

## **Эффективность стабилизированной жидкости для полоскания рта на основе диоксида хлора в снижении неприятного запаха изо рта: 8-недельное рандомизированное контролируемое исследование.**

### **Краткое Содержание:**

**Цель:** оценить эффективность жидкости для полоскания рта, содержащей стабилизированный диоксид хлора, в сфере снижения неприятного запаха изо рта при использовании в качестве дополнения к чистке зубов, в сравнении с использованием плацебной жидкости для полоскания рта.

**Методы:** Это 8-недельное исследование на здоровых субъектах с клинически диагностированным внутренним неприятным запахом изо рта представляло собой двухстороннее перекрестное, “обоюдно слепое”, рандомизированное и контролируемое исследование, которое проводилось в одном месте. Субъекты были рандомизированы для получения либо неароматизированной, не фторированной и не содержащей спирта жидкости для полоскания рта, содержащей 0,1% стабилизированного диоксида хлора, или жидкости для полоскания рта плацебо с идентичной упаковкой на бутылках. Обе группы были обеспечены одинаковой зубной пастой и зубной щеткой. Испытуемые дали согласие на 8-недельное участие и получили инструкции использовать назначенное им лечение два раза в день. В Фазе 1 количественная интенсивность запаха [измеренная по шкале органолептической интенсивности 0-5, с 0 = неприятный запах не может быть обнаружен и 5 = очень сильный неприятный запах] была независимо оценена тремя калиброванными судьями на исходном уровне, после 1, 2 и 3 недели лечения. После двухнедельного периода вымывания, фаза 2 начиналась с перераспределения тестируемых продуктов. Органолептические показатели испытуемых были оценены откалиброванными судьями в начале исследования, через 6, 7 и 8 недель лечения.

**Результаты:** всего 50 субъектов были включены в исследование и распределены случайным образом в две группы. Из них 47 субъектов завершили исследование. Базовые органолептические показатели интенсивности для обеих групп во время фазы 1 и фазы 2 достоверно не различались ( $P = 0,224$ ,  $P = 0,071$ , соответственно). При всех посещениях органолептические показатели для группы, получавшей плацебо, как во время фазы 1, так и фазы 2, достоверно не отличались. На первом этапе среднее значение индивидуальных показателей органолептических изменений в группе полоскателей со стабилизированным диоксидом хлора значительно отличалось от исходного уровня в двух последних посещениях: неделя 1 ( $P = 0,088$ ), неделя 2 ( $P = 0,001$ ), неделя 3 ( $P = 0,1 \times 10^{-3}$ ). На этапе 2 среднее значение индивидуальных показателей органолептических изменений в группе полосканий со стабилизированным диоксидом хлора также значительно отличалось от исходного уровня в двух последних посещениях: неделя 6 ( $P = 0,120$ ), неделя 7 ( $p = 0,004$ ), Неделя 8 ( $P = 0,002$ ).

**Клиническое значение:** результаты этого исследования свидетельствуют о том, что ежедневное использование стабилизированного диоксида хлора без ароматизированного средства для полоскания рта в качестве дополнения к чистке зубной пастой с фтором, обеспечивает клинически значимое снижение неприятного запаха изо рта после 3 недель использования два раза в день.

### **Вступление**

В больших дозах диоксид хлора является токсичным, что касается многих распространенных веществ в стоматологии и медицине. Тем не менее, диоксид хлора считается безопасным в низких дозах. Фактически, 5% крупных водоочистных сооружений (обслуживающих население свыше 100 In vitro – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.  
In vivo – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.

000 человек) в США используют диоксид хлора на низких уровнях для очистки питьевой воды<sup>1</sup>. Приблизительно 12 миллионов американцев подвержены воздействию питьевой воды с диоксидом хлора и хлорит-ионами<sup>1</sup>. В 1980-х годах исследования потребления диоксида хлора человека<sup>2</sup> и долгосрочные исследования грызунов<sup>3,4</sup> не выявили доказательств его канцерогенного потенциала. В 1990-х и 2000-х годах исследования полоскания, содержащие диоксид хлора, в ротовой полости свидетельствовали о микробицидном воздействии на *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli*<sup>5</sup> и свойства снижения неприятного запаха<sup>6</sup>. способность уничтожить оральные патогенные микроорганизмы,<sup>7</sup> растворять биопленки,<sup>8</sup> отбеливать зубы,<sup>9</sup> и удалять летучие соединения серы (VSC).<sup>10</sup> К 2015 г. интервенционные исследования *in vivo*<sup>11</sup>, включая рандомизированные исследования,<sup>12-14</sup> дали данные, показывающие снижение количества бактерий, покрытие языка индекс и VSC, связанные с уменьшением неприятного запаха изо рта.

