



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110475539 A

(43)申请公布日 2019.11.19

(21)申请号 201880017503.6

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(22)申请日 2018.03.14

有限责任公司 11204

(30)优先权数据

代理人 王达佐 洪欣

2017900892 2017.03.14 AU

(51)Int.Cl.

A61K 8/64(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 33/24(2019.01)

2019.09.11

A61K 33/16(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 8/21(2006.01)

PCT/AU2018/050230 2018.03.14

A61K 38/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61P 1/02(2006.01)

W02018/165707 EN 2018.09.20

A61Q 11/00(2006.01)

(71)申请人 墨尔本大学

地址 澳大利亚维多利亚

(72)发明人 埃里克·查尔斯·雷诺兹

权利要求书3页 说明书18页 附图6页

(54)发明名称

用于治疗敏感症的复合物

(57)摘要

本发明涉及改进的磷酸肽稳定的无定形磷酸钙和/或无定形氟磷酸钙复合物以及包含这些复合物的组合物。还提供了制备本发明的所述复合物和治疗牙齿过敏症的方法。在一个实施方案中，本发明提供了亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物，其亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡。

1. 亚锡缔合的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 或无定形氟磷酸钙 (ACFP) 复合物, 其亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡, 但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡。
2. 根据权利要求1所述的复合物, 其中所述亚锡离子含量为每摩尔PP中约1摩尔亚锡至每摩尔PP中约3摩尔亚锡。
3. 根据权利要求1所述的复合物, 其中所述亚锡离子含量为每摩尔PP中约1摩尔亚锡至每摩尔PP中约2摩尔亚锡。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的复合物, 其中所述亚锡离子含量为每摩尔PP中约1摩尔亚锡。
5. 根据权利要求1至3中任一项所述的复合物, 其中所述亚锡离子含量为每摩尔PP中约2摩尔亚锡。
6. 根据权利要求1至3中任一项所述的复合物, 其中所述亚锡离子含量为每摩尔PP中约1.2摩尔亚锡至每摩尔PP中约1.8摩尔亚锡。
7. 根据权利要求1至3中任一项所述的复合物, 其中所述亚锡离子含量为每摩尔PP中约1.4摩尔亚锡至每摩尔PP中约1.8摩尔亚锡。
8. 根据权利要求1至3中任一项所述的复合物, 其中所述亚锡离子含量为每摩尔PP中约1.6摩尔亚锡。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的复合物, 其中所述磷酸肽是酪蛋白磷酸肽。
10. 组合物, 其包含权利要求1至9中任一项所述的复合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。
11. 口腔护理组合物, 其包含权利要求1至9中任一项所述的复合物。
12. 根据权利要求11所述的口腔护理组合物, 其中制剂选自洁齿剂, 其包括牙膏、牙粉和液体洁齿剂, 漱口水, 漱口液, 口腔喷雾剂, 保护漆, 牙科粘合剂, 锭剂, 口香糖, 牙膏, 牙龈按摩乳膏, 漱口片, 乳制品和其它食品。
13. 用于治疗或预防有需要的个体的牙本质敏感症的方法, 其包括施用权利要求1至7中任一项所述的复合物或权利要求8至10中任一项所述的组合物, 从而治疗或预防个体的牙本质敏感症。
14. 用于封闭个体的暴露的牙本质小管的方法, 所述方法包括施用权利要求1至9中任一项所述的复合物或权利要求10至12中任一项所述的组合物, 从而封闭个体的暴露的牙本质小管。
15. 用于在个体的暴露的牙本质小管上形成层的方法, 所述方法包括施用权利要求1至9中任一项所述的复合物或权利要求10至12中任一项所述的组合物, 从而在个体的暴露的牙本质小管上形成层。
16. 根据权利要求13至15中任一项所述的方法, 所述方法还包括鉴定需要治疗的个体的步骤。
17. 根据权利要求16所述的方法, 其中需要治疗的个体患有牙本质敏感症。
18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述牙本质敏感症是过敏症。
19. 根据权利要求16所述的方法, 其中鉴定需要治疗的个体包括鉴定个体的暴露的牙本质小管。
20. 根据权利要求19所述的方法, 其中所述个体被鉴定为具有直径大于1.0、1.2、1.4、

1.6或1.8 μm 的开口的牙本质小管。

21. 根据权利要求19所述的方法,其中所述个体被鉴定为具有直径大于2.0、2.2、2.4或2.5 μm 的开口的牙本质小管。

22. 权利要求1至9中任一项所述的复合物或权利要求10至12中任一项所述的组合物在制备用于治疗或预防牙本质过敏症的药物中的用途。

23. 权利要求1至9中任一项所述的复合物,或权利要求10至12中任一项所述的组合物,其用于治疗或预防牙本质过敏症。

24. 根据权利要求13至23中任一项所述的方法、用途或复合物,其中所述复合物或组合物被直接施用到需要治疗的口腔部位。

25. 根据权利要求24所述的方法、用途或复合物,其中需要治疗的所述口腔部位是牙本质。

26. 根据权利要求25所述的方法、用途或复合物,其中牙本质由于丧失的牙骨质而暴露。

27. 根据权利要求26所述的方法、用途或复合物,其中所述牙本质由于丧失的牙釉质而暴露。

28. 根据权利要求13至27中任一项所述的方法、用途或复合物,其中接触需要治疗的口腔部位约10至60分钟的时间段。

29. 根据权利要求13至27中任一项所述的方法、用途或复合物,其中接触需要治疗的口腔部位约20至30分钟。

30. 根据权利要求13至27中任一项所述的方法、用途或复合物,其中接触需要治疗的口腔部位约20分钟。

31. 用于治疗或预防牙齿过敏症的试剂盒,其包括:

- (a) 权利要求10至12中任一项所述的组合物,和/或
- (b) 权利要求1至9中任一项所述的复合物。

32. 用于形成权利要求1至9中任一项所述的亚锡缔合的PP稳定的ACP的方法或工艺,所述方法或工艺包括以下步骤:

- (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液;
- (ii) 混合包含钙离子和磷酸根离子的溶液,同时将pH保持在约7.3或7.3以下;和
- (iii) 混合亚锡化合物;

或者

- (i) 提供磷酸肽稳定的ACP的溶液;和
- (ii) 混合亚锡化合物。

33. 用于形成权利要求1至9中任一项所述的亚锡缔合的PP稳定的ACFP的方法或工艺,所述方法或工艺包括以下步骤:

- (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液;

(ii) 混合包含钙离子、磷酸根离子和氟离子的溶液,同时将pH保持在约7.3或7.3以下;和

- (iii) 混合亚锡化合物;

或者

- (i) 提供磷酸肽稳定的ACFP的溶液;和
- (ii) 混合亚锡化合物。

34. 根据权利要求32或33所述的方法或工艺,其中所述方法或工艺不涉及添加任何的碱或酸。

35. 根据权利要求32或33所述的方法或工艺,其中没有氢氧根离子被单独加入到包含钙离子、磷酸根离子、氟离子或亚锡化合物的溶液中。

用于治疗敏感症的复合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求澳大利亚临时申请第2017900892号的优先权，该申请的全部内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及改进的磷酸肽稳定的无定形磷酸钙和/或无定形氟磷酸钙复合物以及包含这些复合物的组合物。还提供了制备本发明的复合物和治疗或预防牙齿敏感症(dental sensitivity)的方法。

背景技术

[0004] 牙齿的三种矿化组分是牙釉质、牙骨质和牙本质。在人牙齿中，牙釉质覆盖牙冠牙本质，而牙骨质覆盖牙根牙本质。牙本质包围牙髓，而牙髓为牙本质提供血管和神经支持。与牙釉质和牙骨质不同，牙本质被称为牙本质小管的管状结构的网络横穿。这些小管由牙釉质(牙冠)和牙骨质(牙根)保护，它们形成牙髓的保护层，防止外部物理和化学影响(像温度变化和酸)，并防止神经突起和牙本质过敏症(dentinal hypersensitivity)的影响。伸入牙本质层并通向牙齿表面的牙本质小管的直径在1和2.5μm之间变化。

[0005] 牙本质中的小管壁由牙本质的钙化基质组成，并且小管空间充满来自牙髓组织液和血清的流体(牙本质流体)。由于其坚硬的壁，填充狭窄的牙本质小管的流体使得冷、触觉、蒸发和渗透刺激能够以流体运动的形式通过牙本质传递到牙髓。牙本质流体的这种运动被感觉为短暂的剧痛。当伸入小管的牙髓末端的成牙本质细胞受到干扰时，就会引发这种疼痛，并且结果是附着其上的牙髓神经纤维的机械感受器受到刺激。神经反应通常被称为牙本质疼痛，并且所涉及的牙本质被称为过敏性牙本质。

[0006] 当覆盖牙本质的保护性牙釉质或牙骨质丧失时，会导致牙本质过敏症。牙骨质通常比牙釉质更容易破裂，因为牙骨质更薄，并且更容易被酸侵蚀。然而，在牙龈退缩和牙根表面暴露于口腔环境之前，不会发生牙骨质破裂。当牙齿的暴露区域接触冷空气、冷热液体、甜味或酸味食物或接触金属物体时，牙骨质破裂并患有牙本质过敏症的个体通常会经历疼痛。患有牙齿过敏症的患者具有大量开放的牙本质小管和/或直径大于正常的小管。

[0007] WO2015/095932描述了具有某些有益性质的复合物。本发明展现出优于那些复合物的显著优点。

[0008] 存在对用于使牙本质小管暴露最小化的组合物和方法的需要来治疗和/或预防牙本质敏感症。

[0009] 说明书中对任何现有技术的引用并不是承认或暗示该现有技术在任何权限内构成普通常识的部分，或者该现有技术可以合理地被预期被本领域技术人员理解、认为是相关的和/或与现有技术的其它部分相结合。

发明内容

[0010] 在一方面中，本发明提供了亚锡缔合的磷酸肽(stannous-associated phosphopeptide, PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(calcium fluoride phosphate, ACFP)复合物，其亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡。

[0011] 优选地，复合物的亚锡离子含量为每摩尔PP中约1摩尔亚锡至每摩尔PP中约2摩尔亚锡。复合物的亚锡离子含量可以是每摩尔PP中约1摩尔亚锡或每摩尔PP中约2摩尔亚锡。最优选地，复合物的亚锡离子含量为每摩尔PP中约1.6摩尔亚锡。

[0012] 在其它方面中，本发明提供了一种组合物，其包含本发明的亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物。

