

ÖZET**ORAL BAKIM BİLEŞİMLERİ**

Mevcut buluş, çinko fosfat, kalay florür ve bir organik ast tampon sistemi içeren bir oral
5 bakım bileşimi ve aynı zamanda bunları kullanma yöntemleri ile ilgilidir.

İSTEMLER

1. Oral olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, çinko fosfat, kalay florür ve bir organik asit tampon sistemini içeren bir yüksek sulu oral bakım bileşimi.
- 5 2. İstem 1'e göre bir bileşim olup, özelliği; çinko fosfatın önceden oluşturulmuş bir çinko fosfat tuzu olmasıdır.
3. İstem 1 veya 2'ye göre bir bileşim olup, özelliği; çinko fosfatın miktarının oral bakım bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %0,05 ila %10 arasında bir miktarda bulunmasıdır.
- 10 4. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; kalay florür miktarının oral bakım bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %0,01 ila %5 arasında olmasıdır.
5. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; su miktarının oral bakım bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %10 veya daha fazla olmasıdır.
- 15 6. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; organik tampon sisteminin bir karboksilik asit ve bunun bir veya daha fazla konjugat baz tuzlarını örneğin bunun alkali metal tuzlarını içermesidir.
7. İstem 6'ya göre bir bileşim olup, özelliği; asidin sitrik asit, laktik asit, malik asit, maleik asit, fumarik asit, asetik asit, sükklinik asit ve tartarik asitten seçilmesidir.
- 20 8. İstem 6 veya İstem 7'ye göre bir bileşim olup, özelliği; bir veya daha fazla konjugat baz tuzunun bağımsız olarak sodyum ve potasyum tuzlarından veya bunların kombinasyonlarından seçilmesidir.
- 25 9. İstemler 6 ila 8'den herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; asidin sitrik asit olması ve bir veya daha fazla konjugat baz tuzunun monosodyum sitrat (monobazik), disodyum sitrat (dibazik), trisodyum sitrat (tribazik) ve bunların kombinasyonlarını içermesidir.
- 30 10. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; bileşimin kombine edilmiş organik asit ve herhangi bir konjugat baz tuzu miktarı olarak ölçüldüğünde organik asit tampon sistemini bileşimin ağırlıkça %0,1 ila %5,0'i oranında bir miktarda içermesidir.
11. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; tampon sisteminin 1:3'ten 1:6'ya kadar bir oranda sitrik asit ve bir sodyum sitrat tuzu içermesidir.
12. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; ayrıca burada açıklandığı gibi bir veya daha fazla nemlendirici içermesidir.

13. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; ayrıca burada açıklandığı gibi bir veya daha fazla yüzey aktif madde içermesidir.
14. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; ayrıca bir veya daha fazla alkali fosfat tuzunun etkili bir miktarını içermesidir.
- 5 15. İstem 14'e göre bir bileşim olup, özelliği; alkali fosfat tuzlarının opsiyonel olarak bileşimin ağırlıkça %0,5 ila %5'i oranında bir miktarda tetrasodyum pirofosfat veya tetrapotasyum pirofosfat içermesidir.
16. İstem 14 veya 15'e göre bir bileşim olup, özelliği; alkali fosfat tuzlarının opsiyonel olarak bileşimin ağırlıkça %0,5 ila %6'sı oranında bir miktarda sodyum tripolifosfat veya potasyum tripolifosfat içermesidir.
- 10 17. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; ayrıca çinko fosfata ek olarak bir veya daha fazla çinko iyonu kaynağı örneğin çinko sitrat, çinko oksit, çinko laktat, çinko pirofosfat, çinko sülfat veya çinko klorürden seçilen bir çinko tuzu içermesidir.
- 15 18. Önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşim olup, özelliği; oral bakım bileşiminin bir diş temizleme maddesi, toz, krem, bant veya sakız olmasıdır.
19. Eroziv diş mineralizasyonunun, gingivitin, plağın ve/veya diş çürüklerinin tedavisine veya engellenmesine ilişkin bir yöntem olup, özelliği; yöntemin ihtiyacı olan bir kimsenin ağız boşluğuna önceki istemlerden herhangi birine göre bir bileşimin uygulanmasını içermesidir.
- 20 20. (i) diş çürüklerinin oluşumunun azaltılması veya engellenmesi, (ii) minenin riskli lezyonlarının azaltılması, onarılması veya engellenmesi, (iii) demineralizasyonun azaltılması veya engellenmesi ve dişlerin yeniden mineralizasyonuna yardımcı olunması, (iv) dişlerin aşırı hassasiyetinin azaltılması, (v) gingivitin engellenmesi veya azaltılması, (vi) ağızdaki yaraların ve kesiklerin iyileşmesine yardımcı olunması, (vii) asit üreten bakterilerin seviyelerinin düşürülmesi, (viii) bağıl arginolitik bakterilerin seviyelerinin artırılması, (ix) oral kavitedeki mikrobiyal biyofilm oluşumunun engellenmesi, (x) şeker yüklemesini takiben plak pH'nın en az pH 5,5'lik düzeylere yükseltilmesi ve/veya korunması, (xi) plak birikiminin azaltılması, (xii) ağız kuruluşunun tedavi edilmesi, rahatlatılması veya azaltılması, (xiii) dişlerin ve oral kavitenin temizlenmesi, (xiv) erozyonun engellenmesi, (xv) lekelerin engellenmesi ve/veya dişlerin beyazlatılması, (xvi) dişlerin karyojenik bakterilere karşı bağışık hale getirilmesi ve/veya (xvii) kardiyovasküler sağlık dahil sistemik sağlığa yardımcı olunmasına yönelik olarak
- 25 İstemler 1 ila 18'den herhangi birine göre bir bileşimin kullanımı.
- 30
- 35

TARİFNAME

ORAL BAKIM BİLEŞİMLERİ

ALAN

5

Mevcut buluş eroziv diş demineralizasyonunun, gingivitin, plağın ve diş çürüklerinin tedavisinde veya engellenmesinde kullanıma yönelik bir oral bakım bileşimidir. Bu oral bakım bileşimi çinko fosfat, kalay florür ve organik asit tampon sistemini içerir.

10 **ARKA PLAN**

Dental erozyon bakteriyel olmayan kaynaklardan asit sebebiyle demineralizasyon ve diş yapısı hasarını içerir. Erozyon ilk olarak diş minesinde bulunur ve eğer kontrol edilmezse altta uzanan diş kemiğine ilerleyebilir. Dental erozyon asidik gıdalardan ve
15 içeceklerden, klorlu yüzme havuzu suyuna maruz kalınması ve gastrik asitlerin geri akması vasıtasıyla ortaya çıkabilir veya şiddetlenir.

Dental plak yaygın olarak dişler arasında, diş eti çizgisi boyunca ve diş eti çizgisinin sınırlarının altında yaygın olarak bulunan yapışkan bir biyofilm veya bakteri kütesidir.
20 Dental plak diş çürüklerine ve gingivit ve periodontit gibi periodontal problemlere neden olabilir. Diş çürükleri, diş bozulması veya diş demineralizasyonuna fermente olabilen şekerin bakteriyel bozulmasından üretilen asit neden olur.

Kalay iyonu kaynakları içeren oral bakım bileşimleri özellikle gingivitin azaltılmasında ve
25 eroziv diş demineralizasyonunun tedavisinde ve engellenmesinde mükemmel klinik faydalar sergiler. Kalay florür kırk yıldan fazla süredir terapötik faydalarına ilişkin tarihi ile klinik dişçilikte kullanım için iyi bilinmektedir. Ancak yakın zamana kadar popüleritesi sulu solüsyonlardaki instabilitesi tarafından kısıtlanmıştır. Kalay florürün sudaki instabilitesi birincil olarak kalay iyonunun (Sn^{2+}) reaktivitesinden kaynaklanır. Kalay
30 tuzları kolaylıkla 4'ün üzerinde bir pH'a hidrolize olmakta olup, bu da terapötik özelliklerinde önemli bir kayıpla solüsyondan çökelmeyle sonuçlanır.

Kalay iyonları ile ilişkili stabilite problemlerinin üstesinden gelmek için bir yol bileşimdeki suyun miktarını çok düşük seviyelere kısıtlamak veya bir ikili faz sistemi kullanmaktır.

Kalay iyonu problemine yönelik bu çözümlerin ikisinin de eksiklikleri vardır. Düşük sulu oral bakım bileşimlerini istenen reolojik özelliklerle formüle etmek zor olabilir ve iki fazlı bileşimleri üretmek ve paketlemek büyük ölçüde daha maliyetlidir.

- 5 Çinko sitrat gibi çözülebilir çinko tuzları diş temizleyici madde bileşimlerinde kullanılmıştır ancak çeşitli dezavantajlara sahiptir. Solüsyondaki çinko iyonları istenmeyen, ekşimtırak bir ağız hissiyatı sağlar bu yüzden etkili seviyede çinko sağlayan ve ayrıca kabul edilebilir organoleptik özelliklere sahip olan formülasyonlara erişilmesi zor olmuştur. Bunun ötesinde serbest çinko iyonları çözünmeyen ve böylece hem
- 10 çinkonun hem florürün bulunabilirliğini azaltan çinko florürü üretmek için florürle reaksiyona girebilir. Son olarak çinko iyonları sodyum lauril sülfat gibi anyonik yüzey aktif maddelerle reaksiyona girecektir dolayısıyla köpüklenmeyi ve temizlemeyi engelleyecektir.
- 15 Çinko fosfat ($Zn_3(PO_4)_2$) suda çözünmez ancak asidik ve bazik solüsyonlarda örn, mineral asit, asetik asit, amonyak veya alkali hidroksit solüsyonlarında çözünür. *Bkz, örn, Merck Index, 13^{üncü} Baskı (2001) p. 1812, monograf numarası 10205.* Kısmen teknikte genel olarak inert bir malzeme olarak görüldüğünden dolayı çinko fosfat diş sementlerinde örneğin dolgu yapıştırma, diş kronları, köprüler ve ağzın içinde uzun
- 20 yıllar dayanması amaçlanan ortodontik araçlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çinko fosfat dental sementleri çinko oksit ve magnezyum oksit tozlarının prensip olarak fosforik asit, su ve tampondan oluşan bir sıvı ile karıştırılması vasıtasıyla hazırlanır böylece çinko fosfat içeren sement fosforik asitle reaksiyon vasıtasıyla *in situ* oluşur.
- 25 Dolayısıyla antimikrobiyal etkinlikle diş minesinin erozyonunu tedavi etmek veya engellemek, plağı azaltmak veya gingiviti tedavi etmek veya kontrol etmek için gelişmiş kalay iyonu içeren ürünler sağlamaya yönelik bir ihtiyaç vardır. Ayrıca suda stabil olan ve üretimi kolay olan yeni antimikrobiyal bileşimlere yönelik bir istek vardır.

30 KISA ÖZET

Burada çinko fosfat, kalay florür ve bir organik asit tampon sistemi içeren yüksek sulu oral bakım bileşimleri açıklanmaktadır. Bu bileşime yönelik yöntemler ve kullanımlarda baştan sona kadar ayrıca açıklanmaktadır. Burada açıklanan bileşimler önceki teknikle

35 karşılaştırıldığında demineralizasyona karşı gelişmiş koruma ve arttırılmış anti bakteriyel

aktivite sağlar. Bazı yapılanmalarda çinko fosfat bir önceden oluşturulmuş tuz olarak diş temizleme maddesine eklenir. Bazı yapılanmalarda organik asit tampon sistemi bir sitrik asit/sitrat tampon sistemidir. Bazı yapılanmalarda oral bakım bileşimi bir diş macunu veya oral jel bileşimidir.

