



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1946366 B

(45) 授权公告日 2011.04.06

(21) 申请号 200580013005.7

A61Q 11/00 (2006.01)

(22) 申请日 2005.11.11

A61K 6/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 6/027 (2006.01)

102004054584.7 2004.11.11 DE

A61K 6/06 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2006.10.25

WO 03/099234 A1, 2003.12.04, 说明书第 3 页第 25-31 行, 第 9 页第 1-2, 11, 21-22 行, 第 10 页第 2-9, 11-20 行, 第 11 页第 1-3, 7-11 行.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2005/012101 2005.11.11

WO 03/099234 A1, 2003.12.04, 说明书第 3 页第 25-31 行, 第 9 页第 1-2, 11, 21-22 行, 第 10 页第 2-9, 11-20 行, 第 11 页第 1-3, 7-11 行.

(87) PCT 申请的公布数据

WO2006/050966 DE 2006.05.18

审查员 卞志家

(73) 专利权人 马普科技促进协会

地址 德国慕尼黑

(72) 发明人 S · 布施 R · 尼普

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 吴亦华

(51) Int. Cl.

A61K 8/19 (2006.01)

A61K 8/21 (2006.01)

A61K 8/24 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/65 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

人类牙珐琅质的经诱导的再矿化

(57) 摘要

本发明涉及人类牙珐琅质的经诱导的再矿化, 并特别地涉及牙材料上磷灰石的形成。

1. 用于在牙材料上生长磷灰石或 / 和牙本质的组合物, 包括
 - a) 用于预处理牙材料的碱性介质, 其为 0.05 ~ 1N NaOH 溶液, 和
 - b) 含有明胶以及磷酸根离子的第一种凝胶, 其为明胶 - 甘油 - 凝胶, 和
 - c1) 不含磷酸根离子的第二种凝胶, 或 / 和
 - c2) 含有钙离子的溶液或凝胶。
2. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 所述碱性介质的 pH- 值为 7.1 ~ 14。
3. 根据权利要求 2 的组合物, 其特征在于, 所述碱性介质的 pH- 值为 7.5 ~ 10。
4. 根据权利要求 2 的组合物, 其特征在于, 所述碱性介质的 pH- 值为 8 ~ 9。
5. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 所述碱性介质还含有钙离子。
6. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 所述第一种凝胶还含有氟离子。
7. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 所述第一种凝胶的 pH- 值为 2.0 ~ 6.0。
8. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 所述第一种凝胶还含有至少一种选自氟磷灰石、三斜磷钙石、透钙磷石、无定形磷酸钙和羟基磷灰石的磷酸钙化合物。
9. 根据权利要求 8 的组合物, 其特征在于, 所述第一种凝胶含有磷酸钙化合物的球形颗粒。
10. 根据权利要求 8 的组合物, 其特征在于, 所述第一种凝胶含有 5 ~ 30 重量%的磷酸钙化合物。
11. 根据权利要求 8 的组合物, 其特征在于, 使用所述磷酸钙化合物作为平均尺寸为 5 ~ 50 μm 的颗粒。
12. 根据权利要求 11 的组合物, 其特征在于, 使用所述磷酸钙化合物作为平均尺寸为 10 ~ 20 μm 的颗粒。
13. 根据权利要求 8-12 之一的组合物, 其特征在于, 所述磷酸钙化合物是氟磷灰石。
14. 根据权利要求 13 的组合物, 其特征在于, 所述氟磷灰石是球形氟磷灰石颗粒。
15. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 所述第二种凝胶是不含氟离子的。
16. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 所述第二种凝胶选自明胶 - 甘油 - 凝胶、多糖 - 凝胶或羧甲基纤维素 - 凝胶。
17. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 使用含有钙离子的凝胶时不使用第二种凝胶 (c1)。
18. 根据权利要求 1 的组合物, 其特征在于, 含有钙离子的溶液或凝胶的 pH- 值为 6 ~ 8。
19. 根据权利要求 1-18 之一的组合物, 其特征在于, 所述牙材料是人牙齿或 / 和牙珐琅质。
20. 试剂盒, 其包含权利要求 1-19 之一的组合物。
21. 根据权利要求 1-19 之一的组合物或根据权利要求 20 的试剂盒的用途, 其用于制备在牙材料上生长磷灰石或 / 和牙本质的制剂。
22. 根据权利要求 21 的用途, 其特征在于, 在涂布所述碱性介质之前或 / 和涂布第一种凝胶之前, 对牙材料进行去脂、去腐或 / 和清洗。
23. 根据权利要求 21 的用途, 其特征在于, 利用成分 (a)、(b) 和 (c1) 或 / 和 (c2) 通过再矿化来治疗龋缺损。

