



(10) 授权公告号 CN 113811278 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 31

(21) 申请号 202080034171.X

(22) 申请日 2020.03.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113811278 A

(43) 申请公布日 2021.12.17

(30) 优先权数据
2019900833 2019.03.13 AU
2019903860 2019.10.14 AU

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.11.04

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2020/050239 2020.03.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/181335 EN 2020.09.17

(73) 专利权人 墨尔本大学
地址 澳大利亚维多利亚州

(72) 发明人 埃里克·查尔斯·雷诺兹

(74) 专利代理机构 上海华诚知识产权代理有限公司 31300

专利代理师 杜娟

(51) Int.Cl.
A61K 6/76 (2006.01)
A61K 6/838 (2006.01)
A61K 6/20 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/24 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 33/16 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105530909 A, 2016.04.27

审查员 吕飞

权利要求书6页 说明书25页
序列表3页 附图12页

(54) 发明名称

低矿化病变的隐蔽

(57) 摘要

本发明涉及用于降低低矿化牙齿表面或次表面(特别是牙釉质)的可见度的组合物和用途。在一个方面中,本发明涉及降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度的方法,该方法包括(i)使低矿化牙齿表面或次表面与液体组合物接触,该液体组合物包含至少40%w/v的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP),该液体组合物的pH小于或等于pH 6;和(ii)在(i)之后,将施加到低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的pH升高至等于或大于约9,从而在低矿化牙齿表面或次表面内和/或之上形成凝胶,从而降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度。

1. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途,所述产品包含用于降低低矿化牙齿表面或次表面可见度的液体组合物,所述液体组合物包含至少40%w/w且低于80%w/w的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),所述液体组合物的pH大于或等于pH 5但小于或等于pH 9。

2. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途,所述产品包含用于治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏的液体组合物,所述液体组合物包含至少40%w/w且低于80%w/w的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),所述液体组合物的pH大于或等于pH 5但小于或等于pH 9。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述产品为美容产品。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述液体组合物的pH大于或等于6,但小于或等于8。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述液体组合物的pH大于或等于7,但小于或等于8。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述液体组合物还包含游离氟离子。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中,所述游离氟离子在所述液体组合物中存在的浓度为200ppm至10000ppm。

8. 根据权利要求6所述的用途,其中,所述游离氟离子在所述液体组合物中存在的浓度为2600ppm至8500ppm。

9. 根据权利要求6所述的用途,其中,所述游离氟离子在所述液体组合物中存在的浓度为7800ppm。

10. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述用途还包括加热所述牙齿表面或次表面或病变。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中,将牙齿表面或次表面加热至大于37°C的温度。

12. 根据权利要求10所述的用途,其中,将牙齿表面或次表面加热至大于或等于40°C的温度。

13. 根据权利要求10所述的用途,其中,将牙齿表面或次表面加热至大于或等于45°C的温度。

14. 根据权利要求10所述的用途,其中,将牙齿表面或次表面加热至大于或等于50°C的温度。

15. 根据权利要求10所述的用途,其中,将牙齿表面或次表面加热至大于或等于55°C的温度。

16. 根据权利要求10所述的用途,其中,将牙齿表面或次表面加热至大于或等于60°C的温度。

17. 根据权利要求10所述的用途,其中,将牙齿表面或次表面加热至大于或等于65°C的温度。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的用途,其中,所述液体组合物包含大于或等于45%w/w且低于80%w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

19. 根据权利要求1至17中任一项所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于或等于50%w/w且低于80%w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

20. 根据权利要求1至17中任一项所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于或等于55%w/w且低于80%w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

21. 根据权利要求1至17中任一项所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于或等于60%w/w且低于80%w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

22. 根据权利要求1至17中任一项所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于或等于65%w/w且低于80%w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

23. 根据权利要求1至17中任一项所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于或等于70%w/w且低于80%w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

24. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途, 所述产品包含用于降低低矿化牙齿表面或次表面可见度的液体组合物, 所述液体组合物包含至少40%w/v且低于80%w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 所述液体组合物的pH小于或等于pH 6,

其中将所述液体组合物施加到低矿化牙齿表面或次表面, 随后升高施加到低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的pH值至等于或大于9, 从而在低矿化牙齿表面或次表面中和/或之上形成凝胶。

25. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途, 所述产品包含用于在牙齿表面或次表面病变中和/或之上形成凝胶的液体组合物, 所述液体组合物包含至少40%w/v且低于80%w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 所述液体组合物的pH小于或等于pH 6,

其中将所述液体组合物施加到牙齿表面或次表面病变, 随后升高施加到牙齿表面或次表面病变的液体组合物的pH值至等于或大于9, 从而在牙齿表面或次表面病变中和/或之上形成凝胶。

26. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途, 所述产品包含用于治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏的液体组合物, 所述液体组合物包含至少40%w/v且低于80%w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 所述液体组合物的pH小于或等于pH 6,

其中将所述液体组合物施加到牙齿表面或次表面病变, 随后升高施加到牙齿表面或次表面病变的液体组合物的pH值至等于或大于9, 从而在暴露的牙本质小管中和/或之上形成凝胶。

27. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途, 所述产品包含用于在牙齿表面形成保护层的液体组合物, 所述液体组合物包含至少40%w/v且低于80%w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 所述液体组合物的pH小于或等于pH 6,

其中将所述液体组合物施加到牙齿表面或次表面病变, 随后升高施加到牙齿表面或次

表面病变的液体组合物的pH值至等于或大于9。

28. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途,其中所述产品为美容产品。

29. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途,其中,将施加到所述牙齿表面或次表面病变的所述液体组合物的pH升高至等于或大于10。

30. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途,其中,通过使施加到所述牙齿表面或次表面的所述液体组合物与pH为碱性的其他组合物接触,来升高施加到所述牙齿表面或次表面的所述液体组合物的pH。

31. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途,其中,所述牙齿表面是牙釉质。

32. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途,其中,所述牙齿表面是由龋坏、牙侵蚀或氟中毒在牙釉质中引起的病变。

33. 根据权利要求32所述的用途,其中,所述病变为白斑病变。

34. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途,所述产品包含用于降低低矿化牙齿表面或次表面可见度的液体组合物,所述液体组合物包含至少40%w/v且低于80%w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),所述液体组合物的pH小于或等于pH 6,

其中将所述液体组合物与pH为碱性的其他组合物混合,从而形成pH等于或大于9的混合组合物,随后将所述混合组合物施加在低矿化牙齿表面或次表面上,从而在低矿化牙齿表面或次表面中和/或之上形成凝胶。

35. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途,所述产品包含用于治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏的液体组合物,所述液体组合物包含至少40%w/v且低于80%w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),所述液体组合物的pH小于或等于pH 6,

其中将所述液体组合物与pH为碱性的其他组合物混合,从而形成pH等于或大于9的混合组合物,随后将所述混合组合物施加在暴露的牙本质小管上,从而在暴露的牙本质小管中和/或之上形成凝胶。

36. 磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造产品中的用途,所述产品包含用于在牙齿表面形成保护层的液体组合物,所述液体组合物包含至少40%w/v且低于80%w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),所述液体组合物的pH小于或等于pH 6,

其中将所述液体组合物与pH为碱性的其他组合物混合,从而形成pH等于或大于9的混合组合物,随后将所述混合组合物施加在牙齿表面上,从而在牙齿表面上形成保护层。

37. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中所述产品为美容产品。

38. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中,所述pH为碱性的其他组合物的pH为8。

39. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中,所述pH为碱性的其他组合物的pH为9。

40. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中,所述pH为碱性的其他组合物的pH

为10。

41. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中,所述pH为碱性的其他组合物的pH为11。

42. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中,所述pH为碱性的其他组合物的pH为12。

43. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中,所述pH为碱性的其他组合物的pH为13。

44. 根据权利要求34至36中任一项所述的用途,其中,所述pH为碱性的其他组合物的pH为14。

45. 根据权利要求24至27和34至36中任一项所述的用途,其中,所述液体组合物还包含游离氟离子。

46. 根据权利要求45所述的用途,其中,所述游离氟离子在所述液体组合物中存在的浓度为200ppm至10000ppm。

47. 根据权利要求45所述的用途,其中,所述游离氟离子在所述液体组合物中存在的浓度为2600ppm至8500ppm。

48. 根据权利要求45所述的用途,其中,所述游离氟离子在所述液体组合物中存在的浓度为8200ppm。

49. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途,其中,当所述液体组合物施加于牙齿表面或次表面或病变时,加热所述牙齿表面或次表面或病变。

50. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途,其中,在所述液体组合物施加于牙齿表面或次表面或病变之后,加热所述牙齿表面或次表面或病变。

51. 根据权利要求24至27和34至36中任一项所述的用途,其中,当施加于牙齿表面或次表面或病变的所述液体组合物的pH随后提升至等于或大于9时,加热所述牙齿表面或次表面或病变。

52. 根据权利要求24至27和34至36中任一项所述的用途,其中,在施加于牙齿表面或次表面或病变的所述液体组合物的pH随后提升至等于或大于9之后,加热所述牙齿表面或次表面或病变。

53. 根据权利要求52所述的用途,其中,将所述牙齿表面或次表面或病变加热至大于37°C的温度。

54. 根据权利要求52所述的用途,其中,将所述牙齿表面或次表面或病变加热至大于或等于40°C的温度。

55. 根据权利要求52所述的用途,其中,将所述牙齿表面或次表面或病变加热至大于或等于45°C的温度。

56. 根据权利要求52所述的用途,其中,将所述牙齿表面或次表面或病变加热至大于或等于50°C的温度。

57. 根据权利要求52所述的用途,其中,将所述牙齿表面或次表面或病变加热至大于或等于55°C的温度。

58. 根据权利要求52所述的用途,其中,将所述牙齿表面或次表面或病变加热至大于或等于60°C的温度。

59. 根据权利要求52所述的用途, 其中, 将所述牙齿表面或次表面或病变加热至大于或等于65°C的温度。

60. 根据权利要求52所述的用途, 其中, 将所述牙齿表面或次表面或病变加热至小于65°C的温度。

61. 根据权利要求24至27和34至36中任一项所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于45%w/v且低于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

62. 根据权利要求61所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于50%w/v且低于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

63. 根据权利要求61所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于55%w/v且低于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

64. 根据权利要求61所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含大于60%w/v且低于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

65. 根据权利要求61所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含65%w/v且低于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

66. 根据权利要求61所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含70%w/v且低于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

67. 根据权利要求61所述的用途, 其中, 所述液体组合物包含75%w/v且低于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

68. 根据权利要求24至27中任一项所述的用途, 其中, 在将施加到所述低矿化牙齿表面或次表面的所述液体组合物的pH升高至等于或大于9之前, 使所述低矿化牙齿表面或次表面或病变与所述液体组合物接触至多20分钟。

69. 根据权利要求68所述的用途, 其中, 在(i)中使所述低矿化牙齿表面或次表面或病变与所述液体组合物接触至少几秒至5分钟。

70. 根据权利要求69所述的用途, 其中, 在(i)中使所述低矿化牙齿表面或次表面或病变与所述液体组合物接触至少5分钟至20分钟。

71. 根据权利要求24至27和34至36中任一项所述的用途, 其中, 在与所述液体组合物接触之前, 所述低矿化牙齿表面、次表面或病变已经被酸蚀。

72. 根据权利要求1至17、24至27和34至36中任一项所述的用途, 其中, 所述磷酸肽为酪蛋白磷酸肽。

73. 根据权利要求1至17、24至27和34至36中任一项所述的用途, 其中, 通过牙科保健专业人员将所述液体组合物、所述其他组合物和/或所述混合组合物施加于牙齿表面、次表面或病变上。

74. 根据权利要求73所述的用途, 其中, 使用微刷将所述液体组合物、所述其他组合物和/或所述混合组合物施加于牙齿表面、次表面或病变上。

75. 根据权利要求1至17、24至27和34至36中任一项所述的用途, 其中, 鉴定对象具有白斑病变、氟斑病变、龋坏病变或牙侵蚀导致的病变。

76. 套组, 所述套组用于降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度, 所述套组包括或由以下组成:

(a) 液体组合物, 所述液体组合物包含至少40wt%且低于80wt%的磷酸肽(PP)稳定的

无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 所述液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6, 和

(b) pH 为碱性的其他组合物。

77. 根据权利要求 76 所述的套组, 其中, 所述套组还包括用于权利要求 1 至 17、24 至 27 和 34 至 36 中任一项所述的用途的说明书。

低矿化病变的隐蔽

[0001] 在先申请的交叉引用

[0002] 本申请要求澳大利亚临时申请2019900833和2019903860的优先权,各申请的所有内容整体通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于降低低矿化(hypomineralised)牙齿表面或次表面(特别是牙釉质)可见度的组合物和用途。

背景技术

[0004] 牙齿白斑是牙釉质/牙本质中的多孔病变,可由龋齿(白斑病变)、矿化不足(hypomineralisation)(例如氟斑病变和其他发育缺陷)或其他脱矿质过程(例如侵蚀病变)引起。通常,它们代表龋齿形成的早期阶段,其中受影响的表面在轻度探查后似乎完好无损。矿化不良和相关白斑病变的其他常见原因包括外伤、口干症和在固定正畸器具周围仅部分再矿化的厌氧腐烂(arrested decay),这可能为细菌提供庇护或干扰正常的再矿化。

[0005] 牙釉质和牙本质中的这种多孔组织与半透明牙釉质和牙本质的折射率不同,因此多孔病变在半透明背景下表现为不透明的白色病变。这些病变不仅是一个外表问题,而且还会增加龋齿/侵蚀发展和超敏反应的风险。

[0006] 目前对这些病变空心化(cavitation)前的治疗包括使用氟化物来进行再矿化(使用或不使用磷酸钙),但再矿化是一个缓慢的过程,需要数月时间才能改变通常永远不会完全消失的病变外观。其他治疗涉及创伤性或最多是微创的修复,包括用基于甲基丙烯酸酯的树脂渗透。这些修复过程昂贵、耗时,并且不能对白斑进行自然性修复(用钙和磷酸盐再矿化),这会导致修复材料变色或由于密封不良导致修复体下方的龋坏的后续问题。

[0007] 修复多孔性白斑和降低敏感性的最佳治疗方法是使用CPP-ACP(商业上可作为Recaldent™获得)来治疗病变(使用或不使用氟离子),以使用羟基磷灰石或氟羟基磷灰石实现再矿化。然而,目前使用该技术的最佳情况下仍需要数周的治疗才能改善病变的外观并降低敏感性。由于依从性(compliance)低和再矿化不足,这会导致患者预后不佳。

[0008] 需要提供新的或改进的方法来降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度和/或形成对低矿化牙齿表面或次表面的屏障。

[0009] 说明书中对任何现有技术的引用并非承认或暗示该现有技术构成在澳大利亚或其他任何司法定义的公知常识的一部分,也并非承认或暗示该现有技术可以合理地被本领域技术人员确定、理解以及视为相关。

发明内容

[0010] 一个方面中,本发明提供了降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度的方法,该方

法包括：

[0011] 使低矿化牙齿表面或次表面与液体组合物接触，该液体组合物包含至少40%w/w的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)，液体组合物的pH大于或等于pH 5但小于或等于pH 9，

[0012] 从而降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度。

[0013] 优选地，液体组合物的pH大于或等于pH 6但小于或等于pH 8，例如大于或等于7但小于或等于pH 8。

[0014] 在另一方面中，本发明提供了在牙齿表面形成保护层的方法，该方法包括：

[0015] 使牙齿表面与液体组合物接触，该液体组合物包含至少40%w/w的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)，液体组合物的pH大于或等于pH 5但小于或等于pH 9，

[0016] 从而在牙齿表面形成保护层。

[0017] 优选地，液体组合物的pH大于或等于pH 6但小于或等于pH 8，例如大于或等于7但小于或等于pH 8。

[0018] 在另一方面中，本发明提供了治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏的方法，该方法包括：

[0019] 接触暴露的牙本质小管，使牙齿表面与液体组合物接触，液体组合物包含至少40%w/w的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)，液体组合物的pH大于或等于pH 5但小于或等于pH 9，

[0020] 从而治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏。

[0021] 优选地，液体组合物的pH大于或等于pH 6但小于或等于pH 8，例如大于或等于7但小于或等于pH 8。

[0022] 优选地，一旦液体组合物接触牙齿表面或次表面，就将热源施加到液体组合物。

[0023] 一个方面中，本发明提供了降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度的方法，该方法包括：

[0024] (i) 使低矿化牙齿表面或次表面与液体组合物接触，液体组合物包含至少40%w/v的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)，液体组合物的pH小于或等于pH 6；和