[0013] 在另一方面中，本发明提供了一种组合物，其包含磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物和亚锡化合物，其中该组合物的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡。

[0014] 优选地，组合物的亚锡离子含量为每摩尔PP中约1摩尔亚锡至每摩尔PP中约2摩尔亚锡。组合物的亚锡离子含量可以为每摩尔PP中约1摩尔亚锡或每摩尔PP中约2摩尔亚锡。最优选地，组合物的亚锡离子含量为每摩尔PP中约1.6摩尔亚锡。

[0015] 优选地，该组合物还包含药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0016] 在另一方面中，本发明还提供了一种用于治疗或预防有此需要的个体的牙本质敏感症的方法，其包括施用亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物，所述复合物的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡，从而治疗或预防个体的牙本质过敏症。

[0017] 在另一方面中，本发明还提供了一种用于治疗或预防有此需要的个体的牙本质敏感症的方法，其包括施用组合物，所述组合物包含磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物和亚锡化合物，其中所述组合物的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡，从而治疗或预防个体的牙本质过敏症。

[0018] 优选地，牙本质敏感症是牙本质过敏症。

[0019] 优选地，该方法还包括鉴定需要治疗的个体的步骤。例如，除了本文所述的任何方法的步骤之外，本发明还包括鉴定患有牙本质敏感症，尤其是过敏症的受试者的步骤。

[0020] 在另一方面中，本发明提供了一种用于封闭个体中暴露的牙本质小管的方法，该方法包括施用：

[0021] 亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物，其亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡；或者

[0022] 组合物，其包含磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物和亚锡化合物，其中该组合物的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡，

[0023] 从而封闭个体中暴露的牙本质小管。

[0024] 在另一方面中，本发明提供了一种用于在个体中暴露的牙本质小管上形成层的方法，该方法包括施用：

[0025] 亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物,其亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡;或者
[0026] 组合物,其包含磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物和亚锡化合物,其中该组合物的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡,

[0027] 从而在个体中暴露的牙本质小管上形成层。

[0028] 优选地,封闭暴露的牙本质小管或在暴露的牙本质小管上形成层的方法还包括鉴定个体中暴露的牙本质小管的步骤。

[0029] 另一方面,本发明提供了以下物质:

[0030] 亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物,其亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡;或者

[0031] 组合物,其包含磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物和亚锡化合物,其中该组合物的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡。

[0032] 在制造用于治疗或预防牙本质敏感症的药物中的用途。优选地,牙本质敏感症是牙本质过敏症。

[0033] 在另一方面中,本发明提供了亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物,其亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡;或者

[0034] 组合物,其包含磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物和亚锡化合物,其中该组合物的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡,

[0035] 其用于治疗或预防牙本质敏感症。优选地,牙本质敏感症是牙本质过敏症。

[0036] 在本文描述的本发明的任何方面中,亚锡离子含量为每摩尔PP中约1摩尔亚锡至每摩尔PP中约2摩尔亚锡。亚锡离子含量可以为每摩尔PP中约1摩尔亚锡或每摩尔PP中约2摩尔亚锡。最优选地,亚锡离子含量为每摩尔PP中约1.6摩尔亚锡。

[0037] 在本发明的任何方面中,将本发明的复合物或本发明的组合物施用至口腔。或者,可以直接施用至需要治疗的口腔部位,例如暴露牙本质的部位。在任一种情况下,施用导致复合物或组合物与需要治疗的口腔部位(例如暴露的牙本质)接触。

[0038] 在本发明的任何方面中,磷酸肽是酪蛋白磷酸肽。

[0039] 在一个实施方案中,亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)复合物基本上由磷酸肽、亚锡、钙、磷酸根和氢氧根离子以及水组成,或者亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)复合物由磷酸肽、亚锡、钙、磷酸根和氢氧根离子以及水组成。

[0040] 在一个实施方案中,亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACFP)复合物基本上由磷酸肽、亚锡、钙、磷酸根、氟和氢氧根离子以及水组成,或者亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACFP)复合物由磷酸肽、亚锡、钙、磷酸根、氟和氢氧根离子以及水组成。

[0041] 在如本文所述的任何方面或实施方案中,亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的ACP或ACFP复合物可以与另外的磷酸钙共存于制剂中。典型地,制剂包含亚锡缔合的磷酸肽(PP)

稳定的ACP或ACFP复合物以及按重量计至少等量的磷酸钙。

[0042] 在本文所述的本发明的任何方面或实施方案中,本发明的组合物,或本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物可由需要治疗的受试者或牙科保健专业人员施用于口腔、牙齿或暴露的牙本质。

[0043] 可以使本发明的亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物或本发明的组合物与牙齿表面接触持续约1至60分钟、约1至30分钟、约10至60分钟、约10至30分钟、约20至60分钟或约20至30分钟的时间段。优选地,使复合物或组合物与牙齿表面接触持续约20分钟。

[0044] 另一方面,本发明提供了使牙齿表面或次表面矿化的方法,其包括使牙齿表面或次表面与本发明的亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物或本发明的组合物接触,从而使牙齿表面或次表面矿化。

[0045] 在本发明的优选的实施方案中,组合物中亚锡缔合的磷酸肽稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物具有紧密键合和松散键合的钙,其中复合物中键合的钙少于在pH 7.0时形成的ACP或ACFP复合物中紧密键合的钙。任选地,ACP或ACFP主要呈碱性形式。

[0046] 在本发明的另一个优选的实施方案中,稳定的ACP或ACFP复合物或组合物中的复合物的钙离子含量大于每摩尔PP中30摩尔的钙。优选地,稳定的ACP或ACFP复合物的钙离子含量为每摩尔PP中约30至100摩尔的钙。更优选地,钙离子含量为每摩尔PP中约30至约50摩尔的钙。

[0047] 本发明还涉及一种用于治疗或预防牙本质过敏症的试剂盒,其包括:

[0048] (a) 本发明的组合物,或

[0049] (b) 本发明的亚锡缔合的磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物。

[0050] 优选地,亚锡缔合的磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物在药学上可接受的载体中。理想的是,试剂盒还包括其用于治疗或预防需要此类治疗的个体中牙本质过敏症的使用说明。在一个实施方案中,组合物和复合物以适合治疗个体的量存在。

[0051] 本发明的组合物或试剂盒可以进一步包括氟离子的来源。氟离子可以来自任何合适的来源。氟离子的来源可以包括游离氟离子或氟化物盐。氟离子的来源的实例包括但不限于以下:氟化钠、单氟磷酸钠、氟化亚锡、氟硅酸钠和氟化胺。这些可以以溶液(通常是水溶液)或悬浮液的形式提供。

[0052] 如本文所用,除非上下文另有要求,术语“包含(comprise)”以及该术语的变型,例如“包含(comprising/comprises/comprised)”,并不旨在排除另外的添加剂、组分、整数或步骤。

[0053] 本发明的其它方面以及前面段落中描述的方面的其它实施方案将从以下描述中变得显而易见,所述描述通过实例并参考附图给出。

[0054] 附图简述

[0055] 图1.用蒸馏水、去离子水(DDW)处理的患者牙本质小管的扫描电子显微镜观察(SEM)。以放大倍数15,000 \times 和比例尺10 μm 显示。暴露的牙本质小管清晰可见,没有封闭。

[0056] 图2.用Sn/CPP摩尔比为1.6:1处理的患者牙本质小管的SEM显示牙本质表面上的自组装纳米丝封闭了小管。以放大倍数15,000 \times 和比例尺10 μm 显示。

[0057] 图3.用Sn/CPP摩尔比为1.6:1处理的患者牙本质小管的SEM显示牙本质表面上的自组装纳米丝封闭了小管。显示了单个牙本质小管。以放大倍数60,000 \times 和比例尺2.0 μm 显示。

[0058] 图4.用Sn/CPP摩尔比为1.6:1处理的患者牙本质小管的SEM显示牙本质表面上的自组装纳米丝封闭了小管。显示了单个牙本质小管(不同于图3所示的小管)。以放大倍数60,000 \times 和比例尺2.0 μm 显示。

[0059] 图5.用Sn/CPP摩尔比为4:1处理的患者牙本质小管的SEM显示牙本质表面上部分形成自组装纳米丝，并且小管部分封闭。以放大倍数15,000 \times 和比例尺10 μm 显示。

[0060] 图6.用Sn/CPP摩尔比为8.6:1处理的患者牙本质小管的SEM显示牙本质表面上的部分自组装纳米丝和任意小管的部分封闭。以放大倍数15,000 \times 和比例尺10 μm 显示。

[0061] 实施方案的详细描述

[0062] 应当理解，在本说明书中公开和限定的本发明延伸到从文本或附图中提及或明显可见的两个或多个单独特征的所有可选组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种可选方面。

[0063] 本发明的其它方面以及前面段落中描述的方面的其它实施方案将从以下描述中变得显而易见，所述描述通过实例并参考附图给出。

[0064] 现在将详细提及本发明的某些实施方案。虽然将结合实施方案描述本发明，但是应该理解的是，意图不是将本发明限制于那些实施方案。相反，本发明旨在覆盖所有替换、修改和等同物，它们可以包括在如由权利要求限定的本发明的范围内。

[0065] 本领域技术人员将认识到类似于或等同于本文所述的那些方法和材料的许多方法和材料，它们可以用于本发明的实践。本发明绝不限于所描述的方法和材料。

[0066] 本文提及的所有专利和出版物通过引用整体并入本文。

[0067] 为了解释本说明书，以单数形式使用的术语也包括复数形式，反之亦然。

[0068] 如本文所用，除非上下文另有要求，术语“包含(comprise)”和该术语的变型，例如“包含(comprising/comprises/comprised)”，并不意在排除另外的添加剂、组分、整数或步骤。如本文所用，除非上下文另有要求，“包含”和“包括”可以互换使用。

[0069] 本发明基于以下令人惊讶的发现，即亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡，但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡的亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物可以形成能封闭牙本质小管的自组装纳米丝。具体而言，自组装纳米丝形成的程度使得它们跨越牙本质小管的整个开口，同时形成横跨牙本质表面的纳米丝网络。当亚锡离子含量大于每摩尔磷酸肽中4摩尔时，不会发生这种情况。

[0070] 不受任何理论或作用模式的限制，据信亚锡离子和磷酸肽与牙本质表面相互作用，产生独特的表面覆盖图案，该图案显示纳米丝的自组装网络跨越牙本质表面从而封闭小管。这些纳米丝被认为是亚锡交联的磷酸肽，它们在纳米丝形成时在表面释放出钙、磷酸根和氟离子负载。本文显示的结果表明，等于或大于1摩尔但小于4摩尔的亚锡与磷酸肽的摩尔比对于交联的纳米丝的形成至关重要，因此增强了牙本质过敏症的降低。

