

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0139320

(43) 공개일자 2021년11월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 6/20 (2020.01) **A61K 6/16** (2020.01)**A61K 8/24** (2006.01) **A61K 8/64** (2006.01)**A61P 11/00** (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 6/20 (2020.01)**A61K 6/16** (2020.01)

(21) 출원번호 10-2021-7032306

(22) 출원일자(국제) 2020년03월13일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2021년10월07일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2020/050239

(87) 국제공개번호 WO 2020/181335

국제공개일자 2020년09월17일

(30) 우선권주장

2019900833 2019년03월13일 오스트레일리아(AU)

2019903860 2019년10월14일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인

더 유니버시티 오브 멜버른

오스트레일리아, 빅토리아 3010, 더 유니버시티
오브 멜버른

(72) 발명자

레이놀즈, 에릭 찰스

오스트레일리아 빅토리아 3010 더 유니버시티 오
브 멜버른 이노베이션 & 커머셜라이제이션 인텔
렉추얼 프로퍼티 & 라이선스 리서치 더 유니버시
티 오브 멜버른 내

(74) 대리인

김정훈

전체 청구항 수 : 총 89 항

(54) 발명의 명칭 **저광화된 병변의 은폐****(57) 요약**

본 발명은 특히 치아 법랑질에서의 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키기 위한 조성물 및 용도에 관한 것이다. 일 양태에서, 본 발명은 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법과 관련되고, 상기 방법은 (i) 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드(PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘(ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘(ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및 (ii) (i)에 후속하여, 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고, 이에 의해 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시킨다.

(52) CPC특허분류

A61K 8/24 (2013.01)

A61K 8/64 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법으로서,

상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,

이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법.

청구항 2

상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

노출된 상아질 세관을 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,

이에 의해 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 액체 조성물의 pH는 6 이상 그러나 8 이하이고, 바람직하게는, 7 이상 그러나 8 이하인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 유리 플루오라이드 이온을 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 유리 플루오라이드 이온은 약 200 ppm 내지 10,000 ppm의 범위의 농도로 액체 조성물에 존재하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 유리 플루오라이드 이온은 약 2,600 ppm 내지 약 8,500 ppm의 범위의 농도로 액체 조성물에 존재하는 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 유리 플루오라이드 이온은 약 7,800 ppm의 농도로 액체 조성물에 존재하는 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하는 37℃ 초과 온도에서 가열되는 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하는 40℃ 이상의 온도에서 가열되는 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하는 45℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하는 50℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 13

제8항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하는 55℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하는 60℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하는 65℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 45% w/w 초과 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 50% w/w 초과 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 55% w/w 초과 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 60% w/w 초과 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 20

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 약 65% w/w 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 21

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 약 70% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 22

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 약 75% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포스포펩타이드는 카세인 포스포펩타이드인 방법.

청구항 24

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법으로서,

(i) 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계;

및

(ii) (i)에 후속하여, 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,

이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법.

청구항 25

치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 방법으로서,

(i) 상기 치아 표면 또는 표면하 병변을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(ii) (i)에 후속하여, 상기 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 상기 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,

이에 의해 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 방법.

청구항 26

상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

(i) 노출된 상아질 세관을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(ii) (i)에 후속하여, 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 노출된 상아질 세관 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,

이에 의해 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 27

치아 표면 상에 보호층을 형성하는 방법으로서,

(i) 상기 치아 표면을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(ii) (i)에 후속하여, 상기 치아 표면에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키는 단계를 포함하고,

이에 의해 치아 표면 상에 보호층을 형성하는 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되는 액체 조성물의 pH는 약 10 이상으로 증가되는 방법.

청구항 29

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH의 증가는 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물을 알칼리성 pH의 추가의 조성물과 접촉시키는 것에 의하는 것인 방법.

청구항 30

제24항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면은 치아 법랑질인 방법.

청구항 31

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면은 우식증, 치아 침식증 또는 불소증에 의해 야기된 법랑질에서의 병변인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 병변은 백색 반점 병변인 방법.

청구항 33

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH의 증가는 상기 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물을 알칼리성 pH의 추가의 조성물과 접촉시키는 것에 의한 것인 방법.

청구항 34

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법으로서,

(i) (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물, 및 (b) 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 혼합하고, 이에 의해 약 9 이상의 pH를 갖는 혼합된 조성물을 형성하는 단계;

(ii) 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 혼합된 조성물과 접촉시키고, 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,

이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법.

청구항 35

상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법으로서,

(i) (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물, 및 (b) 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 혼합하고, 이에 의해 약 9 이상의 pH를 갖는 혼합된 조성물을 형성하는 단계;

(ii) 노출된 상아질 세관을 혼합된 조성물과 접촉시키고, 이에 의해 노출된 상아질 세관 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,

이에 의해 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 36

치아 표면 상에 보호층을 형성하는 방법으로서,

(i) (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물, 및 (b) 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 혼합하고, 이에 의해 약 9 이상의 pH를 갖는 혼합된 조성물을 형성하는 단계;

(ii) 치아 표면을 혼합된 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,

이에 의해 치아 표면 상에 보호층을 형성하는 방법.

청구항 37

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 8의 pH인 방법.

청구항 38

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 9의 pH인 방법.

청구항 39

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 10의 pH인 방법.

청구항 40

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 11의 pH인 방법.

청구항 41

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 12의 pH인 방법.

청구항 42

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 13의 pH인 방법.

청구항 43

제34항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 14의 pH인 방법.

청구항 44

제24항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 조성물은 유리 플루오라이드 이온을 추가로 포함하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 유리 플루오라이드 이온은 약 200 ppm 내지 약 10,000 ppm의 범위의 농도로 액체 조성물에 존재하는 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 상기 유리 플루오라이드 이온은 약 2,600 ppm 내지 약 8,500 ppm의 범위의 농도로 액체 조성물에 존재하는 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 유리 플루오라이드 이온은 약 8,200 ppm의 농도로 액체 조성물에 존재하는 방법.

청구항 48

제24항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (i)는 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 49

제24항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (i)는 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것이 후속되는 방법.

청구항 50

제24항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (ii)는 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 51

제24항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단계 (ii)는 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것이 후속되는 방법.

청구항 52

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 37℃ 초과 온도에서 가열되는 방법.

청구항 53

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 40℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 54

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 45℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 55

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 50℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 56

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 55℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 57

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 60℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 58

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 65℃ 이상의 온도로 가열되는 방법.

청구항 59

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 65℃ 미만의 온도로 가열되는 방법.

청구항 60

제24항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 40% w/v 초과인 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 45% w/v 초과인 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 61

제24항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 40% w/v 초과인 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 50% w/v 초과인 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 62

제24항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 40% w/v 초과인 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 55% w/v 초과인 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 63

제24항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 40% w/v 초과인 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 60% w/v 초과인 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 64

제24항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 40% w/v 초과인 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 약 65% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 65

제24항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 40% w/v 초과인 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 약 70% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 66

제24항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 40% w/v 초과인 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 약 75% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 방법.

청구항 67

제24항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키기 전에 최대 20분 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉되는 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 적어도 약 수초 내지 약 5 분 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉되는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 적어도 약 5분 내지 약 20 분 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉되는 방법.

청구항 70

제24항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 (i)에서 액체 조성물과 접촉하기 전에 상기 저광화된 표면, 표면하 또는 병변을 산 에칭하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 71

제24항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포스포펩타이드는 카세인 포스포펩타이드인 방법.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체의, 추가의 및/또는 혼합된 조성물은 치아 건강 관리 전문가에 의해 치아 표면, 표면하 또는 병변에 적용되는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 액체의, 추가의 및/또는 혼합된 조성물은 마이크로브러쉬를 사용하여 치아 표면, 표면하 또는 병변에 적용되는 방법.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 백색 반점 병변, 불소증 병변, 우식증 병변, 또는 치아 침식증에 의해 야기된 병변을 갖는 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 75

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 미용 방법으로서,

(i) 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(ii) (i)에 후속하여, 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,

이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법.

청구항 76

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 미용 방법으로서,

상기 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 6 이상 그러나 pH 8 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드

(PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,

이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법.

청구항 77

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키기 위한 키트로서, 상기 키트는 (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40 중량%의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)를 포함하는 액체 조성물, 및 (b) 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 키트.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 키트는 제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 따른 임의의 방법에서 사용하기 위한 서면 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 79

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키기 위한 키트로서,

(a) 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP의 분말을 포함하는 제1 조성물;

(b) pH 6 이하의 pH의 플루오라이드의 용액을 포함하는 제2 조성물; 및

(c) 알칼리성 pH의 제3 조성물

을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 키트.

청구항 80

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 조성물의 알칼리성 pH는 약 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 pH인 키트.

청구항 81

제77항 또는 제78항에 있어서, 상기 제1 조성물은 상기 제2 조성물과 혼합되는 경우에 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물이 형성되는, 일정 양의 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 키트.

청구항 82

저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키기 위한 키트로서,

(a) 5 g의 CPP-ACP 및/또는 CPP-ACFP,

(b) 1.146 M HCl 중의 5 ml의 0.73 M NaF, 및

(c) 1.5 M NaOH

를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 키트.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 키트는 2개의 마이크로브러쉬를 추가로 포함하는 키트.

청구항 84

적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 방법 또는 공정으로서,

용매 및 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 혼합하는 단계, 및

pH를 7 미만으로 유지하는 단계

를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 방법 또는 공정.

청구항 85

적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 방법 또는 공정으로서, 용매를 PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말과 혼합하는 단계, 및 pH를 7 미만으로 저하시키고, 바람직하게는, pH를 6, 바람직하게는 5.5 이하로 저하시키는 단계를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 방법 또는 공정.

청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서, pH는 6 이하로 유지하거나, 바람직하게는 pH는 5.5 이하로 유지되는 방법 또는 공정.

청구항 87

제84항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 제조하기 위해 하기 단계:

약 7.0, 바람직하게는 약 9 이상의 pH를 유지하면서 포스포펩타이드, 칼슘 이온, 포스페이트 이온, 히드록시드 이온 및 선택적으로 플루오라이드 이온을 포함하는 하나 이상의 용액을 혼화하여 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 용액을 형성하는 단계, 및

PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 용액을 건조시키는 단계를 추가로 포함하며,

이에 의해 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 형성하는 방법 또는 공정.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 건조는 분무 건조 또는 동결 건조인 방법 또는 공정.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 건조 이전에 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 용액을 여과하여 잔류물을 형성하는 단계를 추가로 포함하고, 여기서 상기 잔류물은 이후 건조되어 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 형성하는 방법 또는 공정.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 초기 출원(들)에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 오스트레일리아 가출원 2019900833 및 2019903860에 대한 우선권을 주장하며, 각각의 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로 편입되어 있다.

[0003] 본 발명의 분야

[0004] 본 발명은 특히 치아 법랑질에서의 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성(visibility)을 감소시키기 위한 조성물 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 치아 백색 반점은 치아 우식증 (백색 반점 병변), 저광화 (예를 들어 불소증 병변 및 다른 발육 결함) 또는 다른 탈회 과정 (예를 들어 침식증 병변)으로부터 발생할 수 있는 치아 법랑질/상아질에서의 다공성 병변이다. 전형적으로 이는 우식증 형성의 초기 단계를 나타내고, 여기서 영향을 받은 표면은 간단한 검사시 온전한 것으로 보인다. 좋지 않은 광화 및 관련된 백색 반점 병변의 다른 일반적인 원인은 외상, 구강건조증, 및 박테리아에 대한 은신처를 제공할 수 있거나 정상적인 재광화를 방해할 수 있는 고정성 교정 장치 주변에만 부분적으로 재광화되는 정지성 충치(arrested decay)를 포함한다.

- [0006] 법랑질 및 상아질에서의 이러한 다공성 조직은 반투명성 법랑질 및 상아질의 굴절률과 상이한 굴절률을 갖고, 이에 따라 다공성 병변은 반투명성 배경에 대해 불투명한 백색 병변으로 보여진다. 이러한 병변은 미용상 문제일뿐만 아니라 이는 우식증/침식증 진행 및 과민증의 위험을 증가시킨다.
- [0007] 캐비테이션(cavitation) 이전의 이러한 병변의 현재 치료는 인산칼슘과 함께 또는 인산칼슘 없이 플루오라이드를 사용하는 재광화를 수반하지만, 재광화는 느린 과정이고, 종종 완전하게 사라지지 않는 병변의 외관을 변화시키는 데 수개월이 소요된다. 다른 치료는 메타크릴레이트 기반 수지의 침투를 수반하는 침습성 또는 최대한으로 최소 침습성인 수복을 수반한다. 이러한 수복 과정은 고비용이고, 시간 소모적이고, 백색 반점의 자연 복구(칼슘 및 포스페이트를 사용하는 재광화)를 제공하지 못하며, 이는 불량한 밀봉으로 인한 수복 하에서의 우식증 또는 수복 재료의 변색의 후속 문제점을 야기할 수 있다.
- [0008] 다공성 백색 반점을 복구하고 민감증을 감소시키는 최상의 치료는 플루오라이드 이온이 있거나 없는 CPP-ACP (RecaldentTM 로서 상업적으로 이용가능함)를 사용하여 병변을 치료하여 히드록시아파타이트 또는 플루오로히드록시아파타이트를 사용하는 재광화를 실시하는 것이다. 그러나, 이러한 기술을 사용한 현재 치료 방법은 여전히 병변의 외관의 개선 및 민감증의 감소를 달성하는 데 최대 수준의 치료를 필요로 한다. 이는 낮은 순응도 및 부적절한 재광화로 인해 환자의 좋지 않은 결과를 생성할 수 있다.
- [0009] 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키고 및/또는 이에 대한 배리어(barrier)를 형성하기 위한 신규한 또는 개선된 방법을 제공할 필요가 존재한다.
- [0010] 명세서에서의 임의의 선행 기술에 대한 언급은 이 선행 기술이 오스트레일리아 또는 임의의 기타 관할권에서 주지된 일반 지식의 일부를 형성한다거나, 또는 이 선행 기술이 본 기술분야의 당업자에게 관련되는 것으로 확인되고, 이해되고, 간주되는 것으로 합리적으로 예상될 수 있다는 승인 또는 임의의 형태의 암시로 여겨지지 않으며, 여겨져서도 안된다.

발명의 내용

[0011] 본 발명의 요약

- [0012] 일 양태에서, 본 발명은 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0013] 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,
- [0014] 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시킨다.
- [0015] 바람직하게는, 액체 조성물의 pH는 pH 6 이상 그러나 pH 8 이하이고, 예를 들어 pH 7 이상 그러나 pH 8 이하이다.
- [0016] 추가의 양태에서, 본 발명은 치아 표면 상에 보호층을 형성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0017] 치아 표면을 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,
- [0018] 이에 의해 치아 표면 상에 보호층을 형성한다.
- [0019] 바람직하게는, 액체 조성물의 pH는 pH 6 이상 그러나 pH 8 이하이고, 예를 들어 pH 7 이상 그러나 pH 8 이하이다.
- [0020] 추가의 양태에서, 본 발명은 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0021] 치아 표면과 접촉되는 노출된 상아질 세관을 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,
- [0022] 이에 의해 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방한다.