Хронический галитоз - это изнурительное состояние полости рта с социально-эмоциональными последствиями. Тем не менее, количество исследований ополаскивателей для полости рта, содержащих стабилизированный диоксид хлора, при неприятном запахе изо рта, хотя и растет, является скромным в отличие от исследований по: фториду, влиянию на снижение кариеса и влиянию перекиси на эмаль.

В этом исследовании оценивали эффективность буферизованного стабилизированного диоксида хлора (хлорита натрия), содержащего неароматизированное средство для полоскания рта, у людей для уменьшения неприятного запаха изо рта. По словам производителя, буферное соединение служит для поддержания биодоступности диоксида хлора от времени изготовления до времени использования, позволяя высвободить безопасное и эффективное количество диоксида хлора при оральном применении.

## **Материалы и Методы**

Это одноцентровое, обоюдно слепое (исследователи / субъекты) перекрестно распределенное, рандомизированное, контролируемое исследование, было разработано для оценки влияния интервенционного лечения на результаты оценки органолептической интенсивности среди пациентов, получающих неароматизированное средство для полоскания ротовой полости, содержащее 0,1% стабилизированный диоксид хлора. Основной исследователь проводил скрининг и анализировал, набирал и включал в исследование информацию с августа 2016 года по октябрь 2016 года. Исследование было одобрено, и проведено в соответствии с Институциональным контрольным советом (IRB) Университета Лома Линда, Лома Линда, Калифорния, США (IRB#5160255).

*Популяция исследования* - выборка исследования состояла из 50 участников (21-65 лет), завербованных утвержденными IRB уведомлениями, размещенными в Университете Лома Линда, Лома Линда, Калифорния, информационный бюллетень и местное сообщество. Зарегистрированные участники, обследованные в Центре стоматологических исследований, Школа стоматологии, Университет Лома Линда, имели незначительные или сильные внутренние оценки неприятного запаха изо рта, которые определялись тремя калиброванными экспертами по запаху изо рта (Таблица 1). Органолептический балл по 6-балльной шкале был 0-5 (Таблица 2);<sup>15-17</sup> где 0 указывает на то, что неприятный запах не может быть обнаружен, а 5 указывает на то, что неприятный запах очень сильный.

*Критерии включения* - Требования к участникам включали заполненное информированное согласие, хорошее общее состояние здоровья и среднюю оценку органолептической интенсивности более 2,6, но менее 4,5 по шкале интенсивности 0-5 в течение 12 часов без выполнения гигиены полости рта.

*In vitro* – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.

*In vivo* – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.

*Критерии исключения* - критерии исключения включали ксеростомию; пирсинг полости рта; зубные брекеты; чрезмерная рецессия десны; прогрессирующее заболевание пародонта; тяжелые отложения налёта; стационарный или съемный импланты; воспаление слизистой оболочки; болезни полости рта; или нежелание воздерживаться от других продуктов гигиены полости рта во время исследования.

*Замаскированная терапия для полоскания полости рта* - Субъекты были случайным образом распределены в одну из двух групп:

Группа А: средство орального полоскания, содержащее 0,1% стабилизированного диоксида хлора (CloSYS безалкогольный неароматический ополаскиватель для полости рта), служащий в качестве испытуемой группы;

Группа В: Пероральное ополаскиватель-плацебо, лишенный стабилизированного диоксида хлора и содержащий те же самые ингредиенты, что и в тестовом полоскании для рта, предоставленном Rowpar Pharmaceuticals, Inc., служащей контрольной группой.