[0071] 含亚锡的化合物或亚锡化合物可以是适于口腔使用的任何可溶性含亚锡的化合物。优选地，含亚锡的化合物是亚锡盐。亚锡盐可能含有氟。亚锡盐包括但不限于氟化亚锡、氯化亚锡、氟化亚锡钾、氟锆酸亚锡钠、氟化氯化亚锡、乙酸亚锡、氟化亚锡钠、六氟锆酸亚

锡、硫酸亚锡、酒石酸亚锡、葡萄糖酸亚锡、柠檬酸单亚锡二钠。优选的亚锡盐包括氟化亚锡和氯化亚锡。

[0072] 亚锡可以键合到磷酸肽稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP),如使用实施例2中的实验方案所确定。在一个实施方案中,亚锡缔合的PP稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物通过如本文所述的方法产生,包括但不限于实施例1中所述的方法。

[0073] 在本发明的任何方面,本发明的复合物的亚锡离子含量可以等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡。例如,亚锡离子含量可以等于或大于每摩尔PP中约1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8或4.0摩尔亚锡。还预期为介于1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8或4.0中的任意2个值之间的亚锡离子含量的范围。

[0074] 在本发明的任何方面,本发明的复合物的亚锡离子含量可以为介于每摩尔PP中约1摩尔亚锡和每摩尔PP中约3摩尔亚锡之间。

[0075] 在任何方面,复合物的亚锡离子含量为介于每摩尔PP中约1摩尔亚锡和每摩尔PP中约2摩尔亚锡之间。该范围包括每摩尔PP中约1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9或2.0摩尔亚锡。复合物的亚锡离子含量可以是每摩尔PP中约1摩尔亚锡或每摩尔PP中约2摩尔亚锡。

[0076] 在本发明的任何方面,本发明的复合物的亚锡离子含量可以为介于每摩尔PP中约1.2摩尔亚锡和每摩尔PP中约1.8摩尔亚锡之间。优选地,亚锡离子含量为介于每摩尔PP中约1.4摩尔亚锡和每摩尔PP中约1.8摩尔亚锡之间;或者为介于每摩尔PP中约1.3摩尔亚锡和每摩尔PP中约1.5摩尔亚锡之间。最优选地,复合物的亚锡离子含量为每摩尔PP中约1.6摩尔亚锡。

[0077] 本发明的组合物也可以具有等同于本发明的复合物的亚锡离子含量。例如,本发明的组合物可以具有每摩尔PP中1.6摩尔亚锡的亚锡离子含量。因此,如本文所用,提及复合物的亚锡离子含量也可以指组合物的亚锡离子含量。

[0078] 复合物或组合物中亚锡的量可以通过本文所述的或本领域已知的任何方法来测定。

[0079] 在任何方面,本发明应用于口腔部位的牙齿表面,该牙齿表面可以是牙釉质或牙本质。通常,表面是暴露的牙本质,其可能由于牙釉质或牙骨质的损失而暴露。暴露的牙本质优选地引起牙本质过敏症。由于牙骨质破裂导致的暴露的牙本质可以通过牙龈退缩和牙根表面暴露于口腔环境来鉴定。通常,口腔部位在臼齿上。

[0080] 通常,暴露的牙本质含有具有直径大于1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4或2.5 μm 的开口的牙本质小管。

[0081] 患有牙本质敏感症(优选过敏症)的个体可以是当牙齿的某个区域暴露于热刺激或触觉刺激时经历疼痛的个体。具体来说,当牙齿的某个区域接触冷空气、热和冷液体、甜味或酸味食物或接触金属物体时,个体可能会经历疼痛。在任何方面,可以通过在治疗前暴露于这些刺激中的任何一种以确定个体是否经历痛觉来鉴定他们以进行治疗。患有牙齿过敏症的个体可被鉴定为具有大量开放的牙本质小管和/或直径大于正常的小管,例如该个体可具有或具有大量具有直径大于1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4或2.5 μm 的开口的

牙本质小管。

[0082] 词语“治疗 (treat/treatment)”是指治疗性治疗,其目的是减缓(减轻)不希望的生理变化或紊乱。出于本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于症状的缓和、疾患程度的减轻、疾患的稳定(即,不恶化)状态、疾患进展的延迟或减缓、疾病/疾患状态的改善或减轻以及缓解(无论是部分的还是全部的),无论是可检测的还是不可检测的。治疗不一定引起完全没有疾患的可检测的症状,但可以使疾患的并发症和副作用减少或最小化。治疗的成功与否可以通过对个体的身体检查或对如本文所述的任何热、触觉或化学处理的响应来监测。优选地,随着时间的推移,个体经历疼痛严重性的降低或疼痛发生率的降低。本文描述了用于鉴定患有不同程度的牙本质敏感症的个体的方法,以及用于度量治疗或预防的成功的方法,并且还包括在Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008年3月1日;13 (3):E201-6中描述的那些方法。个体的治疗可以通过比较治疗前后暴露于本文所述的任何刺激时所经历的疼痛的水平来确定,由此治疗后疼痛的减轻表示敏感性的降低。

[0083] 词语“预防 (prevent/prevention)”通常是指用于保护或阻止不具有敏感症的个体发展为敏感症的防治或预防措施。可能需要预防的个人是那些经历牙科手术的人,尤其是暴露牙本质的牙科手术。

[0084] 在本发明的任何方面,以上亚锡离子含量可以是紧密键合至复合物的亚锡离子含量(如本文所述)。在评估亚锡离子含量时,紧密键合的亚锡离子含量通过本文尤其是在实施例2中所述的方法测量。

[0085] 本发明还提供了亚锡缔合的磷酸肽稳定的ACP和/或ACFP复合物,其包含的亚锡离子在室温下在1000分子量截止过滤器 (molecular weight cut off filter) 中以约3000g 离心1小时后保持与复合物缔合,其中保持与复合物缔合的亚锡离子含量等于或大于每摩尔PP中1摩尔亚锡,但小于每摩尔PP中4摩尔亚锡。

[0086] 本发明还提供了亚锡缔合的磷酸肽稳定的ACP或ACFP,其具有至少50、60、65、70、75、80、85、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100%的与复合物缔合的亚锡,如实施例2中的方法所测定的那样紧密键合。

[0087] 在本发明的任何组合物中,磷酸肽稳定的ACP或ACFP,优选CPP-ACP或ACFP的量可以为约2%至5%,并且亚锡化合物,优选SnF₂的量可以是500ppm F。磷酸肽稳定的ACP或ACFP可以是2%或5%。

[0088] 在本发明的任何组合物中,磷酸肽稳定的ACP或ACFP,优选CPP-ACP或ACFP的量可以等于或大于按重量计约0.1、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9、9.5或10%。通常,亚锡化合物,优选SnF₂的量可以等于或大于约100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、1000、1050、1100、2000、3000、4000或5000ppm F。

[0089] 在一方面中,本发明提供使牙齿表面或次表面矿化的方法,其包括使牙齿表面或次表面与本发明的亚锡缔合的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物或本发明的组合物接触,从而使牙齿表面或次表面矿化。

[0090] 在优选的实施方案中,亚锡缔合的磷酸肽稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物具有紧密键合和松散键合的钙,其中复合物中键合的钙少于在pH7.0时形成的ACP或ACFP复合物中紧密键合的钙。任选地,ACP或ACFP主要呈碱性形式。

[0091] 另一方面,本发明还提供了组合物,其包含亚锡缔合的磷酸肽稳定的ACP或ACFP,还包含氟化物,其中氟化物以氟化亚锡和/或氟化钠的形式提供。优选地,每摩尔亚锡有2摩尔氟化物。优选地,该组合物是牙膏或如本文所述的任何其它口腔护理组合物。

[0092] 在一个优选的实施方案中,亚锡缔合的磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物的钙离子含量为每摩尔PP中约30至100摩尔钙。更优选地,钙离子含量为每摩尔PP中约30至约50摩尔钙。

[0093] 在一个优选的实施方案中,亚锡缔合的磷酸肽ACP和/或ACFP复合物呈酪蛋白磷酸肽稳定的ACP和/或ACFP复合物的形式。

[0094] 在本发明的任何方面,磷酸肽或磷蛋白是酪蛋白磷酸肽或磷蛋白或其胰蛋白酶消化物。

[0095] 优选地,ACP的相主要是(即,>50%)碱性相,其中ACP主要包含物类 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 和 OH^- 。ACP的碱性相可以具有通式 $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})]$,其中 $x \geq 1$ 。优选地, $x=1-5$ 。更优选地, $x=1$,即式的两种组分以相等的比例存在。因此,在一个实施方案中,ACP的碱性相具有式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})$ 。

[0096] 优选地,ACFP的相主要是(即,>50%)碱性相,其中ACFP主要包含物类 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 和 F^- 。ACFP的碱性相可以具有通式 $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}]_y$,其中当 $y=1$ 时 $x \geq 1$,或者其中当 $x=1$ 时 $y \geq 1$ 。优选地, $y=1$,且 $x=1-3$ 。更优选地, $y=1$ 且 $x=1$,即式的两个组分以相等的比例存在。因此,在一个实施方案中,ACFP的碱性相具有式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}$ 。

[0097] 本文提及的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物包括在pH为7.3或7.3以下时形成的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物。优选地,复合物在约5.0以上但7.3以下的pH范围内形成。更优选地,复合物在约4.0至7.3或5.0至约6.0的pH范围内形成。在一个实施方案中,形成过程中的pH保持在7.3或7.3以下。在一个优选的实施方案中,复合物在约5.5的pH形成。优选地,复合物中的ACP或ACFP主要呈碱性形式。当以工业规模生产时,亚锡缔合的稳定的ACP或ACFP复合物可以在本体溶液中生产,该本体溶液可以具有大于约7.3,优选约9.0的pH,然而复合物形成时的局部pH低于约7.3,优选约4.0至6.5,优选约5.5。