- [0023] 바람직하게는, 액체 조성물의 pH는 pH 6 이상 그러나 pH 8 이하이고, 예를 들어 pH 7 이상 그러나 pH 8 이하이다.
- [0024] 바람직하게는 열 공급원은 그것이 치아 표면 또는 표면하와 접촉되는 경우에 액체 조성물에 적용된다.
- [0025] 일 양태에서, 본 발명은 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0026] (i) 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및
- [0027] (ii) (i)에 후속하여, 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,
- [0028] 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시킨다.
- [0029] 추가의 양태에서, 본 발명은 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0030] (i) 치아 표면 또는 표면하 병변을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및
- [0031] (ii) (i)에 후속하여, 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키는 단계를 포함하고,
- [0032] 이에 의해 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성한다.
- [0033] 추가의 양태에서, 본 발명은 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0034] (i) (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물, 및 (b) 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 혼합하고, 이에 의해 약 9 이상의 pH를 갖는 혼합된 조성물을 형성하는 단계;
- [0035] (ii) 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 혼합된 조성물과 접촉시키고, 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,
- [0036] 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시킨다.
- [0037] 추가의 양태에서, 본 발명은 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0038] (i) 노출된 상아질 세관을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및
- [0039] (ii) (i)에 후속하여, 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 노출된 상아질 세관 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,
- [0040] 이에 의해 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방한다.
- [0041] 추가의 양태에서, 본 발명은 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0042] (i) (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물, 및 (b) 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 혼합하고, 이에 의해 약 9 이상의 pH를 갖는 혼합된 조성물을 형성하는 단계;
- [0043] (ii) 노출된 상아질 세관을 혼합된 조성물과 접촉시키고, 이에 의해 노출된 상아질 세관 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,
- [0044] 이에 의해 상아질 민감증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료 또는 예방한다.
- [0045] 추가의 양태에서, 본 발명은 치아 표면 상에 보호층을 형성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,

- [0046] (i) 치아 표면을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및
- [0047] (ii) (i)에 후속하여, 치아 표면에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키는 단계를 포함하고,
- [0048] 이에 의해 치아 표면 상에 보호층을 형성한다.
- [0049] 추가의 양태에서, 본 발명은 치아 표면 상에 보호층을 형성하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0050] (i) (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물, 및 (b) 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 혼합하고, 이에 의해 약 9 이상의 pH를 갖는 혼합된 조성물을 형성하는 단계;
- [0051] (ii) 치아 표면을 혼합된 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,
- [0052] 이에 의해 치아 표면 상에 보호층을 형성한다.
- [0053] 본 발명의 임의의 양태에서, 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되는 액체 조성물의 pH는 약 9, 바람직하게는 10 이상으로 증가된다.
- [0054] 본 발명의 임의의 양태에서, 치아 표면은 바람직하게는 치아 법랑질이다. 일 구현예에서 치아 표면은 법랑질에서의 병변, 예컨대 우식증, 치아 침식증 또는 불소증에 의해 야기되는 병변이다. 전형적으로, 병변은 백색 반점 병변이다.
- [0055] 본 발명의 임의의 양태에서, 치아 표면은 상아질, 예를 들어 노출된 상아질이다. 일 구현예에서 노출된 상아질은 예를 들어 퇴축에 의해 야기된 치근이다.
- [0056] 본 발명의 임의의 양태에서, 치아 표면은 혼합된 조성물의 형성 이후에 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1 분 미만으로 혼합된 조성물과 접촉된다.
- [0057] 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 증가시키는 것이 요구되는 본 발명의 임의의 양태에서, 이는 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물을 알칼리성 pH의 추가의 조성물과 접촉시키는 것에 의할 수 있다. 추가의 조성물은 또한 액체 형태일 수 있고, 또한 본원에서 추가의 액체 조성물로서 지칭될 수 있다. 추가의 조성물의 알칼리성 pH는 약 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 pH일 수 있다. 바람직하게는, 추가의 조성물은 약 9 이상의 알칼리성 pH를 갖는다.
- [0058] 본원에 기재된 임의의 양태에서, 액체 조성물은 추가로 플루오라이드 이온, 바람직하게는 유리 플루오라이드 이온을 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온은 약 200 ppm 내지 50,000 ppm의 범위의 농도로 액체 조성물에 존재할 수 있다. 바람직한 구현예에서, 플루오라이드 이온은 약 2,600 ppm 내지 약 10,000 ppm의 범위의 농도로 존재한다. 추가의 바람직한 구현예에서, 액체 조성물 중의 플루오라이드 이온은 약 8,200 ppm, 또는 약 6,500 ppm의 농도로 존재한다. 플루오라이드 이온은 특히 실시예에서 본원에 기재된 임의의 ppm 이상의 농도로 액체 조성물에 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, 플루오라이드 이온은 40% w/v CPP-ACP에 대해 약 5,200 ppm, 45% w/v CPP-ACP에 대해 약 5,850 ppm, 50% w/v CPP-ACP에 대해 약 6,500 ppm, 63% w/v CPP-ACP에 대해 약 8,200 ppm, 또는 75% CPP-ACP에 대해 약 9,900 ppm의 농도로 존재한다. 다른 구현예에서, 플루오라이드 이온은 40% w/w CPP-ACP에 대해 약 5,200 pm 또는 60% w/w CPP-ACP에 대해 약 7,800 ppm의 농도로 존재한다. 플루오라이드 이온은 임의의 적합한 공급원으로부터의 것일 수 있다. 플루오라이드 이온의 공급원은 유리 플루오라이드 이온 또는 플루오라이드 염을 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온의 공급원의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 불화나트륨, 일불소인산나트륨, 불화제1주석, 규불화나트륨, 불화은, 은 디아민 플루오라이드 및 불화아민. 이들은 용액 (전형적으로 수용액), 또는 현탁액으로 제공될 수 있다.
- [0059] 본 발명의 임의의 양태에서, 단계 (i) 및 (ii), 또는 액체 조성물이 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 임의의 단계는 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것을 포함할 수 있거나 또는 이것이 후속될 수 있다. 일 구현예에서, 상기 방법은 저장화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 것과 동시에 또는 그 이후에 저장화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 저장화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키는 것과 동시에 또는 그 이후에 저장화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 저장화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 60% w/w

의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 것과 동시에 또는 그 이후에 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 가열하는 것을 포함할 수 있다.

- [0060] 본 발명의 임의의 양태에서, 상기 방법은 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 40℃ 이상, 45℃ 이상, 50℃ 이상, 55℃ 이상, 60℃ 이상 또는 65℃ 이상의 온도로 가열하는 것을 포함한다.
- [0061] 본 발명의 임의의 양태에서, 상기 방법은 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변을 37℃ 초과 그러나 65℃ 이하, 40℃ 초과 그러나 65℃ 이하, 45℃ 초과 그러나 65℃ 이하, 50℃ 초과 그러나 65℃ 이하, 55℃ 초과 그러나 65℃ 이하, 60℃ 초과 그러나 65℃ 이하의 온도로 가열하는 것을 포함한다.
- [0062] 본 발명의 임의의 양태에서, 액체 조성물은 40% w/v 초과와 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하고, 45% w/v 초과, 50% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 55% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 60% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 약 65% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 약 70% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 또는 약 75% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다. 일 구현예에서 액체 조성물은 63% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다.
- [0063] 본 발명의 임의의 양태에서, 액체 조성물은 40% w/w 초과와 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하고, 45% w/w 초과, 50% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 55% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 60% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 약 65% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 약 70% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 또는 약 75% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다.
- [0064] 본 발명의 임의의 양태에서, 액체 조성물은 40% w/v 초과와 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하고, 40% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 45% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 50% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 55% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 60% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 65% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 70% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 또는 75% w/v 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다.
- [0065] 본 발명의 임의의 양태에서, 액체 조성물은 40% w/w 초과와 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하고, 40% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 45% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 50% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 55% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 60% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 65% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 70% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 또는 75% w/w 초과와 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 그러나 80% w/w 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다.
- [0066] 본 발명의 임의의 양태에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 액체 조성물이 치아 표면, 표면하 또는 병변을 침투하는 것이 가능한 기간 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉된다. 일 구현예에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키기 전에 최대 20분 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉된다. 일 구현예에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 적어도 약 수초 내지 적어도 약 5 분, 바람직하게는 적어도 약 5 분 내지 약 20 분 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉된다.
- [0067] 본 발명의 임의의 양태에서, 상기 방법은 예를 들어 (i)에서 액체 조성물과 접촉하기 전에 저광화된 표면, 표면하 또는 병변을 에칭하는, 바람직하게는 산 에칭하는 것을 추가로 포함한다. 산 에칭은 본 기술분야에서 공지된 임의의 방법에 의해 수행될 수 있다. 전형적으로, 산 에칭은 저광화된 표면, 표면하 또는 병변을 약 30% 인산 또는 약 15% HCl을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것에 의할 수 있다. 바람직하게는, 산 에칭 전에 수지 배리어, 예를 들어 고무 댐 또는 액체 고무 댐은 연조직을 보호하기 위해 적용된다.
- [0068] 임의의 양태에서, 보호층의 형성은 본원에 기재된 가열 및/또는 본원에 기재된 에칭의 추가의 단계에 의해 촉진될 수 있다.

- [0069] 본원에 사용되는 안정화된 ACP 및/또는 ACFP는 포스포펩타이드 안정화된다. 바람직하게는, (하기 기재된) 포스포펩타이드는 카세인 포스포펩타이드이다. 바람직하게는, ACP 또는 ACFP는 카세인 포스포펩타이드 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다.
- [0070] 바람직한 구현예에서, 포스포펩타이드 안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 복합체는 단단하게 결합된 그리고 느슨하게 결합된 칼슘을 가지며, 여기서, 상기 복합체 중 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중의 단단하게 결합된 칼슘보다 더 적다. 전형적으로, ACP 또는 ACFP는 대부분 염기성 형태로 존재한다.
- [0071] 바람직한 구현예에서, 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체에서의 칼슘 이온 함량은 PP의 몰당 칼슘 약 30 내지 100 몰의 범위이다. 보다 바람직하게는, 칼슘 이온 함량은 PP의 몰당 칼슘 약 30 내지 약 50 몰의 범위이다.
- [0072] 본원에 기재된 임의의 양태 또는 구현예에서, 안정화된 ACP 및/또는 ACFP는 추가의 인산칼슘을 갖는 배합물로 존재할 수 있다. 전형적으로, 상기 배합물은 중량 기준으로 적어도 동일한 양의 인산칼슘과 함께 PP-안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체를 포함한다.
- [0073] 바람직한 구현예에서, PP-안정화된 ACP 및/또는 ACFP는 카세인 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다.
- [0074] 바람직하게는, ACP의 상은 대부분 염기성 상이며, 여기서 ACP는 대부분 Ca^{2+} , PO_4^{3-} 및 OH^- 종을 포함한다. ACP의 염기성 상은 일반식 $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})]_y$ 를 가질 수 있고, 식 중, $x \geq 1$ 이다. 바람직하게는 $x = 1-5$ 이다. 보다 바람직하게는, $x = 1$ 이다. 바람직하게는 화학식의 2개의 성분은 동일한 비율로 존재한다. 따라서, 일 구현예에서, ACP의 염기성 상은 화학식 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})$ 를 갖는다.
- [0075] 바람직하게는, ACFP의 상은 대부분 염기성 상이고, 여기서 ACFP는 대부분 Ca^{2+} , PO_4^{3-} 및 F^- 종을 포함한다. ACFP의 염기성 상은 일반식 $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}]_y$ 를 가질 수 있고, 식 중 $y = 1$ 일 경우에 $x \geq 1$ 이거나 또는 $x = 1$ 일 경우에 $y \geq 1$ 이다. 바람직하게는, $y = 1$ 그리고 $x = 1-3$ 이다. 보다 바람직하게는, $y = 1$ 그리고 $x = 1$ 이다. 바람직하게는, 화학식의 2개의 성분은 동일한 비율로 존재한다. 따라서, 일 구현예에서, ACFP의 염기성 상은 화학식 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}$ 를 갖는다.
- [0076] 일 구현예에서, ACP 복합체는 본질적으로 포스포펩타이드, 칼슘, 포스페이트 및 히드록시드 이온 및 물로 이루어진다.
- [0077] 일 구현예에서, ACFP 복합체는 본질적으로 포스포펩타이드, 칼슘, 포스페이트, 플루오라이드 및 히드록시드 이온 및 물로 이루어진다.
- [0078] 본 발명의 추가의 양태에서, 치아 병변을 재광화하기 위한 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0079] (i) 치아 병변을 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계; 및
- [0080] (ii) (i)에 후속하여, 치아 병변에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 치아 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하는 단계를 포함하고,
- [0081] 이에 의해 치아 병변을 재광화시킨다.
- [0082] 본 발명의 추가의 양태에서, 치아 병변을 재광화시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은,
- [0083] 저광화된 치아 표면 또는 표면하를 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하고,
- [0084] 이에 의해 치아 병변을 재광화시킨다.
- [0085] 바람직하게는, 액체 조성물의 pH는 pH 6 이상 그러나 pH 8 이하이고, 예를 들어 pH 7 이상 그러나 pH 8 이하이다.
- [0086] 바람직하게는 치아 병변은 법랑질 또는 상아질에 존재한다. 전형적으로, 치아 병변은 백색 반점 병변; 불소증

병변; 우식증 병변; 또는 치아 침식증에 의해 야기되는 병변 중 하나 이상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0087] 본원에 기재된 본 발명의 임의의 양태 또는 구현예에서, 본원에 기재된 액체 및 추가의 조성물, 또는 혼합된 조성물은 치료를 필요로 하는 대상체에 의해 또는 치아 건강 관리 전문가에 의해 구강, 치아 또는 병변에 적용된다.
- [0088] 일 구현예에서, 치아 표면은 이러한 치료를 필요로 한다. 따라서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 방법의 단계들 이외에 불소증, 치아 우식증, 상아질 과민증 또는 치석, 백색 반점 병변; 불소증 병변; 우식증 병변; 또는 치아 침식증에 의해 야기되는 병변을 앓고 있는 대상체를 식별하는 단계를 포함한다. 구체적으로, 보호층의 형성을 필요로 하는 치아 표면은 노출된 상아질일 수 있고, 이는 전형적으로 대상체에서 상아질 과민증을 야기한다. 노출된 상아질은 노출된 상아질 세관을 가질 수 있다.
- [0089] 전형적으로 치아 표면은 예를 들어 탈회의 증가된 가능성으로 인하여 표면층으로부터 이익을 얻는 것으로 확인된 것일 수 있다.
- [0090] 치아 표면 상에 보호층을 형성하는 본 발명의 방법은 노출된 상아질, 특히 노출된 상아질 세관을 갖는 노출된 상아질을 교합(occluding)하는 데 있어서의 특정 응용을 발견한다.
- [0091] 치아 표면은 또한 와동(cavity)일 수 있고, 여기서 본원에 기재된 본 발명의 방법은 와동에 적용되어 이에 의해 겔 또는 보호층의 형성을 가능하게 한다. 치아 수복물 예컨대 복합재 또는 유리 이오노머 시멘트는 이후 겔 또는 보호층에 추가될 수 있다.
- [0092] 추가의 양태에서, 본 발명은 치아 와동을 수복하는 방법을 제공하며, 상기 방법은,
- [0093] (i) 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 와동에 겔 또는 보호층을 형성하는 단계; 및
- [0094] (ii) 치아 수복물을 적용하는 단계를 포함하고,
- [0095] 이에 의해 치아 와동을 수복한다.
- [0096] 본 발명은 pH 6 이하의 pH의 적어도 40 % w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물 및 치아 표면 또는 표면하를 광화시키는 데 사용하기 위한 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 제공하고, 여기서 추가의 조성물은 제1 조성물 이후 치아 표면 또는 표면하에 적용되고 이에 의해 겔을 형성한다.
- [0097] 본 발명은 치아 표면 상에 층을 형성하거나,
- [0098] 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하거나,
- [0099] 상아질 과민증을 치료 또는 예방하거나,
- [0100] 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키거나, 또는
- [0101] 치아 표면 또는 표면하를 재광화시키는 데 사용하기 위해 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물을 제공한다.
- [0102] 바람직하게는, 액체 조성물의 pH는 pH 6 이상 그러나 pH 8 이하, 예를 들어, 7 이상 그러나 pH 8 이하이다.
- [0103] 추가의 양태에서, 각각의 치아 우식증, 충치, 치아 침식증, 불소증 및 백색 반점 병변 중 하나 이상을 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이는,
- [0104] (i) 치아 표면 또는 표면하를 pH 6 이하의 pH의 적어도 40 중량%의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물과 접촉시키는 단계;
- [0105] (ii) (i)에 후속하여, 치아 병변에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 제1 조성물이 겔을 형성하는 것을 야기하는 단계를 포함한다.
- [0106] 상기 조성물의 국소 투여가 바람직하다. 상기 방법은 바람직하게는 상기 기재된 배합물로의 복합체의 투여를 포함한다.
- [0107] 추가의 양태에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키기 위한 액체 조성물을 포함하는 제품의 제조에 있어서의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘

(ACFP)의 용도를 제공하며, 액체 조성물은 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 상기 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하고,

- [0108] 여기서 액체 조성물은 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되고, 이후 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH는 약 9 이상으로 증가되고, 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성한다.
- [0109] 추가의 양태에서, 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하기 위한 액체 조성물을 포함하는 제품의 제조에 있어서의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)의 용도를 제공하며, 액체 조성물은 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 상기 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하고,
- [0110] 여기서 액체 조성물은 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되고, 이후 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되는 액체 조성물의 pH는 약 9 이상으로 증가되고, 이에 의해 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성한다.
- [0111] 추가의 양태에서, 치아 표면 상에 층을 형성하거나,
- [0112] 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하거나,
- [0113] 상아질 과민증을 치료 또는 예방하거나,
- [0114] 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키거나, 또는
- [0115] 치아 표면 또는 표면하를 재광화시키기 위한 액체 조성물을 포함하거나 또는 이로 이루어지는 제품의 제조에 있어서의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)의 용도를 제공하며,
- [0116] 액체 조성물은 pH 5 이상 그러나 pH 9 이하의 pH의 적어도 40% w/w의 상기 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함한다. 일 구현예에서, 상기 제품은 화장품이다.
- [0117] 추가의 양태에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물을 제공받은 대상체에서의 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키기 위한 조성물의 제조에 있어서의 염기의 용도를 제공한다.
- [0118] 추가의 양태에서, 치아 표면 또는 표면하 병변에 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물을 제공받은 대상체에서의 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하기 위한 조성물의 제조에 있어서의 염기의 용도를 제공한다.
- [0119] 추가의 양태에서, 액체 조성물 및 추가의 조성물을 포함하는 제품의 제조에 있어서의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 및 염기의 용도를 제공하며, 액체 조성물은 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 상기 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하고, 추가의 조성물은 상기 염기를 포함하고, 액체 조성물 및 추가의 조성물은 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시키기 위해 사용되며, 여기서 추가의 조성물은 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 액체 조성물 이후에 적용되어, 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하고, 이에 의해 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성을 감소시킨다. 일 구현예에서, 상기 제품은 화장품이다.
- [0120] 추가의 양태에서, 액체 조성물 및 추가의 조성물을 포함하는 제품의 제조에 있어서의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 및 염기의 용도를 제공하며, 상기 액체 조성물은 pH 6 이하의 pH의 적어도 40% w/v의 상기 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하고, 추가의 조성물은 상기 염기를 포함하고, 액체 조성물 및 추가의 조성물은 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성하기 위해 사용되며, 여기서 추가의 조성물은 액체 조성물 이후에 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되어, 치아 표면 또는 표면하 병변에 적용되는

액체 조성물의 pH를 약 9 이상으로 증가시키고, 이에 의해 치아 표면 또는 표면하 병변 내에 및/또는 그 위에 겔을 형성한다.