24. 根据权利要求 21 的用途,其特征在于,用牙本质层或 / 和保护性磷灰石层来覆盖牙材料。

人类牙珐琅质的经诱导的再矿化

[0001] 本申请涉及人类牙珐琅质的经诱导的再矿化,并特别地涉及牙材料上磷灰石的形成。本申请还涉及人类牙本质的经诱导的再矿化,并特别地涉及牙材料上牙本质的形成。

[0002] 牙齿是由磷灰石和蛋白质形成的复合物。其为基于钙和磷酸盐的很硬的生物材料。位于齿冠外层的牙珐琅质是牙齿最硬的部分,并且不含有活细胞。牙珐琅质由通常具有高度定向排列的无机晶体组成。牙珐琅质是一旦形成则几乎终生保持不变的组织,因为牙的形成一旦结束,参与牙形成的细胞就死亡了。合成完毕的牙珐琅质由约 95 重量%的磷灰石、约 3 重量%的蛋白质和脂质以及约 2 重量%的水组成。

[0003] 牙本质是指与骨相关的硬物质,其形成哺乳动物和人类牙齿的核心。牙本质约 30%是由不含细胞的有机基础物质、特别是贮存于胶原纤维中的糖蛋白形成的。无机组成部分主要是羟基磷灰石、氟磷灰石以及少量碳酸盐、镁和痕量元素。

[0004] 为了避免或修复特别是由龋引起的牙损伤,长期以来就尝试使用再矿化体系。在此,首先尝试了通过涂敷磷酸钙化合物来改善牙的性质。特别是在 EP 0 666 730 B1 或 WO 01/95863 中描述了这种单成分体系,在这种体系中尝试将已经预制好的牙材料例如磷灰石、羟基磷灰石或其他磷酸钙化合物涂敷在牙上。这种体系的问题在于,用磷酸钙化合物处理牙材料并不导致结构上与牙材料相似的磷灰石的生长,而更确切地说是导致磷灰石晶体在牙材料上纯粹的堆积,其中磷灰石晶体具有与牙材料完全不同的形态。因此,不能使牙珐琅质加固或使损伤被持久地填补,因为堆积的磷灰石晶体不具有足够的与天然牙材料的相似性和与天然牙材料的粘附性。

[0005] 此外还尝试使用双成分体系使牙齿再矿化,所述体系通常包含钙相以及磷酸盐相。双成分体系例如在 WO 98/10736 和 DE 33 03 937 A1 中有描述。其中所描述的方法是有缺陷的,在 WO 98/10736 中描述的方法在使用之前使钙溶液和磷酸盐溶液合并,从而形成亚稳态溶液,磷灰石在牙齿上从该溶液中结晶出来。所述方法不能局部化处理牙齿,因为所述试剂以漱口水或凝胶的形式使用,用牙刷涂入。此外没有考虑到天然珐琅质的组成特性,因为在该体系中不包含有机成分。因此不可能形成与牙珐琅质相似的晶粒。DE 33 03 937 描述一种方法,其中通过将牙齿浸入含有明胶基质(含有相应的离子)的牙套中而将钙离子和磷酸根离子分开地依次涂敷到牙齿上。在推荐的仅两分钟的作用时间内,不能期望在牙表面上可以确实地生成较大量的磷灰石。用构成材料不能证明新形成的磷灰石层具有与珐琅质相似的结构。