[0098] 当在实验室中以小于商业生产的量产生亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP,或稳定的ACP或ACFP时,整个溶液的pH可保持在给定的pH,即如果CPP-ACP在pH 5.5时制备,则CPP-ACP形成过程中的整个溶液保持在pH 5.5。然而,在商业制造中不必要也不希望将整个本体溶液的pH降低到5.5,因为唯一本体溶液需要具有酸性pH的部分是复合物形成,并且本体溶液可以具有并且确实具有pH的局部波动。pH波动尤其是由磷酸盐化合物(例如磷酸二氢盐)提供的质子所引起,因为磷酸盐化合物被添加并且当其转化为碱性形式(PO_4^{3-})时质子从酸性磷酸盐中释放出来。因此,尽管本体溶液的总pH可能高于7.3,例如约pH 9,但形成CPP-ACP的局部pH较低,通常低于7.3或6.5,优选约4.0至7.3,更优选约5.5。由于本体溶液的规模,这些波动是局部的。

[0099] 本发明还提供了一种用于形成本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP的方法或工艺,其包括以下步骤:

[0100] (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液;

[0101] (ii) 混合包含钙离子、磷酸根离子和氢氧根离子的溶液,同时将pH保持在约7.3或7.3以下;和

[0102] (iii) 混合亚锡化合物；

[0103] 或者

[0104] (i) 提供磷酸肽稳定的ACP的溶液；和

[0105] (ii) 混合亚锡化合物。

[0106] 本发明还提供了一种用于形成亚锡缔合的PP稳定的ACFP的方法或工艺，其包括以下步骤：

[0107] (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液；

[0108] (ii) 混合包含钙离子、磷酸根离子、氢氧根离子和氟离子的溶液，同时将pH保持在约7.3或7.3以下；和

[0109] (iii) 混合亚锡化合物；

[0110] 或者

[0111] (i) 提供磷酸肽稳定的ACFP的溶液；和

[0112] (ii) 混合亚锡化合物。

[0113] 可以将氢氧根离子滴定到溶液中以将磷酸肽溶液保持在基本恒定的pH。可以在持续混合的情况下，并且以避免在磷酸肽溶液中形成磷酸钙沉淀的速率将钙和磷酸根离子滴定到磷酸肽溶液中。

[0114] 本发明还提供了一种用于形成本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP的方法或工艺，其包括以下步骤：

[0115] (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液；

[0116] (ii) 混合包含钙离子和磷酸根离子的溶液，同时将pH保持在约7.3或7.3以下；和

[0117] (iii) 混合亚锡化合物；

[0118] 或者

[0119] (iv) 提供磷酸肽稳定的ACP的溶液；和

[0120] (v) 混合亚锡化合物。

[0121] 优选地，该方法或工艺不涉及添加任何碱或酸。例如，没有氢氧根离子被单独加入到包含钙离子、磷酸根离子或亚锡化合物的溶液中。

[0122] 本发明还提供了一种用于形成亚锡缔合的PP稳定的ACFP的方法或工艺，其包括以下步骤：

[0123] (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液；

[0124] (ii) 混合包含钙离子、磷酸根离子和氟离子的溶液，同时将pH保持在约7.3或7.3以下；和

[0125] (vi) 混合亚锡化合物；

[0126] 或者

[0127] (iii) 提供磷酸肽稳定的ACFP的溶液；和

[0128] 混合亚锡化合物。

[0129] 优选地，该方法或工艺不涉及添加任何碱或酸。例如，没有氢氧根离子被单独加入到包含钙离子、磷酸根离子、氟离子或亚锡化合物的溶液中。

[0130] 本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP可以通过包括以下步骤的方法产生：在水溶液中混合CPP-ACP和亚锡化合物，同时将pH保持在约7.3或7.3以下。

[0131] 本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACFP可以通过包括以下步骤的方法产生：在水溶液中混合CPP-ACFP和亚锡化合物，同时将pH保持在约7.3或7.3以下。

[0132] 本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP可通过包括以下步骤的方法产生：

[0133] (i) 获得包含CPP-ACP的溶液；以及

[0134] (ii) 混合亚锡化合物，同时将pH保持在约7.3或7.3以下。

[0135] 本发明的亚锡稳定的ACFP可以通过包括以下步骤的方法产生：

[0136] (i) 获得包含CPP-ACFP的溶液；以及

[0137] (ii) 混合亚锡化合物，同时将pH保持在约7.3或7.3以下。

[0138] 优选地，亚锡化合物是氟化亚锡。任选地，产生亚锡缔合的PP稳定的ACP或亚锡缔合的PP稳定的ACFP的方法还包括在步骤(ii)中混合氟化钠。

[0139] 如有必要，可以用酸诸如HCl保持pH。

[0140] 优选地，通过向蒸馏水或去离子水中加入CPP-ACP或CPP-ACFP来制备包含CPP-ACP或CPP-ACFP的溶液。当使用包含2%或更多，优选5%的CPP-ACP或CPP-ACFP的溶液时，在该方法或工艺过程中不需要添加任何碱或酸。

[0141] 本发明的亚锡缔合的PP稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物可以通过将稳定的PP无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物与氟化亚锡混合来形成。

[0142] 在本文描述的用于产生亚锡缔合的PP稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或无定形氟磷酸钙(ACFP)复合物的任何方法中，磷酸肽稳定的ACP或ACFP，优选CPP-ACP或ACFP的量可以大于或等于2%或5%，并且亚锡化合物，优选SnF₂的量可以大于或等于500ppm F。

[0143] 如本说明书中描述的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物可以具有“闭合”复合物的形式，如Cross等人，2007. Current Pharmaceutical Design, 13, 793-800的图2所示。

[0144] 包含亚锡缔合的PP稳定的ACP和/或ACFP复合物的组合物可以进一步包含按重量计至少等量的磷酸钙。优选地，磷酸钙是CaHPO₄。优选地，将磷酸钙(例如CaHPO₄)与PP稳定的ACP和/或ACFP复合物干混。在一个优选的实施方案中，PP-ACP和/或PP-ACFP复合物：磷酸钙比率为约1:1-50。更优选约1:1-25，更优选约1:5-15。在一个实施方案中，PP-ACP和/或PP-ACFP复合物：磷酸钙的比率为约1:10。

[0145] 优选地，用于干混的磷酸钙的形式是任何可溶性磷酸钙，包括但不限于CaHPO₄、Ca₂HPO₄和乳酸钙。

[0146] 如本文所述的组合物可以进一步包含游离氟离子。氟离子可以来自任何合适的来源。氟离子的来源可以包括游离氟离子或氟化物盐。氟离子的来源的实例包括但不限于以下：氟化钠、单氟磷酸钠、氟化亚锡、氟硅酸钠和氟化胺。这些可以以溶液(通常是水溶液)或悬浮液的形式提供。

[0147] 氟离子优选以大于1ppm的量存在于组合物中。更优选地，该量大于3ppm。在另一个实施方案中，其优选大于10ppm。在下面描述的典型实施方案中，该量可以是100ppm至5,000ppm，优选400ppm至3000ppm，优选1000ppm至300ppm。氟化物含量通常以本领域通常使用的方式测量为口腔组合物中的ppm。当氟化物由具有稳定的ACP的来源提供时，ppm是指该来源中氟化物的浓度，该来源通常是生物可利用氟化物的溶液或悬浮液。

[0148] 在本发明描述的上下文中，“磷酸肽”是指其中至少一个氨基酸被磷酸化的氨基酸

序列。优选地，磷酸肽包含一个或多个氨基酸序列-A-B-C-，其中A是磷酸氨基残基，B是包括磷酸氨基残基在内的任何氨基酰基残基，并且C选自谷氨酰基、天冬氨酰基或磷酸氨基残基。任何磷酸氨基残基可以独立地是磷酸丝氨酸残基。B理想地是侧链既不相对较大也不疏水的残基。其可以是Gly、Ala、Val、Met、Leu、Ile、Ser、Thr、Cys、Asp、Glu、Asn、Gln或Lys。

[0149] 在另一个实施方案中，序列中至少两个磷酸氨基酸优选是连续的。优选地，磷酸肽包含序列A-B-C-D-E，其中A、B、C、D和E独立地是磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、磷酸组氨酸、谷氨酸或天冬氨酸，并且A、B、C、D和E中的至少两个，优选三个是磷酸氨基酸。在一个优选的实施方案中，磷酸氨基酸残基是磷酸丝氨酸，最优选是三个连续的磷酸丝氨酸残基。还优选的是，D和E独立地是谷氨酸或天冬氨酸。

[0150] 在一个实施方案中，ACP或ACFP由酪蛋白磷酸肽(CPP)稳定，酪蛋白磷酸肽呈完整的酪蛋白或酪蛋白的片段的形式，并且形成的复合物优选具有式 $[(\text{CPP}(\text{ACP})_8)]_n$ 或 $[(\text{CPP})(\text{ACFP})_8]_n$ ，其中n等于或大于1，例如6。形成的复合物可以是胶体复合物，其中核心颗粒聚集形成悬浮在水中的大的(例如100nm)胶体颗粒。因此，PP可以是酪蛋白或磷酸肽。

[0151] PP可以来自任何来源；它可以存在于较大多肽的环境中，包括全长酪蛋白多肽；或者它可以通过酪蛋白(或其它富含磷酸氨基酸的蛋白，如磷蛋白(phosphitin))的胰蛋白酶消化或其它酶消化或化学消化来分离，或通过化学或重组合成来分离，只要它包含如上所述的序列-A-B-C-或A-B-C-D-E即可。该核心序列侧翼的序列可以是任何序列。然而， α_{s1} (59-79)、 β (1-25)、 α_{s2} (46-70)和 α_{s2} (1-21)的侧翼序列是优选的。侧翼序列可以任选地通过一个或多个残基的缺失、添加或保守取代来修饰。侧翼区域的氨基酸组成和序列并不重要。

[0152] 保守取代的实例在表1中示出。

[0153] 表1

[0154]

原始残基	示例性保守取代	优选的保守取代
Ala	Val、Leu、Ile	Val
Asn	Gln Lys His Phe	Gln
Gln	Asn	Asn
Gly	Pro	Pro
Ile	Leu、Val、Met、Ala、Phe	Leu
Leu	Ile、Val、Met、Ala、Phe	Ile
Lys	Arg、Gln、Asn	Arg
Phe	Leu、Val、Ile、Ala	Leu
Pro	Gly	Gly
Ser	Thr	Thr
Val	Ile、Leu、Met、Phe、Ala	Leu
Asp	Glu	Glu
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr	Tyr
Tyr	Trp Phe Thr Ser	Phe