- [0121] 바람직한 구현예에서, 조성물에서의 포스포펩타이드 안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 복합체는 단단하게 결합된 그리고 느슨하게 결합된 칼슘을 가지며, 복합체에서의 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중의 단단하게 결합된 칼슘보다 더 적다. 선택적으로, ACP 또는 ACFP는 대부분 염기성 형태로 존재한다.
- [0122] 다른 바람직한 구현예에서, 조성물에서의 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체에서의 칼슘 이온 함량은 PP의 몰당 칼슘 약 30 내지 100 몰의 범위이다. 보다 바람직하게는, 칼슘 이온 함량은 PP의 몰당 칼슘 약 30 내지 약 50 몰의 범위이다.
- [0123] 임의의 구현예에서, 조성물에서의 ACP 및/또는 ACFP는 카세인 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP 복합체의 형태로 존재할 수 있다.
- [0124] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 40% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 액체 조성물은 45% w/v 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 50% w/v 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 55% w/v 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 60% w/v 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 65% w/v 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 70% w/v 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 또는 75% w/v 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다. 일 구현예에서 액체 조성물은 63% w/v 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다. 바람직하게는, 액체 조성물은 추가로 본원에 기재된 플루오라이드 이온을 포함한다.
- [0125] 본 발명의 이러한 양태에서, 액체 조성물은 40% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 45% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 50% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 55% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 60% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 65% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 70% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP, 또는 75% w/v 초과와 80% w/v 미만의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 액체 조성물은 추가로 본원에 기재된 플루오라이드 이온을 포함한다.
- [0126] 임의의 양태에서, 액체 조성물은 탈기된다. 탈기는 액체 조성물 위에 부압을 형성하는 임의의 방법에 의할 수 있다. 예시적인 방법은 진공 펌프 또는 시스템, 예를 들어 벤투리 진공 수계 시스템을 수반한다.
- [0127] 본원에 기재된 임의의 조성물은 본원에 기재된 방법 중 임의의 하나에서 사용될 수 있다. 조성물은 본원에 기재된 생리학적으로 허용가능한 조성물이다.
- [0128] 본원에 기재된 본 발명의 임의의 방법 또는 용도에 있어서, 상기 방법 또는 용도는 저광화된 표면 또는 표면하의 시각적 외관을 마스킹하거나 또는 은폐하기 위한 미용 목적을 위한 것이다.
- [0129] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 방법 또는 공정을 제공하며, 상기 방법 또는 공정은,
- [0130] 용매 및 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 혼합하는 단계, 및
- [0131] pH를 7 미만으로 유지하는 단계를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 바람직하게는, pH는 6 이하로 유지되고, 바람직하게는, pH는 5.5 이하로 유지된다.
- [0132] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 방법 또는 공정을 제공하며, 상기 방법 또는 공정은,
- [0133] 용매 및 PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 혼합하는 단계, 및
- [0134] pH를 7 미만으로 저하시키는 단계를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 바람직하게는, pH는 6, 바람직하게는 5.5 이하로 저하된다. 전형적으로, pH는 7 미만으로 유지되고, 보다 바람직하게는 pH는 6, 보다 더 바람직하게는 5.5 이하로 유지된다.
- [0135] 임의의 양태에서, 용매 및 PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 혼합하는

단계는 용매를 분말에 첨가되는 것을 포함한다. 대안적으로, 상기 단계는 분말을 용매에 첨가하는 것을 포함한다.

- [0136] 본원에 기재된 액체 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법 또는 공정에서, 상기 방법 또는 공정은 추가로 액체 조성물을 탈기시키는 단계를 포함한다. 탈기는 본원에 기재된 방법을 포함하는, 액체 조성물을 위에 부압을 형성하는 임의의 방법에 의할 수 있다.
- [0137] 본원에 기재된 액체 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법 또는 공정에서, 상기 방법 또는 공정은 액체 조성물을 플루오라이드 이온을 포함하는 용액과 혼합하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0138] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 방법 또는 공정을 제공하며, 상기 방법 또는 공정은 본원의 실시예 1에 기재된 단계를 포함하거나 이로 이루어진다.
- [0139] 임의의 양태에서, 본 발명은 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 제조하기 위해 하기의 단계들:
- [0140] 약 7.0, 바람직하게는 약 9 이상으로 pH를 유지하면서 포스포펩타이드, 칼슘 이온, 포스페이트 이온, 히드록시드 이온 및 선택적으로 플루오라이드 이온을 포함하는 하나 이상의 용액을 혼합하여 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 용액을 형성하는 단계, 및
- [0141] PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 용액을 건조시키는 단계를 추가로 포함하며,
- [0142] 이에 의해 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 형성하는 방법 또는 공정을 제공한다. 바람직하게는 건조는 분무 건조 또는 동결 건조이다.
- [0143] 일 구현예에서, 상기 방법 또는 공정은,
- [0144] 건조 전에 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 용액을 여과시켜 잔류물을 형성하는 단계로서, 여기서 잔류물은 이후 건조되어 PP 안정화된-ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 형성하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0145] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 40% w/w PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 방법 또는 공정을 제공하며, 상기 방법 또는 공정은,
- [0146] 용매 및 PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 분말을 혼합하는 단계, 및
- [0147] pH를 8 미만으로 저하시키는 단계를 포함하거나 또는 이로 이루어진다. 바람직하게는 용매는 플루오라이드를 포함한다.
- [0148] 다른 양태에서, 상기 방법은 pH가 저하된 후에 액체 조성물을 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 바람직하게는, 교반은 적어도 5, 10, 15, 20, 25 또는 30 분 동안 실시된다.
- [0149] 이러한 양태에서, 액체 조성물은 탈기되어, 바람직하게는 용액을 진공 하에 바람직하게는 24시간 동안 배치시킴으로써 포집된 기포를 제거한다.
- [0150] 다른 양태에서, 본 발명은 적어도 40% w/w, 바람직하게는 60%w/w, PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 방법 또는 공정을 제공하며, 상기 방법 또는 공정은 본원의 실시예 11에 기재된 단계들을 포함하거나 또는 이로 이루어진다.
- [0151] 40% w/v 초과 또는 40%w/w 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법 또는 공정에서, 용매는 물이다.
- [0152] 40% w/v 초과 또는 40%w/w 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법 또는 공정에서, pH는 1-10M HCl, 또는 11M HCl를 사용하여 저하되거나 또는 유지된다.
- [0153] 임의의 양태에서, 적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법 또는 공정은 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 또는 75% w/v (또는 본원에 기재된 임의의 다른 % w/v) 이상의 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 것일 수 있다.
- [0154] 적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법 또는 공정에서, PP 안정화된 ACP 또는 ACFP는 본원에 기재된 CPP-ACP 또는 CPP-ACFP이다.

- [0155] 적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제조하기 위한 임의의 방법 또는 공정에서, 액체 조성물은 치아 치료, 바람직하게는 본원에 기재된 것 (예를 들어 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성 감소)의 임의의 방법에서 사용하기 위한 것이다.
- [0156] 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 방법 또는 공정에 의해 제조된 적어도 40% w/v PP 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물을 제공한다.
- [0157] 본 발명은 또한 치아 우식증, 불소증, 치아 침식증 및 백색 반점 병변 중 하나 이상을 치료 또는 예방하기 위한 키트에 관한 것이며, 이는 (a) pH 6 이하의 pH의 적어도 40 중량%의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 액체 조성물 및 (b) 바람직하게는 본원에 기재된 알칼리성 pH의 추가의 조성물을 포함하고, 여기서 추가의 조성물은 액체 조성물 이후에 치아 표면 또는 표면하에 적용되고, 추가의 (또는 제2) 조성물은 액체 (또는 제1) 조성물이 겔화되는 것을 야기한다. 바람직하게는, 상기 키트는 이러한 치료를 필요로 하는 환자에서의 치아 표면의 광화를 위한 이의 사용을 위한, 바람직하게는 본원에 기재된 임의의 방법에서 사용하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 상기 설명서는 각각의 치아 우식증, 충치, 치아 침식증, 불소증 및 백색 반점 병변 중 하나 이상을 치료 또는 예방하기 위한 키트의 용도를 기재할 수 있다. 일 구현예에서, 액체 (또는 제1) 조성물 및 추가의 (또는 제2) 조성물은 환자의 치료에 적합한 양으로 존재한다. 바람직하게는, (하기 기재된) 포스포펩타이드는 카세인 포스포펩타이드이다. 바람직하게는, PP-안정화된 ACP 또는 ACFP는 카세인 포스포펩타이드 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다.
- [0158] 일 구현예에서 본 발명은 저광화된 표면 또는 표면하의 시각적 외관을 마스킹하거나 또는 은폐하는 미용 방법에서 사용하기 위해 또는 사용될 때에 본원에 기재된 임의의 키트를 제공한다. 전형적으로, 상기 키트는 본원에 기재된 미용 방법에서 사용하기 위한 서면 설명서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0159] 본 발명의 키트는 유리 플루오라이드 이온의 공급원을 추가로 포함할 수 있다. 유리 플루오라이드 이온의 공급원의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 불화나트륨, 불화제1주석, 불화은, 불화아민 또는 임의의 금속 이온 플루오라이드 염. 플루오라이드 이온의 이러한 공급원은 용액 (전형적으로 수용액), 또는 현탁액으로 제공될 수 있다.
- [0160] 일 양태에서, 본 발명은 또한 하기를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 키트를 제공한다:
- [0161] (a) 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP의 분말을 포함하는 제1 조성물;
- [0162] (b) pH 6 이하의 pH의 플루오라이드의 용액을 포함하는 제2 조성물; 및
- [0163] (c) 알칼리성 pH의 제3 조성물.
- [0164] 바람직하게는, 제3 조성물의 알칼리성 pH는 약 9, 10, 11, 12, 13 또는 14의 pH일 수 있다. 바람직하게는, 제3 조성물은 약 9 이상의 알칼리성 pH를 가질 수 있다. 바람직하게는, 제1 조성물은 제2 조성물과 혼합되는 경우에 적어도 40% w/v의 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물이 형성되는, 일정 양의 포스포펩타이드 안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함한다.
- [0165] 일 구현예에서, 상기 키트는 하기를 포함하거나 또는 이로 이루어진다:
- [0166] (a) 5 g의 CPP-ACP 및/또는 CPP-ACFP,
- [0167] (b) 1.146 M HCl 중의 5 ml의 0.73 M NaF, 및
- [0168] (c) 1.5 M NaOH.
- [0169] 바람직하게는, 상기 키트는 2개의 마이크로브러쉬(microbrush)를 추가로 포함한다.
- [0170] 바람직하게는, 상기 키트는 본원에 기재된 임의의 방법에서 키트를 사용하기 위한 서면 설명서를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0171] **도 1.** 45% w/v CPP-ACP pH 5.5 용액 이후 1M NaOH 용액을 사용하는 백색 반점 병변의 마스킹. 좌측 상의 치료된 병변, 우측 상의 대조군.
- 도 2.** 63% w/v CPP-ACP 및 NaF pH 5.5 용액 (탈기되지 않음)로서의 8,200 ppm F 이후 1M NaOH 용액을 사용하는

백색 반점 병변의 마스킹. 좌측 상의 치료된 병변, 우측 상의 대조군.

도 3. 실시예 3에 기재된 치아 키트를 사용하여 부분 (a)를 완전히 혼합하면서 부분 (b)에 첨가하였다. 이러한 혼합물을 이후 좌측 상의 백색 반점 병변에 하나의 마이크로브러쉬를 사용하여 이후 적용하였다 (적용 이전에 병변을 나타내는 (A)에서의 이미지를 참조한다). 37℃에서의 수 초/분 이후 용액 (c)을 제2 마이크로브러쉬를 사용하여 좌측 상의 백색 반점 병변에 적용하였다. 15분 내에, 백색 반점에서의 반응을 실시하여 겔을 형성하고 백색 반점을 은폐하였다 ((B)에서의 이미지를 참조한다).

도 4. 75% w/v CPP-ACP 및 NaF pH 5.5 용액으로서의 9,880 ppm F 이후 2M NaOH 용액을 사용하는 백색 반점 병변의 마스킹. 좌측 상의 치료된 병변, 우측 상의 대조군.

도 5. 63% w/v CPP-ACP 및 8,000 ppm F pH 5.5 (탈기됨) 및 1.5M NaOH의 용액의 액체 조성물로부터 형성된 혼합된 조성물을 사용하는 백색 반점 병변의 마스킹. 좌측 상의 치료된 병변, 우측 상의 대조군.

도 6. 63% w/v CPP-ACP 및 8,000 ppm F pH 5.5 및 1.5M NaOH의 용액의 액체 조성물로부터 형성된 혼합된 조성물을 사용하는 탈회된 상아질의 치료. 좌측 상의 치료된 병변, 우측 상의 대조군.

도 7. (a 및 b) 63% w/v CPP-ACP 및 8,000 ppm F pH 5.5 및 1.5M NaOH의 용액의 액체 조성물로부터 형성된 혼합된 조성물을 사용하여 탈회된 상아질 상에의 보호층의 형성을 나타내는 대표적인 횡단 미세방사선 이미지 (TMR) 이미지. 이는 혼합된 조성물을 적용하고 약 20분 후에 촬영된 TMR 이미지이다.

도 8. 63% w/v CPP-ACP 및 8,000 ppm F pH 5.5 및 1.5M NaOH의 용액의 액체 조성물로부터 형성된 혼합된 조성물을 사용하는 (A)에서의 탈회된 상아질 상에의 보호층의 형성 및 (B)에서의 노출된 상아질 세관을 갖는 대조군 상아질을 나타내는 대표적인 주사 전자 현미경 (SEM) 이미지.

도 9. (A)에서의 도 8로부터의 보호층의 탈수시 의도된 균열을 나타내는 대표적인 주사 전자 현미경 (SEM) 이미지 및 (B)에서의 보호층의 SEM-EDS에 의한 원소 분석.

도 10. 48시간 동안 37℃에 인큐베이션된 예비혼합된 CPP-ACFP 및 2 M NaOH로 치료된 치근 상아질 상에의 보호층의 형성을 나타내는 미세방사선 이미지.

도 11. 48시간 동안 37℃에 인큐베이션된 예비혼합된 CPP-ACFP 및 2 M NaOH로 치료된 에칭된 법랑질 표면 상에의 보호층의 형성을 나타내는 미세방사선 이미지.

도 12. 실시예 11에 기재된 pH 7.8에서의 7,800 ppm F를 갖는 60% w/w CPP-ACP (pH 7.8에서의 10,000 mg/L F를 함유하는 75% w/v CPP-ACP) 조성물을 사용하는 백색 반점 병변의 마스킹. (a) 치료 전, (b) 40초의 경화 이후, (c) 경화 후 15 분, 및 (d) 경화 후 23시간.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0172] 본 발명의 추가의 양태 및 선행 문단들에 기재된 양태의 추가의 구현예는 실시예를 고려하고 그리고 첨부된 도면을 참조하여 하기 상세한 설명으로부터 자명할 것이다. 본 명세서에 개시되고 정의된 본 발명은 텍스트 또는 도면들로부터 명백하거나 언급된 개별적 특징 중 2개 이상의 모든 대안적인 조합까지 확대되는 것으로 이해될 것이다. 이러한 상이한 조합들 모두는 본 발명의 다양한 대안적인 양태를 구성한다.

[0173] 이하 본 발명의 특정 구현예가 상술될 것이다. 본 발명은 구현예와 함께 기술되지만, 본 발명은 본 발명이 이러한 구현예로 제한되는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해될 것이다. 반면, 본 발명은 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안에, 변형예 및 균등물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0174] 본 기술분야의 당업자는, 본원에 기재된 것과 유사하거나 또는 균등한 다수의 방법 및 재료를 인식할 것이며, 이는 본 발명의 실시에서 사용될 수 있다. 본 발명은 기재된 방법 및 재료에 제한되지 않는다.

[0175] 본원에서 언급된 특허 및 공보 모두는 그 전체가 참조로 편입된다.

[0176] 본 명세서를 해석하기 위하여, 단수형으로 사용되는 용어는 복수형을 또한 포함할 것이며, 그 반대도 그러하다.

