

**OZET****DİŞ REMİNERALİZASYONU**

- 5 Bu patentte, diş remineralizasyonu amacına yönelik bir film tabakası ve bu film tabakasını kullanma yöntemi açıklanmaktadır. Daha somut bir şekilde ifade edersek, bir biyoaktif camdan ve bir suda çözünür polimerden oluşan bir film tabakası ve bu film tabakasının diş remineralizasyonu amacıyla kullanılmasına ilişkin bir yöntem
- 10 tanımlanmaktadır.

## İSTEMLER

1. Ağzıçi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası; burada, bu film tabakası kendi bileşenlerinin bir aköz karışımından  
5 üretilmektedir ve aşağıda sayılan bileşenlerden oluşmaktadır:

metil selülozlar, hidroksipropilmetil selüloz, hidroksietil selüloz, hidroksipropil selüloz ve karboksimetil selülozun herhangi birisi veya bunların herhangi bir kombinasyonundan  
10 seçilmiş bir yenilebilir non-iyonik selüloz türevi olan bir suda çözünür polimerik film oluşturucu madde ve

ağırlıkça yaklaşık %40-80 oranında silikon dioksit ( $\text{SiO}_2$ ), ağırlıkça yaklaşık %0-35 oranında sodyum oksit ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), ağırlıkça yaklaşık %4-46 oranında kalsiyum oksit ( $\text{CaO}$ ) ve  
15 ağırlıkça yaklaşık %1-15 oranında fosfor oksitten ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) oluşan bir biyoaktif cam;

burada, biyoaktif cam bir polimerik film oluşturucu madde çözeltisine ilave edilerek bir aköz karışım oluşturulmakta ve biyoaktif cam bu aköz karışımın içinde polimerik film  
20 oluşturucu madde ile biyoaktif cam arasındaki olası advers reaksiyonları asgariye indirmek amacıyla su muhtevası ağırlıkça %5-70 oranında azaltılmadan önce en fazla 1-120 saat süreyle veya daha çok tercihen 1-60 saat süreyle tutulmaktadır.

25 2. İstem 1'e göre ağzıçi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası; burada, bu film tabakası kendi bileşenlerinin bir aköz karışımından üretilmektedir ve suda çözünür polimerik film oluşturucu madde ve biyoaktif cam karışımı bir yüksek parçalayıcı

kabiliyete sahip karıştırıcının içinden geçirilerek homojen bir dispersiyon üretilmekte ve daha sonra, bu dispersiyon da bir taşıyıcı kağıdın üzerine kaplanmadan önce havasını alma işleminden geçirilmekte ve oda sıcaklığının üzerinde sıcaklıklarda havayla kurutulmaktadır.

3. İstem 1'e veya istem 2'ye göre ağızıçi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası; burada, yenilebilir non-iyonik selüloz türevi hidroksipropil selüloz ve hidroksipropilmetil selüloz arasından seçilmektedir.

4. İstem 1'e veya istem 2'ye göre ağızıçi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası; burada, film tabakası, ağırlıkça film tabakasının %1-90, %20-80, %30-70, %40-80 ya da %50-60'ı oranında suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeden oluşmaktadır.

5. İstem 1'e veya istem 2'ye göre ağızıçi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası; burada, biyoaktif camı oluşturan partiküller 100 mikronun altında, 75 mikronun altında, 50 mikronun altında, 20 mikronun altında, 10 mikronun altında ya da 5 mikronun altında bir ortalama partikül büyüklüğüne sahiptirler.

6. İstem 1 ilâ 5'e göre, dişleri remineralize etmek amacıyla kullanılan bir film tabakası.

24159

**TARİFNAME****DİŞ REMİNERALİZASYONU**

5

**BULUŞUN ALANI**

Bu buluş, diş remineralizasyonu için kullanılan bir film tabakasıyla ve bu film tabakasını kullanmak için uygulanan bir yöntemle ilgilidir.

10 Daha somut ifade edersek, bu buluş, bir biyoaktif camdan ve bir suda çözünür polimerden oluşan bir film tabakasıyla ve bu film tabakasının diş remineralizasyonu için kullanılmasında uygulanan bir yöntemle ilgilidir.

**BULUŞUN ARKA PLANI**

Dişin yapısının bir iç dentin tabakasından ve dışı koruma işlevini üstlenen bir dış sert mine tabakasından oluştuğu çok iyi bilinmektedir.

Bu mine tabakası da, “prizmalar arası” boşlukları dolduran daha küçük kristallerle çevrelenmiş büyük “mine prizması” kristalleri formunda yoğun kalsiyum hidroksiapatit mineral kristallerinden oluşmaktadır. Kalsiyum hidroksi apatit formülü nominal olarak  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$ 'dir. Bununla birlikte, dentinde, hidroksi apatitin yanı sıra, mine tabakasından çok daha yumuşak ve daha az yoğun bir yapı inşa eden yapısal proteinler de bulunur. Dentin yapısı ise, dişin yüzeyinde açıklıklar yaratan ve dişin dış sinirinin bulunduğu pulpa odasına kadar inen gözenekler veya “tübüllerden” oluşmaktadır.

Normalde, bu daha yumuşak gözenekli dentin yapısı, siniri dış uyarılara karşı koruyan daha yoğun mine tabakasıyla ya da yumuşak dişeti dokusuyla kaplıdır. Diş hipersensitivitesi, koruyucu mine tabakasının kaybı ya da dişetin çekilmesi sonucunda bu tübüllerin 5 açığa çıkmasıyla ilişkilendirilmektedir ve bu da yaşla birlikte artma eğilimi göstermektedir. Dişetlerinin çekilmesine aşırı fırçalama ya da periodontal hastalık da sebep olabilir. Asidik gıdalar veya kariyojenik bakterilerden kaynaklanan asit erozyonu ve aşırı fırçalamanın veya başka mekanik etkilerin sebep olduğu abrazyon sonucunda da mine 10 tabakasında kayıp oluşabilir. Ortodontik braket, yani diş teli takanlar da diş mine tabakası kaybına karşı özellikle duyarlıdırlar ve bu da beyaz leke lezyonları oluşmasına neden olur.

Diş mine tabakasının demineralizasyonu, tübüllerin açığa çıkmasına 15 yol açar. Dentin tübülleri, mine tabakasında doğal olarak mevcuttur ve dişin iç pulpa bölgesi ile dış kök yüzeyleri arasında ozmotik sıvı akışı sağlarlar. Bununla birlikte, mine tabakasında demineralizasyon meydana geldiğinde, bu tübüllerin açığa çıkması olasılığı vardır. Diş mine tabakasına sıcak, soğuk ya da basınç uygulandığında, sıvılar diş 20 sinirine doğrudan ulaşırlar ve bu da diş ağrısına sebep olur. Bu sorunu dişleri cilalar, laklar, vb. ile kaplamak suretiyle hafifletmek mümkündür, fakat bu sadece kısa süreli bir çare olacaktır, çünkü kaplanan lak tabakaları hızla ve kısa süre içinde aşınıp giderler.

25 Biyo aktif camların, tek başlarına ya da ağız bakım bileşimleri içerisine konulduklarında, dişleri remineralize ettikleri bilinmektedir. Dişlere uygulandıklarında, hidroksi apatit yapısını yeniden inşa etme etkisini gösterirler.Örneğin, ABD Patentleri6,338,751 ve 6,086,374,

(normalde bir biyoaktif cam formunda kalsiyum, fosfor, silika ve sodyum iyonlarından ibaret olan) remineralizasyon bileşimleri oluşturan ağız bakım ürünleriyle ilgilidirler. Bu ürünlere katılan biyoaktif cam, remineralize edici iyonları dişin yüzeyine yayar ve açık 5 tübüllerin kapatılmasına, diş hassasiyetinin azaltılmasına ve mine tabakasının yeniden inşa edilmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, bu bileşimlerin bir dezavantajı da vardır: diş macunları veya diş temizleme maddeleri için dişle temas süresi, fırçalama süresiyle sınırlıdır ve dolayısıyla sadece bir veya iki dakika kadar olabilir.

10

ABD6,365,132 ve WO 99/13852 patentleri, etkili miktarda bir partikül biyoaktif camla diş yüzeyine temas etmek suretiyle dişleri beyazlaştırma yöntemlerini detaylandırmaktadırlar. Bununla birlikte, orada tanımlanan bileşimler göze çarpan (yani, fark edilebilir) 15 bileşimlerdir ve tüm durum ve koşullarda uygulanmaya müsait değildirler.

Bu Patente de atfen dâhil edilmiş sayılan ABD6,190,643 patenti, zararlı oral mikroorganizmaların yaşabilirliğini azaltmak ve dişleri 20 biyoaktif camla uygulama yaparak beyazlaştırmak için kullanılabilen bir yöntemi açıklamaktadır.

Patent yayını WO 02/49578 Henkel Corporation ise (ki ABD 2003/0219388 patentine tekabül eder), dişlerin remineralizasyonu için 25 çeşitli çözünür kalsiyum tuzları içeren bir suda çözünür veya suda şişen film tabakasını açıklamaktadır. Bununla birlikte, bu tuzlar suyun içinde “az çözünürler” ve film tabakasının içinde hidroksi apatit ön

şekillendirilmiştir ve bu da, tuzların diş yüzeyinin remineralizasyonu konusunda sınırlı bir kabiliyete sahip olmasıyla sonuçlanmaktadır.

Ayrıca, tekniğin bilinen durumunu yansıtan pek çok doküman, doğal ve içkin biyoaktivitelerinden dolayı biyoaktif camları aköz bazlı sistemlerde kullanmamak gerektiğine işaret etmektedirler. Orneğin, camın içindeki alkalin türlerinin bir aköz çözeltiye maruz kaldıktan sonra birkaç dakika içerisinde tükenip gidebildiğini ifade eden ve bu Patente de atfen dâhil edilmiş sayılan "An Introduction to Bioceramics", L.L Hench and J.Wilson, Bölüm 3'e atıf yapıyoruz.

Ek olarak, WO 2006/055317 patenti, ağız içi boşluğuna kesintisiz ve uzun süre kalsiyum ve fosfor salan dental bileşimleri tanımlamaktadır. Bu ürünler, diş yüzeyinde birkaç ay boyunca kalacak şekilde tasarlanmış bulunmaktadırlar ve diş yüzeyi üstünde sertleşen polimerize edilebilir materyallerden hazırlanabilmektedirler. Diğer bileşimler ise solvent bazlı (etanol) formülasyonlarından hazırlanmaktadırlar.

Yukarıda tanımlanan problemlerin en az birini veya birden fazlasını gidermek veya hafifletmek bu buluşun en az bir özelliğinin amaçlarından biridir.