[0155] 侧翼序列也可以包含非天然存在的氨基酸残基。常见的不是由遗传密码编码的氨

基酸包括：

- [0156] 取代Glu和Asp的2-氨基己二酸(Aad)；
- [0157] 取代Glu和Asp的2-氨基庚二酸(Apm)；
- [0158] 取代Met、Leu和其它脂肪族氨基酸的2-氨基丁(ABu)酸；
- [0159] 取代Met、Leu和其它脂肪族氨基酸的2-氨基庚酸(Ahe)；
- [0160] 取代Gly的2-氨基异丁酸(Aib)；
- [0161] 取代Val和Leu和Ile的环己基丙氨酸(Cha)；
- [0162] 取代Arg和Lys的高精氨酸(Har)；
- [0163] 取代Lys、Arg和His的2,3-二氨基丙酸(Dpr)；
- [0164] 取代Gly、Pro和Ala的N-乙基甘氨酸(EtGly)；
- [0165] 取代Asn和Gln的N-乙基天冬酰胺(EtAsn)；
- [0166] 取代Lys的羟基赖氨酸(Hyl)；
- [0167] 取代Lys的别羟基赖氨酸(AHy1)；
- [0168] 取代Pro、Ser和Thr的3-(和4)-羟脯氨酸(3Hyp, 4Hyp)；
- [0169] 取代Ile、Leu和Val的别异亮氨酸(Alle)；
- [0170] 取代Ala的 ρ -脒基苯丙氨酸；
- [0171] 取代Gly、Pro、Ala的N-甲基甘氨酸(MeGly, 肌氨酸)；
- [0172] 取代Ile的N-甲基异亮氨酸(MeIle)；
- [0173] 取代Met甲和其它脂肪族氨基酸的正缬氨酸(Nva)；
- [0174] 取代Met甲和其它脂肪族氨基酸的正亮氨酸(Nle)；
- [0175] 取代Lys、Arg和His的鸟氨酸(Orn)；
- [0176] 取代Thr、Asn和Gln的瓜氨酸(Cit)和甲硫氨酸亚砜(MSO)；
- [0177] 取代Phe的N-甲基苯丙氨酸(MePhe)、三甲基苯丙氨酸、卤代(F、Cl、Br和I)苯丙氨酸、三氟苯丙氨酸。
- [0178] 在一个实施方案中，PP是一种或多种选自以下的磷酸肽： α_{s1} (59-79)[1]、 β (1-25)[2]、 α_{s2} (46-70)[3]和 α_{s2} (1-21)[4]：
- [0179] [1] Gln⁵⁹-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys⁷⁹ α_{s1} (59-79)
- [0180] [2] Arg¹-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg²⁵ β (1-25)
- [0181] [3] Asn⁴⁶-Ala-Asn-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys⁷⁰ α_{s2} (46-70)
- [0182] [4] Lys¹-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys²¹ α_{s2} (1-21)。
- [0183] 在本发明的另一个实施方案中，将亚锡缔合的PP稳定的ACP和/或亚锡缔合的PP稳定的ACFP复合物掺入口腔组合物诸如牙膏、漱口水或用于口腔的制剂中，以有助于预防和/或治疗牙本质过敏症。口腔组合物包含一定量的亚锡缔合的PP稳定的ACP和/或ACFP，该量足以封闭暴露的牙本质小管或在暴露的牙本质小管上形成层。亚锡缔合的PP稳定的ACP和/或ACFP复合物可以组成按重量计组合物的0.01至50%，优选按重量计组合物的1.0至50%，

优选1.0至30%，优选1.0至20%，优选1.0至10%，优选2至10%。在一个特别优选的实施方案中，本发明的口腔组合物含有约2%的稳定的ACP或ACFP复合物或者两者的混合物。

[0184] 可以适用于口腔的各种形式制备和使用含有本发明的复合物的本发明的口腔组合物，这些形式诸如洁齿剂，包括牙膏(toothpaste)、牙粉和液体洁齿剂、洗口水(mouthwash)、漱口液(mouthrinse)、口腔喷雾剂、保护漆(varnish)、牙科粘合剂(dental cement)、锭剂、口香糖、牙膏(dental paste)、牙龈按摩乳膏、漱口片、乳制品和其它食品，包括酸奶。取决于特定口腔组合物的类型和形式，根据本发明的口腔组合物可以进一步包含另外的众所周知的成分。本发明的某些组合物如牙膏、牙粉和液体洁齿剂、漱口水、漱口液和口腔喷雾剂具有相对低的粘度。

[0185] 用于局部施用到敏感牙齿部位如口腔暴露的牙根表面的破裂的牙骨质的洁齿剂或牙膏可以是用软敷料器施用的洁齿剂或牙膏。这种洁齿剂或牙膏可以含有或不含有常规的研磨剂、发泡剂和调味剂。

[0186] 在本发明的某些优选的形式中，口腔组合物性质上可以基本上是液体，例如漱口水、漱口液或喷雾剂。在这种制剂中，媒介物通常是水-醇混合物，其理想地包含如下所述的湿润剂。通常，水与醇的重量比在约1:1至约20:1的范围内。这种类型的制剂中水-醇混合物的总量通常为按重量计制剂的约70至约99.9%。醇通常是乙醇或异丙醇。乙醇是优选的。

[0187] 在本发明的其它理想形式中，组合物性质上可以基本上是固体或糊状的，例如牙粉、牙片或牙膏(牙用乳膏(dental cream))或凝胶洁齿剂。这种固体或糊状口腔制剂的媒介物通常含有牙齿可接受的抛光材料。抛光材料的实例是水不溶性偏磷酸钠、偏磷酸钾、磷酸三钙、二水合磷酸钙、无水磷酸二钙、焦磷酸钙、正磷酸镁、磷酸三镁、碳酸钙、水合氧化铝、煅烧氧化铝、硅酸铝、硅酸锆、二氧化硅、膨润土及其混合物。其它合适的抛光材料包括颗粒状热固性树脂，例如三聚氰胺甲醛、酚醛甲醛和脲甲醛，以及交联的聚环氧烷物和聚酯。优选的抛光材料包括粒径高达约5微米、平均粒径高达约1.1微米、并且表面积高达约50,000cm²/g的结晶二氧化硅、硅胶或胶体二氧化硅以及复杂的无定形碱金属铝硅酸盐。

[0188] 当采用视觉上透明的凝胶时，抛光剂胶体二氧化硅(诸如以商标SYLOID作为Syloid 72和Syloid 74或以商标SANTOCEL作为Santocel 100销售的那些)、碱金属铝硅酸盐复合物是特别有用的，因为它们的折射率接近洁齿剂中常用的胶凝剂-液体(包括水和/或湿润剂)体系的折射率。

[0189] 许多所谓的“水不溶性”抛光材料性质上是阴离子的，并且也包括少量的可溶性材料。因此，不溶性偏磷酸钠可以以任何合适的方式形成，例如，如Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, 第9卷, 第4版, 第510-511页所说明的。被称为麦德尔氏盐(Madrell's salt)和库罗尔氏盐(Kurrol's salt)的不溶性偏磷酸钠的形式是合适的材料的进一步实例。这些偏磷酸盐展现出在水中的仅极低的溶解度，因此通常被称为不溶性偏磷酸盐(IMP)。存在少量作为杂质的可溶性磷酸盐物质，通常为数个百分比，诸如高达4重量%。如果需要，可以通过用水洗涤来减少或消除可溶性磷酸盐材料的量，在不溶性偏磷酸盐的情况下，可溶性磷酸盐材料被认为包括可溶性三偏磷酸钠。不溶性碱金属偏磷酸盐通常以粉末形式采用，该粉末的粒度使得不超过1%的材料大于37微米。

[0190] 抛光材料通常以约10%至约99%的重量浓度存在于固体或糊状组合物中。优选地，它在牙膏中以约10%至约75%的量存在，并且在牙粉中以约70%至约99%的量存在。在

牙膏中,当抛光材料本质上是硅质时,它通常以按重量计约10-30%的量存在。其它抛光材料通常以按重量计约30-75%的量存在。

[0191] 在牙膏中,液体媒介物可包含水和湿润剂,其量通常为按重量计制剂的约10%至约80%。甘油、丙二醇、山梨醇和聚丙二醇例示出合适的湿润剂/载体。水、甘油和山梨醇的液体混合物也是有利的。在折射率是重要考虑因素的透明凝胶中,优选采用约2.5-30% w/w的水、0至70% w/w的甘油和约20-80% w/w的山梨醇。

[0192] 牙膏、乳膏和凝胶通常含有比例为约0.1至约10%,优选约0.5至约5% w/w的天然或合成的增稠剂或胶凝剂。合适的增稠剂是合成水辉石,其为一种合成的胶体镁碱金属硅酸盐复合粘土,例如可以Laporte Industries Limited销售的Laponite(例如CP、SP2002、D)获得。Laponite D是大约按重量计58.00%的SiO₂、25.40%的MgO、3.05%的Na₂O、0.98%的Li₂O以及一些水和微量金属。它的真实比重是2.53,并且在8%的湿度下,表观堆积密度为1.0g/ml。

[0193] 其它合适的增稠剂包括爱尔兰苔藓、角叉菜胶、黄蓍胶、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟乙基丙基纤维素、羟丁基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素(例如以Natrosol获得)、羧甲基纤维素钠和胶体二氧化硅,例如精细研磨的Syloid(例如244)。还可以包括增溶剂,诸如湿润剂多元醇,诸如丙二醇、二丙二醇和己二醇;溶纤剂,诸如甲基溶纤剂和乙基溶纤剂;直链中含有至少约12个碳的植物油和蜡,诸如橄榄油、蓖麻油和矿物脂;以及酯,诸如乙酸戊酯、乙酸乙酯和苯甲酸苄酯。

[0194] 应当理解,与常规一样,口腔制剂将通常在合适的贴标签包装中出售或以其它方式分发。因此,一罐漱口液将具有实质上将其描述为漱口液或漱口水并有其使用指导的标签;并且牙膏、乳膏或凝胶通常将在软管(通常为铝、衬铅或塑料的)中,或用于计量内含物的其它挤压装置、泵或加压分配器中,具有实质上将其描述为牙膏、凝胶或牙用乳膏的标签。