5

Mevcut patent hakkı bildiriminin diğer uygulama alanları bundan sonra sağlanan detaylı açıklamadan açık hale gelecektir. Mevcut buluşun yapılanmaları açıklanırken detaylı açıklama ve spesifik ürünlerin sadece gösterimi amaçladığı ve patent hakkı bildiriminin kapsamını kısıtlamayı amaçlamadığı anlaşılmalıdır.

10

DETAYLI AÇIKLAMA

Tercih edilen yapılanmanın (yapılanmaların) aşağıdaki açıklaması doğası gereği sadece örnektir ve hiçbir şekilde patent hakkı bildirimini, bunun uygulamasını veya kullanımlarını kısıtlamayı amaçlamamaktadır.

15

Baştan sona kullanıldığı şekilde aralıklar aralık içindeki her bir değeri tanımlamak için stenografi olarak kullanılmıştır. Aralık içindeki herhangi bir değer aralığın sonu olarak seçilebilir. Ek olarak burada belirtilen bütün referanslar bütünlükleri dahilinde referans olarak dahil edilmiştir. Mevcut açıklamadaki ve belirtilen bir referanstaki bir tanımda bir ikilem olması durumunda mevcut açıklama kontrol edilmelidir.

20

Aksi belirtilmediği müddetçe burada ve tarifnamede herhangi bir yerde ifade edilen bütün yüzdelerin bütün bileşimin ağırlıkça yüzdelerini ifade ettiği anlaşılmalıdır. Verilen miktarlar malzemenin aktif ağırlığına dayanır.

25

Şaşırtıcı şekilde belirli konsantrasyonlar ve miktarlarda seçilen çinko fosfat, kalay florür ve bir organik asit tamponu sistemi içeren bir yüksek sulu oral bakım bileşiminin önceki tekniğe göre formülasyonlarla karşılaştırıldığı zaman beklenmedik bir şekilde bir kalay iyonu içeren formülasyonun erozyon önleyici ve antimikrobiyal özelliklerini arttırmakta daha etkili olduğu bulunmuştur.

30

Burada kullanıldığı şekilde "yüksek su" terimi bir diş macunu veya oral jel gibi bir diş bakım bileşimi anlamına gelmekte olup, bileşimin ağırlıkça %10 ila %99'u oranında su içerir. Örneğin bileşim bileşimin ağırlıkça en az %10, %15, %20, %25, %30, %35 veya

35

%40 oranında su, örneğin maksimum %60, %70, %80, %90, %95 veya %99'u oranında su içerebilir. Burada kullanıldığı şekilde su miktarları bileşime doğrudan eklenen su ve aynı zamanda sulu solüsyonlar olarak eklenen içerik malzemelerinin veya bileşenlerin parçası olarak eklenen su anlamına gelir. Bazı yapılanmalarda bileşim

5 bileşimin ağırlıkça %10-60'ı oranında su veya %10-50'si oranında su veya %10-40'ı oranında su veya %10-30'u oranında su veya %15-30'u arasında su veya %20-30'u arasında su veya yaklaşık %25'i oranında su içerir.

Burada kullanıldığı şekilde "önceden oluşturulmuş tuz" - çinko fosfata atıfta bulunarak

10 kullanıldığı zaman çinko fosfatın oral bakım bileşiminde in situ örn, fosforik asit ve başka bir çinko tuzunun reaksiyonu aracılığıyla oluşmadığı anlamına gelir.

Dolayısıyla bir yönde mevcut patent hakkı bildirimi bir yüksek sulu oral bakım bileşimi (Bileşim 1) sağlamakta olup, oral olarak kabul edilebilir bir taşıyıcı, çinko fosfat ve kalay

15 florür ve bir organik asit tampon sistemini içerir. Bu yönün başka yapılanmalarında mevcut patent hakkı bildirimi aşağıdakileri sağlar:

- 1.1 Çinko fosfatın önceden oluşturulmuş bir çinko fosfat tuzu (örn, çinko fosfat hidrat) olduğu, Bileşim 1.
- 20 1.2 Çinko fosfatın sulu solüsyondaki kalay iyonlarının terapötik olarak etkili bir miktarını sağlamak için kalay florürün ayrışmasına yeterli bir miktarda bulunduğu, Bileşim 1 veya 1.2.
- 25 1.3 Çinko fosfatın miktarının oral bakım bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %0,05 ila %10 örneğin ağırlıkça %0,1 ila %8 veya ağırlıkça %0,5 ila 5 veya ağırlıkça %0,5 ila %4 veya ağırlıkça %1 ila %4 veya ağırlıkça %1 ila %3 veya ağırlıkça %2 ila %3 veya yaklaşık %1 veya yaklaşık %2 veya yaklaşık %2,25 veya yaklaşık %2,5 olduğu, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 30 1.4 Kalay florür miktarının oral bakım bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %0,01 ila %5 örneğin ağırlıkça %0,05 ila %4 veya ağırlıkça %0,1 ila %3 veya ağırlıkça %0,2 ila %2 veya ağırlıkça %0,3 ila %1 veya ağırlıkça %0,4 ila %0,8 veya ağırlıkça %0,4 ila %0,6 veya yaklaşık %0,4 ila %0,5 veya yaklaşık %0,45 (örn, ağırlıkça %0,454) olduğu önceki bileşimlerin herhangi biri.

- 1.5 Su miktarının oral bakım bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %10 veya daha fazla örneğin bileşimin ağırlıkça %10-90'ı veya %10-80'i veya %10-70'i veya %10-60'ı veya %10-50'si veya %10-40'ı veya %10-30'u veya %15-30'u veya %20-30'u veya %20-50'si veya %30-35'i oranında veya yaklaşık %25'i veya yaklaşık %30'u olduğu önceki istemlerin herhangi biri.
- 1.6 Organik tampon sisteminin bir karboksilik asit ve bunun bir veya daha fazla konjugat baz tuzlarını örneğin bunun alkali metal tuzlarını (örn, sitrik asit ve sodyum sitrat) içerdiği önceki istemlerin herhangi biri.
- 1.7 Asidin sitrik asit, laktik asit, malik asit, maleik asit, fumarik asit, asetik asit, sükkinik asit ve tartarik asitten seçildiği Bileşim 1.6.
- 1.8 Bir veya daha fazla konjugat baz tuzunun bağımsız olarak sodyum ve potasyum tuzlarından veya bunların kombinasyonlarından seçildiği Bileşim 1.6 veya 1.7.
- 1.9 Asidin sitrik asit olduğu ve bir veya daha fazla konjugat baz tuzunun monosodyum sitrat (monobazik), disodyum sitrat (dibazik), trisodyum sitrat (tribazik) ve bunların kombinasyonlarını içerdiği Bileşim 1.6, 1.7 veya 1.8.
- 1.10 Bileşimin organik asidin ve herhangi bir konjugat baz tuzlarının birleştirilmiş miktarı olarak ölçüldüğünde bileşimin ağırlıkça %0,1 ila %5,0'i oranında bir miktarda örneğin bileşimin ağırlıkça %0,5 ila %4,0'ı veya %1,0 ila %3,0'ü veya %1,5 ila %3,0'ü veya %1,0 ila %2,4'ü veya %1,0 ila %2,0'si veya %1,0 ila %1,5'i veya yaklaşık %1,2'si oranında organik asit tampon sistemi içerdiği, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 1.11 Tampon sisteminin bileşenlerinin ağırlığına göre 1:1 ila 1:10, örn, 1:2 ila 1:8 veya 1:3 ila 1:6 veya 1:4 ila 1:6 veya 1:5 ila 1:6 veya yaklaşık 1:5'lik bir oranda bir organik asit ve bir konjugat baz tuzundan oluştuğu, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 1.12 Tampon sisteminin ağırlıkça 1:3 ila 1:6 veya 1:4 ila 1:6 veya yaklaşık 1:5'lik (örn, yaklaşık 1:5,7) bir oranında sitrik asit ve bir sodyum sitrat tuzu (örn, trisodyum sitrat, disodyum sitrat veya monosodyum sitrat) içerdiği, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 1.13 Oral bakım bileşiminin ayrıca bir aşındırıcıyı örneğin silika aşındırıcıları, kalsiyum aşındırıcıları ve burada açıklanan diğer aşındırıcıları içerdiği, önceki bileşimlerin herhangi biri.

- 1.14 Ayrıca örn, sorbitol, gliserol, ksilitol ve propilen glikol veya bunların kombinasyonlarından, örn, sorbitol ve gliserinin bir kombinasyonu, seçilen burada açıklandığı gibi bir veya daha fazla nemlendirici içeren önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 5 1.15 Ayrıca burada açıklandığı gibi bir veya daha fazla yüzey aktif madde örn, sodyum lauril sülfat, sodyum lauril sülfat veya kokamidopropil betain veya bunların kombinasyonlarını örneğin sodyum lauril sülfat ve kokamidopropil betainin bir kombinasyonunu (örn, ağırlıkça %2-5'lik bir kombine miktarda) içeren önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 10 1.16 Ayrıca bir veya daha fazla alkali fosfat tuzunun örneğin ortofosfatların, pirofosfatların, tripolifosfatların, tetrafosfatların veya daha yüksek polifosfatların etkili bir miktarını içeren önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 15 1.17 Alkali fosfat tuzlarının örneğin bileşimin ağırlıkça 0,5 ila %5'lik bir miktarında örn, ağırlıkça %1-4 veya yaklaşık %2-4 veya yaklaşık %1-2 veya yaklaşık %1,5 veya yaklaşık %2 veya yaklaşık %4'ü oranındaki bir miktarda tetrasodyum pirofosfat veya tetrapotasyum pirofosfat içerdiği, Bileşim 1.16.
- 20 1.18 Alkali fosfat tuzlarının örneğin bileşimin ağırlıkça %0,5 ila %6'sı oranındaki bir miktarda, örneğin ağırlıkça %1-4, ya da %2-3 veya yaklaşık %3 oranındaki bir miktarda sodyum tripolifosfat veya potasyum tripolifosfat içerdiği, Bileşim 1.16 veya 1.17.
- 25 1.19 Ayrıca bir beyazlatıcı madde içeren, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 1.20 Ayrıca çinko fosfata ek olarak bir veya daha fazla çinko iyonu kaynağı örneğin çinko sitrat, çinko oksit, çinko laktat, çinko pirofosfat, çinko sülfat veya çinko klorürden seçilen bir çinko tuzu içeren, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 30 1.21 Ayrıca kalay florüre ek olarak bir veya daha fazla kalay iyonu kaynağı örneğin sodyum florür, potasyum florür, sodyum monoflorofosfat, sodyum florosilikat, amonyum florosilikat, amin florür, amonyum florür ve bunların kombinasyonlarından seçilen bir florür iyonu kaynağı içeren, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 1.22 Oral bakım bileşiminin bir diş temizleme maddesi (örn, bir diş macunu veya oral jel), toz (örn, diş tozu), krem, bant veya sakız (örn, çiklet) olduğu, önceki bileşimlerin herhangi biri.

