

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192427** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
2021.12.30(22) Дата подачи заявки  
2020.03.13

(51) Int. Cl. *A61K 6/76* (2020.01)  
*A61K 6/838* (2020.01)  
*A61K 6/20* (2020.01)  
*A61K 8/21* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)  
*A61K 8/24* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01)  
*A61K 33/16* (2006.01)  
*A61K 33/42* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)

(54) **СНИЖЕНИЕ ЗАМЕТНОСТИ ГИПОМИНЕРАЛИЗОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ**

(31) 2019900833; 2019903860  
 (32) 2019.03.13; 2019.10.14  
 (33) AU  
 (86) PCT/AU2020/050239  
 (87) WO 2020/181335 2020.09.17  
 (71) Заявитель:  
**ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ  
 МЕЛЬБУРН (AU)**

(72) Изобретатель:  
**Рейнолдс Эрик Чарльз (AU)**  
 (74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к композициям и применениям для уменьшения заметности гипоминерализованных зубных поверхностей или подповерхностей, в частности, в эмали зуба. В одном аспекте изобретение включает способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий (i) приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (мас./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного (РР), при рН ниже чем или равном рН 6; и (ii) вслед за (i) повышение рН жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до рН, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием таким образом геля в и/или на гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, с уменьшением таким образом заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

**A1****202192427****202192427****A1**

## СНИЖЕНИЕ ЗАМЕТНОСТИ ГИПОМИНЕРАЛИЗОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Перекрестная ссылка на более раннюю(ие) заявку(и)

Данная заявка заявляет приоритет по австралийским первоначальным заявкам 2019900833 и 2019903860, полные содержания каждой включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к композициям и применения для уменьшения заметности гипоминерализованных зубных поверхностей или подповерхностей, в частности, в зубной эмали.

### Предшествующий уровень техники

Белые пятна на зубах представляют собой пористые повреждения в зубной эмали/дентине, которые могут являться результатом зубного кариеса (повреждения в виде белых пятен), гипоминерализации (например, флюоротические повреждения и другие дефекты развития) или других процессов деминерализации (например, эрозийные повреждения). Обычно они представляют раннюю стадию образования кариеса, где пораженные поверхности, по-видимому, являются интактными при мягком зондировании. Другие распространенные причины плохой минерализации и ассоциированных с ними повреждений в виде белых пятен включают травму, сухость во рту и предотвращенный кариес, который только частично реминерализован вокруг зафиксированных ортодонтических скоб, которые могут обеспечивать место обитания для бактерий или мешать нормальной реминерализации.

Данная пористая ткань в эмали и дентине имеет показатель преломления, отличный от показателя преломления полупрозрачной эмали и дентина, следовательно, пористые повреждения выглядят как непрозрачные белые повреждения на полупрозрачном фоне. Данные повреждения не только представляют собой косметическую проблему, но они также повышают риск прогрессирования кариеса/эрозии и гиперчувствительности.

Современные виды лечения данных повреждений перед препарированием кариозной полости включают реминерализацию с использованием фтора с или без фосфатов кальция, но реминерализация является медленным процессом, и требуются месяцы для изменения внешнего вида повреждений, которые часто никогда полностью не исчезают. Другие виды лечения включают реставрацию,

которая является неинвазивной или максимум микроинвазивной, включая инфильтрацию метакрилатной смолой. Данные реставрационные способы являются дорогими, времязатратными и не обеспечивают природного восстановления (реминерализация с помощью кальция и фосфата) белого пятна, что может позже вызывать проблемы с обесцвечиванием пломбировочного материала или кариесом под реставрацией из-за плохой герметичности.

Наилучший способ лечения для восстановления пористых белых пятен и уменьшения чувствительности заключается в лечении повреждений посредством CPP-ACP (имеется в продаже как Recaldent™) с или без фторид-ионов для осуществления реминерализации посредством гидроксиапатита или фторгидроксиапатита. Однако, современные способы лечения посредством данной технологии все еще требуют многих недель лечения в лучшем случае для достижения улучшения во внешнем виде повреждения и уменьшения в чувствительности. Это может приводить к плохой результативности лечения у пациента из-за низкого уровня соблюдения режима приема и неадекватной реминерализации.

Существует потребность в предложении новых и улучшенных способов уменьшения заметности и/или образования барьера для гипоминерализованных зубных поверхностей или подповерхностей.

Ссылка на любой предшествующий уровень техники в описании изобретения не принимается и не должна приниматься в качестве официального признания или любой формы указания на то, что данный предшествующий уровень техники образует часть общеизвестного общего знания в Австралии или любой другой юрисдикции, или что данный предшествующий уровень техники, как можно было разумно ожидать, установлен, понят и считается релевантным специалистом в данной области.

#### Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP – от англ. amorphous calcium phosphate) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP – от англ. amorphous calcium fluoride

phosphate), стабилизированного фосфопептидом (PP – от англ. phosphopeptide), при pH, выше чем или равном pH 5, но ниже чем или равном pH 9,

таким образом, уменьшение заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

Предпочтительно, pH жидкой композиции выше чем или равен pH 6, но ниже чем или равен pH 8, например, выше чем или равен 7, но ниже чем или равен pH 8.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ образования защитного слоя на поверхности зуба, включающий:

приведение зубной поверхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH выше чем или равном pH 5, но ниже чем или равном pH 9,

образование, таким образом, защитного слоя на зубной поверхности.

Предпочтительно, pH жидкой композиции выше чем или равен pH 6, но ниже чем или равен pH 8, например, выше чем или равен 7, но ниже чем или равен pH 8.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

приведение обнаженных дентинных канальцев в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH выше чем или равном pH 5, но ниже чем или равном pH 9,

осуществление, таким образом, лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом.

Предпочтительно, pH жидкой композиции выше чем или равен pH 6, но ниже чем или равен pH 8, например, выше чем или равен 7, но ниже чем или равен pH 8.

Предпочтительно, источник тепла применяется к жидкой композиции, как только она вошла в контакт с зубной поверхностью или подповерхностью.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

(i) приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-



фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH ниже чем или равном pH 6; и

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность,

уменьшение, таким образом, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ образования геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности, включающий:

(i) приведение повреждения зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH ниже чем или равном pH 6; и

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на повреждение зубной поверхности или подповерхности, до pH, равного или более высокого чем примерно 9,

образование, таким образом, геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

(i) смешивание (а) жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH меньше чем или равном pH 6, с (b) еще одной композицией с щелочным pH, с образованием, таким образом, смешанной композиции с pH, равным или более высоким чем примерно 9;

(ii) приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности со смешанной композицией, с образованием, таким образом, геля в и/или на гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности,

уменьшение, таким образом, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) приведение обнаженных дентинных канальцев в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6; и

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на обнаженных дентинных канальцах,

осуществляя, таким образом, лечение или предупреждение чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) смешивание (a) жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH ниже чем или равном pH 6, с (b) еще одной композицией с щелочным pH, с образованием, таким образом, смешанной композиции с pH, равным или более высоким чем примерно 9;

(ii) приведение обнаженных дентинных канальцев со смешанной композицией, с образованием, таким образом, геля в и/или на обнаженных дентинных канальцах,

с осуществлением, таким образом, лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ образования защитного слоя на зубной поверхности, включающий:

(i) приведение зубной поверхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6; и

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9,

с образованием, таким образом, защитного слоя на зубной поверхности.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ образования защитного слоя на зубной поверхности, включающий:

- (i) смешивание (а) жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН ниже чем или равном рН 6, с (b) еще одной композицией с щелочным рН, с образованием, таким образом, смешанной композиции с рН, равным или более высоким чем примерно 9;
- (ii) приведение зубной поверхности со смешанной композицией, с образованием, таким образом, защитного слоя на зубной поверхности.

В любом аспекте настоящего изобретения рН жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность или подповерхность, повышен до рН, равного или выше чем примерно 9, предпочтительно 10.

В любом аспекте настоящего изобретения зубная поверхность предпочтительно представляет собой зубную эмаль. В одном воплощении зубная поверхность представляет собой повреждение в эмали, такое как повреждение, вызванное кариесом, эрозией или флюорозом зуба. Обычно, повреждение представляет собой повреждение в виде белого пятна.

В любом аспекте настоящего изобретения зубная поверхность представляет собой дентин, например, обнаженный дентин. В одном воплощении обнаженный дентин представляет собой корень зуба, например, обусловленный рецессией.

В любом аспекте настоящего изобретения зубная поверхность приведена в контакт со смешанной композицией через меньше чем 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 минуту после образования смешанной композиции.

В любом аспекте настоящего изобретения, где требуется повышение рН жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность или подповерхность, это может иметь место посредством приведения жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность или подповерхность, в контакт с еще одной композицией с щелочным рН. Дополнительная композиция может также находиться в жидкой форме и может также называться в данном документе еще одной жидкой композицией. Щелочной рН данной дополнительной композиции может представлять собой рН примерно 9, 10, 11, 12, 13 или 14. Предпочтительно, дополнительная композиция имеет щелочной рН примерно 9 или выше.