[0195] 有机表面活性剂可用于本发明的组合物中,以实现增强的预防作用,有助于实现活性剂在整个口腔中的彻底和完全分散,并使本发明的组合物在美容上更可接受。有机表面活性材料本质上优选是阴离子、非离子或两性的,并且优选不与活性剂相互作用。优选使用赋予组合物去污和发泡性能的去污材料作为表面活性剂。阴离子表面活性剂的合适的实例是高级脂肪酸单硫酸单甘油酯的水溶性盐,例如氢化椰子油脂肪酸的单硫酸单甘油酯的钠盐;高级烷基硫酸盐,诸如月桂基硫酸钠;烷基芳基磺酸盐,诸如十二烷基苯磺酸钠;高级烷基磺基乙酸酯;1,2-二羟基丙烷磺酸盐的高级脂肪酸酯;以及低级脂肪族氨基羧酸化合物的基本饱和的高级脂肪族酰基酰胺,诸如脂肪酸、烷基或酰基中具有12-16个碳原子的那些,等等。最后提到的酰胺的实例是N-月桂酰肌氨酸,以及基本上不含皂或类似高级脂肪酸物质的N-月桂酰、N-肉豆蔻酰或N-棕榈酰肌氨酸的钠盐、钾盐和乙醇胺盐。这些肌氨酸化合物(sarconite compound)在本发明口腔组合物中的使用是尤其有利的,因为这些物质在抑制由于碳水化合物分解所引起的口腔中酸形成方面表现出长期显著的效果,此外还发挥一些降低牙釉质在酸性溶液中的溶解度的作用。适合使用的水溶性非离子表面活性剂的实例是环氧乙烷和与之反应的具有长疏水链(例如约12至20个碳原子的脂肪族链)的各种活性含氢化合物的缩合产物,该缩合产物("乙氧基肟(ethoxamers)")包含亲水性聚氧乙烯部分,诸如聚(环氧乙烷)与脂肪酸、脂肪醇、脂肪酰胺、多元醇(例如脱水山梨糖醇单硬脂酸

酯)和聚环氧丙烷(例如Pluronic材料)的缩合产物。

[0196] 表面活性剂通常以按重量计约0.1-5%的量存在。值得注意的是,表面活性剂可以有助于溶解本发明的活性剂,从而减少所需的增溶湿润剂的量。

[0197] 在本发明的口腔制剂中可以掺入各种其它材料,诸如增白剂、防腐剂、硅酮、叶绿素化合物和/或氯化材料(例如尿素、磷酸氢二铵)及其混合物。这些佐剂(如果存在的话)以基本上不会不利地影响所需的性质和特性的量掺入制剂中。

[0198] 也可以采用任何合适的调味或甜味材料。合适的调味成分的实例是调味油,例如留兰香、薄荷、冬青、黄樟、丁香、鼠尾草、桉树、马郁兰、肉桂、柠檬和橙子的油,以及水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括蔗糖、乳糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、甜蜜素、紫苏草、AMP(天冬氨酸酰苯基丙氨酸、甲酯)、糖精等。合适地,调味剂和甜味剂可以各自或共同构成制剂的约0.1%至5%更多。

[0199] 本发明的组合物也可以被掺入锭剂、口香糖或其它产品中,例如通过搅拌到温热的胶基质中或涂覆胶基质的外表面,其说明性实例是jelutong、橡胶胶乳、乙烯基树脂等,理想地和常规增塑剂或软化剂、糖或其它甜味剂或如葡萄糖、山梨醇等一起。本发明的组合物可以是双相组合物,其中每一相允许组分在不同的时间段内释放。例如,在使用中,双相组合物可以从第一相中释放亚锡缔合的稳定的ACP和/或亚锡缔合的稳定的ACFP,优选地是CPP-ACP/SnF₂和/或CPP-ACFP/SnF₂,其速率比能够从第二相中释放增加或保持溶液的pH的化合物更快。优选地,双相组合物是双相口香糖。

[0200] 一种可选的组合物可以是提供磷酸肽稳定的ACP或ACFP和亚锡化合物的组合物,该磷酸肽稳定的ACP或ACFP和亚锡化合物随后在原位如口腔中形成本发明的亚锡缔合的磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物。示例性组合物可以是口香糖,该口香糖在丸粒中含有稳定的ACP或ACFP,并且在中心咀嚼物中含有亚锡化合物。

[0201] 本发明的组合物可以呈凝胶、液体、固体、粉末、乳膏或锭剂的形式。治疗性组合物也可以呈片剂或胶囊的形式。在一个实施方案中,本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物基本上是这种组合物的唯一活性组分。例如,可以采用含有以下成分的乳剂:水;甘油;本发明的复合物;D-山梨醇;二氧化硅;羧甲基纤维素钠(CMC-Na);丙二醇;二氧化钛;木糖醇;磷酸;瓜尔胶;氧化锌;糖精钠;对羟基苯甲酸乙酯;氧化镁;对羟基苯甲酸丁酯和对羟基苯甲酸丙酯。

[0202] 本发明还包括上述提供的制剂以及治疗或预防牙本质过敏症的使用说明。

[0203] 在另一个实施方案中,如本文所述的本发明的组合物不包含磷酸盐缓冲剂和/或钙螯合剂。例如,本文描述的任何洁齿剂可以不包含磷酸盐缓冲剂和/或钙螯合剂。

[0204] 在本发明的实施方案中,提供了用于治疗或预防牙本质过敏症的组合物,该组合物包含本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP和/或ACFP复合物,其中该组合物不包含磷酸盐缓冲剂和/或钙螯合剂。

[0205] 在另一个实施方案中,如本文所述的本发明的组合物不包含粘度调节剂,或0.5-50%的粘度调节剂。

[0206] 在另一个实施方案中,如本文所述的本发明的组合物不包含羧甲基纤维素钠,或酯化度为0.7至1.0的0.01至10%的羧甲基纤维素钠。

[0207] 在一个实施方案中,该组合物的活性组分基本上由本发明的亚锡缔合的PP稳定的

ACP或ACFP复合物组成。

[0208] 在另一方面,提供了治疗或预防牙本质过敏症的方法,该方法包括向受试者的牙齿施用组合物的步骤,所述组合物包含亚锡缔合的PP稳定的ACP和/或ACFP复合物。复合物的局部施用是优选的。该方法优选包括施用在如上所述的制剂中的复合物。

[0209] 在另一个方面,提供了本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物在制造用于治疗和/或预防牙齿过敏症的组合物方面的用途。

[0210] 在另一个方面,提供了本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物在制造用于使牙齿表面或次表面矿化的组合物方面的用途。

[0211] 根据本发明的另一方面,提供了用于牙齿修复的组合物,该组合物包括牙齿修复材料,在该牙齿修复材料中加入了本发明的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物。牙齿修复材料的基质可以是玻璃离聚物粘固剂(glass ionomer cement)、复合材料或任何其它相容的修复材料。玻璃离聚物粘固剂是优选的。优选的是牙科修复材料中包含的亚锡缔合的PP稳定的ACP或ACFP复合物的量为按重量计0.01-80%,优选0.5-10%,并且更优选按重量计1-5%。含有上述剂的本发明的牙齿修复材料可以适用于牙科实践的各种形式制备和使用。取决于特定牙齿修复材料的类型和形式,根据该实施方案的牙齿修复材料可以进一步包含其它离子,例如抗细菌离子Zn²⁺、Ag⁺等或其它另外的成分。优选的是,根据该实施方案的牙齿修复材料的pH介于2-10之间,更优选介于5-9之间,并且甚至更优选介于5-7之间。优选的是含有亚锡缔合的稳定的ACP或ACFP复合物的牙齿修复材料的pH在约2至10的范围内,更优选在约5至9的范围内,并且甚至更优选在约5至7的范围内。

[0212] 将会清楚地理解,尽管本说明书具体涉及在人中的应用,但是本发明也适用于兽医用途。因此,在所有方面,本发明适用于家畜如牛、羊、马和家禽;适用于伴侣动物,如猫和狗;以及适用于动物园动物。

[0213] 矿化组合物的一个实例包括以下(按比例递减的顺序):

[0214] 水

[0215] 甘油

[0216] CPP-ACP/SnF₂

[0217] D-山梨醇

[0218] 二氧化硅

[0219] 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)

[0220] 丙二醇

[0221] 二氧化钛

[0222] 木糖醇

[0223] 磷酸

[0224] 瓜尔胶

[0225] 氧化锌

[0226] 糖精钠

[0227] 对羟基苯甲酸乙酯

[0228] 氧化镁

[0229] 对羟基苯甲酸丁酯

[0230] 对羟基苯甲酸丙酯

[0231] 现在将参考以下非限制性实施例进一步描述本发明。

[0232] 实施例1

[0233] 酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙 (CPP-ACP) 以商标名称RecaldentTM从Cadbury Enterprises Pte Ltd获得。使用CPP-ACP和SnF₂制备溶液,以产生以下每种亚锡缔合的PP稳定的ACP复合物:

[0234] -0.4% CPP-ACP+SnF₂形式的220ppm F (Sn:CPP摩尔比8.6:1) ;

[0235] -2% CPP-ACP+SnF₂形式的500ppm F (Sn:CPP摩尔比4:1) ;和

[0236] -5% CPP-ACP+SnF₂形式的500ppm F (Sn:CPP摩尔比1.6:1) 。

[0237] 具体而言,通过首先向蒸馏/去离子水中加入CPP-ACP,然后缓慢加入SnF₂(固体或浓溶液),制备CPP-ACP/SnF₂复合物。如果需要调节pH,可通过加入1M的HCl或1M的NaOH进行调节,以保持pH介于4.0-7.3之间。不允许pH超过7.3。当使用5%的CPP-ACP时,不需要调节pH。添加的酸/碱的总体积小于CPP-ACP/SnF₂溶液体积的1%。最终的溶液含有亚锡缔合的PP稳定的ACP复合物。

[0238] 实施例2

[0239] 以下是CPP稳定的ACP/SnF₂溶液离子分析的方案。总的(紧密键合和松散键合)和松散键合的样品制备如下:

[0240] 总的(紧密键合和松散键合):可以取1ml如实施例3所示的任意处理溶液2)至4),并将其置于19ml的1M的HN03中,并且在室温以恒定的缓慢端对端混合(constant slow end over end mixing)孵育24h (20rpm)。将混合物在室温以1000g离心15分钟。分析上清液中的钙、亚锡、磷酸根和氟。

[0241] 松散键合:立即取与上述“总的”分析相同溶液的样品,并置于带有1000MWC0过滤器的centricon中,并在室温以3000g离心1小时,以产生足够的滤液(总样品的<10%以不影响平衡)用于通过原子吸收分光光度法(AAS)和离子色谱法(IC)进行分析。然后测量滤液,得到松散键合的离子。

