de control (sin tratar) tiene algunos túbulos dentinarios expuestos o revelados, con otros túbulos dentinarios ocultos por una capa de mancha dentinaria. Algunos tapones son evidentes en los túbulos expuestos. La superficie de la muestra representativa tratada con un producto OTC que contiene 10% de H₂O₂ (figura 4B) revela un mayor número de túbulos dentinarios expuestos, en comparación con la superficie de dentina de control no tratada. Los túbulos expuestos aparecen ligeramente agrandados en comparación con la superficie de control, y muchos túbulos aparecen abiertos sin la presencia de tapones de oclusión. El espécimen del diente representativo (figura 4C) tratado con gel no citotóxico que contiene ClO₂ tiene un mayor número de túbulos dentinarios expuestos o revelados, en comparación con la superficie de control; pero menos en número y de menor dimensión que los túbulos presentes en la muestra tratada con OTC. Los túbulos expuestos están presentes como "hendiduras" estrechas con aberturas limitadas; algunos túbulos dentinarios están ocultos por una capa aparente de mancha; algunos tapones de manchas evidentes dentro de los túbulos expuestos. De este modo, la superficie del diente tratado con gel no citotóxico que contiene ClO₂ se asemeja más a la superficie del diente de control.

40 Aunque no se desea limitarse por la teoría, se cree que la alteración en la superficie de la dentina inducida por el gel de peróxido de hidrógeno al 10%, y por lo tanto esperada para los productos profesionales de mayor concentración, puede explicar, al menos en parte, la cuestión de la sensibilidad de los dientes común en los productos de blanqueamiento con peróxidos de venta libre y profesionales.

Ejemplo Experimental 9: Composiciones de agentes mezclados

45 El experimento siguiente se realizó para evaluar la citotoxicidad de soluciones de peróxido de hidrógeno en presencia o ausencia de 200 ppm de dióxido de cloro.

Se preparó una solución madre de ClO₂ de 600 ppm disolviendo un comprimido de ASPETROL S-Tab2 de 80 mg en 3.3 gramos de agua. Las muestras se prepararon mezclando 6.3 gramos de diluciones apropiadas de solución tópica de peróxido de hidrógeno (3% p/v) USP con 3.3 gramos de solución de ClO₂ a 600 ppm (muestras 35-37) o 3.3 gramos de agua (muestras 32-34).

50 La citotoxicidad se evaluó según USP <87> como se ha descrito anteriormente. La solución madre de 600 ppm de ClO₂ y las diluciones de peróxido de hidrógeno se mezclaron inmediatamente antes de aplicar la mezcla al agar.

Los datos se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16

Muestra	H ₂ O ₂ Conc. (% p/v)	ClO ₂ Conc. (ppm)	Inicial	6 horas	24 horas	48 horas	Resultados de la prueba
32	2	0	0	3	3	3	Fallo
33	1	0	0	3	3	3	Fallo
34	0.1	0	0	3	3	3	Fallo
35	2	200	0	3	3	3	Fallo
36	1	200	0	3	3	3	Fallo
37	0.1	200	0	3	3	3	Fallo

5 Los datos muestran que para las concentraciones ensayadas no hubo diferencias en la citotoxicidad observada. En otras palabras, la adición de 200 ppm de dióxido de cloro a soluciones de peróxido de hidrógeno no alteró el grado de citotoxicidad observado para el peróxido de hidrógeno. Estos datos sugieren que la citotoxicidad de una composición blanqueadora que comprende peróxido de hidrógeno y dióxido de cloro puede ser aproximadamente igual a la citotoxicidad de una composición que no contiene dióxido de cloro y una cantidad suficiente de peróxido de hidrógeno para tener una eficacia de blanqueo comparable como composición de agente mixto.

10 Ejemplo Experimental 10: Ensayo Clínico

15 El propósito de este estudio de factibilidad en sujetos humanos es evaluar la eficacia de una aplicación de una composición de blanqueamiento dental no citotóxica, que comprende aproximadamente 40 ppm de dióxido de cloro, durante 1 hora (4 tratamientos separados de 15 minutos) y CMC de sodio de alta viscosidad como componente espesante. La composición comprenderá no más de aproximadamente 0.2 mg por gramo de composición de aniones oxi-cloro. Se evaluará el cambio de la tonalidad y la sensibilidad dental al agente blanqueador dental, así como la respuesta del paciente al tratamiento. Quince sujetos serán reclutados en un ensayo clínico. Los sujetos recibirán un tratamiento de 1 hora (4 tratamientos separados de 15 minutos) en el consultorio con el agente de blanqueamiento dental experimental en este estudio piloto, monocomponente, no controlado, prospectivo, controlado por casos. Todos los sujetos serán monitorizados al inicio, inmediatamente después de la aplicación del tratamiento en la consulta, 72 horas después de la aplicación y una semana después de la aplicación del tratamiento en la consulta. Los examinadores entrenados que usan guías de tonalidad de Vita (Vita Zahnfabrik) y transparencias de color supervisarán los cambios del color. La guía de tonalidad Vita es uno de los métodos de evaluación aceptables incluidos en las directrices de la ADA. Las transparencias se utilizarán como un registro de los cambios de color. La sensibilidad dental se monitoreará usando una escala estandarizada para que el paciente marque en la línea de base, inmediatamente después del tratamiento en consulta, 72 horas después del tratamiento en consulta y una semana después del tratamiento en consulta.

