

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991935** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.02.14

(22) Дата подачи заявки
2018.03.14

(51) Int. Cl. *A61K 8/64* (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)
A61K 33/16 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(54) КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

(31) 2017900892

(32) 2017.03.14

(33) AU

(86) PCT/AU2018/050230

(87) WO 2018/165707 2018.09.20

(71) Заявитель:
ДЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ МЕЛЬБУРН
(AU)

(72) Изобретатель:
Рейнольдс Эрик Чарльз (AU)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к улучшенным комплексам аморфного фосфата кальция и/или аморфного фторида-фосфата кальция, стабилизированным фосфопептидами, и к композициям, содержащим эти комплексы. Также предложены способы получения комплексов по изобретению и лечения повышенной чувствительности зубов. В одном воплощении согласно изобретению предложен олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на 1 моль РР, но менее 4 моль олова на 1 моль РР.

A1

201991935

201991935

A1

КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка притязает на приоритет предварительной заявки на патент Австралии № 2017900892, все содержание которой полностью включено в данную заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к улучшенным комплексам аморфного фосфата кальция и/или аморфного фторида-фосфата кальция, стабилизированным фосфопептидами, и к композициям, содержащим эти комплексы. Также предложены способы получения комплексов по изобретению и лечения или предупреждения чувствительности зубов.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Тремя минерализованными компонентами зубов являются эмаль, цемент и дентин. В зубах человека коронковый дентин покрыт эмалью, в то время как корневой дентин покрыт цементом. Дентин окружает пульпу зуба, которая обеспечивает его кровоснабжение и иннервацию. В отличие от эмали и цемента, дентин пронизан сетью трубчатых структур, называемых дентинными канальцами. Эти канальцы закрыты эмалью (коронка) и цементом (корень), образуя слой, защищающий пульпу от физических и химических внешних воздействий, таких как изменения температуры и кислоты, и предотвращающий их влияние на нервные отростки и повышенную чувствительность дентина. Диаметр дентинных канальцев, проходящих через слой дентина и открывающихся на его поверхности, варьирует от 1 до 2,5 мкм.

Стенки канальцев в дентине представлены кальцифицированным матриксом дентина, а внутреннее пространство канальцев заполнено жидкостью (дентинная жидкость), имеющей происхождение от тканевой жидкости пульпы и сыворотки. Ввиду ригидности их стенок жидкость, заполняющая узкие дентинные канальцы, позволяет холодным, тактильным, испарительным и осмотическим стимулам передаваться через дентин к пульпе в форме движения жидкости. Это движение

дентинной жидкости воспринимается как острая боль короткой продолжительности. Эта боль возникает при смещении одонтобластов, проникающих в пульпарные концы канальцев, приводящем к стимуляции соединенных с ними механорецепторов пульпарных нервных волокон. Эту реакцию нервных волокон обычно называют дентинной болью, а дентин, в котором она возникает, дентином с повышенной чувствительностью.

Повышенная чувствительность дентина является результатом утраты эмали или цемента, покрывающих и защищающих дентин. Обычно цемент разрушается легче, чем эмаль, поскольку он тоньше и менее устойчив к кислотам. Тем не менее, нарушение целостности цемента невозможно без предшествующей атрофии десневого края и воздействия среды полости рта на поверхность корня. Индивиды с нарушением целостности зубного цемента, страдающие от повышенной чувствительности дентина, часто испытывают боль при контакте открытого участка зуба с холодным воздухом, горячими и холодными жидкостями, сладкой или кислой пищей или при прикосновении к нему металлическим предметом. У пациентов, страдающих от повышенной чувствительности зубов, увеличено число открытых дентинных канальцев и/или канальцев большего, чем в норме, диаметра.

В WO 2015/095932 описаны комплексы, обладающие определенными полезными свойствами. Настоящее изобретение демонстрирует значительные преимущества по сравнению с этими комплексами.

Существует потребность в композициях и способах минимизации воздействий на дентинные канальцы для лечения и/или предупреждения чувствительности дентина.

В данной заявке ссылка на какой-либо элемент предшествующего уровня техники не является признанием или предположением того, что этот элемент предшествующего уровня техники является частью общего знания в какой-либо юрисдикции, или того, что есть разумные основания ожидать, что специалист в данной области поймет этот элемент предшествующего уровня техники, посчитает его важным и/или будет сочетать его с другими элементами предшествующего уровня техники.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте согласно изобретению предложен олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР.

Предпочтительно, содержание ионов олова в комплексе составляет от приблизительно 1 моль олова на моль РР до приблизительно 2 моль олова на моль РР. Содержание ионов олова в комплексе может составлять приблизительно 1 моль олова на моль РР или приблизительно 2 моль олова на моль РР. Наиболее предпочтительно, содержание ионов олова в комплексе составляет приблизительно 1,6 моль олова на моль РР.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена композиция, содержащая олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), по изобретению.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена композиция, содержащая комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), и соединение олова, где содержание ионов олова в композиции равно или превышает 1 моль олова на моль РР, но составляет менее 4 моль олова на моль РР.

Предпочтительно, содержание ионов олова в композиции составляет от приблизительно 1 моль олова на моль РР до приблизительно 2 моль олова на моль РР. Содержание ионов олова в композиции может составлять приблизительно 1 моль олова на моль РР или приблизительно 2 моль олова на моль РР. Наиболее предпочтительно, содержание ионов олова в композиции составляет приблизительно 1,6 моль олова на моль РР.

Предпочтительно, композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у индивида, нуждающегося в этом, включающий введение олово-ассоциированного комплекса аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР, обеспечивающее лечение или предупреждение повышенной чувствительности дентина у индивида.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у индивида, нуждающегося в этом, включающий введение композиции, содержащей комплекс аморфного фосфата

кальция (АСР) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), и соединение олова, где содержание ионов олова в композиции равно или превышает 1 моль олова на моль РР, но составляет менее 4 моль олова на моль РР, обеспечивающее лечение или предупреждение повышенной чувствительности дентина у индивида.

Предпочтительно, чувствительность дентина представляет собой повышенную чувствительность дентина.

Предпочтительно, способ дополнительно включает стадию идентификации индивида, нуждающегося в лечении. Например, изобретение включает, помимо стадий любого способа, описанного здесь, стадию идентификации субъекта, страдающего от чувствительности дентина, конкретно, от его повышенной чувствительности.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ закрытия открытых дентинных канальцев у индивида, включающий введение:

олово-ассоциированного комплекса аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР; или

композиции, содержащей комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), и соединение олова, где содержание ионов олова в композиции равно или превышает 1 моль олова на моль РР, но составляет менее 4 моль олова на моль РР,

обеспечивающее закрытие открытых дентинных канальцев у индивида.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ формирования слоя над открытыми дентинными канальцами у индивида, включающий введение:

олово-ассоциированного комплекса аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР; или

композиции, содержащей комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), и соединение олова, где содержание ионов олова в композиции равно или превышает 1 моль олова на моль РР, но составляет менее 4 моль олова на моль РР,

обеспечивающее формирование слоя над открытыми дентинными канальцами у индивида.

Предпочтительно, способ закрытия открытых дентинных канальцев или способ формирования слоя над открытыми дентинными канальцами дополнительно включает стадию идентификации открытых дентинных канальцев у индивида.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение:

олово-ассоциированного комплекса аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР; или

композиции, содержащей комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), и соединение олова, где содержание ионов олова в композиции равно или превышает 1 моль олова на моль РР, но составляет менее 4 моль олова на моль РР,

в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения чувствительности дентина. Предпочтительно, чувствительность дентина представляет собой повышенную чувствительность дентина.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР; или

композиция, содержащая комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), и соединение олова, где содержание ионов олова в композиции равно или превышает 1 моль олова на моль РР, но составляет менее 4 моль олова на моль РР,

для применения в лечении или предупреждении чувствительности дентина. Предпочтительно, чувствительность дентина представляет собой повышенную чувствительность дентина.

В любом аспекте изобретения, описанном здесь, содержание ионов олова составляет от приблизительно 1 моль олова на моль РР до приблизительно 2 моль олова на моль РР. Содержание ионов олова может составлять приблизительно 1 моль олова

на моль PP или приблизительно 2 моль олова на моль PP. Наиболее предпочтительно, содержание ионов олова составляет приблизительно 1,6 моль олова на моль PP.

В любом аспекте изобретения комплекс по изобретению или композицию по изобретению вводят в ротовую полость. Альтернативно, возможно введение непосредственно на участок полости рта, нуждающийся в лечении, например, участок открытого дентина. В любом случае, введение приводит к контакту комплекса или композиции с участком полости рта, нуждающимся в лечении, таким как открытый дентин.

В любом аспекте изобретения фосфопептид представляет собой казеиновый фосфопептид.

В одном воплощении олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (ACP), стабилизированный фосфопептидом (PP), состоит по существу из или состоит из фосфопептидов, ионов олова, кальция, фосфата, гидроксид-ионов и воды.

В одном воплощении олово-ассоциированный комплекс аморфного фторида-фосфата кальция (ACFP), стабилизированный фосфопептидом (PP), состоит по существу из или состоит из фосфопептидов, ионов олова, кальция, фосфата, фторид- и гидроксид-ионов и воды.

В любом аспекте или воплощении, как описано здесь, олово-ассоциированный комплекс ACP или ACFP, стабилизированный фосфопептидом (PP), может быть представлен в композиции с дополнительным фосфатом кальция. Обычно композиция содержит олово-ассоциированный комплекс ACP или ACFP, стабилизированный фосфопептидом (PP), вместе с по меньшей мере равным количеством фосфата кальция по массе.

В любом аспекте или воплощении изобретения, описанном здесь, композиция по изобретению или олово-ассоциированный PP-стабилизированный комплекс ACP или ACFP по изобретению могут быть нанесены на полость рта, зуб или открытый дентин субъектом, нуждающимся в лечении, или специалистом-стоматологом.

Олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (ACP) или аморфного фторида-фосфата кальция (ACFP), стабилизированный фосфопептидом (PP), по изобретению или композиция по изобретению могут быть приведены в контакт с поверхностью зуба на период продолжительностью приблизительно от 1 до 60 минут, приблизительно на 1-30 минут, приблизительно на 10-60 минут, приблизительно на 10-30 минут, приблизительно на 20-60 минут или приблизительно на 20-30 минут.

Предпочтительно комплекс или композицию приводят в контакт с поверхностью зуба приблизительно на 20 минут.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ минерализации поверхности или подповерхностного слоя зуба, включающий приведение поверхности или подповерхностного слоя зуба в контакт с олово-ассоциированным комплексом аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированным фосфопептидом (РР), по изобретению или композицией по изобретению, обеспечивающее минерализацию поверхности или подповерхностного слоя зуба.

В предпочтительном воплощении изобретения олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом, в композиции имеет прочно связанный и непрочно связанный кальций, при этом связанного кальция в этом комплексе меньше, чем прочно связанного кальция в комплексе АСР или АСФР, образованном при рН 7,0. Возможно, АСР или АСФР представлен преимущественно в основной форме.

В другом предпочтительном воплощении содержание ионов кальция в стабилизированном комплексе АСР или АСФР или в комплексе, присутствующем в композиции, превышает 30 моль кальция на моль РР. Предпочтительно, содержание ионов кальция в стабилизированном комплексе АСР или АСФР входит в диапазон приблизительно от 30 до 100 моль кальция на моль РР. Более предпочтительно, содержание ионов кальция входит в диапазон от приблизительно 30 до приблизительно 50 моль кальция на моль РР.