Упаковка флакона с раствором для полоскания рта была идентична для двух групп, и каждая белая бутылка объемом в 16 унций была идентифицирована только с помощью цифрового кодирования и скрывалась на протяжении всего исследования. Ополаскиватель-плацебо не содержал активных ингредиентов, таких как стабилизированный диоксид хлора, но по внешнему виду и вкусу близко соответствовал оригиналу. Присвоение каждого объекта группе не было известно субъектам, основным специалистам и судьям по запаху. Объектные идентичности также были замаскированы и идентифицировались исключительно по номеру субъекта на протяжении всего исследования. Координатор исследования распределял участников исследования, используя рандомизированно-сгенерированные компьютером назначенные группы лечения. Координатор не занимался ни клинической оценкой, ни оценкой по запаху.

Испытуемые получали назначенные продукты с устными и письменными инструкциями, а также один тюбик зубной пасты (обычная зубная паста Crest Cavity Protection<sup>b</sup>) и зубную щетку<sup>a</sup> для исследования. Им также дали мерные чашки для полоскания рта и дневник для записи ежедневного использования. Субъекты промывают ротовую полость два раза в день, утром и вечером, с 15 миллилитрами жидкости для полоскания рта в течение 30 секунд. Все были проинструктированы о продолжении нормальной практики гигиены полости рта, исключая продукты, которые предоставлены в качестве учебных материалов. Участникам было дано указание воздерживаться от не связанных с исследованием продуктов, таких как мята, десны и пастилки во время исследования. Они были проинформированы о своем праве отказаться от участия в исследовании в любое время и по любой причине. При возникновении осложнений или побочных эффектов участникам было предложено прекратить лечение. Если они решат остановиться, будет предложено провести закрытое обследование и последующее наблюдение.

## **Результаты**

*Субъекты* - в это 8-недельное клиническое испытание было включено 50 субъектов. Три субъекта были потеряны во время исследования. Остальные 47 субъектов, которые завершили исследование, были включены в окончательные результаты. Распределение по полу, среднему возрасту и расе были сопоставимы между двумя группами ( $P = 0,831$ ). Субъекты, завершившие исследование, состояли из 17 мужчин и 30 женщин со средним возрастом в 45 лет (Таблица 3).

In vitro – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.

In vivo – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.

Группа испытуемых, завершивших исследование, включала 20 латиноамериканских, 13 европеоидных, шесть афроамериканских, пять азиатских и три других / смешанных групп (таблица 4).

*Набор персонала* - испытуемые были набраны, начаты и завершили исследование в течение 2016 года. Последующие экзамены не проводились.

*Исходные данные* - Клинические процедуры включали получение начальных исходных значений в течение 2 недель после первоначального посещения для скрининга. Органолептические показатели для каждой группы сравнивали между исходным и последующими посещениями с использованием U-критерия Манна-Уитни (таблица 5). Средние исходные показатели интенсивности дыхания существенно не отличались в начале каждой фазы;  $P = 0,224$  и  $P = 0,071$  для фазы 1 и фазы 2, соответственно. Это указывало на отсутствие эффекта переноса между фазами терапевтического вмешательства.

*Проанализированные числа* - Оценки органолептических изменений по сравнению с исходным уровнем для субъектов в группе А и группе В для обеих фаз исследования показаны в таблице 6.

*Результаты и оценка* - для фазы 1 среднее значение индивидуальных показателей органолептических изменений в группе В (плацебо) не отличалось значительно от базового уровня в любом из последующих посещений: неделя 1 ( $P = 0,599$ ), неделя 2 ( $P = 0,240$ ), неделя 3 ( $P = 0,512$ ). Среднее значение отдельных показателей органолептических изменений в группе А (тест) значительно отличалось от исходного уровня в двух последних посещениях: неделя 1 ( $p = 0,088$ ), неделя 2 ( $p = 0,001$ ), неделя 3 ( $p = 0,1 \times 10^{-3}$ ).

Для фазы 2 среднее значение индивидуальных показателей органолептических изменений в группе В (плацебо) не отличалось значительно от исходного уровня при любом из последующих посещений: неделя 6 ( $P = 0,293$ ), неделя 7 ( $P = 0,004$ ) неделя 8 ( $P = 0,002$ ).

Внутригрупповые сравнения изменений в органолептических показателях также оценивали с использованием теста Фридмана (таблица 6).