25 Los sujetos se seleccionarán sobre la base de tener dientes anteriores maxilares que son de color Vita A3 o más oscuros, según se juzga por comparación con una guía de color Vita orientada al valor. Los sujetos deben tener entre 18 y 65 años de edad, tener buena salud general y tener buena salud dental e higiene bucal. Los pacientes con caries activa, enfermedad periodontal, coronas o restauraciones anteriores grandes, previamente blanqueados o teñidos con tetraciclina serán excluidos del estudio.

30 Tras la aceptación en el estudio, cada paciente será examinado por uno de los médicos. Una tonalidad basal de Vita será determinada por dos evaluadores; el tono de consenso de los seis dientes anteriores maxilares de prueba y los seis dientes mandibulares de control serán registrados por el dentista. Se tomará una transparencia digital en color (Cámara fotográfica digital Photomed S1 Pro Digital Clinical Camera - Fuji Body; lente Sigma, Nikon Flash) con una ampliación de 1:1. La pestaña de tonalidad Vita correspondiente se incluirá en la fotografía.

35 Se realizará una impresión en alginato del arco maxilar y se verterá en piedra dental. Se fabricarán moldes de blanqueamiento personalizados para cada paciente utilizando el material y el diseño recomendados por el fabricante. Todos los sujetos recibirán una profilaxis antes de iniciar el tratamiento y se les pedirá que marquen una escala estandarizada para calificar la sensibilidad basal.

40

Se ha iniciado el ensayo clínico y se han obtenido datos preliminares.

Ejemplo Experimental 11: Estudio de composición blanqueadora (no cubierto por la presente invención)

5 Se realiza un experimento para estudiar la eficacia de blanqueamiento dental de una composición blanqueadora de agentes mezclados. La composición de agente mixto (artículo de ensayo) es un fluido espesado acuoso y comprende 40 ppm de dióxido de cloro y 10% de peróxido de hidrógeno. También se ensayan dos composiciones de control. El primer control (C1) es un fluido espesante acuoso y comprende 40 ppm de dióxido de cloro. El segundo control (C2) es un fluido espesante acuoso y comprende 10% de peróxido de hidrógeno. El experimento se realiza sustancialmente como en el Ejemplo Experimental 5. Los datos adicionales por recolectar incluyen uno o más de microdureza del esmalte, microdureza de la dentina, rugosidad de la superficie del esmalte y rugosidad de la superficie de la dentina,
10 como se describe en los Ejemplos Experimentales 7 y 8.

Se espera que los resultados revelen que el artículo de ensayo 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 ensayo sea mayor que la suma de las eficacias de C1 y C2. Es decir, se considera que la eficacia blanqueadora de los dientes de la composición blanqueadora de agentes mezclados es sinérgica con respecto a las eficacias de los agentes blanqueadores individuales.
15

Se contempla además que la composición blanqueadora de agente mixto provoca o está asociada con un daño en el tejido duro de diente aproximadamente igual o menor que el observado para C2. Además, el agente blanqueador mezclado causa o está asociado con irritación al tejido oral blando aproximadamente igual o menor que la observada para C2.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para blanquear una superficie de diente, comprendiendo el método poner en contacto una superficie de un diente con una cantidad eficaz de una primera composición blanqueadora, en el que la primera composición blanqueadora comprende dióxido de cloro que comprende anión oxi-cloro desde cero miligramos (mg) por gramo de composición hasta no más de 0.25 mg de anión oxi-cloro por gramo de composición como primer agente blanqueador, un componente espesante seleccionado del grupo que consiste en un hidrocoloide natural, un hidrocoloide semisintético, un polietilenglicol de alto peso molecular, un polipropilenglicol de alto peso molecular, un óxido de polietileno, un carbómero y mezclas de los mismos, y un medio acuoso, poniendo en contacto la superficie de dicho diente con una cantidad eficaz de una segunda composición blanqueadora que es químicamente diferente de la primera composición blanqueadora, que comprende al menos un segundo agente blanqueador y un medio acuoso.
- 10 2. El método de la reivindicación 1, en el que el segundo agente blanqueador se selecciona del grupo que consiste en percarbonatos de metal alcalino, peróxido de carbamida, perborato de sodio, persulfato de potasio, peróxido de calcio, peróxido de zinc, peróxido de magnesio, y combinaciones de los mismos.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, en el que la primera composición blanqueadora comprende de 5 a 1000 ppm de dióxido de cloro.
4. El método de la reivindicación 1, en el que la primera composición blanqueadora comprende de 30 a 40 ppm de dióxido de cloro.
5. El método de la reivindicación 1, en el que la primera composición blanqueadora comprende menos de 0.2 miligramos de anión oxi-cloro por gramo de composición.
- 20 6. El método de la reivindicación 1, en el que la primera composición blanqueadora tiene un pH de 4.5 a 11.