[0006] 在其他论文(S. Busch 等人, Eur. J. Inorg. them. (1999), 1643-1653 ;S. Busch 等人, Chem. Mater. 13(2001), 3260-3271 ;S. Busch, Zahn ärztliche Mitteilungen 91, Nr. 10(2001), 34-38 ;R. Kniep 等人, Angew. Chem. 108, Nr. 22(1996), 2787—2791) 中,研究了仿生性形态形成氟磷灰石-明胶复合物。在此观察到了通过扩散进变性胶原基质中而形成的氟磷灰石聚集体的仿生性生长和自组织。通过在 U 形管中的钙溶液与磷酸盐溶液的双扩散实验研究了在明胶凝胶中氟磷灰石形成的基础。这些论文描述了氟磷灰石小球在所使用的凝胶内的形成。

[0007] WO 03/099234 A1 描述了一种在牙材料上生长磷灰石的方法,包括以下步骤:

- [0008] (i) 涂布含有明胶以及磷酸根离子的第一种凝胶,
- [0009] (ii) 涂布第二种凝胶,由此用该第二种凝胶覆盖第一种凝胶层,和
- [0010] (iii) 涂布含有钙离子的介质,
- [0011] 由此导致在牙材料表面上形成磷灰石。
- [0012] 用该方法可以得到已经很好的结果。但仍希望进一步改善该方法,特别是在磷灰石层的生长速度方面。
- [0013] 因此本申请的目的是提供一种方法,用该方法通过以较高的生长速率进行再矿化可以修复牙材料的缺损。
- [0014] 根据本发明,该目的是通过使用
- [0015] (i) 碱性介质,
- [0016] (ii) 含有明胶以及磷酸根离子的第一种凝胶,和
- [0017] (iiia) 不含磷酸根离子的第二种凝胶,由此用该第二种凝胶覆盖第一种凝胶层,和 / 或
- [0018] (iiib) 含有钙离子的介质,
- [0019] 制备用于在牙材料上生长磷灰石的制剂或试剂盒而实现的。
- [0020] 令人惊讶地发现,通过用碱性介质预处理牙材料,可以明显提高氟磷灰石在牙齿试样、特别是人类牙齿试样上的生长速度。特别是可以达到 $1 \sim 5 \mu\text{m}/\text{天}$ 、特别是 $3 \sim 5 \mu\text{m}/\text{天}$ 的生长速率。
- [0021] 根据本发明,优选使用碱性溶液、特别是碱性水溶液或者碱性凝胶作为碱性介质。该碱性介质的 pH- 值优选为 $7.1 \sim 14$,特别是至少为 7.3 ,更优选至少为 7.5 ,并最优选至少为 8 ,优选至高 10 ,更优选至高 9 。特别有利地使用在人口腔中是相容性的组合物作为碱性介质,例如 $0.05 \sim 1 \text{ N NaOH}$ - 溶液。实验表明,所述碱性介质,特别是氢氧化钠溶液,还可以有利地含有钙离子,例如 $10 \sim 50\%$ 的 $0.1 \sim 0.3 \text{ N CaCl}_2$ - 溶液。
- [0022] 根据本发明确实地实现了牙珐琅质相似材料的生长。实质性优点在于获得高度有序的小磷灰石针状结晶,其在结构上具有与天然牙珐琅质高度的相似性。在相应的基底取向方面,所述生长的磷灰石和原始的牙材料之间看不出实质性差异。
- [0023] 在另一实施方式中,根据本发明可以使牙本质再矿化。从而在牙材料上可以实现牙本质层或牙本质相似层的生长。所生长出的层在晶粒大小和晶粒排列方面相应于天然的牙本质。
- [0024] 本发明另一优点在于,可以在牙基底上开始真正的氟磷灰石晶粒的生长。这种新层的维氏硬度相当于天然珐琅质或天然牙本质。实施该单一步骤如此简单,以至于原则上患者自己就可以施行牙珐琅质的再矿化或牙本质的再矿化。该凝胶可以局部涂布于受损伤的部位上,并在那里固定下来。因为经加热的凝胶非常快地冷却,所以在单个步骤之间几乎不需要等待时间。
- [0025] 因为凝胶的软化温度大约在正常的体温之上 ($38 \sim 42^\circ\text{C}$),所以防止了凝胶在作用期间的融化。因此可以避免不可控的矿化。
- [0026] 根据本发明,磷灰石在牙材料上生长,通过
- [0027] (i) 涂布一种碱性介质,和
- [0028] (ii) 将含有明胶以及磷酸根离子的第一种凝胶涂布在用该碱性介质预处理过的