*Неблагоприятные события* - были обнаружены нормальные результаты исследования мягких тканей полости рта до и после использования продуктов группой А и группой В в течение 3 недель в течение фазы 1 и фазы 2, которые включали: мягкое и твердое небо, слизистую оболочку щеки, слизистые складки, язык, сублингвальные и подчелюстные области, слюнные железы, а также миндалины и глотки.

## **Обсуждение**

Диоксид хлора является окислителем с бактерицидными, вирулицидными и фунгицидными свойствами, установленными в литературе для уменьшения неприятного запаха изо рта.<sup>12-14</sup> Исследования проводились с целью определения эффективности и безопасности буферизированного стабилизированного раствора для диоксида хлора для полоскания рта у людей для уменьшения неприятного запаха изо рта при частичном выполнении требований для признания Американской стоматологической ассоциацией.

In vitro – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.

In vivo – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.

Результаты настоящего исследования 47 субъектов, которые завершили 8-недельное исследование, не обнаружили изменений в результатах безопасности при использовании плацебо-полоскания или стабилизированного орального полоскания, содержащего диоксид хлора, по сравнению с исходным уровнем. Один из трех (6%) субъектов, выбывших из исследования, указывал на чувствительность зубов в течение 1 недели; остальные сообщили о материально-технических проблемах (переезд, новая работа), мешающих им закончить исследование. В контексте результатов для большинства исследуемой популяции и незнания истории болезни зубов и чувствительности зубов у субъекта значимость сообщенной чувствительности субъекта неясна. Субъект отказался быть оцененным.

## ТАБЛИЦЫ:

Таблица 1. Калибровка критериев оценки запаха из ротовой полости

	F-тест с истинным значением 0						
	внутренний классовой корреляции	Нижняя граница	Верхняя граница	Величина	df1	df2	Значимость
Единичные показатели	0.757	0.468	0.925	11.5	9	18	<0.001
Средние показатели	0.903	0.725	0.974	11.5	9	18	<0.001

Таблица 2. Шкала оценки органолептической интенсивности

Оценка	Интенсивность запаха*
0	Запах не заметный
1	Сомнительный неприятный запах, едва различимый
2	Слабый неприятный запах, превышает порог распознавания
3	Неприятный запах определенно присутствует
4	Сильный запах
5	Очень сильный запах

\*Адаптировано из книги Rosenberg & McCulloch<sup>15,16</sup> and Miyazaki et al.<sup>17</sup>

Таблица 3. Пол и возрастное распределение группы А (тест) и группы В (плацебо) по завершении фазы 1 и фазы 2

Группа	Пол		Возраст (в годах)	
	Мужчины	Женщины	Диапазон	Среднее ± СО <sup>†</sup>
ФАЗА I				
А	10	13	22 - 65	45.6 ± 13.5
В	8	17	21 - 65	45.7 ± 13.9
ФАЗА II				
А	7	17	23 - 65	44.7 ± 14.4
В	10	13	22 - 65	45.6 ± 13.5

<sup>†</sup>Показатели демографии во время последней экспертизы

<sup>†</sup>СО: Стандартное отклонение. Значения СО для этих двух групп существенно не различаются (P = 0,831), как определено с использованием статистики из университета Mann-Whitney

Таблица 4. Этническое распределение группы А (тест) и группы В (плацебо) по завершении фаз 1 и 2\*

	Группа (No. and %)	
	А	В
ФАЗА I		
Этнос		
Латиноамериканцы	11 (47.8)	9 (36.0)
Европейцы	5 (21.7)	9 (36.0)
Афроамериканцы	2 (8.7)	4 (16.0)
Азиаты	3 (13.0)	2 (8.0)
Другие / Смешанные	2 (8.7)	1 (4.0)
Всего	23 (100)	25 (100)
ФАЗА II		
Латиноамериканцы	9 (37.5)	11 (47.8)
Европейцы	8 (33.3)	5 (21.7)
Афроамериканцы	4 (16.7)	2 (8.7)
Азиаты	2 (8.3)	3 (13.0)
Другие / Смешанные	1 (4.2)	2 (8.7)
Всего	24 (100)	23 (100)

\*Показатели демографии во время последней экспертизы

In vitro – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.

In vivo – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.