Изобретение также относится к набору для лечения или предупреждения повышенной чувствительности дентина, содержащему:

- (а) композицию по изобретению, или
- (b) олово-ассоциированный комплекс АСР или АСФР, стабилизированный фосфопептидом, по изобретению.

Предпочтительно, олово-ассоциированный комплекс АСР или АСФР, стабилизированный фосфопептидом, представлен в фармацевтически приемлемом носителе. Желательно, набор дополнительно содержит инструкции по их применению для лечения или предупреждения повышенной чувствительности дентина у индивида, нуждающегося в таком лечении. В одном воплощении композиция и комплекс присутствуют в подходящих количествах для лечения индивида.

Композиция или набор по изобретению может дополнительно содержать источник фторид-ионов. Фторид ионы могут быть из любого подходящего источника. Источник фторид-ионов может включать свободные фторид-ионы или фторидные соли. Примеры источников фторид-ионов включают, без ограничения, следующее: фторид натрия, монофторфосфат натрия, фторид олова, фторсиликат натрия и аминофторид. Они могут быть представлены в растворе (обычно в водном растворе) или в суспензии.

При использовании здесь, за исключением случаев, когда контекст требует иного, термин «содержать» и варианты этого термина, такие как «содержащий», «содержит» и «содержащийся», не подразумевают исключения других добавок, компонентов, элементов или стадий.

Другие аспекты настоящего изобретения и другие воплощения аспектов, описанных в предшествующих абзацах, станут ясны, исходя из последующего описания, приведенного в качестве примера и со ссылкой на приложенные графические материалы.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1. Сканирующая электронная микроскопия (SEM) дентинных канальцев пациента, обработанных дистиллированной деионизированной водой (DDW). Увеличение 15000x, показана масштабная линейка на 10 мкм. Хорошо видны открытые дентинные канальцы.

Фиг. 2. SEM дентинных канальцев пациента, обработанных Sn/CPD в молярном отношении 1,6:1, где показано, как самособранные нанофиламенты на поверхности дентина закрывают канальцы. Увеличение 15000x, показана масштабная линейка на 10 мкм.

Фиг. 3. SEM дентинных канальцев пациента, обработанных Sn/CPD в молярном отношении 1,6:1, где показано, как самособранные нанофиламенты на поверхности дентина закрывают канальцы. Показан отдельный дентинный каналец. Увеличение 60000x, показана масштабная линейка на 2,0 мкм.

Фиг. 4. SEM дентинных канальцев пациента, обработанных Sn/CPD в молярном отношении 1,6:1, где показано, как самособранные нанофиламенты на поверхности дентина закрывают каналец. Показан отдельный дентинный каналец (отличный от показанного на Фиг. 3). Увеличение 60000x, показана масштабная линейка на 2,0 мкм.

Фиг. 5. SEM дентинных канальцев пациента, обработанных Sn/CPD в молярном отношении 4:1, где показано частичное образование самособранных нанофиламентов

на поверхности дентина и частичное закрытие канальцев. Увеличение 15000х, показана масштабная линейка на 10 мкм.

Фиг. 6. SEM дентинных канальцев пациента, обработанных Sn/СРР в молярном отношении 8,6:1, где показаны частичная самосборка нанофиламентов на поверхности дентина и частичное закрытие любых канальцев. Увеличение 15000х, показана масштабная линейка на 10 мкм.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ВОПЛОЩЕНИЙ

Следует понимать, что изобретение, раскрытое и определенное в данном описании, охватывает все альтернативные комбинации двух или более отдельных признаков, указанных или очевидных из представленного текста или графических материалов. Все эти различные комбинации составляют различные альтернативные аспекты изобретения.

Другие аспекты настоящего изобретения и другие воплощения аспектов, описанных в предшествующих абзацах, станут ясны, исходя из последующего описания, приведенного в качестве примера и со ссылкой на приложенные графические материалы.

Далее будут подробно описаны определенные воплощения изобретения. Несмотря на то, что изобретение будет описано в связи с конкретными воплощениями, следует понимать, что эти воплощения приведены не для ограничения изобретения. Наоборот, подразумевают, что изобретение охватывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут быть включены в объем настоящего изобретения, как определено формулой изобретения.

Специалисту в данной области будет известно множество методов и материалов, сходных с описанными здесь или эквивалентных им, которые могут быть использованы при практическом применении настоящего изобретения. Настоящее изобретение ни коим образом не ограничено описанными методами и материалами.

Все патенты и публикации, упомянутые здесь, полностью включены в данную заявку посредством ссылки.

В целях правильной интерпретации данной заявки термины, использованные в единственном числе, также включают множественное число, и наоборот.

При использовании здесь, за исключением случаев, когда контекст требует иного, термин «содержать» и варианты этого термина, такие как «содержащий», «содержит» и «содержащийся», не подразумевают исключения других добавок,

компонентов, элементов или стадий. При использовании здесь, за исключением случаев, когда контекст требует иного, термины «содержать» и «включать» могут быть использованы взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того, что олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР, может образовывать самособранные нанофиламенты, которые могут закрывать дентинные каналы. Конкретно, самособранные нанофиламенты образуются в такой степени, что они полностью перекрывают отверстия дентинных канальцев, образуя сеть нанофиламентов на поверхности дентина. Этого не происходит при содержании ионов олова более 4 моль на моль фосфопептида.

Безотносительно какой-либо теории или механизма действия, предполагается, что ионы олова и фосфопептиды взаимодействуют с поверхностью дентина, что приводит к уникальному паттерну охвата поверхности в виде самособранной сети нанофиламентов на поверхности дентина, закрывающей канальцы. Полагают, что эти нанофиламенты представляют собой фосфопептид, поперечно сшитый оловом, высвобождающий содержащиеся в нем ионы кальция, фосфата и фторид-ионы на поверхность при образовании нанофиламентов. Результаты, приведенные здесь, показывают, что молярное отношение, равное или превышающее 1 моль, но составляющее менее 4 моль олова на моль фосфопептида, критически важно для образования поперечно сшитых нанофиламентов и, таким образом, большего снижения повышенной чувствительности дентина.

Оловосодержащее соединение или соединение олова может представлять собой любое растворимое оловосодержащее соединение, подходящее для перорального применения. Предпочтительно, оловосодержащее соединение представляет собой соль олова. Соль олова может содержать фторид. Соль олова включает, без ограничения, фторид олова, хлорид олова, фторид калия и олова, фторцирконат натрия и олова, хлорид-фторид олова, ацетат олова, фторид натрия и олова, гексафторцирконат олова, сульфат олова, тартрат олова, глюконат олова, цитрат динатрия и олова. Предпочтительные соли олова включают фторид олова и хлорид олова.

Олово может быть связано с аморфным фосфатом кальция (АСР) и/или аморфным фторидом-фосфатом кальция (АСФР), стабилизированным фосфопептидом, как определено с применением экспериментального протокола в Примере 2. В одном воплощении олово-ассоциированный РР-стабилизированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР) получен способом, как описано здесь, включая, без ограничения, способ, описанный в Примере 1.

В любом аспекте изобретения содержание ионов олова в комплексе по изобретению может быть равным или превышать 1 моль олова на моль РР, но составлять менее 4 моль олова на моль РР. Например, содержание ионов олова может быть равным или превышать приблизительно 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 или 4,0 моль олова на моль РР. Также подразумевается диапазон содержания ионов олова, заданный любыми 2 значениями из 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8 или 4,0.

В любом аспекте изобретения содержание ионов олова в комплексе по изобретению может быть составлять от приблизительно 1 моль олова на моль РР до приблизительно 3 моль олова на моль РР.

В любом аспекте содержание ионов олова в комплексе составляет от приблизительно 1 моль олова на моль РР до приблизительно 2 моль олова на моль РР. Этот диапазон включает 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 или 2,0 моль олова на моль РР. Содержание ионов олова в комплексе может составлять приблизительно 1 моль олова на моль РР или приблизительно 2 моль олова на моль РР.

В любом аспекте изобретения содержание ионов олова в комплексе по изобретению может быть составлять от приблизительно 1,2 моль олова на моль РР до приблизительно 1,8 моль олова на моль РР. Предпочтительно, содержание ионов олова составляет от приблизительно 1,4 моль олова на моль РР до приблизительно 1,8 моль олова на моль РР; или от приблизительно 1,3 моль олова на моль РР до приблизительно 1,5 моль олова на моль РР. Наиболее предпочтительно, содержание ионов олова в комплексе составляет приблизительно 1,6 моль олова на моль РР.

Кроме того, содержание ионов олова в композиции по изобретению может быть эквивалентно комплексу по изобретению. Например, содержание ионов олова в композиции по изобретению может составлять 1,6 моль олова на моль РР.

Соответственно, при использовании здесь упоминание содержания ионов олова в комплексе может также относиться к содержанию ионов олова в композиции.

Содержание ионов олова в комплексе или композиции может быть определено любым методом, как описано здесь или известно в данной области.

В любом аспекте настоящее изобретение применяют к поверхности зуба или участку полости рта, который может представлять собой зубную эмаль или дентин. Обычно поверхность представляет собой открытый дентин, который может быть открыт в результате разрушения эмали или цемента. Открытый дентин предпочтительно приводит к повышенной чувствительности дентина. Открытый дентин, являющийся результатом нарушения целостности цемента, может быть идентифицирован по атрофии десневого края и воздействию среды полости рта на поверхность корня. Обычно участок полости рта расположен на моляре.

Обычно открытый дентин содержит дентинные канальцы, диаметр отверстий которых превышает 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4 или 2,5 мкм.

Индивид, страдающий от чувствительности дентина, предпочтительно, повышенной чувствительности, может представлять собой индивида, испытывающего боль при воздействии температурных или тактильных стимулов на участок зуба. Конкретно, индивид может испытывать боль при контакте участка зуба с холодным воздухом, горячими и холодными жидкостями, сладкой или кислой пищей или при прикосновении к нему металлическим предметом. В любом аспекте индивид может быть идентифицирован для лечения воздействием любого из этих стимулов до лечения для определения того, испытывает ли он болевые ощущения. Индивид с повышенной чувствительностью зубов может быть идентифицирован как индивид, у которого увеличено число открытых дентинных канальцев и/или канальцев большего, чем в норме, диаметра, например, индивид может иметь дентинные канальцы, диаметр отверстий которых превышает 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4 или 2,5 мкм, или иметь большее число таких канальцев.

Слова «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, цель которого состоит в замедлении (уменьшении) нежелательного физиологического изменения или расстройства. Для задач данного изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, без ограничения, облегчение симптомов, уменьшение степени выраженности состояния, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние состояния, задержку или замедление прогрессирования

состояния, облегчение болезни/состояния и ремиссию (частичную или полную), поддающиеся или не поддающиеся выявлению. Лечение не обязательно приводит к полному отсутствию симптомов состояния, поддающихся выявлению, но может уменьшать или минимизировать осложнения и побочные эффекты этого состояния. Мониторинг эффективности или неэффективности лечения можно проводить с применением физикального обследования индивида или по ответу на любое температурное, тактильное или химическое воздействие, как описано здесь. Предпочтительно, у индивида снижается интенсивность боли или временная частота боли. Методы идентификации индивидов с различными степенями чувствительности дентина и оценки эффективности лечения или предупреждения описаны здесь, а также включают методы, описанные в *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Mar 1;13(3):E201-6. Лечение индивида можно оценивать, сравнивая уровень боли, испытываемой при воздействии каких-либо стимулов, описанных здесь, до и после лечения, где уменьшение боли после лечения указывает на снижение чувствительности.