[0025] (ii) 在(i)之后，将施加到低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的pH升高至等于或大于约9，从而在低矿化牙齿表面或次表面内和/或之上形成凝胶，

[0026] 从而降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度。

[0027] 在另一方面中，本发明提供了在牙齿表面或次表面病变内和/或之上形成凝胶的方法，该方法包括：

[0028] (i) 使牙齿表面或次表面病变与液体组合物接触，液体组合物包含至少40%w/v的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)，液体组合物的pH小于或等于pH 6；和

[0029] (ii) 在(i)之后，将施加到牙齿表面或次表面病变的液体组合物的pH值提高至等于或大于约9，

[0030] 从而在牙齿表面或次表面病变内和/或之上形成凝胶。

[0031] 在另一方面,本发明提供了降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度的方法,该方法包括:

[0032] (i) 混合 (a) 液体组合物和 (b) pH 为碱性的其他组合物,从而形成 pH 等于或大于约 9 的混合组合物,该液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),该液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6;

[0033] (ii) 使低矿化牙齿表面或次表面与混合组合物接触,从而在低矿化牙齿表面或次表面内和/或之上形成凝胶,

[0034] 从而降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度。

[0035] 在另一方面中,本发明提供了治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏的方法,该方法包括:

[0036] (i) 使暴露的牙本质小管与液体组合物接触,液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6;和

[0037] (ii) 在 (i) 之后,将施加到低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的 pH 升高至等于或大于约 9,从而在暴露的牙本质小管内和/或之上形成凝胶,

[0038] 从而治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏。

[0039] 在另一方面中,本发明提供了一种治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏的方法,该方法包括:

[0040] (i) 混合 (a) 液体组合物和 (b) pH 为碱性的其他组合物,从而形成 pH 等于或大于约 9 的混合组合物,该液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),该液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6;

[0041] (ii) 使暴露的牙本质小管与混合组合物接触,从而在暴露的牙本质小管内和/或之上形成凝胶,

[0042] 从而治疗或预防有需要的对象的牙本质过敏。

[0043] 在另一方面中,本发明提供了在牙齿表面形成保护层的方法,该方法包括:

[0044] (i) 使牙齿表面与液体组合物接触,液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6;和

[0045] (ii) 在 (i) 之后,将施加到牙齿表面的液体组合物的 pH 升高至等于或大于约 9,

[0046] 从而在牙齿表面形成保护层。

[0047] 在另一方面中,本发明提供了在牙齿表面形成保护层的方法,该方法包括:

[0048] (i) 混合 (a) 液体组合物和 (b) pH 为碱性的其他组合物,从而形成 pH 等于或大于约 9 的混合组合物,该液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP),该液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6;

[0049] (ii) 用混合组合物接触牙齿表面,

[0050] 从而在牙齿表面形成保护层。

[0051] 在本发明的任何方面中,将施加到牙齿表面或次表面病变的液体组合物的 pH 升高至等于或大于,约 9,优选 10。

[0052] 在本发明的任何方面中,牙齿表面优选为牙釉质。在一个实施方式中,牙齿表面是

牙釉质中的病变,例如由龋齿、牙侵蚀或氟中毒引起的病变。典型地,病变是白斑病变。

[0053] 在本发明的任何方面中,牙齿表面是牙本质,例如暴露的牙本质。在一个实施方式中,暴露的牙本质是牙根,例如由退化引起。

[0054] 在本发明的任何方面中,在混合组合物形成后不到20、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1分钟,使牙齿表面与混合组合物接触。

[0055] 在本发明的任何方面中,在需要提高施加到牙齿表面或次表面的液体组合物的pH的情况下,这可以通过使施加到牙齿表面或次表面的液体组合物与pH为碱性的其他组合物接触来完成。该其他组合物也可以是液体形式并且在本文中也可以被称为其他液体组合物。其他组合物的碱性pH可为约9、10、11、12、13或14。优选地,其他组合物具有约9或更高的碱性pH值。

[0056] 在本文所述的任何方面中,液体组合物还可包含氟离子,优选游离氟离子。氟离子可以约200ppm至50,000ppm范围内的浓度存在于液体组合物中。在优选的实施方式中,氟离子的浓度在约2,600ppm至约10,000ppm的范围内。在进一步优选的实施方式中,液体组合物中的氟离子浓度为约8,200ppm或约6,500ppm。氟离子可以等于或大于本文所述(特别是在实施例中的)的任何ppm的浓度存在于液体组合物中。在另一个实施方式中,对于40%w/v的CPP-ACP,氟离子的浓度为约5,200ppm;对于45%w/v的CPP-ACP,氟离子的浓度为约5,850ppm;对于50%w/v的CPP-ACP,氟离子的浓度为约6,500ppm;对于63%w/v的CPP-ACP,氟离子的浓度约为8,200ppm;或对于75%的CPP-ACP,氟离子的浓度约为9,900ppm。在另一个实施方式中,氟离子浓度对于40%w/w CPP-ACP为约5,200ppm或对于60%w/w CPP-ACP为约7,800ppm。氟离子可以来自任何合适的来源。氟离子源可包括游离氟离子或氟化物盐。氟离子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、氟化银、氟化二氨银和氟化胺。这些可以以溶液(通常是水溶液)或悬浮液的形式提供。

[0057] 在本发明的任何方面,步骤(i)和(ii),或将液体组合物施加到牙齿表面或次表面的任何步骤,可以包括或在之后加热牙齿表面或次表面或病变。在一个实施方式中,该方法可包括在使液体组合物与低矿化牙齿表面或次表面或病变接触的同时或之后,加热低矿化牙齿表面或次表面或病变,该液体组合物包含至少40%w/v的磷酸肽(PP)稳定的ACP和/或磷酸肽(PP)稳定的ACFP,该液体组合物的pH小于或等于pH 6。在另一个实施方式中,该方法可以包括在将施加到低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的pH升高至等于或大于约9的同时或之后,加热低矿化牙齿表面或次表面或病变。在另一个实施方式中,该方法可以包括在使低矿化牙齿表面或次表面或病变与液体组合物接触的同时或之后,加热低矿化牙齿表面或次表面或病变,其中液体组合物包含至少60%w/w的磷酸肽(PP)稳定的ACP和/或磷酸肽(PP)稳定的ACFP,且液体组合物的pH大于或等于pH 5但小于或等于pH 9。

[0058] 在本发明的任何方面中,该方法包括将牙齿表面或次表面或病变加热到大于或等于40°C、大于或等于45°C、大于或等于50°C、大于或等于55°C、大于或等于60°C或大于或等于65°C的温度。

[0059] 在本发明的任何方面中,该方法包括将牙齿表面或次表面或病变加热到大于37°C但等于或小于65°C、大于40°C但等于或小于65°C、大于45°C但等于或小于65°C、大于50°C但等于或小于65°C、大于55°C但等于或小于65°C、大于60°C但等于或小于65°C的温度。

[0060] 在本发明的任何方面中,包含大于40%w/v的磷酸肽(PP)稳定的ACP和/或磷酸肽

(PP) 稳定的ACFP的液体组合物包含大于45 %w/v、大于50 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于55 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于60 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于约65 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于约70 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、或大于约75 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。在一种实施方式中,液体组合物包含63 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

[0061] 在本发明的任何方面中,包含大于40 %w/w的磷酸肽 (PP) 稳定的ACP和/或磷酸肽 (PP) 稳定的ACFP的液体组合物包含大于45 %w/w、大于50 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于55 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于60 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于约65 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于约70 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、或大于约75 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

[0062] 在本发明的任何方面中,包含大于40 %w/v的磷酸肽 (PP) 稳定的ACP和/或磷酸肽 (PP) 稳定的ACFP的液体组合物包含大于40 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于45 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于50 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于55 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于60 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于65 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于70 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于75 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。

[0063] 在本发明的任何方面中,包含大于40 %w/w的磷酸肽 (PP) 稳定的ACP和/或磷酸肽 (PP) 稳定的ACFP的液体组合物包含大于40 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于45 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于50 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于55 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于60 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于65 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于70 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于75 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP但低于80 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP。

[0064] 在本发明的任何方面中,在 (i) 中使液体组合物与低矿化牙齿表面或次表面或病变接触持续一段时间,以允许液体组合物渗透牙齿表面、次表面或病变。在一个实施方式中,在将施加到低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的pH升高至等于或大于约9之前,在 (i) 中使低矿化牙齿表面或次表面或病变与液体组合物接触至多20分钟。在一个实施方式中,在 (i) 中使低矿化牙齿表面或次表面或病变与液体组合物接触至少约几秒至至少约5分钟,优选至少约5分钟至约20分钟。

[0065] 在本发明的任何方面中,在与液体组合物接触之前(例如在 (i) 中),该方法还包括蚀刻,优选酸蚀低矿化的表面、次表面或病变。酸蚀可以通过本领域已知的任何方法进行。通常,酸蚀可以通过使低矿化的表面、次表面或病变与包含约30 %磷酸或约15 %HCl的组合物接触来进行。优选地,在酸蚀之前施加树脂屏障以保护软组织,例如橡皮障或液态橡皮障。

[0066] 在任何方面中,可以通过如本文所述的加热和/或如本文所述的蚀刻的进一步步骤来促进保护层的形成。

[0067] 本文使用的稳定ACP和/或稳定ACFP是磷酸肽稳定的。优选地,磷酸肽(定义如下)是酪蛋白磷酸肽。优选地,ACP或ACFP是酪蛋白磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物的形式。

[0068] 在一个优选的实施方式中,磷酸肽稳定的无定形磷酸钙(ACP)或磷酸肽稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)复合物具有紧密结合和松散结合的钙,其中,复合物中的结合钙小于在pH值为7.0下形成的ACP或ACFP复合物中紧密结合的钙。通常,ACP或ACFP主要为碱性形式。

[0069] 在一个优选的实施方式中,稳定ACP或稳定ACFP复合物的钙离子含量在约30至100摩尔钙/每摩尔PP的范围内。更优选地,钙离子含量在约30至约50摩尔钙/每摩尔PP的范围内。

[0070] 在如本文所述的任何方面或实施方式中,稳定ACP和/或稳定ACFP可以在具有额外磷酸钙的制剂中。通常,该制剂包括PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP复合物以及至少等重量的磷酸钙。

[0071] 在一个优选的实施方式中,PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP是酪蛋白磷酸肽稳定的ACP和/或ACFP复合物的形式。

[0072] 优选地,ACP的相主要是碱性相,其中ACP主要包含 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 和 OH^- 物质。ACP的碱性相可具有通式 $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})]_y$,其中 $x \geq 1$ 。优选 $x=1-5$ 。更优选地, $x=1$ 。优选式中的两个组分以相等的比例存在。因此,在一个实施方式中,ACP的碱性相具有化学式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})$ 。

[0073] 优选地,ACFP的相主要是碱性相,其中ACFP主要包含 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 和 F^- 物质。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 $x \geq 1$ 或当 $x=1$ 时 $y \geq 1$ 。优选地, $y=1$ 并且 $x=1-3$ 。更优选地, $y=1$ 且 $x=1$ 。优选该式的两个组分以相等的比例存在。因此,在一个实施方式中,ACFP的碱性相具有化学式 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}$ 。

[0074] 在一个实施方式中,ACP复合物基本上由磷酸肽、钙、磷酸盐和氢氧根离子以及水组成。

[0075] 在一个实施方式中,ACFP复合物基本上由磷酸肽、钙、磷酸盐、氟化物和氢氧根离子以及水组成。

[0076] 在本发明的另一方面,提供了使牙齿病变再矿化的方法,该方法包括:

[0077] (i) 使牙齿病变与液体组合物接触,液体组合物包含至少40%w/v的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP),液体组合物的pH小于或等于pH 6;和

[0078] (ii) 在(i)之后,将施用于牙齿病变的液体组合物的pH升高至等于或大于约9,从而在牙齿病变内和/或之上形成凝胶,

[0079] 从而使牙齿病变再矿化。

[0080] 在本发明的另一方面中,提供了使牙齿病变再矿化的方法,该方法包括:

[0081] 使低矿化牙齿表面或次表面与液体组合物接触,液体组合物包含至少40%w/w的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP),液体组合物的pH大于或等于pH 5但小于或等于pH 9,

[0082] 从而使牙齿病变再矿化。

[0083] 优选地,液体组合物的pH大于或等于pH 6但小于或等于pH 8,例如大于或等于7但小于或等于pH 8。

[0084] 优选地,牙齿病变在牙釉质或牙本质中。通常,牙齿病变选自由以下一项或多项组成的组:白斑病变;氟斑病变;龋坏病变;或由牙侵蚀引起的病变。

[0085] 在本文所述的本发明的任何方面或实施方式中,如本文所述的液体组合物和其他组合物或混合组合物由牙科保健专业人员施用于需要治疗的对象的口腔、牙齿或病变。

[0086] 在一个实施方式中,牙齿表面需要这样的治疗。因此,除了本文所述的任何方法的步骤之外,本发明还包括鉴定对象患有氟中毒、龋齿、牙本质过敏或牙结石、白斑病变、氟斑病变、龋坏病变或由牙侵蚀引起的病变的步骤。具体而言,需要形成保护层的牙齿表面可能是暴露的牙本质,通常会导致对象的牙本质过敏。暴露的牙本质可能有暴露的牙本质小管。

[0087] 通常,由于例如脱矿质的可能性增加,牙齿表面可以是已经被确定为会受益于表面层的牙齿表面。

[0088] 在牙齿表面上形成保护层的本发明方法特别适用于封闭暴露的牙本质,特别是具有暴露的牙本质小管的暴露的牙本质。

[0089] 牙齿表面也可以是空腔,由此将本文描述的发明的方法应用于空腔,从而允许形成凝胶或保护层。然后可以将牙科修复剂如复合材料或玻璃离聚物粘固剂添加到凝胶或保护层上。

[0090] 在另一方面中,本发明提供了修复牙洞的方法,该方法包括:

[0091] (i) 通过本文所述的任何方法在空腔中形成凝胶或保护层;和

[0092] (ii) 施加牙科修复剂,

[0093] 从而修复牙洞。

[0094] 本发明提供了用于矿化牙齿表面或次表面的液体组合物和碱性pH的其他组合物,该液体组合物包含至少40%w/v的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP),液体组合物的pH小于或等于pH 6,该其他组合物在第一组合物之后施用于牙齿表面或次表面,从而形成凝胶。

[0095] 本发明提供了液体组合物,其包含至少40%w/w的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP),液体组合物的pH大于或等于pH 5,但小于或等于pH 9,液体组合物用于:

[0096] 在牙齿表面形成层,

[0097] 在牙齿表面或次表面病变内和/或之上形成凝胶,

[0098] 治疗或预防牙本质过敏,

[0099] 降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度,或

[0100] 再矿化牙齿表面或次表面。

[0101] 优选地,液体组合物的pH大于或等于pH 6但小于或等于pH 8,例如大于或等于7但小于或等于pH 8。

[0102] 在另一方面,提供了一种治疗或预防龋齿、蛀牙、牙侵蚀、氟中毒和白斑病变中的一种以上的方法,包括以下步骤:

[0103] (i) 使牙齿表面或次表面与液体组合物接触,液体组合物包含至少40wt%的磷酸

肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6;

[0104] (ii) 在 (i) 之后, 将施用于牙齿病变的液体组合物的 pH 升高至等于或大于约 9, 从而使第一组合物形成凝胶。

[0105] 组合物的局部施用是优选的。该方法优选包括以如上所述的制剂形式施用复合物。

[0106] 在另一方面中, 提供了磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 用于制造产品的用途, 该产品包含用于降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度的液体组合物, 液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6,

[0107] 其中将液体组合物施用于低矿化牙齿表面或次表面, 随后将施用于低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的 pH 升高至等于或大于约 9, 从而在低矿化牙齿表面或次表面内和/或之上形成凝胶。

[0108] 在另一方面中, 提供了磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 用于制造产品的用途, 该产品包含用于在牙齿表面或次表面病变中形成凝胶的液体组合物, 液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6,

[0109] 其中将液体组合物施用于牙齿表面或次表面病变, 随后将施用于牙齿表面或次表面病变的液体组合物的 pH 升高至等于或大于约 9, 从而在牙齿表面或次表面病变内/之上形成凝胶。

[0110] 在另一方面中, 提供了磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 在制造包含液体组合物或由液体组合物组成的产品中的用途, 该液体组合物用于:

[0111] 在牙齿表面形成层,

[0112] 在牙齿表面或次表面病变内和/或之上形成凝胶,

[0113] 治疗或预防牙本质过敏,

[0114] 降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度, 或

[0115] 再矿化牙齿表面或次表面。

[0116] 液体组合物包含至少 40 % w/w 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 大于或等于 pH 5 但小于或等于 pH 9。在一个实施方式中, 产品是美容产品。