Diş remineralizasyonu yapabilen bir film tabakası sağlamak da bu buluşun en az bir özelliğinin amaçları arasındadır.

Bir film tabakası kullanarak bir diş remineralizasyonu yöntemi

sağlamak ve sunmak da bu buluşun en az bir özelliğinin ilave amaçlarındandır.

### **BULUŞUN ÖZETİ**

5

Bu buluşun birinci özelliğine göre, ağız içi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası sağlanmaktadır ve bu film tabakası:

10 bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeden ve bir biyoaktif camdan oluşmaktadır.

Bu buluşun ikinci özelliğine göre, ağız içi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası sağlanmaktadır ve bu film tabakası:

15

bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeden ve bir biyoaktif camdan oluşmaktadır;

burada bu film tabakası çözünmeden ya da hemen hemen tamamen çözünmeden önce yaklaşık 60 dakikalık bir azami süre boyunca ağız içi boşluğunda en az bir diş yapışma kabiliyetine sahiptir ve burada bu film tabakası diş remineralizasyonu etkisi sağlayabilmektedir.

20

Bu buluşun üçüncü özelliğine göre ise, ağız içi boşluğunda kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası sağlanmaktadır ve bu film tabakası:

25

bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeden ve

bir biyoaktif camdan oluşmaktadır;

burada bu film tabakası yaklaşık 60 dakikalık bir azami süre içerisinde çözünme ya da en azından hemen hemen tamamen çözünme kabiliyetine sahiptir ve burada bu film tabakası dış  
5 remineralizasyonu etkisi sağlayabilmektedir.

Normalde, film tabakası, bir dişe veya bir dizi dişe uygulandığında diş remineralizasyonu etkisi yapma kabiliyetine sahiptir. Genel olarak ifade edersek, bu buluş, bir ince film tabakası formunda bir biyoaktif  
10 camdan oluşan ve bir veya birden fazla dişe yapışabilen bir remineralizasyon bileşimi sağlama sınırları içinde kalabilir ve remineralize edici bileşenlerin bir dişin yüzeyinde yüksek oranda ve uzun süre lokal konsantrasyonunu meydana getiren uygun ve örtülü bir yöntem sağlamakta ve sunmaktadır.

15

Su ile birleştiği zaman, bu buluşa konu olan film tabakası, remineralize edici iyonları salabilir ve bu iyonlar da, örneğin, bir dişin yüzeyinde kararlı bir kristalin hidroksi karbonat apatit tabakasının oluşmasını sağlayabilir ve bu yolla, diş hassasiyetinin uzun süre için  
20 azalmasına yol açabilirler.

Film tabakası, örneğin kimyasal olarak modifiye olabilen bir doğal yoldan elde edilmiş film oluşturucu maddeden de oluşabilir. Örneğin, doğal yoldan elde edilmiş kimyasal olarak modifiye edilen film  
25 oluşturucu madde, herhangi bir uygun suda çözünür polimer olabilir, fakat tercihen, yaklaşık 6,0 ile 11,0 arasında, yaklaşık 7,0 ile 10,5 arasında ya da tercihen yaklaşık 7,5 ile 9,5 arasında olan ve

hidroksikarbonat apatit mineral oluşumu için optimum olan bir doğal yoldan elde edilmiş non-iyonik selüloz türevi olmalıdır.

Bu buluşa konu olan film tabakasının ağız içindeki yumuşak dokuya yapışmadan dişlere tercihen yapıştığı bulunması da avantajlı olmuştur. Teorik olarak bu önermeyle bağlı kalmayı arzu etmemekle birlikte, hidroksipropil selüloz gibi bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddenin bir yüzey aktif polimer olarak sınıflandırılabilceğini de söyleyebiliriz. Suda çözünür polimerik film oluşturucu maddenin su bazlı çözeltileri, büyük oranda azalmış yüzey gerilimi ve ara yüzey gerilimi gösterebilirler. Suda çözünür polimerik film oluşturucu maddenin su ile birleşen katmanları, ağız içindeki yumuşak dokuyu etkin bir düzeyde kayganlaştırabilir ve bu da, su ile birleşmiş suda çözünür polimerik film oluşturucu maddenin örneğin dudanın iç kısmından kolayca kaymasına olanak sağlar.

Bu buluşa konu olan film tabakası, ortodontik braketlerin, yani diş tellerinin etrafında birikme ve hidratlama ve bu yolla, ihtiyaç olan yerde hidroksi karbonat apatit tabakasının oluşmasına yardımcı olması için gereken iyonları yüksek bir konsantrasyonda sağlama kabiliyetine sahip olduğu için de son derece faydalı olabilir.

Burada suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeye atfen kullanılan suda çözünür terimi, çözünen maddenin beher gramında yaklaşık çözücü hacminin yaklaşık 0,01 ile 10,000 mililitre aralığında olduğu bir çözelti veya bir koloidal çözelti oluşturan bir polimerik malzeme anlamına gelir.

Biyo aktif cam, örneğin bir remineralizasyon bileşimini salma ve serbest bırakma kabiliyetine sahip olabilen bir partikülat cam olabilir. biyoaktif cam, ana bileşeni olarak bir silikon oksidi bulunan ve fizyolojik sıvılarla temas ettiğinde büyüyen dokuya yapışma kabiliyeti  
5 olabilen bir inorganik cam da olabilir. Biyoaktif cam, örneğin kalsiyum ve fosforun esansiyel iyonlarını içerir ve film tabakası (örneğin, bir şerit) tükürük tarafından çözündürüldükçe, bu iyonlar salınırlar ve dişin üzerinde hidroksi karbonat apatit oluşmasına yardımcı olurlar. Bu nedenle, bu film tabakası bir biyoaktif cam  
10 formunda kalsiyum; fosfor; silika ve/veya sodyum atomları ve/veya iyonlarından veya bunların herhangi bir kombinasyonundan oluşabilir.

Film tabakası, bir vücut sıvısının veya simüle edilen bir vücut sıvısının içine konulduğunda in vitro ortamda bir hidroksi karbonat apatit katmanı oluşturabilir. Bu film tabakasının ağız içi boşluğunda olduğu gibi vücutta da herhangi bir önemli advers immün etkiyi ve cevabı tetiklememesi de çok uygundur.

Film tabakası, ağırlıkça yaklaşık %10 – 90, ağırlıkça yaklaşık %20 –  
20 80, ağırlıkça yaklaşık %30 – 70, ağırlıkça yaklaşık %40 – 80 ya da ağırlıkça yaklaşık %50 – 60 oranında bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeden oluşur. Alternatif olarak, film tabakası, ağırlıkça en azından yaklaşık %10, ağırlıkça en azından yaklaşık %30, ağırlıkça en azından yaklaşık %50, ağırlıkça en azından yaklaşık %70 ya da  
25 ağırlıkça en azından yaklaşık %90 oranında bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeden de oluşabilir.

Film tabakası, ağırlıkça yaklaşık %10 – 90, ağırlıkça yaklaşık %20 –

80, ağırlıkça yaklaşık %30 – 70, ağırlıkça yaklaşık %40 – 80 ya da ağırlıkça yaklaşık %50 – 60 oranında bir biyoaktif camdan oluşur. Alternatif olarak, film tabakası, ağırlıkça en azından yaklaşık %10, ağırlıkça en azından yaklaşık %30, ağırlıkça en azından yaklaşık %50, ağırlıkça en azından yaklaşık %70 ya da ağırlıkça en azından yaklaşık %90 oranında bir biyoaktif camdan da oluşabilir. Genel olarak ifade edersek, partikül cam, film tabakasının ağırlıkça yaklaşık %1 – 60, ağırlıkça yaklaşık %1 – 30, normalde ağırlıkça yaklaşık %2 – 25, özellikle ağırlıkça yaklaşık %5 – 20 ve daha da özellikle ağırlıkça yaklaşık %8 – 16'sını oluşturabilir.

Film tabakasının tipik bileşimi, ağırlıkça yaklaşık %40 – 80 oranında silikon dioksit ( $\text{SiO}_2$ ), ağırlıkça yaklaşık %0 – 35 oranında sodyum oksit ( $\text{Na}_2\text{O}$ ), ağırlıkça yaklaşık %4 – 46 oranında kalsiyum oksit ( $\text{CaO}$ ) ve ağırlıkça yaklaşık %1 – 15 oranında fosfor oksitten ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) ibarettir. Bir geleneksel cam eritme işleminde kullanıldıklarında, bu maddelerin tercih edilen miktar aralıkları şöyle olabilir:

ağırlıkça yaklaşık %40 – 60 oranında silika;  
ağırlıkça yaklaşık %10 – 30 oranında sodyum oksit;  
ağırlıkça yaklaşık %10 – 30 oranında kalsiyum oksit ve  
ağırlıkça yaklaşık %2 – 8 oranında fosfor oksit.

Bu buluşun belirli yapılarında, suda çözünür polimerik film oluşturucu madde, yaklaşık 1.000 – 1.500.000, yaklaşık 1.000 – 500.000, yaklaşık 50.000 – 500.000, yaklaşık 100.000 – 200.000, yaklaşık 1.000 – 100.000, yaklaşık 1.000 – 50.000, yaklaşık 1.000 – 20.000 ya da yaklaşık 10.000 – 20.000 aralığında bir ortalama molekül ağırlığına

sahip bir polimerden oluşturulabilir. Tercihen, ortalama molekül ağırlığı yaklaşık 50.000 – 250.000 ya da en çok tercihen yaklaşık 140.000 olabilir. Ortalama molekül ağırlığı, boyut dışlama kromatografisi yöntemiyle tespit edilebilir.

5

Silika, biyoaktif cam için bir matris oluşturmanın yanı sıra, dişlerden fırçalama yoluyla bir jelleşmiş film tabakası kalktığında bir aşındırıcı işlevini de görebilir.

- 10 Biyoaktif cam, (sodyum oksidin genellikle mevcut olduğu hallerde) bir geleneksel cam eritme işlemiyle ya da (sodyum oksidin mevcut olmayabileceği hallerde) tekniğin bilinen durumunda bir “sol-jel” prosesi olarak bilinen ve anılan bir çökeltme veya jelleştirme prosesiyle yapılabilir. Kalsiyum florür, boron oksit, alüminyum oksit,  
15 magnezyum oksit ve potasyum oksit gibi diğer bileşenler de dâhil edilebilir.