## Efficacy of stabilized chlorine dioxide-based unflavored mouthwash in reducing oral malodor: An 8-week randomized controlled study

SEAN LEE, DDS, MONTRY SUPRONO, DDS, MSD, JONI STEPHENS, RDH, EDs, SHELLY WITHERS, RDH, MS & YIMING LI, DDS, MS, PHD

**ABSTRACT: Purpose:** To evaluate the efficacy of a mouthwash containing stabilized chlorine dioxide in reducing oral malodor when used as an adjunct to tooth brushing compared with the use of a placebo mouthwash. **Methods:** This 8-week study in healthy subjects with clinically diagnosed intrinsic oral malodor was a 2-way crossover, double-blind, randomized, and controlled trial design, which was conducted at a single site. Subjects were randomized to receive either unflavored, non-fluoridated, and alcohol-free mouthwash containing 0.1% stabilized chlorine dioxide or a placebo mouthwash with identical bottle packaging. Both groups were provided with the same toothpaste and toothbrush. Subjects consented to the 8-week participation and were instructed to use their allocated treatment twice daily. In Phase I, quantified odor intensity [measured by an organoleptic intensity rating scale of 0-5, with 0=malodor cannot be detected and 5=very strong malodor] was independently evaluated by three calibrated judges at baseline, and after 1, 2, and 3 weeks of treatment. Following a 2-week washout period, Phase II initiated with the redistribution of test products. The subjects' organoleptic scores were assessed by the calibrated judges at baseline, and 6, 7, and 8 weeks of treatment. **Results:** A total of 50 subjects were enrolled and randomized into the two groups. Of these, 47 subjects completed the study. The baseline organoleptic intensity scores for both groups during Phase I and Phase II were not significantly different ( $P=0.224$ ,  $P=0.071$ , respectively). At all visits, the organoleptic scores for the placebo rinse group during both Phase I and Phase II were not significantly different. During Phase I, the mean of individual organoleptic change scores from the stabilized chlorine dioxide rinse group were significantly different from the baseline at the last two follow-up visits: Week 1 ( $P=0.088$ ), Week 2 ( $P=0.001$ ), Week 3 ( $P=0.1 \times 10^{-3}$ ). During Phase II, the mean of individual organoleptic change scores from the stabilized chlorine dioxide rinse group were also significantly different from the baseline at the last two follow-up visits: Week 6 ( $P=0.120$ ), Week 7 ( $P=0.004$ ), Week 8 ( $P=0.002$ ). (*Am J Dent* 2018;31:309-312).

**CLINICAL SIGNIFICANCE:** The results of this study suggest the daily use of a stabilized chlorine dioxide-containing unflavored mouthwash as an adjunct to brushing with fluoride toothpaste provides a clinically relevant reduction in oral malodor after 3 weeks of twice-daily use.

✉: Dr. Sean Lee, Center for Dental Research, Loma Linda University, School of Dentistry, Chan Shun Pavilion, 11175 Campus Street, Loma Linda, CA 92350, USA. E-mail: seanlee@llu.edu

### Introduction

In high doses, chlorine dioxide is toxic, which is the case with many common substances in dentistry and medicine. However, chlorine dioxide is considered safe in low doses. In fact, 5% of large water-treatment facilities (serving populations over 100,000) in the U.S. use chlorine dioxide at low levels to treat drinking water.<sup>1</sup> An estimated 12 million Americans have exposure to drinking water with chlorine dioxide and chlorite ions.<sup>1</sup> In the 1980s, human chlorine dioxide ingestion studies<sup>2</sup> and long-term rodent studies<sup>3,4</sup> found no evidence of its carcinogenic potential. In the 1990s and 2000s, chlorine dioxide-containing rinse studies in the oral cavity produced evidence of microbicidal effects against *Streptococcus mutans*, *Lactobacilli*,<sup>5</sup> and malodor reduction properties.<sup>6</sup> Since 2011, in vitro studies of stabilized chlorine dioxide mouthwash have produced data confirming the ability to kill oral pathogens,<sup>7</sup> dissolve biofilms,<sup>8</sup> whiten teeth,<sup>9</sup> and eliminate volatile sulfur compounds (VSCs).<sup>10</sup> By 2015, in vivo interventional studies,<sup>11</sup> including randomized trials,<sup>12-14</sup> produced data showing reduced bacterial counts, tongue coating index, and VSCs associated with oral malodor reduction.