[0117] 在另一方面, 提供了碱在制备组合物中的用途, 该组合物用于降低已施用液体组合物的对象的低矿化牙齿表面或次表面的可见度, 液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6。

[0118] 在另一方面中, 提供了碱在制备组合物中的用途, 该组合物用于在已施用液体组合物的对象的牙齿表面或次表面病变中和/或之上形成凝胶, 液体组合物包含至少 40 % w/v

的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6。

[0119] 在另一方面, 提供了磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 和碱在制造包含液体组合物和其他组合物的产品中的用途, 液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6, 所述其他组合物还包含所述碱, 所述液体组合物和其他组合物用于降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度, 其中在将施用于低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的 pH 升高至等于或大于约 9 后, 将其他组合物施用于低矿化牙齿表面或次表面, 从而在低矿化牙齿表面内和/或之上形成凝胶, 从而降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度。在一个实施方式中, 产品是美容产品。

[0120] 在另一方面, 提供了磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 和碱在制造包含液体组合物和其他组合物的产品中的用途, 液体组合物包含至少 40 % w/v 的磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP), 液体组合物的 pH 小于或等于 pH 6, 其他组合物包含所述碱, 并且该液体组合物和其他组合物用于在牙齿表面或次表面病变内和/或之上形成凝胶, 其中在将施用于牙齿表面或次表面病变的液体组合物的 pH 升高至等于或大于约 9 后, 将其他组合物施用于牙齿表面或次表面病变, 从而在牙齿表面或次表面病变内和/或之上形成凝胶。

[0121] 在一个优选的实施方式中, 组合物中磷酸肽稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 或磷酸肽稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 复合物具有紧密结合和松散结合的钙, 其中复合物中的结合钙小于在 pH 值为 7.0 下形成的 ACP 或 ACFP 复合物中紧密结合的钙。可选地, ACP 或 ACFP 主要为碱性形式。

[0122] 在另一个优选的实施方式中, 组合物中的稳定 ACP 或稳定 ACFP 复合物的钙离子含量在约 30 至 100 摩尔钙/每摩尔 PP 的范围内。更优选地, 钙离子含量在约 30 至约 50 摩尔钙/每摩尔 PP 的范围内。

[0123] 在任何实施方式中, 组合物中的 ACP 和/或 ACFP 可以是酪蛋白磷酸肽稳定的 ACP 和/或 ACFP 复合物的形式。

[0124] 在另一方面, 本发明提供包含至少 40 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP 的液体组合物。优选地, 液体组合物包含大于或等于 45 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于或等于 50 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于或等于 55 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于或等于 60 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于或等于 65 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于或等于 70 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于或等于 75 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP。在一个实施方式中, 液体组合物包含 63 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP。优选地, 液体组合物还包含如本文所述的氟离子。

[0125] 在本发明的这个方面中, 液体组合物可包含大于 40 % w/v 的稳定 ACP 和/或 ACFP 但小于 80 % w/v 的稳定 ACP 和/或 ACFP、大于 45 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP 但小于 80 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于 50 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP 但小于 80 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于 55 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP 但小于 80 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于 60 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP 但小于 80 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大于 65 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP 但小于 80 % w/v 的稳定 ACP 和/或稳定 ACFP、大

于70%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但小于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP、大于75%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP但小于80%w/v的稳定ACP和/或稳定ACFP。。优选地,液体组合物还包含如本文所述的氟离子。

[0126] 在任何方面中,对液体组合物进行脱气。脱气可以通过在液体组合物上方形成负压的任何方法进行。示例性方法包括真空泵或系统,例如文丘里真空水系统。

[0127] 本文所述的任何组合物可用于本文所述的任何一种方法中。该组合物是如本文所述的生理学上可接受的组合物。

[0128] 在本文描述的本发明的任何方法或用途中,该方法或用途用于掩饰或隐藏低矿化表面或次表面的视觉外观的美容目的。

[0129] 在另一方面中,本发明提供了制备液体组合物方法或工艺,液体组合物包含至少40%w/v的PP稳定的ACP和/或ACFP,该方法或工艺包括以下步骤或由以下步骤组成:

[0130] 将溶剂与包含或由PP稳定的ACP和/或ACFP组成的粉末混合,和

[0131] 将pH值保持在低于7。优选地,将pH值保持在6或低于6,优选将pH保持在5.5或低于5.5。

[0132] 在另一方面,本发明提供了一种制备液体组合物的方法或工艺,液体组合物包含至少40%w/v的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP,该方法或工艺包括以下步骤或由以下步骤组成:

[0133] 将溶剂与包含或由PP稳定的ACP和/或ACFP组成的粉末混合,和

[0134] 将pH值降低至低于7。优选地,将pH值降低至6或低于6,优选5.5。通常,pH值保持在7以下,更优选pH值保持在6或低于6,甚至更优选5.5。

[0135] 在任何方面中,将溶剂与包含或由PP稳定的ACP和/或ACFP组成的粉末混合的步骤包括将溶剂添加到粉末中。或者,该步骤包括将粉末加入溶剂中。

[0136] 在用于制备如本文所述的液体组合物的任何方法或工艺中,该方法或工艺还包括对液体组合物进行脱气的步骤。脱气可以通过在液体组合物上方形成负压的任何方法进行,包括本文所述的方法。

[0137] 在用于制备如本文所述的液体组合物的任何方法或工艺中,该方法或工艺还包括将液体组合物与包含氟离子的溶液混合的步骤。

[0138] 在另一方面中,本发明提供了一种制备液体组合物的方法或工艺,液体组合物包含至少40%w/v的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP,该方法或工艺包括或由本文实施例1中所述的步骤组成。

[0139] 在任何方面中,本发明提供一种方法或工艺,其进一步包括以下步骤以制备包含或由PP稳定的ACP和/或ACFP组成的粉末:

[0140] 混合一种以上包含磷酸肽、钙离子、磷酸根离子、氢氧根离子和可选的氟离子的溶液,同时将pH保持在约7.0以上,优选约9,以形成包含稳定ACP和/或稳定ACFP的溶液,和

[0141] 干燥包含PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP的溶液,

[0142] 从而形成包含或由PP稳定的ACP和/或ACFP组成的粉末。优选地,干燥是喷雾干燥或冷冻干燥。

[0143] 在一个实施方式中,该方法或工艺还包括以下步骤;

[0144] 在干燥之前过滤包含PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP的溶液以形成滞留物,其中

该滞留物随后被干燥以形成包含或由PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP组成的粉末。

[0145] 在另一方面中,本发明提供了一种制备液体组合物的方法或工艺,液体组合物包含至少40 %w/w的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP,该方法或工艺包括以下步骤或由以下步骤组成:

[0146] 将溶剂和包含或由PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP组成的粉末混合,和

[0147] 将pH值降低到8以下。优选地,溶剂包含氟化物。

[0148] 在这方面中,该方法还包括在降低pH值后搅拌液体组合物的步骤。优选地,搅拌进行至少5、10、15、20、25或30分钟。

[0149] 在这方面中,将液体组合物脱气以去除截留的气泡,优选通过将溶液置于真空下,最优选24小时。

[0150] 在另一方面中,本发明提供了一种制备液体组合物的方法或工艺,液体组合物包含至少40 %w/w、优选60 %w/w的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP,该方法或工艺包括或由如本文实施例11中所述的步骤组成。

[0151] 在用于制备包含大于40 %w/v或40 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP的液体组合物的任何方法或工艺中,溶剂是水。

[0152] 在用于制备包含大于40 %w/v或40 %w/w的稳定ACP和/或稳定ACFP的液体组合物的任何方法或工艺中,使用1-10M HCl或11M HCl来降低或维持pH。

[0153] 在任何方面中,用于制备包含至少40 %w/v的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP的液体组合物的方法或工艺可以用于制备包含等于或大于45 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %或75 %w/v(或本文所述的任何其他 %w/v)的稳定ACP和/或ACFP。

[0154] 在制备包含至少40 %w/v的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP的液体组合物的任何方法或工艺中,PP稳定的ACP或PP稳定的ACFP是如本文所述的CPP-ACP或CPP-ACFP。

[0155] 在制备包含至少40 %w/v的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP的液体组合物的任何方法或工艺中,该液体组合物用于任何牙科治疗方法,优选本文所述的那些方法(例如降低低矿化牙齿表面或次表面的可见度)。

[0156] 在另一方面中,本发明提供了通过本文所述的方法或工艺制备的液体组合物,其包含至少40 %w/v的PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP。

[0157] 本发明还涉及用于治疗或预防龋齿、氟中毒、牙侵蚀和白斑病变中的一种以上的套组,包括(a)包含至少40wt %的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸氟化钙(ACFP)的液体组合物,液体组合物的pH小于或等于pH 6;和(b) pH为碱性的其他组合物,优选如本文所述,其中其他组合物在液体组合物之后施加于牙齿表面或次表面,并且其中其他(或第二)组合物导致液体(或第一)组合物凝胶化。理想地,该套组还包括针对需要这种牙齿表面矿化治疗的患者的使用说明,优选用于本文所述的任何方法中。使用说明可以描述套组的用途,其用于治疗或预防龋齿、蛀牙、牙侵蚀、氟中毒和白斑病变中的一种以上。在一个实施方式中,液体(或第一)组合物和其他(或第二)组合物以适合治疗患者的量存在。优选地,磷酸肽(定义如下)是酪蛋白磷酸肽。优选地,PP稳定的ACP或PP稳定的ACFP是酪蛋白磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物的形式。

[0158] 在一个实施方式中,本发明提供了本文所述的任何套组,其在美容方法中用于或在使用时掩饰或隐藏低矿化表面或次表面的视觉外观。通常,该套组还可包括用于如本文

所述的美容方法的书面说明。

[0159] 本发明的套组还可包括游离氟离子源。游离氟离子源的实例包括但不限于以下：氟化钠、氟化亚锡、氟化银、氟化胺或任何金属离子氟化物盐。这些氟离子源可以溶液（通常是水溶液）或悬浮液的形式提供。

[0160] 一个方面中，本发明还提供了套组，其包含或由以下组成：

[0161] (a) 第一组合物，其包含磷酸肽稳定的ACP和/或磷酸肽稳定的ACFP的粉末；

[0162] (b) 第二组合物，其包含pH小于或等于pH 6的氟化物溶液；和

[0163] (c) pH为碱性的第三组合物。

[0164] 优选地，第三组合物的碱性pH可以为约9、10、11、12、13或14。优选地，第三组合物具有约9或更高的碱性pH。优选地，第一组合物包含一定量的磷酸肽稳定的ACP和/或磷酸肽稳定的ACFP，当与第二组合物混合时，形成包含至少40%w/v的磷酸肽稳定的ACP和/或磷酸肽稳定的ACFP的液体组合物。

[0165] 在一个实施方式中，套组包含或由以下组成：

[0166] (a) 5g CPP-ACP和/或CPP-ACFP，

[0167] (b) 5ml 0.73M NaF，其溶于1.146M HCl中，和

[0168] (c) 1.5M氢氧化钠。

[0169] 优选地，该套组还包括两个微刷。

[0170] 优选地，该套组还包括在本文所述的任何方法中使用该套组的书面说明。

附图说明

[0171] 图1：使用45%w/v CPP-ACP (pH 5.5) 溶液，随后用1M NaOH溶液，来掩蔽白斑病变。左侧为治疗后的病变，右侧为对照。

[0172] 图2：使用63%w/v CPP-ACP和8,200ppm F (作为NaF) 的溶液 (pH 5.5, 未脱气)，随后用1M NaOH溶液，来掩蔽白斑病变。左侧为治疗后的病变，右侧为对照。

[0173] 图3：使用实施例3中描述的牙科套组，将 (a) 部分添加到 (b) 部分并充分混合。然后用第一微刷将混合物施加在左侧的白斑病变上 (参见 (A) 中显示施加前的病变图像)。在37°C下的几秒/几分钟后，然后用第二微刷将溶液 (c) 施加在左侧的白斑病变上。在15分钟内，白斑中发生反应形成凝胶并隐藏白点 (参见 (B) 中的图像)。

[0174] 图4：使用75%w/v CPP-ACP和9,880ppm F (作为NaF) 的溶液 (pH 5.5)，随后用2M NaOH溶液，来掩蔽白斑病变。左侧为治疗后的病变，右侧为对照。

[0175] 图5：使用由63%w/v CPP-ACP和8,000ppm F (pH 5.5, 脱气) 的液体组合物和1.5M NaOH溶液形成的混合组合物来掩蔽白斑病变。左侧为治疗后的病变，右侧为对照。

[0176] 图6：使用由63%w/v CPP-ACP和8,000ppm F的液体组合物 (pH 5.5) 和1.5M NaOH溶液形成的混合组合物来治疗脱矿质的牙本质。左侧为治疗后的病变，右侧为对照。

[0177] 图7：(A和B) 代表性的横向显微放射照相图像 (TMR)，示出了使用由63%w/v CPP-ACP和8,000ppm F的液体组合物 (pH 5.5) 和1.5M NaOH溶液形成的混合组合物在脱矿质的牙本质上形成保护层的图像。这是在施加混合组合物后约20分钟拍摄的TMR图像。

[0178] 图8：代表性的扫描电子显微镜 (SEM) 图像，示出了在脱矿质的牙本质 (其具有暴露的牙本质小管) 上形成保护层的图像，其中 (A) 使用由63%w/v CPP-ACP和8,000ppm F的液

体组合物 (pH 5.5) 以及 1.5M NaOH 溶液形成的混合组合物, 和 (B) 对照牙本质。

[0179] 图9: 代表性的扫描电子显微镜 (SEM) 图像, 示出了 (A) 图8中的保护层脱水后的自发开裂, 以及 (B) 保护层的 SEM-EDS 元素分析。

[0180] 图10: 显微射线影像图像, 示出了在使用预混合的 CPP-ACFP 和 2M NaOH 治疗 (在 37 °C 下孵育 48 小时) 的牙根牙本质上形成的保护层。

[0181] 图11: 显微射线影像图像, 示出了在使用预混合的 CPP-ACFP 和 2M NaOH 治疗 (在 37 °C 下孵育 48 小时) 的蚀刻的牙釉质表面上形成的保护层。

[0182] 图12: 使用实施例 11 中描述的 60% w/w CPP-ACP 和 7,800ppm F (pH 7.8) (pH 7.8 的含 10,000mg/L F 的 75% w/v CPP-ACP) 的组合物掩蔽白斑病变。(a) 处理前; (b) 固化 40 秒后; (c) 固化后 15 分钟; 和 (d) 固化后 23 小时。

具体实施方式

[0183] 本发明的其他方面和前述段落中描述的方面的其他实施方式将从以下通过实施例并参考附图给出的描述中而变得显而易见。应当理解, 在本说明书中公开和定义的本发明可扩展到文本或附图中提及或显而易见的两个或多个单独特征的所有替代组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种替代方面。

[0184] 现在将详细参考本发明的某些实施方式。虽然将结合实施方式描述本发明, 但是应当理解, 其意图不是将本发明限制于那些实施方式。相反, 本发明旨在涵盖所有可包括在由权利要求限定的本发明范围内的替代、修改和等同物。

[0185] 本领域技术人员将认识到与本文所述的那些相似或等同的多种方法和材料, 它们可用于本发明的实施。本发明决不限于所描述的方法和材料。

[0186] 在此提及的所有专利和出版物均通过引用整体并入。

[0187] 为了解释本说明书的目的, 以单数形式使用的术语也包括复数形式, 反之亦然。

[0188] 如本文所用, 除非上下文另有要求, 否则术语“包括”和该术语的变体, 例如“包含”, 不旨在排除进一步的添加剂、组分、整体或步骤。如本文所用, 除非上下文另有要求, 否则“包括”和“包含”可以互换使用。

[0189] 本发明的一个方面基于几个令人惊讶的发现, 首先是包含高浓度磷酸肽 (PP) 稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 和/或磷酸肽 (PP) 稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 的组合物可以保持在液体状态 (即不形成凝胶)。在本发明之前, 人们认为高浓度的磷酸肽稳定的 ACP 和/或磷酸肽稳定的 ACFP 会导致组合物形成凝胶或膏状物, 并且迄今为止描述的所有液体组合物都具有相对低浓度的磷酸肽稳定的 ACP 和/或磷酸肽稳定的 ACFP。第二个令人惊奇的发现是: 提高酸性液体组合物的 pH 会将组合物的形式改变为凝胶, 这可能发生在牙齿表面、次表面或病变之内和/或之上。不受任何理论或作用方式的束缚, 据信升高 pH 会使 PP-ACP 和/或 PP-ACFP 复合物不稳定, 并形成无定形的胚胎羟基磷灰石 (embryonic hydroxyapatite) 或氟羟基磷灰石凝胶。第三个令人惊奇的发现是: 在提高组合物的 pH 值后 (例如通过施加具有碱性 pH 值的其他组合物), 这种凝胶的形成迅速发生。第四个令人惊奇的发现是: 形成的凝胶改变了折射率, 并通过使低矿化表面、次表面或病变恢复半透明而降低了低矿化表面、次表面或病变的可见度。本发明的一个优点是它可在单次患者就诊并进行牙科手术的几分钟内, 即可掩蔽或隐藏可见的低矿化病变, 使得显著改善外观并降低可见度, 即令表面恢复半