Biyoaktif cam, tercihen ağız içi ortamına konulduğunda bu maddelerin salınmasına ve serbest bırakılmasına olanak sağlayan bir camda  
20 örneğin kalsiyum ve fosfor da dâhil, bir kalsiyum ve fosfor salan cam olabilir. Bu tip camlar, literatürde “remineralize edici” ya da tıbbi uygulama alanlarıyla ilgili olarak “biyoaktif” kelimesiyle anılmakta ve tanımlanmaktadırlar. Bu camlar eritilmiş veya sol-jel yoluyla elde edilmiş olabilirler. Bu camlar amorf da olabilirler ya da bir veya  
25 birden fazla kristalin faz da (örneğin, bazen “cam-seramik” olarak da anılan ve tanımlanan kısmen kristalin faz) içerebilirler.

Remineralize edici ya da biyoaktif camlar, tekniğin bilinen

durumunda uzman olan kişiler tarafından iyi bilinmektedirler ve tipik camlar örneğin A.B.D. Patentleri 4,698,318 (Vogel et al.), 5,074,916 (Hench et al.), 5,162,267 (Smyth), 5,296,026 (Monroe et al.), 6,338,751 (Litkowski et al.) ve 6,709,744'de (Day et al.) ve

5 A.B.D. Patent Başvurusu Yayınları 2003/0167967 (Narhi et al.), 2004/0241238 (Sepulveda et al.) ve 2004/0065228'de (Kessler et al.) tanımlanmaktadır. Örnek remineralize edici ya da biyoaktif camlar örneğin NovaMin'den (A.B.D.) kendi ticari isimleriyle temin edilebilirler ve ayrıca, Nippon Electric Glass Co.,Ltd.'nin (Shiga,

10 Japonya) CERABONE A/W ticari markası, Vogel'in Introduction to Bioceramics, L.L. Hench and J. Wilson, eds., World Scientific Publishing (1993)'de tanımladığı gibi BIOVERIT ticari markası ve Hench and Andersson'un Introduction to Bioceramics, L.L. Hench and J. Wilson, eds., World Scientific Publishing (1993)'de tanımladıkları 45S5 ve 45S5F ticari markalarıyla da mevcuttur.

15 Biyoaktif salgılayıcı cam, tıbbi uygulamalarda kemiğin onarılmasını engellediği bilinen alüminyum oksidi (örneğin, alümina) yüksek miktarlarda içermeyebilir. Yüksek miktarlarda alüminyum oksit bulunmayan bu camlar, ağırlıkça yaklaşık %5'in altında ve bazen

20 yaklaşık %3'ün, %2'nin veya hatta yaklaşık %1'in altında alüminyum oksit içerebilirler. Aksine, iyonomer cam bileşimleri, genellikle, iyonomerik çapraz bağlama reaksiyonu için yeterince yüksek miktarda sıvıda özütlenebilir alüminyum iyonlarının, normalde ağırlıkça %10 – 45 oranında Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>'ün mevcut olmasına ihtiyaç duyarlar.

25

Bu buluşun bazı yapılarında, biyoaktif cam, ağırlıkça yaklaşık %35 ile %60 arasında silika ve tercihen, ağırlıkça yaklaşık %40 ile %60 arasında silika içerebilir. Buluşun bazı yapılarında, biyoaktif cam,

ağırlıkça yaklaşık %20'nin altında ve bazen yaklaşık %15, %10, %5, %3 veya hatta %1'in altında silika içerir.

Bu buluşun bazı yapılarında, biyoaktif cam, ağırlıkça en azından yaklaşık %15 oranında ve bazen en azından yaklaşık %20, %25, %30, %35 veya hatta %40 oranında fosfor pentoksit( $P_2O_5$ ) içerebilir. Buluşun bu yapılarında, biyoaktif salgılayıcı cam, ağırlıkça en fazla yaklaşık %80 oranında ve bazen en fazla yaklaşık %75, %70, %65, %60, %55, %50, %45 veya hatta yaklaşık %40 oranında fosfor pentoksit( $P_2O_5$ ) içerebilir.

Biyoaktif cam, ağırlıkça yaklaşık %20'nin altında ve bazen yaklaşık %15, %12, %8 veya hatta %6'nın altında oranlarda fosfor pentoksit( $P_2O_5$ ) içerebilir. Buluşun bu yapılarında, biyoaktif cam, ağırlıkça en azından yaklaşık %1 ve bazen en azından yaklaşık %2 veya hatta yaklaşık %3 oranında fosfor pentoksit ( $P_2O_5$ ) içerir.

Bu buluşun bazı yapılarında, biyoaktif cam, ağırlıkça en azından yaklaşık %10 ve bazen en azından yaklaşık %15, %20, %25 veya hatta yaklaşık %30 oranında kalsiyum oksit içerebilir. Buluşun bu yapılarında, biyoaktif cam, ağırlıkça en fazla yaklaşık %70 oranında ve bazen en fazla yaklaşık %60, %50, %40 veya hatta yaklaşık %35 oranında kalsiyum oksit içerebilir.

Biyoaktif cam, isteğe bağlı olarak, ağırlıkça en fazla yaklaşık %25 ve bazen en fazla yaklaşık %20, %15, %10 veya hatta %5 oranında florür de içerir.

Bu buluşun bazı yapılarında, biyoaktif cam, isteğe bağlı olarak, ağırlıkça en fazla yaklaşık %60 ve bazen en fazla yaklaşık %55, %50, %45, %40, %35 veya hatta yaklaşık %30 oranında SrO, MgO, BaO, ZnO veya bunların çeşitli kombinasyonlarını içerir. Buluşun bazı yapılarında, biyoaktif cam, isteğe bağlı olarak, ağırlıkça en azından yaklaşık %0,5 ve bazen en azından yaklaşık %1, %5, %10, %15 veya hatta %20 oranında SrO, MgO, BaO, ZnO veya bunların çeşitli kombinasyonlarını içerir. Biyoaktif cam, isteğe bağlı olarak, ağırlıkça en fazla yaklaşık %40 ve bazen en fazla yaklaşık %35, %30, %25, %20, %15, %10 veya hatta yaklaşık %5 oranında nadir toprak oksidi içerir. Biyoaktif cam, isteğe bağlı olarak, ağırlıkça en fazla yaklaşık %45 ve bazen en fazla yaklaşık %40, %30, %20, %10, %8, %6, %4, %3 veya hatta yaklaşık %2 oranında Li<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>O veya bunların çeşitli kombinasyonlarını içerir.

15

Biyoaktif cam, isteğe bağlı olarak, ağırlıkça en fazla yaklaşık %40 ve bazen en fazla yaklaşık %30, %25, %20, %15, %10 veya hatta yaklaşık %5 oranında B<sub>2</sub>O<sub>3</sub> içerir.

20 Biyoaktif cam, ağırlıkça yaklaşık %15'in altında ve bazen yaklaşık %10, %5 veya hatta %2'nin altında oranlarda ZrO<sub>2</sub>de içerebilir.

Biyoaktif cam, ağırlıkça yaklaşık %40 – 60 arasında SiO<sub>2</sub>, ağırlıkça yaklaşık %10-35 arasında CaO, ağırlıkça yaklaşık %1 – 20 arasında P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ağırlıkça yaklaşık %0 – 35 arasında Na<sub>2</sub>O ve ağırlıkça yaklaşık %5'in altında Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>içerebilir.

25

Biyoaktif cam, ağırlıkça yaklaşık %10 – 70 arasında CaO; ağırlıkça

yaklaşık %20 – 60 arasında  $P_2O_5$ ; ağırlıkça yaklaşık %3'ün altında  $Al_2O_3$ ; ağırlıkça yaklaşık %0 – 50 arasında SrO, MgO, BaO, ZnO veya bunların çeşitli kombinasyonlarını ve ağırlıkça yaklaşık %10'un altında kombine  $Li_2O$ ,  $Na_2O$  ve  $K_2O$  içerebilir.

5

Biyoaktif cam, ağırlıkça yaklaşık %10 – 70 arasında CaO; ağırlıkça yaklaşık %20 – 50 arasında  $P_2O_5$ ; ağırlıkça yaklaşık %3'ün altında  $Al_2O_3$ ; ağırlıkça yaklaşık %0 – 50 arasında SrO, MgO, BaO, ZnO veya bunların çeşitli kombinasyonlarını ve ağırlıkça yaklaşık %10'un

10

altında kombine  $Li_2O$ ,  $Na_2O$  ve  $K_2O$  içerebilir.

Biyoaktif cam, ağırlıkça yaklaşık %10 – 50 arasında CaO; ağırlıkça en azından %15 oranında ve yaklaşık %50'nin altında  $P_2O_5$ ; ağırlıkça yaklaşık %3'ün altında  $Al_2O_3$ ; ağırlıkça yaklaşık %10'un altında kombine  $Li_2O$ ,  $Na_2O$  ve  $K_2O$  ve ağırlıkça yaklaşık %0 ile 60 arasında SrO, MgO, BaO, ZnO veya bunların çeşitli kombinasyonlarını içerebilir.

15

20 Cam; partiküller, fiberler veya plateletler de dâhil çeşitli küçük bölünmüş formlarda olabilir. Dental ve ortodontik uygulamalar için tercih edilen ortalama partikül büyüklüğü yaklaşık 50 mikrometrenin altında, daha tercihen yaklaşık 10 mikrometrenin altında ve en çok tercihen yaklaşık 3 mikrometrenin altındadır. Nano-ölçekli boyutlar da

25 (örneğin, yaklaşık 0,5 mikrometrenin altında) çok fazla tercih edilmektedir. Farklı boyut aralıklarının çeşitli kombinasyonları da kullanılabilir.

Biyoaktif cam, isteğe bağlı olarak, aşağıda tanımlandığı gibi bir yüzey işlemi tâbi tutulabilir (örneğin, silanile; asit- veya asit- metakrilatmonomerler, oligomerler veya polimerlerle; başka polimerlerle, vb.). Bu yüzey işlemleri, örneğin partiküllerin bir matrise  
5 daha iyi ve daha sıkı bağlanmasıyla neticelenebilir. Tercihen, cam, örneğin A.B.D. Patenti No. 5,332,429'da (Mitra) tanımlanan yöntemlere benzer yöntemlerle yüzey işleminden geçirilebilir. Kısaca, cam, camın onun içinde çözündürülmüş, dağıtılmış veya askıya alınmış bulunan bir veya birden fazla sıvıyla ve bir yüzey işleme  
10 ajanıyla (örneğin, florür iyonu prekürsörleri, silanlar, titanatlar, vb.) birleştirilmesi yoluyla yüzey işleme tâbi tutulabilir. İsteğe bağlı olarak bu bir veya birden fazla sıvı madde su içerirler ve bir aköz sıvının kullanılması halinde, asidik veya bazik olabilirler. Yüzey işlem bittikten sonra, bu bir veya birden fazla sıvının en azından bir kısmı  
15 yüzey işlem uygulanan camdan herhangi bir uygun teknikle (örneğin, püskürtmeli kurutma, fırında kurutma, boşlukta kurutma, liyofilizasyon ve bu işlemlerin çeşitli kombinasyonları) kaldırılabilir. Bir boşlukta kurutma tanımı için örneğin A.B.D. Patent No. 5,980,697'ye (Kolb et al.) bakınız. Bu buluşun bir yapısında, yüzey  
20 işleminden geçirilen cam, örneğin gece boyunca, normalde yaklaşık 30 °C ile yaklaşık 100 °C arasında kurutma sıcaklıklarına maruz bırakılarak fırında kurutulabilir. Yüzey işleminden geçirilen cam ayrıca arzu edilirse ısıtılabilir. İşlemden geçirilen ve kurutulan cam, daha sonra, aglomeralarını kırmak amacıyla elekten geçirilebilir ya da  
25 hafifçe öğütülebilir.