Chronic halitosis is a debilitating oral condition with social-emotional effects. Yet, the number of studies of oral rinses containing stabilized chlorine dioxide on oral malodor, while

growing, are modest in contrast to those on fluoride's effect on caries reduction and peroxide's effect on enamel.

This study assessed the efficacy of a buffered stabilized chlorine dioxide (sodium chlorite) containing unflavored oral rinse in human subjects for reducing oral malodor. According to the manufacturer, the buffering compound serves to maintain the bioavailability of the chlorine dioxide from the time of manufacture to the time of use while allowing a safe and efficacious amount of chlorine dioxide to be released when used orally.

### Materials and Methods

This single-center, double-blind (investigators/subjects), crossover assignment, randomized controlled study was designed to evaluate interventional treatment effects on organoleptic intensity score outcomes among patients receiving a 0.1% stabilized chlorine dioxide-containing unflavored oral rinse. The principal investigator screened and reviewed, recruited and enrolled subjects in the study from August 2016 through October 2016. The study was approved and conducted in compliance with the Institutional Review Board (IRB) at Loma Linda University, Loma Linda, California, USA (IRB# 5160255).

**Study population** - The study sample consisted of 50 participants (21-65 years old) recruited by IRB approved notifications placed in the Loma Linda University, Loma Linda,

In vitro – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.

In vivo – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.

Table 1. Oral odor judge calibration.

	Intraclass correlation	Lower bound	Upper bound	F test with true value 0			
				Value	df1	df2	Significance
Single measures	0.757	0.468	0.925	11.5	9	18	<0.001
Average measures	0.903	0.725	0.974	11.5	9	18	<0.001

Table 2. Organoleptic intensity rating scale.\*

Rating	Odor intensity
0	Malodor cannot be detected
1	Questionable malodor, barely detectable
2	Slight malodor, exceeds the threshold of malodor recognition
3	Malodor is definitely detected
4	Strong malodor
5	Very strong malodor

\*Adapted from Rosenberg & McCulloch<sup>15,16</sup> and Miyazaki et al.<sup>17</sup>

California, newsletter, and in the local community. Enrolled participants examined at the Center for Dental Research, School of Dentistry, Loma Linda University, had slight to strong intrinsic oral malodor scores, as determined by three calibrated oral odor judges (Table 1). A 6-level organoleptic scoring of 0-5 was used (Table 2),<sup>15-17</sup> with 0 indicating malodor cannot be detected and 5 indicating malodor is very strong.

**Inclusion criteria** - Eligibility requirements included a completed informed consent, good general health, and an average organoleptic intensity rating of more than 2.6 but less than 4.5 on an intensity scale of 0-5 following 12 hours without performing oral hygiene care.

**Exclusion criteria** - Exclusion criteria included xerostomia; oral piercing; oral appliances; excessive gingival recession; advanced periodontal disease; heavy deposits of calculus; fixed or removable oral appliance; mucosal inflammation; visible oral disease; or unwillingness to abstain from other oral hygiene products during the study.

**Masked oral rinse therapy** - Subjects were randomly assigned to one of two groups:

Group A: 0.1% stabilized chlorine dioxide-containing oral rinse (ClO<sub>2</sub>SYS<sup>®</sup> alcohol-free unflavored oral rinse) serving as the test group;

Group B: Placebo oral rinse devoid of stabilized chlorine dioxide and containing the same other ingredients as those in the test oral rinse provided by Rowpar Pharmaceuticals, Inc. serving as the control group.

Mouthwash bottle packaging was identical for the two groups and each 16-ounce white bottle was identified with only numeric coding assignment, and concealed throughout the study. The placebo rinse did not contain active ingredients such as stabilized chlorine dioxide but in appearance and taste closely matched the treatment rinse. The assignment of each subject to a group was not known to subjects, principal investigator, and odor judges. Subject identities were also masked and were identified solely by their subject number throughout the study. A study coordinator allocated study sub-

Table 3. Gender and age distribution of Group A (test) and Group B (placebo) at conclusion of Phase I and II.\*

Group	Gender		Age (year)	
	Male	Female	Range	Mean ± SD <sup>†</sup>
PHASE I				
A	10	13	22 - 65	45.6 ± 13.5
B	8	17	21 - 65	45.7 ± 13.9
PHASE II				
A	7	17	23 - 65	44.7 ± 14.4
B	10	13	22 - 65	45.6 ± 13.5

\*Demographics as of final examination.