透明。此外,它对钙和磷酸盐(存在或不存在氟化物)也是如此。这代表了当前牙科手术治疗例如白斑病变的重大改进。在提供美容益处的同时,凝胶还提供高浓度的钙、磷酸盐和可选的氟化物的储库,以再矿化表面、次表面或病变。

[0190] 包含高浓度磷酸肽稳定的ACP和/或磷酸肽稳定的ACFP的液体组合物的pH值通常为6或更低,并可在施用于牙齿表面之前与碱性pH值的其他液体组合物组合或混合。另一个令人惊讶的发现是:所形成的组合的或混合的组合物(其包含高浓度的磷酸肽稳定的ACP和/或磷酸肽稳定的ACFP、pH等于或大于约9)可保持在允许它施用于牙齿表面的形态。换言之,组合的或混合的组合物可以液体形式存在一段时间,例如1至2分钟,使其可以施用于牙齿表面。

[0191] 另一个令人惊讶的发现是包含高浓度的磷酸肽(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽(PP)稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)的组合物可以保持液态(即不形成凝胶)并且在接近中性的pH值下保持液态。该组合物不需要在牙科专业手术中在个体接受治疗的物理位置制备。该液体组合物还可用于降低白斑病变的可见度、降低牙本质过敏和如本文所述的其他用途。

[0192] 牙齿次表面通常为低矿化病变,使得与牙齿表面接触的第一组合物和第二组合物,或混合组合物迁移通过任何表面层,即釉护膜(pellicle)和/或牙菌斑(plaque),通过多孔牙齿表面到达需要矿化的区域。优选地,PP稳定的ACP或PP稳定的ACFP是酪蛋白磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物的形式。牙齿表面优选为牙釉质。牙齿表面可能是牙釉质中的病变,例如由龋齿、牙侵蚀或氟中毒引起的病变。

[0193] 可以简单地通过人眼的目视检查来确定低矿化表面、次表面或病变的可见度的降低。可见度的降低可以是任何程度的降低,使得低矿化表面、次表面或病变不再明显。可见度的降低可能导致低矿化表面、次表面或病变呈现半透明外观,从而与人眼确定的周围正常矿化的牙齿表面几乎没有差异或没有差异。

[0194] 表面、次表面或病变的可见度也可以如下确定。色度计(Minolta ChromaMeter CR241, Minolta, 日本)可用于记录表面反射率。表面反射测量是由Commission de L'Eclairage于1978年在L*a*b*色域中建立的,测量涉及三个颜色维度的颜色感知(Commission Internationale de L'Eclairage(1978). Recommendations on uniform colour spaces, colour difference equations and psychometric colour terms. 巴黎: Bureau Centrale de la DIE Suppl.2:15.)。L*值表示从白色到黑色的颜色渐变,a*值表示从绿色到红色的颜色渐变,b*值表示从蓝色到黄色的颜色渐变(Commission Internationale de L'Eclairage, 1978)。只有L*值测量可用于具有较高读数的白色颜色和较低读数的较深颜色。为确保色度计中样品的位置可重复,每个样品都可以准备和储存蜡模。在每次测量之前,所有样品都可以用牙科三联注射器风干60秒。单个样品在处理前后可重新定位十次,并记录颜色反射率L*值。

[0195] 当覆盖牙本质的保护性牙釉质或牙骨质丢失时,会导致牙本质过敏。牙骨质通常比牙釉质更容易破裂,因为牙骨质更薄,更容易被酸侵蚀。然而,直到牙龈退缩和牙根表面暴露于口腔环境后,牙骨质才会发生破裂。当牙齿暴露区域接触冷空气、冷热液体、甜味或酸性食物或接触金属物体时,牙骨质破裂和牙本质过敏的患者经常会感到疼痛。患有牙齿过敏的患者具有比正常情况更多的开放的牙本质小管和/或直径更大的小管。

[0196] 本发明一个方面的优点是形成保护层。该层通常具有与羟基磷灰石或氟磷灰石相同或相似的组成。它可以在牙釉质或牙本质上形成,可用于密封或闭塞牙本质小管,从而降低牙本质敏感性。

[0197] 这种层可以表征为具有与正常磷灰石相等的钙:磷酸盐比例,优选比例为约1.5-2:1。该层理想地含有约20wt%的钙。

[0198] 优选地,该层包含碳、氧、磷酸盐和钙,以及可选的氟化物。

[0199] 本发明使暴露的牙本质密封的方法降低了牙齿敏感性并降低了龋齿的风险,例如牙根表面龋齿。此外,由于牙科修复剂会收缩并与牙齿表面形成微间隙,因此本发明可特别应用于修复材料(例如包括玻璃离聚物粘固剂的组合物)施加之前。此时凝胶或保护层将充当空腔封闭剂并减少微间隙的形成。

[0200] “治疗(treat)”或“治疗(treatment)”一词是指治疗性治疗(therapeutic treatment),其目的是减缓(减轻)不希望的生理变化或障碍。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:症状的缓解、病症程度的减轻、病症的稳定(即,不恶化)状态、病症进展的延迟或减缓、疾病/病症状态的改善或缓解,以及缓解(无论部分或全部),无论是可检测的还是不可检测的。治疗可能不一定导致可检测到的病症的症状完全不存在,而是可减少或最小化该病症的并发症和副作用。治疗的成功与否可以如本文所述通过个体的身体检查或对任何热、触觉或化学治疗的反应来监测。当本发明的方法用于治疗对象的牙本质敏感或过敏症时,优选地,对象随着时间经历疼痛的严重程度降低或疼痛发生率的降低。用于识别具有不同程度牙本质敏感度的对象以及用于测量治疗或预防成功的方法在本文中描述并且还包括在Med Oral Patol Oral Cir Bucal.;2008年3月1日;13(3):E201-6中概述的那些。对象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水平来确定,其中治疗后疼痛的减轻表明敏感性的降低。

[0201] “预防(prevent)”和“预防(prevention)”一词通常是指预防或预防措施,用于保护或阻止没有病症或症状(例如敏感性)的个体发展为具有病症或症状(例如敏感性)。可能需要预防的个体是那些正在接受牙科手术,特别是暴露牙本质的牙科手术的个体。

[0202] 在本发明的任何方面中,在(i)中将低矿化牙齿表面或次表面或病变与液体组合物接触一段时间,以允许液体组合物渗透牙齿表面、次表面或病变。通常,液体组合物被施加一段时间,以允许液体组合物渗透低矿化牙齿表面或次表面或病变的孔隙。这在那些孔隙内提供液体组合物,使得当孔隙中的液体组合物的pH升高从而形成凝胶时,可以降低低矿化牙齿表面或次表面或病变的可见度。因此,凝胶可以在次表面或病变中形成,或者在次表面或病变之内和之上形成。在一个实施方式中,在将施加到低矿化牙齿表面或次表面的液体组合物的pH升高至等于或大于约9之前,在(i)中使低矿化牙齿表面或次表面或病变与液体组合物接触至多20分钟。在一个实施方式中,在(i)中使低矿化牙齿表面或次表面或病变与液体组合物接触至少约几秒至约5分钟,优选至少约5分钟至约20分钟。

[0203] 通常,在其他组合物被施加时直到约5至20分钟期间,凝胶可于任何时间形成。因此,在一个实施方式中,在施加其他组合物以提高第一组合物的pH后,允许经过约5至约20分钟的时间,然后将任何其他组合物施加或步骤应用在牙齿表面、次表面或病变。

[0204] 如本文所用,%w/v可被认为等于g/100ml。

[0205] 在任何方面中,牙齿表面都需要这种治疗。因此,在另一方面中,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氟中毒、龋齿、牙本质过敏或牙结石、白斑病变、氟斑病变、龋坏病变、或由牙侵蚀引起的病变的对象的步骤。

[0206] 碱性pH的其他组合物是pH大于7的组合物,其包含碱或能够产生碱的化合物。碱被定义为可以接受氢阳离子(质子)或(更一般地)提供一对价电子的化合物。组合物可包括通常不一定被视为碱的化合物,例如具有许多酸性和碱性残基但仍然具有将组合物的pH增加至大于7(优选至约pH 9以上)的能力的多肽。适用于本发明的碱的非限制性实例包括氢氧化物、硼酸盐、磷酸盐(包括磷酸氢盐)、胺类及它们的任何盐形式(包括碱金属盐形式)。更具体地,合适的药学可接受的碱的非限制性实例包括氢氧化铵、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化亚铁、氢氧化锌、次氯酸钠、氢氧化铜、氢氧化铝、氢氧化铁、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、赖氨酸、精氨酸、组氨酸或尿素。在一个实施方式中,其他组合物包含氢氧化钠,优选浓度大于或等于1或2M。

[0207] 描述为碱的任何药学可接受的化合物都适用于本发明。通常,该碱适合于口腔使用。优选地,该化合物表现为碱,即在酸存在下仅释放氢氧根离子或提供电子。碱可以是游离碱形式或药学可接受的盐形式。适用于本发明的碱的非限制性实例包括氢氧化物、硼酸盐、磷酸盐(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)、柠檬酸盐、碳酸盐、重碳酸盐、次氯酸盐、胺及它们的任何盐形式(包括碱金属盐形式)。更具体地,合适的药学可接受的碱的非限制性实例包括氢氧化铵、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、氢氧化镁、氢氧化亚铁、氢氧化锌、氢氧化铜、氢氧化铝、氢氧化铁、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、赖氨酸、精氨酸、组氨酸。能够作为本文所述的碱起作用的次氟酸盐(hypofluorite)在本发明中也可用作增加或维持pH的试剂。合适的次氟酸盐会原位反应产生氟离子和氢氧根(或其他碱)离子。本领域技术人员应当理解,氟离子可以替代磷灰石晶体结构中的氢氧化物,形成氟磷灰石。

[0208] 在本发明的方法或用途中可以使用任何热源来加热或固化牙齿表面或次表面。发射光或辐射并且适用于牙科应用的热源是本领域已知的。具体实例包括牙固化灯,例如10W大功率蓝光LED,例如桂林市啄木鸟医疗器械有限公司的X-Cure。在本发明的任何方法或用途中,在液体组合物接触牙齿表面或次表面后,可能存在额外的加热或固化液体组合物的步骤。加热或固化可以持续等于或至少30秒、等于或至少40秒、等于或至少50秒、等于或至少60秒、等于或至少2分钟或等于或至少5分钟。加热或固化可能会突然将温度升高到45-50℃(在患者舒适的情况下)。加热或固化可以如本文(包括实施例)所述持续任何时间或在任何温度下进行。

[0209] 可以使用本领域已知的或本文描述的任何技术将本文描述的任何组合物施加到牙齿表面、次表面下或病变。示例性施加技术是使用微刷。

[0210] 此外,任何树脂屏障,例如橡皮障,可用于保护口腔中的软组织免受本文所述的任何组合物的施用。

[0211] 如本文所用,“稳定ACP或稳定ACFP”和“稳定ACP或稳定ACFP复合物”可互换使用。

[0212] 当前说明书中描述的稳定ACP或稳定ACFP复合物可为“封闭”复合物,如Cross等(2007)的图2中所示。

[0213] 如本文所指的稳定ACP或稳定ACFP复合物包括如W02006/056013(PCT/AU2005/

001781) 中所述的稳定ACP或稳定ACFP复合物,其内容以引用方式并入。

[0214] 在一个优选的实施方式中,磷酸肽稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 或磷酸肽稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 复合物具有紧密结合和松散结合的钙,其中复合物中的结合钙低于在pH 7.0下形成的ACP或ACFP复合物中紧密结合的钙。可选地,ACP或ACFP主要为碱性形式。

[0215] 本文所指的稳定ACP或稳定ACFP复合物包括在低于7.0的pH值下形成的稳定ACP或稳定ACFP复合物。优选地,在约5.0至低于7.0的pH范围内形成复合物。更优选地,复合物在约5.0至约6.0的pH范围内形成。在一个优选的实施方式中,复合物在约5.0或约5.5的pH值下形成。优选地,复合物中的ACP或ACFP主要呈碱性形式。

[0216] 稳定ACP可以通过包括以下步骤的方法生产:

[0217] (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液,并且

[0218] (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值保持在约5.5至9。

[0219] 在一个实施方式中,将pH值保持在7.0以下。

[0220] 稳定ACFP可以通过包括以下步骤的方法生产:

[0221] (i) 获得包含至少一种磷酸肽的溶液,并且

[0222] (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值保持在约5.5至9。

[0223] 在一个实施方式中,将pH值保持在7.0以下。

[0224] 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值。钙离子和磷酸根离子可以在不断搅拌并在避免在磷酸肽溶液中形成磷酸钙沉淀的速率的情况下滴定到磷酸肽溶液中。

[0225] 磷酸肽稳定的无定形磷酸钙 (ACP) 或磷酸肽稳定的无定形氟化磷酸钙 (ACFP) 复合物还可以包括其中复合物中的ACP具有紧密结合的钙和松散结合的钙,其中复合物中紧密结合的钙小于在7.0的pH值下形成的ACP或ACFP复合物中紧密结合的钙,并且ACP或ACFP主要呈碱性形式,可通过包括以下步骤的方法获得:

[0226] a) 将包含钙离子的第一溶液、包含磷酸根离子的第二溶液和可选的包含氟离子的第三溶液混合到包含磷酸肽和pH为约5至低于7的溶剂的溶液中;和

[0227] b) 在混合过程中通过添加氢氧根离子将溶液的pH值保持在约5.0至低于7.0。

[0228] “紧密”和“松散”结合的钙和磷酸盐可以使用超滤分析进行测定。简言之,混合的磷酸肽、钙、磷酸盐和可选的氟化物并同时保持pH在约7.0或以下的溶液可以首先通过0.1微米过滤器进行过滤以除去未与复合物结合的游离钙和磷酸盐。这种游离的钙和磷酸盐存在于滤液中并被丢弃。不以任何方式与复合物结合的任何游离钙或磷酸盐都不是生物可利用的,即由磷酸肽递送至牙齿。来自0.1微米过滤的滞留物可以通过以1,000g的速度通过3000mw截断过滤器离心15分钟来进一步分析。所得滤液含有与复合物松散结合或缔合的钙和磷酸盐。在此离心力下,未与复合物紧密结合的钙和磷酸盐被释放并移动到滤液中。紧密结合在复合物中的Ca和Pi保留在滞留物中。然后可以通过从0.1微米过滤的滞留物中Ca和Pi的总量减去滤液中的Ca和Pi的量来确定滞留物中紧密结合的Ca和Pi的量。

[0229] 本文所指的稳定ACP或稳定ACFP复合物包括如W02006/135982 (PCT/AU2006/000885) 中所述的稳定ACP或稳定ACFP复合物,其内容以引用方式并入。

[0230] “富载(superloaded)”磷酸肽或磷蛋白(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟化磷酸钙(ACFP)复合物。复合物可以在任何pH值(例如3-10)下形成。优选地,磷酸肽包括序列-A-B-C-,其中A是磷酸氨基酸,优选磷酸丝氨酸,B是任何氨基酸,包括磷酸氨基酸,C是谷氨酸、天冬氨酸或磷酸氨基酸。磷酸氨基酸可以是磷酸丝氨酸。PP富载钙离子和磷酸根离子。钙离子可为30-1000摩尔Ca/每摩尔PP,或30-100或30-50摩尔Ca/每摩尔PP。在另一个实施方式中,摩尔Ca/每摩尔PP为至少25、30、35、40、45或50。

[0231] 本发明包含磷酸肽或磷蛋白(PP)稳定的无定形磷酸钙或无定形氟化磷酸钙复合物,其钙离子含量可大于约30摩尔钙/每摩尔PP。在优选的实施方式中,钙离子含量在约30至100摩尔钙/每摩尔PP的范围内。更优选地,钙离子含量在约30至约50摩尔钙/每摩尔PP的范围内。

[0232] 本发明还提供了磷酸肽或磷蛋白(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)或无定形氟化磷酸钙(ACFP)复合物,其通过包括以下步骤的方法生产:

[0233] (i) 获得包含钙、无机磷酸盐和氟化物(可选)的溶液;和

[0234] (ii) 将(i)与包含PP-ACP的溶液混合。

[0235] 在一个优选的实施方式中,PP是酪蛋白磷酸肽(CPP)。

[0236] 在另一方面,本发明还包括PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP复合物的制剂与至少等重量的磷酸钙一同使用的用途。优选地,磷酸钙是 CaHPO_4 或乳酸钙或任意其他可溶性磷酸钙化合物。优选地,磷酸钙(例如 CaHPO_4)与PP稳定的ACP和/或PP稳定的ACFP复合物干混。在一个优选的实施方式中,PP-ACP和/或PP-ACFP复合物:磷酸钙的比例为约1:1-50,更优选约1:1-25,更优选约1:5-15。在一个实施方式中,PP-ACP和/或PP-ACFP复合物:磷酸钙的比例为约1:10。

[0237] 当用于口腔时,包含磷酸肽或磷蛋白(PP)稳定的无定形磷酸钙(ACP)和/或磷酸肽或磷蛋白稳定的无定形氟化磷酸钙(ACFP)复合物的口腔护理制剂的钙离子含量大于约30摩尔钙/每摩尔PP,并可通过包括以下步骤的方法制造:

[0238] (i) 获得包含PP-ACP和/或PP-ACFP复合物的粉末;

[0239] (ii) 与有效量的磷酸钙干混;和

[0240] (iii) 将干混的PP-ACP和/或PP-ACFP和磷酸钙混合物配制成口腔护理制剂。

[0241] 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 CaHPO_4 、 Ca_2HPO_4 和乳酸钙。

[0242] 如本文所述的组合物还可包含游离氟离子。氟离子可以来自任何合适的来源。氟离子源可包括游离氟离子或氟盐。氟离子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。这些可以溶液(通常是水溶液)或悬浮液的形式提供。

[0243] 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。在另一个实施方式中,优选大于10ppm。在下面描述的典型实施方式中,该量可以是数百或数千ppm。氟化物含量通常以本领域常用的方式以口腔组合物中的ppm测量。如果氟化物是从含稳定ACP的来源提供的,ppm是指该来源中氟化物的浓度,通常是生物可利用氟化物的溶液或悬浮液。

[0244] 本文所指的亚锡缔合的ACP或ACFP复合物包括PCT/AU2014/050447中描述的任何一种,其全部内容通过引用整体并入。

[0245] 用于本发明的使用方法的如本文所述的组合物可包括亚锡缔合的ACP或ACFP复合物。该组合物可包含2% CPP-ACP和290ppm氟化物,其中220ppm的氟化物作为氟化亚锡,70ppm作为氟化钠。

[0246] 在本文所述的任何方面或实施方式中,稳定ACP和/或稳定ACFP是磷酸肽(PP)稳定的。优选地,磷酸肽(定义如下)是酪蛋白磷酸肽。优选地,ACP或ACFP是酪蛋白磷酸肽稳定的ACP或ACFP复合物的形式。

[0247] 本发明说明书中的“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,磷酸肽包括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选自谷氨酰残基、天冬氨酰残基或磷酸氨基残基。任何磷酸氨基残基可以独立地是磷酸丝氨酰残基。B理想地是侧链既不相对较大也不疏水的残基。它可以是Gly、Ala、Val、Met、Leu、Ile、Ser、Thr、Cys、Asp、Glu、Asn、Gln或Lys。优选地,序列中的至少两个磷酸氨基酸优选是连续的。优选地,磷酸肽包括序列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中的至少两种(优选三种)是磷酸氨基酸。在一个优选的实施方式中,磷酸氨基酸残基是磷酸丝氨酸,最优选三个连续的磷酸丝氨酸残基。还优选D和E独立地是谷氨酸或天冬氨酸。

[0248] 在一个实施方式中,ACP或ACFP通过酪蛋白磷酸肽(CPP)稳定,其为完整酪蛋白或酪蛋白片段的形式,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(例如100nm)胶体颗粒。因此,PP可以是酪蛋白或磷酸肽。

[0249] PP可以来自任何来源;它可以存在于更大的多肽中,包括全长酪蛋白多肽,或者它可以通过胰蛋白酶或其他酶促或化学消化酪蛋白或其他富含磷酸氨基酸的蛋白质(如磷化蛋白(phosphitin))或通过化学或重组合成来进行分离,前提是它包含如上所述的序列-A-B-C-或A-B-C-D-E。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)中的那些侧翼序列是优选的。侧翼序列可以任选地通过一个或多个残基的删除、添加或保守置换来改变。侧翼区的氨基酸组成和序列并不是关键的。

[0250] 磷酸肽可选自W02006/056013、W02006/135982或美国专利5,015,628中描述的任何一种。

[0251] 保守置换的实例显示在下表1中。

[0252] 表1

[0253]

原始残基	示例性保守置换	优选保守置换
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

[0254] 侧翼序列还可包括非天然存在的氨基酸残基。不由遗传密码编码的常见氨基酸包括：

- [0255] 2-氨基己二酸 (Aad) ,用于Glu和Asp;
- [0256] 2-氨基庚二酸 (Apm) ,用于Glu和Asp;
- [0257] 2-氨基丁酸 (Abu) ,用于Met、Leu和其他脂肪族氨基酸;
- [0258] 2-氨基庚酸 (Ahe) ,用于Met、Leu和其他脂肪族氨基酸;
- [0259] 2-氨基异丁酸 (Aib) ,用于Gly;
- [0260] 环己基丙氨酸 (Cha) ,用于Val、Leu和Ile;
- [0261] 高精氨酸 (Har) ,用于Arg和Lys;
- [0262] 2,3-二氨基丙酸 (Dpr) ,用于Lys、Arg和His;
- [0263] N-乙基甘氨酸 (EtGly) ,用于Gly、Pro和Ala;
- [0264] N-乙基天冬酰胺 (EtAsn) ,用于Asn和Gln;
- [0265] 羟基赖氨酸 (Hyl) ,用于Lys;
- [0266] 别羟基赖氨酸 (allohydroxyllysine) (AHyl) ,用于Lys;
- [0267] 3- (和4) 羟脯氨酸 (3Hyp、4Hyp) ,用于Pro、Ser和Thr;
- [0268] 别异亮氨酸 (AlIle) ,用于Ile、Leu和Val;
- [0269] ρ -脒基苯丙氨酸,用于Ala;
- [0270] N-甲基甘氨酸 (MeGly,肌氨酸) ,用于Gly、Pro、Ala。
- [0271] N-甲基异亮氨酸 (MeIle) ,用于Ile;
- [0272] 正缬氨酸 (Nva) ,用于Met和其他脂肪族氨基酸;
- [0273] 正亮氨酸 (Nle) ,用于Met和其他脂肪族氨基酸;
- [0274] 鸟氨酸 (Orn) ,用于Lys、Arg和His;
- [0275] 瓜氨酸 (Cit) 和甲硫氨酸亚砷 (MSO) ,用于Thr、Asn和Gln;
- [0276] N-甲基苯丙氨酸 (MePhe) 、三甲基苯丙氨酸、卤素 (F、Cl、Br和I) 苯丙氨酸、三氟基苯丙氨酸,用于Phe。

[0277] 在一个实施方式中PP为一种以上选自 α_{s1} (59-79) [1]、 β (1-25) [2]、 α_{s2} (46-70) [3]和 α_{s2} (1-21) [4]的磷酸肽：

[0278] [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 (SEQ ID NO:1) α_{s1} (59-79)

[0279] [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 (SEQ ID NO:2) β (1-25)

[0280] [3]Asn⁴⁶-Ala-Asn-Glu-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(SEQ ID NO:3) α_{s2} (46-70)

[0281] [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(SEQ ID NO:4) α_{s2} (1-21)。

[0282] 在本发明的某些优选形式中,液体组合物可以是漱口水(mouthwash)、清洗水(rinse)或喷剂。在这样的制剂中,载体通常是水-醇混合物,理想地包括湿润剂。通常,水与醇的重量比在约1:1至约20:1的范围内。在这种类型的制剂中,水-醇混合物的总量通常在制剂的约70至约99.9重量%的范围内。醇通常是乙醇或异丙醇。优选乙醇。

[0283] 应当理解,通常来说,口腔制剂通常在合适的贴有标签的包装中出售或以其他方式分配。因此,一瓶漱口水会有一个标签,在本质上描述它是口腔清洗水或漱口水,并有使用说明。

[0284] 在添加液体组合物之前,可以使用预备组合物来预备(例如清洁)牙齿表面、次表面或病变。这种组合物可包括以下组分。有机表面活性剂可用于组合物中以实现增强的预防性作用,帮助实现活性剂在整个口腔中的彻底和完全分散,并使本组合物在美容上更可接受。有机表面活性材料的性质优选为阴离子的、非离子的或两性的,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起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实例是高级脂肪酸甘油单酯的水溶性盐:单硫酸盐,例如氢化椰子油脂肪酸的单硫酸化甘油单酯的钠盐;高级烷基硫酸盐,例如十二烷基硫酸钠;烷基芳基磺酸盐,例如十二烷基苯磺酸钠盐;高级烷基磺基乙酸盐;1,2-二羟基丙烷磺酸的高级脂肪酸酯,以及低级脂肪族氨基羧酸化合物的基本上饱和的高级脂肪族酰基酰胺,例如在脂肪酸中具有12至16个碳原子的那些,烷基或酰基自由基等。最后提到的酰胺的实例是N-月桂酰肌氨酸,以及N-月桂酰肌氨酸、N-肉豆蔻酰肌氨酸或N-棕榈酰肌氨酸的钠盐、钾盐和乙醇胺盐,它们应该基本上不含皂类或类似的高级脂肪酸材料。在本发明的口腔组合物中使用这些肌氨酸类(sarconite)化合物是特别有利的,因为除了使牙釉质在酸性溶液中的溶解度有所降低之外,这些材料在抑制由碳水化合物分解引起的口腔中酸形成方面表现出长时间的显著效果。适用的水溶性非离子型表面活性剂的实例是环氧乙烷与具有长疏水链(例如约12至20个碳原子的脂肪链)的各种活性含氢化合物的缩合产物,该缩合产物(“缩合物(ethoxamers)”)含有亲水性聚氧乙烯部分,例如聚(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(例如普兰尼克(Pluronic)材料)的缩合产物。

[0285] 本发明的口腔制剂中可以加入各种其他材料,例如增白剂、防腐剂、硅酮、叶绿素化合物和/或氨化材料,例如尿素、磷酸氢二铵及其混合物。当存在时,这些佐剂以基本上不会不利地影响所需性质和特性的量掺入制剂中。

[0286] 也可以使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、山梨糖醇、木糖醇、甜蜜素、紫苏、AMP(天冬氨酸苯丙氨酸甲酯)、糖精等。适当地,调味剂和甜味剂可以各自或一起构成制剂的约0.1%至5%以上。

[0287] 碱性pH的其他组合物可以进一步包含其他组分以增强凝胶形成。例如,添加亚锡、锌、镁或其他金属离子或其他有助于使磷酸肽稳定的ACP或磷酸肽稳定的ACFP交联的化学

品,以增强凝胶化。

[0288] 应当清楚地理解,虽然本说明书具体涉及在人类中的应用,但本发明也可用于兽医目的。因此,在所有方面,本发明可用于家养动物,例如牛、羊、马和家禽;用于陪伴动物,如猫和狗;和动物园的动物。

[0289] 现在将参考以下非限制性实施例进一步描述本发明。

[0290] 实施例1

[0291] 高浓度液体CPP-ACFP和CPP-ACP溶液的制备

[0292] 将3.25M CaCl_2 和1.25M NaH_2PO_4 (pH 5.5)的储备溶液以大约30等份加入酪蛋白的10-15%w/v胰蛋白酶消化液中,直到恰好在沉淀或凝胶化之前(通常产生大约78mM至124mM的 Ca^{2+} 和48mM至76mM无机磷酸盐的最终浓度)。在充分搅拌的情况下缓慢加入溶液(即每分钟加入少于约1%体积)。首先加入一份磷酸盐溶液,然后加入一份钙溶液。使用1至10M NaOH充分混合,将本体溶液的pH值维持在9.0。氢氧化钠溶液通过pH stat自动添加,通常在每次添加钙离子之后添加氢氧根离子。在完成钙离子、磷酸根离子和氢氧根离子的添加后,将溶液通过0.1微米过滤器过滤以浓缩1-2倍。然后用1-2体积的水洗涤滞留物以除去盐和无活性(和苦味)肽。然后将制备的CPP-ACP溶液喷雾干燥或冷冻干燥以产生白色粉末。然后将该干燥粉末加入水中,通过添加1-10M HCl以形成pH为5.5的含45%w/v的CPP-ACP溶液,或通过添加1-10M HCl产生pH 5.5的含63%w/v的CPP-ACP溶液(其中添加NaF以产生8,200ppm F)。

[0293] 75%w/v溶液是通过将75g CPP-ACP粉末加入20ml水中制备的,每次加入少量粉末(0.5g/min),同时通过加入10M HCl将pH值保持在5.5。每次添加后都彻底混合溶液以确保分散。将浓NaF(0.95M)溶液与10M HCl一起加入以确保最终加入52mmol的F。在2-3小时内将CPP-ACP粉末、NaF和HCl与水一起加入并定容为100ml。这产生了75%w/v CPP-ACP、9,880ppm F、pH 5.5的液体组合物。

[0294] 实施例2

[0295] 使用CPP-ACP和碱性溶液掩蔽白斑病变

[0296] 用微刷将45%w/v CPP-ACP、pH 5.5液体溶液(在几秒钟内)施加到具有白斑病变的釉质块表面。然后将釉质块在37°C下孵育20分钟。然后用微刷(在几秒钟内)施加1M NaOH溶液(约pH 14),然后将釉质块在37°C下再孵育20分钟。

[0297] 图1示出了治疗后的白斑病变(T)与对照病变(C)的对比,它们来自相同的病变(即釉质块切成两半)。与其中白斑病变仍然清晰可见的对照样品相比,治疗样品中的白斑病变通过使病变恢复半透明而基本上被治疗掩蔽。

[0298] 实施例3

[0299] 使用63%w/v CPP-ACP、游离氟化物和碱性溶液掩蔽白斑病变

[0300] 用微刷将63%w/v CPP-ACP和8,200ppm F(作为NaF)、pH 5.5的液体溶液(在几秒钟内)施加到具有白斑病变的釉质块表面。然后将釉质块在37°C下孵育20分钟。然后用微刷(在几秒钟内)施加1M NaOH溶液,然后将釉质块在37°C下再孵育20分钟。

[0301] 图2显示了左侧的治疗后的白斑病变(T)与右侧的对照病变(C)的对比,它们来自相同的病变(即釉质块切成两半)。与其中白斑病变仍然清晰可见的对照样品相比,治疗样品中的白斑病变通过使病变恢复半透明而基本上被治疗掩蔽。

[0302] 实施例4

[0303] 在牙科诊所,需要降低牙釉质的低矿化牙齿表面或次表面的可见度的患者可以使用以下步骤进行治疗:

[0304] 1.使用橡皮障并酸蚀白斑[此步骤是可选的,对于非常多孔(活性)的病变不是必需的]。这可能涉及标准液态橡皮障(保护软组织的树脂屏障)和酸蚀技术(例如30%磷酸或15% HCl)。

[0305] 2.使用微刷将高浓度(>40% w/v)的稳定CPP-ACP或稳定CPP-ACP/F酸溶液(例如低于pH 6)施加在白斑上,然后保持5-20分钟。可选地,可以使用高强度LED固化灯(例如10W高功率蓝光)加热,以将温度突然升高至45-50°C(在患者舒适的情况下)。

[0306] 3.使用微刷施加高浓度碱(例如4% w/v NaOH),然后保持5-20分钟。可选地,可以使用高强度LED固化灯(例如10W高功率蓝光)加热,以将温度突然升高至45-50°C(在患者舒适的情况下)。

[0307] 实施例5

[0308] 示例性牙科套组

[0309] 牙科套组包括或由以下三部分组成:

[0310] (a) 5g CPP-ACP粉末,优选如本文所述制备,

[0311] (b) 5ml 0.73M NaF,溶于1.146M HCl中,和

[0312] (c) 1.5M NaOH,包括两个微刷。

[0313] 将(a)部分加入到(b)部分中,充分搅拌。然后用第一微刷将这种混合物施加在左侧的白斑病变上(参见图3(A)示出施加前病变的图像)。在37°C几秒/几分钟后,然后用第二微刷将溶液(c)施加在左侧的白斑病变上。15分钟内,白斑中发生反应并形成凝胶并隐藏白斑(见图3(B)中的图像)。