В одном аспекте, как описано в данном документе, жидкая композиция может дополнительно содержать фторид-ионы, предпочтительно свободные фторид-ионы. Фторид-ионы могут находиться в жидкой композиции в концентрации в интервале от примерно  $200 \text{ млн}^{-1}$  до  $50000 \text{ млн}^{-1}$ . В предпочтительном воплощении фторид-ионы

находятся в концентрации в интервале от примерно  $2600 \text{ млн}^{-1}$  до примерно  $10000 \text{ млн}^{-1}$ . В еще одном предпочтительном воплощении фторид-ионы в жидкой композиции находятся в концентрации примерно  $8200 \text{ млн}^{-1}$  или примерно  $6500 \text{ млн}^{-1}$ . Фторид-ионы могут находиться в жидкой композиции в концентрации, равной или выше чем любая концентрация в  $\text{млн}^{-1}$ , описанная в данном документе, в частности в разделе Примеры. В другом воплощении фторид-ионы находятся в концентрации примерно  $5200 \text{ млн}^{-1}$  в случае 40% (масс./об.) CPP-ACP, примерно  $5850 \text{ млн}^{-1}$  в случае 45% (масс./об.) CPP-ACP, примерно  $6500 \text{ млн}^{-1}$  в случае 50% (масс./об.) CPP-ACP, примерно  $8200 \text{ млн}^{-1}$  в случае 63% (масс./об.) CPP-ACP или примерно  $9900 \text{ млн}^{-1}$  в случае 75% CPP-ACP. В другом воплощении фторид-ионы находятся в концентрации примерно  $5200 \text{ млн}^{-1}$  в случае 40% (масс./масс.) CPP-ACP или примерно  $7800 \text{ млн}^{-1}$  в случае 60% (масс./масс.) CPP-ACP. Фторид-ионы могут происходить из любого происходящего источника. Источник фторид-ионов может включать свободные фторид-ионы или соли фториды. Примеры источников фторид-ионов включают, но не ограничиваются нижеследующим: фторид натрия, монофторфосфат натрия, фторид олова (II), кремнефторид натрия, фторид серебра, диаминофторид серебра и аминофторид. Данные источники могут быть предоставлены в растворе (обычно водном растворе) или суспензии.

В любом аспекте изобретения стадии (i) и (ii) или любая стадия, на которой жидкую композицию наносят на зубную поверхность или подповерхность, могут включать или за ними может следовать нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения. В одном воплощении способ может включать нагревание гипоминерализованной зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения, одновременно или последовательно, с приведением гипоминерализованной зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) ACP и/или ACFP, стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH ниже чем или равном pH 6. В еще одном воплощении способ может включать нагревание гипоминерализованной зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения, одновременно или последовательно, с повышением pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9. В другом воплощении способ может включать нагревание гипоминерализованной зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения, одновременно или последовательно, с приведением гипоминерализованной зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 60%

(масс./масс.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН выше чем или равном рН 5, но ниже чем или равном рН 9.

В любом аспекте изобретения способ включает нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения до температуры, выше чем или равной 40°C, выше чем или равной 45°C, выше чем или равной 50°C, выше чем или равной 55°C, выше чем или равной 60°C или выше чем или равной 65°C.

В любом аспекте изобретения способ включает нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения до температуры, выше чем 37°C, но равной или ниже чем 65°C, выше чем 40°C, но равной или ниже чем 65°C, выше чем 45°C, но равной или ниже чем 65°C, выше чем 50°C, но равной или ниже чем 65°C, выше чем 55°C, но равной или ниже чем 65°C, выше чем 60°C, но равной или ниже чем 65°C.

В любом аспекте настоящего изобретения жидкая композиция содержит больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит больше чем 45% (масс./об.), больше чем 50% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 55% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 60% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем примерно 65% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем примерно 70% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР или больше примерно 75% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР. В одном воплощении жидкая композиция содержит 63% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

В любом аспекте настоящего изобретения жидкая композиция содержит больше чем 40% (масс./масс.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит больше чем 45% (масс./масс.), больше чем 50% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 55% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 60% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем примерно 65% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем примерно 70% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР или больше чем примерно 75% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

В любом аспекте настоящего изобретения жидкая композиция содержит больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит больше чем 40% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 45% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80%

(масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 50% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 55% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 60% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 65% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 70% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР или больше чем 75% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

В любом аспекте настоящего изобретения жидкая композиция содержит больше чем 40% (масс./масс.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит больше чем 40% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 45% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 50% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 55% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 60% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 65% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 70% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, или больше чем 75% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./масс.) стабилизированного АСР, и/или АСФР.

В любом аспекте настоящего изобретения гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность или повреждение приводят в контакт с жидкой композицией на (i) на протяжении периода времени, который позволяет жидкой композиции проникать через зубную поверхность, подповерхность или повреждение. В одном воплощении гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность или повреждение приводят в контакт с жидкой композицией на (i) на

протяжении вплоть до 20 минут перед повышением pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или выше чем примерно 9. В одном воплощении гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность или повреждение приводят в контакт с жидкой композицией на (i) на от по меньшей мере примерно нескольких секунд до по меньшей мере примерно 5 минут, предпочтительно от по меньшей мере примерно 5 минут до примерно 20 минут.

В любом аспекте данного изобретения способ дополнительно включает травление, предпочтительно травление кислотой гипоминерализованной поверхности, подповерхности или повреждения перед приведением в контакт с жидкой композицией, например, на (i). Травление кислотой можно проводить любым способом, известным в данной области. Обычно, травление кислотой может осуществляться посредством приведения гипоминерализованной поверхности, подповерхности или повреждения в контакт с композицией, содержащей примерно 30% ортофосфорной кислоты или примерно 15% HCl. Предпочтительно, для защиты мягкой ткани применяют барьер на основе смолы, например, резиновую прокладку или резиновую прокладку от попадания жидкости перед травлением кислотой.

В любом аспекте образование защитного слоя может быть облегчено посредством еще одной стадии нагревания, как описано в данном документе, и/или травления, как описано в данном документе.

Стабилизированный ACP и/или ACFP, в том виде, в котором они используются в данном документе, стабилизирован фосфопептидом. Предпочтительно фосфопептид (как определено ниже) представляет собой казеин фосфопептид. Предпочтительно, ACP и ACFP находится в форме комплекса ACP или ACFP, стабилизированного фосфопептидом – казеином.

В предпочтительном воплощении комплекс аморфного фосфата кальция (ACP) или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом, имеет сильно связанный и слабо связанный кальций, где связанного кальция в комплексе меньше, чем сильно связанного кальция в комплексе ACP или ACFP, образованном при pH 7,0. Обычно ACP или ACFP в основном находится в основной форме.

В предпочтительном воплощении содержание ионов кальция комплекса стабилизированного ACP и/или ACFP находится в интервале от примерно 30 до 100 моль кальция на моль PP. Более предпочтительно, содержание ионов кальция находится в интервале от примерно 30 до примерно 50 моль кальция на моль PP.

В любом аспекте или воплощениях, как описано в данном документе, стабилизированный АСР и/или АСФР может находиться в композиции с дополнительным фосфатом кальция. Обычно композиция включает комплекс АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, вместе с по меньшей мере равным количеством по массе фосфата кальция.

В предпочтительном воплощении АСР и/или АСФР, стабилизированный РР, находится в форме комплекса АСР и/или АСФР, стабилизированного казеин фосфопептидом.

Предпочтительно, фаза АСР главным образом представляет собой основную фазу, где АСР содержит главным образом ионы  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  и  $\text{OH}^-$ . Основная фаза АСР может иметь общую формулу  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)(\text{OH})]$ , где  $x$  более или равен 1. Предпочтительно,  $x$  равен 1-5. Более предпочтительно,  $x$  равен 1. Предпочтительно, два компонента формулы находятся 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 главным образом представляет собой основную фазу, где АСФР содержит главным образом ионы  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  и  $\text{F}^-$ . Основная фаза АСФР может иметь основную формулу  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_x[\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}]_y$ , где  $x$  более или равен 1, когда  $y$  равен 1, или где  $y$  более или равен 1, когда  $x$  равен 1. Предпочтительно,  $y$  равен 1 и  $x$  равен 1-3. Более предпочтительно,  $y$  равен 1 и  $x$  равен 1. Предпочтительно, два компонента формулы находятся в равных долях. Соответственно, в одном воплощении основная фаза АСФР имеет формулу  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2\text{Ca}_2(\text{PO}_4)\text{F}$ .

В одном воплощении комплекс АСР состоит по существу из фосфопептидов, ионов кальция, фосфата и гидроксида и воды.

