



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104602756 B

(45)授权公告日 2018.10.19

(21)申请号 201380046224.X

乔瑟夫·克雷斯頓

(22)申请日 2013.07.09

(74)专利代理机构 北京寰华知识产权代理有限公司 11408

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104602756 A

代理人 林柳岑

(43)申请公布日 2015.05.06

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

1212222.2 2012.07.10 GB

A61N 1/30(2006.01)

A61M 37/00(2006.01)

A61N 1/32(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.03.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2013/000296 2013.07.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/009682 EN 2014.01.16

(73)专利权人 黎明诺瓦有限公司

地址 英国伯斯

(56)对比文件

CN 101600442 A, 2009.12.09,

CN 1527693 A, 2004.09.08,

CN 101378720 A, 2009.03.04,

CN 101663018 A, 2010.03.03,

CN 102223917 A, 2011.10.19,

CN 101212924 A, 2008.07.02,

审查员 刘董敏

(72)发明人 耐吉尔·匹兹

克里斯多福·隆巴顿

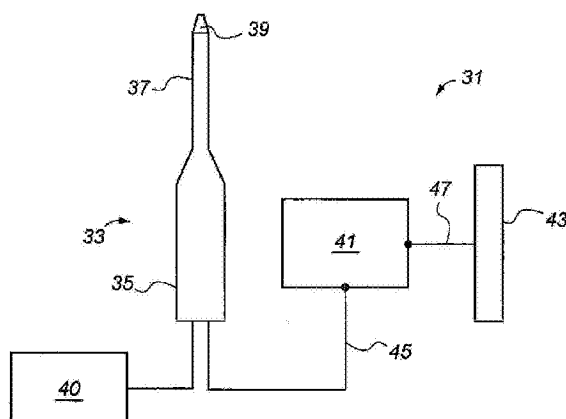
权利要求书2页 说明书12页 附图7页

(54)发明名称

用于矿化生物材料的改进装置以及方法

(57)摘要

根据本发明,提供一种用于矿化生物材料的装置,所述装置包括可操作以产生超声波信号的超声波源、超声波探针以及可操作以接收矿化剂的一或多个矿化探针,其中使用所述超声波信号将所述矿化剂从至少一个矿化探针传递至所述生物材料。本发明还提供一种矿化剂以及一种矿化生物材料的方法,所述方法包括以下步骤:提供超声波源;提供矿化剂;从所述超声波源产生超声波信号;分开、依序或同时将所述超声波信号以及所述矿化剂应用至所述生物材料。



1. 一种矿化剂,其包括两种矿化增强剂,其中所述增强剂中的一者是钙离子源并且另一者是磷酸离子源,其用于矿化生物材料的方法,所述方法包括以下步骤:提供超声波源(40,140),提供所述矿化剂,从所述超声波源(40,140)产生超声波信号,将所述超声波信号和所述矿化剂分开、依序或同时应用至所述生物材料。

2. 一种矿化剂,其包括磷酸根源、钙源以及氢氧根源,其用于矿化生物材料的方法,所述方法包括以下步骤:提供超声波源(40,140),提供所述矿化剂,从所述超声波源(40,140)产生超声波信号,将所述超声波信号和所述矿化剂分开、依序或同时应用至所述生物材料。

3. 根据权利要求2所述的矿化剂,其中所述氢氧根源是水。

4. 一种矿化剂,其包括钙离子源、磷酸离子源、氢氧离子源以及氟离子源,其用于矿化生物材料的方法,所述方法包括以下步骤:提供超声波源(40,140),提供所述矿化剂,从所述超声波源(40,140)产生超声波信号,将所述超声波信号和所述矿化剂分开、依序或同时应用至所述生物材料。

5. 根据权利要求4所述的矿化剂,其中所述钙离子源、磷酸离子源、氢氧离子源以及氟离子源是酪蛋白磷酸肽-无定形氟磷酸钙(CPP-ACFP)。

6. 一种矿化剂,其包括纳米颗粒,其中所述纳米颗粒包括(1)钙、(2)磷酸根、及任选地(3)以下中的至少一者:氢氧根以及氟化物,其用于矿化生物材料的方法,所述方法包含以下步骤:提供超声波源(40,140),提供所述矿化剂,从所述超声波源(40,140)产生超声波信号,将所述超声波信号和所述矿化剂分开、依序或同时应用至所述生物材料。

7. 根据权利要求6所述的矿化剂,其中所述纳米颗粒包括钙羟基磷灰石。

8. 一种矿化剂,其包括酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙(CPP-ACP),其用于矿化生物材料的方法,所述方法包括以下步骤:提供超声波源(40,140),提供所述矿化剂,从所述超声波源(40,140)产生超声波信号,将所述超声波信号和所述矿化剂分开、依序或同时应用至所述生物材料。

9. 根据权利要求1至8任一项所述的矿化剂,其中所述方法包括所述生物材料的离子导入法处理,所述方法进一步包括以下步骤:提供第一电极和第二电极、电信号发生器和控制器(41,141);产生在所述第一电极与所述第二电极之间的电信号;在所述第一电极与第二电极之间,检测所述电信号的电响应;以及相对于检测到的电响应控制超声波信号。

10. 根据权利要求9所述的矿化剂,其中所述相对于检测到的电响应控制超声波信号的步骤包含以下步骤:将自生物材料的一组样本在矿化的各个阶段获得的特征电响应的数据集与检测到的电响应进行比较。

11. 根据权利要求10所述的矿化剂,其中所述方法包含以下步骤:相对于检测到的电响应控制电信号的调制。

12. 一种套组,其包括用于矿化生物材料的装置以及与所述装置一起使用并且用于矿化生物材料的矿化剂,其中所述装置包括可操作以产生超声波信号的超声波源、超声波探针以及可操作以接收矿化剂的一或多个矿化探针,其中使用超声波信号将矿化剂从至少一个矿化探针传递至生物材料,其中所述矿化剂包括两种矿化增强剂,其中所述增强剂中的一者是钙离子源并且另一者是磷酸离子源。

13. 一种套组,其包括用于矿化生物材料的装置以及与所述装置一起使用并且用于矿化生物材料的矿化剂,其中所述装置包括可操作以产生超声波信号的超声波源、超声波探

针以及可操作以接收矿化剂的一或多个矿化探针,其中使用超声波信号将矿化剂从至少一个矿化探针传递至生物材料,其中所述矿化剂包括磷酸根源、钙源以及氢氧根源。

14. 根据权利要求13所述的套组,其中所述氢氧根源是水。

15. 一种套组,其包括用于矿化生物材料的装置以及与所述装置一起使用并且用于矿化生物材料的矿化剂,其中所述装置包括可操作以产生超声波信号的超声波源、超声波探针以及可操作以接收矿化剂的一或多个矿化探针,其中使用超声波信号将矿化剂从至少一个矿化探针传递至生物材料,其中所述矿化剂包括钙离子源、磷酸离子源、氢氧离子源以及氟离子源。

16. 根据权利要求15所述的套组,其中所述钙离子源、磷酸离子源、氢氧离子源以及氟离子源是酪蛋白磷酸肽-无定形氟磷酸钙(CPP-ACFP)。

17. 一种套组,其包括用于矿化生物材料的装置以及与所述装置一起使用并且用于矿化生物材料的矿化剂,其中所述装置包括可操作以产生超声波信号的超声波源、超声波探针以及可操作以接收矿化剂的一或多个矿化探针,其中使用超声波信号将矿化剂从至少一个矿化探针传递至生物材料,其中所述矿化剂包括纳米颗粒,其中所述纳米颗粒包括钙和磷酸根。

18. 一种套组,其包括用于矿化生物材料的装置以及与所述装置一起使用并且用于矿化生物材料的矿化剂,其中所述装置包括可操作以产生超声波信号的超声波源、超声波探针以及可操作以接收矿化剂的一或多个矿化探针,其中使用超声波信号将矿化剂从至少一个矿化探针传递至生物材料,其中所述矿化剂包括酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙(CPP-ACP)。

19. 根据权利要求12至18任一项所述的套组,其中所述装置包括第一电极和第二电极、可操作以在所述第一电极和第二电极之间产生电信号的电信号发生器、可操作以检测在所述第一电极和第二电极之间的电信号的电响应的检测器(53)、以及可操作以接收检测出的电响应并且相对于电响应控制超声波信号的控制器(41,141)。

20. 根据权利要求19所述的套组,其中所述控制器(41,141)包括具有描述样本生物材料在矿化的各个阶段的特征电响应的数据集的第一软件模块,以及将所述数据集与检测到的电响应进行比较的第二软件模块。

21. 根据权利要求20所述的套组,其中所述第二软件模块实施界定矿化与电响应之间的关系的功能,以便将所述数据集与检测到的电响应进行比较,或其中所述第二软件模块实施含有关于生物材料的电响应以及其矿化信息的查找表,以便对所述数据集与检测到的电响应进行比较。