[0177] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 문맥이 달리 요구하는 경우를 제외하고는, "포함하다"라는 용어 및 이 용어의 변형어, 예컨대 "포함하는", "포함하다" 및 "포함된"은 추가의 첨가제, 구성요소, 정수 또는 단계를 배제하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 그 문맥이 달리 요구하는 경우를 제외하고는, "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(include)"는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

- [0178] 본 발명의 일 양태는 여러 놀라운 발견에 기초하며, 첫 번째는 고농도의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 조성물이 액체 상태로 유지될 수 있다는 것이다 (즉, 겔을 형성하지 않는다). 본 발명 이전에 이는 고농도의 포스포펩타이드-안정화된 ACP 및/또는 ACFP는 겔 또는 페이스트를 형성하는 조성물을 야기할 것이고, 현재 기재된 모든 액체 조성물은 상대적으로 저농도의 포스포펩타이드-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 가지는 것으로 판단되었다. 두 번째의 놀라운 발견은 산성 액체 조성물의 pH를 증가시키는 것은 조성물의 형태를 겔로 변화시키고, 이는 치아 표면, 표면하 또는 병변 내에 및/또는 그 위에서 일어날 수 있다는 것이다. 임의의 이론 또는 작용 방식에 구속됨 없이, pH의 증가는 PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 복합체를 불안정화시켜 비결정성 초기 히드록시아파타이트 또는 플루오로히드록시아파타이트 겔을 형성하는 것으로 여겨진다. 세 번째 놀라운 발견은 겔의 이러한 형성은 예를 들어, 알칼리성 pH를 갖는 추가의 조성물을 적용함으로써 조성물의 pH가 증가된 후에 급속하게 일어난다는 것이다. 네 번째 놀라운 발견은 형성된 겔이 굴절률을 변화시키고, 저광화된 표면, 표면하 또는 병변을 반투명하게 복구시킴으로써 저광화된 표면, 표면하 또는 병변의 가시성을 감소시킨다는 것이다. 본 발명의 장점은 이는 가시성인 저광화된 병변을 마스크하거나 또는 은폐시켜 외관을 실질적으로 개선하고 가시성을 감소시켜, 즉, 1회 환자 방문 과정에서의 치아 수술에서 수분 내에 표면을 반투명하게 복구시킨다는 것이다. 추가로, 이는 (플루로라이드와 함께 또는 플루로라이드 없이) 칼슘 및 포스페이트를 사용하여 이와 같이 실시된다. 이는 예를 들어, 백색 반점 병변의 현재 수술중 치아 치료시 상당한 개선을 나타낸다. 미용적 잇점을 제공하는 것과 동시에, 겔은 이후 표면, 표면하 또는 병변을 재광화시키기 위한 고농도의 칼슘, 포스페이트 및 선택적으로 플루오라이드의 저장소를 제공한다.
- [0179] 고농도의 포스포펩타이드-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 액체 조성물은 전형적으로 6 이하의 pH로 존재하며 치아 표면에 적용되기 전에 알칼리성 pH의 추가의 액체 조성물과 조합되거나 또는 혼합될 수 있다. 추가의 놀라운 발견은 pH가 약 9 이상인 고농도의 포스포펩타이드-안정화된 ACP 및/또는 ACFP를 포함하는 형성된 조합 또는 혼합된 조성물은 치아 표면에 적용되는 것이 허용되는 상태로 유지된다는 것이다. 환언하면, 조합 또는 혼합된 조성물은 치아 표면에 적용되는 것이 허용되는 예를 들어 1 내지 2 분과 같은 시간 동안 액체 형태로 존재한다.
- [0180] 또 다른 놀라운 발견은 고농도의 포스포펩타이드 (PP)-안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP)을 포함하는 조성물은 액체 상태를 유지할 수 있고 (즉, 겔을 형성하지 않고), 거의 중성 pH에서 이와 같다는 것이다. 이러한 조성물은 개인이 치료되는 신체 위치에서 치아 전문 수술시 제조될 필요가 없다. 이러한 액체 조성물은 이후 백색 반점 병변의 가시성을 감소시키고, 상아질 과민증을 감소시키고, 본원에 기재된 다른 용도 위해 사용될 수 있다.
- [0181] 치아 표면하는 전형적으로 치아 표면과 접촉되는 제1 조성물 및 제2 조성물, 또는 혼합된 조성물이 임의의 표면층, 즉, 펠리클(pellicle) 및/또는 플라크(plaque)를 통해, 다공성 치아 표면을 통해 광화가 요구되는 영역으로 이동되게 하는 저광화된 병변이다. 바람직하게는, PP-안정화된 ACP 또는 ACFP는 카세인 포스포펩타이드 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다. 치아 표면은 바람직하게는 치아 법랑질이다. 치아 표면은 법랑질에서의 병변, 예컨대 우식증, 치아 침식증 또는 불소증에 의해 야기된 병변일 수 있다.
- [0182] 저광화된 표면, 표면하 또는 병변의 가시성의 감소는 인간 육안으로 시각적 조사에 의해 간단하게 결정될 수 있다. 가시성의 감소는 저광화된 표면, 표면하 또는 병변이 덜 인지될 수 있게 하는 임의의 감소 수준일 수 있다. 가시성의 감소는 인간 육안으로 결정되는 둘러싼 정상 광화된 치아 표면과의 차이가 거의 없거나 또는 차이가 없게 하는, 반투명성 외관이 적용된 저광화된 표면, 표면하 또는 병변이 야기될 수 있다.
- [0183] 표면, 표면하 또는 병변의 가시성은 또한 하기와 같이 결정될 수 있다. 크로마 미터(Chroma Meter) (미놀타 크로마미터(Minolta ChromaMeter) CR241, 미놀타, 일본 소재)를 사용하여 표면 반사율을 기록할 수 있다. 표면 반사율 측정을 1978년에 국제 조명 위원회(Commission de L'Eclairage)에 의한 $L^*a^*b^*$ 색 공간에서 확립하였으며, 측정치를 3개의 색 차원(colour dimension)에서의 인간 색 지각에 관련시킨다 (국제 조명 위원회, (1978). 균일한 색 공간, 색 차이 방정식 및 심리 측정 색상 용어에 대한 권장 사항. Paris: Bureau Centrale de la DIE Suppl. 2:15.). L^* 값은 백색으로부터 흑색까지의 색 그라디언트(gradient)를 나타내며, a^* 값은 녹색으로부터 적색까지의 색 그라디언트를 나타내며, b^* 값은 청색으로부터 황색까지의 색 그라디언트를 나타낸다 (국제 조명 위원회, 1978). 단지 L^* 값 측정치를 더 높은 판독치를 갖는 더 흰색인 색 및 더 낮은 판독치를 갖는 더 어두운 색에서 사용할 수 있다. 크로마 미터에서의 시편의 재현가능한 위치를 보장하기 위하여, 각각의 샘플을 위한 왁스 몰드를 제조하여 보관할 수 있다. 모든 샘플을 각각의 측정 전 60초 동안 치과용 트리플렉스 시린지(triplex syringe)를 이용하여 공기 건조시킬 수 있다. 개별 시편을 처리 전 및 후 모두에서 10회 재위치화시킬 수 있는

며, 색 반사율 L* 값을 기록하였다.

- [0184] 상아질 과민증은 상아질을 덮고 있는 보호 법랑질 또는 백악질이 손실되는 경우에 발생된다. 백악질은 전형적으로 법랑질보다 파열되기 쉬우며, 이는 백악질이 더 얇고 산에 의해 더 쉽게 침식되기 때문이다. 그러나, 백악질의 파열은 치은 퇴축과 구강 환경에의 치근 표면의 노출이 있을 때까지 발생할 수 없다. 백악질 파열과 상아질 과민증을 앓고 있는 개인들은 치아의 노출된 부분이 찬 공기, 고온 및 냉각된 액체, 달거나 산성인 음식과 접촉하거나 또는 금속 물체가 닿을 때에 종종 통증을 경험한다. 치아 과민증을 앓고 있는 환자는 더 많은 수의 개방된 상아질 세관 및/또는 정상보다 더 큰 직경을 갖는 세관을 갖는다.
- [0185] 본 발명의 양태의 장점은 보호층의 형성이다. 이러한 층은 전형적으로 히드록시아파타이트 또는 플루오로아파타이트와 동일한, 또는 유사한 조성을 갖는다. 이는 법랑질 또는 상아질 상에 형성될 수 있고, 상아질 세관을 밀봉하거나 또는 교합시키고 이에 의해 상아질 민감증을 감소시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0186] 이러한 층은 일반 아파타이트에 동등한 칼슘 : 포스페이트 비를 갖고, 바람직하게는 여기서 비는 약 1.5-2:1이다. 상기 층은 이상적으로 약 20 중량%인 칼슘의 양을 함유한다.
- [0187] 바람직하게는, 상기 층은 탄소, 산소, 포스페이트 및 칼슘, 및 선택적으로 플루오라이드를 함유한다.
- [0188] 노출된 상아질의 밀봉을 생성하는 본 발명의 방법은 치아 민감증을 감소시키고, 우식증, 예를 들어 치근 표면 우식증의 위험을 감소시킨다. 추가로, 치과용 수복물이 수축하여 치아 표면과 마이크로갭을 형성할 수 있기 때문에, 본 발명은 유리 이오노머 시멘트를 포함하는 조성물과 같은 수복물 재료를 적용하기 전에 특정 응용을 찾을 것이다. 겔 또는 보호층은 이후 와동 실러(cavity sealer)로서 작용하고 마이크로갭의 형성을 감소시킬 것이다.
- [0189] 단어 '치료하다' 또는 '치료'는 치유적 치료를 지칭하고, 여기서 상기 목적은 원하지 않는 생리학적 변화 또는 장애를 지연시키는 것이다 (경감시키는 것이다). 본 발명의 목적을 위해, 유리한 또는 바람직한 임상적 결과는 비제한적으로 증상의 완화, 병태의 정도의 감소, 병태의 안정화된 (즉, 악화되지 않은) 상태, 병태 진행의 늦춤 또는 지연, 질병/병태 상태의 완화 또는 경감, 및 관해 (부분적 또는 전체적), 검출가능하거나 또는 비검출가능한지 여부를 포함한다. 치료는 반드시 병태의 검출가능한 증상을 완전하게 사라지게 하지 않을 수 있지만, 병태의 합병증 및 부작용을 감소시키거나 또는 최소화할 수 있다. 치료의 성공 여부는 개인의 신체 검사 또는 본원에 기재된 임의의 열적, 촉각적 또는 화학적 치료에 대한 반응에 의해 모니터링될 수 있다. 본 발명의 방법이 상아질 민감증 또는 과민증에 대해 대상체를 치료하기 위해 사용되는 경우, 바람직하게는 대상체는 시간에 따라 통증의 중증도 감소 또는 통증의 발생률 감소를 겪는다. 상이한 정도의 상아질 민감증을 갖는 대상체를 식별하고 치료 또는 예방의 성공을 측정하기 위한 방법이 본원에 기재되어 있고, 또한 문헌 [Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Mar 1;13(3):E201-6]에 개략된 것을 포함한다. 대상체의 치료는 치료 전과 후에 본원에 기재된 임의의 자극에 노출되는 경우에 겪는 통증의 수준을 비교함으로써 결정될 수 있고, 이에 의해 치료 이후의 통증의 감소는 민감증의 감소를 나타낸다.
- [0190] 단어 '예방하다' 및 '예방'은 일반적으로 병태 또는 증상, 예를 들어 민감증을 가지는 것으로 진행되는 것으로부터 병태 또는 증상, 예를 들어 민감증을 갖지 않는 개인을 예방하거나 또는 방지하기 위한 방지적 (prophylactic) 또는 예방적 조치를 지칭한다. 예방을 필요로 할 수 있는 개인은 치아 시술, 특히 상아질을 노출하는 치아 시술을 받는 개인이다.
- [0191] 본 발명의 임의의 양태에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 액체 조성물이 치아 표면, 표면하 또는 병변을 침투하는 것이 가능한 기간 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉된다. 전형적으로, 액체 조성물은 액체 조성물이 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변의 공극에 침투하는 것이 가능한 기간 동안 적용된다. 이는 이후 공극 내에 액체 조성물을 제공하고 이로써 공극 내의 액체 조성물의 pH가 증가되어 이로써 겔을 형성하는 경우에 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변의 가시성은 감소될 수 있다. 상기 겔은 이에 따라 표면하 또는 병변 내에 그리고 표면하 또는 병변 내에 그리고 그 위에 형성될 수 있다. 일 구현예에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 저광화된 치아 표면 또는 표면하에 적용되는 액체 조성물의 pH가 약 9 이상으로 증가하기 전 최대 20분 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉된다. 일 구현예에서, 저광화된 치아 표면 또는 표면하, 또는 병변은 적어도 약 수초 내지 약 5 분, 바람직하게는 적어도 약 5 분 내지 약 20 분 동안 (i)에서 액체 조성물과 접촉된다.
- [0192] 전형적으로 겔은 추가의 조성물이 약 5 내지 20 분까지 적용된 경우에 임의의 시점에 형성된다. 따라서, 일 구현예에서 추가의 조성물은 적용되어 제1 조성물의 pH를 증가시키고, 임의의 추가의 조성물이 치아 표면, 표면하

또는 병변에 적용되거나 또는 이에 대해 시술이 실시되기 전에 약 5 내지 약 20 분의 기간이 경과하는 것이 허용된다.

[0193] 본원에 사용되는 바와 같이 % w/v는 g/100ml과 동등한 것으로 여겨질 수 있다.

[0194] 임의의 양태에서, 치아 표면은 이러한 치료를 필요로 한다. 따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 방법의 단계들 이외에 불소증, 치아 우식증, 상아질 과민증 또는 치석, 백색 반점 병변; 불소증 병변; 우식증 병변; 또는 치아 침식증에 의해 야기되는 병변을 앓고 있는 대상체를 식별하는 단계를 포함한다.

[0195] 알칼리성 pH의 추가의 조성물은 염기 또는 염기를 생성할 수 있는 화합물을 포함하는 7 초과 pH를 갖는 조성물이다. 염기는 수소 양이온 (양성자)을 받을 수 있거나 또는 더 일반적으로 한 쌍의 원자가 전자를 제공할 수 있는 화합물로서 정의된다. 상기 조성물은 반드시 일반적으로 염기로 간주되지 않을 수 있는 화합물, 예를 들어 다수의 산성 및 염기성 잔기를 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있지만 그럼에도 불구하고 조성물의 pH를 7 초과, 바람직하게는 pH 약 9 이상으로 증가시키는 능력을 갖는다. 본 발명에 사용하기에 적합한 염기의 비제한적인 예는 수산화물, 붕산염, 인산수소를 포함하는 인산염, 아민 및 알칼리 금속염 형태를 포함하는 이의 임의의 염 형태를 포함한다. 보다 구체적으로, 적합한 약학적으로 허용가능한 염기의 비제한적인 예는 수산화암모늄, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 수산화제일철, 수산화아연, 차아염소산나트륨, 수산화구리, 수산화알루미늄, 수산화제이철, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 라이신, 아르기닌, 히스티딘 또는 우레아를 포함한다. 일 구현예에서, 추가의 조성물은 바람직하게는 1 또는 2M 이상의 농도로 수산화나트륨을 포함한다.

[0196] 염기로서 기재된 임의의 약학적으로 허용가능한 화합물은 본 발명에 사용하기에 적합하다. 전형적으로, 염기는 경구 사용을 위해 적합하다. 바람직하게는, 상기 화합물은 염기로서 작용하고, 즉, 산의 존재 하에 유일하게 히드록시드 이온을 방출하거나 또는 전자를 제공한다. 염기는 유리-염기 형태일 수 있거나, 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태일 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 염기의 비제한적인 예는 수산화물, 붕산염, 인산수소 및 인산이수소를 포함하는 인산염, 시트르산염, 탄산염, 중탄산염, 차아염소산염, 아민 및 알칼리 금속 염 형태를 포함하는 이의 임의의 염 형태를 포함한다. 보다 구체적으로, 적합한 약학적으로 허용가능한 염기의 비제한적인 예는 수산화암모늄, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화칼슘, 수산화마그네슘, 수산화제일철, 수산화아연, 수산화구리, 수산화알루미늄, 수산화제이철, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 라이신, 아르기닌, 히스티딘을 포함한다. 본원에 기재된 염기로서 작용할 수 있는 하이포플루오라이드가 또한 pH를 증가시키거나 또는 유지하기 위한 제제로서 본 발명에서 유용하다. 적합한 하이포플루오라이드는 원위치에서 반응하여 플루오라이드 이온 및 히드록시드 (또는 또 다른 염기) 이온을 생성할 것이다. 본 기술분야의 당업자는 플루오라이드 이온이 아파타이트의 결정 구조 내의 히드록시드를 치환하여 플루오르아파타이트를 형성할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0197] 임의의 열 공급원은 치아 표면 또는 표면하를 가열하거나 또는 경화시키기 위해 본 발명의 방법 또는 용도에서 사용될 수 있다. 광 또는 방사선을 방출하고 치아 적용시 사용하는 데 적합한 열 공급원은 본 기술분야에 공지되어 있다. 특정 예는 치아 경화용 광, 예를 들어 10W 고전력 청색광 LED 예컨대 Guilin Woodpecker Medical Instrument Co. Ltd 사의 X-Cure를 포함한다. 본 발명의 임의의 방법 또는 용도에서, 그것이 치아 표면 또는 표면하에 접촉되는 경우에 액체 조성물을 가열하거나 또는 경화시키는 추가의 단계가 존재할 수 있다. 가열 또는 경화의 기간은 30초 이상, 40초 이상, 50초 이상, 60초 이상, 2분 이상 또는 5분 이상일 수 있다. 가열 또는 경화는 (환자가 편안하면서) 온도를 순간적으로 45 - 50°C까지 상승시킬 수 있다. 가열 또는 경화는 실시예를 포함하여 본원에 기재된 임의의 시간 동안 또는 임의의 온도에서 이루어질 수 있다.

[0198] 본원에 기재된 임의의 조성물은 본 기술분야에 공지되거나 또는 본원에 기재된 임의의 기술을 사용하여 치아 표면, 표면하 또는 병변에 적용될 수 있다. 예시적인 적용 기술은 마이크로브러쉬를 사용하는 것이다.

[0199] 추가로, 임의의 수지 배리어, 예컨대 고무 땀은 본원에 기재된 임의의 조성물의 적용으로 구강 내의 연조직을 보호하기 위해 사용될 수 있다.