[0242] 溶液中总的和松散键合的钙、亚锡、磷酸根和氟通过离子色谱法(对于氟和磷酸根)和原子吸收光谱法(对于钙和亚锡)进行测定。

[0243] CPP紧密键合的(胶体滞留物)离子由总的和松散键合的(如上所解释)之间的差计算。

[0244] 实施例3

[0245] Sn/CPP摩尔比为1.6时,由SnF₂/CPP-ACP实现的在牙本质上纳米丝网络的自组装,在患者牙本质小管的封闭方面是优越的,因此在减少牙本质过敏症方面也是优越的。

[0246] 牙齿过敏症的流体动力学理论表明,对通过牙本质小管的流体运动的限制可以引起过敏症的临床降低。在此,发明人使用扫描电子显微镜检查(SEM)显示了以1.6的Sn (II) / CPP摩尔比组合CPP-ACP和SnF₂对表面牙本质的小管的封闭的协同作用。

[0247] 对取出的人类第三臼齿进行切片以产生大约1mm厚的冠状圆盘。用耐酸指甲油覆盖圆盘以暴露中央牙本质窗口,然后将圆盘浸入15%的EDTA中2分钟以去除涂抹层。将圆盘随机分配到四组中的一组,并暴露于以下处理20分钟:

[0248] 1) 双蒸馏水(DDW) 处理;

[0249] 2) 0.4%CPP-ACP+SnF₂形式的220ppm F (Sn:CPP摩尔比8.6:1) ;

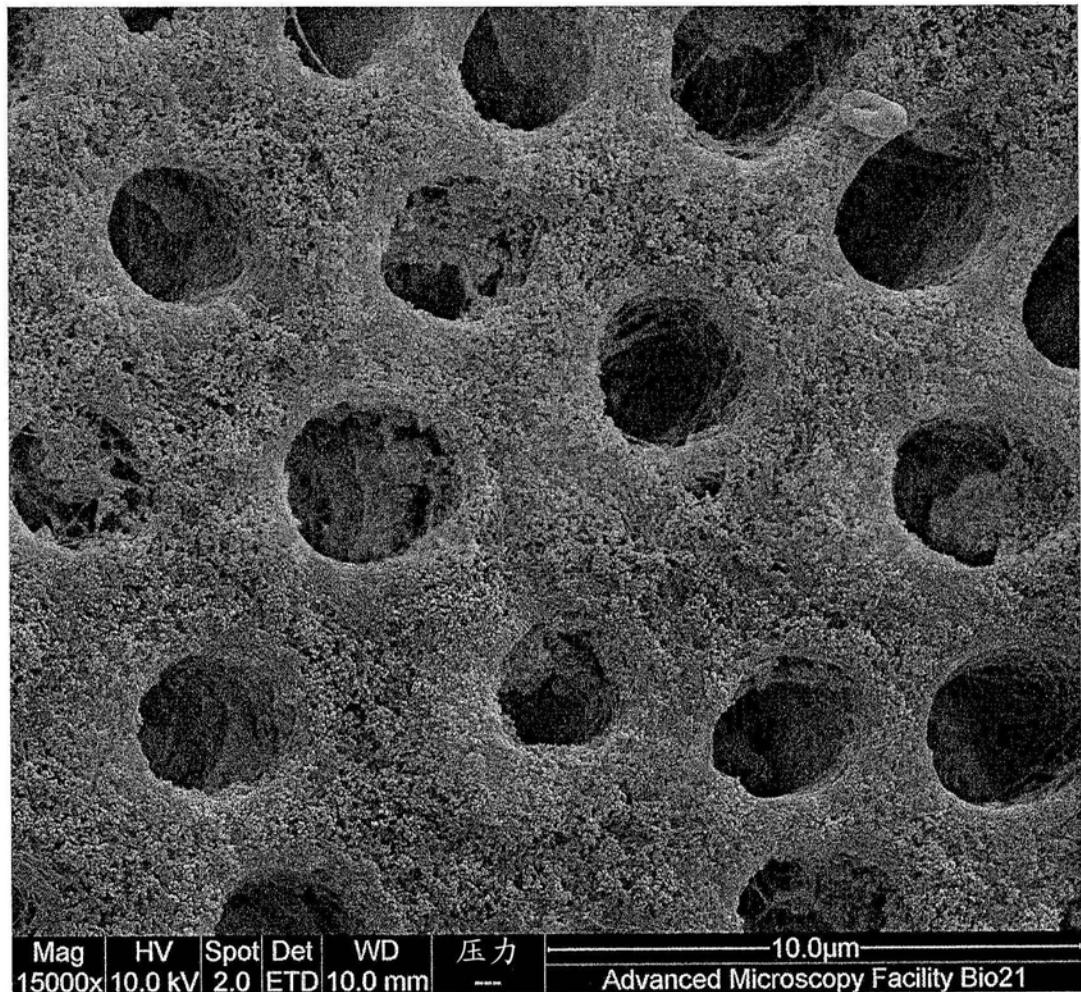
[0250] 3) 2%CPP-ACP+SnF₂形式的500ppm F (Sn:CPP摩尔比4:1) ;和

[0251] 4) 5%CPP-ACP+SnF₂形式的500ppm F (Sn:CPP摩尔比1.6:1) 。

[0252] 然后将圆盘脱水并用金溅射以供在SEM下检查。

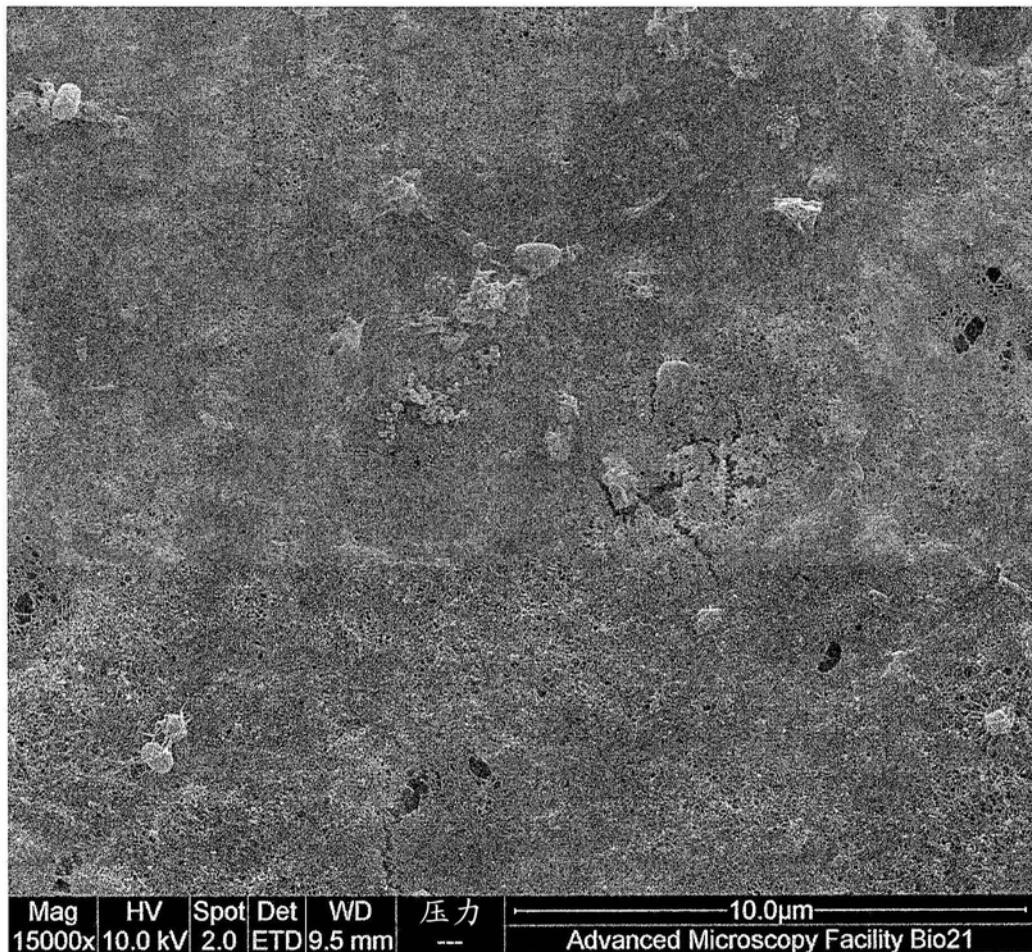
[0253] 图2至图6中的SEM图像显示,暴露于处理2至4的牙本质均展现不同程度的表面沉淀和牙本质小管封闭。阴性对照DDW处理显示牙本质表面光滑,小管开放(打开)(图1)。组合的500ppm F的SnF₂和5%CPP-ACP溶液(Sn/CPP摩尔比为1.6)与牙本质表面相互作用,产生独特的表面覆盖图案,该图案显示纳米丝的自组装网络跨越牙本质表面从而封闭小管(图2至图4)。这些纳米丝被认为是Sn交联的CPP,其在纳米丝形成时,在表面释放出钙、磷酸根和氟离子负载。只有Sn/CPP摩尔比为1.6的溶液产生交联纳米丝,这表明Sn (II) 与CPP的摩尔比等于或大于1摩尔但小于4摩尔对于交联纳米丝的形成以及加强牙本质过敏症的降低是至关重要的。用Sn:CPP摩尔比为8.6:1的溶液处理暴露的牙本质仅引起牙本质小管的部分封闭(图6)。同样,用Sn:CPP摩尔比为4:1的溶液处理暴露的牙本质提供了部分封闭(图5)。

[0254] 应当理解,在本说明书中公开和限定的本发明延伸到根据文本或附图中提及或明显可见的两个或多个单独特征的所有可选组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种可选方面。