牙材料上。

[0029] 根据本发明还进行步骤 (iia) 或 (iib) 或者这两个步骤,还涂布不含磷酸根离子的第二种凝胶,由此用该第二种凝胶覆盖第一种凝胶层,和 / 或涂布含有钙离子的介质。特别是在使用含有钙离子的凝胶作为含有钙离子的介质时,可以将该凝胶直接 (亦即没有用凝胶 (iia) 进行处理) 涂布在第一种凝胶上。

[0030] 根据本发明还证实,通过使用还含有至少一种磷酸钙化合物的第一种凝胶,同样可以改善氟磷灰石的生长速度。合适的磷酸钙化合物例如是氟磷灰石、三斜磷灰石、透钙磷灰石、无定形磷酸钙、羟基磷灰石等。磷酸钙化合物优选以颗粒形式并最优选以球状或主要为球状颗粒进行使用。颗粒尺寸在此优选为 $5 \sim 50 \mu\text{m}$,特别是 $10 \sim 20 \mu\text{m}$ 。适当地向第一种凝胶中加入 $5 \sim 30$ 重量%的磷酸钙化合物。在特别优选的实施方式中,第一种凝胶包含 $5 \sim 30$ 重量%尺寸为 $5 \sim 50 \mu\text{m}$ 、主要为球状的氟磷灰石颗粒。

[0031] 通过向含磷酸盐的凝胶中加入氟离子,可以提高该层的耐酸性。

[0032] 根据本发明,可以通过经诱导的再矿化使牙珐琅质缺损得到再生。通过使用一种于体温下为固体并可以局部涂布于牙齿相关部位上的双层凝胶,以及通过使用漱口水形式的含钙离子的介质而造就矿化条件,该矿化条件具有构成直接在牙齿上生长的牙珐琅质相似物质的作用。在目前公开的双扩散方法中仅表明,通过钙离子和磷酸根离子的对流扩散而在明胶凝胶中产生的氟磷灰石形成球状聚集体,其有机的重量份相应于成熟的人类牙珐琅质。所述双扩散方法既没有公开可以对人进行牙珐琅质的再矿化,也没有以任何方式暗示这种可能性。在所述双扩散方法中使用的实验规程导致小球粒的形成,并不允许在基底上生长均匀的磷灰石材料层。通过根据本发明的方法才使之成为可能。

[0033] 此外还可以通过对牙本质进行经诱导的再矿化而也使牙芯缺损得到再生。在此形成直接在牙材料上生长的牙本质层。

[0034] 本发明特别适用于人类。在此,通过经诱导的再矿化可以治愈例如小的龋缺损,或者在牙齿的敏感部位覆盖保护性磷灰石层。所述方法优选用于处理以下情况:首先用碱性介质,例如用氢氧化钠溶液处理龋部位,然后用约 50°C 温热的含磷酸盐的凝胶薄层涂抹或用可加热的适宜喷雾器涂布。所述凝胶迅速固化于牙齿表面,并以相同方法用保护性凝胶或含钙离子的试剂覆盖。然后每天 1 到 3 次任选用钙溶液漱口约 10 分钟。代替漱口,也可以涂布含有钙离子的凝胶。优选例如 $0.1 \sim 0.5\text{N}$ 的钙凝胶,由此使应用进一步简化。在漱口期间,用可以由塑料或金属制成的合适牙套覆盖牙齿,以避免患者的不便,并且再矿化也可以不受干扰地进行。当涉及多颗牙齿时,也可以用条套 (Schiene) 保护整排牙齿,例如就象用于针对磨牙症的条套。所述凝胶每两天换一次,借此机会清洁所涉及的牙齿并消毒。