[0200] 본원에 사용되는 "안정화된-ACP 또는 ACP" 및 "안정화된-ACP 또는 ACP 복합체"는 상호교환적으로 사용된다.

[0201] 본 명세서에 기재된 안정화된-ACP 또는 ACP 복합체는 문헌 [Cross *et al.*, 2007]의 도 2에 도시된 바와 같은 "폐쇄형" 복합체일 수 있다.

- [0202] 본원에 언급된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체는 W02006/056013 (PCT/AU2005/001781)에 기재된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체를 포함하고, 이의 내용은 참조로 편입되어 있다.
- [0203] 바람직한 구현예에서, 포스포펩타이드 안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 복합체는 단단하게 결합된 그리고 느슨하게 결합된 칼슘을 가지며, 여기서, 상기 복합체 중 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중의 단단하게 결합된 칼슘보다 더 적다. 선택적으로, ACP 또는 ACFP는 대부분 염기성 형태로 존재한다.
- [0204] 본원에 언급된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체는 7.0 미만의 pH에서 형성된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체를 포함한다. 바람직하게는, 상기 복합체는 최대 약 5.0에서 그러나 7.0 미만까지 범위의 pH에서 형성된다. 보다 바람직하게는, 상기 복합체는 약 5.0 내지 약 6.0의 범위의 pH에서 형성된다. 바람직한 구현예에서, 상기 복합체는 약 5.0 또는 약 5.5의 pH에서 형성된다. 바람직하게는, 상기 복합체 중의 ACP 또는 ACFP는 대부분 염기성 형태로 존재한다.
- [0205] 안정화된-ACP는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:
- [0206] (i) 적어도 하나의 포스포펩타이드를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및
- [0207] (ii) pH를 약 5.5 내지 9로 유지하면서 칼슘 이온, 포스페이트 이온 및 히드록시드 이온을 포함하는 용액을 혼합하는 단계.
- [0208] 일 구현예에서, pH는 7.0 이하로 유지된다.
- [0209] 안정화된 ACFP는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:
- [0210] (i) 적어도 하나의 포스포펩타이드를 포함하는 용액을 수득하는 단계; 및
- [0211] (ii) pH를 약 5.5 내지 9로 유지하면서 칼슘 이온, 포스페이트 이온 및 히드록시드 이온 및 플루오라이드 이온을 포함하는 용액을 혼합하는 단계.
- [0212] 일 구현예에서, pH는 7.0 이하로 유지된다.
- [0213] 히드록시드 이온은 용액으로 적정되어 본질적으로 일정한 pH에서 포스포펩타이드 용액을 유지할 수 있다. 칼슘 및 포스페이트 이온은 포스포펩타이드 용액에서의 인산칼슘 침전물의 형성을 회피하는 속도로 일정하게 혼합하면서 포스포펩타이드 용액으로 적정될 수 있다.
- [0214] 포스포펩타이드 안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 복합체가 또한 포함될 수 있고, 여기서 상기 복합체 중의 ACP는 단단하게 결합된 그리고 느슨하게 결합된 칼슘을 가지며, 여기서, 상기 복합체 중 단단하게 결합된 칼슘은 7.0의 pH에서 형성된 ACP 또는 ACFP 복합체 중의 단단하게 결합된 칼슘보다 더 적고, ACP 또는 ACFP는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 수득가능하거나 또는 수득되는 대부분 염기성 형태로 존재한다:
- [0215] a) 칼슘 이온을 포함하는 제1 용액, 포스페이트 이온을 포함하는 제2 용액, 및 선택적으로, 플루오라이드 이온을 포함하는 제3 용액을 최대 약 5.0에서 그러나 7.0 미만까지의 pH를 갖는 용매 및 포스포펩타이드를 포함하는 용액과 혼합하는 단계; 및
- [0216] b) 히드록시드 이온을 첨가하여 혼합하는 과정에서 최대 약 5.0에서 그러나 7.0 미만으로 용액의 pH를 유지하는 단계.
- [0217] "단단하게" 및 "느슨하게" 결합된 칼슘 및 포스페이트는 분석적 한외여과를 이용하여 결정될 수 있다. 간략하게는, pH를 약 7.0 이하로 유지하면서 혼합된 포스포펩타이드, 칼슘, 포스페이트 및 선택적으로 플루오라이드의 용액을 우선 0.1 마이크로미터 필터를 통하여 여과하여 복합체와 회합되지 않은 유리 칼슘 및 포스페이트를 제거할 수 있다. 이러한 유리 칼슘 및 포스페이트는 여과액에 존재하며 폐기된다. 어떠한 방식으로든 복합체와 회합되지 않은 임의의 유리 칼슘 또는 포스페이트는 생물학적으로 이용가능하지 않으며, 즉, 포스포펩타이드에 의해 치아로 전달되는 것이 아닐 것이다. 0.1 마이크론 여과로부터의 잔류물은 3000 mw 컷오프(cutoff) 필터를 통한 1,000 g에서의 15분간의 원심분리에 의해 추가로 분석될 수 있다. 생성된 여과액은 느슨하게 결합된 또는 복합체와 회합된 칼슘 및 포스페이트를 함유한다. 이러한 원심분리력에서, 복합체에 단단하게 결합되지 않은 칼슘 및 포스페이트는 방출되어 여과액 내로 이동한다. 복합체 중의 단단하게 결합된 Ca 및 Pi는 잔류물 중에 보유된다. 이후, 잔류물 중의 단단하게 결합된 Ca 및 Pi의 양은 0.1 마이크론 여과의 잔류물 중 Ca 및 Pi의 총 양으로

부터 여과액 중 Ca 및 Pi의 양을 차감함으로써 결정될 수 있다.

- [0218] 본원에 언급된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체는 W02006/135982 (PCT/AU2006/000885)에 기재된 안정화된-ACP 또는 ACFP 복합체를 포함하고, 이의 내용은 참조로 편입되어 있다.
- [0219] "과장입된(super loaded)" 포스포펩타이드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 복합체. 상기 복합체는 임의의 pH (예를 들어 3-10)에서 형성될 수 있다. 바람직하게는 포스포펩타이드는 서열 -A-B-C-를 포함하며, 여기서, A는 포스포아미노산, 바람직하게는 포스포세린이고, B는 포스포아미노산을 포함하는 임의의 아미노산이며, C는 글루탐산, 아스파르트산 또는 포스포아미노산이다. 포스포아미노산은 포스포세린일 수 있다. PP는 칼슘 및 포스페이트 이온이 과장입된다. 칼슘 이온은 PP의 몰당 Ca 30-1000 몰의 범위 또는 PP의 몰당 Ca 30-100 또는 30-50 몰의 범위로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, PP 몰당 Ca 몰은 적어도 25, 30, 35, 40, 45 또는 50이다.
- [0220] 본 발명은 PP의 몰당 약 30 몰의 칼슘보다 높은 칼슘 이온 함량을 갖는 포스포펩타이드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된 비결정성 인산칼슘 또는 비결정성 불화인산칼슘 복합체를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 칼슘 이온 함량은 PP 몰당 칼슘 약 30 내지 100 몰의 범위이다. 보다 바람직하게는, 칼슘 이온 함량은 PP 몰당 칼슘 약 30 내지 약 50 몰의 범위이다.
- [0221] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성된 포스포펩타이드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된-비결정성 인산칼슘 (ACP) 또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 복합체를 제공한다:
- [0222] (i) 칼슘, 무기 포스페이트 및 플루오라이드 (선택적)를 포함하는 용액들을 수득하는 단계; 및
- [0223] (ii) (i)을 PP-ACP를 포함하는 용액과 혼화하는 단계.
- [0224] 바람직한 구현예에서, PP는 카세인 포스포펩타이드 (CPP)이다.
- [0225] 추가의 양태에서, 본 발명은 또한 중량 기준으로 적어도 동일한 양의 인산칼슘과 함께 PP 안정화 ACP 및/또는 ACFP 복합체의 배합물의 용도를 포함한다. 바람직하게는 인산칼슘은 CaHPO_4 또는 락트산칼슘 또는 임의의 다른 용해성 인산칼슘 화합물이다. 바람직하게는, 인산칼슘 (예를 들어, CaHPO_4)은 PP 안정화 ACP 및/또는 ACFP 복합체와 건식 블렌딩된다. 바람직한 구현예에서, PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 복합체:인산칼슘의 비는 약 1:1-50, 더 바람직하게는 약 1:1-25, 더 바람직하게는 약 1:5-15이다. 일 구현예에서, PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 복합체:인산칼슘의 비는 약 1:10이다.
- [0226] 구강에서 사용될 때 PP의 몰당 칼슘 약 30몰 초과인 칼슘 이온 함량을 갖는 포스포펩타이드 또는 포스포단백질 (PP) 안정화된 비결정성 인산칼슘 (ACP) 및/또는 비결정성 불화인산칼슘 (ACFP) 복합체를 포함하는 구강 관리 배합물은 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 생성될 수 있다:
- [0227] (i) PP-ACP 및/또는 PP-ACFP 복합체를 포함하는 분말을 수득하는 단계;
- [0228] (ii) 유효량의 인산칼슘과 건식 블렌딩하는 단계; 및
- [0229] (iii) 건식 블렌딩된 PP-ACP 및/또는 PP-ACFP와 인산칼슘의 혼합물을 구강 관리 배합물로 배합하는 단계.
- [0230] 바람직하게는, 건식 블렌딩을 위한 인산칼슘의 형태는 비제한적으로 CaHPO_4 , Ca_2HPO_4 및 락트산칼슘을 포함하는 임의의 용해성 인산칼슘이다.
- [0231] 본원에 기재된 조성물은 유리 플루오라이드 이온을 추가로 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온은 임의의 적합한 공급원으로부터의 것일 수 있다. 플루오라이드 이온의 공급원은 유리 플루오라이드 이온 또는 플루오라이드 염을 포함할 수 있다. 플루오라이드 이온의 공급원의 예는 하기를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다: 불화나트륨, 일불소인산나트륨, 불화제1주석, 규불화나트륨 및 불화아민. 이들은 용액 (전형적으로 수용액) 또는 현탁액으로 제공될 수 있다.
- [0232] 플루오라이드 이온은 바람직하게는 조성물에 1 ppm 초과인 양으로 존재한다. 더 바람직하게는, 상기 양은 3 ppm 초과이다. 또 다른 구현예에서, 이것은 바람직하게는 10 ppm 초과이다. 하기에 기재된 전형적인 구현예에서, 상기 양은 수 백 또는 수 천 ppm일 수 있다. 플루오라이드 함량은 전형적으로 본 기술분야에서 일반적으로 사용되는 방식으로 구강 조성물 중 ppm으로서 측정된다. 플루오라이드가 안정화된 ACP를 포함하는 공급원으로부터 제공될 경우, ppm은 이 공급원, 전형적으로, 생물학적으로 이용가능한 플루오라이드의 용액 또는 현탁액 중 플루

오라이드의 농도를 지칭한다.

- [0233] 본원에 언급된 제1주석-관련 ACP 또는 ACFP 복합체는 PCT/AU2014/050447에 임의로 기재된 것을 포함하고, 이의 전체 내용은 그 전문이 참조로 편입되어 있다.
- [0234] 본 발명의 사용 방법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 조성물은 제1주석-관련 ACP 또는 ACFP 복합체를 포함할 수 있다. 상기 조성물은 2% CPP-ACP 및 불화제1주석으로서의 220 ppm 플루오라이드 및 불화나트륨으로서의 70 ppm과 함께 290ppm 플루오라이드를 포함할 수 있다.
- [0235] 본원에 기재된 임의의 양태 또는 구현예에서, 안정화된 ACP 및/또는 ACFP는 포스포펩타이드 (PP)-안정화된다. 바람직하게는, (하기 정의된) 포스포펩타이드는 카제인 포스포펩타이드이다. 바람직하게는, ACP 또는 ACFP는 카제인 포스포펩타이드 안정화된 ACP 또는 ACFP 복합체의 형태로 존재한다.
- [0236] 본 발명의 상세한 설명의 맥락에서의 "포스포펩타이드"는 적어도 하나의 아미노산이 포스포릴화된 아미노산 서열을 의미한다. 바람직하게는, 포스포펩타이드는 아미노산 서열 -A-B-C- 중 하나 이상을 포함하며, 여기서, A는 포스포아미노 잔기이고, B는 포스포아미노 잔기를 포함하는 임의의 아미노 아실 잔기이며, C는 글루타밀, 아스파르틸 또는 포스포아미노 잔기로부터 선택된다. 포스포아미노 잔기 중 임의의 것은 독립적으로 포스포세린 잔기일 수 있다. B는 바람직하게는 그의 측쇄가 상대적으로 크지도 않고 소수성도 아닌 잔기이다. 이것은 Gly, Ala, Val, Met, Leu, Ile, Ser, Thr, Cys, Asp, Glu, Asn, Gln 또는 Lys일 수 있다. 바람직하게는 상기 서열 내의 포스포아미노산 중 2가지 이상은 바람직하게는 연결되어 있다. 바람직하게는 포스포펩타이드는 서열 A-B-C-D-E를 포함하며, 여기서, A, B, C, D 및 E는 독립적으로 포스포세린, 포스포트레오닌, 포스포타이로신, 포스포히스티딘, 글루탐산 또는 아스파르트산이며, A, B, C, D 및 E 중 적어도 2개, 바람직하게는 3개는 포스포아미노산이다. 바람직한 구현예에서, 포스포아미노산 잔기는 포스포세린이며, 가장 바람직하게는 3개의 연결 포스포세린 잔기이다. D 및 E가 독립적으로 글루탐산 또는 아스파르트산인 것이 또한 바람직하다.
- [0237] 일 구현예에서, ACP 또는 ACFP는 온전한 카제인 또는 카제인의 단편의 형태인 카제인 포스포펩타이드 (CPP)에 의해 안정화되며, 형성된 복합체는 바람직하게는 화학식 $[\text{CPP}(\text{ACP})_8]_n$ 또는 $[(\text{CPP})(\text{ACFP})_8]_n$ 을 갖고, 식 중, n은 1 이상, 예를 들어 6이다. 형성된 복합체는 콜로이드성 복합체일 수 있으며, 여기서, 코어 입자는 응집되어 물에 현탁된 큰 (예를 들어, 100 nm) 콜로이드성 입자를 형성한다. 따라서, PP는 카제인 단백질 또는 포스포펩타이드일 수 있다.
- [0238] PP는 임의의 공급원으로부터의 것일 수 있으며; 이것은 전장 카제인 폴리펩티드를 포함하는 더 큰 폴리펩티드의 맥락 내에 존재할 수 있거나, 이것은 카제인, 또는 다른 포스포아미노산 풍부 단백질, 예컨대 포스포티닌의 트립신 또는 기타 효소적 소화 또는 화학적 소화에 의해, 또는 화학적 또는 재조합적 합성에 의해 단리될 수 있으며, 단, 이것은 상기 기재된 서열 -A-B-C- 또는 A-B-C-D-E를 포함한다. 이러한 코어 서열 측면에 있는 서열은 임의의 서열일 수 있다. 그러나, $\alpha_{s1}(59-79)$, $\beta(1-25)$, $\alpha_{s2}(46-70)$ 및 $\alpha_{s2}(1-21)$ 에서의 측면 서열이 바람직하다. 측면 서열은 선택적으로 1개 이상의 잔기의 결실, 부가 또는 보존적 치환에 의해 변형될 수 있다. 측면 영역의 아미노산의 조성 및 서열은 중요하지 않다.
- [0239] 포스포펩타이드는 W02006/056013, W02006/135982 또는 미국 특허 제5,015,628호에 기재된 임의의 것으로부터 선택될 수 있다.
- [0240] 보존적 치환의 예가 하기 표 1에 나타난다.