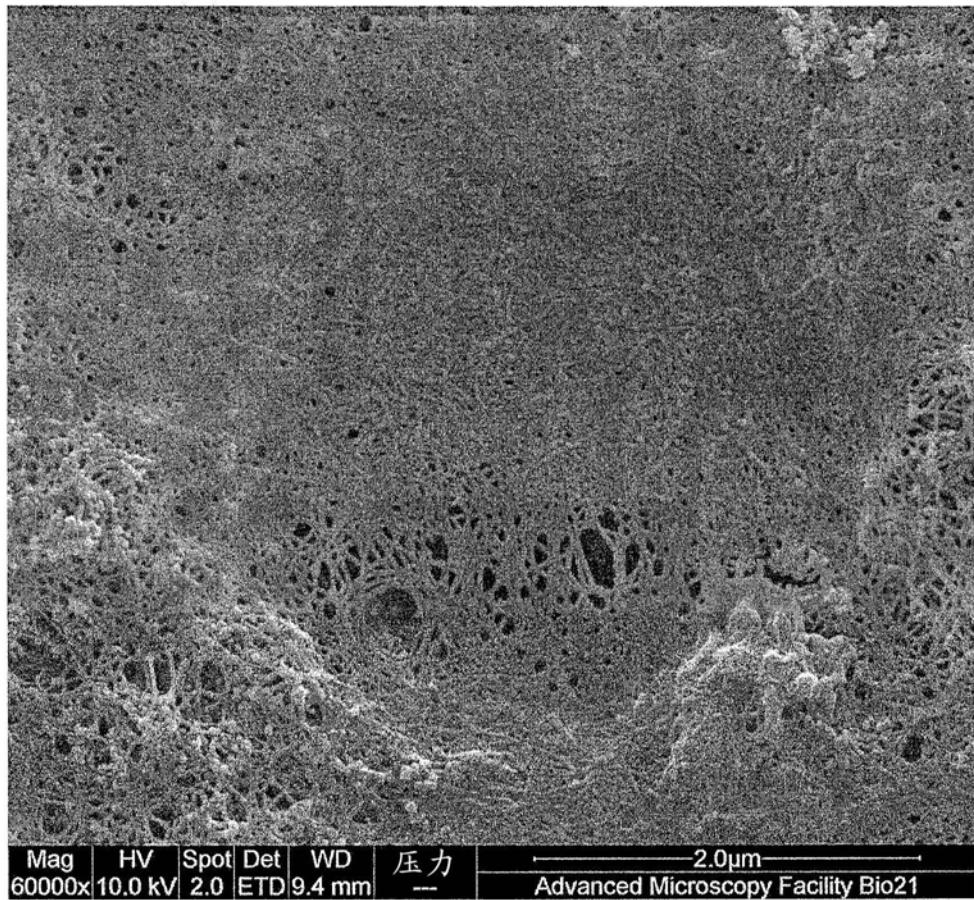
处理：双蒸水 (DDW)

图1



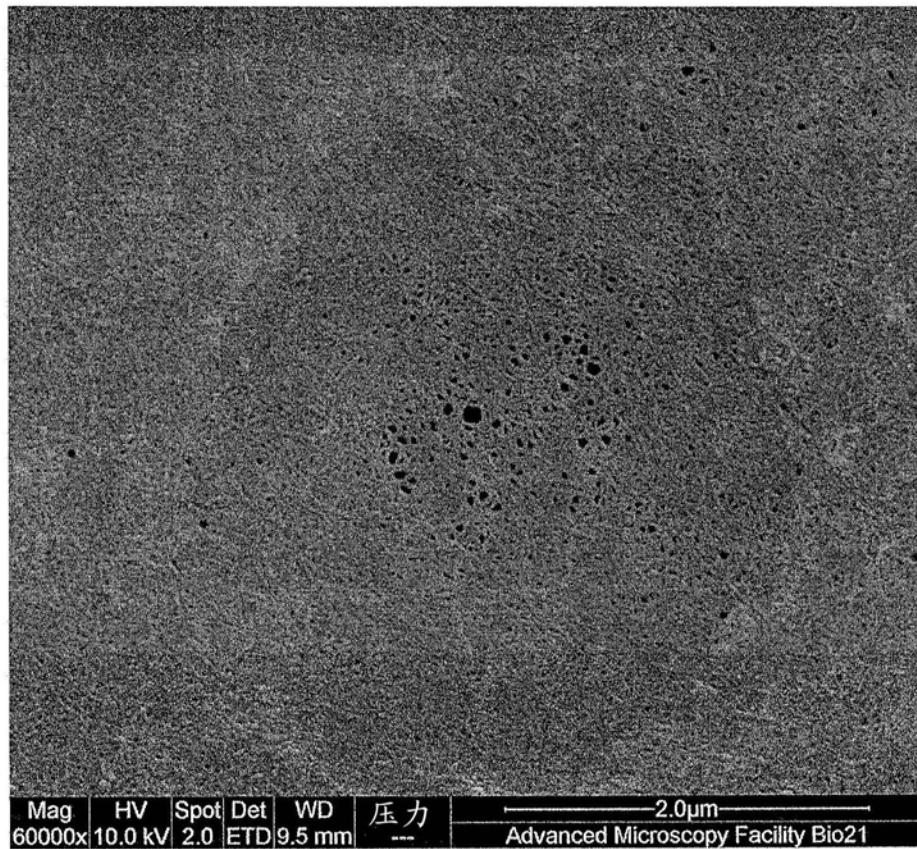
处理：Sn/CPP摩尔比1.6:1

图2



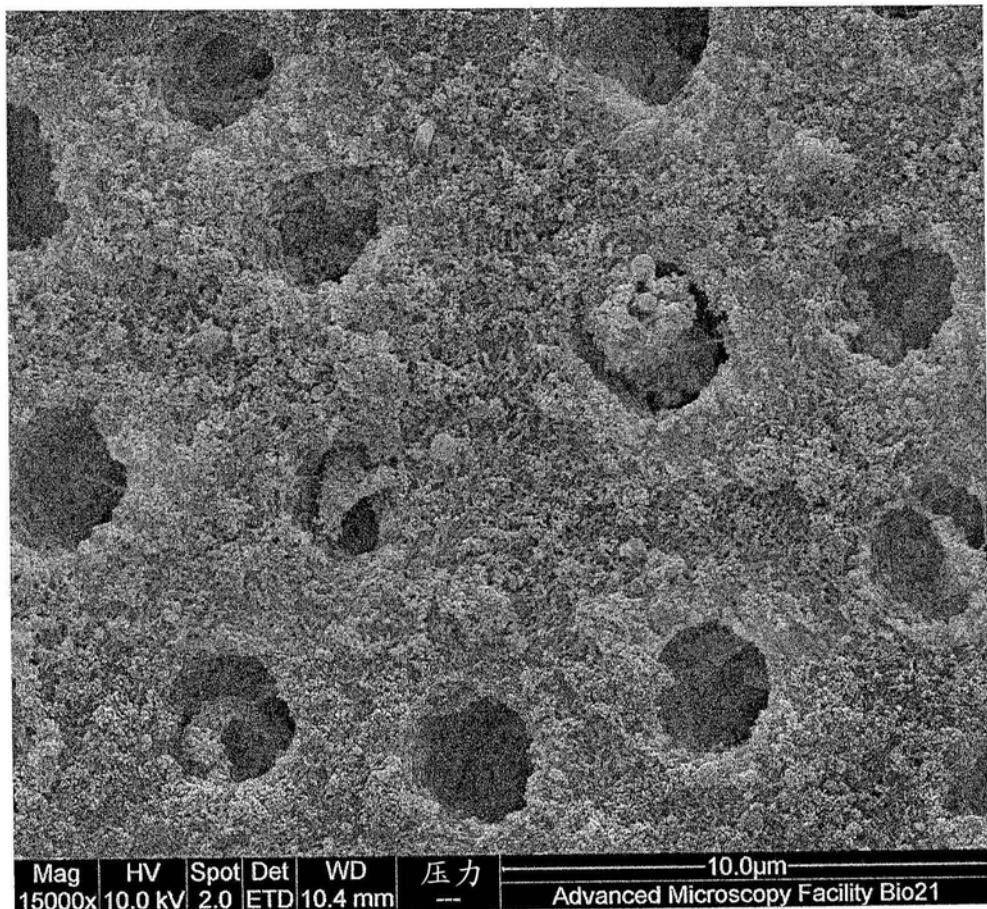
处理：Sn/CPP摩尔比1.6:1

图3



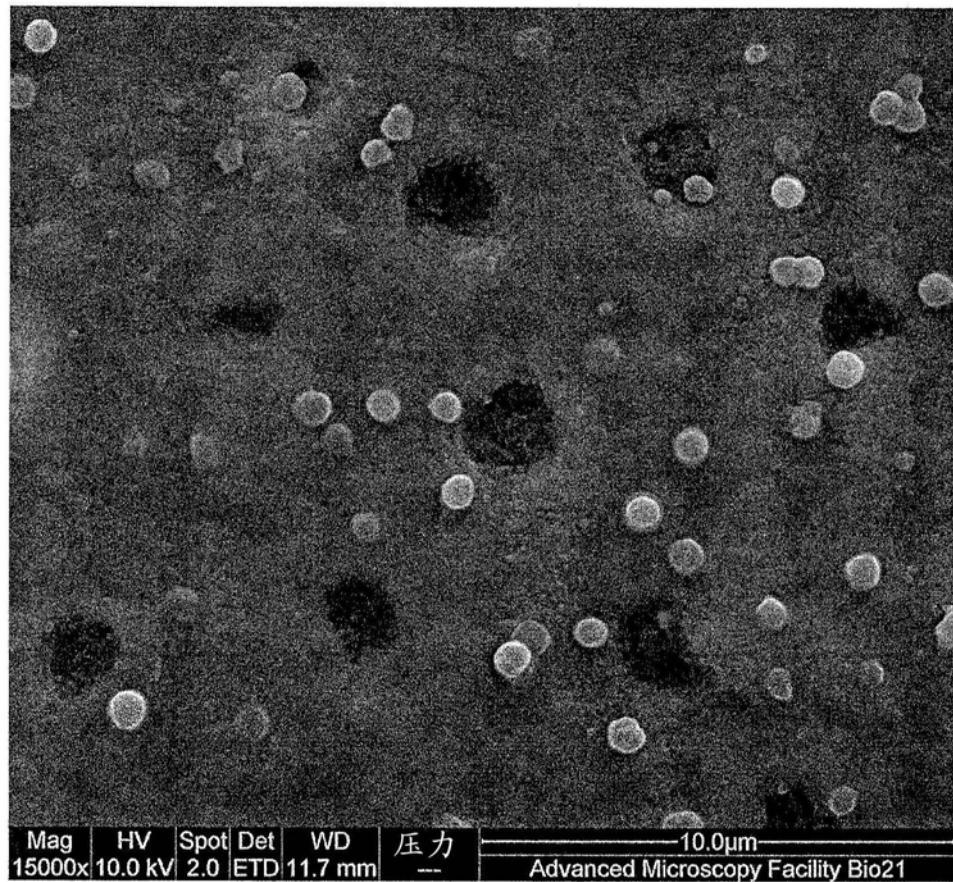
处理：Sn/CPP摩尔比1.6:1

图4



处理：Sn/CPP摩尔比4:1

图5



处理：Sn/CPP摩尔比8.6:1

图6