Normalde, biyoaktif camın ortalama partikül büyüklüğünün suyla temas ettiklerinde iyonların salınım hızı üzerinde bir etkisi olabilir ve

bu büyüklük normalde yaklaşık 100 mikrondan, yaklaşık 75 mikrondan, yaklaşık 50 mikrondan, yaklaşık 20 mikrondan ve genellikle yaklaşık 10 mikrondan ve sıklıkla yaklaşık 5 mikrondan az olabilir. Alternatif olarak, biyoaktif camın ortalama partikül  
5 büyüklüğü yaklaşık 0,01 - 200 mikron; yaklaşık 0,01 - 50 mikron; yaklaşık 0,01 - 20 mikron; yaklaşık 0,1 - 10 mikron ya da yaklaşık 0,1 - 5 mikron aralığında olabilir.

Bu buluşun belirli yapılarında, biyoaktif camın 50nci yüzde birlik  
10 çapı genellikle yaklaşık 2 – 20 mikron aralığında, örneğin yaklaşık 5 – 10 mikron aralığında olabilir. Uygun biyoaktif camlar NovaMin® ticari markasıyla piyasada mevcuttur, fakat başka biyoaktif camlar da kullanılabilir.

15 Biyoaktif cam aşağıda sayılan materyallerin herhangi bir birisi veya bunların bir kombinasyonu gibi başka malzemelerle de karıştırılabilir: tatlandırıcı maddeler; aroma verici maddeler; anti mikrobiyal ajanlar; akışkanlaştırıcı ajanlar, renklendirici maddeler; tükürük stimüle edici ajanlar; soğutucu ajanlar; yüzey aktif maddeler; stabilize edici ajanlar;  
20 emülsifiye edici ajanlar; kıvam artırıcı ajanlar; koruyucu maddeler; hacim artırıcı ajanlar; nemlendirici maddeler; vitaminler; mineraller; florürler ve dolgu maddeleri. Film tabakası, oral yoldan tüketilmeye uygun ince bir şerit formunda olabilir.

25

Tercihen bir şerit formunda olan film tabakasının belirli bir süre içerisinde bir ağız içi boşluğunda şişmesi ya da çözünmesi ve bu yolla remineralizasyon bileşimini salması ve serbest bırakması

amaçlanmaktadır. Film tabakasının kendi özellikleri sayesinde ya da bir yapıştırıcı ajan kullanılarak bir dişin yüzeyine yapışması amaçlanmaktadır. Şeritteki partikülât cam, bir tek katman formunda olabilir ya da bir çok-katmanlı ürünün bir veya birden fazla katmanına katılabilir ya da alternatif olarak, sadece bir film oluşturucu madde 5 şeridinin yüzeyinin üstüne biriktirilebilir (tercihen, suda-dağılabilen yenilebilir madde).

Normalde, film tabakası bir şerit formunda olabilir ve bu şeridin şekil 10 olarak dikdörtgen olması uygun olur, fakat herhangi bir şerit şekli de (örneğin, büyük oranda yuvarlatılmış dikdörtgen, büyük ölçüde oval, büyük ölçüde kare, büyük ölçüde dairesel) kullanılabilir. Kullanım kolaylığı için şeridin asgari kalınlığı yaklaşık 10 µm olabilir. Şeridin fiziksel boyutlarının maddenin bir ağız içi boşluğun içinde örneğin 15 tükürüğün etkisiyle istenen belli bir süre içerisinde çözünmesine engel olmamasını sağlayacak şekilde, şeridin tercih edilen azami kalınlığı yaklaşık 500 µm veya daha çok tercihen yaklaşık 200 µm olabilir. Genelde, şeridin kalınlığı yaklaşık 20 ilâ 100 µm aralığında ve daha genel olarak yaklaşık 40 ilâ 80 µm aralığında olabilir.

20

Şeridin genişliği yaklaşık olarak 0,05 – 5 cm arasında ya da tercihen yaklaşık 1 – 2,5 cm arasında olabilir; şeridin boyu ise yaklaşık 0,05 – 10 cm arasında ya da tercihen yaklaşık 4 – 8 cm arasında olabilir.

25 Genel olarak, şeridin bir veya iki ya da daha çok dişe uygulanması amaçlanmaktadır, fakat başka ürünlere (örneğin, diş temizleme maddeleri, diş macunları, vb.) daha küçük parçaları da konulabilir.

Şerit, kuru olabilir; bununla kastedilen, şeridin dokunduğunda kuru olmasıdır. Bununla birlikte, şerit, ağırlıkça yaklaşık olarak %1 ile %20 arasında ya da yaklaşık olarak %1 ile %15 arasında, imalat prosesinden kalan artık suyu da içerebilir. Kuru olduğunda, film tabakası dişe (dişin yüzeyinden ve ağız içi boşluğundan suyu emerek) etkin bir şekilde yapışır ve böylece, bir süreliğine yerine sabitlenir. Bu da, şeridin uzun bir süreyle (örneğin diş macunlarına kıyasla) teması sürdürmesine yardımcı olur.

10 Şerit, ağız içi boşluğunda su/tükürük içinde hızla çözünebilir. Hızlı çözünme terimiyle kastedilen, şeridin suda çözünür bileşenlerinin (örneğin, suda çözünür polimerik film oluşturucu madde) tercihen yaklaşık 1 ilâ 30 dakikada, yaklaşık 5 ilâ 20 dakikada, yaklaşık 5 ilâ 15 dakikada ya da yaklaşık 5 ilâ 10 dakikada çözünmesi ya da önemli oranda çözünmesidir. Normalde, bir şeridin ağız içi boşluğunda çözünme süresi yaklaşık olarak azami 60 dakika olabilir; asgari süre ise yaklaşık olarak 1 saniye olacaktır. Genelde, şerit yaklaşık 10 saniye ile yaklaşık 10 dakika arasında bir süre içinde önemli oranda çözünür. Biyoaktif camı oluşturan remineralizasyon bileşiminin 20 önemli bir kısmının salınması ve serbest bırakılması süreci bu süre içerisinde gerçekleşmiş olacaktır.

Film tabakası bir yenilebilir maddeden oluşmaktadır. “Yenilebilir madde” terimiyle kastedilen, bir kullanıcının tüketmesi için kabul edilebilir niteliklere sahip olan bir maddedir. Normalde, bu, ilgili uygun düzenleyici otoritelerin kullanılmasına onay verdiği bir maddedir.

Şerit, aşağıda sayılan maddelerin herhangi birisi veya herhangi bir kombinasyonu gibi, herhangi bir uygun yenilebilir suda-çözünür polimerik malzemedan oluşur: metil selülozlar, (örneğin, sodyum karboksimetilselüloz), hidroksipropilmetilselüloz, hidroksietilselüloz, 5 hidroksipropilselüloz, karboksimetilselüloz. Bu malzemelerin herhangi ikisi, üçü, dördü veya daha fazlasının bir karışımı gibi, yukarıda sayılan bileşimlerin uygun bir kombinasyonu da kullanılabilir. Ek olarak, bir çok-katmanlı şeritte farklı katmanlar farklı malzeme kombinasyonlarından da oluşabilirler.

10

Bir selüloz türevi gibi bir non-iyonik film oluşturucu madde (örneğin, hidroksipropil selüloz, hidroksipropilmetilselüloz ve benzerleri) kullanmak tercih edilebilir. Film oluşturucu maddenin iyonik olmayan niteliği, malzemenin remineralizasyon bileşimiyle istenmeyen 15 reaksiyonlara girmekten kaçınmasına olanak sağlar.

Pratik kullanımda, film tabakası, hidratlanır ve suyu emerek şişer ve bu da, remineralizasyon iyonlarının film tabakasından dışın yüzeyine salınmasına ve geçmesine olanak sağlar. Film oluşturucu madde 20 sadece şişebilir, fakat daha sonra kaldırılmak üzere esas olarak intakt kalabilir ya da film oluşturucu madde ağızıçi boşluğunun içerisinde tükürüğün içinde çözünebilir veya dağılabilir.

Remineralizasyon bileşiğinin kendisinin de faydalı anti mikrobiyal 25 özellikler gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, şerit herhangi bir uygun formda anti mikrobiyal ajanlar da (örneğin, bakterisidler) içerebilir. Bu anti mikrobiyal ajanlar, ilgili düzenleyici otoritelerin izin verdikleri azami seviyelere kadar herhangi bir miktarda olabilirler.

Orneğin, aşağıda sayılan anti mikrobiyal ajanların herhangi birisi veya herhangi bir kombinasyonu kullanılabilir: triklosan; setil piridinyum klorür (CPC); domifen bromür; kuaterner amonyum tuzları; sanguinarin; uygun florürler; aleksidin; oktonidin ve EDTA.

5

Aroma verici maddeler de konulabilir. Uygun aroma verici maddeler, güzel koku yayma özelliklerine de sahip olabilirler. Uygun aroma verici maddeler imalat prosesi esnasında tatlandırılmış yağlar formunda eklenebilirler. Aroma verici maddeler ağırlıkça film tabakasının yaklaşık %0 ile %30'u arasında ya da yaklaşık %0 ile %10'u arasında miktarlarda olabilirler.

Aroma verici maddeler doğal yağlar, sentetik tatlandırıcı yağlar, tatlandırıcı aromatikler, bitkilerden, yapraklardan, çiçeklerden, meyvelerden ve benzerinden çıkartılan oleoresinler ve ekstreleri ve bunların kombinasyonları arasından seçilebilir.

Kullanılabilecek tatlandırıcı yağlar, aşağıda sayılanların herhangi birisi veya bunların herhangi bir kombinasyonu olabilir: bahçe nanesi yağı, tarçın yağı, nane yağı, karanfil yağı, defne yağı, kekik yağı, sedir yaprağı yağı, küçük Hindistan cevizi yağı, adaçayı yağı ve acıbadem yağı.