[0035] 根据本发明首先在牙材料上涂布第一种凝胶。该凝胶含有明胶以及磷酸根离子和任选的其他组成部分,特别是磷酸钙,如上所述。在第一种凝胶中的明胶含量优选为至少 15 重量%,更优选为 25 重量%,至高 40 重量%,更优选至高 30 重量%。明胶的特别功能涉及所生成的磷灰石的形态学构造。令人惊讶地确认,在使用明胶情况下,具有与天然牙珐琅质或牙本质高度相似性的磷灰石材料在牙材料的表面析出。相反,在使用其他有机基质情况下观察到其他的磷灰石晶粒形态,以致不能如同本发明所努力的用于在牙材料表面上构建磷灰石。

[0036] 明胶是一种多肽,其特别地可以通过将动物皮肤和骨骼中含有的胶原质水解获

得。明胶通常具有 15000 至 250000g/mol 以上的分子量,并可以由胶原质在酸或碱的条件下获取。根据本发明优选使用以下明胶:酸水解的明胶类(A类),例如由具有高水华值(BloomWert)的猪皮或牛皮制得,例如 250 至 350 水华(水华值是指凝胶牢固性的表征值,一般水华值越高,明胶中长链分子的份额就越高,而凝胶牢固性也越高)。

[0037] 除了含有用于构造所希望的磷灰石形态并在牙材料表面构建的明胶,所述第一种凝胶还包含磷酸根离子。所述磷酸根离子是由磷酸钙生成的磷灰石的基本组成部分。在第一种凝胶中磷酸根离子的浓度优选至少为 0.01mol/l,更优选至少 0.05mol/l,且至高为 0.5mol/l,更优选至高为 0.2mol/l,特别是 0.08mol/l。

[0038] 第一种凝胶具有的软化温度优选高于正常的体温,以使得所述凝胶在体温下是固态的。第一种凝胶的软化温度优选为 38 ~ 45℃,更优选为 38 ~ 42℃。第一种凝胶优选以加热的形式,例如 45 ~ 55℃温热地涂布。涂布后,使凝胶冷却并凝固。

[0039] 根据本发明,在下一步骤中涂布所谓保护性凝胶的第二种凝胶。用所述第二种凝胶特别地将第一种凝胶层覆盖。所述保护性凝胶的作用为凝胶覆盖层,其令人惊讶地导致矿化作用,即磷灰石的生成主要或仅仅在牙表面,而并非在凝胶液体的界面层上发生。通过根据本发明方法获得的双层凝胶构造,实现了在牙材料上构建或生长磷灰石而并非如同现有技术中所描述的在凝胶内结晶或构成磷灰石球粒。通过双层凝胶构造由此使可实用的、有技术意义的牙齿再矿化成为可能。

[0040] 第二种凝胶的 pH- 值和凝胶浓度通常相应于本文中为第一种凝胶所述的值。第二种凝胶所具有的软化温度也优选为 38 ~ 45℃,特别是 38 ~ 42℃,并优选于 45 ~ 55℃温热地涂布。

[0041] 在第三步骤中或者代替保护性凝胶(特别是当使用含钙离子的凝胶情况下),最后涂布含钙离子的介质。含有钙离子的介质提供进一步用于构建磷灰石所需要的基建物质,即钙离子。所述钙离子扩散透过保护性凝胶和第一种凝胶层,直至牙材料表面,并在那里作为磷灰石析出。在含有钙离子的介质中钙离子的浓度优选至少为 0.01mol/l,更优选至少为 0.05mol/l,至高为 0.5mol/l,更优选至高 0.2mol/l,特别是 0.13mol/l。