22. 根据权利要求21所述的套组,其中所述控制器是可操作的以相对于检测到的电响应控制电信号的调制。

用于矿化生物材料的改进装置以及方法

[0001] 本发明涉及一种用于矿化生物材料的装置以及方法,并且确切地说涉及一种用于再矿化(例如)牙齿或骨骼等经去矿化组织以及经次矿化组织的装置以及方法。

[0002] 龋齿是牙齿或骨骼的龋蚀。牙龋(也称为蛀牙、龋齿或龋损伤)是由摄入碳水化合物上的微生物酶促作用产生的酸所引起。酸使牙齿的无机部分脱钙(去矿化),最初形成亚表面损伤,随后有机部分分解从而导致牙洞的形成。在牙科中,可以就龋损伤的深度方面描述牙齿通过龋损伤的发展引起的去矿化。

[0003] 牙龋通常通过去除牙齿中的龋蚀材料并且用牙科用汞合金或其它修复材料填充所形成的孔(牙洞)来治疗。在更严重的情况下,可能去除整颗牙齿。在损伤成洞之前,有可能通过再矿化龋损伤来治愈或逆转组织破坏。然而,此处理在已经从龋损伤去除外源(例如,唾液源或食物源)蛋白以及脂质时效果更好。

[0004] 已知蛀牙的程度会改变牙齿的电特性。出现这种情况是因为矿物质损失,牙齿的孔隙度增大,并且由此产生的孔隙内的数目增加的离子增大了牙齿中的传导性,即电运载。因此,牙齿的去矿化将导致其电荷运载特性的增强。这可以表现在:为了实现通过牙齿的类似电流,与健康牙齿相比,必须施加到经去矿化牙齿的电势差减小。相对应地,这可以表现在:在施加相同电势差时,与健康牙齿相比,从经去矿化牙齿可测得增大的电流。这些影响可以在分别施加恒定电流或恒定电势差时检测到。或者,通过使用AC信号可以监测到阻抗(其包含DC电阻)。

[0005] 存在经专门设计以通过使用探查电极或接触电极以及反电极向牙齿施加交流电流来检测牙龋的多种装置。如上文所描述,电路中通过反电极以及探针形成的阻抗的主要来源通过牙齿提供,并且因此电路的阻抗变化给出牙齿的阻抗变化的测量。国际专利申请案W097/42909中描述了此技术。

[0006] 离子导入法是使用电流推进带电物质(通常是药物或生物活性剂)的无创方法。已知在经皮给药时使用离子导入法。离子导入法装置通常包含各自耦合到电压源的异性极或端子上的活性电极组合件以及反电极组合件。活性剂可以是阳离子或阴离子,并且电压源可经配置以基于活性剂的极性施加适合的电压极性。活性剂可以例如存储于储槽(例如,腔)中,或存储于多孔结构或胶中。

[0007] 超声波是纵波脉冲。已知使用超声波用于经皮给药-超声波导入法。在牙科中,已知超声波一般用于清洗,例如在牙根管治疗期间从牙齿的外表面去除牙垢或从牙齿内部的牙髓腔以及牙根管去除残渣。

[0008] 电超声波导入法是离子导入法与超声波的组合。

[0009] 本发明的一个目的是提供一种用于矿化生物材料的改进装置、系统以及方法。

[0010] 根据本发明的第一方面,提供用于矿化生物材料的装置,所述装置包括可操作以产生超声波信号的超声波源、超声波探针以及可操作以接收矿化剂的一或多个矿化探针,其中使用超声波信号将矿化剂从至少一个矿化探针传递至生物材料。

[0011] 至少一个矿化探针可以是超声波探针。

[0012] 根据一个实施例,所述装置包括离子导入法探针。

[0013] 本发明的装置可以利用电超声波导入法。

[0014] 所述装置有利地进一步包括第一电极和第二电极；以及电信号发生器，所述电信号发生器可操作以在第一电极与第二电极之间产生电信号；检测器，所述检测器可操作以检测在第一电极与第二电极之间的电信号的电响应；以及控制器，所述控制器可操作以接收检测到的电响应并且相对于电响应控制超声波信号。

[0015] 所述装置有利地进一步包括矿化探针电极；以及调制器，所述调制器可操作以调制矿化探针电极与第二电极之间的电信号，并且由此使用电信号使得矿化剂能够传递至生物材料。

[0016] 有利地，矿化探针电极是第一电极。

[0017] 控制器优选地可操作以相对于检测到的电响应控制电信号的调制。

[0018] 所述装置有利地进一步包括参照电极，所述参照电极可操作以控制电信号以及超声波信号的调制中的至少一者。

[0019] 控制器有利地包括第一软件模块，所述第一软件模块具有描述样本生物材料在矿化的各个阶段的特征电响应的数据集；以及第二软件模块，所述第二软件模块将所述数据与检测到的电响应进行比较，并且由此确定电信号以及超声波信号中的至少一者的任何所需改良。

[0020] 第二软件模块可以实施界定矿化与电响应之间关系的功能，以便将所述数据与检测到的电响应进行比较，并且由此确定电信号以及超声波信号中的至少一者的任何所需改良。

[0021] 或者，第二软件模块可以实施含有关于生物材料的电响应以及其矿化信息的查找表，以便对所述数据与检测到的电响应进行比较，并且由此确定电信号以及超声波信号中的至少一者的任何所需改良。

[0022] 矿化探针电极有利地通过离子导入法将矿化剂传递至生物材料。

[0023] 根据一个实施例，矿化探针电极有利地通过电超声波导入法将矿化剂传递至生物材料。

[0024] 当根据本发明使用时，超声波一般在约20Hz到200MHz之间的范围内使用；通常从约5MHz到约200MHz；适宜地从约10MHz到约150MHz；更适宜地从约100MHz到约150MHz。

[0025] 在超声波频率与可以通过本发明的装置以及方法应用至生物材料的颗粒大小之间存在反比关系。超声波的频率越高，可以通过本发明的装置以及方法应用至生物材料的颗粒大小就越小。使用更高频率的超声波将允许利用更大范围的颗粒大小。

[0026] 检测器有利地可操作以根据电响应来确定外源蛋白以及脂质中的至少一者在生物材料上或在生物材料中的存在。

[0027] 所述装置可以进一步包括用于应用调节剂的构件。

[0028] 调节剂可以包括氧化剂、除蛋白剂以及除脂质剂中的至少一者。一般来说，调节剂包括氧化剂、除蛋白剂以及除脂质剂中的一种以上，通常，调节剂至少包括除蛋白剂以及除脂质剂。

[0029] 所述装置有利地可操作以分开、依序或同时应用超声波信号以及传递矿化剂。

[0030] 所述装置有利地可操作以分开、依序或同时应用超声波信号以及电信号。

[0031] 所述装置有利地可操作以分开、依序或同时应用经调制电信号以及传递矿化剂。

[0032] 根据一个实施例,所述装置可操作以分开、同时或依序和/或以其组合应用超声波信号以及离子导入法信号。一般来说,同时应用超声波信号以及离子导入法信号。

[0033] 所述装置有利地适合于与例如牙齿和/或骨骼等硬组织生物材料一起使用。

[0034] 有利地,本发明的装置的操作可以被中断,以便重新应用调节剂由此去除外源蛋白和/或脂质。

[0035] 根据本发明的第二方面,提供一种与如上文所描述的用于矿化生物材料的装置一起使用的矿化剂。

[0036] 矿化剂可以包括钙离子源以及磷酸离子源以及氢氧离子源(例如水)中的至少一者,任选地存在氟离子源。一般来说,矿化剂包括钙离子源以及磷酸离子源以及氢氧离子源(例如水)。通常,矿化剂包括钙离子源、磷酸离子源、水以及氟离子源。

[0037] 在一般用以操作本发明装置/进行本发明方法的条件下,矿化剂可以呈可溶于水或不可溶于水(呈水分散液)的形式。

[0038] 矿化剂可以包括酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙(CPP-ACP)。

[0039] 矿化剂可以包括钙、磷酸根、氢氧根/水以及氟。

[0040] 矿化剂可以包括酪蛋白磷酸肽-无定形氟磷酸钙(CPP-ACFP)。

[0041] 矿化剂适宜地包括一或多种矿化增强剂。更适宜地,矿化剂包括两种矿化增强剂,其中增强剂中的一者是钙离子源并且另一者是磷酸离子源。

[0042] 矿化剂优选地包括1:1与22:10之间的钙与磷酸根比率。更优选地,矿化剂包括3:2与22:10之间的钙与磷酸根比率。更优选地,矿化剂包括大致10:6的钙与磷酸根比率。

[0043] 或者或额外地,矿化增强剂中的至少一者可以包括锶。

[0044] 矿化剂有利地包括纳米颗粒,其具有小于500nm的平均粒径,一般小于100nm,通常小于50nm,适宜地小于10nm,更适宜地从1nm到10nm。根据一个实施例,矿化剂由纳米颗粒构成。

[0045] 根据一个实施例,矿化剂的平均粒径是1nm到50nm。

[0046] 包括或其组成为纳米颗粒的矿化剂的使用被认为允许使更大比例的矿化剂被迫进入生物组织中,从而促进更有效的矿化方法和/或矿化剂在生物组织中的更好保留。

[0047] 纳米颗粒通常包括钙离子源、磷酸离子源、氢氧离子源以及氟离子源中的至少一者。一般来说,纳米颗粒包括钙羟基磷灰石。

[0048] 根据本发明的第三方面,提供一种套组,其包括如上文所描述的用于矿化生物材料的装置以及如上文所描述的矿化剂。所述套组可以进一步包括调节剂。

[0049] 根据本发明的第四方面,提供一种矿化生物材料的方法,其包括以下步骤:提供超声波源;提供矿化剂;从超声波源产生超声波信号;分开、依序或同时将超声波信号以及矿化剂应用至生物材料。