Vanilya, çikolata, kahve, kakao ve ayrıca, limon, portakal, üzüm, misket limonu ve greyfurt da dâhil narenciye ağı ve ayrıca, elma, ayva, şeftali, çilek, ahududu, kiraz, erik, ananas, kayısı ve benzeri de dâhil meyve esansları gibi doğal, suni veya sentetik meyve aromaları ve tatlandırıcıları da faydalı olabilir. Bu aroma verici maddeler tek

- başlarına kullanılabilecekleri gibi bir karışım halinde de kullanılabirler. En yaygın kullanılan aroma vericiler arasında, tek başlarına ya da karışım halinde kullanılan tıbbi nane gibi naneler ve ayrıca, suni vanilya, tarçın türevleri ve çeşitli meyve tatlandırıcıları ve aromaları da sayılabilir. 5 Sinnamil asetat, sinnamaldehid, sitral, dietilasetal, dihidrokarvil asetat, öjenil format ve p-metilanisol ve benzerleri de dâhil aldehidler ve esterler gibi aroma verici ajanlar da bu amaçla kullanılabirler.
- 10 Aldehid aroma verici ajanlarının ilave örnekleri, bunlarla sınırlı kalmaksızın ve fakat aşağıda sayılanların herhangi birisini veya herhangi bir kombinasyonunu da içerir: asetaldehid (elma); benzaldehid (kiraz, badem); sinnamikaldehid (tarçın); sitral, örneğin alfasitral (limon, misket limonu); neral, örneğin beta sitral (limon, misket limonu); 15 dekanal (portakal, limon); etil vanilin (vanilya, krema); helyotropin, örneğin piperonal (vanilya, krema); vanilin (vanilya, krema); alfa-amil sinnamaldehid (baharatlı meyve aromaları ve tatları); butiraldehid (tereyağı, peynir); valeraldehid (tereyağı, peynir); sitronellal; dekanal (narenciye meyveleri); aldehid C-8 20 (narenciye meyveleri); aldehid C-9 (narenciye meyveleri); aldehid C-12 (narenciye meyveleri); 2-etil butiraldehid (üzümsü meyveler); heksenal, örneğin trans-2 (üzümsü meyveler); tolilaldehid (kiraz, badem); veratraldehid (vanilya); 2,6-dimetiloktanal (yeşil meyveler) ve 2-dodekenal (narenciye, mandalina); kiraz; üzüm ve bunların 25 karışımları ve benzerleri.

Gerekirse ve gerektiğinde, film tabakası bir tatlandırıcı ajan ya da bir tatlandırıcı ajanlar kombinasyonu da içerebilir. Tatlandırıcı ajanlar

ağırlıkça yaklaşık %30'un altında, fakat daha tipik olarak ağırlıkça yaklaşık %20'nin altında bir oranda bulunabilirler.

Tipik tatlandırıcılar; aşağıda sayılanların herhangi birisi veya herhangi bir kombinasyonu gibi monosakkaridleri, disakkaridler ve polisakkaridleri içerebilir: ksiloz; riboz; glikoz (dekstroz); mannoz; galaktoz; fruktoz (örneğin levüloz); sukroz (örneğin şeker) ve maltoz; birevritik şeker (örneğin sukrozdan elde edilen bir früktoz ve glikoz karışımı); kısmen hidrolize edilmiş nişasta; mısır şurubu katıları; dihidrokalkonlar; monelin; steviosidler ve glikirhizin.

Ek olarak, çözünür sakarin tuzları gibi suda-çözünür yapay tatlandırıcı ajanlar da kullanılabilir. Örneğin, aşağıda sayılan yapay tatlandırıcı madde ve ajanların herhangi birisi veya herhangi bir kombinasyonu kullanılabilir: sodyum veya kalsiyum sakarin tuzları; siklamat tuzları; 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oksatiiazin-4-on-2,2-dioksidin sodyum, amonyum veya kalsiyum tuzları; 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oksatiiazin-4-on-2,2-dioksidin potasyum tuzları (asesulfam-K); sukraloz ve sakarinin serbest asit formu.

20

Ayrıca, aşağıda sayılanların herhangi birisi veya herhangi bir kombinasyonu gibi dipeptid bazlı tatlandırıcı ajanlar da kullanılabilir: L-aspartil-L-fenilalanin metil ester (aspartam); L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamid hidrat; L-aspartil-L-fenilgliserin ve L-aspartil-L-2,5-dihidrofenil-glisinmetil esterleri; L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanin ve L-aspartil-L-(1-sikloheksen)-alanin gibi L-aspartik asitten elde edilen tatlandırıcı ajanlar.

Basit şekerin (yani, sukroz) bir klorlanmış türevi gibi doğal olarak oluşan suda-çözünür tatlandırıcı ajanlardan üretilen ve elde edilen suda-çözünür tatlandırıcılar da kullanılabilir.

- 5 Ayrıca, thaumatococcus danielli (örneğin, Thaumatin I ve II) gibi protein bazlı tatlandırıcı ajanlar da kullanılabilir.

Akışkanlaştırıcı ajanlar da dâhil edilebilir. Akışkanlaştırıcı ajanlar film tabakasının ağırlıkça yaklaşık %0 ile 25'i arasında ya da yaklaşık %0  
10 ile 15'i arasında bir oranda mevcut olabilirler. Örneğin, triasetin, monoasetin ve diasetin gibi akışkanlaştırıcı ajanlar ve gliserol, sorbitol ve mannitol gibi polioller de kullanılabilir.

Normalde, film tabakasını oluşturmak için kullanılan imalat prosesi,  
15 biyoaktif camın tüm diğer bileşenleri içeren bir polimer çözeltisi içinde dağıtılması ve çözülmesini içerebilir. Alternatif olarak, uygun bir sıcak eritme prosesi kullanıldığı takdirde çözücü dâhil edilmeyebilir.

20 Bu buluşa konu olan film tabakasının bileşenlerinin bir aköz karışımından üretilebilmesi şaşırtıcı olmuştur. Daha önceki beklentiler, aköz karışımın içinde, partikülat camın iyonları zamanından önce serbest bırakacağı ve bu iyonların film tabakasında hidroksiapatite yol açacakları yönündeydi. Buna rağmen, aköz üretim  
25 ortamının, uzatılmış prosesleme sürelerinden kaçınılması şartıyla, biyoaktif camın biyoaktivitesinde önemli bir azalmaya veya kötüleşmeye sebep olmadığı şaşırtıcı bir şekilde tespit edilmiştir.

Film tabakası oluşumu için gereken uygun viskoziteyi elde etmek için prosesleme sırasında çözücünün partikülât camına ve diğer bileşenlere oranı değiştirilebilir. Elde edilen nihai sıvı, suda-çözünür polimerik film oluşturucu maddenin uygun bir şekilde karıştırılması ve kademeli olarak ilave edilmesi yoluyla homojen hale getirilebilir. Bunun ardından, müseccel ve patentli prosedürler kullanılarak bir film tabakası oluşturulabilir; bu prosedürler bağlamında, ıslak film tabakası bir kurutucunun içinden geçirilirken bir destek olarak kullanılacak bir sonsuz kayış üstünde ya da taşıyıcı kağıt üstünde, biyoaktif camı içeren ve yukarıda açıklandığı gibi elde edilen sıvı madde, (örneğin ekstrüzyon yoluyla) ya da tekniğin bilinen durumunda uzman olan kişilerin bildikleri başka film oluşturma teknikleri yoluyla biriktirilebilir. Film destek malzemesi, bir polimerik film veya kağıt olabilir, fakat bir düşük yoğunluklu polietilen kaplamalı kraft kağıdı olması tercih edilir.

Advers reaksiyonlardan kaçınabilmek için, aköz çözelti/süspansiyon oluşumu ile film tabakasının oluşumu arasındaki sürenin asgariye indirilmesi tercih edilir.

Kurutucu, çözücüü buharlaştırmak ve bir kuru doku oluşturmak amacıyla, bir düşük nem oranına sahip sıcak hava tünelinden oluşabilir ya da Kızılötesi (IR) lambalar gibi başka ısı kaynakları kullanabilir. Alternatif olarak, film tabakası levhalara dökülebilir ve bir fırında kurutulabilir. Normal koşullarda, kurutucu veya fırındaki azami hava sıcaklığı yaklaşık 100°C olabilir; asgari sıcaklık ise yaklaşık 20°C olabilir. Ancak kurutucu veya fırındaki azami hava

sıcaklığının yaklaşık 80°C ve asgari sıcaklığın yaklaşık 30°C olması tercih edilir.

5 Ardından, elde edilen film tabakası doğrudan doğruya kesilebilir ve paketlenabilir ya da gelecekte işlenmek üzere makara veya levha formatında depolanabilir.

10 Biyoaktif camı, çözücüyü ve suda-çözünür yenilebilir polimerik maddeyi içeren karışım, bir laminer kitle oluşturacak şekilde kurutulabilir ve daha sonra, standart teknikler uygulanarak bir şerit formatına dönüştürülebilir.

15 Remineralizasyon bileşiminin sunumu ve teslimi bakımından, bir şerit, normalde diş başına yaklaşık 1 ile 100 mg, yaklaşık 1 ile 50 mg, yaklaşık 1 ile 20 mg ya da yaklaşık 1 ile 10 mg arasında biyoaktif cam içerecektir ya da örneğin, birden çok dişte kullanılacak bir film tabakası içinde yaklaşık 1 ile 100 mg ya da yaklaşık 3 ile 30 mg arasında bir miktarda olacaktır. Bu film tabakasının özel bir faydası da, dişlerin üniform veya hemen hemen üniform bir remineralizasyon malzemesi tabakasıyla tamamen kaplanmasına olanak sağlamasıdır.

25 Film tabakası, örneğin diş yüzeyine yönelik bir asit saldırganı sırasında diş remineralizasyonu için kullanılacak kalsiyumu ve fosforu salan ve serbest bırakan florür veya benzeri ajanlar gibi diğer remineralize edici ajanları da içerebilir. Diğer remineralize edici ajanların örnekleri, bunlarla sınırlı kalmaksızın ve fakat, aşağıda sayılanların herhangi birisini veya herhangi bir kombinasyonunu da içerebilir: sodyum florür (NaF); sodyum monoflorofosfat (MFP); kalay florür; amorf

kalsiyum fosfat (ACP); kazein fosfopeptid (Recaldent®) veya başka çözünen kalsiyum fosfat bileşimleri.