[0314] 实施例6

[0315] 使用75% w/v CPP-ACP、游离氟化物和碱性溶液掩蔽白斑病变

[0316] 将75% w/v CPP-ACP、9,880ppm F作为NaF、pH 5.5的液体用微刷(在几秒钟内)施加到具有白斑病变的釉质块表面。然后将釉质块在37°C下孵育10分钟。然后用微刷(在几秒钟内)施加2M NaOH溶液,然后将釉质块在37°C下再孵育20分钟。

[0317] 图4示出了左侧治疗后的白斑病变与右侧对照病变的对比,它们来自相同的病变(即釉质块切成两半)。与其中白斑病变仍然清晰可见的对照样品相比,治疗样品中的白斑病变通过使病变恢复半透明而基本上被治疗掩蔽。

[0318] 实施例7

[0319] 通过在施加于牙齿表面之前形成的混合组合物来掩蔽白斑病变

[0320] 在施加于牙齿表面之前,将pH 5.5的脱气63% w/v CPP-ACP/8,000ppm F的液体组合物与1.5M NaOH溶液混合。然后将混合的组合物涂在白斑病变上。然后将设置2的牙科固化灯应用于表面40秒。得到效果显著的釉质白斑覆盖(图5)。

[0321] 实施例8

[0322] 在牙本质上形成保护层

[0323] 本发明的另一个应用是密封或封闭暴露的牙根(牙本质)表面(老龄化人口具有暴露的牙根表面并且他们更容易龋坏/侵蚀)。为了模拟这些暴露的牙根表面,牙根牙本质用

15 % EDTA处理2分钟,从而去除玷污层(smear layer)以暴露牙本质小管(图6,右块)。将如实施例7中所述的混合组合物施加于牙本质以在表面上形成凝胶(图6,左块)。

[0324] 此外,当将混合组合物施加于牙本质表面时(无论是健全的还是之前用酸性缓冲液脱矿质的),溶液不仅会凝胶化,而且还会开始在表面上形成氟磷灰石(FA)层以密封牙本质(如图7、8和9所示)。这将对牙齿敏感性和牙根龋坏风险的降低产生显著影响。有趣的是,氟磷灰石层是白色的,因此隐藏了黄色的牙本质,从而不仅提供了密封和保护层以降低敏感性和龋坏/侵蚀风险,而且还改善了牙齿的美感。

[0325] 形成的保护层被有意地脱水(如图9所示),以证明其在完全密封牙本质小管的表面上的均匀性(如图8右侧所示)。

[0326] 元素分析表明,形成的保护层具有类似于氟羟基磷灰石的组成(图9B)。

[0327] 实施例9

[0328] 在牙本质上形成保护层

[0329] 方法:

[0330] • 所有牙本质块都经过抛光

[0331] • 牙本质块用15 % EDTA处理2分钟

[0332] • 15秒蚀刻(37 % 磷酸)

[0333] • 将脱气的63 % (w/v) CPP-ACP/8100ppm F (pH 5.5) 与等体积的2M NaOH混合

[0334] • 使用微刷在牙本质表面局部施加预先混合的63 % (w/v) CPP-ACP/8100ppm F (pH 5.5) 和2M NaOH

[0335] • 40秒光固化

[0336] • 在37°C下保持48小时

[0337] • 切片、研磨并显微射线照相。

[0338] 如图10所示,在牙本质表面形成了矿物质层。

[0339] 实施例10

[0340] 在牙釉质上形成保护层

[0341] 方法:

[0342] • 所有牙釉质块都经过抛光

[0343] • 15秒蚀刻(37 % 磷酸)

[0344] • 将63 % (w/v) CPP-ACP/8100ppm F (pH 5.5) 与等体积的2M NaOH混合

[0345] • 使用微刷在牙釉质表面局部施加预先混合的63 % (w/v) CPP-ACP/8100ppm F (pH 5.5) 和2M NaOH

[0346] • 40秒光固化

[0347] • 在37°C下保持48小时

[0348] • 切片、研磨并显微射线照相。

[0349] 如图11所示,在牙釉质表面形成了矿物质层。

[0350] 实施例11

[0351] 通过在施加于牙齿表面之前形成的混合组合物来掩蔽白斑病变

[0352] 将30g的CPP-ACP粉末(商购Recaldent)加入19.5g的20,000ppm F (NaF) 溶液中,然后向其中加入0.5g的11M HCl溶液,获得50g的最终重量(因此该最终溶液是60 % w/w CPP-

ACP、pH 7.8、含有7,800ppm F的溶液,或pH 7.8、含有10,000mg/L F、75%w/v CPP-ACP的溶液)。

[0353] 在彻底搅拌(约30分钟)下,制备pH为7.8的均匀、非常粘稠但稳定的溶液。然后将溶液置于真空下24小时使该溶液脱气以除去被困的气泡。

[0354] 使用微刷将溶液施加在白斑病变上,然后使用牙科固化灯(如前所述)光固化40秒。示出了固化前后的图像(图12(a)之前;图12(b)固化40秒后;图12(c)固化15分钟后;图12(d)固化24小时后)。固化的稳定的高浓度溶液非常有效地隐藏了白斑,并且在37°C下效果可以保持至少24小时。

[0355] 粘性、稳定且安全(中性pH值)的溶液易于应用于牙科手术,并且溶液的浓度更高,因此可以在更长的时间内产生更好的效果。

[0356] 应当理解,在本说明书中公开和定义的本发明可扩展到从文本或附图中提及或显而易见的两个以上单独特征的所有替代组合。所有这些不同的组合构成了本发明的各种替代方面。

[0001] 序列表
 [0002] <110> 墨尔本大学 (THE UNIVERSITY OF MELBOURNE)
 [0003] <120> 低矿化病变的隐蔽
 [0004] <130> 53065312AZD
 [0005] <150> AU2019900833
 [0006] <151> 2019-03-13
 [0007] <150> AU2019903860
 [0008] <151> 2019-10-14
 [0009] <160> 4
 [0010] <170> PatentIn 版本 3.5
 [0011] <210> 1
 [0012] <211> 21
 [0013] <212> PRT
 [0014] <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
 [0015] <220>
 [0016] <223> alphas1 (59-79) 磷酸肽
 [0017] <220>
 [0018] <221> MOD_RES
 [0019] <222> (6) .. (6)
 [0020] <223> 磷酸化
 [0021] <220>
 [0022] <221> MOD_RES
 [0023] <222> (8) .. (10)
 [0024] <223> 磷酸化
 [0025] <220>
 [0026] <221> MOD_RES
 [0027] <222> (17) .. (17)
 [0028] <223> 磷酸化
 [0029] <400> 1
 [0030] Gln Met Glu Ala Glu Ser Ile Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val Pro Asn
 [0031] 1 5 10 15
 [0032] Ser Val Glu Gln Lys
 [0033] 20
 [0034] <210> 2
 [0035] <211> 25
 [0036] <212> PRT
 [0037] <213> 人工序列 (Artificial Sequence)
 [0038] <220>

[0039]	<223> beta(1-25) 磷酸肽
[0040]	<220>
[0041]	<221> MOD_RES
[0042]	<222> (15) .. (15)
[0043]	<223> 磷酸化
[0044]	<220>
[0045]	<221> MOD_RES
[0046]	<222> (17) .. (19)
[0047]	<223> 磷酸化
[0048]	<400> 2
[0049]	Arg Glu Leu Glu Glu Leu Asn Val Pro Gly Glu Ile Val Glu Ser Leu
[0050]	1 5 10 15
[0051]	Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ile Thr Arg
[0052]	20 25
[0053]	<210> 3
[0054]	<211> 25
[0055]	<212> PRT
[0056]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0057]	<220>
[0058]	<223> alphas2(46-70) 磷酸肽
[0059]	<220>
[0060]	<221> MOD_RES
[0061]	<222> (11) .. (13)
[0062]	<223> 磷酸化
[0063]	<220>
[0064]	<221> MOD_RES
[0065]	<222> (16) .. (16)
[0066]	<223> 磷酸化
[0067]	<400> 3
[0068]	Asn Ala Asn Glu Glu Glu Tyr Ser Ile Gly Ser Ser Ser Glu Glu Ser
[0069]	1 5 10 15
[0070]	Ala Glu Val Ala Thr Glu Glu Val Lys
[0071]	20 25
[0072]	<210> 4
[0073]	<211> 21
[0074]	<212> PRT
[0075]	<213> 人工序列(Artificial Sequence)
[0076]	<220>
[0077]	<223> Alphas2(1-21) 磷酸肽

[0078]	<220>	
[0079]	<221>	MOD_RES
[0080]	<222>	(8) .. (10)
[0081]	<223>	磷酸化
[0082]	<220>	
[0083]	<221>	MOD_RES
[0084]	<222>	(16) .. (16)
[0085]	<223>	磷酸化
[0086]	<400>	4
[0087]	Lys Asn Thr Met Glu His Val Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ile Ile Ser	
[0088]	1	5 10 15
[0089]	Gln Glu Thr Tyr Lys	
[0090]	20	