- 1.23 Bileşimin pH'ının 6 ila 9 örneğin 6,5 ila 8 veya 6,5 ila 7,5 veya yaklaşık 7,0 olduğu, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 1.24 Bileşimin bir tek fazlı bileşim olduğu (örn, bir iki fazlı bileşim olmadığı), önceki istemlerin herhangi biri.
- 5 1.25 Bileşimin çinko sitratın, çinko oksidin veya çinko laktatın birini veya daha fazlasını içermediği, önceki istemlerin herhangi biri.
- 1.26 Çinko fosfatın tek çinko iyonu kaynağı olduğu, önceki istemlerin herhangi biri.
- 1.27 Bileşimin dörtten fazla fosfat grubundan esasen muaf veya muaf olduğu, önceki istemlerin herhangi biri.
- 10 1.28 Bileşimin üçten fazla fosfat grubundan esasen muaf veya muaf olduğu, önceki istemlerin herhangi biri.
- 1.29 Bileşimin hegzametafosfat tuzlarından (örn, sodyum hegzametafosfat) esasen muaf veya muaf olduğu, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 15 1.30 Bileşimin metil vinil eter-maleik anhidrit kopolimerden muaf olduğu, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 1.31 Bileşimin anyonik polimerden muaf olduğu, önceki bileşimlerin herhangi biri.
- 20 1.32 Oral kaviteye örneğin çalkalama vasıtasıyla, opsiyonel olarak fırçalama ile uygulanması üzerine (i) çürüklerinin oluşumunu azaltmakta veya engellemekte, (ii) örneğin kantitatif ışık indüklü floresan (QLF) veya elektriksel diş çürüğü ölçümü (ECM) vasıtasıyla tespit edildiği şekilde minenin belirsiz lezyonlarını azaltmakta, onarmakta veya engellemekte, (iii) demineralizasyonu azaltmakta veya engellemekte ve dişlerin yeniden mineralizasyonuna yardımcı olmakta, (iv) dişlerin aşırı hassasiyetini azaltmakta, (v) gingiviti engellemekte veya azaltmakta, (vi) ağızdaki yaraların ve kesiklerin iyileşmesine yardımcı olmakta, (vii) asit üreten bakterilerin seviyelerini düşürmekte, (viii) bağıl arginolitik bakterilerin miktarını arttırmakta, (ix) oral kavitedeki mikrobiyal biyofilm oluşumunu engellemekte, (x) şeker yüklemesini takiben en az pH 5,5'lik plak pH'ını yükseltmekte ve/veya korumakta, (xi) plak birikimini düşürmekte, (xii) ağız kuruluşunu tedavi etmekte, rahatlatmakta veya azaltmakta, (xiii) dişleri ve oral kaviteyi temizlemekte, (xiv) erozyonu engellemekte, (xv) lekeleri engellemekte ve/veya dişleri beyazlatmakta, (xvi) dişleri karyojenik bakterilere karşı bağışık hale getirmekte ve/veya (xvii)
- 35

örneğin oral dokular aracılığıyla sistemik enfeksiyon potansiyelinin düşürülmesi vasıtasıyla kardiyovasküler sağlık dahil sistemik sağlığa yardımcı olmakta etkili olan, önceki bileşimlerin herhangi biri.

- 5 1.33 Bileşimin ayrıca karboksimetil selüloz (serbest form veya bir tuz örn, sodyum tuzu), bir sakız (örn, ksantan sakızı, karajenan sakızı veya arap sakızı), polietilen glikol (örn, polietilen glikol 200, 400, 600 veya 800 veya bunların bir karışımı) ve bunların bir karışımından örneğin sodyum karboksi metil selüloz, ksantan sakızı ve polietilen glikol 600'ün bir karışımından seçilen bir polimer içerdiği, önceki istemlerin herhangi biri.
- 10 1.34 Ayrıca bir silika kıvam arttırıcı ve/veya bir silika aşındırıcı içerdiği, önceki istemlerin herhangi biri.

1.35 Aşağıdaki içerik malzemelerini içeren, önceki bileşimlerin herhangi biri:

Çinko fosfat (örn, çinko fosfat hidrat)	%0,05-2,5 örn, yaklaşık %1
Kalay florür	%0,3-1 örn, yaklaşık %0,45
Alkali metal pirofosfat (örn, tetrasodyum veya tetrapotasyum pirofosfat)	%1-5 örn, yaklaşık %2 veya %4
Sodyum sitrat örn, trisodyum sitrat dihidrat	%0,8-2,5 örn, yaklaşık %1
Sitrik asit	%0,15-0,5 örn, yaklaşık %0,2
Anyonik Yüzey Aktif Maddeler (örn, sodyum lauril sülfat)	%1-3 örn, yaklaşık %1,5
Zwitteryonik Yüzey Aktif Madde (örn, CAPB)	%1-3 örn, yaklaşık %1,25
Sorbitol (örn, ağırlıkça %70 solüsyon)	%20-50 örn, yaklaşık %40
Gliserin	%1-8 örn, yaklaşık %4
Sakız polimer (örn, ksantan sakızı)	%0,05-2 örn, yaklaşık %0,3
Polietilen glikol (örn, PEG 600)	%1-5 örn, yaklaşık %2
Karboksimetil selüloz (örn, Sodyum CMC)	%0,5-3 örn, yaklaşık %2
Su (örn, eklenmiş su)	%10-30 örn, %15-20, örn, yaklaşık %20
Toplam Su	%20-50 örn, yaklaşık %30

- 15 Diş minesini erozyonuna karşı korumak ve/veya burada açıklanan diğer faydaların herhangi birini sağlamak için etkili olan herhangi bir çinko fosfat miktarı kullanılabilir. Uygun çinko fosfat miktarlarına göre örnekler oral bakım bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %0,05 ve %5 örneğin ağırlıkça %0,1 ila %4 veya ağırlıkça %0,5 ila %3 veya

ağırlıkça %0,5 ila %2 veya %0,8 ila %1,5 veya ağırlıkça %0,9 ila %1,1 arasında veya ağırlıkça yaklaşık %1 değişebilir.

- Çinko fosfat suda çözünemez (örn, az çözünebilir) olarak değerlendirilse de
 5 formülasyona örn, asidik veya bazik pH'ta yerleştirildiği zaman çinko fosfat kullanım
 üzerine çinko iyonlarının etkili bir konsantrasyonunu diş minesine sağlamak için yeterli
 miktarda çözünebilir bu sayede erozyona karşı korur, bakteriyel kolonizasyonu ve
 biyofilm gelişmesini azaltır ve dişlere gelişmiş parlaklık sağlar. Ayrıca bir formülasyonda
 ikinci bir fosfat kaynağı ile çinko fosfatın fosfat birikmesini arttırdığı keşfedilmiştir.
 10 Açıklaması buraya kendi bütünlüğü içinde referans olarak dahil edilen WO2014/088573
 sayılı patent belgesinde açıklandığı gibi bu çinko fosfatın zayıf çözünürlüğü ve dental
 sementte yaygın kullanımıyla kanıtlandığı gibi ağız boşluğundaki koşullarda büyük
 ölçüde inert olduğuna dair teknikte kabul edilen görüş göz önüne alındığında bu
 tamamen beklenmediktir. Aynı zamanda çinko fosfat içeren formülasyonlar daha fazla
 15 çözülebilen çinko tuzları kullanan çinko-bazlı oral bakım ürünleriyle ilişkili kötü tat ve
 ağız hissi, zayıf florür iletimi ve az köpüklenme ve temizleme ortaya koymamaktadır.

- Bir miktar, tercihen etkili bir miktar kalay florür mevcut patent hakkı bildiriminin
 bileşimlerinde çinko fosfatla kombinasyon halinde kullanılır. Örneğin kalay florür çürük
 20 önleyici koruma ve/veya gingivit önleyici koruma ve/veya diş minesinin korunması için
 erozyon önleyici faydalar gibi anti-mikrobiyal faydalar sağlamak için etkili olan bir
 miktarda kullanılabilir. Kalay florürün uygun miktarlarına ilişkin örnekler oral bakım
 bileşiminin ağırlığına göre ağırlıkça %0,01 ila %5 örneğin ağırlıkça %0,05 ila %4 veya
 ağırlıkça %0,1 ila %3 veya ağırlıkça %0,2 ila %2 veya ağırlıkça %0,3 ila %1 veya
 25 ağırlıkça %0,4 ila %0,8 veya ağırlıkça %0,4 ila %0,6 veya yaklaşık %0,4 ila %0,5
 arasında değişir veya ağırlıkça yaklaşık %0,45'dir (örn, %0,454). Formülasyonlar kalay
 florür vasıtasıyla sağlanan, toplam bileşimde 3.000 ppm ila 15.000 ppm (kütle
 fraksiyonu) kalay iyonu arasında değişen kalay seviyelerini içerir. Yapılanmalarda
 çözülebilir kalay içeriği bileşimin toplam ağırlığına dayanarak ağırlıkça %0,1 ila ağırlıkça
 30 %0,5 örneğin ağırlıkça %0,15 ila ağırlıkça %0,32 arasında değişebilir.

Çinko ve kalay iyonlarının kombinasyonu şu faydaların birini veya daha fazlasını sağlar:
 tek başına çinkoyla karşılaştırıldığında gelişmiş antimikrobiyal faydalar; gelişmiş plak
 ve/veya gingivit kontrolü; diş minesinin erozyonuna karşı gelişmiş koruma.

Önemli miktarlarda su içeren bileşimlerde çinko fosfat kalay florür için bir stabilize edici ajan olarak hareket eder böylece kalay florür su içinde solüsyon halinde kalır. Yukarıda açıklandığı gibi genel olarak kalay florürün oral bakım bileşimlerinde kullanılan tipik pH aralıklarında kalay iyonlarının oksidatif ve hidrolitik kaybından dolayı suda stabil olmadığı düşünülmektedir. Sonuç olarak kalay florür genel olarak su içermeyen veya çok az su içeren veya bir şelatlama maddesi olan bileşimlerde kullanılır. Kalay iyonunun oksidize veya hidrolize olma eğiliminin engellendiği stabil solüsyonlar sağlamak için uğraştırıcı prosedürler kullanılmaktadır. Başvuru sahipleri şaşırtıcı bir şekilde çinko fosfat ve kalay florürün birlikte bir tek fazlı formülasyon şeklinde kombine edilebildiğini ve uygun bir organik asit tampon sisteminin mevcudiyeti vasıtasıyla stabilize edilebildiğini bulmuştur. Organik asit tampon sistemi çinko fosfatın çözülmesine yardımcı olur ve çözülebilir kalay iyonlarının stabilize olmasına yardımcı olur.

Bileşimler opsiyonel olarak oral bakım bileşimlerinde kullanım için uygun ilave bileşenler içerir. Bu tür bileşenlere ilişkin örnekler çinko fosfata ek olarak bir florür kaynağı ve/veya bir fosfat kaynağı gibi aktif maddeleri içerir. Bileşimler örn, aşındırıcıları örn, silika aşındırıcıları, yüzey aktif maddeleri, köpük yapıcı maddeleri, vitaminleri, polimerleri, enzimler, nemlendiricileri, kıvam arttırıcıları, ilave antimikrobiyal maddeleri, koruyucuları, aroma vericileri, renklendiricileri ve/veya bunların kombinasyonlarını içeren uygun bir diş temizleme maddesi bazında formüle edilebilir. Uygun diş temizleme maddesi bazlarına ilişkin örnekler teknikte bilinmektedir. Alternatif olarak bileşimler bir jel (örn, bir tepside kullanım için), sakız, pastil veya nane şekeri olarak formüle edilebilir. Mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimlerinde kullanılabilen uygun ilave bileşenlere ilişkin örnekler aşağıda daha detaylı şekilde tartışılmaktadır.