[0241] [표 1]

본래의 잔기	예시적인 보존적 치환	바람직한 보존적 치환
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

[0242]

[0243] 측면 서열은 또한 비-자연 발생된 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 유전자 코드에 의해 코딩되지 않는 일반적인 것으로 접하게 되는 아미노산은 하기를 포함한다:

[0244]

Glu 및 Asp의 경우에 2-아미노 아디프산(Aad);

[0245]

Glu 및 Asp의 경우에 2-아미노피멜산(Apm);

[0246]

Met, Leu, 및 기타 지방족 아미노산의 경우에 2-아미노부티르산(ABu);

[0247]

Met, Leu 및 기타 지방족 아미노산의 경우에 2-아미노헵탄산(Ahe);

[0248]

Gly의 경우에 2-아미노이소부티르산(Aib);

[0249]

Val, 및 Leu 및 Ile의 경우에 시클로헥실알라닌(Cha);

[0250]

Arg 및 Lys의 경우에 호모아르기닌(Har);

[0251]

Lys, Arg 및 His의 경우에 2,3-디아미노프로피온산(Dpr);

[0252]

Gly, Pro, 및 Ala의 경우에 N-에틸글리신(EtGly);

[0253]

Asn, 및 Gln의 경우에 N-에틸아스파라긴(EtAsn);

[0254]

Lys의 경우에 히드록실라이신(Hyl);

[0255]

Lys의 경우에 알로히드록실라이신(AHyl);

[0256]

Pro, Ser, 및 Thr의 경우에 3-(및 4) 히드록시프롤린(3Hyp, 4Hyp);

[0257]

Ile, Leu, 및 Val의 경우에 알로이소류신(AlIle);

[0258]

Ala의 경우에 p-아미디노페닐알라닌;

[0259]

Gly, Pro, Ala의 경우에 N-메틸글리신(MeGly, 사르코신);

[0260]

Ile의 경우에 N-메틸이소류신(MeIle);

[0261]

Met 및 기타 지방족 아미노산의 경우에 노르발린(Nva);

[0262]

Met 및 기타 지방족 아미노산의 경우에 노르류신(Nle);

- [0263] Lys, Arg 및 His의 경우에 오르니틴(Orn);
- [0264] Thr, Asn 및 Gln의 경우에 시트룰린(Cit) 및 메티오닌 술포시드(MSO);
- [0265] Phe의 경우에 N-메틸페닐알라닌 (MePhe), 트리메틸페닐알라닌, 할로(F, Cl, Br 및 I) 페닐알라닌, 트리플로우릴 페닐알라닌.
- [0266] 일 구현예에서, PP는 α_{s1} (59-79) [1], β (1-25) [2], α_{s2} (46-70) [3] 및 α_{s2} (1-21) [4]로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 포스포펩타이드이다:
- [0267] [1] $\text{Gln}^{59}\text{-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys}^{79}$ (서열 번호: 1) α_{s1} (59-79)
- [0268] [2] $\text{Arg}^1\text{-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg}^{25}$ (서열 번호: 2) β (1-25)
- [0269] [3] $\text{Asn}^{46}\text{-Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys}^{70}$ (서열 번호: 3) α_{s2} (46-70)
- [0270] [4] $\text{Lys}^1\text{-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys}^{21}$ (서열 번호: 4) α_{s2} (1-21).
- [0271] 본 발명의 특정 바람직한 형태에서, 액체 조성물은 구강 청결제, 린스 또는 스프레이일 수 있다. 이러한 제제에서 비히클은 전형적으로 바람직하게는 휴멕턴트(humectant)를 포함하는 물-알코올 혼합물이다. 일반적으로, 물 대 알코올의 중량비는 약 1:1 내지 약 20:1의 범위이다. 이러한 유형의 제제 중 물-알코올 혼합물의 총량은 전형적으로 제제의 약 70 내지 약 99.9 중량%의 범위이다. 전형적으로 알코올은 에탄올 또는 이소프로판올이다. 에탄올이 바람직하다.
- [0272] 종래와 같이 구강 제제는 보통 고체이거나 그렇지 않으면 적합한 라벨링된 패키지에 분산될 것으로 이해될 것이다. 따라서, 구강 세정제의 병은 실질적으로 구강 세정제 또는 구강 청결제로 이를 설명하고 사용을 위한 지침을 갖는 라벨을 가질 것이다.
- [0273] 액체 조성물의 첨가 전에 치아 표면, 표면하 또는 병변은 예비 조성물을 사용하여 준비될 수 있다 (예를 들어 세척될 수 있다). 이러한 조성물은 하기 성분을 포함할 수 있다. 유기 표면 활성제는 조성물에서 사용하여 증가된 예방 작용을 달성하고, 구강 전체에 걸친 상기 활성제의 철저하고 완벽한 분산의 달성을 것을 지원하고, 본 조성물이 더 큰 미용적 허용가능성을 갖게 할 수 있다. 유기 표면 활성 재료는 바람직하게는 특성상 음이온성, 비이온성 또는 양쪽성이며, 바람직하게는 상기 활성제와 상호작용하지 않는다. 세정 특성 및 발포 특성을 조성물에 부여하는 세정 재료를 표면 활성제로서 이용하는 것이 바람직하다. 음이온성 계면활성제의 적합한 예로는 고급 지방산 모노글리세라이드 모노술포에이트의 수용성 염, 예컨대 수소화 코코넛유 지방산의 모노술포에이트화 모노글리세라이드의 나트륨 염, 고급 알킬 술포에이트, 예컨대 소듐 라우릴 술포에이트, 알킬 아릴 술포네이트, 예컨대 소듐 도데실 벤젠 술포네이트, 고급 알킬술포-아세테이트, 1,2-디히드록시 프로판 술포네이트의 고급 지방산 에스테르, 및 저급 지방족 아미노 카르복실산 화합물의 실질적으로 포화된 고급 지방족 아실 아마이드, 예컨대 지방산, 알킬 또는 아실 라디칼 내에 12 내지 16개의 탄소를 갖는 것 등이 있다. 마지막으로 언급된 아마이드의 예로는 N-라우로일 사르코신, 및 N-라우로일, N-미리스토일 또는 N-팔미토일 사르코신의 나트륨, 칼륨 및 에탄올아민 염이 있으며, 이는 비누 또는 유사한 고급 지방산 물질이 실질적으로 없어야 한다. 본 발명의 구강 조성물에서의 이러한 사르코나이트 화합물의 사용이 특히 유리하며, 이는 이러한 물질이 산 용액에서의 치아 법랑질의 용해성의 약간의 감소를 발휘하는 것에 더하여 탄수화물 분해로 인한 구강에서의 산 형성의 억제에 있어서 장시간의 두드러진 효과를 나타내기 때문이다. 사용하기에 적합한 수용성 비이온성 계면활성제의 예는 에틸렌 옥사이드와, 긴 소수성 사슬 (예를 들어 약 12 내지 20개의 탄소 원자의 지방족 사슬)을 갖는, 이와 반응성인 다양한 반응성 수소-함유 화합물의 축합 생성물로서, 상기 축합 생성물 ("에톡사머(ethoxamer)")은 친수성 폴리옥시에틸렌 모이어티를 함유하는 축합 생성물, 예컨대 폴리(에틸렌 옥사이드)와 지방산, 지방 알코올, 지방 아마이드, 다가 알코올 (예를 들어 소르비탄 모노스테아레이트) 및 폴리프로필렌옥사이드의 축합 생성물 (예를 들어

플루로닉(Pluronic) 물질)이다.

[0274] 다양한 다른 물질, 예컨대 미백제, 보존제, 실리콘, 클로로필 화합물 및/또는 암모니아화된(ammoniated) 물질, 예컨대 우레아, 디암모늄 포스페이트, 및 이들의 혼합물이 본 발명의 구강 제제에 혼입될 수 있다. 이러한 보조제는, 존재하는 경우, 요망되는 특성 및 특징에 실질적으로 악영향을 주지 않는 양으로 제제에 혼입된다. 임의의 적합한 풍미제 또는 감미 재료가 또한 이용될 수 있다. 적합한 풍미제 성분의 예로는 풍미유, 예를 들어 스피아민트, 페퍼민트, 윈터그린(wintergreen), 사사프라스(sassafras), 정향, 세이지, 유칼립투스, 마요라나, 계피, 레몬 및 오렌지의 오일 및 메틸 살리실레이트가 있다. 적합한 감미제는 수크로스, 락토스, 말토스, 소르비톨, 자일리톨, 소듐 시클라메이트, 페릴라르틴(perillartine), AMP(아스파르틸 페닐 알라닌, 메틸 에스테르), 사카린 등을 포함한다. 적합하게는, 풍미제 및 감미제는 각각 또는 함께 제제의 약 0.1% 내지 5% 초과로 포함될 수 있다.

[0275] 알칼리성 pH의 추가의 조성물은 추가로 겔 형성을 향상시키는 추가의 성분들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 주석, 아연, 마그네슘 또는 다른 금속 이온 또는 다른 화합물질의 첨가는 포스포펩타이드-안정화된 ACP 또는 ACFP를 가교-결합하는 것을 지원하여 겔화를 향상시킨다.

[0276] 본 명세서는 구체적으로 인간에의 적용을 언급하지만, 본 발명은 또한 수의과 목적을 위해 유용하다는 것이 분명하게 이해될 것이다. 따라서, 모든 양태에서, 본 발명은 가축 예컨대 소, 양, 말 및 가금에 대해; 반려 동물 예컨대 고양이 및 개에 대해; 동물원 동물에 대해 유용하다.

[0277] 본 발명은 이하 하기 비제한적인 실시예를 참조하여 추가로 기재될 것이다.

[0278] 실시예 1

[0279] 고농도 액체 CPP-ACFP 및 CPP-ACP 용액의 제조

[0280] 침전 또는 겔화 (보통 대략 78 mM 내지 124 Ca^{2+} 및 48 내지 76 mM 무기 포스페이트의 최종 농도로 생성됨) 직 전까지 3.25M CaCl_2 및 1.25 M NaH_2PO_4 (pH 5.5)의 저장 용액을 대략 30개 분취액으로 카세인의 10 - 15 % w/v 트립신 소화물(tryptic digest)에 첨가하였다. 용액을 적절하게 혼합하면서 서서히 첨가하였다 (즉, 분당 대략 1 부피% 미만의 첨가). 우선 포스페이트 용액의 분취액을, 그 다음 칼슘 용액의 분취액을 첨가하였다. 벌크 용액 pH를 완전히 혼합하면서 1 내지 10 M NaOH를 사용하여 9.0로 유지하였다. 수산화나트륨 용액을 pH 스탯(pH stat)에 의해 자동적으로 첨가하였고, 칼슘 이온의 각각의 첨가 이후에 히드록시드 이온을 첨가하였다. 칼슘 이온, 포스페이트 이온 및 히드록시드 이온의 첨가의 완료 이후, 용액을 0.1 마이크론 필터를 통해 여과하고 1-2배 농축시켰다. 잔류물을 이후 1-2 부피의 물로 세척하여 염 및 불활성 (및 쓴 맛의) 펩티드를 제거하였다. 제조된 CPP-ACP 용액을 이후 분무 건조시키거나 또는 동결 건조시켜 백색 분말을 생성하였다. 이러한 건조된 분말을 이후 물에 첨가하여 첨가된 NaF 와 함께 1 - 10 M HCl 또는 63% w/v CPP-ACP 용액을 첨가하는 것에 의해 pH 5.5의 45% w/v CPP-ACP 용액을 형성하고 1 - 10 M HCl의 첨가에 의해 pH 5.5의 8,200 ppm F를 생성하였다.

[0281] 10 M HCl의 첨가에 의해 pH를 5.5로 유지하면서 소량의 분말 각각의 첨가 (0.5 g/min)와 함께 75 g CPP-ACP 분말을 20 ml 물에 첨가함으로써 75% w/v 용액을 제조하였다. 용액을 각각의 첨가 이후에 완전하게 혼합하여 분산을 보장하였다. 농축된 NaF (0.95 M) 용액을 10 M HCl과 함께 첨가하여 52 mmol의 F가 최종적으로 첨가된 것을 보장하였다. CPP-ACP 분말, NaF 및 HCl을 100 ml의 최종 부피까지 2-3시간에 걸쳐 물과 함께 첨가하였다. 이는 pH 5.5의 75 %w/v CPP-ACP, 9,880 ppm F의 액체 조성물을 생성하였다.

[0282] 실시예 2

[0283] CPP-ACP 및 알칼리 용액을 사용하는 백색 반점 병변의 마스킹

[0284] 45%w/v CPP-ACP pH 5.5 액체 용액을 마이크로브러쉬로 (수초 동안) 백색 반점 병변을 가진 법랑질 블록의 표면에 적용하였다. 법랑질 블록을 이후 37°C에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 이후 1M NaOH 용액 (약 pH 14)을 마이크로브러쉬로 (수초 동안) 적용하였고, 법랑질 블록을 이후 추가의 20분 동안 37°C에서 인큐베이션하였다.

[0285] 도 1은 대조군 병변 (C)과 비교하여 치료 (T) 후의 백색 반점 병변을 나타내고, 이는 동일한 병변으로부터 유도된 것이다(즉, 법랑질 블록을 2개로 절단함). 치료 샘플에서의 백색 반점 병변은 백색 반점 병변이 여전히 분명하게 보일 수 있는 대조군 샘플과 비교하여 병변을 반투명하게 복구시킴으로써 치료에 의해 실질적으로 마스킹되었다.

[0286] 실시예 3

[0287] 63% w/v CPP-ACP, 유리 플루오라이드 및 알칼리성 용액을 사용하는 백색 반점 병변의 마스킹

[0288] 63% w/v CPP-ACP 및 NaF pH 5.5 액체 용액으로서의 8,200 ppm F를 마이크로브러쉬로 (수초 동안) 백색 반점 병변을 갖는 법랑질 블록의 표면에 적용하였다. 법랑질 블록을 이후 37℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 이후 1M NaOH 용액을 마이크로브러쉬로 (수초 동안) 적용하였고, 법랑질 블록을 이후 추가의 20분 동안 37℃에서 인큐베이션하였다.

[0289] 도 2는 우측 상의 대조군 병변 (C)과 비교하여 좌측 상의 치료 (T) 후의 백색 반점 병변을 나타내고, 이는 동일한 병변으로부터 유도된 것이다(즉, 법랑질 블록을 2개로 절단함). 치료 샘플에서의 백색 반점 병변은 백색 반점 병변이 여전히 분명하게 보일 수 있는 대조군 샘플과 비교하여 병변을 반투명하게 복구시킴으로써 치료에 의해 실질적으로 마스킹되었다.

[0290] 실시예 4

[0291] 치과 진료소에서, 치아 법랑질의 저광화된 치아 표면 또는 표면하의 가시성의 감소를 필요로 하는 환자는 하기 단계를 사용하여 치료될 수 있다:

[0292] 1. 고무 댄 및 산성 에칭을 백색 반점에 적용한다 [이 단계는 선택적이며, 매우 다공성의 (활성의) 병변에 대해 필요하지 않다]. 이는 표준 액체 고무 댄 (연조직을 보호하기 위한 수지 배리어) 및 산 에칭 기술 (예를 들어 30% 인산 또는 15% HCl)을 수반할 수 있다.

[0293] 2. 고농도 (>40 %w/v) 안정화된 CPP-ACP 또는 CPP-ACP/F 산 용액(예를 들어 pH 6 미만)을 마이크로브러쉬를 사용하여 백색 반점에 적용하고, 이후 5 - 20분 동안 놓아 둔다. (환자가 편안하면서) 온도를 순간적으로 45 - 50℃까지 상승시키기 위해 고강도 LED 경화 광 (예를 들어 10W 고전력 청색 광)을 사용하여 열을 선택적으로 인가할 수 있다.

[0294] 3. 마이크로브러쉬를 사용하여 고농도 염기 (예를 들어 4% w/v NaOH)를 적용하고, 이후 5 - 20분 동안 놓아 둔다. (환자가 편안하면서) 온도를 순간적으로 45 - 50℃까지 상승시키기 위해 고강도 LED 경화 광 (예를 들어 10W 고전력 청색 광)을 사용하여 열을 선택적으로 인가할 수 있다.

[0295] 실시예 5

[0296] 예시적인 치과용 키트

[0297] 2개의 마이크로브러쉬를 포함하여 하기 3개의 파트를 포함하거나 또는 이로 이루어지는 치과용 키트:

[0298] (a) 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같이 제조된 5 g의 CPP-ACP 분말,

[0299] (b) 1.146 M HCl 중의 5 ml의 0.73 M NaF, 및

[0300] (c) 1.5 M NaOH.

[0301] 파트 (a)를 완전하게 혼합하면서 파트 (b)에 첨가하였다. 이 혼합물을 이후 하나의 마이크로브러쉬를 사용하여 좌측 상의 백색 반점 병변에 적용하였다 (적용 전의 병변을 나타내는 도 3 (a)에서의 이미지를 참조한다). 37℃에서 수 초/분 이후에, 용액 (c)를 이후 제2 마이크로브러쉬를 사용하여 좌측 상의 백색 반점 병변에 적용된다. 15분 내에, 백색 반점에서의 반응이 일어나 겔을 형성하여 백색 반점을 은폐하였다 (도 3(b)에서의 이미지를 참조한다).

[0302] 실시예 6

[0303] 75%w/v CPP-ACP, 유리 플루오라이드 및 알칼리성 용액을 사용하는 백색 반점 병변의 마스킹

[0304] 75% w/v CPP-ACP 및 NaF pH 5.5 액체로서의 9,880 ppm F를 마이크로브러쉬를 사용하여 (수초 동안) 백색 반점 병변을 갖는 법랑질 블록의 표면에 적용하였다. 법랑질 블록을 이후 37℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 이후, 2M NaOH 용액을 마이크로브러쉬로 (수초 동안) 적용하였고, 법랑질 블록을 이후 추가의 20분 동안 37℃에서 인큐베이션하였다.

[0305] 도 4는 우측 상의 대조군 병변과 비교하여 좌측 상의 치료 후의 백색 반점 병변을 나타내고, 이는 동일한 병변으로부터 유도된 것이다(즉, 법랑질 블록을 2개로 절단함). 치료 샘플에서의 백색 반점 병변은 백색 반점 병변이 여전히 분명하게 보일 수 있는 대조군 샘플과 비교하여 병변을 반투명하게 복구시킴으로써 치료에 의해 실질

적으로 마스킹되었다.

[0306] 실시예 7

[0307] 치아 표면에서의 적용 전의 혼합된 조성물을 형성하는 것에 의한 백색 반점 병변의 마스킹

[0308] pH 5.5의 탈기된 63% w/v CPP-ACP/ 8,000 ppm F의 액체 조성물을 치아 표면에서의 적용 전에 1.5 M NaOH의 용액과 혼합하였다. 혼합된 조성물을 이후 백색 반점 병변 상에 도포하였다. 셋팅 2 상의 치과용 경화 광을 이후 40초 동안 표면에 적용하였다. 그 결과는 법랑질 백색 반점의 수려한 피복이다 (도 5).