В одном воплощении комплекс АСФР состоит по существу из фосфопептидов, ионов кальция, фосфата и гидроксида и воды.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ реминерализации повреждения зуба, включающий:

(i) приведение повреждения зуба в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН меньше чем или равном рН 6; и

(ii) в след за (i), повышение рН жидкой композиции, наносимой на повреждение зуба, до рН, равного или выше чем примерно 9, с образованием, вследствие этого, геля в и/или на повреждении зуба,



с реминерализацией, таким образом, повреждения зуба.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ реминерализации повреждения зуба, включающий:

приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH выше чем или равном pH 5, но ниже чем или равном pH 9,

реминерализацию, таким образом, повреждения зуба.

Предпочтительно, pH жидкой композиции выше чем или равен pH 6, но ниже чем или равен pH 8, например, выше чем или равен 7, но ниже чем или равен pH 8.

Предпочтительно, повреждение зуба находится в эмали или дентине. Обычно, повреждение зуба выбрано из группы, состоящей из одного или более из повреждения в виде белого пятна; флюоротического повреждения; кариозного повреждения; или повреждения, обусловленного эрозией зуба.

В любом аспекте или воплощении изобретения, описанного в данном документе, жидкая и дополнительная композиции или смешанная композиция, как описано в данном документе, применяются в отношении ротовой полости, зуба или повреждения субъектом, нуждающимся в лечении, или специалистом по уходу за зубами.

В одном воплощении зубная поверхность нуждается в таком лечении. Таким образом, изобретение включает помимо стадий любого способа, описанных в данном документе, стадию идентификации субъекта, страдающего от флюороза, кариеса зуба, гиперчувствительности дентина или зубного камня, повреждения в виде белого пятна; флюоротического повреждения; кариозного повреждения; или повреждения, обусловленного эрозией зуба. Конкретно, поверхность зуба, нуждающаяся в образовании защитного слоя, может представлять собой обнаженный дентин, обычно вызывающий гиперчувствительность дентина у субъекта. Обнаженный дентин может иметь обнаженные дентинные каналы.

Обычно, поверхность зуба может представлять собой поверхность, которая была идентифицирована как пользующаяся поверхностным слоем, например, из-за повышенной вероятности деминерализации.

Способы по изобретению, в которых образуется защитный слой на зубной поверхности, находят конкретное применение в окклюзии обнаженного дентина, в частности, обнаженного дентина, которые имеет обнаженные дентинные каналы.

Зубная поверхность может также представлять собой полость, где способ по изобретению, описанный в данном документе, применяется в отношении полости, обеспечивая, таким образом, образование геля или защитного слоя. Средство для реставрации зубов, такое как композитный или стеклоиономерный цемент, можно затем добавлять к гелю или защитному слою.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ реставрации полости зуба, включающий:

- (i) образование геля или защитного слоя в полости посредством любого способа, описанного в данном документе; и
- (ii) применение средства для реставрации зубов, с восстановлением, таким образом, полости зуба.

Согласно настоящему изобретению предложена жидкая композиция, содержащая по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH меньше чем или равном pH 6, и еще одна композиция с щелочным pH для применения в минерализации зубной поверхности или подповерхности, где данную дополнительную композицию наносят на зубную поверхность или подповерхность после первой композиции, с образованием, таким образом, геля.

Согласно настоящему изобретению предложена жидкая композиция, содержащая по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH выше чем или равном pH 5, но ниже чем или равном pH 9 для применения в:

- образовании слоя на зубной поверхности,
- образовании геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности,
- лечении или предупреждении гиперчувствительности дентина,
- уменьшении заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности или
- реминерализации зубной поверхности или подповерхности.

Предпочтительно, pH жидкой композиции выше чем или равен pH 6, но ниже чем или равен pH 8, например, выше чем или равен 7, но ниже чем или равен pH 8.

В еще одном аспекте предложен способ лечения или предупреждения одного или более из каждого из зубного кариеса, разрушения зуба, эрозии зуба, флюороза и повреждений в виде белых пятен, включающий следующие стадии:

(i) приведение зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40 масс.% аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, меньше чем или равном pH 6,

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на повреждение зуба, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, вызывающее, таким образом, образование первой композицией геля.

Местное введение композиций является предпочтительным. Способ предпочтительно включает введение комплекса в композицию, как описано выше.

В еще одном аспекте предложено применение аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), в изготовлении продукта, содержащего жидкую композицию для уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, причем жидкая композиция содержит по меньшей мере 40% (масс./об.) указанного аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6,

где жидкую композицию наносят на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, и затем pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, повышают до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

В еще одном аспекте предложено применение аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), в изготовлении продукта, содержащего жидкую композицию для образования геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности, причем жидкая композиция содержит по меньшей мере 40% (масс./об.) указанного аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6,

где жидкую композицию наносят на повреждение зубной поверхности или подповерхности, и затем pH жидкой композиции, наносимой на повреждение зубной поверхности или подповерхности, повышают до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности.

В еще одном аспекте предложено применение аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), в изготовлении продукта, содержащего или состоящего из жидкой композиции, для:

образования геля на зубной поверхности,  
 образования геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности,  
 лечения или предупреждения гиперчувствительности зубов,  
 уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности или

реминерализации зубной поверхности или подповерхности,  
 причем жидкая композиция содержит по меньшей мере 40% (масс./масс.) указанного аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, выше чем или равном pH 5, но ниже чем или равном pH 9. В одном воплощении продукт представляет собой косметический продукт.

В еще одном аспекте предложено применение основания в изготовлении композиции для уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности у субъекта, который получил жидкую композицию, содержащую по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6, на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность.

В еще одном аспекте предложено применение основания в изготовлении композиции для образования геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности у субъекта, который получил жидкую композицию, содержащую по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, меньше чем или равном pH 6, на повреждение зубной поверхности или подповерхности.

В еще одном аспекте предложено применение аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), и основания в изготовлении продукта, содержащего жидкую композицию и еще одну композицию, причем жидкая композиция содержит по меньшей мере 40% (масс./об.) указанного аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом

(PP), при pH, ниже чем или равном pH 6, дополнительная композиция содержит указанное основание, и данная жидкая композиция и дополнительная композиция используются для уменьшения заметности гипоминерализированной зубной поверхности или подповерхности, где дополнительную композицию наносят на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность после жидкой композиции, повышая pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, с уменьшением, таким образом, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности. В одном воплощении продукт представляет собой косметический продукт.

В еще одном аспекте предложено применение аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), и основания в изготовлении продукта, содержащего жидкую композицию и еще одну композицию, причем жидкая композиция содержит по меньшей мере 40% (масс./об.) указанного аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6, дополнительная композиция содержит указанное основание, и жидкая композиция и дополнительная композиция используются для образования геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности, где дополнительную композицию наносят на повреждение зубной поверхности или подповерхности после жидкой композиции, с повышением pH жидкой композиции, наносимой на повреждение зубной поверхности или подповерхности, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности.

В предпочтительном воплощении комплекс аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), в композиции имеет сильно связанный и свободно связанный кальций, где связанного кальция в комплексе меньше чем сильно связанного кальция в комплексе ACP или ACFP, образованном при pH 7,0. Возможно, ACP или ACFP главным образом находится в основной форме.

В еще одном предпочтительном воплощении содержание ионов кальция комплекса стабилизированного ACP или ACFP в композиции находится в интервале от примерно 30 до 100 моль кальция на моль PP. Более предпочтительно,

содержание ионов кальция находится в интервале от примерно 30 до примерно 50 моль кальция на моль РР.

В любом воплощении АСР и/или АСФР в композиции может(гут) находиться в форме комплекса АСР и/или АСФР, стабилизированного казеин фосфопептидом.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложена жидкая композиция, которая содержит по меньшей мере 40% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР. Предпочтительно, жидкая композиция содержит 45% (масс./об.) (масс./об.) или больше чем 45% (масс./об.) (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, 50% (масс./об.) или больше чем 50% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, 55% (масс./об.) или больше чем 55% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, 60% (масс./об.) или больше чем 60% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, 65% (масс./об.) или больше чем 65% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, 70% (масс./об.) или больше чем 70% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, 75% (масс./об.) или больше чем 75% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР. В одном воплощении жидкая композиция содержит 63% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР. Предпочтительно, жидкая композиция дополнительно содержит фторид-ионы, как описано в данном документе.

В данном аспекте настоящего изобретения жидкая композиция может содержать больше чем 40% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 45% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 50% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 55% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 60% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 65% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, больше чем 70% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, или больше чем 75% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР, но меньше чем 80% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР. Предпочтительно, жидкая композиция дополнительно содержит фторид-ионы, как описано в данном документе.

В любом аспекте жидкая композиция дегазирована. Дегазацию можно осуществлять любым способом, в котором образуется отрицательное давление выше жидкой композиции. Типичные способы включают вакуумный насос или систему, например, вакуумную систему водоснабжения Вентури.