[0050] 本发明的方法一般包括使用如本文所描述的装置。

[0051] 根据一个实施例,所述方法可以包括电超声波导入法。

[0052] 尽管本发明人不希望受理论束缚,但据信,在矿化生物材料的方法中使用电超声波导入法(超声波与离子导入法的组合)允许使更大比例的矿化剂被迫进入生物材料中,而不是留在生物材料的表面上。这能实现更有效的矿化方法。相比仅使用离子导入法的等效方法,更多矿化剂在较短时间段内被迫进入生物材料中。电超声波导入法的使用也被认为

能促进矿化剂在生物材料中的更好保留,意味着生物组织的矿化比仅使用离子导入法的方法持续更长时间。

[0053] 所述方法可以进一步包括在将超声波信号以及矿化剂中的至少一者应用至生物材料之前调节所述生物材料的步骤。调节的步骤包括至少实质上从生物材料去除蛋白以及脂质中的至少一者(一般来说,实质上从生物材料去除蛋白以及脂质两者)。调节的步骤优选地包括应用除蛋白剂以及除脂质剂中的至少一者。

[0054] 所述方法有利地进一步包括以下步骤:提供第一电极和第二电极、电信号发生器以及控制器;在第一电极与第二电极之间产生电信号;检测第一电极与第二电极之间的电信号的电响应;并且相对于检测到的电响应控制超声波信号。

[0055] 所述方法有利地进一步包括以下步骤:提供矿化探针;提供调制器;调制矿化探针与第二电极之间的电信号并且由此使用电信号将矿化剂传递至生物材料。

[0056] 矿化探针可以通过第一电极提供。

[0057] 所述方法有利地进一步包括相对于检测到的电响应控制电信号的调制步骤。

[0058] 所述方法有利地进一步包括以下步骤:提供参照电极,并且根据自参照电极可获得的信息控制电信号以及超声波的调制中的至少一者。

[0059] 相对于检测到的电响应控制超声波信号以及电信号中的至少一者的步骤可以包括以下步骤:将自生物材料的一组样本在矿化的各个阶段获得的特征电响应的数据集与检测到的电响应进行比较;并且确定对超声波信号或电信号中的至少一者的任何所需改良。

[0060] 比较数据集的步骤可以包括实施界定矿化与电响应之间关系的功能,以便将所述数据与检测到的电响应进行比较。

[0061] 或者,比较数据集的步骤可以包括实施含有关于生物材料的电响应以及其矿化的信息的查找表;并且将所述数据与检测到的电响应进行比较。

[0062] 所述方法可以进一步包括根据检测到的电响应来检测蛋白(例如,外源蛋白)以及脂质中的至少一者在生物材料上或在生物材料中的存在的步骤;通常是检测蛋白以及脂质的存在的步骤。

[0063] 矿化剂一般如上文所描述。

[0064] 矿化剂可以包括酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙(CPP-ACP)。

[0065] 矿化剂可以包括钙、磷酸根、氢氧根/水以及氟。

[0066] 矿化剂可以包括酪蛋白磷酸肽-无定形氟磷酸钙(CPP-ACFP)。

[0067] 在本发明的方法中使用的条件下,矿化剂可以实质上不可溶于水。

[0068] 根据本发明的一个实施例,矿化剂在其应用至的骨骼/牙齿组织中或在所述骨骼/牙齿组织上自应用开始保留至少三个月,一般至少六个月,通常至少一年。

[0069] 矿化剂有利地包括一或多种矿化增强剂。

[0070] 更有利地,矿化剂包括两种矿化增强剂,其中增强剂中的一者是钙离子源并且另一者是磷酸离子源。

[0071] 矿化剂可以包括1:1与22:10之间的钙与磷酸根比率。

[0072] 优选地,矿化剂包括3:2与22:10之间的钙与磷酸根比率。

[0073] 更优选地,矿化剂包括大致10:6的钙与磷酸根比率。

[0074] 或者或另外,增强剂中的至少一者可以包括锶。

[0075] 矿化剂有利地包括纳米颗粒。纳米颗粒优选地包括钙、磷酸根、氢氧根以及氟中的至少一者。

[0076] 纳米颗粒可以包括钙羟基磷灰石。

[0077] 所述方法有利地适合于在矿化例如牙齿和/或骨骼等硬组织中使用。

[0078] 现将参考附图仅以实例方式描述本发明,在附图中:

[0079] 图1a以及1b是示出对于健康牙齿以及经去矿化牙齿的所施加电压和电流衰减率的图形;

[0080] 图2a是示出本发明方法的实施例的流程图以及图2b是用于实施图2a的方法的装置方块图;

[0081] 图3a以及3b是仅利用超声波(图3a)以及利用组合的超声波以及离子导入法(图3b)的本发明实施例的示意图表示;

[0082] 图4是图1实施例的控制器的较详细示意性表示;

[0083] 图5a以及5b分别是图3a以及3b实施例的超声波探针以及离子导入法探针的较详细示意图表示;

[0084] 图6是示出本发明方法的第一实施例的流程图;以及

[0085] 图7是示出本发明方法的另一实施例的流程图。

[0086] 本发明提供一种用于矿化生物材料的装置以及方法。本发明特别地适合于当已经因去矿化而出现龋蚀时再矿化牙齿,或适合于咬合牙小管以治疗牙本质过敏,或适合于牙齿美白或牙侵蚀症的治疗。应了解,在本文所描述的装置以及方法不限于牙齿的再矿化而是可用以矿化其它生物材料,但是特别适用于硬组织的矿化,例如,其可用于骨骼的再矿化以用于治疗骨质疏松、骨质减少或牙周疾病。

[0087] 一般来说,本发明的装置以及方法包括电超声波导入法。

[0088] 在本发明的优选实施例中,空间成像数据或三维结构信息可用以产生不同的表征参数,包含追踪许多不同平面中的任一者中各种不同平行矢量中灰度等级值(在显微CT图像中)的改变(和/或相对改变),以产生在这些矢量的方向上矿物密度改变的平均表示。优选地,在整个损伤体积上方执行平均化处理;并且处理自其所得的信息以在其它参数之中计算在牙髓方向上龋损伤的深度。鉴于复杂的损伤空间几何结构,图像分析技术提供了实质上比通常供牙医可用的更多信息。因此,可以确定可以比传统使用的损伤深度参数更适用于表征矿物密度的损耗的其它损伤参数。

[0089] 如先前所描述,可以在应用AC信号或DC恒定电流或恒定电势差时检测到牙齿的阻抗和/或电阻的改变。脉冲或方波电流或电势差向健康牙齿或经去矿化牙齿的施加也从电流(或电势)对比时间的曲线中得到动态信息。

[0090] 图1a是电压对比时间的图形1,其示出实质上恒定幅值的脉冲电压3。图1b是电流对比时间的图形,其示出响应于对于健康牙齿以及已经去矿化牙齿的所施加电势差(电压)脉冲的电流衰减率。曲线7示出对于健康牙齿的电流响应并且曲线9示出对于经去矿化牙齿的响应。

[0091] 使用穿过牙齿的电荷运载的机械学理解以及牙齿去矿化在牙齿离子传导性上的作用,可以在根据上述图像处理技术所确定的矿物密度分布与所测得的瞬态电响应分布之间形成关系。本发明经由建立分析模型通过大量健康牙齿以及具有龋损伤的牙齿的图像分

析以及电特性分析来形成关系,所述分析模型产生用以描述此关系的数学函数。

[0092] 或者,本发明可以采用所测得的电响应数据与(根据以上图像分析技术所确定的)从健康牙齿以及患病牙齿的研究中获得的平均矿物密度值之间的查找表。在建立以上关系和/或查找表时,可以使用显微CT技术,其中针对多个体模校准数据,以便确保所测得的灰度等级值的变化实际上表示相较于异常作用(或成像伪影)穿过牙齿的矿物密度的改变。下文将更详细描述以上处理。

[0093] 本发明的装置采用反馈机构,其中在通过离子导入法再矿化牙齿时进行电测量(其可以是AC或DC相关的)。电测量与牙齿中龋损伤的矿物密度(通过在离线处理期间形成的上述关系和/或查找表)有关,以计算用于装置的适合的控制信号从而最佳地调节离子导入法处理。

[0094] 图2a示出本发明的方法的实施例,其包括以下步骤。步骤0:

[0095] 包括校准从显微CT分析(在形成上述关系和/或查找表中所采用的矿物密度值时使用)中获得的灰度等级值的预步骤,使用显微CT装置扫描多个体模(包括均质各向同性材料,其实质上匹配牙科用材料)。

[0096] 在本发明实例中,体模包括表示特定材料密度的羟基磷灰石盘。

[0097] 步骤1:

[0098] 在单独的体模显微CT分析之后,多个健康牙齿以及具有龋损伤的牙齿各自连同体模一起经过类似扫描处理。使用已知的分段技术处理经扫描牙齿的所计算矿物密度以识别其中任何损伤的界限。矿物密度的分布建立在通过分段处理所确定的界限内;并且矿物密度分布与从相同牙齿获得的稳态或瞬态电测量有关。

[0099] 步骤2:

[0100] 在应用超声波信号以及一般离子导入法期间,将恒定的电势差或电流施加至具有龋损伤的牙齿13。在治疗条件下从牙齿测得电响应功能15;并且使用在步骤1中建立的关系(和/或查找表)以确定龋损伤的矿物密度17。

[0101] 步骤3:

[0102] 确定接近在步骤1期间建立的界限的健康牙齿材料的矿物密度范围19。这用以建立超声波信号(以及一般离子导入法)治疗所需的再矿化的所需程度。

[0103] 步骤4:

[0104] 计算超声波(以及一般离子导入法)信号的量值改变21,计算出的改变足以将矿物推入损伤部位中使得损伤部位的矿物密度更密切地匹配健康牙齿材料的矿物密度。

[0105] 在实施图2a的方法时,图2b的装置包括逻辑块23,其除(根据步骤4)接收超声波(以及一般离子导入法)信号的所需量值改变的指示之外,还接收关于已经进行离子导入法治疗的时间25的信息。逻辑块23还接收关于例如应开始或停止(例如,允许清洁电探针并且进一步在电探针上应用调节剂29)超声波(以及一般离子导入法)的时间的额外协议信息27。根据本发明的装置可用以或者使用仅超声波以将矿化剂推入生物材料中或者使用超声波以及离子导入法的组合来矿化生物材料。

[0106] 图3a示出根据本发明的用于矿化生物材料的装置31的第一实施例,其包括具有手柄35、颈部37以及头部39的超声波探针33。超声波探针33通过缆线45连接到超声波源40以及控制器41上,进而通过缆线47连接到第二反电极43上。电极43可以是手持式或口腔或唇

式“环形”电极。

[0107] 图3b示出根据本发明的用于矿化生物材料的装置131的第二实施例,其包括具有手柄135a、颈部137a以及头部139a的超声波探针133a。所述装置进一步包括具有手柄135b、颈部137b以及头部139b的可作为第一电极操作的离子导入法探针133b。超声波探针133a通过缆线145连接到超声波源140以及控制器141上,进而通过缆线147连接到第二反电极143上。电极143可以是手持式或口腔或唇式“环形”电极。离子导入法探针133b也电连接到控制器141上。

[0108] 图4更详细地示出控制器41,其包括调制器49,所述调制器调节至超声波探针33a(133a)的超声波信号,并且如果利用了根据第二实施例的离子导入法探针133b,那么调制发送至探针133b的波形的形状和/或频率和/或振幅。

[0109] 图5a更详细地示出超声波探针33(133a),其中所述超声波探针具有延伸穿过探针的手柄34到达超声波源40的超声波波导34。储槽55(155a)设置在头部39(139a)与超声波源40之间,用于存储矿化剂57(157a)。在使用中,矿化剂通过超声波信号从储槽55(155a)向外推动穿过探针33(133a)的头部39(139a)并且与例如牙齿或骨骼等生物材料接触。

[0110] 图5b更详细地示出离子导入法探针133b,其中缆线45延伸穿过探针133b的手柄135b到达含有矿化剂157b的储槽155b。在使用中,矿化剂通过电信号(离子导入法)从储槽155b向外推动穿过探针133b的头部139b并且与例如牙齿或骨骼等生物材料接触。

[0111] 在本发明的其它实施例中,矿化剂可以其它方法存储于可以直接应用至牙齿的例如多孔结构或胶中。在本发明的实施例中,在矿化剂存储于探针的腔室中的情况下,可以通过用柔性材料制作腔室将矿化剂引入到探针表面上从而允许挤出矿化剂。或者,腔室可以具有活塞或类似组件以将矿化剂推出腔室。

[0112] 为了防止交叉感染,矿化剂通常与装置分开地保持或以可拆卸地附接到探针端部的可拆卸的“探针尖端”呈现。

[0113] 图6是示出本发明的方法的流程图61,其中控制超声波信号以及(在使用离子导入法的情况下)由第一(探针)电极33(133a和/或133b)以及第二反电极43(143)构成的电路中的电信号的波形以便将矿化剂传递63至生物材料。随后检测65电路的电响应并且分析检测到的信号,以便响应于检测到的电路的电响应确定67是否需要改良信号,并且如果需要,改良到什么程度。

[0114] 提供使用本发明实施例的关于牙齿再矿化的以下实例。牙科医生鉴定患者将需再矿化的特定牙齿部位。其后应用调节剂并且清洁所述部位以从所述部位去除外源蛋白和/或脂质。可以利用探针以及反电极通过离子导入法将调节剂推入经次矿化或经去矿化龋损伤部位,以优化外源蛋白和/或脂质内含物的破坏以及去除。

[0115] 将探针33(133a/133b)插入到患者的口腔中并且插入到牙齿部位上。反电极43(143)连接至患者。在此实例中包括超声波(以及任选地,离子导入法)装置的探针推动矿化剂57(157)通过牙齿的外表面以便再矿化所述牙齿部位的龋损伤。

[0116] 在此处理期间,通过探针33(133a/133b)、患者以及反电极43(143)形成的电路提供输出信号,所述输出信号识别已经由持续的再矿化处理引起的电路的电响应改变。通过检测器53检测到电响应,信号传递至控制器51,所述控制器51处理电响应并且将所述电响应与以实验方式获得的针对再矿化的电响应的已知数据集进行比较。这些响应提供有关牙

齿的再矿化的量以及位置的三维结构信息。控制器因此能够向调制器发送程序指令,以通过改变超声波信号以及电信号的波形的频率和/或振幅和/或形状来改变输入至探针33 (133a/133b)的超声波信号以及电信号的波形。在已经确定超声波信号以及波形的任何变化后,调制器49即向探针33 (133a/133b)提供输出,进而确定推动矿化剂通过牙齿外表面的方式。可以实时地或以其它方式进行对牙齿的再矿化模式的改变的响应。

[0117] 将以实验方式获得的针对再矿化的电响应的已知数据集与通过检测器53检测到的输出信号进行比较需要形成以实验方式获得的响应的数据集或函数库。此信息从实验数据中获得,其中获得显微CT图像以提供虚拟牙齿切片。在本发明的此实例中,处理如下。

[0118] 使用三维断层摄影系统(例如,X射线、MRI、中子(超声波)扫描具有牙龋或其它一般缺陷(例如,矿物密度减少)的样本。使用校准体模以确定衰减系数与电子密度之间的关系,使用硬件以及软件解决方案以最小化内部图像伪影(例如,射束硬化、环状伪影、散射)。样本的重构使用所采集的二维角度投影图像来获得,并且实现用于不同体元(即三维像素)或空间分辨率。采用三维图像处理演算法以计算电子密度的空间分布,如由与体模相关的衰减数据所表示。这些分布提供关于所关注的相关体积的矿化程度的信息。

[0119] 在超声波(以及一般离子导入法)再矿化治疗之后,重新扫描样本并且样本经历上述方法。将所关注的相关体积的矿物密度的后续分布(处理前后)与矿化模式中所诱发的改变的信息进行比较。

[0120] 针对具有不同再矿化程度的样本重复此处理,以提供关于内部样本结构改变的信息,该信息可以与在样本治疗期间出现的样本的电响应改变有关。所描述的技术将通知再矿化的任何空间不均匀性,从而从样本的电响应提供对再矿化的空间位置的反馈。将代表性的以实验方式采集的数据集编码成装置函数库,以提供矿物密度的空间位置以及分布的特征标记,这使临床医生能够决定对再矿化模式的实时响应。通过来自样本牙齿的AC阻抗值或DC电阻值以及其在控制器中的并入的整合提供的反馈告知装置的设置,以便优化组织的再矿化。合适地,初始设置可以包括在应用较长脉冲时受控电势电量分析的使用或在应用较短脉冲时计时电流分析的使用。对由本发明提供的再矿化处理的性质以及程度的反馈包含关于是否将设置切换到受控电流电量分析以及何时切换以优化整个损伤的再矿化的信息。

[0121] 在受控电流电量分析的情况下,电流处于恒定水平,这意味着再矿化剂流也将是恒定的。这在促进再矿化的恒定速率时将合乎需要,因为预期再矿化的速率将与电流流动量成正比。或者,可以允许电流随时间而下降,并且因此随时间的推移再矿化的速率不恒定。

[0122] 在图7中示出的本发明实施例中,除表征牙齿的矿化状态之外,电路的电响应提供指示所关注的区域中外源蛋白和/或脂质堆积的信息。流程图71图解说明矿化剂至生物材料的传递73。随后检测75电路的电响应,并且分析检测到的信号以便确定77是否需要响应于检测到的电路的电响应改良超声波信号和电信号以及改良的程度。另外,本发明的检测器适合于检测81由于外源蛋白、脂质以及其它材料的堆积导致的电响应的改变。一旦检测到,即中断83再矿化处理,并且在特定周期内重新应用85调节剂。其后,可以恢复再矿化的处理。