[0309] 실시예 8

[0310] 상아질 상에의 보호층의 형성

[0311] 본 발명의 다른 적용은 노출된 치근 (상아질) 표면을 밀봉하거나 또는 교합하는 것이다 (노화된 집단은 치근 표면을 노출시키고 이들은 우식증/침식증에 보다 민감성이다). 이러한 노출된 치근 표면을 모사하기 위해, 치근 상아질을 2분 동안 15% EDTA로 치료하였고 이에 의해 스미어 층(smear layer)을 제거하여 상아질 세관을 노출시켰다 (도 6, 우측 블록). 실시예 7에 기재된 혼합된 조성물을 상아질에 적용하여 표면 상에 겔을 형성하였다 (도 6, 좌측 블록).

[0312] 추가로, 혼합된 조성물을 (온전하거나 또는 산 버퍼로 탈회되기 이전의) 상아질 표면에 적용하는 경우, 용액은 겔화될 뿐만 아니라 표면 상에 플루오르아파타이트 (FA) 층을 형성하기 시작하여 상아질을 밀봉한다 (도 7, 8 및 9에 나타남). 이는 치아 민감증을 감소시키고, 또한 치근 우식증의 위험을 감소시키는 데 극적인 효과를 가질 것이다. 흥미롭게도, 플루오르아파타이트 층은 백색이며 이로써 황색 상아질을 은폐하고 이에 의해 밀봉 및 보호층을 제공하여 민감증 및 우식증/침식증 위험을 제공할 뿐만 아니라 치아의 미용을 개선한다.

[0313] 형성된 보호층은 상아질 세관을 완전히 밀봉한 표면 상의 그것의 균일성을 입증하기 위해 의도적으로 탈수시켰다 (도 8의 우측 상에 노출된 것을 나타냄).

[0314] 원소 분석은 형성된 보호층은 플루오로히드록시아파타이트와 유사한 조성을 가지는 것을 보여준다 (도 9B).

[0315] 실시예 9

[0316] 상아질 상에의 보호층의 형성

[0317] 방법:

- [0318] · 모든 상아질 블록을 연마하였다
- [0319] · 2분 동안 15% EDTA로 치료된 상아질 블록
- [0320] · 15 초 에칭 (37% 인산)
- [0321] · 탈기된 63% (w/v) CPP-ACP/8,100 ppm F (pH 5.5)를 동일 부피의 2M NaOH와 혼합
- [0322] · 마이크로브러쉬를 사용하는 상아질 표면 상에의 예비 혼합된 63% (w/v) CPP-ACP/8,100 ppm F (pH 5.5) 및 2M NaOH의 국소적 적용
- [0323] · 40초 광 경화
- [0324] · 48시간 동안 37℃에 놓아둠
- [0325] · 절단하고, 랩핑하고 미세방사선 촬영

[0326] 도 10에 나타난 바와 같이, 상아질 표면 상의 미세랄층을 형성하였다.

[0327] 실시예 10

[0328] 법랑질 상에의 보호층의 형성

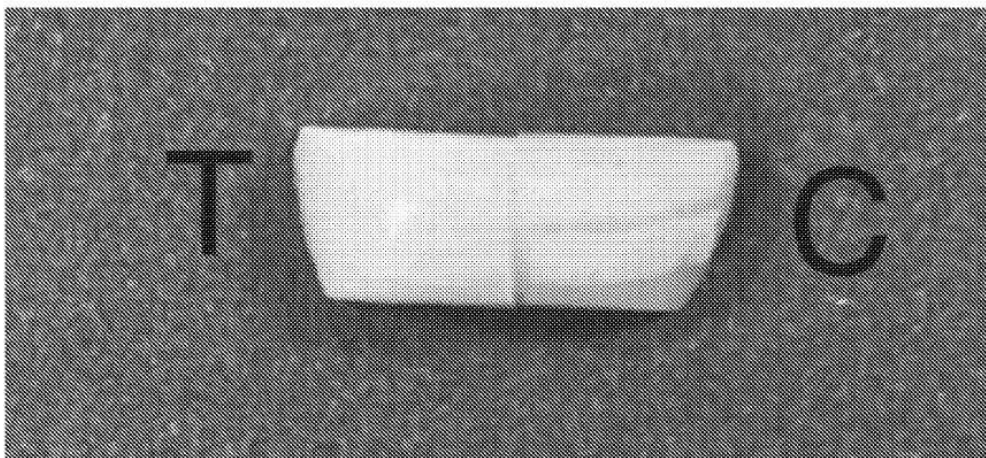
[0329] 방법:

- [0330] · 모든 법랑질 블록을 연마하였다
- [0331] · 15 초 에칭 (37% 인산)

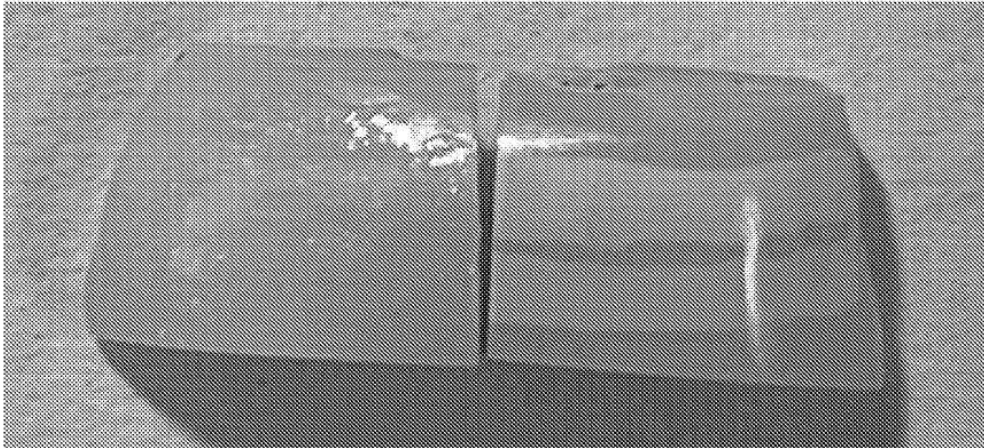
- [0332] · 63% (w/v) CPP-ACP/8100 ppm F (pH 5.5)를 동일 부피의 2M NaOH와 혼합
- [0333] · 마이크로브러쉬를 사용하는 법랑질 표면 상에의 예비 혼합된 63% (w/v) CPP-ACP/8,100 ppm F (pH 5.5) 및 2M NaOH의 국소적 적용
- [0334] · 40초 광 경화
- [0335] · 48시간 동안 37℃에 놓아둠
- [0336] · 절단하고, 랩핑하고 미세방사선 촬영
- [0337] 도 11에 나타난 바와 같이, 법랑질 표면 상의 미네랄층을 형성하였다.
- [0338] **실시예 11**
- [0339] **치아 표면에의 적용 전의 혼합된 조성물의 형성에 의한 백색 반점 병변의 마스킹**
- [0340] 30 g의 CPP-ACP 분말 (상업용 Recaldent)을 19.5 g의 20,000 ppm F (NaF) 용액에 첨가하였고, 이에 0.5 g의 11 M HCl 용액을 첨가하여 최종 중량 50 g를 얻었다 (이에 따라 최종 용액은 pH 7.8의 7,800 ppm F를 갖는 60% w/w CPP-ACP 또는 pH 7.8의 10,000 mg/L F를 함유하는 75% w/v CPP-ACP이다).
- [0341] 완전한 교반 (대략 30분)과 함께 균질한 매우 점성이지만 안정한 용액을 7.8의 pH를 갖도록 제조하였다. 이 용액을 이후 탈기시켜 24시간 동안 진공 하에 용액을 두어 포집된 기포를 제거하였다.
- [0342] 용액을 마이크로브러쉬를 사용하여 백색 반점 병변에 적용하였고, 이후 (상기 기재된 바와 같은) 치과용 경화 광을 사용하여 40초 동안 광 경화시켰다. 전과 후의 이미지 (도 12 (a) 이전, 도 12(b) 40초의 경화 이후, 도 12(c) 경화 후 15분 및 그 다음 도 12(d) 경화 후 24시간)를 나타낸다. 경화된 안정한 고농도 용액은 매우 효과적으로 백색 반점을 은폐하고, 그 효과를 37℃에서 적어도 24시간 동안 유지하였다.
- [0343] 점성의, 안정한 그리고 안전한 (중성 pH) 용액은 치과 수술시에 적용하기에 용이하며, 보다 농축되어 더 장시간에 걸쳐 더 양호한 효과를 일으킨다.
- [0344] 본 명세서에 개시되고 정의된 발명은 텍스트 또는 도면으로부터 명백하거나 언급된 개별 특징 중 둘 이상의 모든 대안적인 조합으로 확장된다는 것이 이해될 것이다. 이들 상이한 조합 모두는 본 발명의 다양한 대안적인 양태를 구성한다.