Figura 1

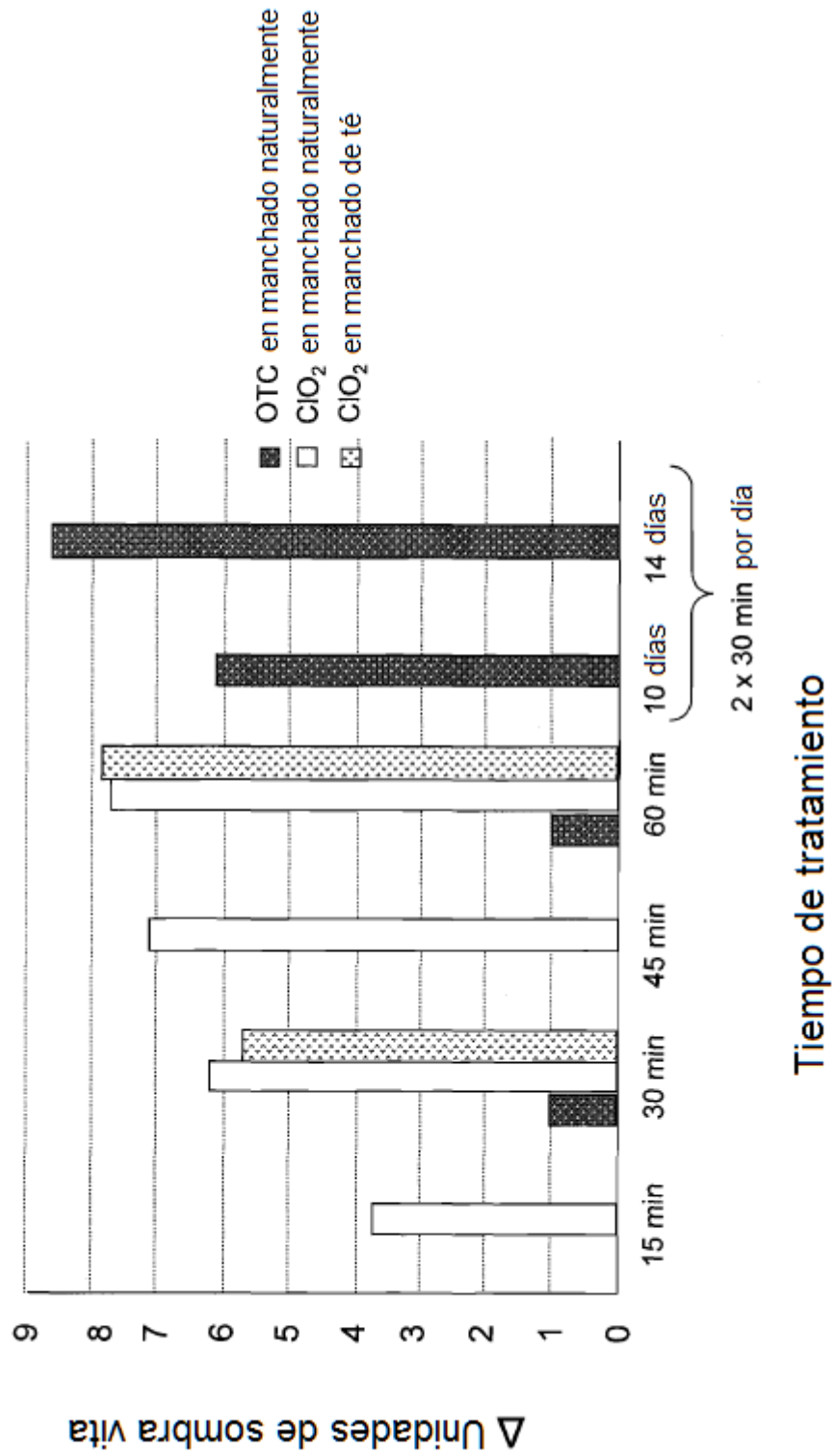
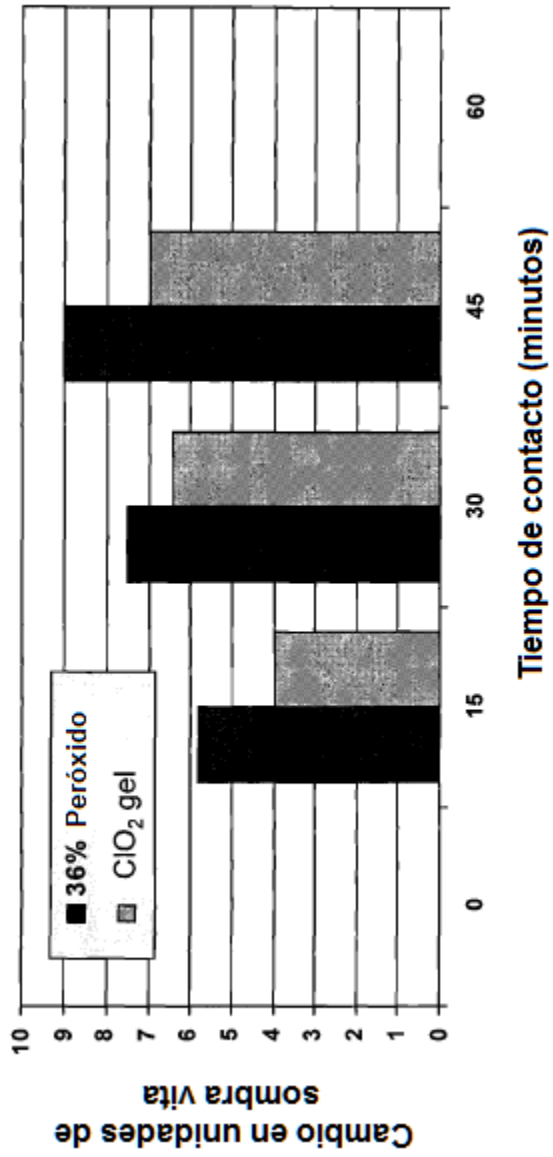
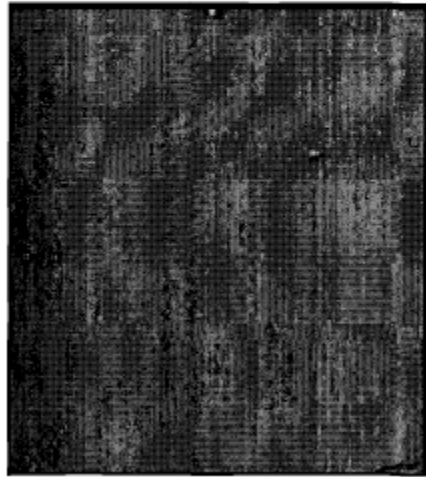