Любая композиция, описанная в данном документе, может быть использована в любом одном из способов, описанных в данном документе. Композиция представляет собой физиологически приемлемую композицию, как описано в данном документе.

В любом способе или применении изобретения, описанного в данном документе, способ или применение предназначены для косметических целей маскировки или сокрытия внешнего вида гипоминерализованной поверхности или подповерхности.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, причем данный способ или процесс включает или состоит из нижеследующего:

смешивание растворителя и порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, и

поддержание pH ниже 7. Предпочтительно, pH поддерживается на уровне или ниже 6, предпочтительно pH поддерживается на уровне или ниже 5,5.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, причем данный способ или процесс включает или состоит из нижеследующего:

смешивание растворителя и порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, и

снижение pH ниже 7. Предпочтительно pH понижают до или ниже 6, предпочтительно 5,5. Обычно, pH поддерживается ниже 7, более предпочтительно pH поддерживается на уровне или ниже 6, даже более предпочтительно 5,5.

В любом аспекте стадия смешивания растворителя и порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, включает добавление растворителя к порошку. В качестве альтернативы, стадия включает добавление порошка к растворителю.

В любом способе или процессе получения жидкой композиции, как описано в данном документе, данный способ или процесс дополнительно включает стадию дегазации жидкой композиции. Дегазация может осуществляться любым способом,

в котором образуется отрицательное давление выше жидкой композиции, включая способы, описанные в данном документе.

В любом способе или процессе получения жидкой композиции, как описано в данном документе, данный способ или процесс дополнительно включает стадию смешивания жидкой композиции с раствором, содержащим фторид-ионы.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, причем данный способ или процесс включает или состоит из стадий, как описано в Примере 1 в данном документе.

В любом аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ или процесс, который дополнительно включает следующие стадии получения порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР:

примешивание одного или более растворов, содержащих фосфопептиды, ионы кальция, фосфат-ионы, гидроксид-ионы и возможно фторид-ионы, одновременно с поддержанием рН на уровне примерно 7,0 или выше, предпочтительно примерно 9, с образованием раствора, содержащего стабилизированный АСР и/или АСФР, и

сушка раствора, содержащего АСР и/или АСФР, стабилизированный РР.

образование, вследствие этого, порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР. Предпочтительно сушка представляет собой сушку распылением или лиофильную сушку.

В одном воплощении способ или процесс дополнительно включает данные стадии:

фильтрация раствора, содержащего АСР и/или АСФР, стабилизированный РР, перед сушкой с образованием ретентата, где ретентат затем сушат с образованием порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, причем данный способ или процесс включает или состоит из:

смешивания растворителя и порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, и

снижения рН ниже 8. Предпочтительно растворитель содержит фторид.



В данном аспекте способ дополнительно включает стадию перемешивания жидкой композиции после снижения pH. Предпочтительно перемешивание длится в течение по меньшей мере 5, 10, 15, 20, 25 или 30 минут.

В данном аспекте жидкую композицию дегазируют для удаления захваченных пузырьков воздуха, предпочтительно, посредством помещения раствора под действием вакуума, наиболее предпочтительно в течение 24 часов.

В еще одном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.), предпочтительно 60% (масс./масс.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, причем данный способ или процесс включает или состоит из стадий, как описано в Примере 11 в данном документе.

В любом способе или процессе получения жидкой композиции, содержащей больше чем 40% (масс./об.) или 40% (масс./масс.), стабилизированного АСР и/или АСФР, растворитель представляет собой воду.

В любом способе или процессе получения жидкой композиции, содержащей больше чем 40% (масс./об.) или 40% (масс./масс.), стабилизированного АСР и/или АСФР, pH понижают или поддерживают, используя 1-10 М HCl или 11 М HCl.

В любом аспекте способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, может быть предназначен для получения жидкой композиции, содержащей 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75% (масс./об.) или больше чем 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% или 75% (масс./об.) (или любой другой % (масс./об.), описанный в данном документе) стабилизированного АСР и/или АСФР.

В любом способе или процессе получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, АСР или АСФР, стабилизированный РР, представляет собой CPP-АСР или CPP-АСФР, как описано в данном документе.

В любом способе или процессе получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, жидкая композиция предназначена для применения в любом способе лечения зубов, предпочтительно способами, описанных в данном документе (например, уменьшение заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности).

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена жидкая композиция, содержащая по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР,

стабилизированного PP, полученная посредством способа или процесса, описанного в данном документе.

Изобретение также относится к набору для лечения или предупреждения одного или более из нижеследующего: зубной кариес, флюороз, эрозия зуба и повреждения в виде белых пятен, включающему (а) жидкую композицию, содержащую по меньшей мере 40 масс.% аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH меньше чем или равном pH 6, и (b) дополнительную композицию с щелочным pH, предпочтительно как описано в данном документе, где данная дополнительная композиция наносится на зубную поверхность или подповерхность после жидкой композиции, и где данная дополнительная (или вторая) композиция вызывает превращение жидкой (или первой) композиции в гель. Желательно, набор дополнительно включает инструкции для их применения для минерализации зубной поверхности у пациента, нуждающегося в таком лечении, предпочтительно для применения в любом способе, описанном в данном документе. Инструкции могут описывать применение набора для лечения или предупреждения одного или более из каждого из нижеследующего: кариес зуба, разрушение зуба, эрозия зуба, флюороз и повреждения в виде белого пятна. В одном воплощении жидкая (или первая) композиция и дополнительная (или вторая) композиция находятся в подходящих количествах для лечения пациента. Предпочтительно, фосфопептид (как определено ниже) представляет собой казеин фосфопептид. Предпочтительно, ACP или ACFP, стабилизированный PP, находится в форме комплекса ACP или ACFP, стабилизированного казеин фосфопептидом.

В одном воплощении согласно настоящему изобретению предложен любой набор, как описано в данном документе, для применения, или при применении, в косметическом способе маскировки или сокрытия внешнего вида гипоминерализованной поверхности или подповерхности. Обычно, набор может дополнительно содержать письменные инструкции для применения в косметическом способе, как описано в данном документе.

Набор по изобретению может дополнительно включать источник свободных фторид-ионов. Примеры источников свободных фторид-ионов включают, но не ограничиваются следующим: фторид натрия, фторид олова (II), фторид серебра, аминофторид или любая фторидная соль иона металла. Данный источник фторид-ионов может быть предоставлен в растворе (обычно водном растворе) или суспензии.

В одном аспекте согласно настоящему изобретению также предложен набор, содержащий или состоящий из нижеследующего:

- (a) первая композиция, содержащая порошок АСР и/или АСФР, стабилизированный фосфопептидом;
- (b) вторая композиция, содержащая раствор фторида при pH, ниже чем или равном pH 6; и
- (c) третья композиция с щелочным pH.

Предпочтительно, щелочной pH третьей композиции может представлять собой pH примерно 9, 10, 11, 12, 13 или 14. Предпочтительно, третья композиция имеет щелочной pH примерно 9 или выше. Предпочтительно, первая композиция содержит такое количество АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом, что при смешивании со второй композицией, образуется жидкая композиция, содержащая по меньшей мере 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом.

В одном воплощении набор содержит или состоит из:

- (a) 5 г CPP-АСР и/или CPP-АСФР,
- (b) 5 мл 0,73 М NaF в 1,146 М HCl, и
- (c) 1,5 М NaOH.

Предпочтительно, набор дополнительно включает две микрощетки.

Предпочтительно, набор дополнительно содержит письменные инструкции к применению данного набора в любом способе, описанном в данном документе.

#### Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием раствора 45% (масс./об.) CPP-АСР, pH 5,5, с последующим использованием 1 М раствора NaOH. Обработанное повреждение слева, контроль справа.

Фиг. 2. Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием раствора 63% (масс./об.) CPP-АСР и 8200 мл<sup>-1</sup> F в виде NaF, pH 5,5, (недегазированный) с последующим использованием 1 М раствора NaOH. Обработанное повреждение слева, контроль справа.

Фиг. 3. Используя стоматологический набор, описанный в Примере 3, часть (a) добавляли к части (b) при тщательном перемешивании. Данную смесь затем наносили посредством одной микрощетки на повреждения в виде белого пятна слева (см. изображение в (A), показывающее повреждения перед нанесением). После нескольких сек/мин при 37°C раствор (c) затем наносили на повреждения в виде белых пятен слева второй микрощеткой. В пределах 15 мин реакция в белом

пятне протекала с образованием геля и уменьшением заметности белых пятен (см. изображение в (B)).

Фиг. 4. Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием раствора 75% (масс./об.) CPP-ACP и 9880 мл<sup>-1</sup> F в виде NaF, pH 5,5, с последующим использованием 2 М раствора NaOH. Обработанное повреждение слева, контроль справа.

Фиг. 5. Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием смешанной композиции, образованной из жидкой композиции 63% (масс./об.) CPP-ACP и 8000 мл<sup>-1</sup> F, pH 5,5, (дегазированной) и 1,5 М раствора NaOH. Обработанное повреждение слева, контроль справа.