图1

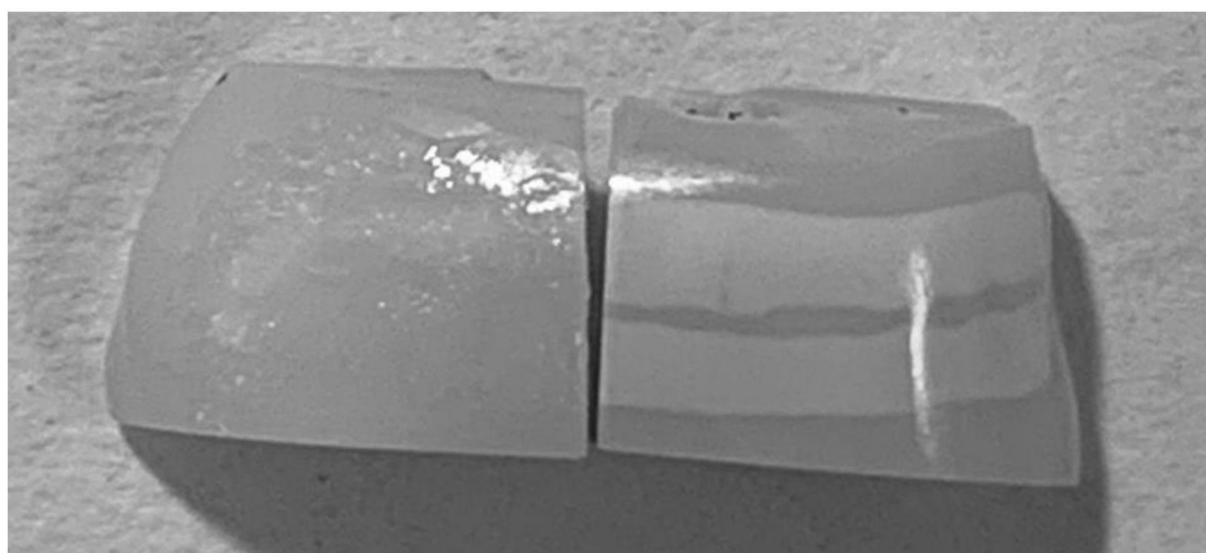


图2

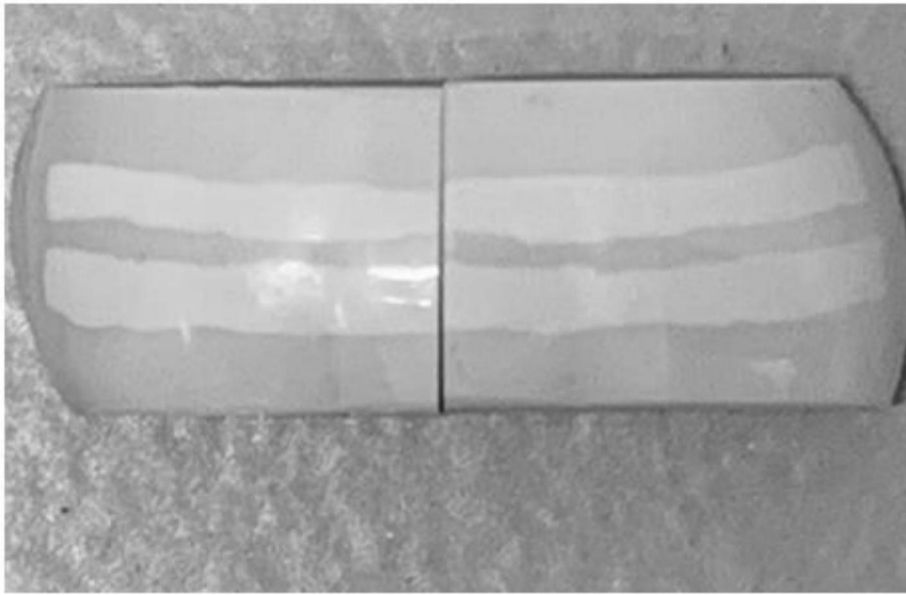


图3A

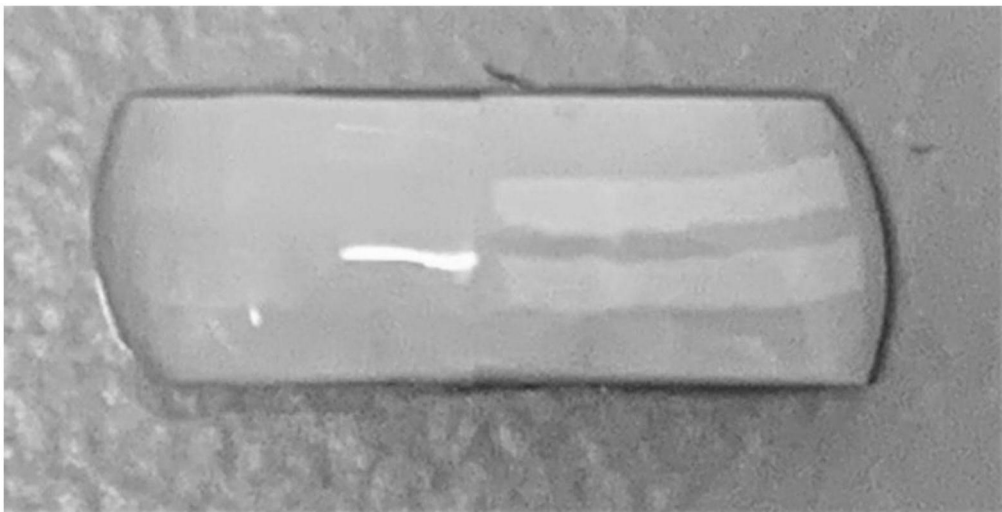


图3B



图4

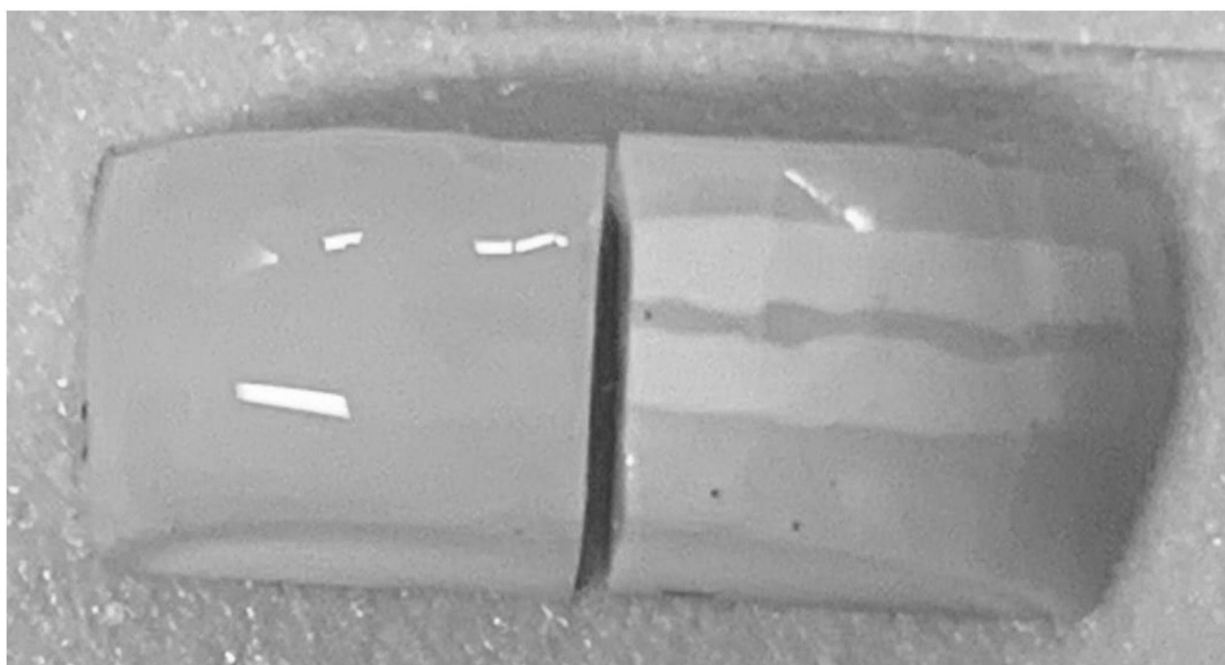


图5

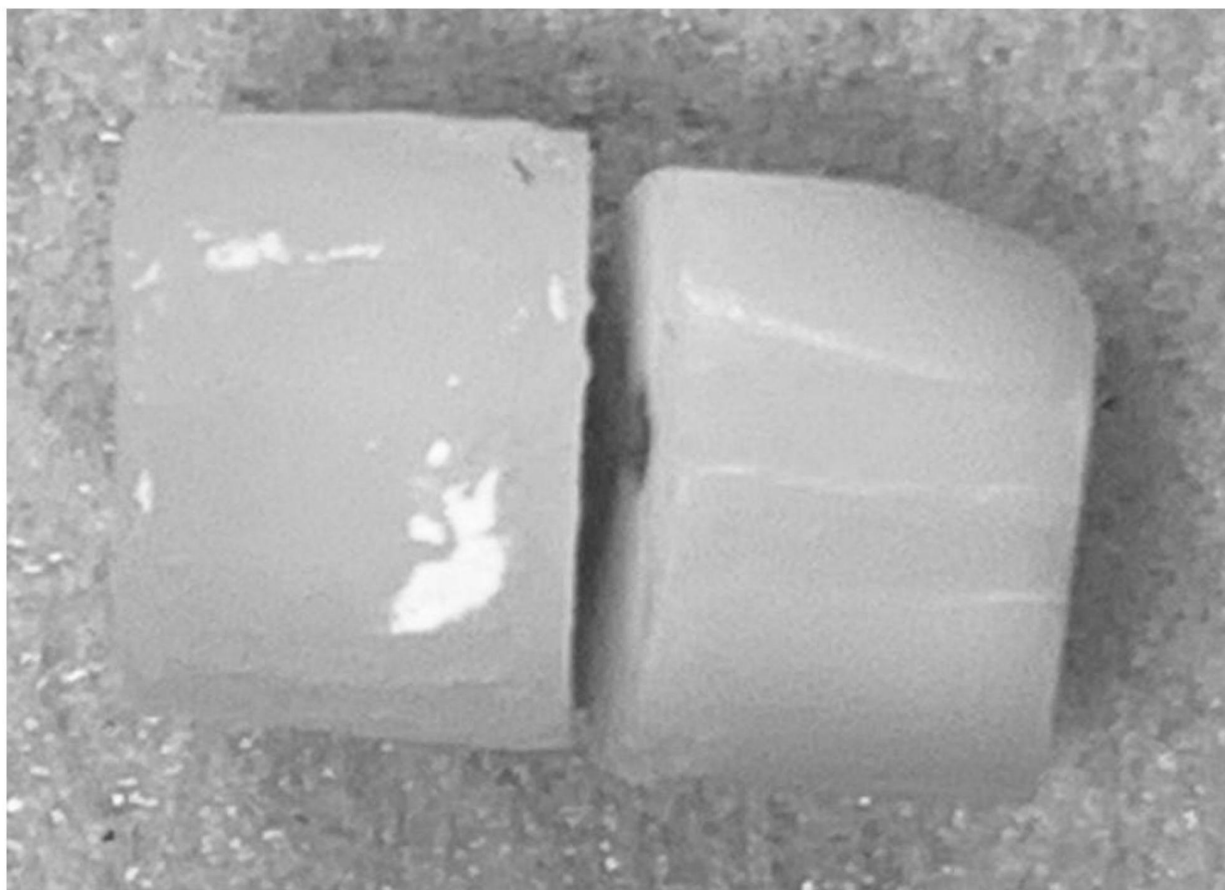


图6

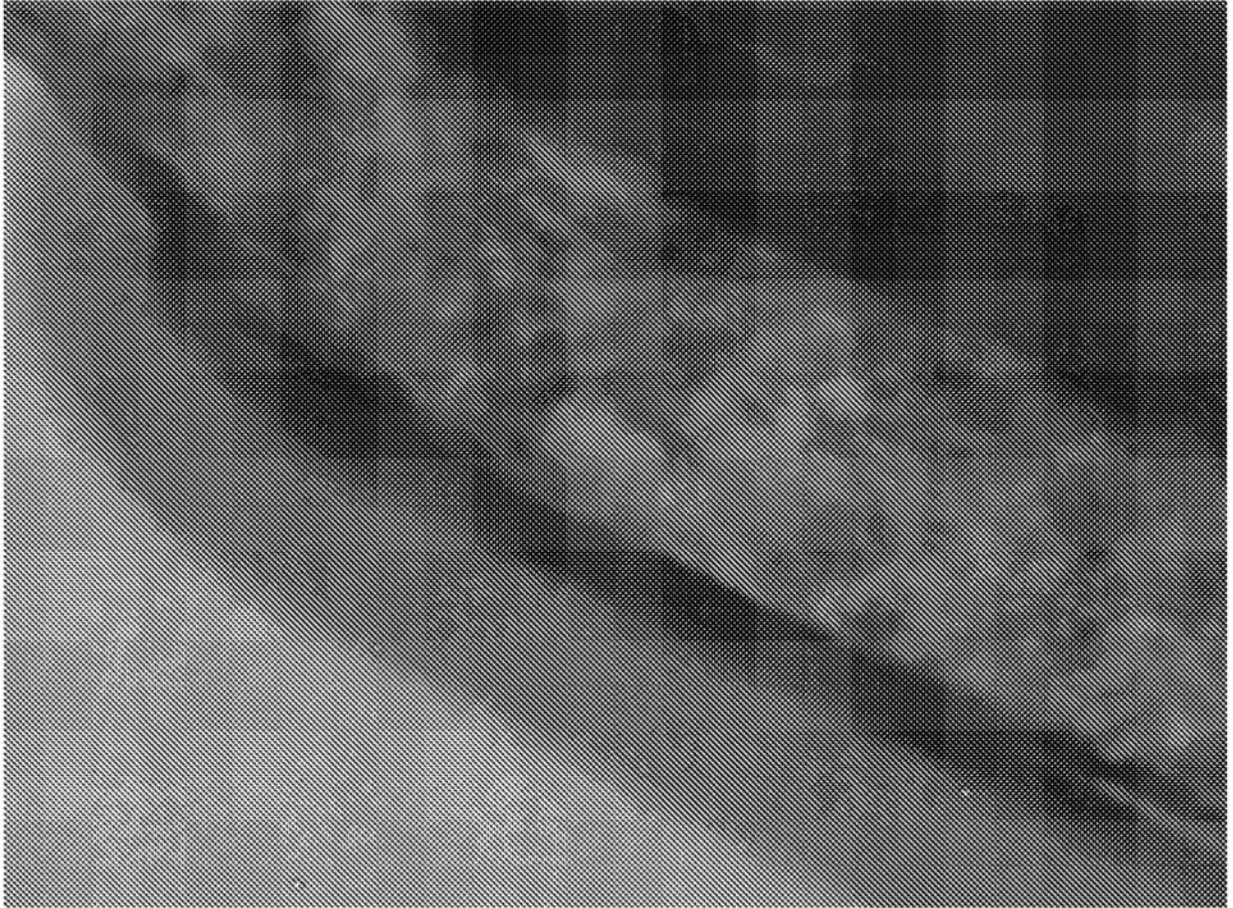


图7A

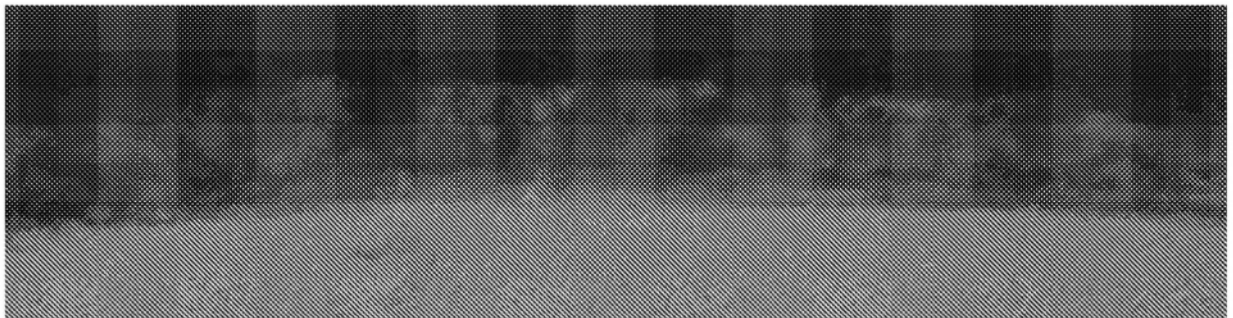


图7B

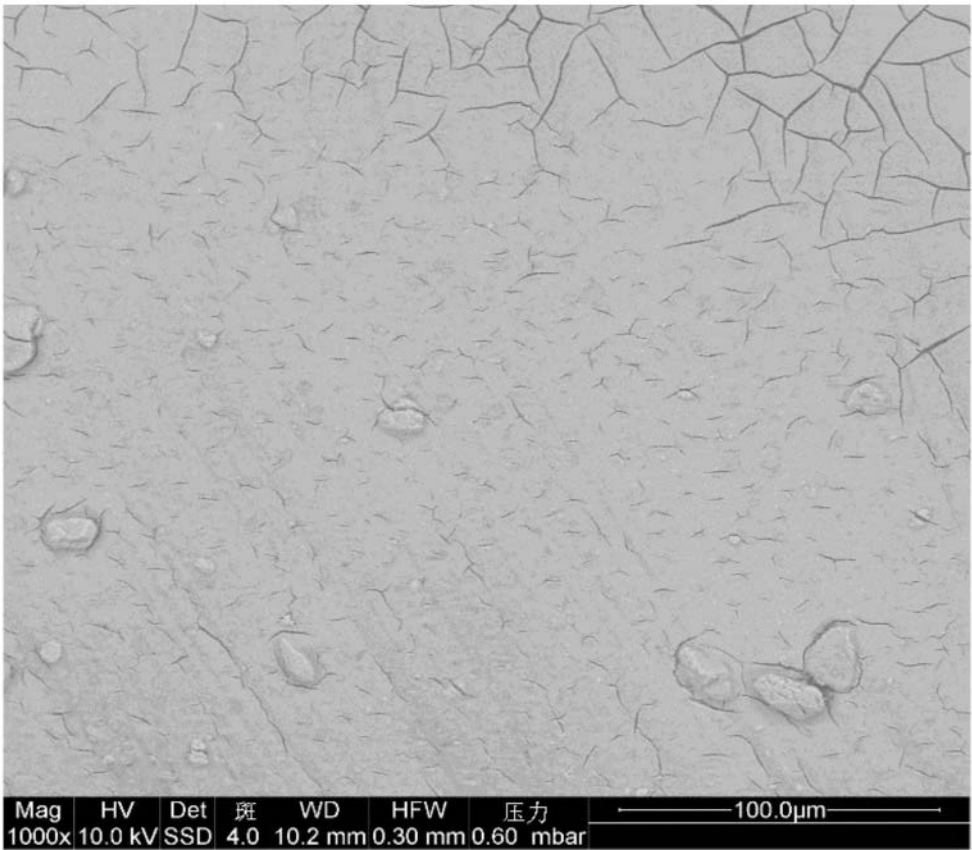


图8A