Figura 2



Figuras 3A-3C

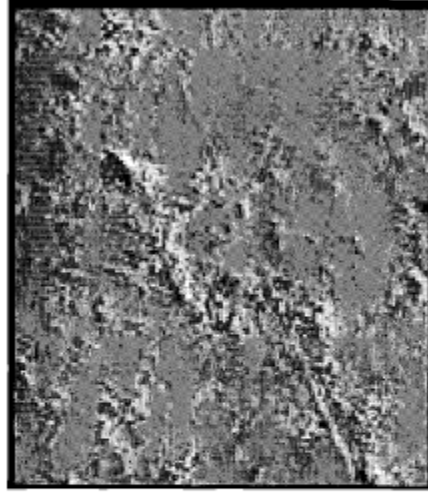
3A



3B

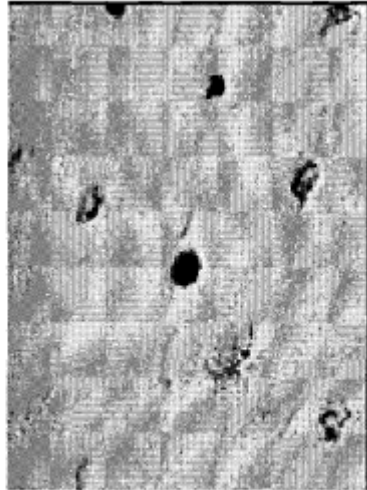


3C



Figuras 4A-4C

4A



4B



4C