[0123] 外源蛋白和/或脂质的存在可以通过分析电响应由本发明的装置来指示。在这些

情况下,将建议使用者需要重新调节的步骤并且将采取合适的措施以重新应用调节剂。

[0124] 在本发明的另一实施例中,装置配备有参照电极,在此实例中参照电极包括靠近于探查电极放置的小型Ag/AgCl线。参照电极允许更精确地控制电势并且当需要较大电流以治疗大损伤时特别有用。

[0125] 可以通过如上文所描述的施加AC信号测量牙齿的阻抗。或者,可以使用电流中断技术,由此在一定时间量内施加电流并且随后使用继电器快速切断电路。电势随时间推移的衰减可以提供关于牙齿的电阻信息。

[0126] 另外,本发明可以在例如牙齿的预调节中使用,其中在预调节中使用超声波信号(以及一般离子导入法)。可以通过超声波信号(以及一般离子导入法)将调节剂推入经次矿化或经去矿化龋损伤部位,以优化外源蛋白以及脂质内含物的破坏,并且随后(若需要)逆转离子导入法的极性,以便有助于从经次矿化或经去矿化组织去除蛋白材料以及其它有机材料。合适的试剂的实例包括漂白剂、洗涤剂、离液剂(例如尿素)、高磷酸盐浓缩物,蛋白酶的混合液(例如,肽链内切酶、蛋白酶以及肽链端解酶)以及任何其它蛋白增溶剂、破坏剂或水解剂。在本发明的此实例中,探针附接到含有调节剂的可拆卸的腔室上,并且超声波(以及任选地,离子导入法)与此腔室一起使用,以在再矿化步骤在之前将调节剂推入牙齿中。

[0127] 本发明的装置以及方法提供在超声波(以及一般离子导入法)调节期间对检测器以及控制器的电反馈,控制器在调节期间响应于检测到的电路的电响应更改电输入波形。

[0128] 根据本发明的第三方面,套组包括如上文所描述的装置以及矿化剂。所述套组可以进一步包括调节剂。

[0129] 调节剂是氧化剂、除蛋白剂或除脂质剂。

[0130] 根据本发明的第四方面,矿化剂包括磷酸源、钙源以及氢氧根/水源。

[0131] 再矿化剂可以包括酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙(CPP-ACP)。再矿化剂可以包括(钙)羟基磷灰石的纳米颗粒。

[0132] 在优选实施例中,再矿化剂含有氟。此种再矿化剂的实例是酪蛋白磷酸肽-无定形氟磷酸钙(CPP-ACFP)。

[0133] 再矿化剂还有利地包含一或多种再矿化增强剂。通常,再矿化增强剂是钙离子源以及磷酸离子源。再矿化增强剂的实例可以包含但不限于,二水磷酸氢钙(DCPD)、矿物透钙磷石、无水磷酸氢钙(DCPA)、矿物三斜磷钙石、磷酸八钙(OCp)、 α -磷酸三钙(α -TCP)、 β -磷酸三钙(β -TCP)、无定形磷酸钙(ACP)、缺钙羟基磷灰石(CDHA)、羟基磷灰石(HA或OHAp)、氟磷灰石(FA或FAP)、磷酸四钙(TTCP或TetCP)、矿物板磷钙石(hilgenstockite)、羟基磷灰石或含氟羟基磷灰石(fluorhydroxyapatite)的纳米颗粒。更优选地,再矿化增强剂是锶。

[0134] 再矿化剂可以包含至少两种再矿化增强剂,其中增强剂中的一者是钙离子源并且另一者是磷酸离子源。例如,再矿化剂可以包含钙源,例如氢氧化钙和磷酸源,例如正磷酸。在再矿化剂中钙与磷酸根的比率可以在1:1与22:10之间。优选地,钙与磷酸根的比率为约10:6(即1.67),这表示钙羟基磷灰石中钙离子与磷酸离子的比率。或者,在再矿化剂中钙与磷酸根的比率可以在9:6与22:10之间。又或者,在再矿化剂中钙与磷酸根的比率可以大于1:1但是小于3:2(即1.0直至1.49)。

[0135] 再矿化剂可以由此选自以下:

[0136] i) Ca:P比率=1.67:例如羟基磷灰石(包含纳米颗粒):氟磷灰石。

[0137] ii) Ca:P比率=1.5-2.2(但不是1.67):例如 α -磷酸三钙; β -磷酸三钙;无定形磷酸钙;缺钙羟基磷灰石;磷酸四钙、矿物板磷钙石。

[0138] iii) Ca:P比率=1-1.49:例如二水磷酸氢钙、矿物透钙磷石;无水磷酸氢钙、矿物三斜磷钙石。

[0139] 可以通过以下过程用其组成部分制备再矿化剂:以超声波导入的方式(sonophoretically)推入钙离子(于水溶液中),并且随后用第二次序的超声波导入法推入磷酸离子(于水溶液中)-钙离子与磷酸离子将由此在第二次序的超声波导入法期间在损伤部位内汇合,并且作为磷酸钙矿物(或矿物)沉淀析出。所产生的磷灰石的氢氧离子将来自水溶液。水溶性含钙剂可以是例如氢氧化钙、氯化钙或硝酸钙;水溶性含磷酸剂可以是例如正磷酸(H_3PO_4),磷酸氢钠(或磷酸氢钾)、磷酸二氢钠(或磷酸二氢钾)、或磷酸镁。含钙剂溶液可以与含磷酸剂溶液分离,或组合成一种溶液。

[0140] 由此本发明的优选方法可以包括以下步骤:i)预调节生物材料(硬组织)以去除蛋白以及/脂质,以及ii)将含磷酸钙水溶液应用至硬组织的同时,分开、依序或同时应用超声波。可以在使用或不使用超声波的情况下推入例如次氯酸钠等除蛋白剂以实现预调节步骤。此超声波的频率可以在其中将产生成洞或超声波流的范围内。

[0141] 本发明的另一优选的方法包括以下步骤:i)预调节生物材料(硬组织)以去除蛋白以及/脂质,ii)将含钙水溶液或含磷酸根水溶液应用至组织的同时,分开、依序或同时应用超声波导入法,以及iii)(a)当(ii)中应用了含钙水溶液时则应用含磷酸根水溶液,或者(b)当(ii)中应用了含磷酸根水溶液时则应用含钙水溶液的同时,分开、依序或同时应用超声波导入法。

[0142] 可以在应用再矿化剂/超声波之前,在应用或不应用超声波的情况下,执行预调节步骤。预调节步骤可以进一步包括使用次氯酸盐进行治疗,以及优选地使用酸,更优选地磷酸进行治疗。

[0143] 根据本发明的方法可以用于哺乳动物中牙齦和/或氟斑牙的治疗或缓解。所述方法也可以用于经次矿化或经去矿化(齦)牙本质的再矿化。本发明还提供在已经过预调节去除了蛋白和/或脂质的硬组织的超声波再矿化治疗中使用的再矿化剂,再矿化剂是磷酸根源以及钙源两者。

[0144] 可以使用各种矿化剂,包含矿化剂的混合物。矿化剂可以取决于待治疗的组织。然而,优选地,矿化剂是磷酸根源或钙源,优选地,磷酸根源以及钙源。尤其优选的矿化剂是酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙(CPP-ACP)。

[0145] 对于在牙齿的再矿化中的使用,矿化剂可以是如上文所描述的含氟剂,例如酪蛋白磷酸肽-无定形氟磷酸钙(CPP-ACFP)。其它矿化剂可以包括磷酸钙化合物,例如氟磷灰石、三斜磷钙石、透钙磷石、无定形磷酸钙、羟基磷灰石等。此外,有可能在本发明的矿化剂中并入可以增强再矿化效果的另外的元素,例如锶。矿化剂的纳米颗粒,例如羟基磷灰石,是优选的矿化剂。

[0146] 所属领域的技术人员应理解,术语“经次矿化组织”以及“经去矿化组织”旨在包含其矿化水平不足的任何组织,并且包含基本上或完全经去矿化的组织,例如牙齿,基本上或完全经去矿化是例如由于牙齦处理而导致,由此所述组织包含牙齦损伤,或由于酸蚀而导致,由此所述组织包含“表面软化的”牙釉质或牙本质。