Фиг. 6. Обработка деминерализованного дентина с использованием смешанной композиции, образованной из жидкой композиции 63% (масс./об.) CPP-ACP и 8000 мл<sup>-1</sup> F pH 5,5 и 1,5 М раствора NaOH. Обработанное повреждение слева, контроль справа.

Фиг. 7. (А и В) Репрезентативное микрорадиографическое изображение поперечного сечения (TMR – от англ. transverse microradiographic image), показывающее образование защитного слоя поверх деминерализованного дентина с использованием смешанной композиции, образованной из жидкой композиции 63% (масс./об.) CPP-ACP и 8000 мл<sup>-1</sup> F, pH 5,5, и 1,5 М раствора NaOH. Это изображение TMR, сделанное примерно через 20 мин после нанесения смешанной композиции.

Фиг. 8. Репрезентативное изображение сканирующей электронной микроскопии (SEM – от англ. scanning electron microscopy), показывающее образование защитного слоя поверх деминерализованного дентина в (А) с использованием смешанной композиции, образованной из жидкой композиции 63% (масс./об.) CPP-ACP и 8000 мл<sup>-1</sup> F, pH 5,5, и 1,5 М раствора NaOH, и дентин контроля с обнаженными дентинными канальцами в (В).

Фиг. 9. Репрезентативное изображение сканирующей электронной микроскопии (SEM), показывающее намеренное растрескивание при дегидратации защитного слоя из Фиг. 8 в (А) и элементный анализ посредством SEM-EDS (от англ. scanning electron microscopy coupled with energy-dispersive spectroscopy - сканирующая электронная микроскопия-энергодисперсионная спектроскопия) защитного слоя в (В).

Фиг. 10. Микрорадиографическое изображение, показывающее образование защитного слоя поверх корневого дентина, обработанного предварительно смешанными CPP-ACFP и 2 М NaOH, инкубируемого при 37°C в течение 48 часов.

Фиг. 11. Микрорадиографическое изображение, показывающее образование защитного слоя поверх протравленной поверхности эмали, обработанной предварительно смешанными CPP-ACFP и 2 М NaOH, инкубируемой при 37°C в течение 48 часов.

Фиг. 12. Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием композиции 60% (масс./масс.) CPP-ACP с 7800 млн<sup>-1</sup> F при pH 7,8 (75% (масс./об.) CPP-ACP, содержащий 10000 мг/л F при pH 7,8), описанной в Примере 11. (а) Перед обработкой, (b) после 40 секунд отверждения, (c) через 15 минут после отверждения и (d) через 23 часа после отверждения.

#### Подробное описание изобретения

Дополнительные аспекты настоящего изобретения и дополнительные воплощения аспектов, описанных в предыдущих абзацах, станут очевидными из следующего описания, приведенного в качестве примера и со ссылкой на прилагаемые графические материалы. Будет понятно, что изобретение, раскрытое и определенное в данном описании изобретения, распространяется на все альтернативные комбинации двух или более отдельных признаков, упомянутых или очевидных из текста или графических материалов. Все из данных разных комбинаций составляют разные альтернативные аспекты изобретения.

Сейчас будет подробно сделана ссылка на некоторые воплощения изобретения. В то время как изобретение будет описано совместно с воплощениями, будет понятно, что отсутствует намерение в ограничении изобретения данными воплощениями. Напротив, изобретение предназначено для охвата всех альтернатив, модификаций и эквивалентов, которые могут быть включены в пределы объема настоящего изобретения, как определено формулой изобретения.

Специалисту в данной области будут знакомы многие способы и материалы, похожие или эквивалентные способам и материалам, описанным в данном документе, которые могли быть использованы в практике осуществления настоящего изобретения. Настоящее изобретение никаким образом не ограничивается описанными способами и материалами.

Все из патентов и публикаций, на которые ссылаются в данном документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В целях интерпретации данного описания изобретения термины, используемые в единственном числе, будут также включать множественное число и наоборот.

В том виде, в котором он используется в данном документе, за исключением того, где по контексту требуется иное, термин «содержат» и варианты данного термина, такие как «содержащий», «содержит» и «содержащийся», не предназначены для исключения дополнительных добавок, компонентов, целых чисел или стадий. В том виде, в котором они используются в данном документе, за исключением того, где по контексту требуется иное, термины «содержат» и «включают» могут использоваться взаимозаменяемо.

Аспект настоящего изобретения основан на нескольких неожиданных результатах, первое, что композиция, содержащая высокую концентрацию аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), может оставаться в жидком состоянии (а именно, не образует гель). До настоящего изобретения думали, что высокие концентрации ACP и/или ACFP, стабилизированного фосфопептидом, будут приводить к получению композиции, образующей гель или пасту, и все жидкие композиции, описанные на сегодняшний день, имели относительно низкие концентрации ACP и/или ACFP, стабилизированного фосфопептидом. Второй неожиданный результат заключается в том, что повышение pH кислотной жидкой композиции меняет форму композиции до геля, и это может происходить в и/или на зубной поверхности, подповерхности или повреждении. Не желая быть связанными какой-либо теорией или способом действия, полагают, что повышение pH дестабилизирует комплексы PP-ACP и/или PP-ACFP с образованием геля аморфного зарождающегося гидроксиапатита или фторгидроксиапатита. Третий неожиданный результат заключается в том, что данное образование геля происходит быстро после повышения pH композиции, например, посредством применения еще одной композиции со щелочным pH. Четвертый неожиданный результат заключается в том, что гель, который образуется, меняет показатель преломления и уменьшает заметность гипоминерализованной поверхности, подповерхности или повреждения в результате возвращения полупрозрачности гипоминерализованной поверхности, подповерхности или повреждения. Преимущество настоящего изобретения заключается в том, что оно маскирует или скрывает заметные гипоминерализованные повреждения с по существу улучшением внешнего вида и уменьшением заметности, а именно с возвращением поверхности полупрозрачности за минуты в хирургической стоматологии за одно единственное посещение пациента. Кроме того, это происходит с кальцием и фосфатом (с или без фтора). Это представляет существенное улучшение в современном хирургическом стоматологическом лечении, например, повреждений в виде белых пятен.

Одновременно с обеспечением косметической пользы, гель затем обеспечивает резервуар высоких концентраций кальция, фосфата и возможно фтора для реминерализации поверхности, подповерхности или повреждения.

Жидкую композицию, содержащую высокую концентрацию АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом, которая обычно имеет рН 6 или ниже, можно объединять или смешивать с еще одной жидкой композицией с щелочным рН перед нанесением на зубную поверхность. Еще один неожиданный результат заключается в том, что образованная объединенная или смешанная композиция, которая содержит высокую концентрацию АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом, где рН равен или выше чем примерно 9, поддерживается в состоянии, которое позволяет наносить ее на зубную поверхность. Иными словами, объединенная или смешанная композиция существует в жидкой форме в течение некоторого времени, например, 1-2 минут, что делает возможным нанесение на зубную поверхность.

Еще один неожиданный результат заключается в том, что композиция, содержащая высокую концентрацию аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), может оставаться в жидком состоянии (а именно не образует гель) и так ведет себя при почти нейтральном рН. Данную композицию нет необходимости получать в хирургической профессиональной стоматологии, в физическом местоположении, где индивид проходит лечение. Данная композиция затем может быть использована для уменьшения заметности повреждений в виде белого пятна, уменьшения гиперчувствительности дентина и других применений, как описано в данном документе.

Зубная подповерхность обычно представляет собой гипоминерализованное повреждение, такое, что первая композиция и вторая композиция или смешанная композиция, приводимая в контакт с зубной поверхностью, мигрирует через любой поверхностный слой, а именно пелликулу и/или налет, через пористую поверхность зуба к области, требующей минерализации. Предпочтительно, АСР или АСФР, стабилизированный РР, находится в форме комплекса АСР или АСФР, стабилизированного казеин фосфопептидом. Зубная поверхность предпочтительно представляет собой зубную эмаль. Зубная поверхность может представлять собой повреждение в эмали, такое как повреждение, обусловленное кариесом, эрозией зуба или флюорозом.

Уменьшение заметности гипоминерализованной поверхности, подповерхности или повреждения может быть определено просто посредством

визуального осмотра человеческим глазом. Уменьшение заметности может представлять собой любой уровень уменьшения, такой, что гипоминерализованная поверхность, подповерхность или повреждение является менее заметным. Уменьшение заметности может приводить к тому, что гипоминерализованная поверхность, подповерхность или повреждение заимствует полупрозрачный внешний вид, вследствие чего имеет место маленькое или отсутствует отличие от окружающей нормальной, минерализованной зубной поверхности, как определено человеческим глазом.