Слова «предупреждать» и «предупреждение» обычно относятся к профилактическим или превентивным мерам, предпринимаемым с целью защитить или оградить индивида, у которого нет чувствительности, от развития чувствительности. Индивиды, которым может быть необходима профилактика, представляют собой индивидов, проходящих стоматологическую процедуру, в частности стоматологическую процедуру, приводящую к появлению открытого дентина.

В любом аспекте настоящего изобретения содержание ионов олова, указанное выше, может представлять собой содержание ионов олова, прочно связанных с комплексом (как описано здесь). При оценке содержания ионов олова, содержание прочно связанных ионов олова измеряют методами, описанными здесь, в частности в Примере 2.

Согласно изобретению предложен олово-ассоциированный комплекс АСР и/или АСФР, стабилизированный фосфопептидом, содержащий ионы олова, которые остаются связанными с комплексом после центрифугирования через фильтр с отсечкой по молекулярной массе 1000 при приблизительно 3000 g на протяжении 1 часа при комнатной температуре, где содержание ионов олова, которые остаются связанными с комплексом, равно или превышает 1 моль олова на моль РР, но составляет менее 4 моль олова на моль РР.

Согласно изобретению также предложен олово-ассоциированный комплекс АСР или АСФР, стабилизированный фосфопептидом, где по меньшей мере 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100% олова прочно связано с комплексом, как определено методом, описанным в Примере 2.

В любой композиции по изобретению количество АСР или АСФР, стабилизированного фосфопептидом, предпочтительно СРР-АСР или АСФР, может составлять приблизительно от 2% до 5%, и количество соединения олова, предпочтительно SnF₂, может составлять 500 миллионные доли (м.д.) F. Количество АСР или АСФР, стабилизированного фосфопептидом, может составлять 2% или 5%.

В любой композиции по изобретению количество АСР или АСФР, стабилизированного фосфопептидом, предпочтительно СРР-АСР или АСФР, может быть равным или превышать приблизительно 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 или 10% по массе. Обычно количество соединения олова, предпочтительно SnF₂, может быть равным или превышать приблизительно 100, 120, 140, 160, 180, 200, 220, 240, 260, 280, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 2000, 3000, 4000 или 5000 м.д. F.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ минерализации поверхности или подповерхностного слоя зуба, включающий приведение поверхности или подповерхностного слоя зуба в контакт с олово-ассоциированным комплексом аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированным фосфопептидом (РР), по изобретению или композицией по изобретению, обеспечивающее минерализацию поверхности или подповерхностного слоя зуба.

В предпочтительном воплощении олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом, имеет прочно связанный и непрочно связанный кальций, при этом связанного кальция в этом комплексе меньше, чем прочно связанного кальция в комплексе АСР или АСФР, образованном при pH 7,0. Возможно, АСР или АСФР представлен преимущественно в основной форме.

В другом аспекте согласно изобретению также предложена композиция, содержащая олово-ассоциированный АСР или АСФР, стабилизированный фосфопептидом, дополнительно содержащая фторид, где фторид представлен в форме

фторида олова и/или фторида натрия. Предпочтительно, на каждый моль олова приходится 2 моль фторида. Предпочтительно, композиция представляет собой зубную пасту или любую другую композицию для ухода за полостью рта, как описано здесь.

В предпочтительном воплощении содержание ионов кальция в олово-ассоциированном комплексе АСР или АСФР, стабилизированном фосфопептидом, входит в диапазон приблизительно от 30 до 100 моль кальция на моль РР. Более предпочтительно, содержание ионов кальция входит в диапазон от приблизительно 30 до приблизительно 50 моль кальция на моль РР.

В предпочтительном воплощении олово-ассоциированный комплекс АСР и/или АСФР, стабилизированный фосфопептидом, имеет форму комплекса АСР и/или АСФР, стабилизированного казеиновым фосфопептидом.

В любом аспекте изобретения фосфопептид или фосфопротеин представляет собой казеиновый фосфопептид или фосфопротеин или продукт их триптического расщепления.

Предпочтительно, фаза АСР представляет собой преимущественно (то есть более чем на 50%) основную фазу, где АСР содержит главным образом ионы Ca^{2+} , PO_4^{3-} и OH^- . Основная фаза АСР может иметь общую формулу $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})]$, где x составляет 1 или более. Предпочтительно, x составляет от 1 до 5. Более предпочтительно, x составляет 1, то есть два компонента указанной формулы присутствуют в равных долях. Соответственно, в одном воплощении основная фаза АСР имеет формулу $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})$.

Предпочтительно, фаза АСФР представляет собой преимущественно (то есть более чем на 50%) основную фазу, где АСФР содержит главным образом ионы Ca^{2+} , PO_4^{3-} и F^- . Основная фаза АСФР может иметь общую формулу $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}]_y$, где x составляет 1 или более, когда y составляет 1, или где y составляет 1 или более, когда x составляет 1. Предпочтительно, y составляет 1 и x составляет от 1 до 3. Более предпочтительно, y составляет 1 и x составляет 1, то есть два компонента указанной формулы присутствуют в равных долях. Соответственно, в одном воплощении основная фаза АСФР имеет формулу $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}$.

При упоминании здесь олово-ассоциированный РР-стабилизированный комплекс АСР или АСФР включает олово-ассоциированный РР-стабилизированный комплекс АСР или АСФР, образованный при рН 7,3 или менее. Предпочтительно, комплекс образован при рН в диапазоне от приблизительно 5,0 до немногим менее 7,3.

Более предпочтительно, комплекс образован при рН в диапазоне от приблизительно от 4,0 до 7,3 или от 5,0 до приблизительно 6,0. В одном воплощении при образовании комплекса поддерживают рН 7,3 или менее. В предпочтительном воплощении комплекс образован при рН приблизительно 5,5. Предпочтительно, АСР или АСФР в комплексе представлен преимущественно в основной форме. При получении олово-ассоциированного стабилизированного комплекса АСР или АСФР в промышленных масштабах он может быть получен в виде нерасфасованного раствора, рН которого может быть выше чем приблизительно 7,3, предпочтительно приблизительно 9,0, тем не менее, локальный рН при образовании комплексов составляет менее чем приблизительно 7,3, предпочтительно приблизительно от 4,0 до 6,5, предпочтительно приблизительно 5,5.

При получении олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСР или АСФР или стабилизированного АСР или АСФР в лаборатории, в меньших количествах, чем при его промышленном получении, можно поддерживать заданное значение рН всего раствора, то есть, если СРР-АСР был получен при рН 5,5, то во время образования СРР-АСР рН всего раствора поддерживали на уровне 5,5. Тем не менее, при коммерческом получении снижение рН всего нерасфасованного раствора до 5,5 может не быть ни необходимым, ни желательным, поскольку единственной частью нерасфасованного раствора, где необходим кислый рН, является область образования комплексов, и нерасфасованный раствор может иметь и имеет локальные флуктуации рН. В частности, флуктуации рН возникают из-за протонов, обеспечиваемых фосфатным соединением, например, дигидрофосфатом, поскольку при его добавлении происходит высвобождение протонов из кислых фосфат-ионов при их превращении в основную форму PO_4^{3-} . Таким образом, несмотря на то, что общий рН нерасфасованного раствора может быть выше 7,3, например, приблизительно 9, локальный рН, при котором происходит образование СРР-АСР, ниже и обычно составляет менее 7,3 или 6,5, предпочтительно приблизительно от 4,0 до 7,3, более предпочтительно приблизительно 5,5. Эти флуктуации носят локальный характер ввиду объема нерасфасованного раствора.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСР по изобретению, включающий стадии:

- (i) получения раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид; и

(ii) примешивания растворов, содержащих ионы кальция, ионы фосфата и гидроксид-ионы, при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее; и

(iii) примешивания соединения олова;

или

(i) обеспечения раствора АСР, стабилизированного фосфопептидом; и

(ii) примешивания соединения олова.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСФР, включающий стадии:

(i) получения раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид; и

(ii) примешивания растворов, содержащих ионы кальция, ионы фосфата, гидроксид-ионы и фторид-ионы, при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее; и

(iii) примешивания соединения олова;

или

(i) обеспечения раствора АСФР, стабилизированного фосфопептидом; и

(ii) примешивания соединения олова.

Для поддержания практически постоянного рН раствора фосфопептида в него можно титровать гидроксид-ионы. Ионы кальция и фосфата можно титровать в раствор фосфопептида при постоянном перемешивании и со скоростью, позволяющей избежать образования осадка фосфата кальция в растворе фосфопептида.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСР по изобретению, включающий стадии:

(i) получения раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид; и

(ii) примешивания растворов, содержащих ионы кальция и ионы фосфата, при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее; и

(iii) примешивания соединения олова;

или

(iv) обеспечения раствора АСР, стабилизированного фосфопептидом; и

(v) примешивания соединения олова.

Предпочтительно, способ не включает добавление какого-либо основания или кислоты. Например, к раствору, содержащему ионы кальция, ионы фосфата или соединение олова, отдельно не добавляют гидроксид-ионы.

Согласно настоящему изобретению также предложен способ получения олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСФР по изобретению, включающий стадии:

- (i) получения раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид; и
 - (ii) примешивания растворов, содержащих ионы кальция, ионы фосфата и фторид-ионы, при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее; и
 - (vi) примешивания соединения олова;
- или
- (iii) обеспечения раствора АСФР, стабилизированного фосфопептидом; и
- примешивания соединения олова.

Предпочтительно, способ не включает добавление какого-либо основания или кислоты. Например, к раствору, содержащему ионы кальция, ионы фосфата, фторид-ионы или соединение олова, отдельно не добавляют гидроксид-ионы.

Олово-ассоциированный РР-стабилизированный АСР по изобретению, может быть получен способом, включающим стадию примешивания СРР-АСР и соединения олова в водном растворе при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее.

Олово-ассоциированный РР-стабилизированный АСФР по изобретению, может быть получен способом, включающим стадию примешивания СРР-АСФР и соединения олова в водном растворе при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее.

Олово-ассоциированный РР-стабилизированный АСР по изобретению, может быть получен способом, включающим стадии:

- (i) получения раствора, содержащего СРР-АСР; и
- (ii) примешивания соединения олова при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее.

Олово-ассоциированный стабилизированный АСФР по изобретению, может быть получен способом, включающим стадии:

- (i) получения раствора, содержащего СРР-АСФР; и
- (ii) примешивания соединения олова при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее.

Предпочтительно, соединение олова представляет собой фторид олова. Возможно, способы получения олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСР или олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСФР дополнительно включают примешивание фторида натрия на стадии (ii).

По необходимости, рН можно поддерживать с использованием кислоты, такой как HCl.

Предпочтительно, раствор, содержащий CPP-ACP или CPP-ACFP, получают, добавляя CPP-ACP или CPP-ACFP в дистиллированную или деионизированную воду. При использовании раствора, содержащего 2% или более, предпочтительно 5%, CPP-ACP или CPP-ACFP, нет необходимости добавлять какое-либо основание или кислоту во время осуществления способа.

Олово-ассоциированный PP-стабилизированный комплекс аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (ACFP) по изобретению может быть получен смешиванием PP-стабилизированного комплекса аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (ACFP) с фторидом олова.

В любом описанном здесь способе получения олово-ассоциированного PP-стабилизированного комплекса аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторида-фосфата кальция (ACFP) количество ACP или ACFP, стабилизированного фосфопептидом, предпочтительно CPP-ACP или ACFP, может превышать или быть равным 2% или 5%, и количество соединения олова, предпочтительно SnF₂, может превышать или быть равным 500 м.д. F.