25

Aktif Maddeler: Patent hakkı bildiriminin bileşimleri korumakta ve diş minesinin ve diş yapısının direncini ve bütünlüğünü arttırmakta ve/veya bakterilerin ve ilişkili diş çürüğünün ve/veya diş eti hastalığının azaltılmasında veya diğer istenen faydaları sağlamakta etkili olan çeşitli başka maddeler içerebilir. Burada kullanılan aktif bileşenlerin etkili konsantrasyonu kullanılan özel maddeye ve iletim sistemine bağlı olacaktır. Konsantrasyon ayrıca seçilen tam tuza veya polimere bağlı olacaktır. Örneğin aktif madde tuz formunda sağlandığında karşı iyon tuzun ağırlığını etkileyecektir böylece eğer karşı iyon daha ağırsa nihai üründe aynı aktif iyon konsantrasyonunu sağlamak için ağırlıkça daha fazla tuz gerekecektir.

35

Buluşun bileşimleri ağırlıkça %0,1 ila 1 örneğin ağırlıkça yaklaşık %0,3 bir anti bakteriyel madde içerebilir. Uygun herhangi bir antimikrobiyal aktif kullanılabilir.

Florür İyon Kaynağı: Oral bakım bileşimleri bir veya daha fazla florür iyonu kaynağı, örneğin çözülebilir florür tuzlarını içerebilir. Çok geniş çeşitlilikte florür iyonu veren malzemeler mevcut bileşimlerde çözülebilir florür kaynakları olarak kullanılabilir. Uygun florür iyonu veren malzemelere ilişkin örnekler Briner ve diğerleri adına U.S. 3.535.421 sayılı patent belgesinde, Parran, Jr. ve diğerleri adına U.S. 4.885.155 sayılı patent belgesinde, Widder ve diğerleri adına U.S. No. 3.678.154 sayılı patent belgelerinde bulunmakta olup, her birinin açıklaması buraya kendi bütünlüğü içinde dahil edilmiştir. Örnek florür iyonu kaynakları sodyum florür, potasyum florür, sodyum monoflorofosfat, sodyum florosilikat, amonyum florosilikat, amin florür, amonyum florür ve bunların kombinasyonlarını içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Belirli yapılanmalarda florür iyon kaynağı sodyum florür, sodyum monoflorofosfat aynı zamanda bunların karışımlarını içerir. Belirli yapılanmalarda patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimleri ayrıca kalay florür ve 25 ppm'den 25.000 ppm'e kadar, genel olarak en az 500 ppm örn, 500 ila 2000 ppm örn, 1000 ila 1600 ppm örn, yaklaşık 1450 ppm florür iyonu (kütle fraksiyonu) sağlamaya yetecek miktarda herhangi bir ilave florür kaynağı veya florin sağlayıcı maddeleri içerebilir. Uygun florür seviyesi özel uygulamaya bağlı olacaktır. Pediatrik diş macunları biraz daha azına sahipken genel tüketiciye yönelik bir diş macunu tipik olarak 1000'den yaklaşık 1500 ppm'e kadardır. Profesyonel uygulamaya yönelik bir diş temizleme maddesi veya kaplama 5.000 veya hatta yaklaşık 25.000 ppm'e kadar florür içerebilir. İlave florür iyonu kaynakları patent hakkı bildiriminin bileşimlerine bir yapılanmada bileşimin ağırlıkça %0,01 ila ağırlıkça %10'a başka bir yapılanmada ağırlıkça %0,03 ila ağırlıkça %5 ve başka bir yapılanmada ağırlıkça %0,1 ila %1'lik bir seviyede eklenebilir. Yukarıda açıklandığı gibi uygun seviyede florür iyonu sağlamak için florür tuzlarının ağırlığı tuzun karşı iyonunun ağırlığına dayanarak değişiklik gösterecektir.

Aşındırıcılar: Patent hakkı bildiriminin bileşimleri aşındırıcıları içerebilir. Uygun aşındırıcılara ilişkin örnekler standart temizlik silikalari, yüksek temizlik silikalari gibi silika aşındırıcıları veya herhangi başka uygun aşındırıcı silikayı içerir. Silika aşındırıcılara ek olarak veya bunların yerine kullanılabilen aşındırıcılara ilişkin örnekler örneğin bir kalsiyum fosfat aşındırıcıyı örn, trikalsiyum fosfatı ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroksiapatiti ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) veya dikalsiyum fosfat dihidratı ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), ayrıca bazen

burada DiKal olarak anılmaktadır) veya kalsiyum pirofosfatı; kalsiyum karbonat aşındırıcıyı veya sodyum metafosfat, potasyum metafosfat, alüminyum silikat, kalsine alümina, bentonit veya diğer silikalı malzemeleri veya bunların kombinasyonlarını içerir.

- 5 Burada kullanışlı olan silika aşındırıcı parlatma malzemeleri ve aynı zamanda diğer aşındırıcılar genel olarak 0,1 ve 30 mikron örneğin 5 ve 15 mikron arasında değişen bir ortalama parçacık büyüklüğüne sahiptir. Silika aşındırıcılar silika veya silika jellerden örn, Pader ve diğerleri adına U.S. 3.538.230 sayılı patent belgesinde, Digulio ve diğerlerine ait 3.862.307 sayılı patent belgesinde açıklanan kserojellerden
- 10 çöktilebilmekte olup, belgelerin açıklamaları kendi bütünlükleri içinde buraya referans olarak dahil edilmektedir. Belirli silika kserojeller W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division tarafından Syloid® markası altında pazarlanmaktadır. Çöktülen silika malzemeler Zeodent 115 ve 119 ismini taşıyan silika dahil Zeodent® markası altında J. M. Huber Corp. tarafından pazarlananları içerir. Bu silika aşındırıcılar Wason ve
- 15 diğerleri adına kayıtlı U.S. No. 4.340.583 sayılı patent belgesinde açıklanmakta olup, her birinin açıklaması buraya kendi bütünlüğü içinde dahil edilmiştir. Belirli yapılanmalarda patent hakkı bildirimine uygun oral bakım bileşimlerinin uygulanmasında faydalı aşındırıcı malzemeler 100 cc/100 g silikadan az örneğin 45 cc/100 g ile 70 cc/100 g silikalık bir yağ emme değerine sahip olan silika jelleri ve
- 20 çöktürülmüş amorf silikayı içerir. Yağ emilim değerleri ASTA Rub-Out Method D281 kullanılarak ölçülür. Belirli yapılanmalarda silikalar 3 mikron ile 12 mikronluk ve 5 ile 10 mikronluk bir ortalama parçacık büyüklüğüne sahip olan koloidal parçacıklardır. Patent hakkı bildiriminin uygulamasında faydalı düşük yağ emilimli silika aşındırıcılara ilişkin örnekler Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203
- 25 tarafından Sylodent XWA® marka ismiyle pazarlanmaktadır. Sylodent 650 XWA®, ağırlıkça %29'luk bir su içeriğine sahip olan, çap olarak ortalama 7 ile 10 mikron arasında olan ve 70 cc/100 g silikadan az bir yağ emilimi olan bir koloidal silika parçacıklarından oluşan bir silika hidrojel mevcut patent hakkı bildiriminin uygulamasında faydalı bir düşük yağ emilimli silika aşındırıcıya ilişkin bir örnektir.

30

Uygun herhangi bir miktarda silika aşındırıcı kullanılabilir. Uygun miktarlara ilişkin örnekler bileşimin toplam ağırlığına dayanarak ağırlıkça %10 veya daha fazla örn, ağırlıkça %15 ile ağırlıkça %30 veya ağırlıkça %15 ile ağırlıkça %25 kuru ağırlıkta silika parçacıkları içerir.

35

Köpük yapıcı maddeler: Patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimleri oral kavite fırçalandığı zaman üretilen köpüğün miktarını arttırmak için bir madde içerebilir. Köpük miktarını arttıran maddelere ilişkin açıklayıcı örnekler polioksietilen ve alginat polimerleri içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan belirli polimerleri içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Polioksietilen mevcut patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimleri tarafından üretilen köpük miktarını ve köpüğün kalınlığını arttırabilir. Polioksietilen ayrıca yaygın olarak polietilen glikol ("PEG") veya polietilen oksit olarak bilinmektedir. Mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimleri için uygun polioksietilenler 200.000 ila 7.000.000'lik bir moleküler ağırlığa sahip olabilir. Bir yapılanmada moleküler ağırlık 600.000 ila 2.000.000 ve başka bir yapılanmada 800.000 ila 1.000.000 olabilir. Polyox® Union Carbide tarafından üretilen yüksek moleküler ağırlıklı polioksietilenin ticari ismidir. Köpük yapıcı madde (örn, polioksietilen) mevcut patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimlerinin ağırlıkça %0,1 ila %50'lik, bir yapılanmada %0,5 ila %20 ve diğer bir yapılanmada %1 ila %10 veya %2 ila %5'i arasındaki bir miktarda bulunabilir.

15

Yüzey Aktif Maddeler: Mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimlerinde faydalı bileşimler anyonik yüzey aktif maddeleri, örneğin:

- i. yüksek yağ asidi monoglisericit monosülfatların suda çözülebilen tuzlarını, örneğin sodyum N-metil N-kokoil taurat, sodyum kokonomonoglisericit sülfat gibi hidrojenli hindistan cevizi yağının yağ asitlerinin monosülfatlı monoglisericitin sodyum tuzu,
- ii. yüksek alkil sülfatlar örneğin sodyum lauril sülfat,
- iii. örneğin $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ formülünün yüksek alkil-eter sülfatları, örneğin sodyum lauret-2 sülfat ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$), burada m 6-16'dır, örn, 10, n 1-6'dır, örn, 2, 3 veya 4'tür ve X Na veya K'dır,
- iv. yüksek alkil aril sülfonatlar örneğin sodyum dodesil benzen sülfonat (sodyum laruril benzen sülfonat),
- v. yüksek alkil sülfoasetatlar örneğin sodyum lauril sülfoasetat (dodesil sodyum sülfoasetat), 1,2 dihidroksi propan sülfonatın yüksek yağ asidi esterleri, sülfokolaurat (N-2-etil laurat potasyum sülfoasetamid) ve sodyum lauril sarkosinatı içerir.