<sup>†</sup>SD: Standard deviation. SD values for the two groups are not significantly different (P= 0.831) as determined using the Mann-Whitney U statistic.

Table 4. Ethnicity distribution of Group A (test) and Group B (placebo) at conclusion of Phase I and II.\*

	Group (No. and %)	
	A	B
PHASE I		
Ethnicity		
Hispanic	11 (47.8)	9 (36.0)
Caucasian	5 (21.7)	9 (36.0)
African-American	2 (8.7)	4 (16.0)
Asian	3 (13.0)	2 (8.0)
Other/Mixed	2 (8.7)	1 (4.0)
Total	23 (100)	25 (100)
PHASE II		
Ethnicity		
Hispanic	9 (37.5)	11 (47.8)
Caucasian	8 (33.3)	5 (21.7)
African-American	4 (16.7)	2 (8.7)
Asian	2 (8.3)	3 (13.0)
Other/Mixed	1 (4.2)	2 (8.7)
Total	24 (100)	23 (100)

\*Demographics as of final examination.

jects using randomized computer-generated assigned treatment groups. The coordinator was not involved with clinical assessment nor an odor judge.

Subjects received assigned products with verbal and written instructions, and one tube of toothpaste (Crest Cavity Protection<sup>®</sup> toothpaste, regular) and a toothbrush<sup>®</sup> to use for the study. They were also given measuring cups for the mouthwash, and a diary log for recording daily use. Subjects rinsed twice a day, morning and evening, with 15 milliliters of mouthwash for 30 seconds. All were instructed to continue normal oral hygiene practices, omitting products except those provided as study materials. Participants were instructed to abstain from non-study related products such as breath mints, gums, and lozenges during the study. They were informed of their right to withdraw from the study at any time for any reason. If a complication or adverse reaction occurred, the participants were told to stop the treatment protocol. If they chose to stop, a closeout examination and follow-up would be requested.

## Results

**Subjects** - A total of 50 subjects were enrolled into this 8-week clinical trial. Three subjects were lost during the duration of the study. The remaining 47 subjects who completed the study were included in the final results. The distribution of gender, average age, and race were comparable between the two groups (P= 0.831). The subjects completing the study consisted of 17

In vitro – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.

In vivo – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.

Table 5. Organoleptic descriptive statistics baseline of Phase I to Week 3 and baseline of Phase II to Week 8.\*

	Baseline		Week 1			Week 2			Week 3			P-value <sup>†</sup>
	Mean	SD <sup>‡</sup>	Mean	SD	Δ of Mean <sup>§</sup>	Mean	SD	Δ of Mean <sup>§</sup>	Mean	SD	Δ of Mean <sup>§</sup>	
PHASE I												
Group A	3.09	0.34	2.90	0.52	-0.19	2.64	0.48	-0.46	2.58	0.43	-0.52	<0.001
Group B	3.23	0.41	3.19	0.50	-0.04	3.12	0.43	-0.11	3.19	0.43	-0.04	0.750
	P = 0.224 <sup>†</sup>		P = 0.253 <sup>†</sup>			P = 0.007 <sup>†</sup>			P = 0.002 <sup>†</sup>			
PHASE II												
Group A	3.14	0.46	3.00	0.41	-0.14	3.10	0.50	-0.04	3.09	0.43	-0.06	0.810
Group B	3.44	0.50	3.18	0.61	-0.26	3.01	0.59	-0.43	2.96	0.49	-0.48	0.006
	P = 0.071 <sup>†</sup>		P = 0.057 <sup>†</sup>			P = 0.022 <sup>†</sup>			P = 0.003 <sup>†</sup>			

\*2-week washout with no test product oral rinses used by subjects occurred after Week 3 and prior to commencing Week 6.

<sup>†</sup> Friedman test.

<sup>‡</sup> SD: Standard deviation.

<sup>§</sup> Δ of Mean at respective week – baseline.