도면

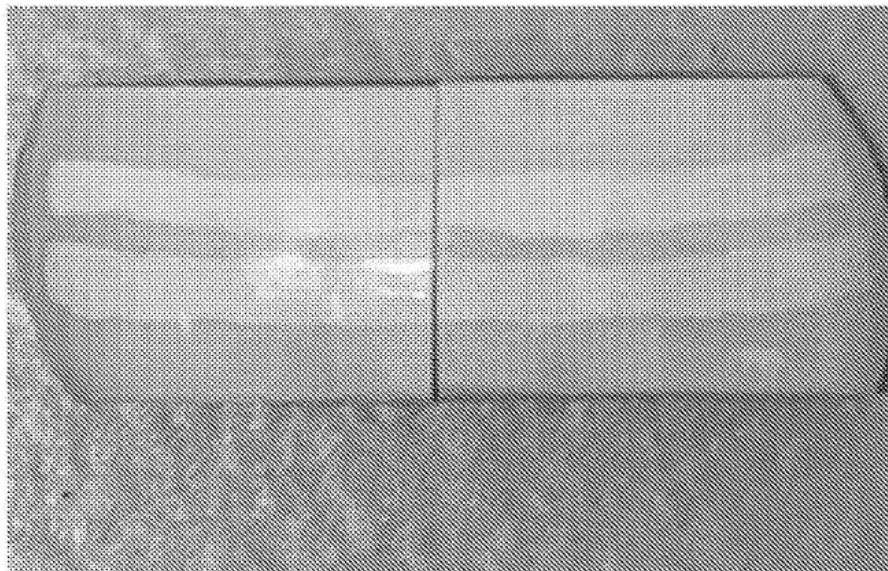
도면1



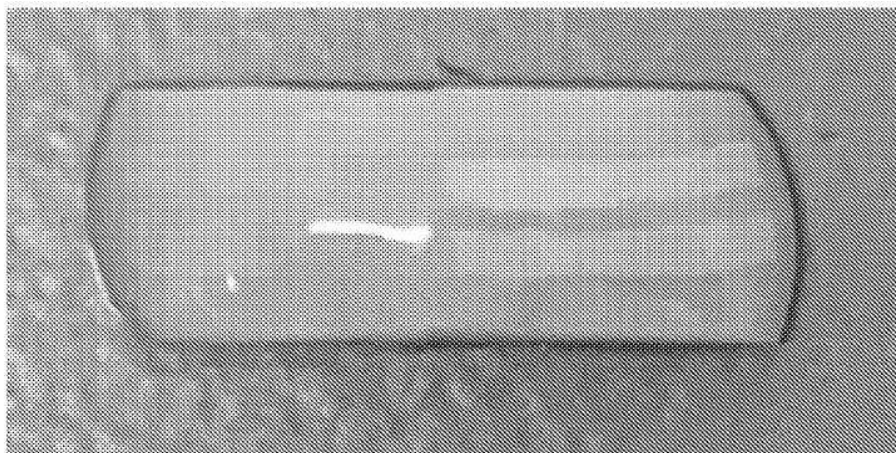
도면2



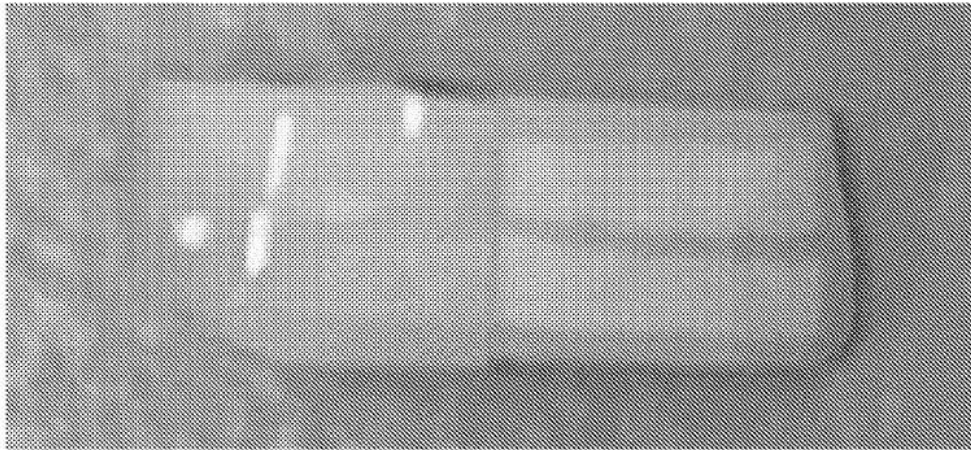
도면3a



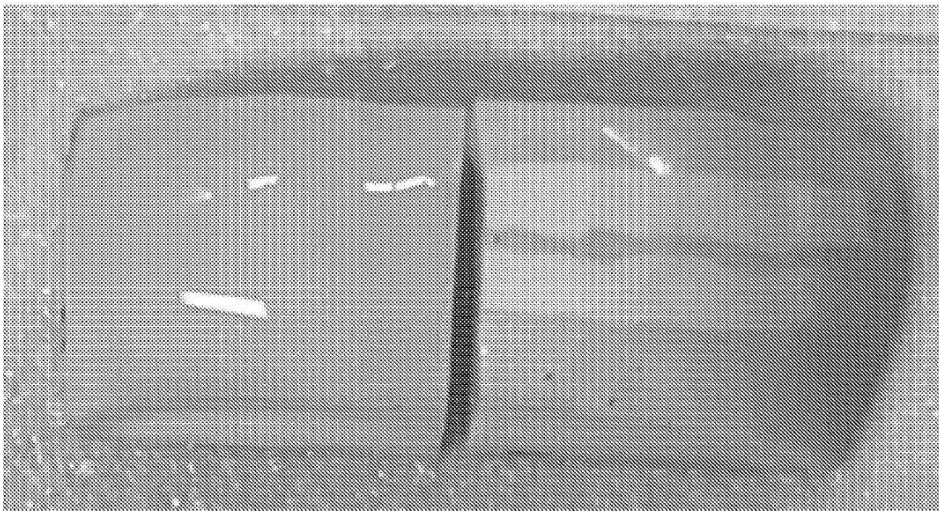
도면3b



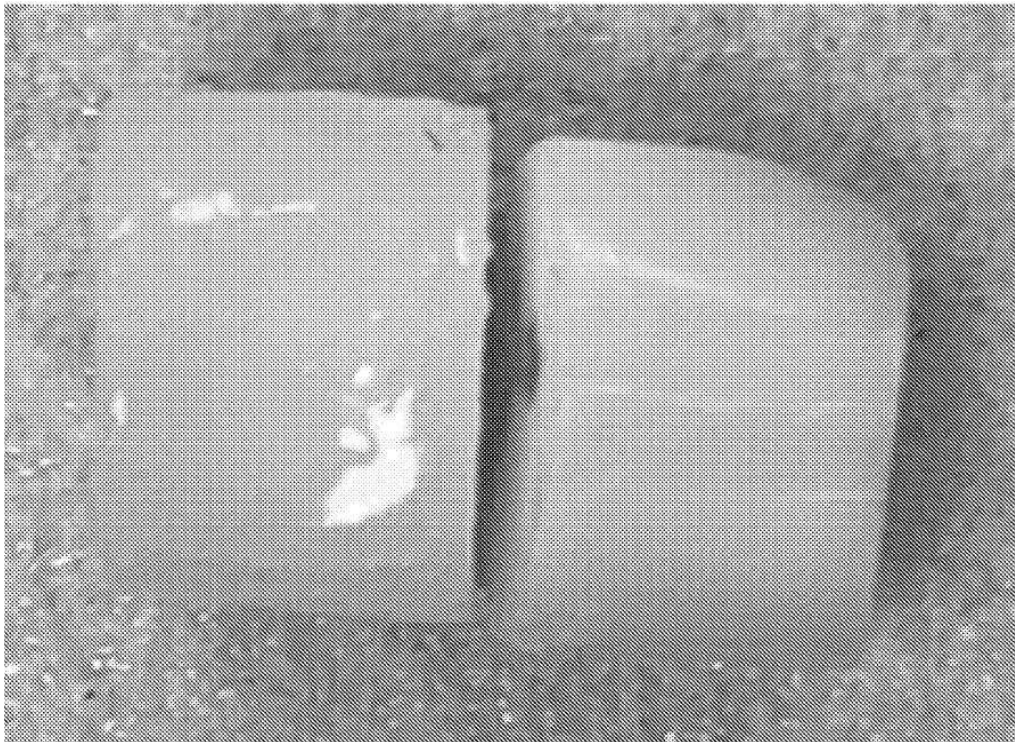
도면4



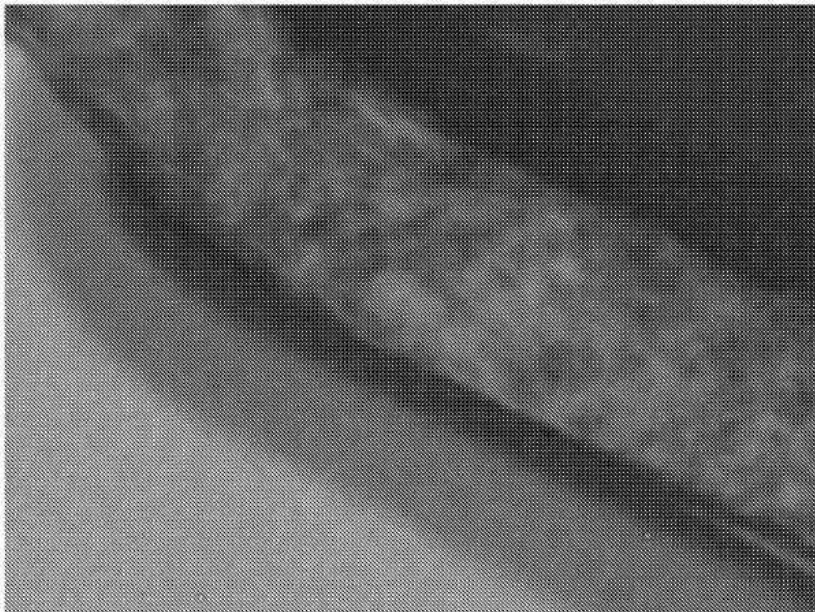
도면5



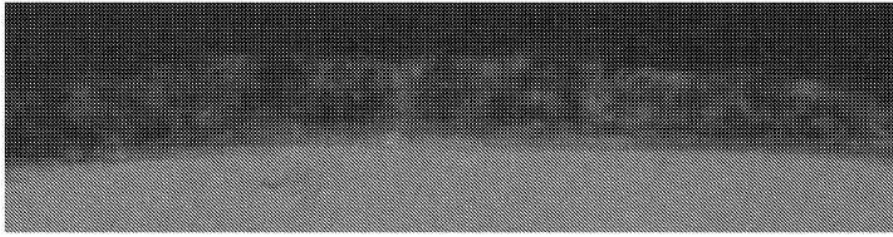
도면6



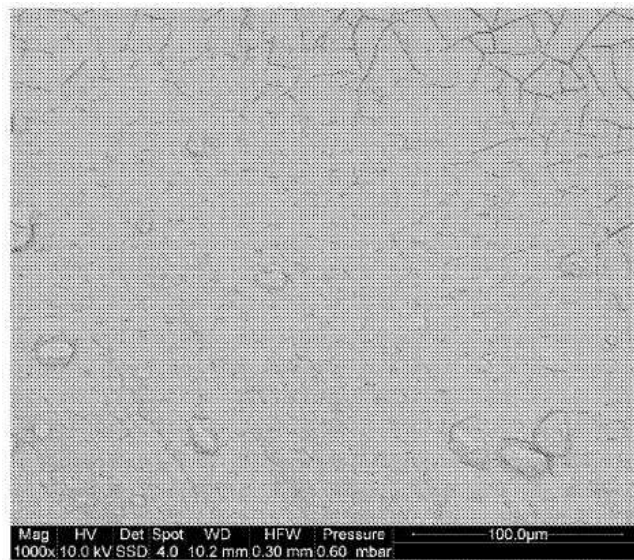
도면7a



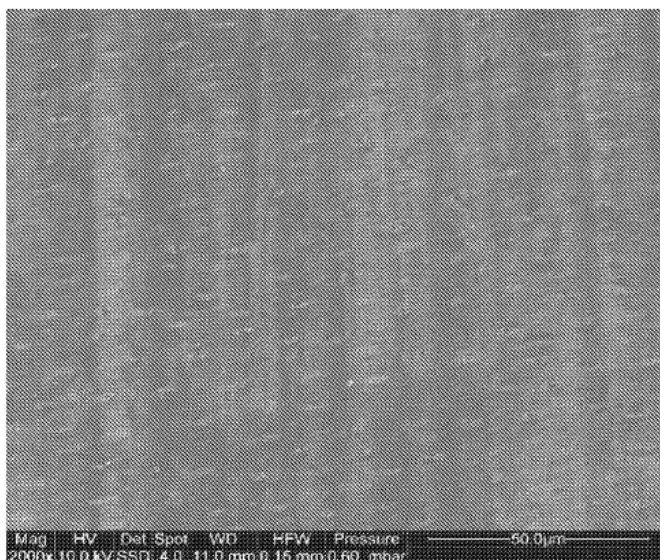
도면7b



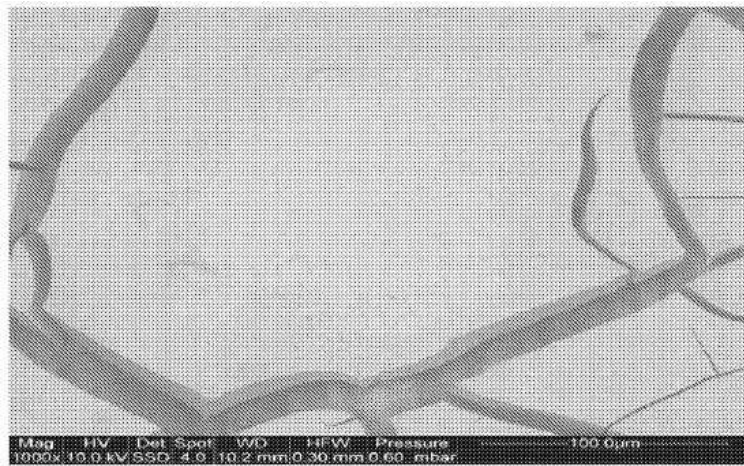
도면8a



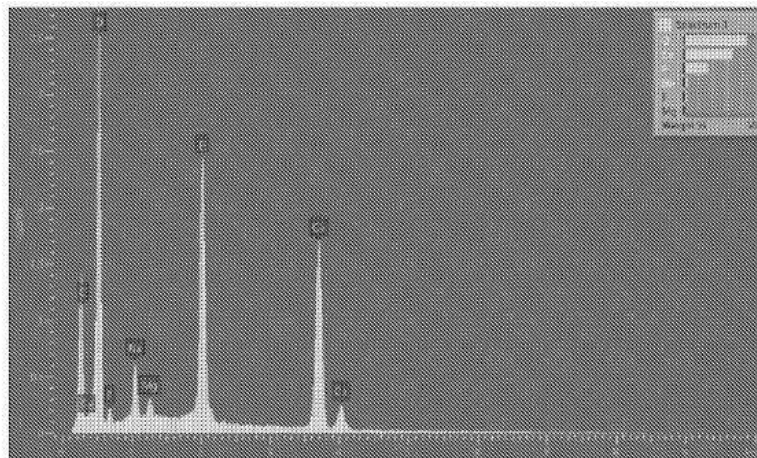
도면8b



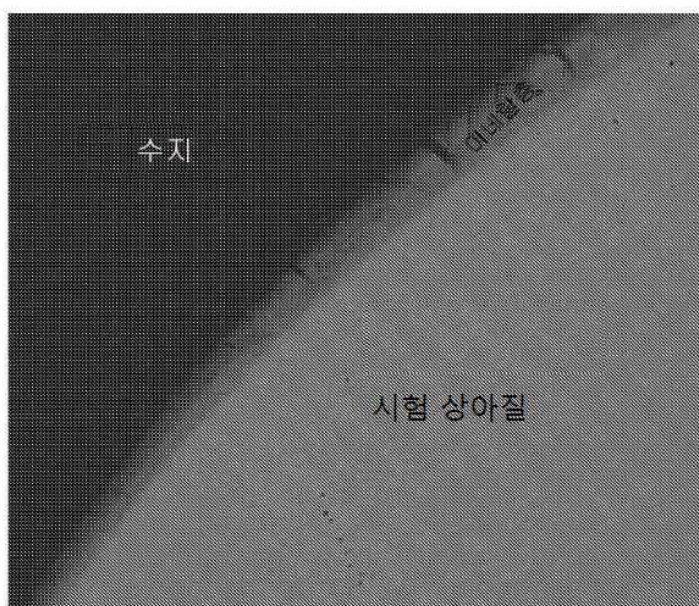
도면9a



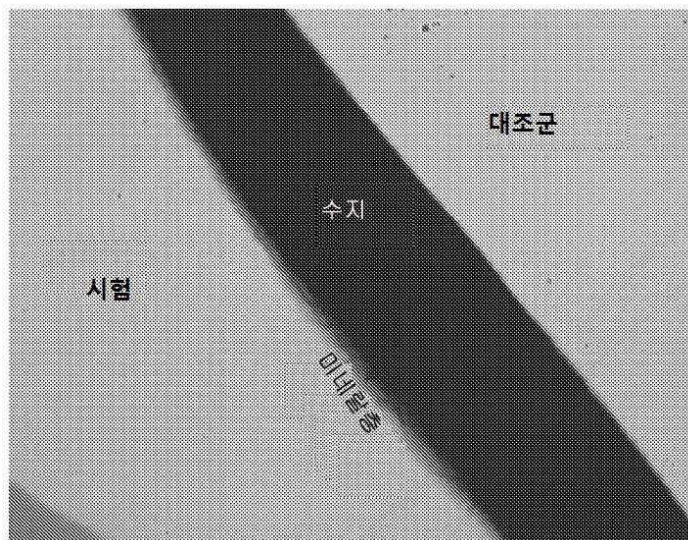
도면9b



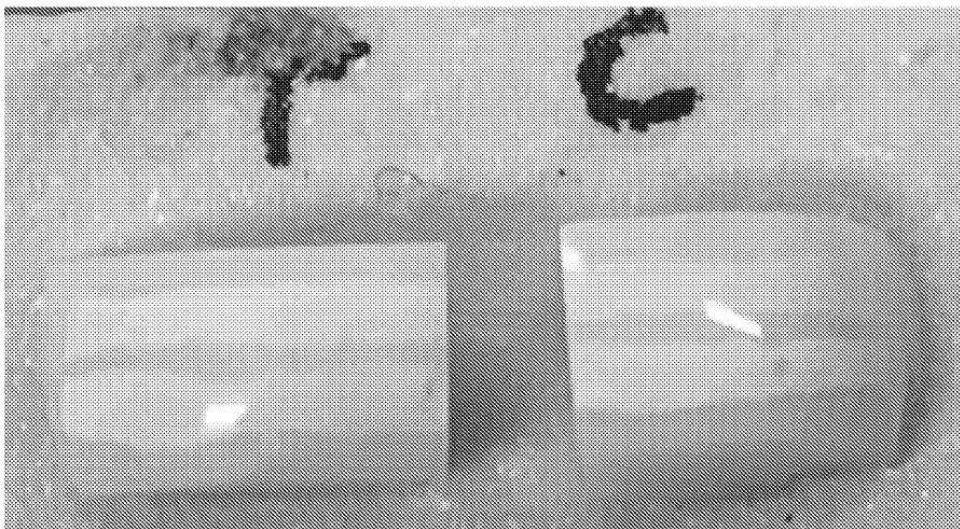
도면10



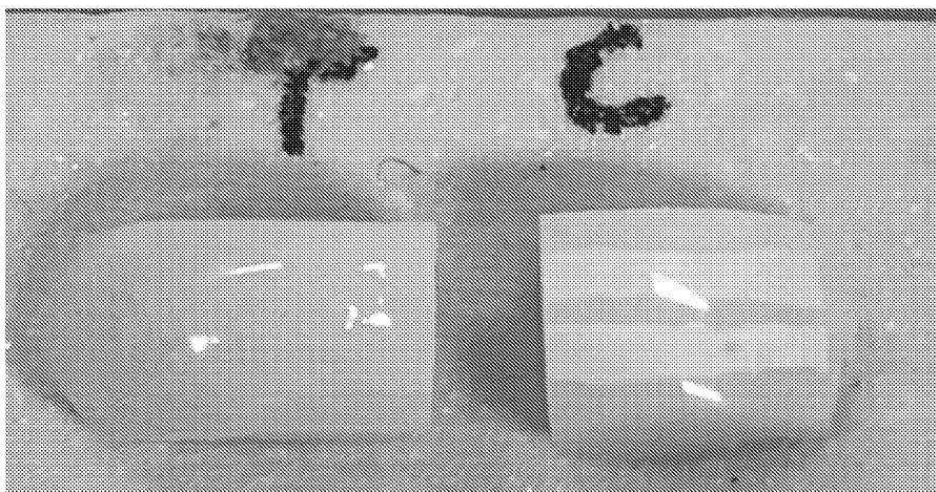
도면11



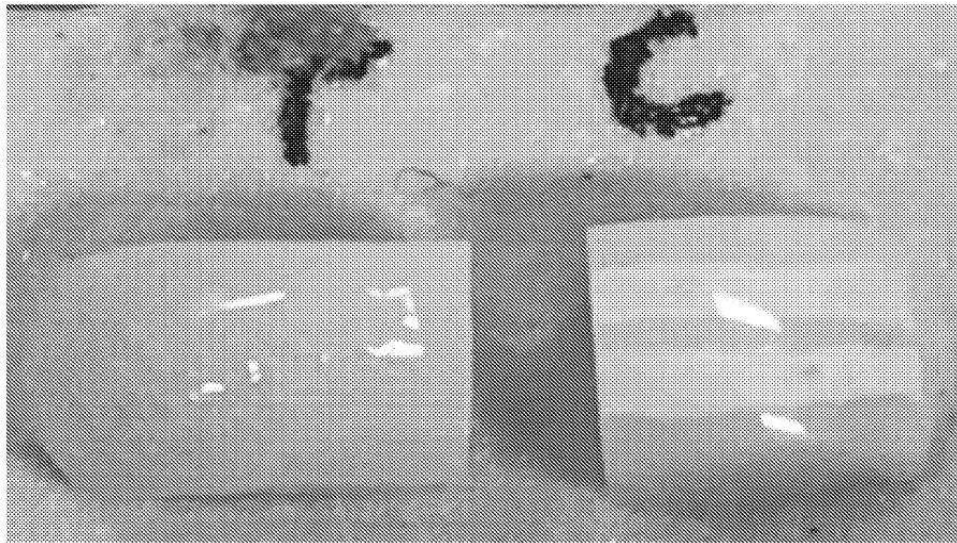
도면12a



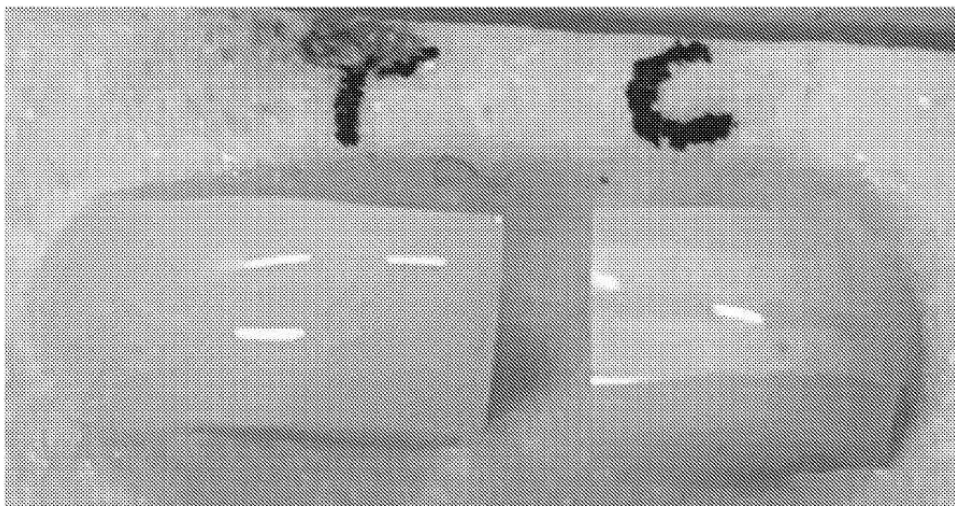
도면12b



도면12c



도면12d



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> The University of Melbourne

<120> Concealment of hypomineralised lesions

<130> 53065312AZD

<150> AU2019900833

<151> 2019-03-13

<150> AU2019903860

<151> 2019-10-14

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> alphas1(59-79) phosphopeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> PHOSPHORYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(10)

<223> PHOSPHORYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> PHOSPHORYLATION

<400> 1

Gln Met Glu Ala Glu Ser Ile Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val Pro Asn

1 5 10 15

Ser Val Glu Gln Lys

20

<210> 2

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> beta(1-25) phosphopeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> PHOSPHORYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(19)

<223> PHOSPHORYLATION

<400> 2

Arg Glu Leu Glu Glu Leu Asn Val Pro Gly Glu Ile Val Glu Ser Leu

1 5 10 15

Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ile Thr Arg

20 25

<210> 3

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> alphas2(46-70) phosphopeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(13)

<223> PHOSPHORYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> PHOSPHORYLATION

<400> 3

Asn Ala Asn Glu Glu Glu Tyr Ser Ile Gly Ser Ser Ser Glu Glu Ser

1 5 10 15

Ala Glu Val Ala Thr Glu Glu Val Lys

20 25

<210> 4

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Alphas2(1-21) phosphopeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(10)

<223> PHOSPHORYLATION

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> PHOSPHORYLATION

<400> 4

Lys Asn Thr Met Glu His Val Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ile Ile Ser

1 5 10 15

Gln Glu Thr Tyr Lys