Заметность поверхности, подповерхности или повреждения можно также определять следующим образом. Колориметр Chroma Meter (Minolta ChromaMeter CR241, Minolta, Япония) можно использовать для записи коэффициента отражения поверхности. Измерение коэффициента отражения поверхности устанавливалось в цветовом пространстве  $L^*a^*b^*$  Международной комиссией по освещению в 1978 году, и измерения относятся к человеческому восприятию цвета в трех измерениях цвета (Commision Internationale de L'Eclaiqe (1978). Recommendations on uniform colour spaces, colour difference equations and psychometric colour terms. Paris: Bureau Centrale de la DIE Suppl. 2:15.). Значения  $L^*$  представляют градиенты цвета от белого к черному, значения  $a^*$  представляют градиенты цвета от зеленого к красному и значения  $b^*$  представляют градиенты цвета от синего к желтому (Commision Internationale de L'Eclaiqe, 1978). Только измерения значений  $L^*$  могут быть использованы с более белыми цветами, имеющими более высокое показание, и более темными цветами, имеющими более низкое показание. Для обеспечения воспроизводимого положения образцов в Chroma Meter, можно приготовить и хранить восковую матрицу для каждого образца. Все образцы могут быть высушены на воздухе посредством стоматологического шприца triplex в течение 60 с перед каждым измерением. Отдельные образцы могут быть переустановлены десять раз как до, так и после обработки, и записывали значения  $L^*$  цветового отражения.

Гиперчувствительность дентина получается, когда защитная эмаль или цемент, покрывающие дентин, утеряны. Цемент обычно легче нарушить, чем эмаль, поскольку цемент тоньше и легче разрушается под действием кислот. Однако, нарушение цемента не может происходить до тех пор, пока не будет иметь место рецессия десны и воздействие на корневую поверхность внутриротовой среды. Индивиды с нарушенным цементом и страдающие от гиперчувствительности дентина часто испытывают боль, когда обнаженная область зуба приводится в контакт с холодным воздухом, горячими или холодными жидкостями, пищевыми продуктами, которые являются сладкими или кислыми, или соприкасается с



металлическим объектом. Пациенты, страдающие от гиперчувствительности зуба, имеют большое число открытых дентинных канальцев и/или канальцев с диаметром, больше нормального.

Преимущество аспекта настоящего изобретения заключается в образовании защитного слоя. Данный слой обычно имеет такой же или похожий состав, как и гидроксиапатит или фторапатит. Он может образовываться на эмали или дентине и может быть использован для герметизации или окклюзии дентинных канальцев, уменьшая, таким образом, чувствительности дентина.

Такой слой может характеризоваться как имеющий соотношение кальция и фосфата, эквивалентное нормальному апатиту, предпочтительно, где соотношение составляет примерно 1,5-2:1. Слой идеально содержит количество кальция, которое составляет примерно 20 масс. %.

Предпочтительно, слой содержит углерод, кислород, фосфат и кальций и возможно фтор.

Способы по изобретению, которые приводят к герметизации обнаженного дентина, уменьшают чувствительность зуба и уменьшают риск кариеса, например, кариеса поверхности корня зуба. Кроме того, поскольку пломбировочные материалы могут сокращаться и образовывать микрозазоры с поверхностью зуба, настоящее изобретение могло бы найти конкретное применение перед нанесением пломбировочного материала, такого как композиция, которая включает стеклоиономерный цемент. Гель или защитный слой затем будет действовать в качестве герметика полости и уменьшать образование микрозазоров.

Слова «лечат» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, цель которого заключается в замедлении (уменьшении) нежелательного физиологического изменения или расстройства. В целях данного изобретения полезные или желательные клинические результаты включают облегчение симптомов, уменьшение степени патологического состояния, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние патологического состояния, задержку или замедление прогрессирования патологического состояния, улучшение или временное облегчение заболевания/патологического состояния и ремиссию (будь то частичную или полную), или выявляемую или невыявляемую, но не ограничиваются ими. Лечение может не обязательно приводить к полному отсутствию выявляемых симптомов патологического состояния, а может уменьшать или минимизировать осложнения и побочные эффекты патологического состояния. Успех или иной результат лечения можно отслеживать посредством физического обследования индивида или ответа на любую тепловую, тактильную или химическую обработку,

как описано в данном документе. Когда способ по изобретению используется для лечения субъекта в отношении чувствительности дентина или гиперчувствительности, предпочтительно, субъект испытывает уменьшение в тяжести боли или уменьшение в возникновении боли со временем. Способы идентификации субъектов, имеющих разные степени чувствительности дентина, и измерения успеха лечения или предупреждения, описаны в данном документе и также включают способы, обозначенные в Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2008 Mar 1;13(3):E201-6. Лечение субъекта может определяться посредством сравнения уровня боли, переносимой при воздействии любых стимулов, описанных в данном документе, до и после лечения, причем уменьшение боли после лечения указывает на уменьшение чувствительности.

Слова «предупреждают» и «предупреждение» обычно относятся к профилактическим или превентивным мерам для защиты или предотвращения у индивида, не имеющего патологического состояния или симптома, например, чувствительности, прогрессирования до данного патологического состояния или симптома, например, чувствительности. Индивиды, для которых может требоваться предупреждение, представляют собой индивиды, переносящие стоматологическую процедуру, в частности, стоматологическую процедуру, которая обнажает дентин.

В любом аспекте изобретения гипоминерализованная зубная поверхность или подповерхность или повреждение приводится в контакт с жидкой композицией в (i) в течение периода времени, который позволяет жидкой композиции проникать через зубную поверхность, подповерхность или повреждение. Обычно, жидкую композицию применяют на протяжении периода времени, который позволяет жидкой композиции проникнуть через пористость гипоминерализованной зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения. Затем это обеспечивает наличие жидкой композиции в пределах данной пористости таким образом, что заметность гипоминерализованной зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения может быть уменьшена, когда pH жидкой композиции в пористости повышен, с образованием, вследствие этого, геля. Таким образом, гель может быть образован в подповерхности, или повреждении, или в и на подповерхности или повреждении. В одном воплощении гипоминерализованную зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение приводят в контакт с жидкой композицией в (i) на протяжении вплоть до 20 минут перед повышением pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9. В одном воплощении гипоминерализованная зубная поверхность или подповерхность или повреждение

приводится в контакт с жидкой композицией в (i) в течение от по меньшей мере примерно нескольких секунд до примерно 5 минут, предпочтительно от по меньшей мере примерно 5 минут до примерно 20 минут.

Обычно гель образуется в любое время с того момента, как наносят дополнительную композицию, до примерно 5-20 минут. Таким образом, в одном воплощении дополнительную композицию наносят для повышения pH первой композиции, и дают пройти периоду времени от примерно 5 до примерно 20 минут перед нанесением каких-либо дополнительных композиций или проведением процедур на зубной поверхности, подповерхности или повреждении.

В том виде, в котором оно используется в данном документе, обозначение % (масс./об.) может считаться эквивалентным г/100 мл.

В любом аспекте зубная поверхность нуждается в таком лечении. Таким образом, в еще одном аспекте изобретение включает помимо стадий любого способа, описанных в данном документе, стадию идентификации субъекта, страдающего от флюороза, зубного кариеса, гиперчувствительности дентина или зубного камня, повреждения в виде белого пятна; флюоротического повреждения; кариозного повреждения; или повреждения, обусловленного эрозией зуба.

Дополнительная композиция с щелочным pH представляет собой композицию с pH, выше чем 7, которая включает основание или соединение, способное продуцировать основание. Основание определено, как соединение, которое может акцептировать катионы водорода (протоны) или, в более общем смысле, выступать в качестве донора пары валентных электронов. Композиция может включать соединение, которое может не обязательно обычно рассматриваться в качестве основания, например, полипептид с множеством кислотных и основных остатков, но, тем не менее, обладает способностью повышать pH композиции до более чем 7, предпочтительно до pH примерно 9 или выше. Неограничивающие примеры оснований, подходящих для применения в изобретении, включают гидроксиды, бораты, фосфаты, включая гидрофосфаты, амины и их любые формы солей, включая формы солей щелочных металлов. Более конкретно, неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых оснований включают гидроксид аммония, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид железа (II), гидроксид цинка, гипохлорит натрия, гидроксид меди, гидроксид алюминия, гидроксид железа (III), изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, лизин, аргинин, гистидин или мочевины. В одном воплощении дополнительная композиция

содержит гидроксид натрия, предпочтительно в концентрации выше чем или равной 1 или 2 М.

Любые фармацевтически приемлемые соединения, описанные как основание, подходят для применения в изобретении. Обычно, основание подходит для перорального применения. Предпочтительно, соединение действует как основание, а именно, только высвобождает гидроксид-ионы или отдает электроны, в присутствии кислоты. Основание может представлять собой форму свободного основания или находиться в форме фармацевтически приемлемой соли. Неограничивающие примеры оснований, подходящих для применения в изобретении, включают гидроксиды, бораты, фосфаты, включая гидрофосфаты и дигидрофосфаты, цитраты, карботаны, бикарбонаты, гипохлориты, амины и их любые формы солей, включая формы солей щелочных металлов. Более конкретно, неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых оснований включают гидроксид аммония, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид железа (II), гидроксид цинка, гидроксид меди, гидроксид алюминия, гидроксид железа (III), изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, лизин, аргинин, гистидин. Гипофторит, способный действовать как основание, как описано в данном документе, также полезен в изобретении в качестве агента для повышения или поддержания pH. Подходящий гипофторит будет взаимодействовать *in situ* с получением фторид-ионов и гидроксид-ионов (или другого основания). Специалисту в данной области будет понятно, что фторид-ионы могут заменять гидроксид в кристаллической структуре апатита, образуя фторапатит.