Film tabakası, jinjivit (dişeti iltihabı hastalığı) ve kök çürüklerinin önlenmesi ve tedavisi için de kullanılabilir ve diş çürüğü oluşmasıyla ve periodontal hastalıkla bağlantılı olarak ağız bakterilerinin büyümesi ve gelişmesini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Diş demineralizasyonu sorununun bilinen özel bir kaynağı da, ortodontik braketlerin aşınması ve yıpranmasıyla bağlantılıdır; bu süreçte, diş ile (genellikle metal olan) braket arasındaki temas, kariyojenik bakterilerin yaşayabileceği arayüzeyler oluşturarak diş minesinin erozyonuna yol açmaktadır. Bu şekilde demineralize olan alanlara “beyaz leke lezyonları” adı verilmektedir, çünkü demineralize olan mine tabakası çevresindeki mine tabakasından çok daha beyazdır. Dolayısıyla, bu buluşa konu olan film tabakası bir profilaktik veya terapötik malzeme olarak da kullanılabilir.

Bu buluşun dördüncü özelliğine göre, ağız içi boşluğunda kullanılmak üzere geliştirilmiş bir dental bileşim sağlanmaktadır ve bu dental bileşim:

bir suda çözünen polimerik film oluşturucu maddeden ve bir biyoaktif camdan oluşmaktadır;

Suda çözünen polimerik film oluşturucu madde ve biyoaktif cam, yukarıda tanımlandığı gibi olabilirler.

Normalde, dental bileşim bir film tabakası (örneğin bir şerit)

formunda olabilir. Bu buluşun beşinci özelliğine göre, ağız içi boşluğunda diş remineralizasyonu amacıyla kullanmak üzere geliştirilmiş bir film tabakası sağlanmaktadır ve bu film tabakası:

5 bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddeden ve kalsiyum oksit, silikon oksit ve/veya fosfor oksitten oluşan ve suyla temas ettiğinde kalsiyum ve fosfor iyonik moiyetelerini salan ve bir dişin üzerinde kristalin hidroksiapatit oluşturma konusunda etkin olan bir partikülat camdan oluşmaktadır.

10

Bu partikülat cam bir biyoaktif camdır.

Suda çözünür polimerik film oluşturucu madde ve biyoaktif cam aşağıda tanımlandığı gibi olabilirler.

15

Bu buluşun yedinci özelliğine göre, ağız içi boşluğunda kullanılmak üzere bir film tabakası oluşturmak için kullanılan ve diş remineralizasyonunu gerçekleştirme kabiliyetine sahip olan bir yöntem sağlanmakta ve sunulmaktadır ve bu yöntem:

20

bir suda çözünür polimerik film oluşturucu maddenin sağlanması ve

bir biyoaktif camın sağlanması ve

suda çözünür polimerik film oluşturucu maddenin ve biyoaktif camın karıştırılmasından oluşmaktadır ve

25

burada, suda çözünür polimerik film oluşturucu madde ve biyoaktif cam karışımı, diş remineralizasyonunu gerçekleştirme kabiliyetine sahip bir film tabakasına dönüştürülebilmektedir.

Normalde, bu film tabakası, bu bilişin birinci özelliğinde verilen tanıma uygun olabilir. Bu nedenle, suda çözünür polimerik film oluşturucu madde ve biyoaktif cam yukarıda tanımlandığı gibi olabilirler.

5

Yöntem, biyoaktif camın bir suda çözünür polimer içeren bir aköz karışıma ilave edilmesinden oluşabilir. Bu karışım da akışkanlaştırıcı ajanlar, nemlendirici ajanlar, aroma verici maddeler, emülsifiye edici ajanlar, dolgu maddeleri, tatlandırıcı ajanlar ve renklendirme maddeleri veya bunların kombinasyonlarını içerebilir.

10

Ardından, elde edilen nihai sıvı karışımı, bir yüksek parçalayıcı kabiliyete sahip karıştırıcının içinden geçirilerek homojen bir dispersiyon üretilebilir ve daha sonra, bu dispersiyon da bir taşıyıcı kağıdın üzerine kaplanmadan önce havasını alma işleminden geçirilebilir ve oda sıcaklığının üzerinde, fakat örneğin 60°C'ı aşmayan sıcaklıklarda havayla kurutulabilir.

15

Teorik olarak bu önermeyle bağlı kalmayı arzu etmemekle birlikte, biyoaktif camın polimer çözeltisine eklendiği noktanın önemli olduğunu düşündüğümüzü belirtmek isteriz, çünkü biyoaktif camın polimer çözeltisine daha sonra ilave edilmesi sistemin içindeki serbest su miktarını sınırlandırmaktadır. Biyoaktif cam, bu ortamın içinde, su muhtevası ağırlıkça yaklaşık %5 – 70'e, yaklaşık %5 – 50'ye, yaklaşık %5 – 25'e ya da yaklaşık %20'ye ya da yaklaşık %10'a düşürülmeden önce yaklaşık 1 – 120 saat süreyle ya da daha tercihen yaklaşık 1 – 60 saat süreyle tutulabilir. Bu noktada, kurutulmuş film

25

tabakasının su aktivitesi normalde örneğin yaklaşık 0,8'in altında ve genellikle yaklaşık 0,6'nın altındadır.

Beklenmedik ve şaşırtıcı olan sonuç, biyoaktif camın imalat prosesi  
 5 esnasında ve boyunca nispeten intakt kalması ve bitmiş ürüne kadar  
 yüksek reaktivite seviyesini sürdürmesidir. Reaktivitenin korunduğu  
 ve sürdürüldüğü, film tabakaları su içinde çözündürüldüğünde,  
 camdan geçen iyonlardan dolayı pH'da gözlemlenen artışla  
 kanıtlanmıştır ve bu bulgu, camın yapısının imalat prosesi esnasında  
 10 ve boyunca önemli oranda intakt kaldığını gösteren FTIR  
 çalışmalarına da desteklenmektedir (bu, Si-O bağlarıyla ilişkili ve  
 bağlantılı bantların mevcudiyetiyle ve hidroksikarbonat apatit  
 yapısıyla ilişkili ve bağlantılı bantların nispi yokluğuyla gösterilmiş ve  
 kanıtlanmıştır).

15

Film tabakalarını bu buluşta tanımlandığı gibi suda çözünür  
 polimerlerden ve bir aköz döküm vasatından hazırlamanın bir dizi  
 avantajı olabilir. Örneğin:

- 20
- Suda çözünür polimerler, ağız içinde hızla çözünür/dağılırlar ve yüksek konsantrasyonda biyoaktif cam sağlarlar ve dolayısıyla, dişin yüzeyinde hidroksikarbonat apatit oluşturmak için gereken iyonları da sağlamış olurlar.
  - Bir aköz baz (örneğin bir suda çözünür polimer) kullanılması,  
 25 hem aköz olmayan yüksek maliyetli çözücülere duyulan ihtiyacı ortadan kaldırır, hem de ekipmanın patlamaya dirençli olmasını temin etmekle veya çözücünün kurtarılmasıyla bağlantılı ilave yatırım giderlerinin yapılmasına gerek bırakmaz.

- Küçük miktarlarda bile olsa mevcut çözücüler, hassas kişilerde ağız mukozasında tahrişe sebep olabilirler. Sadece su kullanmak bu riski azaltır.
- Çözücü emisyonlarıyla ilişkili ve bağlantılı çevresel sorunlar kalmaz.

Bu buluşun sekizinci özelliğine göre, buluşun birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci özelliklerinin herhangi birisinde tanımlanan bir film tabakasının diş remineralizasyonu amacıyla kullanılması olanağı sağlanmaktadır.

Bu buluşun dokuzuncu özelliğine göre, buluşun birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci özelliklerinin herhangi birisinde tanımlanan bir film tabakasının diş remineralizasyonu amacıyla kullanılması yoluyla dişleri tedavi etme yöntemi sağlanmaktadır.

### **ŞEKİLLERİN KISA TANIMI**

Şimdi, bu buluşun yapıları ekte sunulan şekillere referansla ve sadece örnek olmak üzere tanımlanacaklardır ve bu şekiller arasında:

Şekil 1, bu buluşun bir yapısına göre dört bileşimin (1 ilâ 4) kullanılması yoluyla mine tabakasının sertleştirilmesi sonucunu göstermektedir;

Şekil 2a ve Şekil 2b, bu buluşun bir yapısına göre önceden oluşmuş beyaz leke lezyonlarının SEM görüntüleridir;

Şekil 3a ve Şekil 3b, bu buluşun bir yapısına göre negatif kontrol film tabakasıyla (bileşim 2) tedavi edilen mine tabakasının SEM görüntüleridir;

5 Şekil 4a ve Şekil 4b, bu buluşun bir yapısına göre karşılaştırma amaçlı MI macunuyla (bileşim 4) tedavi edilen mine tabakasının SEM görüntüleridir;

Şekil5a ve Şekil 5b, bu buluşun bir yapısına göre buluşun NovaMin karşılaştırma bileşimiyle tedavi edilen mine tabakasının SEM görüntüleridir;

10 Şekil6a ve Şekil 6b, bu buluşun bir yapısına göre karşılaştırma amaçlı SootheRx (bileşim 3) ile tedavi edilen mine tabakasının SEM görüntüleridir;

Şekil 7, bir aşındırılmış dentin yüzeyinin bir SEM görüntüsünü göstermektedir;

15 Şekil 8, bu buluşun bir yapısına göre NovaMin içeren bir polimer film tabakasıyla tedavi edilmiş bir aşındırılmış dentin yüzeyinin bir SEM görüntüsünü göstermektedir;

Şekil 9, tedavi edilmiş ve tedavi edilmemiş dentin yüzeyleri arasında yapılan bir karşılaştırmayı göstermektedir ve

20 Şekil 10, film tabakalar içeren NovaMin'in çürük oluşmasıyla ve periodontal hastalıkla ilişkili ve bağlantılı olan ağız bakterilerinin büyümesi üzerindeki etkileri hakkında yapılan bir in-vitro çalışmanın detaylarını sonuçlarını göstermektedir.

## 25 **KISA TARİFNAME**

Genel olarak ifade edersek, bu buluş, bir film tabakası formunda olan ve bir veya birden fazla dişe yapışabilen bir remineralizasyon bileşimi

sağlama sınırları içinde kalır ve remineralize edici bileşenlerin bir dişin yüzeyinde yüksek oranda ve uzun süre lokal konsantrasyonunu meydana getiren uygun ve örtülü bir yöntem sağlamakta ve sunmaktadır. Su ile birleştiği zaman, bu film tabakası, remineralize edici iyonları salar ve bu iyonlar da, dişin yüzeyinde kararlı bir kristalin hidroksikarbonat apatit tabakasının oluşmasını sağlar ve bu yolla, diş hassasiyetinin uzun süre için azalmasını temin eder. Bu film tabakası, çürük oluşmasıyla ve periodontal hastalıkla ilişkili ve bağlantılı olan ağız bakterilerinin büyümesini inhibe etme kabiliyetine de sahiptir.