Олово-ассоциированный PP-стабилизированный комплекс ACP или ACFP, как описано в настоящем описании, может иметь форму «закрытого» комплекса, показанного на Фиг. 2 в Cross *et al.*, 2007. Current Pharmaceutical Design, 13, 793-800.

Композиция, содержащая олово-ассоциированный PP-стабилизированный комплекс ACP и/или ACFP, может дополнительно содержать по меньшей мере равное количество по массе фосфата кальция. Предпочтительно, фосфат кальция представляет собой CaHPO₄. Предпочтительно, проводят сухое смешивание фосфата кальция (например, CaHPO₄) с PP-стабилизированным комплексом ACP и/или ACFP. В предпочтительном воплощении отношение «комплекс PP-ACP и/или PP-ACFP : фосфат кальция» составляет приблизительно 1:1-50, более предпочтительно, приблизительно 1:1-25, более предпочтительно, приблизительно 1:5-15. В одном воплощении отношение «комплекс PP-ACP и/или PP-ACFP : фосфат кальция» составляет приблизительно 1:10.

Предпочтительно, форма фосфата кальция для сухого смешивания представляет собой любой растворимый фосфат кальция, включая, без ограничения, CaHPO_4 , Ca_2HPO_4 и лактат кальция.

Композиция, как описано здесь, может дополнительно содержать свободные фторид-ионы. Фторид ионы могут быть из любого подходящего источника. Источник фторид-ионов может включать свободные фторид-ионы или фторидные соли. Примеры источников фторид-ионов включают, без ограничения, следующее: фторид натрия, монофторфосфат натрия, фторид олова, фторсиликат натрия и аминфторид. Они могут быть представлены в растворе (обычно в водном растворе) или в суспензии.

Фторид-ионы предпочтительно присутствуют в композиции в количестве более 1 м.д. Более предпочтительно, это количество составляет более 3 м.д. В другом воплощении оно предпочтительно составляет более 10 м.д. В типичных воплощениях, описанных ниже, это количество может составлять от 100 м.д. до 5000 м.д., предпочтительно от 400 м.д. до 3000 м.д., предпочтительно от 1000 м.д. до 300 м.д. Содержание фторидов в композициях для перорального применения чаще всего измеряют в м.д. методами, обычно используемыми в данной области. Там, где фторид представлен из источника со стабилизированным АСР, м.д. относится к концентрации фторида в этом источнике, обычно в растворе или суспензии биологически доступного фторида.

В контексте описания данного изобретения «фосфопептид» обозначает аминокислотную последовательность, в которой фосфорилирована по меньшей мере одна аминокислота. Предпочтительно, фосфопептид содержит одну или более чем одну аминокислотную последовательность -A-B-C-, где А представляет собой фосфоаминокислотный остаток, В представляет собой любой аминокислотный остаток, включая фосфоаминокислотный остаток, и С выбран из глутамила, аспартила или фосфоаминокислотного остатка. Любой из фосфоаминокислотных остатков может независимо представлять собой фосфосериновый остаток. В, желательно, представляет собой остаток, боковая цепь которого не является ни относительно большой, ни гидрофобной. Он может представлять собой Gly, Ala, Val, Met, Leu, Ile, Ser, Thr, Cys, Asp, Glu, Asn, Gln или Lys.

В другом воплощении по меньшей мере две из фосфоаминокислот, присутствующих в последовательности, расположены, предпочтительно, друг за другом. Предпочтительно, фосфопептид содержит последовательность A-B-C-D-E, где

А, В, С, D и E независимо представляют собой фосфосерин, фосфотреонин, фосфотирозин, фосфогистидин, глутаминовую кислоту или аспарагиновую кислоту, и по меньшей мере две, предпочтительно три, из А, В, С, D и E представляют собой фосфоаминокислоты. В предпочтительном воплощении фосфоаминокислотные остатки представляют собой фосфосериновые остатки, наиболее предпочтительно – три фосфосериновых остатка, расположенные друг за другом. Также предпочтительно, чтобы D и E независимо представляли собой глутаминовую или аспарагиновую кислоту.

В одном воплощении АСР или АСФР стабилизирован казеиновым фосфопептидом (СРР), представленным в форме интактного казеина или фрагмента казеина, и образованный комплекс предпочтительно имеет формулу $[\text{СРР}(\text{АСР})_8]_n$ или $[(\text{СРР})(\text{АСФР})_8]_n$, где n равен 1 или более, например, 6. Образованный комплекс может представлять собой коллоидный комплекс, где происходит агрегация основных частиц с образованием крупных (например, 100 нм) коллоидных частиц, суспендированных в воде. Таким образом, РР может представлять собой казеиновый белок или фосфопептид.

РР может иметь происхождение от любого источника; он может присутствовать в контексте более крупного полипептида, включая полноразмерный казеиновый полипептид, или он может быть выделен триптическим или другим ферментативным или химическим расщеплением казеина или других белков с высоким содержанием фосфоаминокислот, таких как фосфитин, или химическим или рекомбинантным синтезом, при условии, что он содержит последовательность -А-В-С- или А-В-С-D-E, как описано выше. Последовательность, фланкирующая эту центральную последовательность, может быть любой. Тем не менее, предпочтительны фланкирующие последовательности $\alpha_{s1}(59-79)$, $\beta(1-25)$, $\alpha_{s2}(46-70)$ и $\alpha_{s2}(1-21)$. Фланкирующие последовательности могут, возможно, быть модифицированы делецией, добавлением или консервативной заменой одного или более чем одного остатка. Аминокислотный состав и последовательность фланкирующей области не имеют решающего значения.

Примеры консервативных замен показаны в Таблице 1 ниже.

Таблица 1

Исходный остаток	Примеры консервативных замен	Предпочтительные консервативные замены
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

Фланкирующие последовательности могут также содержать аминокислотные остатки, не встречающиеся в природе. Часто используемые аминокислоты, не кодируемые генетическим кодом, включают:

2-аминоадипиновую кислоту (Aad) вместо Glu и Asp;

2-аминопимелиновую кислоту (Apm) вместо Glu и Asp;

2-аминомасляную (Abu) кислоту вместо Met, Leu и других алифатических аминокислот;

2-аминогептановую кислоту (Ahe) вместо Met, Leu и других алифатических аминокислот;

2-аминоизомаляную кислоту (Aib) вместо Gly;

циклогексилаланин (Cha) вместо Val, Leu и Ile;

гомоаргинин (Har) вместо Arg и Lys;

2,3-диаминопропионовую кислоту (Dpr) вместо Lys, Arg и His;

N-этилглицин (EtGly) вместо Gly, Pro и Ala;

N-этиласпарагин (EtAsn) вместо Asn и Gln;

гидроксизин (Hyl) вместо Lys;
 аллогидроксизин (AHyl) вместо Lys;
 3- (и 4-) гидроксипролин (3Hyp, 4Hyp) вместо Pro, Ser и Thr;
 аллоизолейцин (Alle) вместо Ile, Leu и Val;
p-амидинофенилаланин вместо Ala;
 N-метилглицин (MeGly, саркозин) вместо Gly, Pro, Ala;
 N-метилизололейцин (MeIle) вместо Ile;
 норвалин (Nva) вместо Met и других алифатических аминокислот;
 норлейцин (Nle) вместо Met и других алифатических аминокислот;
 орнитин (Orn) вместо Lys, Arg и His;
 цитруллин (Cit) и метионинсульфоксид (MSO) вместо Thr, Asn и Gln;
 N-метилфенилаланин (MePhe), триметилфенилаланин, галоген- (F, Cl, Br и I) фенилаланин, трифторфенилаланин вместо Phe.

В одном воплощении PP представляет собой один или более чем один фосфопептид, выбранный из группы, состоящей из $\alpha_{s1}(59-79)$ [1], $\beta(1-25)$ [2], $\alpha_{s2}(46-70)$ [3] и $\alpha_{s2}(1-21)$ [4]:

[1] Gln⁵⁹-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys⁷⁹ $\alpha_{s1}(59-79)$;

[2] Arg¹-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg²⁵ $\beta(1-25)$;

[3] Asn⁴⁶-Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys⁷⁰ $\alpha_{s2}(46-70)$;

[4] Lys¹-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys²¹ $\alpha_{s2}(1-21)$.

В другом воплощении изобретения олово-ассоциированный PP-стабилизированный комплекс АСР и/или олово-ассоциированный PP-стабилизированный комплекс АСРП включены в композиции для перорального применения, такие как зубная паста, жидкости для полоскания рта или композиции для полости рта для содействия предупреждению и/или лечению повышенной чувствительности дентина. Композиции для перорального применения содержат количество олово-ассоциированного PP-стабилизированного АСР и/или АСРП, достаточное для закрытия открытых дентинных канальцев или для формирования слоя над открытыми дентинными канальцами. Олово-ассоциированные

РР-стабилизированные комплексы АСР и/или АСФР могут составлять от 0,01 до 50% композиции по массе, предпочтительно, от 1,0 до 50%, предпочтительно, от 1,0 до 30%, предпочтительно, от 1,0 до 20%, предпочтительно, от 1,0 до 10%, предпочтительно, от 2 до 10% композиции по массе. В особенно предпочтительном воплощении композиция для перорального применения по настоящему изобретению содержит приблизительно 2% стабилизированных комплексов АСР или АСФР или их смеси.

Композиция для перорального применения по данному изобретению, содержащая комплекс по изобретению, может быть изготовлена и использована в различных формах, применимых к полости рта, таких как средства для чистки зубов, включая зубные пасты, зубные порошки и жидкие средства для чистки зубов, жидкости для полоскания рта, жидкости для промывания полости рта, спреи для полости рта, стоматологический лак, стоматологический цемент, пастилки, жевательные резинки, стоматологические пасты, кремы для массажа десен, таблетки для полоскания рта, молочные продукты и другие продукты питания, включая йогурт. Композиция для перорального применения по данному изобретению может дополнительно содержать хорошо известные дополнительные ингредиенты, в зависимости от типа и формы конкретной композиции для перорального применения. Определенные композиции по изобретению, такие как зубные пасты, зубные порошки и жидкие средства для чистки зубов, жидкости для полоскания рта, жидкости для промывания полости рта и спреи для полости рта, имеют относительно низкую вязкость.

Средство для чистки зубов или паста для местного нанесения на чувствительный участок зуба, такой как разрушенный цемент поверхности корня, открытой в ротовую полость, могут представлять собой средство или пасту для нанесения мягким аппликатором. Такое средство для чистки зубов или паста могут содержать или не содержать обычное полирующее вещество, вспенивающий агент и корригенты.

В определенных предпочтительных формах изобретения композиция для перорального применения может быть по существу жидкой, такой как жидкость для полоскания рта, жидкость для промывания или спрей. В таком препарате наполнитель обычно представляет собой водно-спиртовую смесь, желательно, содержащую увлажнитель, как описано ниже. Обычно соотношение воды и спирта по массе входит в диапазон от приблизительно 1:1 до приблизительно 20:1. Общее количество водно-спиртовой смеси в препарате такого типа обычно входит в диапазон от приблизительно

70 до приблизительно 99,9% по массе препарата. Спирт обычно представляет собой этанол или изопропанол. Этанол предпочтителен.