Любой источник тепла можно использовать в способе или применении по изобретению для нагревания или отверждения зубной поверхности или подповерхности. Источники тепла, которые излучают свет или излучение и являются подходящими для применения в применениях в стоматологии, хорошо известны в данной области. Конкретные примеры включают стоматологические фотополимеризаторы, например, СИД (светоизлучающий диод) синего света с высокой мощностью 10 Вт, как например, рентгеновский полимеризатор Guilin Woodpecker Medical Instrument Co. Ltd. В любом способе или применении по изобретению может иметься дополнительная стадия нагревания или отверждения жидкой композиции, как только она приведена в контакт с зубной поверхностью или подповерхностью. Нагревание или отверждение может происходить на протяжении периода, равного или составляющего по меньшей мере 30 секунд, равного или

составляющего по меньшей мере 40 секунд, равного или составляющего по меньшей мере 50 секунд, равного или составляющего по меньшей мере 60 секунд, равного или составляющего по меньшей мере 2 минуты или равного или составляющего по меньшей мере 5 минут. Нагревание или отверждение могут резко повышать температуру до 45 - 50°C (с комфортом для пациента). Нагревание или отверждение могут длиться в течение любого периода времени или при любой температуре, как описано в данном документе, включая примеры.

Любая композиция, описанная в данном документе, может быть нанесена на зубную поверхность, подповерхность или повреждение с использованием любой методики, известной в данной области или описанной в данном документе. В типичной методике нанесения используется микрощетка.

Кроме того, любой барьер на основе смолы, такой как резиновая прокладка, может быть использован для защиты мягкой ткани в ротовой полости от нанесения любой композиции, описанной в данном документе.

В том виде, в котором они используются в данном документе, термины «стабилизированный АСР или АСФР» и «комплекс стабилизированного АСР или АСФР» используются взаимозаменяемо.

Комплекс стабилизированного АСР или АСФР, как описано в настоящем описании изобретения, может представлять собой «закрытые» комплексы, как показано на Фиг. 2 Cross *et al.*, 2007.

Комплекс стабилизированного АСР или АСФР, как ссылаются в данном документе, включает комплекс стабилизированного АСР или АСФР, как описано в WO2006/056013 (PCT/AU2005/001781), содержания которых включены посредством ссылки.

В предпочтительном воплощении комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом, имеет сильно связанный и свободно связанный кальций, где связанного кальция в комплексе меньше, чем сильно связанного кальция в комплексе АСР или АСФР, образованном при pH 7,0. Возможно, АСР или АСФР находится главным образом в основной форме.

Комплекс стабилизированного АСР или АСФР, как тот, на который ссылаются в данном документе, включает комплекс стабилизированного АСР или АСФР, образованный при pH, ниже 7,0. Предпочтительно, комплекс образован при pH в диапазоне от примерно 5,0 вплоть до, но ниже 7,0. Более предпочтительно, комплекс образован при диапазоне pH от примерно 5,0 до примерно 6,0. В предпочтительном воплощении комплекс образуется при pH от примерно 5,0 до

примерно 5,5. Предпочтительно ACP или ACFP в комплексе находится главным образом в основной форме.

Стабилизированный ACP может быть получен способом, включающим следующие стадии:

- (i) получение раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид, и;
- (ii) примешивание растворов, содержащих ионы кальция, фосфат-ионы и гидроксид-ионы, одновременно с поддержанием pH на уровне примерно 5,5 - 9.

В одном воплощении pH поддерживается на уровне 7,0 или ниже.

Стабилизированный ACFP может быть получен способом, включающим следующие стадии:

- (i) получение раствора, содержащего по меньшей мере один фосфопептид; и
- (ii) примешивание растворов, содержащих ионы кальция, фосфат-ионы, гидроксид-ионы и фторид-ионы, с одновременным поддержанием pH на уровне примерно 5,5 - 9.

В одном воплощении pH поддерживается на уровне 7,0 или ниже.

Гидроксид-ионы можно титровать в раствор с поддержанием раствора фосфопептида при по существу постоянном pH. Ионы кальция и фосфат-ионы можно титровать в раствор фосфопептида при постоянном перемешивании и со скоростью, при которой избегают образования осадка фосфата кальция в растворе фосфопептида.

Комплекс аморфного фосфата кальция (ACP) или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом, может также включать такой, где ACP в комплексе имеет сильно связанный и свободно связанный кальций, где сильно связанного кальция в комплексе меньше, чем сильно связанного кальция в комплексе ACP или ACFP, образованном при pH 7,0, и ACP или ACFP главным образом находится в основной форме, получаемой и полученной способом, включающим следующие стадии:

- а) примешивание первого раствора, содержащего ионы кальция, второго раствора, содержащего фосфат-ионы, и возможно третьего раствора, содержащего фторид-ионы, к раствору, содержащему фосфопептиды и растворитель, с pH от примерно 5 вплоть до, но ниже 7; и

- б) поддержание pH раствора на уровне примерно 5,0 вплоть до, но ниже 7,0 во время примешивания посредством добавления гидроксид-ионов.

Термин «сильно» и «свободно» связанный кальций и фосфат может быть определен с использованием аналитической ультрафильтрации. Кратко, раствор фосфопептида, кальция, фосфата и возможно фторида, примешанный одновременно с поддержанием pH на уровне примерно 7,0 или ниже, можно сначала фильтровать через фильтр 0,1 микрон для удаления свободного кальция и фосфата, который не ассоциирован с данными комплексами. Данный свободный кальций и фосфат находится в фильтрате и отбрасывается. Любой свободный кальций или фосфат, который не ассоциирован никаким образом с комплексами, не будет биодоступен, а именно, доставлен посредством фосфопептида к зубу. Ретентат, полученный в результате фильтрации через фильтр 0,1 микрон, можно дополнительно анализировать посредством центрифугирования через фильтр с порогом отсечения по молекулярной массе 3000 при 1000 g в течение 15 мин. Полученный фильтрат содержит кальций и фосфат, который свободно связан или ассоциирован с комплексами. При данной центробежной силе кальций и фосфат, который не сильно связан с комплексами, высвобождается и переходит в фильтрат. Са и Рi, который сильно связан в комплексах, сохраняется в ретентате. Количество сильно связанного Са и Рi в ретентате может быть затем определено посредством вычитания количества Са и Рi в фильтрате из общего количества Са и Рi в ретентате после фильтрации через фильтр 0,1 микрон.

Комплекс стабилизированного АСР или АСФР, как ссылаются в данном документе, включает комплекс стабилизированного АСР или АСФР, как описано в WO2006/135982 (PCT/AU2006/000885), содержания которых включены посредством ссылки.

Комплекс аморфного фосфата кальция (АСР) или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного «перегруженным» фосфопептидом или фосфопротеином (РР). Комплекс может быть образован при любом pH (например, 3-10). Предпочтительно, фосфопептид включает последовательность - А-В-С-, где А представляет собой фосфоаминокислоту, предпочтительно, фосфосерин, В представляет собой любую аминокислоту, включая фосфоаминокислоту, и С представляет собой глутаминовую кислоту, аспарагиновую кислоту или фосфоаминокислоту. Фосфоаминокислота может представлять собой фосфосерин. РР перегружен ионами кальция и фосфат-ионами. Ионы кальция могут находиться в интервале 30-1000 моль Са на моль РР или в интервале 30-100 или 30-50 моль Са на моль РР. В другом воплощении моль Са на моль РР составляет по меньшей мере 25, 30, 35, 40, 45 или 50.

Настоящее изобретение включает комплекс аморфного фосфата кальция или аморфного фторид-фосфата кальция, стабилизированного фосфопептидом или фосфопротеином (PP), имеющий содержание ионов кальция выше чем примерно 30 моль кальция на моль PP. В предпочтительном воплощении содержание ионов кальция находится в интервале от примерно 30 до 100 моль кальция на моль PP. Более предпочтительно, содержание ионов кальция находится в интервале от примерно 30 до примерно 50 моль кальция на моль PP.

Согласно изобретению также предложен комплекс аморфного фосфата кальция (ACP) или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом или фосфопротеином (PP), полученный способом, включающим следующие стадии:

- (i) получение растворов, содержащих кальций, неорганический фосфат и фторид (возможно); и
- (ii) примешивание (i) с раствором, содержащим PP-ACP.