"Yüksek alkil" ile örneğin C_{6-30} alkil ifade edilmektedir. Belirli yapılanmalarda burada kullanışlı anyonik yüzey aktif maddeler alkil radikalinde 10 ila 18 karbon atomuna sahip

35

- olan alkil sülfatların suda çözülebilen tuzlarını ve 10 ila 18 karbon atomuna sahip olan yağ asitlerinin sülfonlu monogliseritlerinin suda çözünebilen tuzlarını içerir. Sodyum lauril sülfat, sodyum lauril sarkosinat ve sodyum hindistan cevizi monogliserit sülfonatlar bu tip anyonik yüzey aktif maddelerin örnekleridir. Özel yapılanmalarda
- 5 anyonik yüzey aktif madde sodyum lauril sülfat ve sodyum eter lauril sülfattan seçilir. Özel bir yapılanmada patent hakkı bildiriminin bileşimleri sodyum lauril sülfat içerir. Anyonik yüzey aktif madde etkili olan bir miktarda, örneğin formülasyonun $>0,01\%$ 'inde mevcut olabilir ancak oral dokuyu irrite eden bir konsantrasyonda, örneğin 10% mevcut değildir ve optimal konsantrasyonlar özel formülasyona ve özel
- 10 yüzey aktif maddeye dayanır. Bir yapılanmada bir diş macununda anyonik yüzey aktif madde ağırlıkça $0,3\%$ ila $4,5\%$ arasında, örneğin yaklaşık $1,5\%$ oranında mevcuttur. Patent hakkı bildiriminin bileşimleri opsiyonel olarak yüzey aktif maddelerin örn, anyonik yüzey aktif maddeleri ve anyonik, katyonik, zwitteriyonik veya iyonik olmayabilen diğer yüzey aktif maddeleri içeren karışımlarını içerebilir. Genel olarak
- 15 uygun yüzey aktif maddeler geniş bir pH aralığı boyunca yeteri kadar stabil olanlardır. Yüzey aktif maddeler örn, Agricola ve diğerleri adına U.S. 3.959.458; Haefele adına U.S. 3.937.807 ve Gieske ve diğerleri adına U.S. 4.051.234 sayılı patent belgesinde açıklanmaktadır.
- 20 Yüzey aktif maddeler veya anyonik yüzey aktif maddelere ek olarak dahil edilen uyumlu yüzey aktif maddelerin karışımları mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimlerinde toplam bileşimin ağırlıkça $0,1\%$ ila $5,0\%$, başka bir yapılanmada $0,3\%$ ila $3,0\%$ ve başka bir uygulamada toplam bileşimin ağırlıkça $0,5\%$ ila $2,0\%$ oranında bulunabilir. Bu aralıklar anyonik yüzey aktif madde miktarlarını içermez.
- 25 Bazı yapılanmalarda mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimleri bir zwitteriyonik yüzey aktif madde örneğin betain yüzey aktif maddesini; örneğin kokamidopropilbetaini örn ağırlıkça $0,1\%$ ila $4,5\%$ arasında bir miktarda içerir, örn, ağırlıkça $0,5\%$ ila 2% kokamidopropilbetain.
- 30 Tartar kontrol maddeleri: Mevcut patent hakkı bildiriminin çeşitli yapılanmalarında bileşimler bir diş taşı önleyici (tartar kontrolü) bir madde içerir. Buluşa yönelik uygun diş taşı önleyici madde kısıtlama olmaksızın fosfatları ve polifosfatları (örn pirofosfatlar ve tripolifosfatlar), poliaminopropansülfonik asit (AMPS), hegzametafosfat tuzlarını,
- 35 çinko sitrat trihidratı, polipeptitleri, poliolefin sülfonatları, poliolefin fosfatları ve

difosfonatları içerir. Dolayısıyla patent hakkı bildiriminin bileşimleri çinko fosfata ek olarak fosfat tuzlarını içerebilir. Özel yapılanmalarda bu tuzlar alkali fosfat tuzlarını örn, alkali metal hidroksitlerin veya alkalın toprak hidroksitlerin tuzlarını örneğin sodyum, potasyum veya kalsiyum tuzlarını içerir. Burada kullanıldığı şekilde "fosfat" oral olarak

5 kabul edilebilen mono- ve polifosfatları örneğin P_{1-6} fosfatları örneğin monomerik fosfatları örneğin monobazik, dibazik veya tribazik fosfatı ve pirofosfatlar gibi dimerik fosfatları ve tripolifosfatlar, tetrafosfatlar, hegzafosfatlar ve hegzametafosfatlar (örn, sodyum hegzametafosfat) gibi multimerik fosfatları kapsamaktadır. Özel örneklerde seçilen fosfat alkali dibazik fosfat ve alkali pirofosfat tuzlarından seçilir örn, sodyum

10 fosfat dibazik, potasyum fosfat dibazik, dikalsiyum fosfat dihidrat, kalsiyum pirofosfat, tetrasodyum pirofosfat, tetrapotasyum pirofosfat, sodyum tripolifosfat ve bunların ikisinin veya daha fazlasının herhangi birinin karışımlarından seçilir. Belirli bir uygulamada örneğin bileşim ağırlıkça %0,5 ila 5 örn, %1-3 veya %1-4 veya %2-4 veya %1-2'lik bir miktarda veya yaklaşık bileşimin ağırlıkça %2'si veya yaklaşık %4'ü

15 tetrasodyum pirofosfat içerebilir. Başka bir yapılanmada bileşimler bir tetrasodyum pirofosfat (TSPP) ve sodyum tripolifosfat (STPP) karışımını örn, bileşimin ağırlığına dayanarak ağırlıkça %0,5 ila 5 TSPP, örn, ağırlıkça %1 ve %2 veya ağırlıkça %1 ila %4 ve ağırlıkça %0,5 ila ağırlıkça %6 STTP örn, %1 ila %4 veya %2 ila %3 içerebilir. Bu fosfatlar dış minesinde aşınmayı azaltmakta ve dışleri temizlemekte ve/veya dışlerin

20 üzerinde tartar birikimini azaltmakta etkili bir miktarda örneğin bileşimin ağırlığınca ağırlıkça %0,2 ila %20 örn, ağırlıkça %1 ila 15 arasında bir miktarda sağlanabilir.

Aroma Verici Maddeler: Patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimleri ayrıca bir aroma verici madde içerebilir. Mevcut patent hakkı bildiriminin uygulamasında kullanılan

25 aroma verici maddeler eteri yağları ve çeşitli aroma verici aldehytleri, esterleri, alkolleri ve benzer malzemeleri aynı zamanda sodyum sakkarin gibi tatlandırıcıları içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Eteri yağların örnekleri bahçe nanesinin, nanenin, kekik üzümünün, safranın, karanfilin, adaçayının, okaliptüsün, güveyi otunun, tarçının, limonun, misket limonunun, greyfurtun ve portakalın yağlarını içerir. Ayrıca mental,

30 karvon ve anetol olarak bu kimyasallar faydalıdır. Belirli yapılanmalar nane ve bahçe nanesi yağlarını kullanır. Aroma verici madde oral bileşime ağırlıkça %0,1 ila %5'lik örn, ağırlıkça %0,5 ila %1,5'lik bir konsantrasyonda dahil edilebilir.

Polimerler: Patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimleri ayrıca formülasyonun

35 viskozitesini ayarlamak ve diğer bileşenlerin çözünürlüğünü arttırmak için ilave

polimerler içerebilir. Bu ilave polimerler polietilen glikolleri, polisakkaritleri (örn, selüloz türevlerini örneğin karboksimetil selüloz, hidroksimetil selüloz, etil selüloz, mikrokristalin selüloz veya polisakkarit sakızları örneğin ksantan sakızı veya karajenan sakızı) içerir. Asidik polimerler örneğin poliakrilat jeller kendi serbest asitlerinin veya kısmen veya tam olarak nötralize suda çözünebilen alkali metal (örneğin potasyum ve sodyum) veya amonyum tuzlarının formunda sağlanabilir. Bir yapılanmada oral bakım bileşimi PVP içerebilir. PVP genel olarak bir monomerik birim olarak vinilpirrolidon (ayrıca N-vinilpirrolidon, N-vinil-2-pirrolidon ve N-vinil-2-pirrolidinon olarak anılmaktadır) içeren bir polimer anlamına gelir. Monomerik birim bir polar imid gruptan, dört polar olmayan metilen grubundan ve bir polar olmayan metan grubundan oluşur.

Bazı yapılanmalarda patent hakkı bildiriminin bileşimleri bir veya daha fazla polietilen glikol örneğin 200 ila 800 arasında değişen bir moleküler ağırlıkta polietilen glikol içerir. Örneğin bileşimler polietilen glikol 200, polietilen glikol 300, polietilen glikol 400, polietilen glikol 600, polietilen glikol 800'den birini veya daha fazlasını içerebilir.

Sulu ortamda polimerik yapılar veya jeller oluşturan silika kıvam arttırıcılar bulunabilir. Bu silika kıvam arttırıcıların fiziksel olarak ve fonksiyonel olarak bileşimlerde ayrıca bulunan iri parçacıklı silika aşındırıcılardan ayrıdır çünkü silika kıvam arttırıcılar çok ince bölünür ve çok az aşındırıcı etki sağlar veya hiç sağlamaz. Diğer kıvam arttırıcı maddeler karboksivinil polimerler, karajenan, ksantan, hidroksietil selüloz ve selüloz eterlerin suda çözünebilen tuzları, örneğin sodyum karboksimetil selüloz ve sodyum karboksimetil hidroksietil selülozudur. Ayrıca karaya, arap sakızı ve ağaç sakızı gibi doğal sakızlar dahil edilebilmektedir. Koloidal magnezyum alüminyum silikat ve ayrıca bileşimin dokusunu geliştirmek için kıvam arttırıcı bileşimin bileşeni olarak kullanılabilir. Belirli yapılanmalarda toplam bileşimin ağırlıkça yaklaşık %0,5 ila yaklaşık %5,0 arasında bir miktarında kıvam arttırıcı madde kullanılır.

Bazı yapılanmalarda patent hakkı bildiriminin bileşimleri örneğin %0,05 ila %5'lik bir miktarda anyonik polimer içerebilir. Diş temizlik maddesinde kullanım için genel olarak bilinen bu tür maddelere ilişkin örnekler açıklamaları kendi bütünlüğü içinde buraya referans olarak dahil edilen 5.188.821 ve 5.192.531 sayılı patent belgelerinde açıklanmaktadır ve maleik anhidritin veya asidin 300.000 ila 800.000 gibi 30.000 ila 1.000.000'lik bir moleküler ağırlığa (M.W.) sahip olan başka bir polimerize olabilen etilenik doymamış monomerin tercihen metil vinil eter/maleik asidin 1:4 ila 4:1

kopolimerleri gibi sentetik anyonik polimerik polikarboksilatları içerir. Bu kopolimerler örneğin Gantrez örn, AN 139 (M.W. 500.000), AN 119 (M.W. 250.000) olarak ve tercihen ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805 şirketinden bulunabilen tercihen S-97 Farmasötik Sınıfı (M.W. 700.000) olabilir. Bu attırıcı maddeler bulunduğu zaman ağırlıkça %0,05 ila %3 arasında değişen miktarlarda bulunur. Diğer faal polimerler 1:1 maleik anhidrit ile etil akrilat, hidroksietil metakrilat, N-vinil-2-pirrolidon veya etilenin kopolimerleri gibi olanları, ikincisi örneğin Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10.000 ve EMA Sınıf 61 olarak ve 1:1 akrilik asit ile metil veya hidroksietil metakrilat, metil veya etil akrilat, izobütil vinil eter veya N-vinil-2-pirrolidon kopolimerleri mevcuttur. Genel olarak uygun olanlar, bir aktive edilmiş karbon ile karbon olefinik çift bağ ve en az bir karboksil grubu içeren polimerize olefinik olarak veya etilenik olarak doymamış karboksilik asitler, yani gerek bir karboksil grubuna göre alfa-beta pozisyonunda veya bir terminal metilen gruplamasının parçası olarak monomer molekülündeki mevcudiyetinde dolayı halihazırda polimerizasyonda işlev göre bir olefinik çift bağ içeren bir asittir. Bu asitlerin örnekleri akrilik, metakrilik, etakrilik, alfa-kloroakrilik, krotonik, beta-akriloksi propionik, sorbik, alfa-klorosorbik, sinnamik, beta-sitirilakrilik, mukonik, itakonik, sitrakonik, mesakonik, glutakonik, akonitik, alfa-fenilakrilik, 2-benzil akrilik, 2-siklohegzilakrilik, anjelik, umbelik, fumarik, maleik asitler ve anhidritlerdir. Bu karboksilik monomerlerle kopolimerize olabilen diğer farklı olefinik monomerler vinilasetat, vinil klorür, dimetil maleat ve benzerlerini içerir. Kopolimerler suda çözünürlük için yeterli karboksilik tuz gruplarını içerir. Başka bir polimerik madde sınıfı ornatılmış akrilamidlerin homopolimerlerini ve/veya doymamış sülfonik asitlerin homopolimerlerini veya bunların tuzlarını içeren bir bileşim içermekte olup, özelde burada polimerler, buraya referans olarak dahil edilen 1.000 ila 2.000.000'lük bir moleküler ağırlığa sahip olan akrilamidoalkan sülfonik asitlerden örneğin 2-akrilamid 2 metilpropan sülfonik asitten seçilen doymamış sülfonik asitlere dayanır. Başka bir faydalı polimerik ajan sınıfı, buraya referans olarak dahil edilen, Sikes adına U.S. 4.866.161 sayılı patent belgesinde açıklandığı gibi aspartik asit, glutamik asit ve fosforin gibi anyonik yüzey aktif amino asit oranlarını içeren poliaminoasitleri içerir.