Film tabakası, bir polimerik film oluşturucu madde gibi bir suda çözünür film oluşturucu maddeden ve bir biyoaktif camdan oluşur.

## 15 **ORNEKLER**

### **Yüzey Mikro sertlik Testi**

Yüzey mikro sertlik testinin sonuçları Şekil 1’de gösterilmektedir. Sonuçlar, beyaz leke lezyonların nispi sertleşmesi olarak sunulmuştur (bir başka ifadeyle, tüm veriler lezyonlu mine tabakasının ölçülen sertliğine normalleştirilmiş bulunmaktadır). Bu buluşa göre ağırlıkça %16 oranında bir NovaMin film tabakasıyla ağırlıkça %7,5 oranında bir NovaMin diş macunuyla (SootheRx, pozitif kontrol) yapılan tedavi, yapay beyaz leke lezyonlarında önemli bir sertleşme ile neticelenmiştir. Kontrol Bio Film numuneleriyle (negatif kontrol) ve MI Macunuyla (Recaldent içeren rakip ürün) yapılan tedavi ise lezyonların yüzey sertliğinde bir değişime yol açmamıştır.

## SEM Analizi

Şekiller 2a-b, bovin mine tabakasında önceden oluşturulmuş beyaz leke lezyonlarının elektromikrograf (SEM) görüntülerini taramaktadır.

5 Şekil 2a, lezyon oluşumunun sebep olduğu ciddi yüzey bozulmasının düşük oranda büyütülmüş bir görüntüsüdür. Şekil 2b ise, Şekil 2a’da görülen mine tabakasının “çubukları” içerisinde ve beyaz lekelerin kenarları boyunca intakt kalan mine prizması yapısının yüksek oranda büyütülmüş bir görüntüsüdür. Kontrol Bio Film numuneleriyle tedavi

10 edilen yüzeylerin (Şekiller 3a – b) ve MI Macunıyla tedavi edilen yüzeylerin (Şekiller 4a – b) görüntüleri aynı özellikleri göstermektedirler.

Şekiller 5a-b, bu buluşa göre %16 NovaMin BioFilm numuneleriyle

15 tedavi edilen lezyonlu mine tabakasının görüntüleridir. Düşük büyütme oranında (Şekil 5a), büyük miktarda NovaMin partikülünün lezyonların yüzeyinde (özellikle kenarlar boyunca) biriktiği açıkça görülmektedir. Daha yüksek oranda büyütülmüş bir görüntü (Şekil 5b) NovaMin partikülünün dokuya yapıştığını ve doğal diş mineraline

20 kimyasal olarak benzeyen ve lezyonlu mine tabakası yüzeyinin görüntüsünü tamamen kapatan bir çok kuvvetli hidroksi karbonat apatit tabakası oluşturmaya başladığını göstermektedir. SootheRx ile tedavi edilen numunelerin görüntüleri (Şekiller 6a – b) ise, bir %7,5 NovaMin diş macunıyla yapılan tedavinin de çok benzer sonuçlar

25 verdiği göstermektedir.

Şekil 7, açık tübüleri kolaylıkla görülebilen tedavi edilmemiş dentini göstermektedir. Şekil 8 ise, sadece NovaMin partikülünü içeren bir

polimer film tabakasının uygulanmasıyla tedavi edilen ve benzer şekilde hazırlanmış bir dentin yüzeyini göstermektedir. Polimer film tabakasının dentin yüzeyinin üzerine biyoaktif cam biriktirdiği açıkça görülmektedir.

5

Şekil 9, ikiye ayrılmış ve üst yarısı NovaMin içeren bir polimer film tabakasıyla tedavi edilen, alt yarısı ise tedavi edilmeden bırakılan bir dentin plakasını göstermektedir. Yeşil, sarı ve turuncu renklerle işaretlenmiş alanlar, NovaMin'in biriktiği yerlere işaret etmektedir.

10

### **Bakteriyel Büyümenin İnhibisyonu**

NovaMin partikülatı içeren film tabakalarının in vitro testinde, bu film tabakalarının ağız bakterilerinin büyümesini inhibe etme kabiliyeti hakkında elde edilen sonuçlar Şekil 10'da gösterilmektedir. %15 NovaMin içeren tekrar emilebilir hidroksipropilmetilselüloz polimer şeritlerinden %1,0 ve %0,5 aköz NovaMin çözeltileri hazırlanmıştır. Her çözeltiden %100, %50 ve %25 seri eriyiklerin altı seti hazırlanmış ve 5 ml'lik alikotlar, yaklaşık 0,02 ml *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *Streptococcus sanguinus* ATCC10556 ve *Staphylococcus aureus* NCTC 10418 ile inoküle edilmişlerdir. Pozitif ve negatif kontroller de ayrıca hazırlanmıştır. Tüm test eriyikleri ve kontroller, gece boyunca 35°C sıcaklıkta inkübe edilmiş ve ardından, tripton soya agarı (TSA) plakalarının üzerine çizilmişlerdir. Daha sonra, agar plakaları gece boyunca 35°C sıcaklıkta inkübe edilmişler ve büyüme kontrolü ve incelemesinden geçirilmişlerdir. Tam kuvvette (%100), %1,0 ve %0,5 çözeltileri üç bakteri türünün üçünün de büyümesini tamamen inhibe etmişlerdir.

25

Çözeltilerin seyreltilmesi inhibitör etkiyi hafifçe azaltmış olmasına rağmen, bu etki kontrolün etkisine kıyasla çok düşük ve seyrel olmuştur.

## 5 VARILAN SONUÇ

Burada sunulan sonuçlar, bu buluşa göre %16 NovaMin partikülatı içeren bir tekrar emilebilir polimer şeridin (Test Ürünü 1) mine tabakası yüzeyleri üzerinde oluşan beyaz leke lezyonlarını etkin bir şekilde tedavi etme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. NovaMin içeren BioFilm numuneleriyle yapılan tedavinin etkisi, NovaMin içeren diş macunuyla (Test Ürünü 3 – karşılaştırma) yapılan uygulamanın etkisine benzerdi ve bu modelde, sadece polimer tekrar emilebilir şeritlerin (Test Ürünü 2) ve Recaldent içeren diş macununun (Test Ürünü 4) performansından çok daha üstün bir performans gösterdi.

Bununla birlikte, pratik kullanımda, bu buluşa konu olan film tabakasının diş üzerinde diş macunundan (karşılaştırma ürünü) daha uzun bir süreyle kalması ve bunun da daha büyük bir remineralizasyon etkisiyle sonuçlanması beklenebilir.

NovaMin içeren bir tekrar emilebilir polimer ürününün diş yüzeyleri ve bitişik dişeti dokuları üzerinde kariyojenik ve periodontal bakterilerin büyümesini inhibe etme etkisine ve potansiyeline sahip olduğu da gösterilmiş bulunmaktadır.

Bu buluşun belirli yapıları yukarıda tanımlanmış olmasına rağmen, tanımlanan bu yapılardan çıkartılabilecek sonuçların da bu buluşun kapsamı içine girebileceği takdir edilecektir. Örneğin, uygun bir çözünebilir film oluşturucu madde ve biyoaktif cam tipi de  
5 kullanılabilir.

10

15

20

## TARİFNAME İÇERİSİNDE ATIF YAPILAN REFERANSLAR

Başvuru sahibi tarafından atıf yapılan referanslara ilişkin bu liste, yalnızca okuyucunun yardımı içindir ve Avrupa Patent Belgesinin bir kısmını oluşturmaz. Her ne kadar referansların derlenmesine büyük önem verilmiş olsa da, hatalar veya eksiklikler engellenememektedir ve

5 EPO bu bağlamda hiçbir sorumluluk kabul etmemektedir.

### Tarifname içerisinde atıfta bulunulan patent dökümanları:

- US 6338751 B [0004] [0031]
- US 6086374 A [0004]
- US 6365132 B [0005]
- WO 9913852 A [0005]
- US 6190643 B [0006]
- WO 0249578 A [0007]
- US 20030219388 A [0007]
- WO 2006055317 A [0009]
- US 4698318 A, Vogel [0031]
- US 5074916 A, Hench [0031]
- US 5162267 A, Smyth [0031]
- US 5296026 A, Monroe [0031]
- US 6709744 B, Day [0031]
- US 20030167967 A, Narhi [0031]
- US 20040241238 A, Sepulveda [0031]
- US 20040065228 A, Kessler [0031]
- US 5332429 A, Mitra [0045]
- US 5980697 A, Kolb [0045]

### Tarifnamede belirtilen patentleştirilmemiş literatür:

10

- **L.L HENCH ; J.WILSON.** An Introduction to Bioceramics [0008]
- **VOGEL.** Introduction to Bioceramics. World Scientific Publishing, 1993 [0031]
- **HENCH ; ANDERSSON.** Introduction to Bioceramics. World Scientific Publishing, 1993 [0031]

15

## **ŞEKİLLERDEKİ YAZILARIN ANLAMLARI**

### **ŞEKİL 1**

A = Mine Tabakası numunelerinde yüzey mikrosertliği

B = Lezyonların sertleşmesi (KHN)

5 C = Kontrol

D = MI macunu

### **ŞEKİL 2a-b**

10 E = Mine tabakasında beyaz leke lezyonunun SEM görüntüleri (150X & 2000X)

### **ŞEKİL 3a-b**

15 F = Kontrol BioFilm numunelerinin SEM görüntüleri (150X & 2000X)

### **ŞEKİL 4a-b**

G = MI macunu numunelerinin SEM görüntüleri (150X & 2000X)

### **ŞEKİL 5a-b**

20 H = NovaMinBioFilm numunelerinin SEM görüntüleri (150X & 2000X)

### **ŞEKİL 6a-b**

25 I = SootheRx Numunelerinin SEM görüntüleri (150X & 2000X)

### **ŞEKİL 7**

J = Aşındırılmış dentinin SEM görüntüsü (1000x)

K = Kaplanmamış dentin (2)

### ŞEKİL 8

L = Biofilm uygulanmış aşındırılmış dentinin SEM görüntüsü (1000x)

5 M = Dentinbiofilm tabakası (1)

### ŞEKİL 9

N = Novamin içeren BioFilm ile tedavi edilmiş dentinin SEM görüntüsü

10

### ŞEKİL 10

O = NovaMin içeren film tabakasının ağız bakterilerinin büyümesini in-vitroİnhibisyonu