[0042] 经证实,根据本发明可以形成平行或辐射生长的磷灰石晶粒的均质的层。此外所述层没有或仅有亚微米尺寸的与天然牙材料之间的邻接缝隙。磷灰石晶粒的生长方向不取决于珐琅质棱晶的取向而垂直于基底,以致在相应的珐琅质棱晶的取向情形下,人工生长的晶体的纵向基本上与棱晶中的晶体一致。珐琅质晶体的大小与生长的氟磷灰石相同。在所述层内可以观察到厚且均质的包装。经涂布的磷灰石层还具有相应于天然牙珐琅质的维氏硬度。根据本发明涂布的磷灰石层具有的维氏硬度特别是 250 ~ 400HV。

[0043] 根据本发明可以以任意厚度涂布磷灰石层,因为所达到的层厚度取决于更换凝胶的频率。采用本发明方法,可以实现 1 ~ 5 μm/天,特别是 3 ~ 5 μm/天的生长速度。

[0044] 在优选的实施方式中,使用明胶-甘油-凝胶作为第一种凝胶。明胶与甘油的重量比在此优选为 1 : 5 ~ 5 : 1,特别是 1 : 2 ~ 2 : 1。甘油的作用是将凝胶的软化点升高到人正常体温以上。为了在矿化期间获得所述双层体系,所达到的凝胶牢固度是必要的,以使目标的、可控的晶体析出成为可能。在液体凝胶中会自动出现不在牙齿上生长的细结晶材料。

[0045] 第一种凝胶优选还含有氟离子。该氟化物例如可以以氟化钠或氟化铵加入。在此

实施方式中,富含氟的磷灰石或氟磷灰石可以在牙材料的表面生长。氟磷灰石特别地是比天然牙珐琅质的含碳酸盐的羟基磷灰石更耐酸,而由氟磷灰石形成的层的形态仍然具有与天然牙珐琅质高度的相似性。

[0046] 磷灰石或氟磷灰石的生长速度还由第一种凝胶的 pH- 值决定。优选第一种凝胶的 pH- 值为 2.0 ~ 6.0,特别是 4.0 ~ 6.0,更优选为 5.0 ~ 5.5。

[0047] 此外还使用保护性凝胶或含有钙离子的凝胶作为第二种凝胶。用所述凝胶覆盖含有磷酸根离子的第一种凝胶层。通过使用所述凝胶层,磷灰石的形成令人惊讶地仅在牙材料的表面发生,并且不发生如现有技术中的已知方法所观察到的磷灰石晶粒或复合聚集体的自动结晶析出。与双扩散小室的研究相反,可以由此获得牙材料表面的目标性涂布。虽然第二种凝胶优选不含有会构建进入磷灰石的材料,即特别是磷酸根离子、钙离子和 / 或氟离子,但在某些实施方式中可以涂布含有钙离子的凝胶作为第二种凝胶。从而也可以获得每天数 μm 的生长速度。同样可以使用明胶来形成第二种凝胶,其中优选明胶 - 甘油 - 凝胶。也可以将其他凝胶用作第二种凝胶,例如选自多聚糖如琼脂糖或角叉糖以及羧甲基纤维素。

[0048] 最后用含钙的介质处理经第一种凝胶和任选的用保护性凝胶涂层的牙材料。例如含有钙离子的溶液或 / 和含有钙离子的凝胶可以用作含钙的介质。所述含钙离子的介质在此优选使用水溶性含钙离子的盐进行制备,例如 CaCl_2 。

[0049] 含钙离子的介质的 pH- 值优选为 6 ~ 8。

[0050] 根据本发明由此将磷灰石的两种组成部分,即磷酸根离子和钙离子分别分开地作为单独的成分加入,然后在牙材料表面上形成磷酸钙。

[0051] 为了防止在形成磷灰石过程中在矿化处释放质子而出现局部过酸化,优选用缓冲体系加入磷酸盐凝胶,优选乙酸缓冲液或 α, α, α -三-(羟甲基)-甲胺缓冲剂。

[0052] 在用碱性介质或 / 和用第一种凝胶处理前可以对牙材料进行预处理,特别是去脂、去腐或 / 和清洗。例如为了更好的效果可以首先用乙醇对牙齿表面进行去脂,并用磷酸去腐,随即用去离子水清洗。