30

Bazı yapılanmalarda bileşimde mevcut anyonik polimer yoktur. Diğer yapılanmalarda anyonik polimerler bulunabilir ancak bunlar metil vinil eterin ve maleik asidin veya anhidritin kopolimerlerini içermez.

Nemlendiriciler: Oral bileşimlerin belirli yapılanmaları içine ayrıca havaya bileşimin maruz kalması üzerine sertleşmesini engellemek için bir nemlendirici dahil edilmesi istenebilir. Belirli nemlendiriciler ayrıca diş temizleme bileşimlerine istenen tatlılığı veya aromayı katabilir. Uygun nemlendiriciler gliserin, sorbitol, ksilitol, propilen glikol gibi yenilebilir polihidrik alkollerini aynı zamanda diğer polioller ve bunların nemlendiricilerinin karışımlarını içerir. Patent hakkı bildiriminin bir yapılanmasında temel nemlendirici gliserin sorbitolün biri veya bunların bir kombinasyonudur. Nemlendirici bileşim toplam ağırlığına dayanarak ağırlıkça %15'ten fazla, örn, ağırlıkça %15 ila ağırlıkça %55 veya ağırlıkça %20 ila ağırlıkça %50 veya ağırlıkça %20 ila ağırlıkça %40 veya yaklaşık %20 veya yaklaşık %30 veya yaklaşık %40 seviyelerinde bulunabilir.

Diğer opsiyonel bileşenler: Yukarıda açıklanan bileşenlere ek olarak bu patent hakkı bildiriminin yapılanmaları bazıları aşağıda açıklanan çeşitli opsiyonel oral bakım bileşenlerini içerebilir. Opsiyonel bileşenler örneğin yapıştırıcıları, sabun köpüğü yapıcı maddeleri, aroma verici maddeleri, tatlandırıcı maddeleri örneğin sakarini, ilave plak önleyici maddeleri, aşındırıcıları TiO_2 kaplı mika gibi estetik arttırıcıları veya boyalar ve/veya pigmentler gibi renklendirme maddelerini içerir.

Bazı yapılanmalarda mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimleri oral bakımda kullanım için bir ürüne uygun herhangi bir pH'a sahip olabilir. Uygun pH aralıklarına ilişkin örnekler 6 ila 9 örneğin 6,5 ila 8 veya 6,5 ila 7,5 veya yaklaşık 7,0'dır.

Bazı yapılanmalarda mevcut patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimleri ya herhangi bir sodyum hegzametafosfattan büyük ölçüde muaftır, muaftır veya bunları içermez. Bazı yapılanmalarda mevcut patent hakkı bildiriminin oral bakım bileşimleri ya herhangi bir halojenli difenil eterleri (örn, triklosan) büyük ölçüde muaftır, muaftır veya bunları içermez.

"Esasen muaf" ile bileşimlerin bu bileşiklerin ağırlıkça %0,01'den fazlasına sahip olmadığı ifade edilmektedir.

Bazı yapılanmalarda mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimleri çinko fosfatın çözünürlüğünü arttırmaya ve/veya solüsyonda kalay florürü korumaya yönelik herhangi bir kompleks yapıcı maddeden esasen muaftır, muaftır veya bunları içermez. Mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimlerinin dışında bırakılabilen bilinen kompleks yapıcı maddelere ilişkin örnekler açıklaması kendi bütünlüğü içinde buraya dahil edilen U.S.

2007/0025928 sayılı patent başvurusunda öğretilen şelatlama maddelerini içerir. Bu şelatlama maddeleri polimerik ve/veya polielektrolitler olan ve fosforlanmış polimerlerden seçilen mineral yüzey aktif ajanları dahil olmak üzere mineral yüzey aktif ajanları, burada eğer fosforlanmış polimer bir polifosfat ise polifosfat 3,5 veya daha fazla örneğin 4 veya daha fazla ortalama zincir uzunluğuna sahiptir; polifosfonatlar; polikarboksilatlar; karboksi-orнатılmış polimerler; fosfat veya fosfonat içeren monomerlerin veya polimerlerin etilenik olarak doymamış monomerlerle, amino asitlerle, proteinlerle, polipeptitlerle, polisakkaritlerle, poli(akrilat)la, poli(akrilamid)le, poli(metakrilat)la, poli(etakrilat)la, poli(hidroksialkilmetakrilat)la, poli(vinil alkol)le, poli(maleik anhidrit)le, poli(maleat) poli(amid)le, poli(etilen amin)le, poli(etilen glikol)le, poli(propilen glikol)le, poli(vinil asetat)la ve poli(vinil benzil klorür)le ve bunların karışımlarıyla kopolimerlerini içerir. Mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimlerinin dışında bırakılabilen diğer kompleks yapıcı maddelere ilişkin örnekler açıklaması kendi bütünlüğü içinde buraya dahil edilen CA 2634758 sayılı patent belgesinde öğretilen şelatlama maddelerini içerir. Örnekler polifosforilatlı inositol bileşiklerini örneğin fitik asit, mio-inositol pentakis(dihidrojen fosfat); mio-inositol tetrakis(dihidrojen fosfat), mio-inositol trikis(dihidrojen fosfat) ve alkali metal, alkalın toprak metal veya yukarıdaki inositol bileşiklerinin herhangi birinin amonyum tuzlarını içerir. Fitik asit ayrıca miyo-inositol 1,2,3,4,5,6-hegzakis (dihidrojen fosfat) veya inositol hegzafosforik asit olarak bilinmektedir.

Başka bir yönde mevcut patent hakkı bildirimi eroziv diş mineralizasyonunun, gingivitin, plağın ve/veya diş çürüklerinin tedavisine veya engellenmesine ilişkin bir yöntem sağlamakta olup, yöntem ihtiyacı olan bir kişinin ağız boşluğuna buluşa göre bir bileşimin (örn, Bileşim 1.0 *ve sonradan gelenler*), örneğin günde bir veya daha fazla fırçalayarak uygulamayı içerir.

Başka bir yönde mevcut patent hakkı bildirimi burada açıklanan bileşimlerin (örn, Bileşim 1.0 *ve sonradan gelenler*) diş minesini erozyonunu tedavi etmek, görülme sıklığını azaltmak veya kontrol etmek için kullanılmasına ilişkin bir yöntem sağlar. Yöntemler burada açıklandığı şekilde bileşimlerin dişlere uygulanmasını örn, fırçalayarak veya aksi halde bileşimleri ihtiyacı olan bir deneğin ağız boşluğuna uygulanmasını içerir. Bileşimler örneğin günde bir veya birkaç kere gibi düzenli olarak uygulanabilir. Çeşitli yapılanmalarda mevcut patent hakkı bildirimlerinin bileşimlerinin bir hastaya uygulanması aşağıdaki faydaların birini veya daha fazlasını sağlayabilir: (i) dişlerin aşırı

hassasiyetini azaltmakta, (ii) plak birikimini azaltmakta, (iii) demineralizasyonu azaltmakta veya engellemekte ve dişlerin yeniden mineralizasyonuna yardımcı olmakta, (iv) oral kavitedeki mikrobiyal biyofilm oluşumunu engellemekte, (v) gingiviti engellemekte veya azaltmakta, (vi) ağızdaki yaraların ve kesiklerin iyileşmesine yardımcı olmakta, (vii) asit üreten bakterilerin seviyelerini düşürmekte, (viii) bağıl karyojenik olmayan bakterilerin ve/veya plak oluşturmayan bakterilerin miktarını arttırmakta, (ix) çürüklerinin oluşumunu azaltmakta veya engellemekte, (x) örneğin kantitatif ışık indüklü floresan (QLF) veya elektriksel diş çürüğü ölçümü (ECM) vasıtasıyla tespit edildiği şekilde minenin belirsiz lezyonlarını azaltmakta, onarmakta veya engellemekte, (xi) ağız kuruluşunu tedavi etmekte, rahatlatmakta veya azaltmakta, (xii) dişleri ve oral kaviteyi temizlemekte, (xiii) erozyonu engellemekte, (xiv) dişleri beyazlatmakta; (xv) tartar birikimini azaltmakta, ve/veya (xvi) örneğin oral dokular aracılığıyla sistemik enfeksiyon potansiyelinin düşürülmesi vasıtasıyla kardiyovasküler sağlık dahil sistemik sağlığa yardımcı olmakta etkilidir. Patent hakkı bildirimi yukarıdaki yöntemlerin herhangi birinde kullanım için bileşimler sağlar. Diğer yapılanmalar en azından bir dişin burada açıklanan bir bileşimin uygulamasından sonra yeniden mineralize olduğu yöntemler sağlar.

Mevcut başvuru ayrıca mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimlerinin herhangi birini yapmaya ilişkin bir yöntem açıklar. Yöntem bir su çinko fosfat karışımı oluşturmak için çinko fosfat ve kalay florürün su içinde kombine edilmesini içerir. Bazı yapılanmalarda çinko fosfat diş temizleme maddesi bileşimine önceden oluşturulmuş bir tuz olarak eklenir ve sulu karışımda esasen çözünmeden kalır. Karışımda kullanılan su miktarı mevcut patent hakkı bildiriminin bileşimleri için burada belirtilen miktarların herhangi birisi olabilir. Herhangi bir standart karıştırma tekniği bileşenleri kombine etmek ve kalay florürü çözündürmek için ilave kompleks yapıcı maddelere ihtiyaç olmadan stabil bir bileşim oluşturmak için kullanılabilir, örneğin yukarıda açıklanan kompleks yapıcı veya şelatlama maddeleri veya kalay florürü gliserin gibi bir susuz malzemede çözündürmek gibi susuz karıştırma tekniklerinin kullanımı.