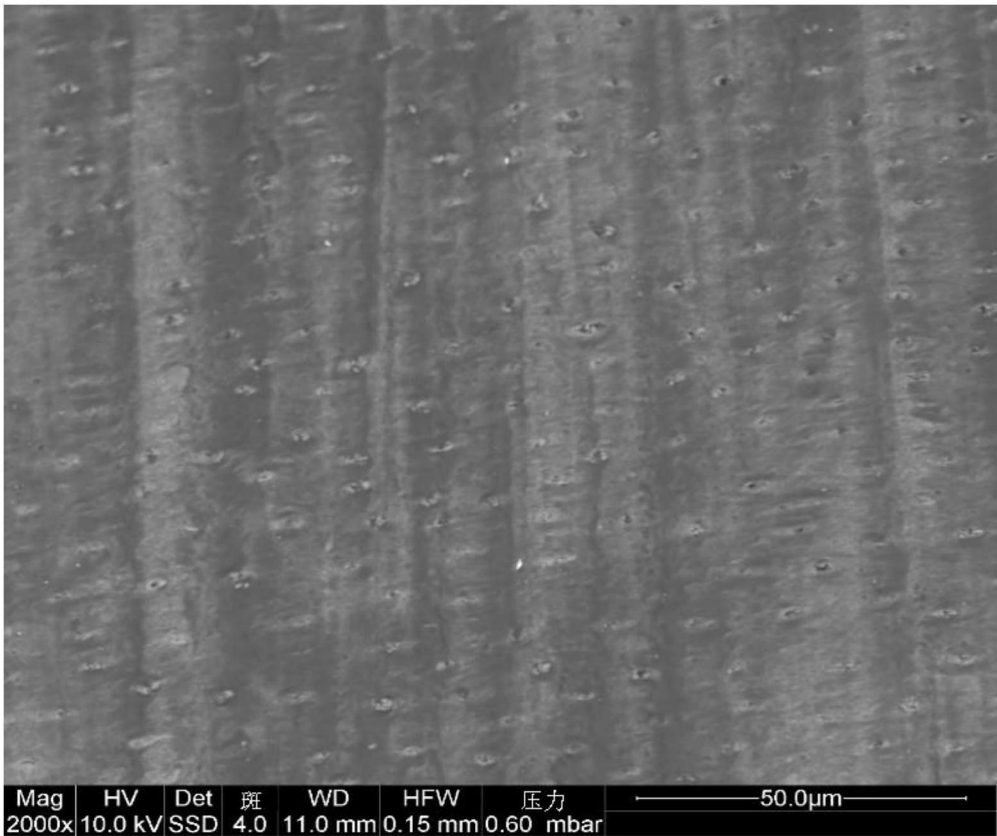


图8B

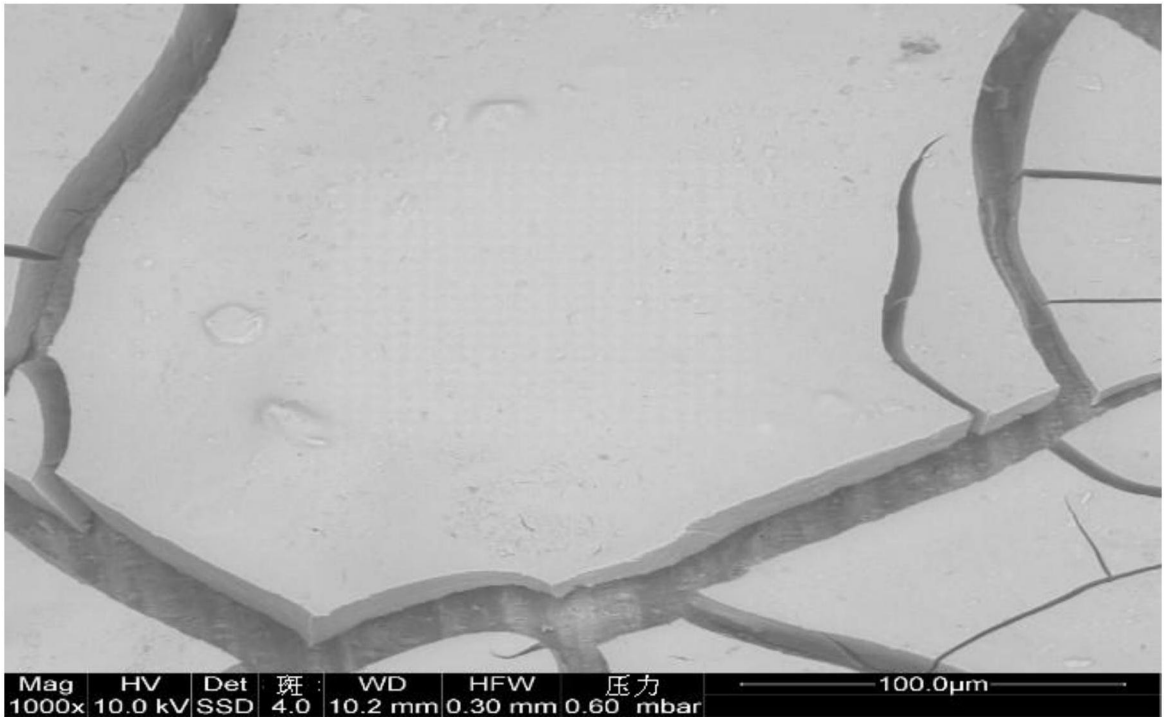


图9A

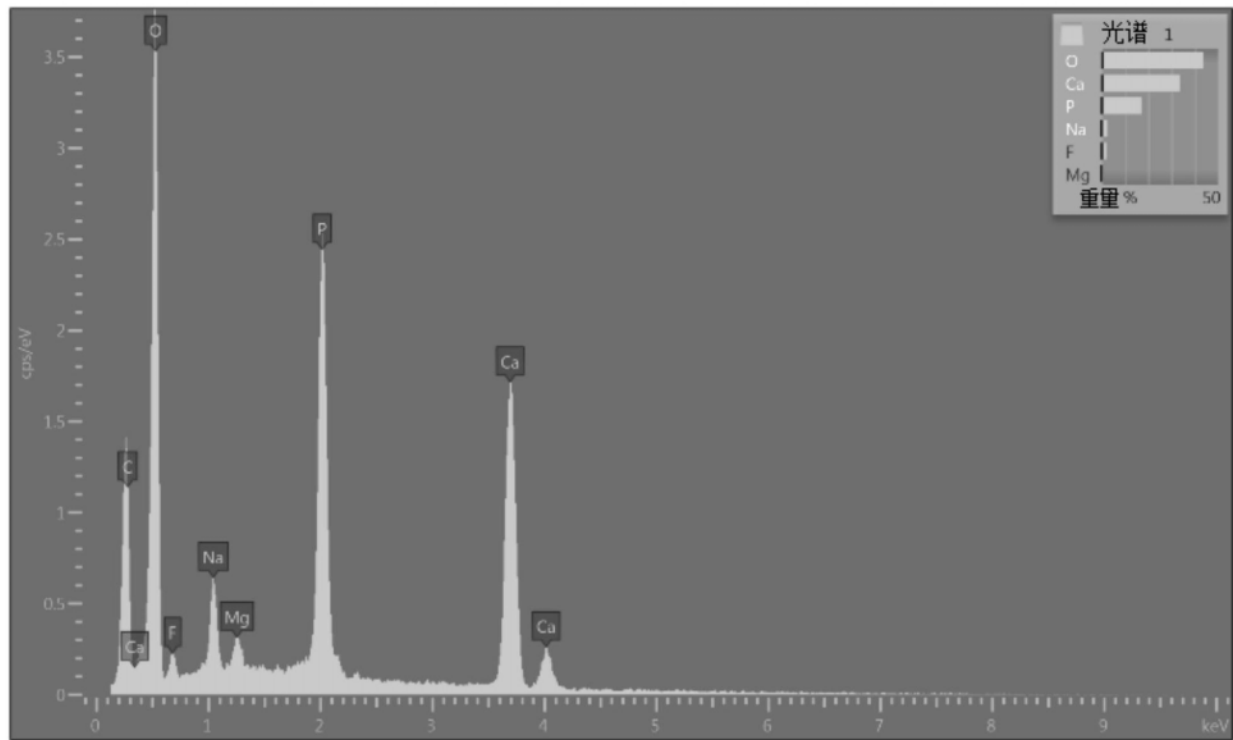


图9B

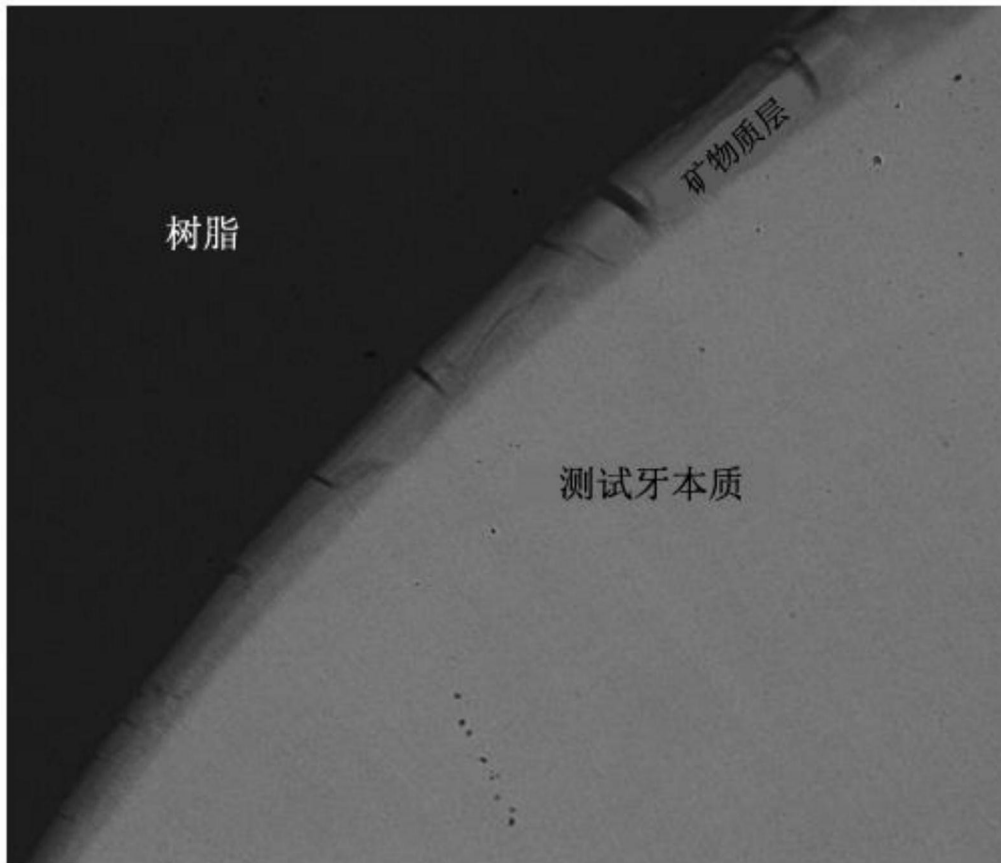


图10



图11

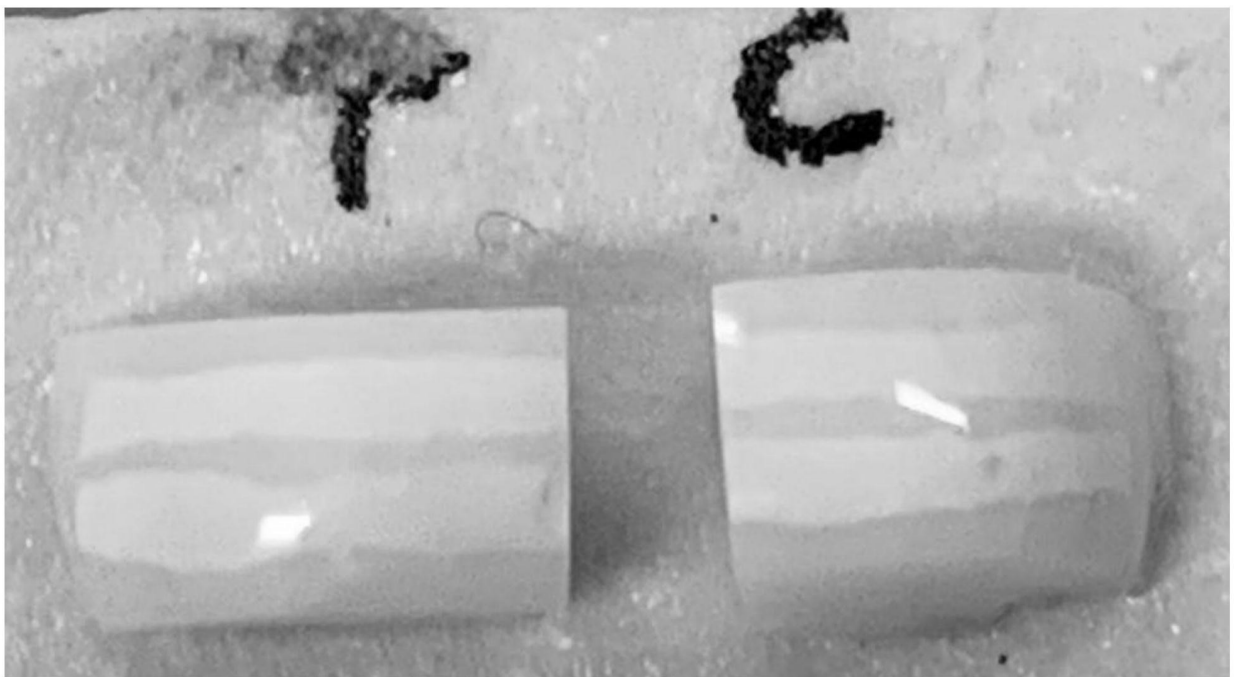


图12A

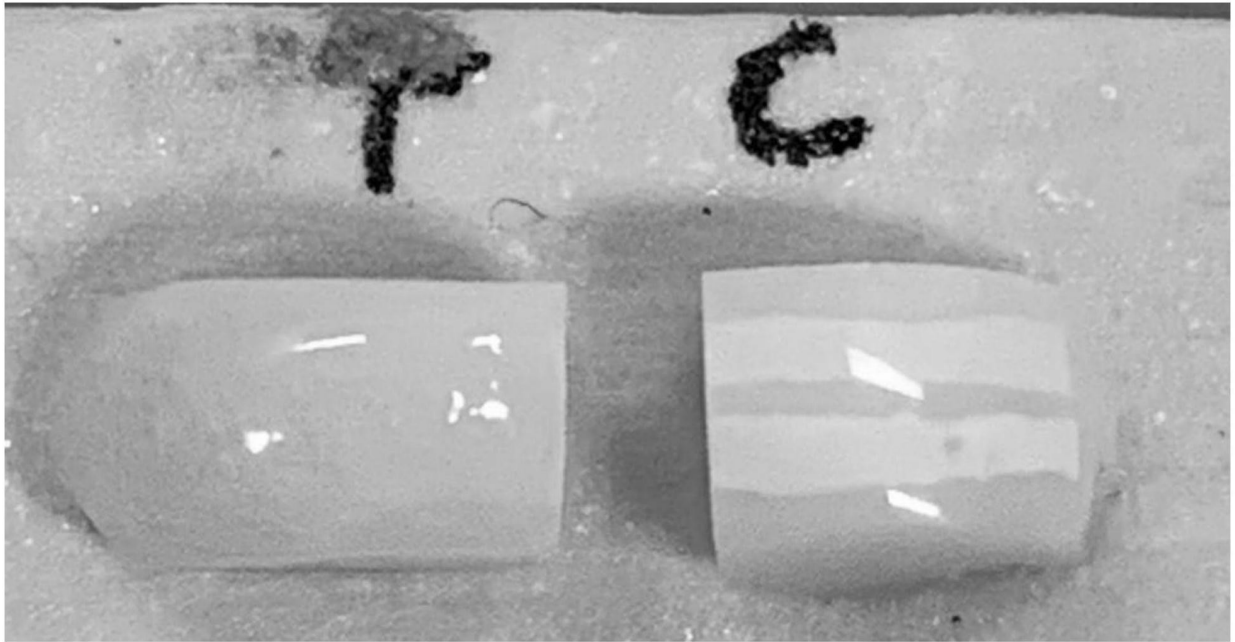


图12B

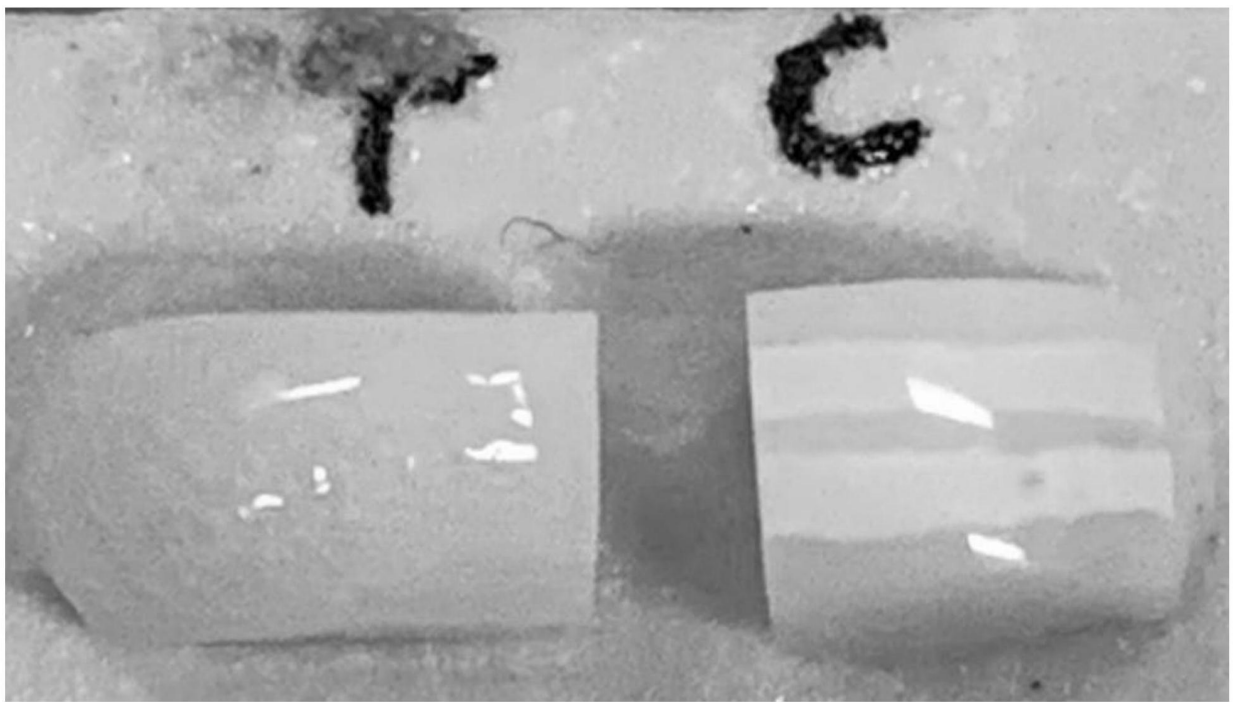


图12C

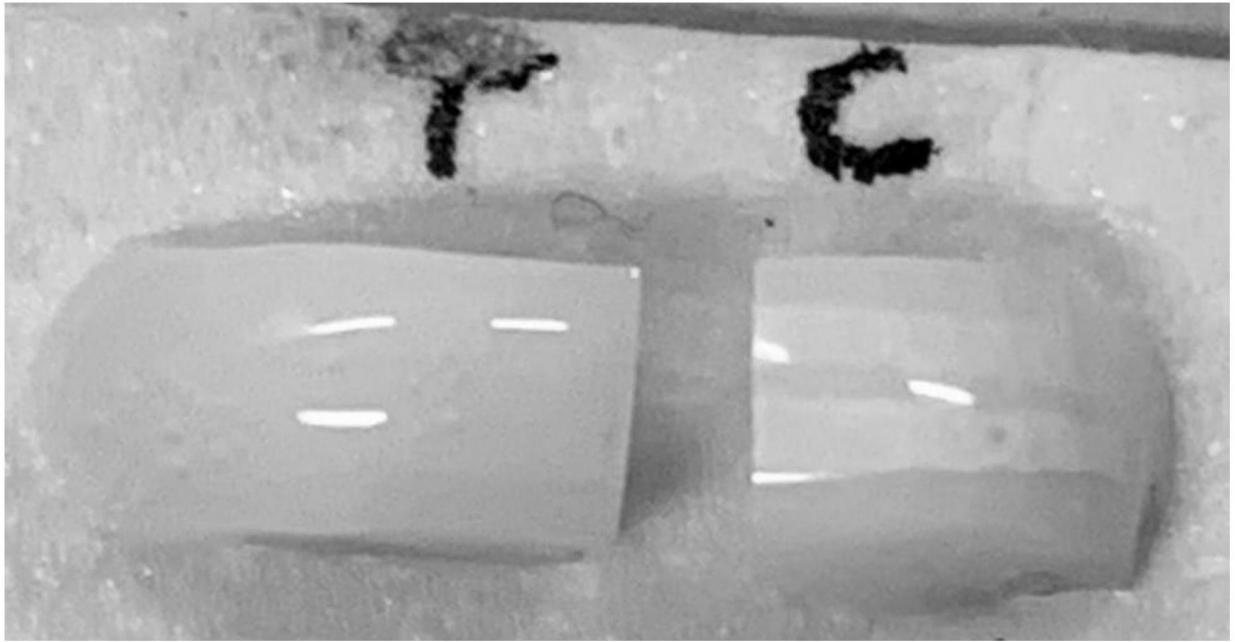


图12D