[0147] 超声波可以包括单个频率或一定频率范围的应用。或者,超声波可以包括混合频率的应用,例如可以特定序列应用频率的组合以便优化再矿化。

[0148] 另外,如先前所提及,在本发明的方法中,在应用矿化剂/超声波之前还包含预调节步骤。现在更详细地论述此预调节步骤。预调节步骤可以不同,但是可以例如包括在应用矿化剂/超声波之前去除蛋白和/或脂质。尽管可以使用各种预调节步骤,但是优选地,预调节步骤包括各种处理或处理的混合。在本发明的预调节步骤中可以使用任何合适的蛋白去除剂。需要所述制剂以减少在待治疗的表面上形成的蛋白隔层,例如在牙齿上的表膜或在龋损伤部位内的外源蛋白。预调节步骤可以任选地包含超声波以及各种预调节剂的使用,例如可以各种组合和/或序列使用蛋白去除剂。此外,可以通过超声波将预调节剂中的任一者推入经次矿化或经去矿化区域,例如龋损伤部位,以优化蛋白层的破坏并且从经次矿化或经去矿化组织去除蛋白材料。合适的调节剂的实例包含漂白剂、洗涤剂、离液剂(例如尿素)、高磷酸盐浓缩物,蛋白酶的混合液(例如,肽链内切酶、蛋白酶以及肽链端解酶)以及任何其它蛋白增溶剂、破坏剂或水解剂。合适的漂白剂的实例包含次氯酸钠以及过氧化氢漂白剂。在优选实施例中,漂白剂是碱性漂白剂。在另一优选实施例中,碱性漂白剂是次氯酸钠。蛋白破坏剂用于增溶并且部分或完全地从牙齿矿物的表面去除蛋白,例如牙齿表面上的表膜的蛋白。然而,优选地,预调节步骤包括使用酸或漂白剂进行治疗,酸例如有机酸(例如乙酸)、无机酸(例如磷酸),漂白剂例如次氯酸盐(例如次氯酸钠)。在较低频率范围内的超声波的应用用以在预调节步骤期间产生成洞,这有助于去除来自损伤部位表面的以及在损伤部位内的外源有机材料。

[0149] 矿化剂可以各种形式来应用,例如,呈胶或摩丝的形式。对于牙齿治疗中的使用,可以使用本身已知的其它口服施用。

[0150] 优选地,在应用矿化剂前不超过一分钟进行预调节。更优选地,与预调节几乎同时(即,在几秒内)应用矿化剂。

[0151] 优选的治疗次序包括重复的调节随后矿化,特别在矿化剂包含在后续调节步骤中要去除的例如蛋白等材料的情况下。

[0152] 本发明进一步提供通过对组织应用矿化剂的同时,分开、依序或同时应用超声波的组织美容治疗方法。

[0153] 所属领域的技术人员将进一步理解,本发明的方法也可以在骨科领域中有利,例如在治疗哺乳动物(即,人类或动物)的骨病理(例如骨折)中有利和/或在手术期间有利。

[0154] 本发明提供组织的改进矿化。然而,常规的牙齿再矿化方法一般包括表面组织的再矿化,即牙釉质的再矿化。本发明的特别优点是所述方法和/或使用提供用于牙本质的再矿化。牙本质是用于硬物质的术语,所述硬物质与骨骼有关并且形成哺乳动物以及人类的牙齿的核心。牙本质由大致30%含量的无细胞有机碱物质组成,无细胞有机碱物质确切地说是其中并入有胶原纤维的糖蛋白。无机成分主要是羟基磷灰石、氟磷灰石以及少量的碳酸盐、镁和微量元素。

[0155] 本发明进一步提供对组织的超声波再矿化治疗中使用的套组,其包括预调节剂以及矿化剂。再矿化剂可以包括例如在本文中定义的钙离子源以及磷酸离子源。

[0156] 优选地,预调节剂以及再矿化剂以对于应用合适的形式存在于套组中,例如,液体形式或胶形式。

[0157] 套组还可以提供涂药器用于将制剂或每一制剂涂抹至治疗的部位。

[0158] 贯穿本说明书的描述和权利要求中,除非本文另有规定,否则单数包涵多数。具体来说,当使用不定冠词时,除非本文另有规定,否则本说明书应理解为考虑到多数以及单数。

[0159] 结合本发明的特定方面、实施例或者实例一起描述的特征、整体、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文中所描述的任何其它方面、实施例或者实例,除非与之不相容。

[0160] 贯穿本说明书的描述和权利要求中,词“包括(comprise)”以及“含有”以及所述词的变化形式,例如“包括(comprising)”和“包括(comprises)”,意指“包含但不限于”,并且并不意图(且不)排除其它部分、添加、组成、整体或步骤。