30

ÖRNEKLER

Örnek 1 - Diş Temizleme Maddesi Formülasyonları

Mevcut patent hakkı bildiriminin Örnek Diş Temizliği Formülasyonları aşağıdaki Tablo 1'e göre hazırlanır:

35

Tablo 1

Bileşen	%Ağırlık
Su	Yeteri Kadar (örn, 15-40)
Nemlendiriciler	15-55 (örn, 40)
Aşındırıcılar	10-30 (örn, 20)
Kıvam Arttırıcılar	0,5-5 (örn, 3,6)
Organik Asit Tampon Tuzu (örn, Trisodyum Sitrat)	0,0 – 0,6
Çinko Fosfat	0,05-5 (örn, 2,3)
Aroma, Tatlandırıcı, Renkler	0,5-5 (örn, 0,65)
Alkali Fosfat Tuzları	0,5-5 (örn, 2)
Anyonik Yüzey Aktif Madde	0,01-10 (örn, 1,50)
Zwitteriyonik Yüzey Aktif Madde	0,1-4,5 (örn, 1,25)
Organik Asit Tampon Asidi (örn, Sitrik Asit)	0,0 - 3,0
Kalay Florür	0,5-11 (örn, 0,454)

Deneyisel diş temizleme maddesi bileşimleri Tablo 2’de gösterilen baz formülasyona dayanarak hazırlanır. Her bir diş temizleme maddesi %0,454 kalay florür ve %2,35 çinko fosfat hidrat içerir ancak bulunan sitrik asit ve trisodyum sitrat dihidrat konsantrasyonu açısından farklılık gösterir. Tablo 1’deki bileşenler bileşimin ağırlığına göre listelenmiştir.

Tablo 2

Bileşen	%Ağırlık
Su	Yeteri Kadar (örn, %15-25)
Nemlendiriciler (Sorbitol, Gliserin, Propilen Glikol, Polietilen Glikol)	40
Aşındırıcılar	20
Kıvam Arttırıcılar	3,6
Trisodyum Sitrat, Dihidrat	0,0 – 0,6
Çinko Fosfat	2,3
Aroma, Tatlandırıcı, Renkler	0,65
Tetrasodyum Pirofosfat	2,0
Anyonik Yüzey Aktif Madde	1,50

Zwitteriyonik Yüzey Aktif Madde	1,25
Sitrik Asit- Susuz	0,0 - 3,0
Kalay Florür	0,454

Örnek 2- Kalay ve Çinko Çözünürlüğü ve Alımı

Tablo 2’de gösterilen baz formülasyonların yedi varyasyonu hazırlanır. Metal iyon çözünürlüğünü ölçmek için her bir test diğ temizleme maddesinin su içindeki bulamaçları %10 w/v seyreltide hazırlanır. Bulamaçlar 30 dakika boyunca güçlü şekilde karıştırılır ve daha sonra çözülmeyen malzemeyi uzaklaştırmak için filtrelenir. Geri kazanılan filtratlar çözülebilir kalay iyonu, çözülebilir çinko iyonu ve çözülebilir florür iyonuna yönelik olarak atomik emilim spektroskopisinde analiz edilir. Kalay ve çinko sonuçları saf formülasyonda bulunan ilgili iyonun bir oranı olarak gösterilir (%). Florür sonuçları ppm olarak gösterilir. pH %10 ağırlık/hacim sulu süspansiyon olarak ölçülür.

Metal iyonu alımı Vitro-Skin yumuşak doku protokolü olarak ölçülür. Vitro-Skin (IMS Inc., Portland, ME) 20-21 mm çapında eş biçimli dairelere kesilir ve daireler hegzanla yıkanır ve silikon kaplamayı uzaklaştırmak için havada kurutulur. Dairelerin sterilize, temiz insan tükürüğüne üç saat boyunca daldırılmasının ardından tükürük uzaklaştırılır ve Vitro-Skin dairelere test bileşiminin su içinde taze bir bulamacı (2,0g bileşim ve 4 mL suyun toplamından oluşan 1 mL bulamaç) eklenir. 37 °C’de 10 dakika boyunca inkübe edildikten sonra bulamaç uzaklaştırılır ve Vitro-skin daireler distile su ile üç kere yıkanır. Daireler daha sonra gece boyunca 1 mL konsantre nitrik aside daldırılır. Distile su ile 10 mL’lik bir hacme seyreltmenin ardından meydana gelen karışım atomik emilim spektroskopi vasıtasıyla kalay ve çinko konsantrasyonuna yönelik analiz edilir. Alım test edilen Vitro-Skin dairenin her iki tarafına dayanarak santimetre kare başına mikrogram birimleri olarak ölçülür. Sonuçlar aşağıda Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3

Test Bileşimi	Tampon Sistemi (ağırlıkça %)		Çözünürlük (F: ppm; Sn/Zn: %)			Alım (µg/cm ²)		pH
	Sodyum Sitrat*	Sitrik Asit	F	Sn	Zn	Sn	Zn	
1	0,00	0,00	1095	0,12	0,20	1,32	1,66	7,70
2	0,09	0,50	1097	0,20	0,21	1,52	2,43	7,76

3	0,18	1,00	1097	0,25	0,28	2,12	4,13	7,56
4	0,26	1,50	1112	0,30	0,35	2,30	3,07	7,46
5	0,35	2,00	1075	0,33	0,43	2,00	4,78	7,32
6	0,44	2,50	1070	0,39	0,49	1,73	4,71	7,08
7	0,53	3,00	1086	0,41	0,57	2,34	3,60	7,05
"Sodyum sitrat dihidrat tuzu olarak eklendi (ağırlıkça %87,8 sodyum sitrat)								

Veriler ağırlıkça 5:1 sitrik asit/trisodyum sitrat dihidrat (ağırlıkça 5,68:1 sitrik asit/trisodyum sitrat susuz) içeren bir tampon sisteminin eklenmesiyle çözülebilir kalay ve çinko miktarının florür çözünürlüğünde bir kayıp olmadan arttığını göstermektedir.

- 5 Sonuçlar dış temizleme maddesindeki tampon sisteminin konsantrasyonu olarak metal iyon çözünürlüğünde sabit bir artışın azaldığını göstermektedir. Metal iyonu alımı ağırlıkça yaklaşık %1,76 ila 2,94 tampon sistemi meydana gelen optimum alımla benzer şekilde artar.

10 Örnek 3 anti bakteriyel Etki

Anti-bakteriyel etki planktonik bakteriler (BacTiter-Glo Mikrobiyal Hücre Yaşayabilirlik Analizi, Promega'dan) ile bir ATP biyoluminesans analiz kullanılarak ölçülür. Analizler fosfat tamponlanmış tuzlu su içinde dış temizleme maddesinin hem 1:4 seyreltisinde hem de 1:8 seyreltisinde gerçekleştirilir. Bileşimler 1, 2, 4 ve 7 kalay florür ve çinko laktat içeren bir ticari dış macunu bileşimi ile karşılaştırılır. Sonuçlar bir PerkinElmer 2104 EnVision Multilabel Reader üzerinde örnek luminesans vasıtasıyla belirlenir. Luminesans cps birimi (saniyede sayı) olarak ölçülür. Sonuçlar aşağıda Tablo 4'te gösterilmiştir.

20

Tablo 4

Test Bileşimi	Örnek Seyrelti	
	1:4	1:8
Karşılaştırmalı Örn. I	30.454	58.334
Bileşim 1	10.982	15.808
Bileşim 2	9580	15.338
Bileşim 4	8076	20.634
Bileşim 7	10.140	21.630

Sonuçlar buluşun bileşimlerinin her birinin bakteri büyümesini karşılaştırmalı örneklerden daha etkili bir şekilde engellediğini göstermektedir.

Karşılaştırmalı Örnek I'ın formülasyonu aşağıdaki Tablo 5'te gösterilmektedir.

5

Tablo 5

Bileşen % ağırlık/ağırlık	Karş. Örn. I
Su ve minörler (renk, aroma)	9,50
Kalay florür	0,454
Çinko laktat	2,50
Çinko fosfat	--
Kıvam Arttırıcılar	3,15
Gliserin	34,65
Aşındırıcı silika	20,00
Sodyum Hegzametafosfat	13,00
Propilen Glikol	7,00
Trisodyum Sitrat Dihidrat	--
Sodyum Tripolifosfat	--
Polietilen Glikol 600	7,00
Tetrasodyum Pirofosfat	--
Anyonik Yüzey Aktif Madde	1,00
Trisodyum Fosfat	1,10
Zwitteriyonik Yüzey Aktif Madde	--
Sodyum Glukonat	0,65
Anyonik Polimer	--
Sitrik Asit	--

Örnek 4: Karşılaştırmalı Stabilité Çalışması

- 13 haftalık bir çalışma iki koldan gerçekleştirilir, birisi oda sıcaklığında diğer 40°C'de.
- 10 Formülasyon A-1 %0,454 kalay florür, %1 çinko fosfat, %1,2 sitrat tamponu ve %4 TSPP içeren bir diş temizleme maddesidir. Formülasyon B %0,454 kalay florür, %1 çinko oksit, %1,2 sitrat tamponu ve %4 TSPP içerir. Sonuçlar aşağıda Tablo 6'da gösterilmiştir.

	Çözülebilir Florür (ppm)			Çözülebilir Kalay (ağırlıkça %)			Çözülebilir Çinko (ağırlıkça %)		
	Başlangıç	8 hafta RT	13 Hafta 40 °C	Başlangıç	8 hafta RT	13 Hafta 40 °C	Başlangıç	8 hafta RT	13 Hafta 40 °C
Form. A-1	1099	1080	1011	0,27	0,26	0,20	0,33	0,36	0,29
Form. B	1124	1138	1136	0,07	0,00	0,00	0,44	0,32	0,22

Tablo 6

Sonuçlar çinko oksit kullanımı çinko fosfat kullanımında karşılaştırmalı florür stabilitesi ile sonuçlanırken çözülebilir çinko fosfat yerine çinko oksit kullanıldığı zaman kalay seviyesinin ve çözülebilir çinko seviyesinin her ikisinin de başlangıçta ve çalışma süresi boyunca önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Bu çinko fosfatın oksidatif bozulmaya karşı kalay iyonunu stabilize etme kabiliyetine sahip olduğunu çinko oksidin olmadığını gösterir. Teori tarafından kısıtlanmaksızın sitrat tamponu mevcudiyetinde çinko oksidin 5 çözündüğüne ve kalay iyonunun çökeltilen kalay hidroksite çevrimine neden olmak üzere kalay florürle etkileştiğine inanılmaktadır. Bunun aksine çinko fosfat sitrat tamponu mevcudiyetinde çinko ve kalayı bir biyolojik olarak kullanılabilir çözülebilir 10 formda koruyabilir.