В других предпочтительных формах данного изобретения композиция для перорального применения может быть по существу твердой или пастообразной, такой как зубной порошок, стоматологическая таблетка, или зубная паста (стоматологический крем), или гелевое средство для чистки зубов. Наполнитель таких твердых или пастообразных препаратов для перорального применения обычно содержит стоматологически приемлемое полирующее вещество. Примерами полирующих веществ являются водонерастворимые метафосфат натрия, метафосфат калия, трикальцийфосфат, дигидрат фосфата кальция, безводный гидрофосфат кальция, пирофосфат кальция, ортофосфат магния, тримагнийфосфат, карбонат кальция, гидрат окиси алюминия, кальцинированная окись алюминия, силикат алюминия, силикат циркония, диоксид кремния, бентонит и их смеси. Другие подходящие полирующие вещества включают частицы термореактивных смол, таких как меламин-, фенол- и карбамидоформальдегидные смолы, и поперечно сшитые полиэпоксиды и полиэферы. Предпочтительные полирующие вещества включают кристаллический диоксид кремния с размерами частиц до приблизительно 5 мкм, средним размером частиц до приблизительно 1,1 мкм и площадью поверхности до приблизительно 50000 см²/г, силикагель или коллоидный диоксид кремния и комплексы аморфных алюмосиликатов щелочных металлов.

При использовании прозрачных гелей особенно полезны полирующие вещества из коллоидного диоксида кремния, такие как имеющиеся в продаже под торговым названием SYLOID Syloid 72 и Syloid 74 или имеющийся в продаже под торговым названием SANTOCEL Santocel 100, и комплексы алюмосиликатов щелочных металлов, поскольку коэффициент преломления у них близок к коэффициенту преломления систем «гелеобразующий агент – жидкость» (содержащих воду и/или увлажнитель), обычно используемых в средствах для чистки зубов.

Многие из так называемых «водонерастворимых» полирующих веществ имеют анионную природу и также содержат небольшие количества растворимых веществ. Так, нерастворимый метафосфат натрия может быть получен любым подходящим способом, например, как показано в Thorpe's Dictionary of Applied Chemistry, Volume 9, 4th Edition, pp. 510-511. Другими примерами подходящих веществ являются формы нерастворимого метафосфата натрия, известные как соль Мадрелла и соль Каррола.

Эти метафосфатные соли демонстрируют лишь незначительную растворимость в воде, и поэтому их обычно называют нерастворимыми метафосфатами (ИМР). Они присутствуют в незначительном количестве в растворимых фосфатах в виде примесей, обычно в количестве нескольких процентов, например, до 4% по массе. Если желательно, количество растворимых фосфатов, которые в случае нерастворимого метафосфата предположительно включают растворимый триметафосфат натрия, можно уменьшить или нивелировать промывкой в воде. Нерастворимые метафосфаты щелочных металлов обычно используют в форме порошка с таким размером частиц, что размер более 37 мкм имеет не более 1% вещества.

Полирующие вещества обычно присутствуют в твердых или пастообразных композициях в концентрациях от приблизительно 10% до приблизительно 99% по массе. Предпочтительно, в зубной пасте они присутствуют в количествах от приблизительно 10% до приблизительно 75%, а в зубном порошке – от приблизительно 70% до приблизительно 99%. В зубных пастах, при использовании кремниевых полирующих веществ, они обычно присутствуют в количестве приблизительно 10-30% по массе. Другие полирующие вещества обычно присутствуют в количестве приблизительно 30-75% по массе.

В зубной пасте жидкий наполнитель может обычно содержать воду и увлажнитель в количестве от приблизительно 10% до приблизительно 80% по массе препарата. Примерами подходящих увлажнителей/носителей являются глицерин, пропиленгликоль, сорбит и полипропиленгликоль. Также полезны жидкие смеси воды, глицерина и сорбита. В прозрачных гелях, где важен коэффициент преломления, предпочтительно используют приблизительно 2,5-30% масс./масс. воды, от 0 до приблизительно 70% масс./масс. глицерина и приблизительно 20-80% масс./масс. сорбита.

Зубная паста, кремы и гели обычно содержат природный или синтетический загуститель или гелеобразующий агент, доля которых составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 10, предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 5% масс./масс. Подходящим загустителем является синтетический гекторит, синтетическая глина с коллоидным комплексом силикатов магния и щелочных металлов, доступная, например, в форме лапонита (например, CP, SP 2002, D), имеющегося в продаже от Laporte Industries Limited. Лапонит D представляет собой приблизительно 58,00%, по массе, SiO₂, 25,40% MgO, 3,05% Na₂O, 0,98% Li₂O с

некоторым количеством воды и следовыми количествами металлов. Его истинная плотность составляет 2,53, а кажущаяся насыпная плотность – 1,0 г/мл при влажности 8%.

Другие подходящие загустители включают ирландский мох, йота-каррагинан, трагакантовую камедь, крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (например, доступную в форме натрозола), карбоксиметилцеллюлозу натрия и коллоидный диоксид кремния, такой как тонкоизмельченный силоид (например, 244). Могут также быть включены такие солюбилизующие агенты, как увлажняющие полиолы, такие как пропиленгликоль, дипропиленгликоль и гексиленгликоль, целлозольвы, такие как метилцеллозольв и этилцеллозольв, растительные масла и воски, содержащие по меньшей мере приблизительно 12 атомов углерода в прямой цепи, такие как оливковое масло, касторовое масло и вазелиновое масло, и сложные эфиры, такие как амилацетат, этилацетат и бензилбензоат.

Следует понимать, что, согласно общепринятой практике, препараты для перорального применения будут обычно продаваться или иным образом распространяться в подходящей маркированной упаковке. Так, на емкости с жидкостью для промывания рта будет этикетка с ее описанием, по существу, как жидкости для промывания или полоскания рта и инструкциями по ее применению; а зубная паста, крем или гель будут обычно в гибкой тубе, в типичных случаях из алюминия, тонкого свинца или пластика, или другом дозаторе, работающем от внешнего сжатия, насосе или диспенсере под давлением, для дозирования содержимого, имеющем этикетку с их описанием, по существу, как зубной пасты, геля или стоматологического крема.

Органические поверхностно-активные агенты могут быть использованы в композициях по настоящему изобретению для достижения большего профилактического действия, содействия достижению полного распределения активного агента по всей полости рта и повышения косметической приемлемости этих композиций. Органическое поверхностно-активное вещество предпочтительно является анионным, неионным или амфолитным по своей природе и предпочтительно не взаимодействует с активным агентом. В качестве поверхностно-активного вещества предпочтительно использовать детергент, обеспечивающий вспенивание композиции и ее очищающий эффект. Подходящими примерами анионных поверхностно-активных

веществ являются водорастворимые соли моносulfатированных моноглицеридов высших жирных кислот, такие как натриевая соль моносulfатированного моноглицерида жирных кислот гидрогенизированного кокосового масла, высшие алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия, алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензолсульфонат натрия, высшие алкилсульфоацетаты, сложные эфиры высших жирных кислот и 1,2-дигидроксипропансульфоната и преимущественно насыщенные высшие алифатические ациламиды низших алифатических аминокарбоновых кислот, например, где жирная кислота имеет от 12 до 16 атомов углерода, алкильные или ацильные радикалы и тому подобное. Примерами последних указанных амидов являются N-лауроилсаркозин и натриевые, калиевые и этаноламиновые соли N-лауроил-, N-миристоил- или N-пальмитоилсаркозина, который должен быть практически свободен от мыла или аналогичных соединений жирных кислот. Использование этих саркозиновых соединений в композициях для перорального применения по настоящему изобретению особенно полезно, поскольку эти вещества оказывают длительное и выраженное действие, ингибируя образование кислот в полости рта, обусловленное расщеплением углеводов, а также в некоторой степени снижая растворимость зубной эмали в кислых растворах. Примерами подходящих водорастворимых неионных поверхностно-активных веществ являются продукты конденсации этиленоксида с различными реакционноспособными водородсодержащими соединениями, обладающими реакционной способностью в отношении этиленоксида и имеющими длинные гидрофобные цепи (например, алифатические цепи из приблизительно из 12-20 атомов углерода), продукты конденсации которых («этоксамеры») содержат гидрофильные полиоксиэтиленовые группировки, такие как продукты конденсации полиэтиленоксида с жирными кислотами, жирными спиртами, жирными амидами, многоатомными спиртами (например, сорбитанмоностеарат) и полипропиленоксидом (например, плуроники).

Поверхностно-активный агент обычно присутствует в количестве приблизительно 0,1-5% по массе. Следует отметить, что поверхностно-активный агент может способствовать растворению активного агента по изобретению и посредством этого уменьшать необходимое количество солюбилизующего увлажнителя.

В препараты для перорального применения по данному изобретению могут быть включены различные другие вещества, такие как отбеливающие агенты, консерванты, силиконы, хлорофилловые соединения и/или аммонизированные вещества, такие как

мочевина, гидрофосфат аммония и их смеси. Эти адъюванты, там, где они присутствуют, включены в препараты в количествах, которые не оказывают существенного отрицательного влияния на желаемые свойства и характеристики.

Также могут быть использованы любые подходящие корригенты и подсластители. Примерами подходящих корригентов являются ароматические масла, например, масло мяты колосистой, мяты перечной, гаультерии, сассафраса, гвоздики, шалфея, эвкалипта, душицы, корицы, лимона и апельсина, и метилсалицилат. Подходящие подсластители включают сахарозу, лактозу, мальтозу, сорбит, ксилит, цикламат натрия, периллартин, АМР (метилловый эфир аспартилфенилаланина), сахарин и тому подобное. Подходящим образом, корригент и подсластитель могут, по отдельности или вместе, составлять от приблизительно 0,1% до 5% препарата или более.

Композиции по данному изобретению могут также быть включены в леденцы, или в жевательную резинку, или в другие продукты, например, смешиванием с теплой жевательной основой или покрытием наружной поверхности жевательной основы, примерами которой являются джелутонг, каучуковый латекс, винилитовая смола и так далее, желательно с традиционными пластификаторами или смягчающими веществами, сахаром или другими подсластителями, такими как глюкоза, сорбит и тому подобное. Композиция по изобретению может представлять собой двухфазную композицию, где каждая фаза позволяет высвободить компоненты на протяжении различных периодов времени. Например, при ее применении двухфазная композиция может высвободить олово-ассоциированный стабилизированный АСР и/или олово-ассоциированный стабилизированный АСFP, предпочтительно CPP-АСР/SnF₂ и/или CPP-АСFP/SnF₂ из первой фазы с большей скоростью, чем соединение, способное повышать или поддерживать рН раствора, из второй фазы. Предпочтительно, двухфазная композиция представляет собой двухфазную жевательную резинку.

Альтернативная композиция может представлять собой композицию, обеспечивающую АСР или АСFP, стабилизированный фосфопептидом, и соединение олова, которые затем образуют олово-ассоциированные комплексы АСР или АСFP, стабилизированные фосфопептидом, *in situ*, например, в полости рта. Типичная композиция может представлять собой жевательную резинку, содержащую стабилизированный АСР или АСFP в подушечке и соединение олова в центральной части.

Композиции по изобретению могут быть в форме геля, жидкости, твердого вещества, порошка, крема или леденца. Терапевтические композиции могут также быть в форме таблеток или капсул. В одном воплощении олово-ассоциированные РР-стабилизированные комплексы АСР или АСФР по изобретению являются, по сути, единственными активными компонентами такой композиции. Например, может быть использована композиция в форме крема, содержащая: воду; глицерин; комплекс по изобретению; D-сорбит; диоксид кремния; карбоксиметилцеллюлозу натрия (СМС-Na); пропиленгликоль; диоксид титана; ксилит; фосфорную кислоту; гуаровую камедь; оксид цинка; сахарин натрия; этил-*n*-гидроксibenзоат; оксид магния; бутил-*n*-гидроксibenзоат; и пропил-*n*-гидроксibenзоат.

Изобретение также включает композицию, описанную выше, представленную вместе с инструкциями по ее применению для лечения или предупреждения повышенной чувствительности дентина.