[0161] 在不偏离本发明的范围的情况下可在本文中并入改进以及修改。

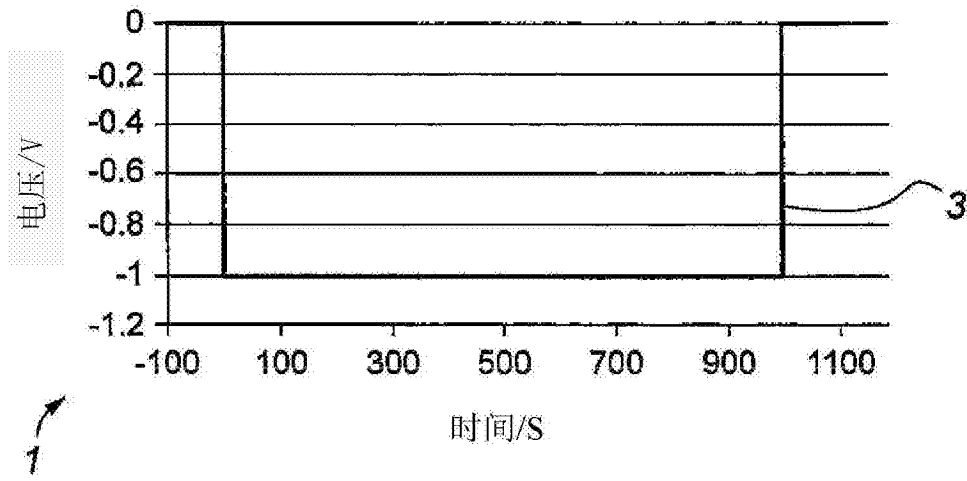


图1a

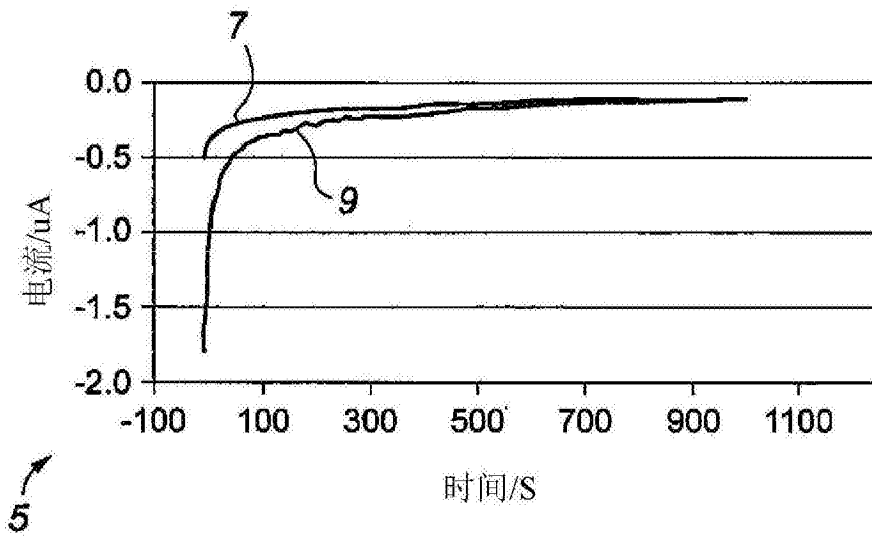


图1b

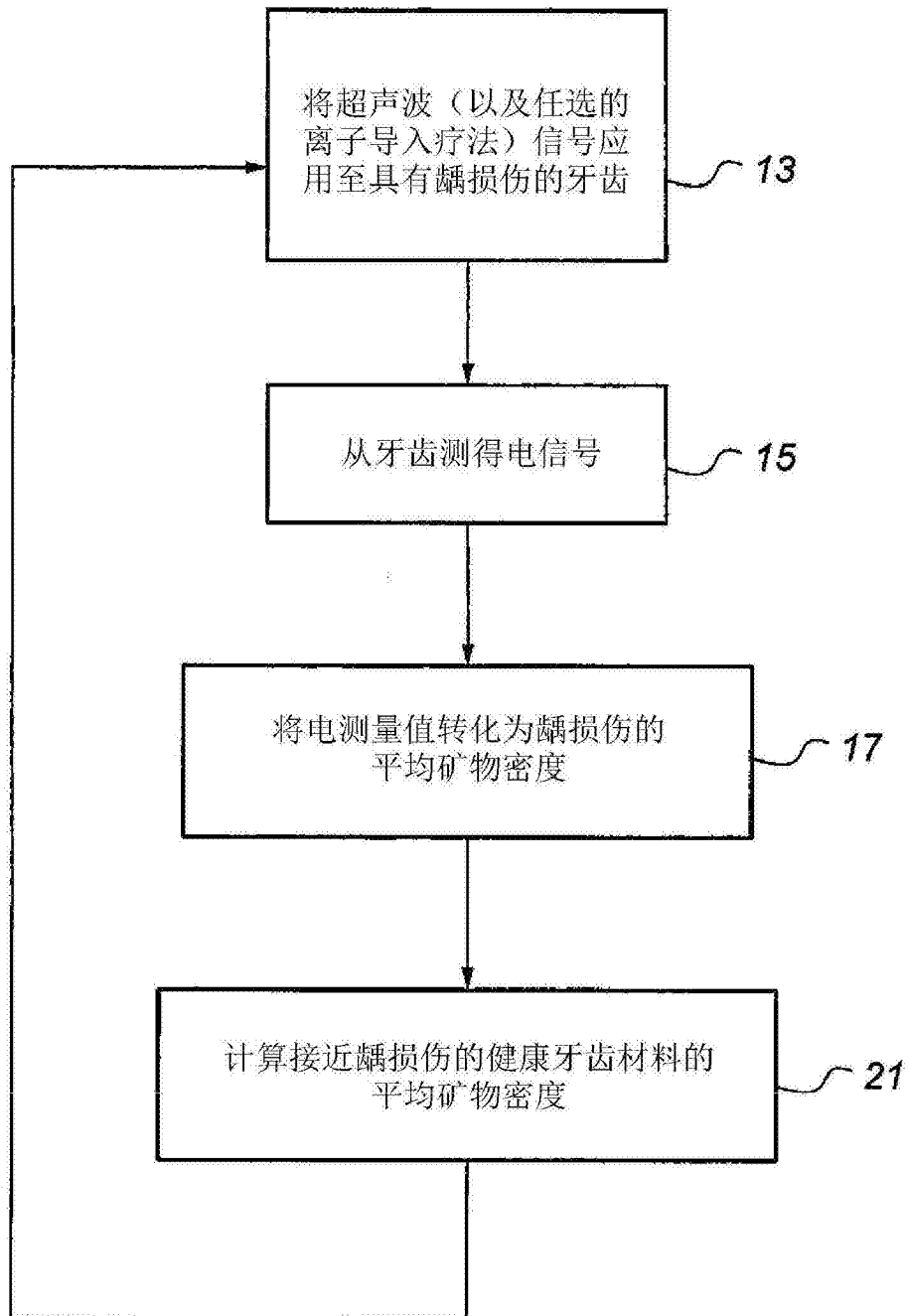


图2a

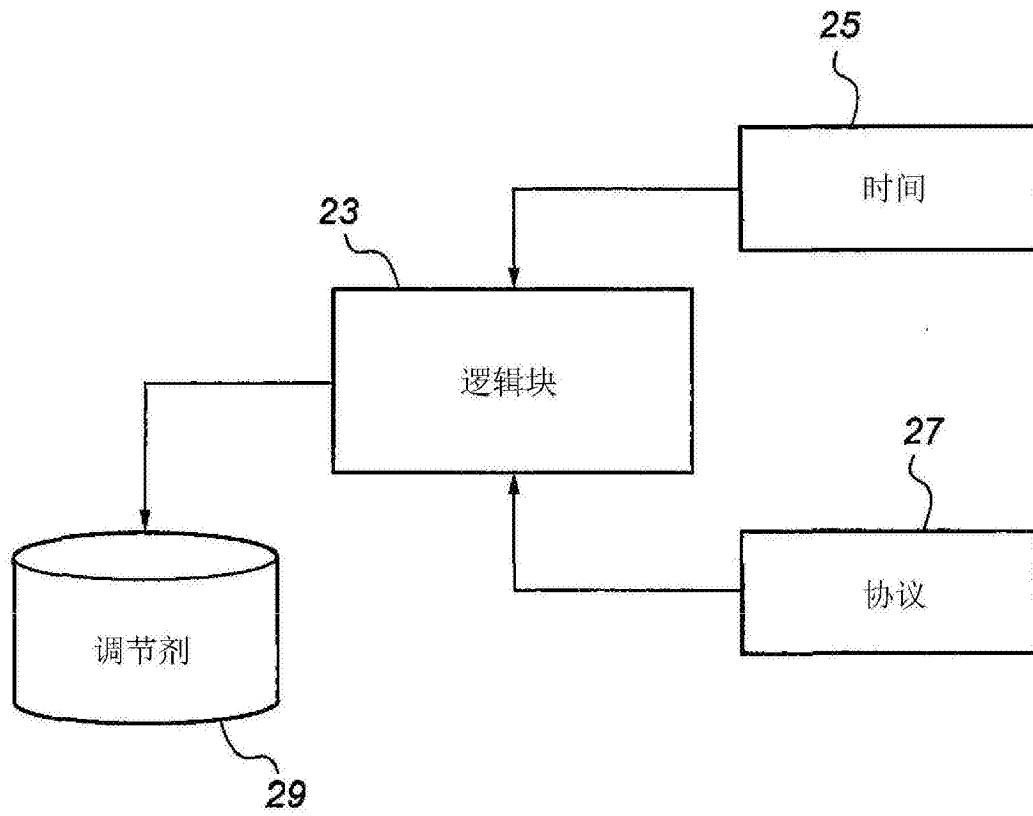


图2b

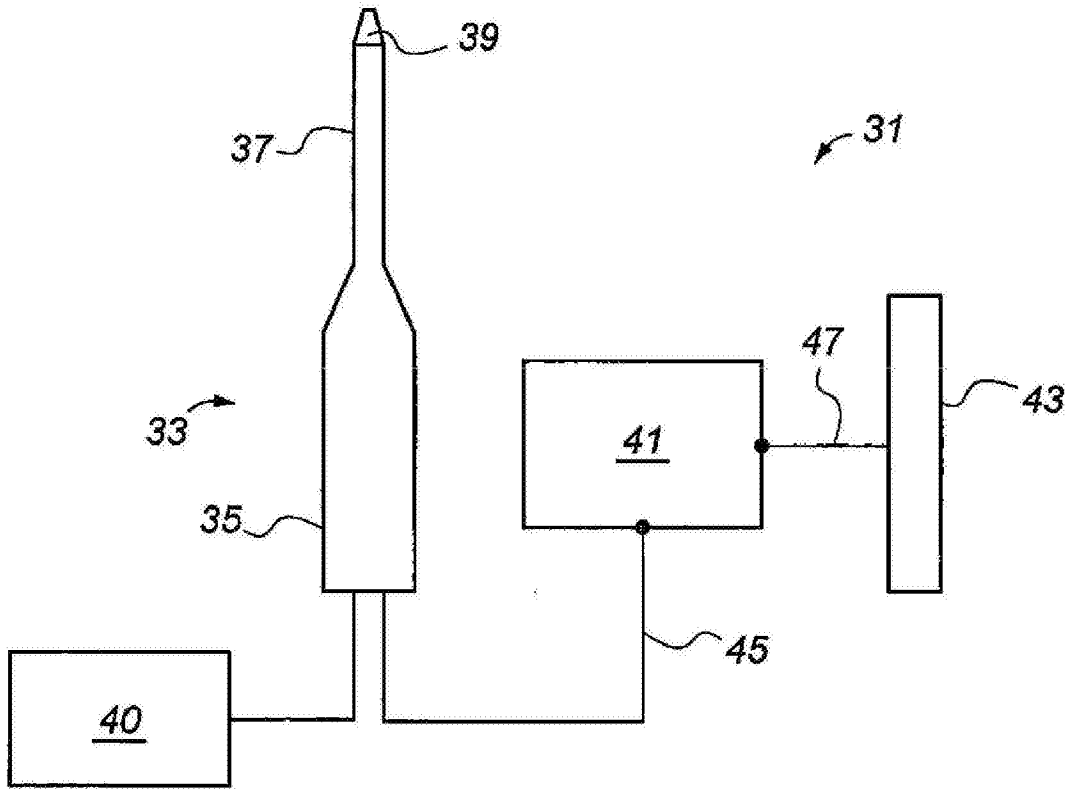


图3a