<sup>¶</sup> Mann-Whitney U test.

<sup>‡</sup> One-sample median test.

Table 6. Organoleptic change scores from baseline for Group A (test) and Group B (placebo).

Phase I	Delta (Week 1)		Delta (Week 2)		Delta (Week 3)		P-value*
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Group A	-0.19	0.54	-0.46	0.48	-0.52	0.45	$0.1 \times 10^{-3}$
Group B	-0.04	0.44	-0.11	0.45	-0.04	0.34	0.512
Phase II	Delta (Week 6)		Delta (Week 7)		Delta (Week 8)		P-value <sup>†</sup>
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Group A	-0.24	0.68	-0.40	0.61	-0.46	0.64	0.002
Group B	-0.14	0.56	-0.04	0.63	-0.06	0.57	0.624

\*P values for delta of mean at Week 3 (bold).

<sup>†</sup>P values for delta of mean at Week 8 (bold).

men, and 30 women, with a mean age of 45 years (Table 3). The subject population completing the study included 20 Hispanic, 13 Caucasian, six African-American, five Asian, and three other/mixed (Table 4).

**Recruitment** - Subjects were recruited, commenced, and completed the study during the year 2016. Follow-up examinations were not performed.

**Baseline data** - Clinical procedures involved obtaining initial baseline values within 2 weeks of the initial screening visit. Organoleptic scores for each group were compared between baseline and subsequent visits, using the Mann-Whitney U test (Table 5). The average baseline breath intensity scores were not significantly different at the start of each phase; P = 0.224 and P = 0.071 for Phase I and Phase II, respectively. This indicated no carryover effect between phases from therapeutic intervention.

**Numbers analyzed** - Organoleptic change scores from baseline for the subjects in Group A and Group B for both study phases are shown in Table 6.

**Outcomes and estimation** - For Phase I, the mean of individual organoleptic change scores from Group B (placebo) were not significantly different from the baseline at any of the follow-up visits: Week 1 (P = 0.599), Week 2 (P = 0.240), Week 3 (P = 0.512). The mean of individual organoleptic change scores

from Group A (test) were significantly different from the baseline at the last two follow-up visits: Week 1 (P = 0.088), Week 2 (P = 0.001), Week 3 (P =  $0.1 \times 10^{-3}$ ).

For Phase II, the mean of individual organoleptic change scores from Group B (placebo) were not significantly different from the baseline at any of the follow-up visits: Week 6 (P = 0.293), Week 7 (P = 0.698), Week 8 (P = 0.624). The mean of individual organoleptic change scores from Group A (test) were significantly different from the baseline at the last two follow-up visits: Week 6 (P = 0.120), Week 7 (P = 0.004), Week 8 (P = 0.002).

Within-group comparisons of changes in organoleptic scores were also evaluated using the Friedman test (Table 6).

**Adverse events** - Normal oral soft tissue examination findings before and after using Group A and Group B products for 3 weeks during Phase I and Phase II were found and included: soft and hard palate, buccal mucosa, mucogingival fold areas, tongue, sublingual and submandibular areas, salivary glands, and the tonsillar and pharyngeal areas.

## Discussion

Chlorine dioxide is an oxidizing agent with bactericidal, virucidal, and fungicidal properties established in the literature to reduce oral malodor.<sup>12-14</sup> The studies were conducted to determine the efficacy and safety of a buffered stabilized chlorine dioxide containing oral rinse in human subjects for reducing oral malodor, in partial fulfillment of the requirements for recognition by the American Dental Association.

The present study findings of 47 subjects who completed the 8-week investigation found no difference in safety outcomes using the placebo rinse or the stabilized chlorine dioxide-containing unflavored oral rinse from baseline. One of three (6%) subjects who dropped out of the study cited tooth sensitivity during Week 1; the remainder reported logistical issues (transportation, new job) preventing them from finishing the study. In context of the outcomes for the majority of the study population, and not knowing the subject's dental history of tooth sensitivity, the significance of the subject's reported sensitivity is unclear. The subject declined to be evaluated.

In vitro – (лат. в стекле) исследование проведённое в искусственных условиях.

In vivo – (лат. в живом) исследование проведённое в живом организме, клетках живого организма.