В другом воплощении композиции по изобретению, как описано здесь, не содержат фосфатный буфер и/или хелатор кальция. Например, любое средство для чистки зубов, описанное здесь, может не содержать фосфатный буфер и/или хелатор кальция.

В одном воплощении настоящего изобретения предложена композиция для лечения или предупреждения повышенной чувствительности дентина, содержащая РР-стабилизированный комплекс АСР и/или АСФР по изобретению, не содержащая фосфатный буфер и/или хелатор кальция.

В другом воплощении композиции по изобретению, как описано здесь, не содержат регулятор вязкости или содержат регулятор вязкости в количестве от 0,5 до 50%.

В другом воплощении композиции по изобретению, как описано здесь, не содержат карбоксиметилцеллюлозу натрия или содержат от 0,01 до 10% карбоксиметилцеллюлозы натрия со степенью эстерификации от 0,7 до 1,0.

В одном воплощении активные компоненты композиции состоят главным образом из олово-ассоциированных РР-стабилизированных комплексов АСР или АСФР по изобретению.

В другом аспекте предложен способ лечения или предупреждения повышенной чувствительности дентина, включающий стадии введения композиции, содержащей олово-ассоциированный РР-стабилизированный комплекс АСР и/или АСФР, на зубы

субъекта. Предпочтительно местное введение комплекса. Способ предпочтительно включает введение комплекса в композиции, как описано выше.

В другом аспекте предложено применение олово-ассоциированного РР-стабилизированного комплекса АСР и/или АСФР по изобретению в изготовлении композиции для лечения и/или предупреждения повышенной чувствительности зубов.

В другом аспекте предложено применение олово-ассоциированного РР-стабилизированного комплекса АСР и/или АСФР по изобретению в изготовлении композиции для минерализации поверхности или подповерхностного слоя зуба.

Согласно другому аспекту изобретения предложена композиция для пломбирования зубов, содержащая пломбировочный материал с добавлением олово-ассоциированного РР-стабилизированного комплекса АСР и/или АСФР по изобретению. Основой пломбировочного материала может быть стеклоиономерный цемент, композиционный материал или любой другой совместимый пломбировочный материал. Предпочтителен стеклоиономерный цемент. Предпочтительно, чтобы количество олово-ассоциированных РР-стабилизированных комплексов АСР или АСФР, включенных в пломбировочный материал, составляло 0,01-80% по массе, предпочтительно 1-5% по массе. Пломбировочный материал по данному изобретению, содержащий указанные выше агенты, может быть получен и использован в различных формах, применимых в стоматологической практике. Пломбировочный материал по данному воплощению может дополнительно содержать другие ионы, например, антибактериальные ионы Zn^{2+} , Ag^+ и так далее, или другие дополнительные ингредиенты, в зависимости от типа и формы конкретного пломбировочного материала. Предпочтительно, чтобы рН пломбировочного материала по данному воплощению составлял 2-10, более предпочтительно, 5-9 и, еще более предпочтительно, 5-7. Предпочтительно, чтобы рН пломбировочного материала, содержащего олово-ассоциированный стабилизированный комплекс АСР или АСФР, входил в диапазон приблизительно от 2 до 10, более предпочтительно, приблизительно от 5 до 9 и, еще более предпочтительно, приблизительно от 5 до 7.

Следует понимать, что несмотря на то, что данное описание относится к конкретным вариантам применения изобретения у людей, оно может также быть использовано для ветеринарных целей. Таким образом, во всех аспектах изобретение применимо к сельскохозяйственным животным, таким как крупный рогатый скот,

овцы, лошади и домашняя птица, к домашним животным, таким как кошки и собаки, и к животным, содержащимся в зоопарках.

Один пример минерализующей композиции содержит следующее (в порядке уменьшения доли):

вода;
глицерин;
CPP-ACP/SnF₂;
D-сорбит;
диоксид кремния;
карбоксиметилцеллюлоза натрия (СМС-Na);
пропиленгликоль;
диоксид титана;
ксилит;
фосфорная кислота;
гуаровая камедь;
оксид цинка;
сахарин натрия;
этил-*n*-гидроксibenзоат;
оксид магния;
бутил-*n*-гидроксibenзоат;
пропил-*n*-гидроксibenзоат.

Теперь изобретение будет описано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Пример 1

Казеиновый фосфопептид-аморфный фосфат кальция (CPP-ACP) приобретали у Cadbury Enterprises Pte Ltd под торговым названием Recaldent™. С использованием CPP-ACP и SnF₂ приготавливали растворы для получения каждого из следующих олово-ассоциированных PP-стабилизированных комплексов ACP:

- 0,4% CPP-ACP + 220 м.д. F в форме SnF₂ (молярное отношение Sn:CPP 8,6:1);
- 2% CPP-ACP + 500 м.д. F в форме SnF₂ (молярное отношение Sn:CPP 4:1); и
- 5% CPP-ACP + 500 м.д. F в форме SnF₂ (молярное отношение Sn:CPP 1,6:1).

Конкретно, комплексы CPP-ACP/SnF₂ получали, добавляя сначала CPP-ACP в дистиллированную/деионизированную воду с последующим медленным добавлением

SnF_2 (в виде твердого вещества или концентрированного раствора). При необходимости коррекции рН его можно корректировать добавлением 1 М HCl или 1 М NaOH для поддержания рН 4,0-7,3. рН не позволяли подниматься выше 7,3. При использовании 5% СРР-АСР необходимости коррекции рН не было. Общий объем добавленной кислоты/основания составлял менее 1% объема раствора СРР-АСР/ SnF_2 . Конечный раствор содержал олово-ассоциированные РР-стабилизированные комплексы АСР.

Пример 2

Далее изложен протокол анализа ионов в растворе СРР-стабилизированного АСР/ SnF_2 . Образцы для анализа общего содержания ионов (прочно и непрочно связанных) и содержания непрочно связанных ионов получали следующим образом.

Общее содержание ионов (прочно и непрочно связанных). Можно взять один мл любого из растворов (2)-(4), показанных в Примере 3, поместить его в 19 мл 1 М HNO_3 и инкубировать при комнатной температуре и постоянном перемешивании медленным переворачиванием на протяжении 24 ч (20 об/мин). Смесь центрифугируют при 1000 g на протяжении 15 минут при комнатной температуре. Супернатант анализируют на предмет кальция, олова, фосфата и фторида.

Содержание непрочно связанных ионов. Брали образец того же раствора, что был использован для анализа общего содержания ионов, описанного выше, и помещали его в центрифужную пробирку с отсечкой по молекулярной массе (MWCO) 1000 и центрифугировали его при 3000 g на протяжении 1 часа при комнатной температуре с получением достаточного количества фильтрата (менее 10% общего объема образца, чтобы не нарушать равновесие) для анализа атомно-абсорбционной спектрофотометрией (AAS) и ионной хроматографией (IC). Затем фильтраты анализировали, определяя содержание непрочно связанных ионов.

Общее содержание и содержание непрочно связанного кальция, олова, фосфата и фторида в растворе определяют ионной хроматографией (для фторида и фосфата) и атомно-абсорбционной спектрофотометрией (для кальция и олова).

Содержание ионов, прочно связанных с СРР (коллоидный ретентат), рассчитывают по разности общего содержания и содержания непрочно связанных ионов (как объяснено выше).

Пример 3

Самосборка сети нанофиламентов $\text{SnF}_2/\text{CPP-ACP}$ на дентине при молярном отношении Sn/CPP 1,6 приводит к наиболее эффективному закрытию открытых дентинных канальцев и поэтому может наиболее эффективно снижать повышенную чувствительность дентина.

Согласно гидродинамической теории повышенной чувствительности зубов, ограничение движения жидкости по дентинным канальцам может привести к клиническому снижению повышенной чувствительности. В данном примере автор изобретения демонстрирует синергетический эффект комбинации CPP-ACP и SnF_2 при молярном отношении $\text{Sn(II)}/\text{CPP}$ 1,6 на закрытие канальцев на поверхности дентина с применением сканирующей электронной микроскопии (SEM).

Приготавливали срезы третьих моляров, удаленных у людей, с получением коронковых дисков толщиной приблизительно 1 мм. Диски покрывали кислотоустойчивым лаком для ногтей, оставляя открытую область центрального дентина, и погружали их в 15%-ю EDTA на 2 минуты для удаления смазанного слоя. Диски случайным образом распределяли в одну из четырех групп и подвергали следующей обработке на протяжении 20 мин:

- 1) обработка водой, прошедшей двойную дистилляцию (DDW);
- 2) 0,4% CPP-ACP + 220 м.д. F в форме SnF_2 (молярное отношение $\text{Sn}:\text{CPP}$ 8,6:1);
- 3) 2% CPP-ACP + 500 м.д. F в форме SnF_2 (молярное отношение $\text{Sn}:\text{CPP}$ 4:1); и
- 4) 5% CPP-ACP + 500 м.д. F в форме SnF_2 (молярное отношение $\text{Sn}:\text{CPP}$ 1,6:1).

Затем диски обезвоживали и напыляли на них золото для их последующего SEM-анализа.

На SEM-изображениях, представленных на Фиг. 2-6, показано, что дентин, подвергнутый вариантам обработки (2)-(4), демонстрировал осаждение на его поверхности и различные степени закрытия дентинных канальцев. Отрицательный контроль, обработка DDW, продемонстрировал гладкие поверхности дентина с открытыми канальцами (Фиг. 1). Комбинированный раствор 500 м.д. F SnF_2 и 5% CPP-ACP (молярное отношение Sn/CPP 1,6) взаимодействовал с поверхностью дентина, что приводило к уникальному паттерну охвата поверхности в виде самособранной сети нанофиламентов на поверхности дентина, закрывающей канальцы (Фиг. 2-4). Полагают, что эти нанофиламенты представляют собой CPP, поперечно сшитый Sn, высвобождающий содержащиеся в нем ионы кальция, фосфата и фторид-

ионы на поверхность при образовании нанофиламентов. К образованию поперечно сшитых нанофиламентов приводил только раствор с молярным отношением Sn/CPP 1,6, указывая на то, что молярное отношение, равное или превышающее 1 моль, но составляющее менее 4 моль Sn(II) на моль CPP, критически важно для образования поперечно сшитых нанофиламентов и большего снижения повышенной чувствительности дентина. Обработка открытого дентина раствором с молярным отношением Sn:CPP 8,6:1 приводила лишь к частичному закрытию дентинных канальцев (Фиг. 6). Сходным образом, обработка открытого дентина раствором с молярным отношением Sn:CPP 4:1 обеспечивала только частичное закрытие (Фиг. 5).

Следует понимать, что изобретение, раскрытое и определенное в данном описании, охватывает все альтернативные комбинации двух или более отдельных признаков, указанных или очевидных из представленного текста или графических материалов. Все эти различные комбинации составляют различные альтернативные аспекты изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олово-ассоциированный комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторида-фосфата кальция (АСФР), стабилизированный фосфопептидом (РР), с содержанием ионов олова, равным или превышающим 1 моль олова на моль РР, но менее 4 моль олова на моль РР.

2. Комплекс по п. 1, где содержание ионов олова составляет от приблизительно 1 моль олова на моль РР до приблизительно 3 моль олова на моль РР.

3. Комплекс по п. 1, где содержание ионов олова составляет от приблизительно 1 моль олова на моль РР до приблизительно 2 моль олова на моль РР.

4. Комплекс по любому из п.п. 1-3, где содержание ионов олова составляет приблизительно 1 моль олова на моль РР.

5. Комплекс по любому из п.п. 1-3, где содержание ионов олова составляет приблизительно 2 моль олова на моль РР.