P = %1 Çözelti

15 R = %0,5 Çözelti

S = Organizma

T = %100 Seyreltme

U = %50 Seyreltme

V = %25 Seyreltme

20 Y= Büyüme yok

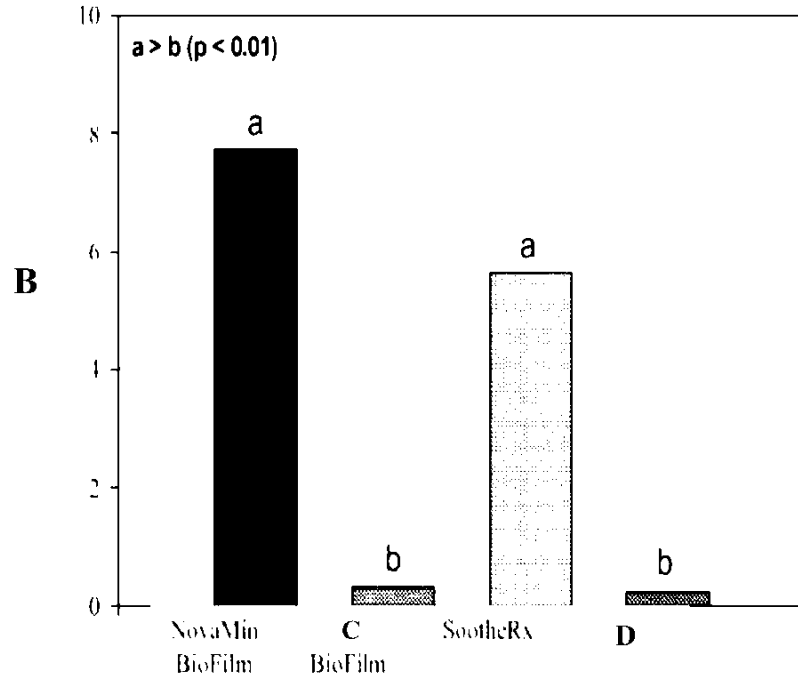
Z = Çok az büyüme

A1= Büyüme

B1= Yaygın büyüme

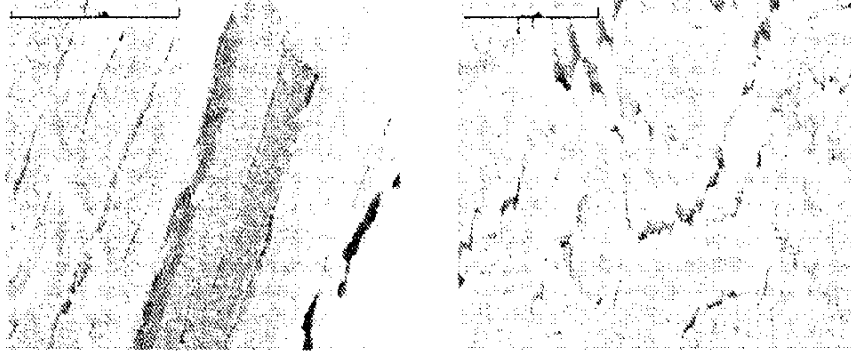
25

30

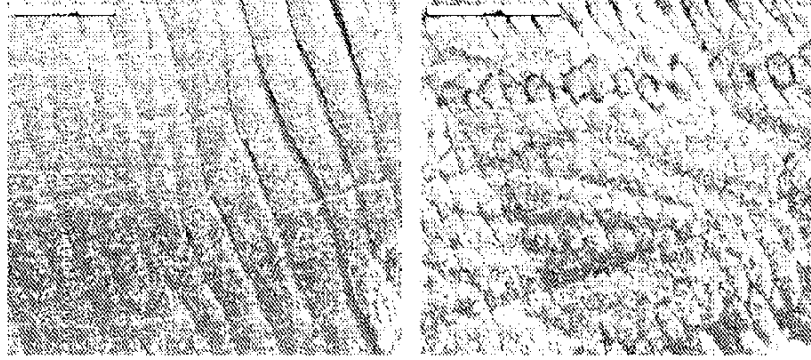


ŞEKİL 1 :

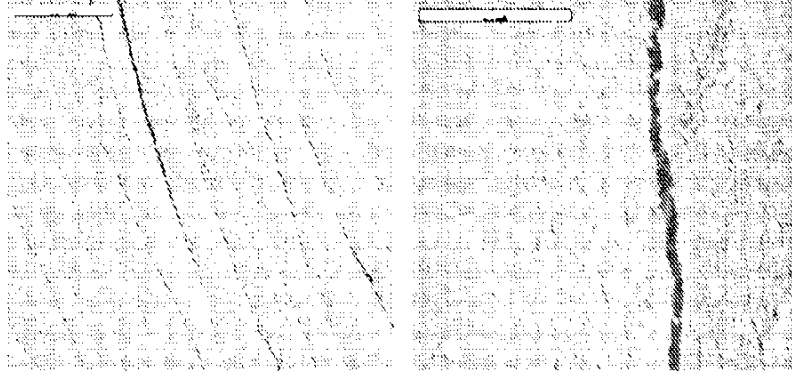
A



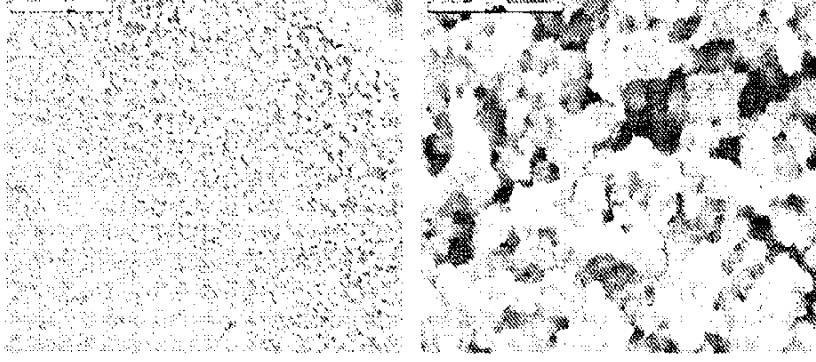
**ŞEKİL 2a-b : E**



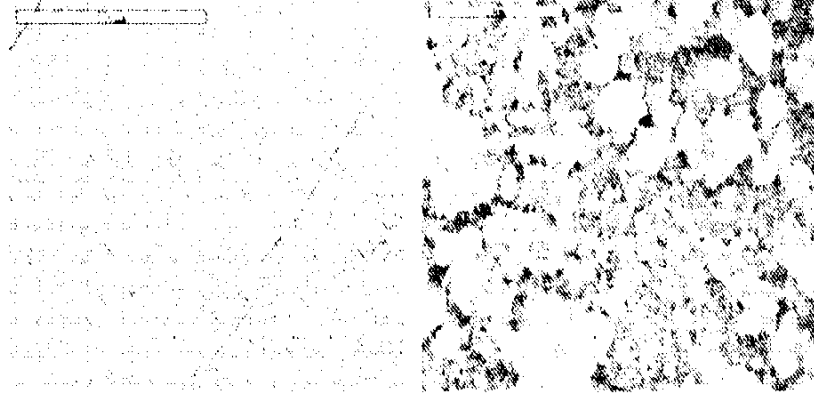
**ŞEKİL 3a-b : F**



**ŞEKİL 4a-b : G**

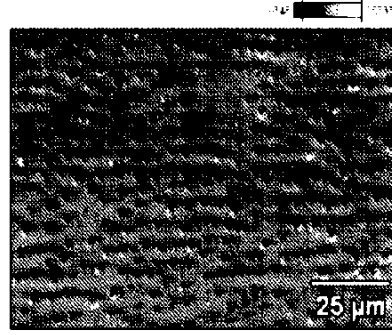


**ŞEKİL 5a-b : H**



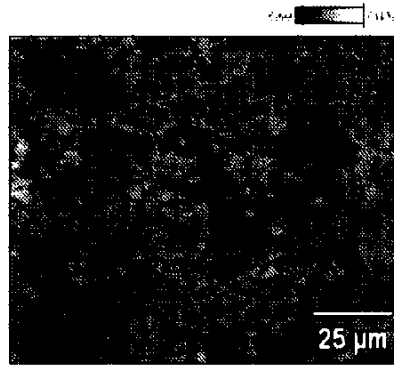
**ŞEKİL 6a-b : I**

K

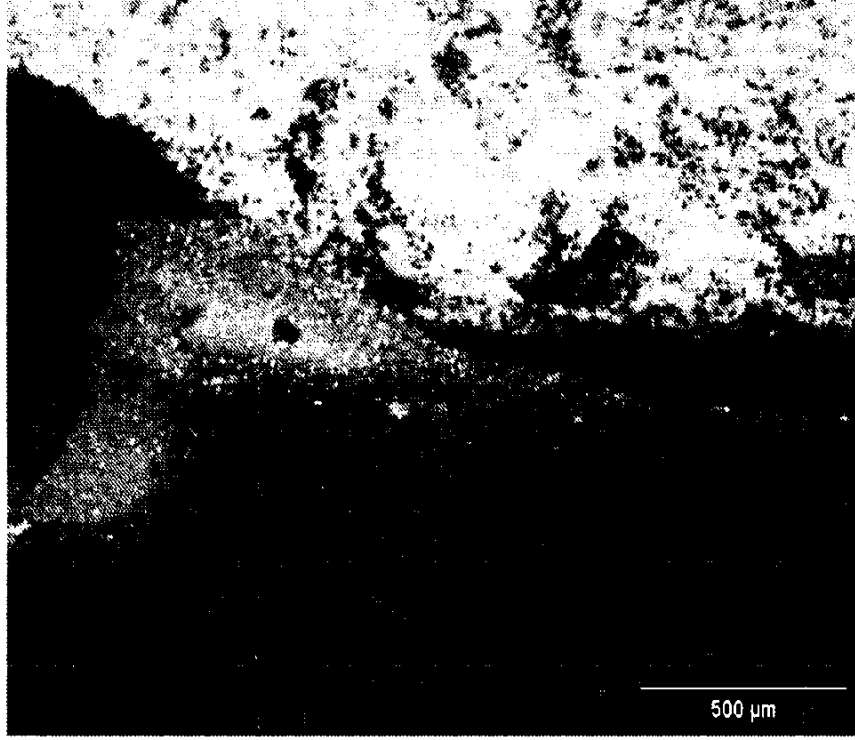


ŞEKİL 7 : J

M



ŞEKİL 8 : L



ŞEKİL 9 :N

	<b>S</b>	<b>T</b>	<b>U</b>	<b>V</b>
<b>P</b>	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175	-	-	+
	<i>Streptococcus sanguinus</i> ATCC10556	-	-	+
	<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10418	-	-	-
<b>R</b>	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175	-	+	+
	<i>Streptococcus sanguinus</i> ATCC10556	-	-	+
	<i>Staphylococcus aureus</i> NCTC 10418	-	-	+

**Y**        -  
**Z**        +  
**A1**        ++/+++  
**B1**        ++++

**ŞEKİL 10 : O**