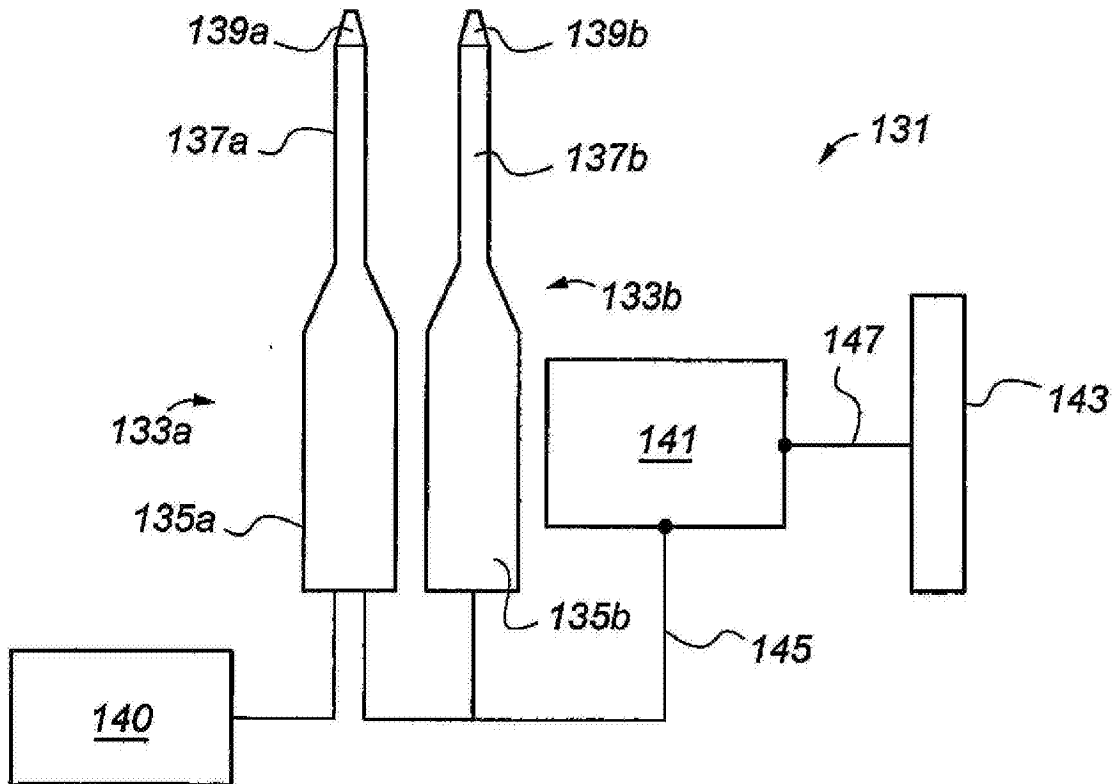


图3b

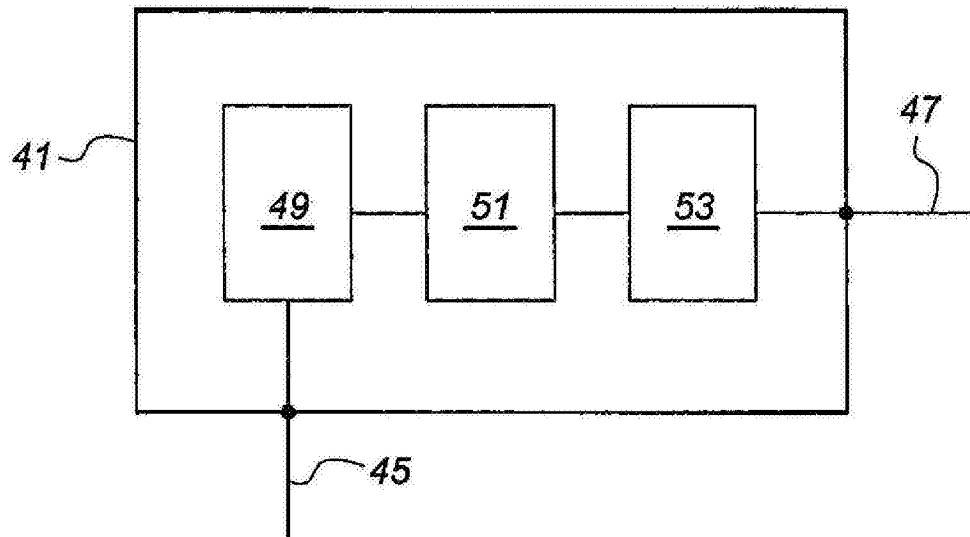


图4

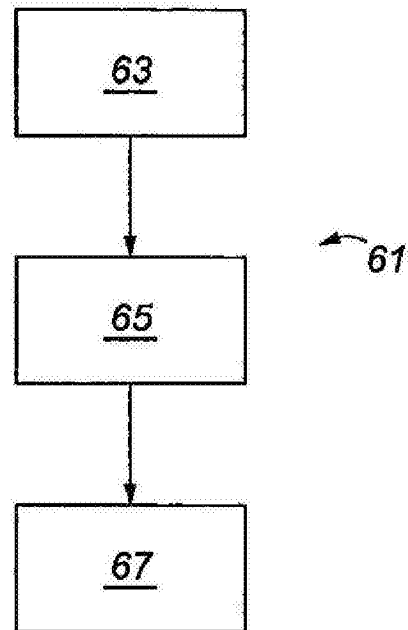


图6

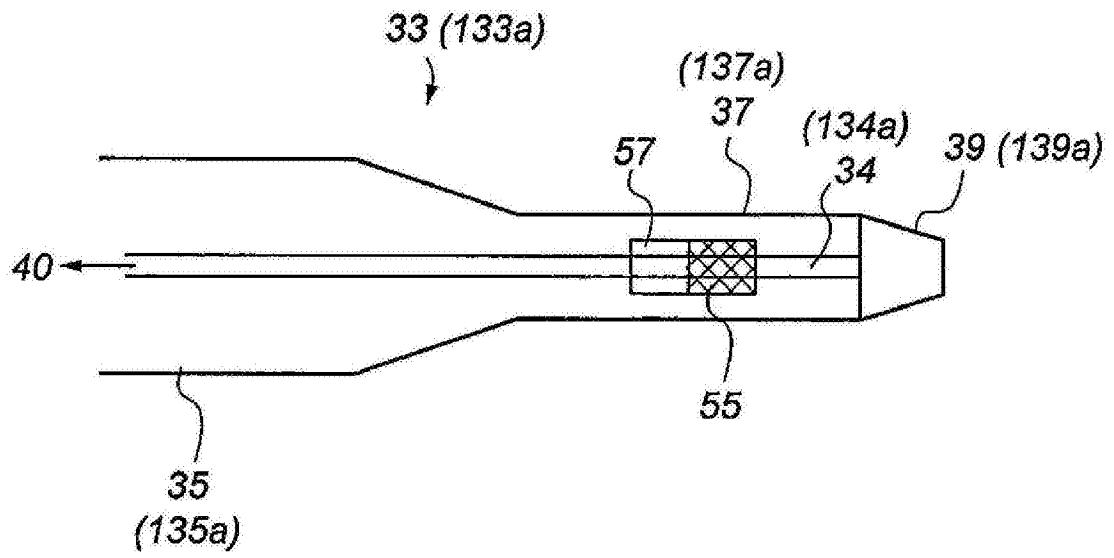


图5a

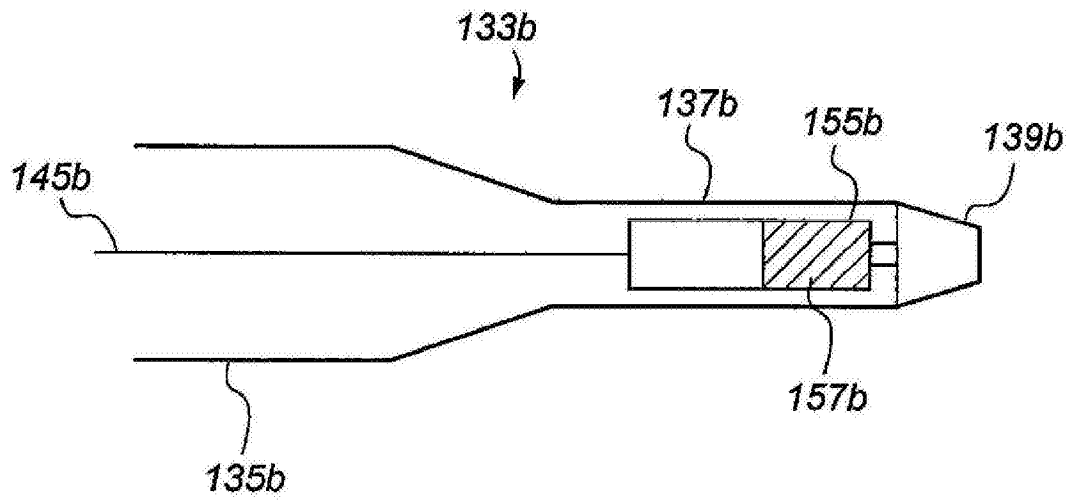


图5b

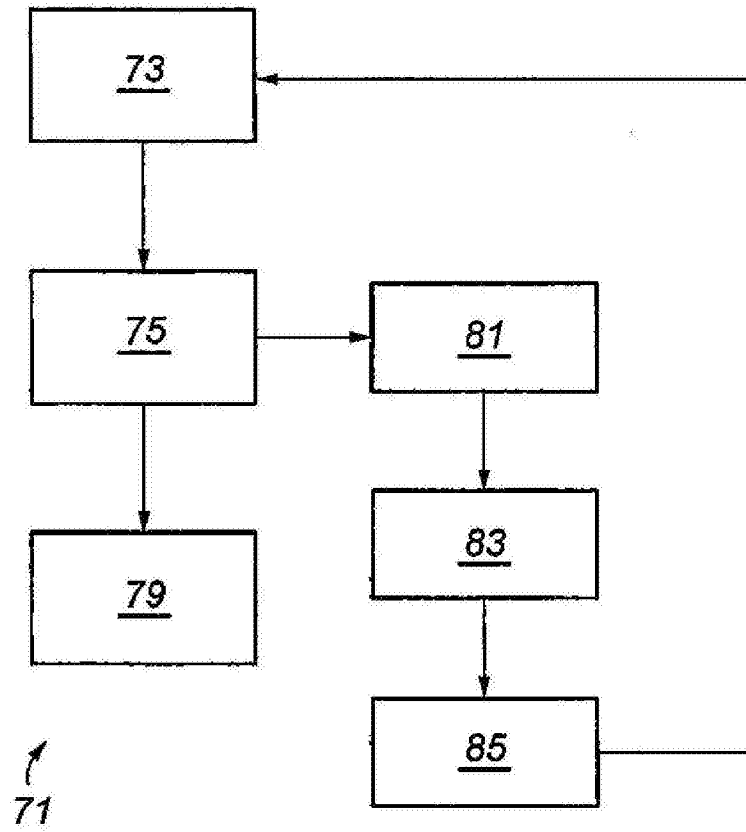


图7