6. Комплекс по любому из п.п. 1-3, где содержание ионов олова составляет от приблизительно 1,2 моль олова на моль РР до приблизительно 1,8 моль олова на моль РР.

7. Комплекс по любому из п.п. 1-3, где содержание ионов олова составляет от приблизительно 1,4 моль олова на моль РР до приблизительно 1,8 моль олова на моль РР.

8. Комплекс по любому из п.п. 1-3, где содержание ионов олова составляет приблизительно 1,6 моль олова на моль РР.

9. Комплекс по любому из п.п. 1-8, где фосфопептид представляет собой казеиновый фосфопептид.

10. Композиция, содержащая комплекс по любому из п.п. 1-9 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент.

11. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая комплекс по любому из п.п. 1-9.

12. Композиция для ухода за полостью рта по п. 11, выбранная из средств для чистки зубов, включая зубные пасты, зубные порошки и жидкие средства для чистки зубов, жидкости для полоскания рта, жидкости для промывания полости рта, спреи для полости рта, стоматологический лак, стоматологический цемент, пастилки, жевательные резинки, стоматологические пасты, кремы для массажа десен, таблетки для полоскания рта, молочные продукты и другие продукты питания.

13. Способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у индивида, нуждающегося в этом, включающий введение комплекса по любому из п.п. 1-9 или композиции по любому из п.п. 10-12, обеспечивающее лечение или предупреждение чувствительности дентина у индивида.

14. Способ закрытия открытых дентинных канальцев у индивида, включающий введение комплекса по любому из п.п. 1-9 или композиции по любому из п.п. 10-12, обеспечивающее закрытие открытых дентинных канальцев у индивида.

15. Способ формирования слоя над открытыми дентинными канальцами у индивида, включающий введение комплекса по любому из п.п. 1-9 или композиции по любому из п.п. 10-12, обеспечивающее формирование слоя над открытыми дентинными канальцами у индивида.

16. Способ по любому из п.п. 13-15, дополнительно включающий стадию идентификации индивида, нуждающегося в лечении.

17. Способ по п. 16, где индивид, нуждающийся в лечении, страдает от чувствительности дентина.

18. Способ по п. 17, где чувствительность дентина представляет собой повышенную чувствительность.

19. Способ по п. 16, где идентификация индивида, нуждающегося в лечении, включает идентификацию открытых дентинных канальцев у индивида.

20. Способ по п. 19, где индивид идентифицирован как индивид с дентинными канальцами, диаметр отверстий которых превышает 1,0, 1,2, 1,4, 1,6 или 1,8 мкм.

21. Способ по п. 19, где индивид идентифицирован как индивид с дентинными канальцами, диаметр отверстий которых превышает 2,0, 2,2, 2,4 или 2,5 мкм.

22. Применение комплекса по любому из п.п. 1-9 или композиции по любому из п.п. 10-12 в изготовлении лекарственного средства для лечения или предупреждения повышенной чувствительности дентина.

23. Комплекс по любому из п.п. 1-9 или композиция по любому из п.п. 10-12 для применения в лечении или предупреждении повышенной чувствительности дентина.

24. Способ, применение или комплекс по любому из п.п. 13-23, где комплекс или композицию вводят непосредственно на участок полости рта, нуждающийся в лечении.

25. Способ, применение или комплекс по п. 24, где участок полости рта, нуждающийся в лечении, представляет собой дентин.

26. Способ, применение или комплекс по п. 25, где дентин открыт вследствие разрушения цемента.

27. Способ, применение или комплекс по п. 26, где дентин открыт вследствие разрушения эмали.

28. Способ, применение или комплекс по любому из п.п. 13-27, где участок полости рта, нуждающийся в лечении, приводят в контакт на период продолжительностью приблизительно от 10 до 60 минут.

29. Способ, применение или комплекс по любому из п.п. 13-27, где участок полости рта, нуждающийся в лечении, приводят в контакт приблизительно на 20-30 минут.

30. Способ, применение или комплекс по любому из п.п. 13-27, где участок полости рта, нуждающийся в лечении, приводят в контакт приблизительно на 20 минут.

31. Набор для лечения или предупреждения повышенной чувствительности зубов, содержащий:

(a) композицию по любому из п.п. 10-12; и/или

(b) комплекс по любому из п.п. 1-9.

32. Способ получения олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСР по любому из п.п. 1-9, включающий стадии:

(i) получения раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид; и

(ii) примешивания растворов, содержащих ионы кальция и ионы фосфата, при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее; и

(iii) примешивания соединения олова;

или

(i) обеспечения раствора АСР, стабилизированного фосфопептидом; и

(ii) примешивания соединения олова.

33. Способ получения олово-ассоциированного РР-стабилизированного АСФР по любому из п.п. 1-9, включающий стадии:

(i) получения раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид; и

(ii) примешивания растворов, содержащих ионы кальция, ионы фосфата и фторид-ионы, при поддержании рН приблизительно 7,3 или менее; и

(iii) примешивания соединения олова;

или

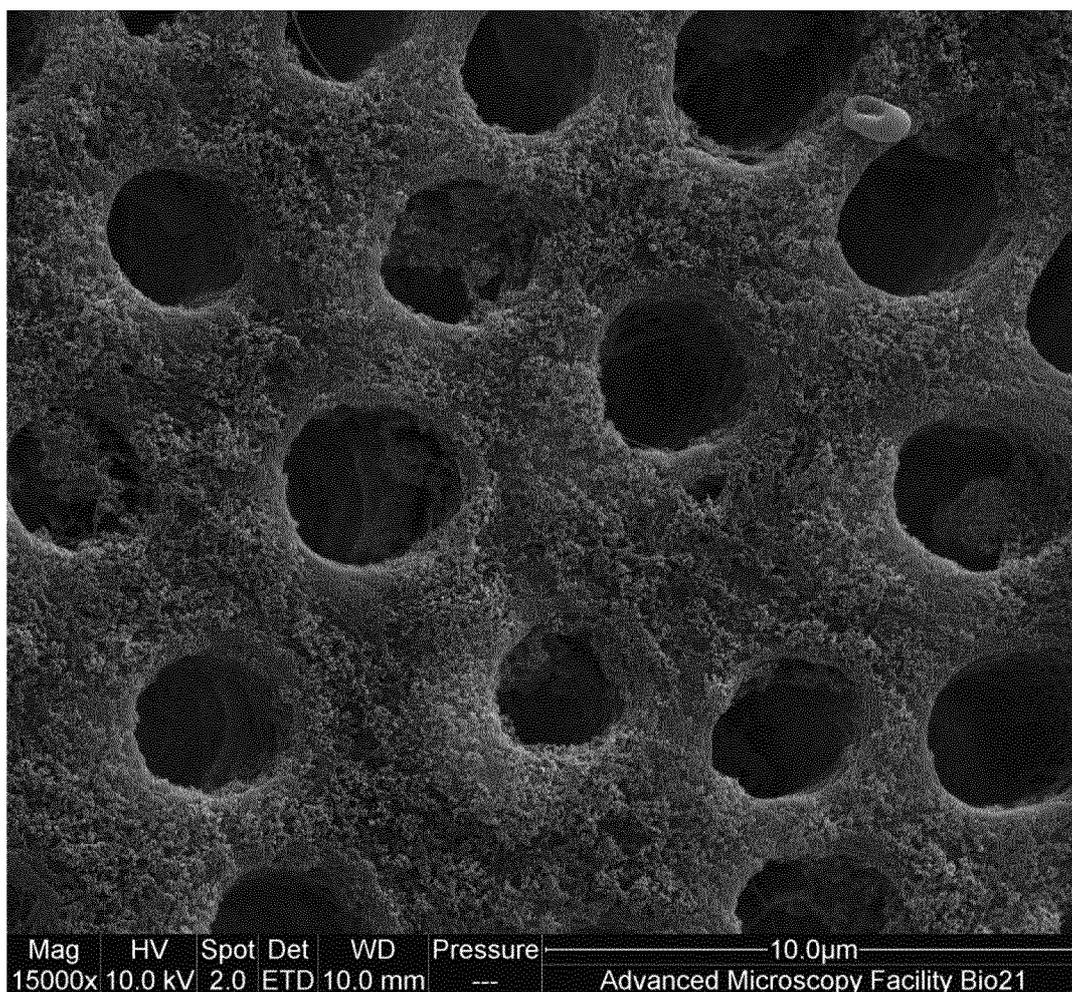
(i) обеспечения раствора АСФР, стабилизированного фосфопептидом; и

(ii) примешивания соединения олова.

34. Способ по п. 32 или 33, не включающий добавление какого-либо основания или кислоты.

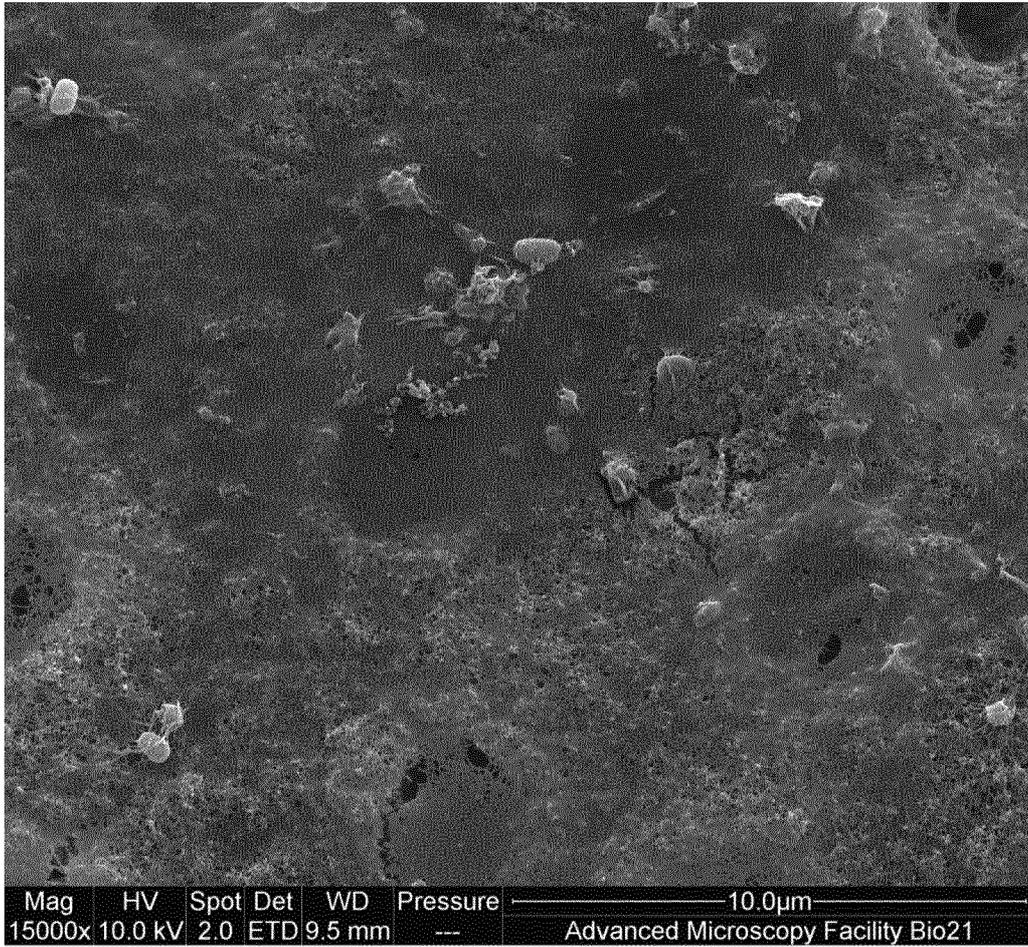
35. Способ по п. 32 или 33, где к раствору, содержащему ионы кальция, ионы фосфата, фторид-ионы или соединение олова, отдельно не добавляют гидроксид-ионы.