[0053] 根据本发明的方法特别适用于治疗人牙齿或牙珐琅质。在此可以通过再矿化治疗龋缺陷,或者也可以预防性地用保护性磷灰石层或氟磷灰石层覆盖牙材料。所述磷灰石层在作为基底的牙珐琅质以及牙本质上形成。

[0054] 本发明还涉及特别适用于上述应用的组合物或试剂盒,并包括

[0055] a) 碱性介质

[0056] b) 含有明胶以及磷酸根离子的第一种凝胶,和

[0057] c1) 不含磷酸根离子的第二种凝胶,或 / 和

[0058] c2) 含有钙离子的介质。

[0059] 组成部分优选的构成在此如上所述。

[0060] 通过以下实施例进一步解释本发明。

[0061] 实施例

[0062] 实施例 1 (对比实施例)

[0063] 步骤 1. 牙材料的准备

[0064] 将人牙齿 (任意的) 从其根部分离,并且将牙冠锯成约 0.5mm 宽的片。所述片于

30%的磷酸溶液中浸渍 30 秒,用去离子水洗涤并干燥。

[0065] 步骤 2. 凝胶的准备

[0066] 8.56g 明胶、8.24g 85%的甘油溶液、7.26g H_2O 、1.8ml 2N NaOH、2.7ml 2 N HAc、13.8mg NaF、236mg Na_2HPO_4 于 80℃搅拌下制成一种均质的凝胶,其 pH 值为 5.0。另一种凝胶由 8.56g 明胶、8.24g 85%的甘油溶液和 11.76g H_2O 制备。0.133 摩尔的钙溶液由 $CaCl_2$ 盐制得。

[0067] 步骤 3. 在牙表面上的经诱导的矿化

[0068] 用约 0.5ml 含磷酸盐的凝胶涂布所述牙片的表面。在其固化后用约 0.5ml 无添加物的凝胶覆盖。将所述牙片装入一个单面封闭的塑料管中并在钙溶液中于 37℃放置。所述凝胶和溶液每 7 天更新一次,共 16 次。为了评估生长层,垂直于切割面折裂试样,以便测量层厚。沿晶粒方向生成均质层,层厚为 7.2 μm 。这相应于约 450nm/ 周的生长速度。

[0069] 实施例 2

[0070] 操作方式类似于实施例 1 进行,不过首先用碱性溶液进行处理。另外如上所述将试样置于钙溶液中,或者置于 SBF (Simulated Body Fluid, 含有 142mM Na^+ 、5mM K^+ 、15mM Mg^{2+} 、25mM Ca^{2+} 、148.8mM Cl^- 、4.2mM HCO_3^{2-} 、1mM HPO_4^{2-} 、0.5mM SO_4^{2-}) 中或者干燥。在此观察到的生长速度为:在干燥存放时为 0.9 ~ 1.4 μm / 天,置于 SWF 中时为 1.4 ~ 1.9 μm / 天,置于 Ca^{2+} 溶液中时为 2.1 μm / 天。优选在牙本质上形成层。

[0071] 实施例 3

[0072] 操作相应于实施例 2。不过向第一种凝胶中加入直径 $\leq 20 \mu m$ 、直径为 20 ~ 25 μm 或直径为 50 ~ 100 μm 的氟磷灰石-球状石。在此,加入直径 $\leq 20 \mu m$ 的氟磷灰石-球状石的生长速度为 5 μm / 天,加入直径为 20 ~ 25 μm 的氟磷灰石-球状石的生长速度为 4 μm / 天,并且加入直径为 50 ~ 100 μm 的氟磷灰石-球状石的生长速度为 1.25 μm / 天。

[0073] 实施例 4

[0074] 操作相应于实施例 2,其中不用钙溶液而使用钙凝胶。此时也可以确证可比较的生长速率。

[0075] 实施例 5

[0076] 操作相应于实施例 4,其中省略了保护性凝胶。此时也获得 1.8 ~ 5 μm / 天的生长速率。