Örnek 5: Karşılaştırmalı Stabilite Çalışması

15 Çözünebilir kalayın mevcut buluşa göre bir formülasyon (Formülasyon A-2) ve iki ticari rakip (Karşılaştırmalı B ve C) arasında karşılaştırıldığı ilave bir stabilite çalışması gerçekleştirilir. Çalışma oda sıcaklığında 13 hafta boyunca gerçekleştirilir. Formülasyon A-2 %0,454 kalay florür, %1 çinko fosfat, %1,2 sitrat tamponu ve %2 TSPP içerir (Formül A-2 %4 TSPP yerine %2 TSPP içermesi haricinde Formül A-1 ile esasen 20 aynıdır). Karşılaştırmalı bileşim B %0,454 kalay florür, yaklaşık %2,5 çinko laktat ve yaklaşık %10 su içeren bir düşük sulu bileşimdir. Karşılaştırmalı bileşim C %0,454 kalay florür, %0,27 kalay klorür, %0,5 çinko sitrat ve yaklaşık %43 su içeren bir yüksek sulu bileşimdir. Aşağıdaki Tablo 7'de gösterilen sonuçlar mevcut düşük sulu kalay florür

bileşimleri kalay iyonu stabilitesine erişebilirken yüksek sulu bileşimlerin erişemediğini göstermektedir. Elbette toplam kalay tuzu içeriğinin iki katından daha fazlasını içeren ticari formülasyon çalışmanın tamamlanmasında en fazla yarısı kadar geri kazanılmış çözülebilir kalay ile sonuçlanır.

	Toplam Eklenen Kalay (ağırlıkça %)	13 Haftada Çözülebilir Kalay (ağırlıkça %)
Formülasyon A-2	0,34	0,22
Karşılaştırmalı B (düşük su)	0,34	0,20
Karşılaştırmalı C (yüksek su)	0,72	0,10

5

Tablo 7

Örnek 6: İyodine Titrasyon vasıtasıyla Çözülebilir Kalay (II)'nin Miktarının Belirlenmesi

Kalay iki oksidasyon durumunda mevcuttur, Sn (II) (kalay) ve Sn(IV) (stanik). Atmosferik oksijen dahil oksitleme maddeleri Sn(II) ile Sn(IV)'i oksitleyebilir. Çözülebilir Sn(II)'nin miktarı örneğin Howe, P., and Watts, P., *Tin and inorganic tin compounds*, (World Health Organization, 2005) yayınındaki yöntemle göre inorganik oksitleme maddesi iyodine ile titrasyon vasıtasıyla belirlenebilir. Yukarıda açıklanan Formülasyon A-2 ve Karşılaştırmalı Formülasyonlar B ve C bu yöntemi kullanarak çözülebilir kalaya yönelik test edilir. Sonuçlar aşağıda Tablo 8'de gösterilmiştir. Bu sonuçlar buluşa göre bir bileşimin kalayı bir yüksek su bileşimi içinde stabilize ettiğini göstermektedir.

10

	Kalay (II) (Ağırlıkça %)
Formülasyon A-2	0,25
Karşılaştırmalı B (düşük su)	0,13
Karşılaştırmalı C (yüksek su)	0,16

15

Tablo 8

Örnek 7: Karşılaştırmalı anti bakteriyel Etkinlik

Formülasyon A-2'nin anti bakteriyel etkinliği Örnek 3'te açıklanan planktonik bakteri ATP luminesans analizi kullanılarak çeşitli ticari rakiplerin formülasyonlarıyla karşılaştırılır. Formülasyon A-2 %0,454 kalay florür, %1 çinko fosfat, %1,2 sitrat 5 tamponu ve %2 TSPP içeren bir diş temizleme maddesidir. Karşılaştırmalı bileşim C %0,454 kalay florür, %0,27 kalay klorür, %0,5 çinko sitrat ve yaklaşık %43 su içeren bir yüksek sulu bileşimdir. Karşılaştırmalı Bileşim D büyük ölçüde susuz (sıfır-su) bir bazda yaklaşık %0,45 kalay florür içeren ticari bir stabilize edilmiş kalay diş temizleme maddesidir. Sonuçlar aşağıda Tablo 9'da gösterilmiştir. Örnekler bir tükürük ve PBS 10 karışımında 1:8 oranında seyreltilir. Pozitif kontroller tek başına tükürük ve örnek seyrelti için kullanılan tükürük/PBS karışımı için ölçülür. Sonuçlar Formülasyon A-2'nin bakterileri öldürmekte ticari rakiplerin herhangi biriyle karşılaştırıldığında büyük ölçüde daha etkili olduğunu göstermektedir.

	Luminesans (cps)
Tükürük (Kontrol)	168398
Tükürük/PBS (Kontrol)	109810
Formülasyon A-2	4954
Karşılaştırmalı C (yüksek su)	65192
Karşılaştırmalı D (su yok)	11612

Tablo 9

15

Örnek 8: Diş Minesi Koruma

Dört ticari diş macunu bileşimi %5 sitrik asit kazıma ve sonrasında pH döngü deneyinde Formülasyon A-2 ile karşılaştırılır. Karşılaştırmalı Bileşimler B, C ve D yukarıda açıklanır. Karşılaştırmalı bileşim E çinko veya kalay maddeleri olmayan ticari standart bir sodyum 20 florür diş macunudur. Bovin diş minesi substratları (N= hücre başına 10) bovin ön dişlerinin metakrilat reçine bloklar içine gömülmesi ve arka arkaya 600 ve 1200 kum karbür zımpara ile parlatılması vasıtasıyla hazırlanır. Diş minesi bir ayna şeklinde parlatılırken dentin tabakasına nüfuz etmemesine dikkat edilmelidir. Testten önce her

- bir diş minesi substratı %5 sitrik asit 30 saniyelik işlem vasıtasıyla önceden kazınır. Her bir mine çekirdeğinin yarısı bir negatif kontrol olarak işlev görmek üzere aside dirençli bant ile korunur. Mikro sertlik ayrıca test yapmak için bir referans hattı olarak ölçülür. Model kullanımları arka arkaya tekrar eden altı döngü içermekte olup, her bir döngü
- 5 tükürük içinde 37°C'de diş minesi substratının 1 saat depolanmasını ardından ya 1 dakika ya da 2 dakika asit yüklenmesini ve ardından on saniye durulamayı içerir. Döngü toplam altı kere tekrarlanır. İkinci ila beşinci döngülerde asit yüklemesi uygulanırken birinci ve altıncı döngülerde bir tedavi adımı kullanılır. Son adımdan sonra diş minesi çekirdekleri tükürük içine 37°C'de gece boyunca saklanır. Dolayısıyla günlük
- 10 dizi T-C-C-C-C-T (T= tedavi ; C= asit yüklemesi). Son işlem birbirini takip eden beş gün boyunca tekrarlanır. Her bir asit yükleme adımı pH 3,8'e ayarlanmış bir %1 sulu sitrik asit solüsyonu ile işleme tabi tutulmayı içerir. 5 günlük çalışmanın tamamlanmasından sonra mikro sertlik her bir diş minesi çekirdeğinin kontrol tarafıyla karşılaştırma vasıtasıyla değerlendirilir. Sertlikteki yüzde değişim hesaplanır.
- 15 Sonuçlar aşağıda Tablo 10'da gösterilmiştir. Sonuçlar Formülasyon A-2'nin karşılaştırmalı ticari bileşimlerin her biriyle karşılaştırıldığı zaman beklenmedik bir şekilde daha iyi diş minesi koruması sağladığını göstermektedir.

	% Mineral Kayıp
Formülasyon A-2	45
Karşılaştırmalı B (düşük su)	50
Karşılaştırmalı C (yüksek su)	49
Karşılaştırmalı D (su yok)	52
Karşılaştırmalı E (sodyum florür)	57

Tablo 10

Örnek 9: Fosfat ve Sitratın Optimizasyonu

- 20 Kalay ve çinko gibi metal iyonlarının analitik bulunabilirliğini (geri kazanım) arttırmaya yönelik şelatlama sistemleri iyi bilinmektedir. Ancak fazla şelatlama biyolojik olarak kullanılabilirliği azaltabilir ve dolayısıyla ayrıca anti-bakteriyel etkinliği azaltabilir. Hem sitrik asit ve sitrat tuzları gibi organik asitler hem de pirofosfatlar ve tripolifosfatlar gibi

polifosfatlar kalay ve çinko gibi divalent metal iyonlarını şelatlayabilir. Polifosfat ve sitrat konsantrasyonlarının optimizasyonunu değerlendirmek için bir dizi sulu test solüsyonu hazırlanır ve çözülebilir kalay konsantrasyonu, kalay iyonu alımı ve kalay biyolojik kullanılabilirliğine yönelik analiz edilir.

- 5 Sorbitol ve suyun bir 2:1 v/v karışımında ağırlıkça %1,7 çinko fosfat, ağırlıkça %0,454 kalay florür ve değişen miktarlarda tetrasodyum pirofosfat (TSPP) ve sitrat tamponu (1:5 sitrik asit ile trisodyum sitrat) içeren solüsyonlar hazırlanır. Örnekler dağıtma için çalkalanır ve pH 6,5'e ayarlanır. Her bir solüsyon daha sonra askıdaki parçacıkları uzaklaştırmak için 10 dakika boyunca 10.000 ppm'de santrifüjlenir ve daha sonra süpernatant analiz için kaydedilir.

- Parafin stimüle edilmiş tam tükürük sağlıklı erkek veya dişi deneklerden toplanır. Tükürük süpernatantı tüm tükürüğün 7500g'de 10 dakika boyunca santrifüjlenmesi vasıtasıyla elde edilir. Bovin diş minesi blokları bir zar geliştirmek için 1 mL tükürükte 37°C'de gece boyunca inkübe edilir. Örnekler üç kopya halinde hazırlanır. Her bir dizi 5 mL %1 sulu sitrik asitle 2 dakika boyunca işlenir ve daha sonra deiyonize su ile durulanır. Durulamanın ardından her bir blok 5 mL test solüsyonuyla 2 dakika boyunca 37°C'de çalkalama ile işlenir. Her bir dizi daha sonra deiyonize su ile durulanır ve tekil bovin bloklar ayrı şişelere yerleştirilir. Bütün bloklar daha sonra 10 mL yeni hazırlanmış %6 sulu sitrik asitle bir saat boyunca işlenir. Asidik solüsyon daha sonra yeni tüpler içinde uzaklaştırılır ve analiz için kaydedilir. Sonuçlar aşağıda Tablo 11'de gösterilmiştir. Sonuçların karşılaştırması için deney 4'ün biyolojik olarak kullanılabilirliği %100'e ayarlanır.

#	TSPP (ağırlıkça %)	Sitrat Tamponu (ağırlıkça %)	pH	% Çözülebilir Sn	Sn Alımı (ppm)	% Biyolojik olarak bulunabilen Sn
1	0	0	6,1	0	---	---
2	4	4	6,8	0,37	1,22	%38
3	0	1,41	6,5	0,35	2,18	%67
4	1,58	1,23	6,1	0,39	3,23	%100
5	1,06	0	6,5	0,37	2,97	%92

Tablo 11

Sonuçlar şelatlama ajanının yokluğunda çözülebilir kalay iyonunun geri kazanımı olmadığını gösterir. Sonuçlar ayrıca optimal kalay iyonu alımına bir TSPP ve sitrat tamponu kullanılarak erişildiğini ancak ayrıca bu şelatlama ajanlarının fazla dahil edilmesinin (her biri %4) fazla şelatlama ile ve sonuçta alımda ve biyolojik olarak bulunabilirlikte bir azalma (yüksek çözülebilir kalay konsantrasyonuna rağmen) olduğunu gösterir.

Mevcut buluş yapılanmalara atıfta bulunarak açıklanırken teknikte uzman kişilerce anlaşılır olacağı üzere ekli istemler tarafından tanımlanan mevcut buluşun kapsamından ayrılmaksızın çeşitli modifikasyonlar ve varyasyonlar yapılabilir.