Фиг. 1



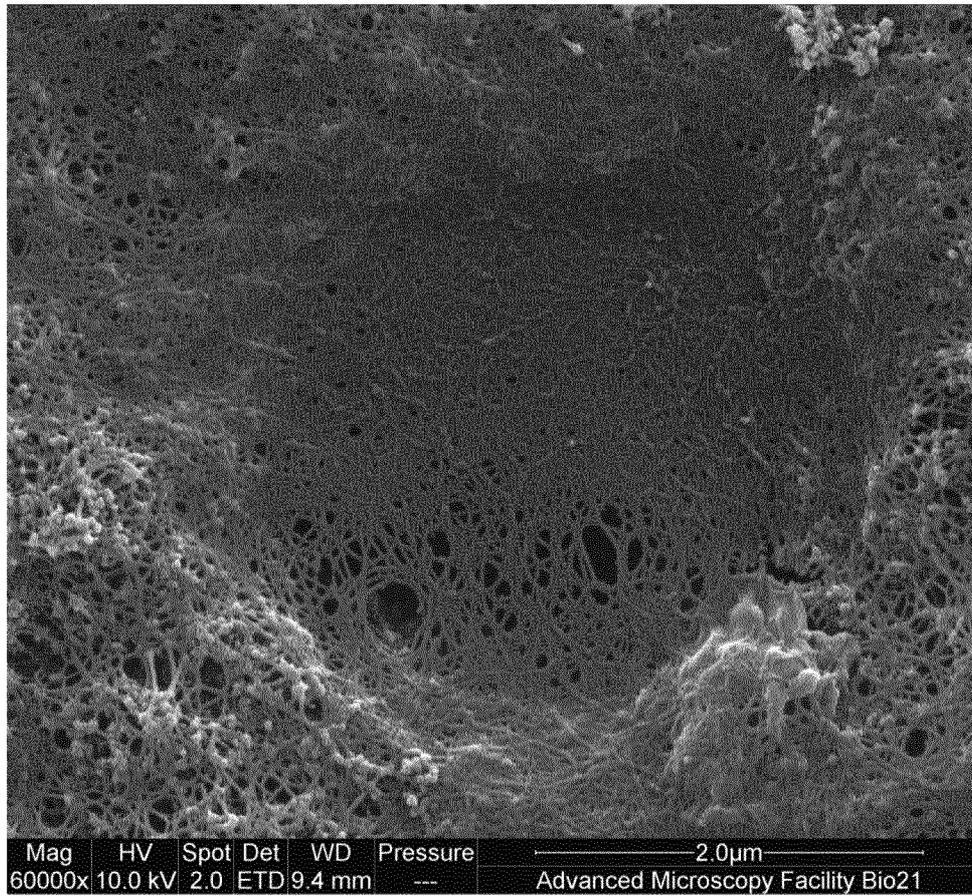
Обработка: вода после двойной дистилляции (DDW)

Фиг. 2



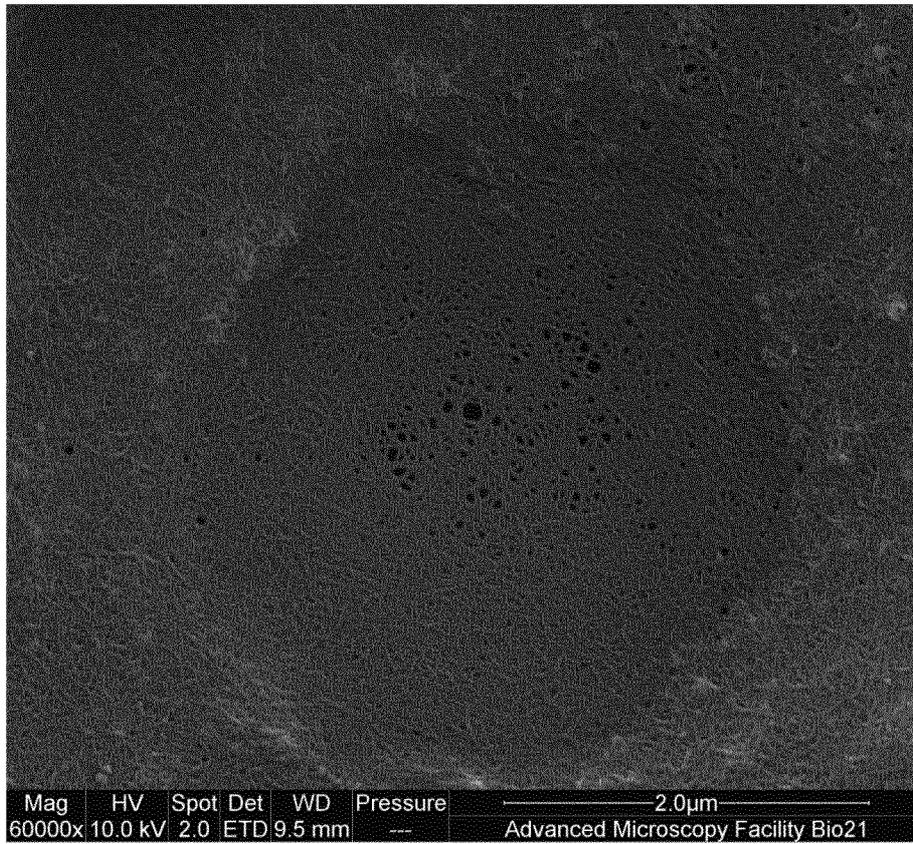
Обработка: молярное отношение Sn/СРР 1,6:1

Фиг. 3



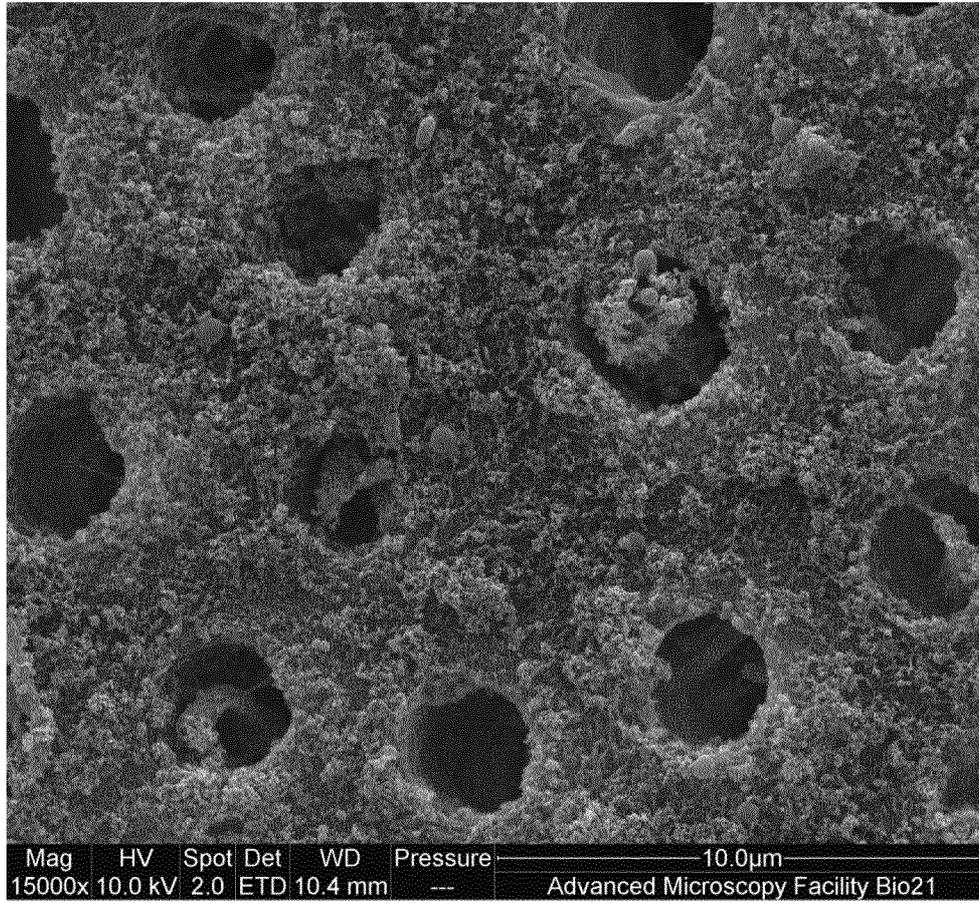
Обработка: молярное отношение Sn/СРР 1,6:1

Фиг. 4



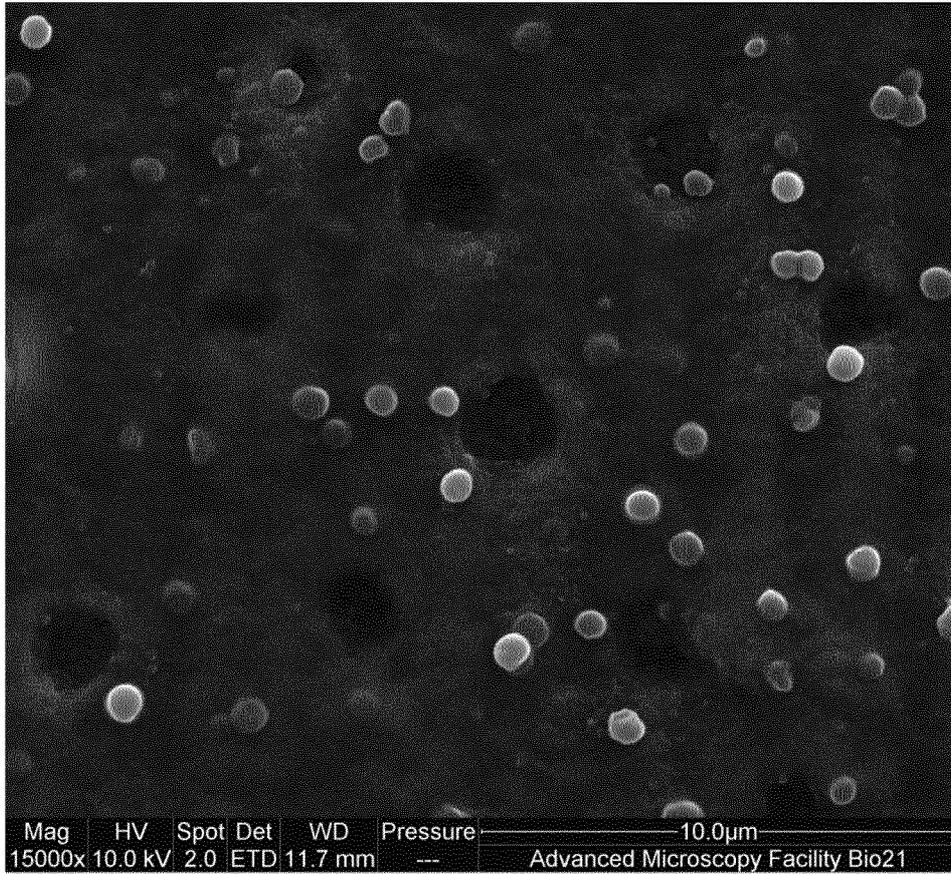
Обработка: молярное отношение Sn/СРР 1,6:1

Фиг. 5



Обработка: молярное отношение Sn/СРР 4:1

Фиг. 6



Обработка: молярное отношение Sn/СРР 8,6:1