В предпочтительном воплощении PP представляет собой казеин фосфопептид (CPP – от англ. casein phosphopeptide).

В еще одном аспекте настоящее изобретение также включает применение композиции комплекса ACP и/или ACFP, стабилизированного PP, вместе с по меньшей мере равным количеством по массе фосфата кальция. Предпочтительно, фосфат кальция представляет собой  $\text{CaHPO}_4$  или лактат кальция или любое другое растворимое соединение фосфата кальция. Предпочтительно, фосфат кальция (например,  $\text{CaHPO}_4$ ) смешивают всухую с комплексом ACP и/или ACFP, стабилизированного PP. В предпочтительном воплощении соотношение комплекса PP-ACP и/или PP-ACFP и фосфата кальция составляет примерно 1:1-50, более предпочтительно примерно 1:1-25, более предпочтительно примерно 1:5-15. В одном воплощении соотношение комплекса PP-ACP и/или PP-ACFP и фосфата кальция составляет примерно 1:10.

Пероральная композиция по уходу, которая включает комплекс аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом или фосфопротеином (PP), имеющий содержание ионов кальция выше чем примерно 30 моль кальция на моль PP, при использовании в ротовой полости, может быть получена способом, включающим следующие стадии:

- (i) получение порошка, включающего комплекс PP-ACP и/или PP-ACFP;
- (ii) смешивание всухую с эффективным количеством фосфата кальция; и
- (iii) приготовление из смешанной всухую смеси PP-ACP и/или PP-ACFP и



фосфата кальция пероральной композиции по уходу.

Предпочтительно, форма фосфата кальция для смешивания всухую представляет собой любой растворимый фосфат кальция, включая  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{Ca}_2\text{HPO}_4$  и лактат кальция, но, не ограничиваясь ими.

Композиция, как описано в данном документе, может дополнительно включать свободные фторид-ионы или соли фториды. Фторид-ионы могут происходить из любого подходящего источника. Источник фторид-ионов может включать свободные фторид-ионы или соли-фториды. Примеры источников фторид-ионов включают, но не ограничиваются нижеследующим: фторид натрия, монофторфосфат натрия, фторид олова (II), кремнефторид натрия и аминофторид. Данные примеры могут быть предоставлены в растворе (обычно водном растворе) или суспензии.

Фторид-ионы предпочтительно находятся в композиции в количестве, больше чем  $1 \text{ млн}^{-1}$ . Более предпочтительно, количество составляет больше чем  $3 \text{ млн}^{-1}$ . В другом воплощении оно предпочтительно больше чем  $10 \text{ млн}^{-1}$ . В типичных воплощениях, описанных ниже, количество может составлять несколько сотен или тысяч  $\text{млн}^{-1}$ . Содержание фторидов обычно измеряется в  $\text{млн}^{-1}$  в пероральных композициях способом, обычно используемым в данной области. Когда фторид предоставляется из источника со стабилизированным АСР,  $\text{млн}^{-1}$  относится к концентрации фторида в том источнике, обычно растворе или суспензии биодоступного фторида.

Комплекс АСР или АСФР, ассоциированного с оловом, как изложено в данном документе, включает любой, описанный в РСТ/AU2014/050447, полные содержания которых включены во всей своей полноте посредством ссылки.

Композиция, как описано в данном документе, для применения в способе применения по изобретению, может включать комплекс АСР или АСФР, ассоциированного с оловом. Композиция может включать 2% CPP-АСР и  $290 \text{ млн}^{-1}$  фторида с  $220 \text{ млн}^{-1}$  фторида в виде фторида олова (II) и  $70 \text{ млн}^{-1}$  в виде фторида натрия.

В любом аспекте или воплощениях, как описано в данном документе, стабилизированный АСР и/или АСФР является стабилизированным фосфопептидом (РР). Предпочтительно, фосфопептид (как определено ниже) представляет собой казеин фосфопептид. Предпочтительно, АСР или АСФР находится в форме комплекса АСР или АСФР, стабилизированного казеин фосфопептидом.

«Фосфопептид» в контексте описания данного изобретения означает аминокислотную последовательность, в которой по меньшей мере одна

аминокислота фосфорилирована. Предпочтительно, фосфопептид включает одну или более из аминокислотных последовательностей -A-B-C-, где A представляет собой фосфоамино-остаток, B представляет собой любой аминокислотный остаток, включая фосфоамино-остаток, и C выбран из остатка глутамила, аспартила или фосфоамино-остаток. Любой из фосфоамино-остатков может независимо представлять собой остаток фосфосерина. B желателен 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. Предпочтительно, по меньшей мере две из фосфоаминокислот в последовательности предпочтительно являются прилегающими. Предпочтительно, фосфопептид включает последовательность A-B-C-D-E, где A, B, C, D и E независимо представляют собой фосфосерин, фосфотреонин, фосфотирозин, фосфогистидин, глутаминовую кислоту или аспарагиновую кислоту, и по меньшей мере две, предпочтительно три, из A, B, C, D и E представляют собой фосфоаминокислоту. В предпочтительном воплощении фосфоаминокислотные остатки представляют собой фосфосерин, наиболее предпочтительно три смежных остатка фосфосерина. Также предпочтительно, что D и E независимо представляют собой глутаминовую или аспарагиновую кислоту.

В одном воплощении ACP или ACFP стабилизирован казеин фосфопептидом (CPP), который находится в форме интактного казеина или фрагмента казеина, и образованный комплекс предпочтительно имеет формулу  $[CPP(ACP)_8]_n$  или  $[(CPP)(ACFP)_8]_n$ , где n равен или больше чем 1, например, 6. Образованный комплекс может представлять собой коллоидный комплекс, где коровые частицы агрегируют с образованием больших (например, 100 нм) коллоидных частиц, суспендированных в воде. Таким образом, PP может представлять собой белок казеин или фосфопептид.

PP может происходить из любого источника; он может находиться в контексте большего полипептида, включая полноразмерный полипептид казеин, или он может быть выделен посредством триптического или другого ферментативного или химического расщепления казеина, или других белков, богатых фосфоаминокислотами, таких как фосфитин, или посредством химического или рекомбинантного синтеза, при условии, что он содержит последовательность -A-B-C- или A-B-C-D-E, как описано выше. Последовательность, фланкирующая данную коровую последовательность, может представлять собой любую последовательность. Однако, предпочтительными являются такие фланкирующие последовательности в  $\alpha_{s1}(59-79)$ ,  $\beta(1-25)$ ,  $\alpha_{s2}(46-70)$  и  $\alpha_{s2}(1-21)$ . Фланкирующие

последовательности могут, возможно, быть модифицированы посредством делеции, присоединения или консервативной замены одного или более остатков. Аминокислотный состав и последовательности фланкирующей области не являются критичными.

Фосфопептид может быть выбран из любого, описанного в WO2006/056013, WO2006/135982 или патенте США № 5015628.

Примеры консервативных замен показаны ниже в Таблице 1.

Таблица 1

| Исходный остаток | Типичная консервативная замена | Предпочтительная консервативная замена |
|------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| 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 включать не встречающиеся в природе аминокислотные остатки. Обычно встречающиеся аминокислоты, которые не кодируются генетическим кодом, включают нижеследующее:

2-аминоадипиновая кислота (Aad) для Glu и Asp;

2-аминопимелиновая кислота (Apm) для Glu и Asp;

2-аминомасляная кислота (Abu) для Met, Leu и других алифатических аминокислот;

2-аминогептановая кислота (Ahe) для Met, Leu и других алифатических аминокислот;

2-аминоизомасляная кислота (Aib) для Gly;  
 циклогексилаланин (Cha) для Val и Leu и Ile;  
 гомоагнинин (Har) для Arg и Lys;  
 2, 3-диаминопропионовая кислота (Dpr) для Lys, Arg и His;  
 N-этилглицин (EtGly) для Gly, Pro и Ala;  
 N-этиласпарагин (EtAsn) для Asn и Gln;  
 гидроксиллизин (Hyl) для Lys;  
 аллогидроксиллизин (AHyl) для Lys;  
 3-(и 4) гидроксипролин (3Hyp, 4Hyp) для Pro, Ser и Thr;  
 аллоизолейцин (Alle) для Ile, Leu и Val;  
 пара-амидинофенилаланин для Ala;  
 N-метилглицин (MeGly, саркозин) для Gly, Pro, Ala.  
 N-метилизольцин (Melle) для Ile;  
 норвалин (Nva) для Met и других алифатических аминокислот;  
 норлейцин (Nle) для Met и других алифатических аминокислот;  
 орнитин (Orn) для Lys, Arg и His;  
 цитруллин (Cit) и сульфоксид метионина (MSO – от англ. methionine sulfoxide) для Thr, Asn и Gln;

N-метилфенилаланин (MePhe), триметилфенилаланин, галогено (F, Cl, Br и I) фенилаланин, трифлуорилфенилаланин для Phe.

В одном воплощении PP представляет собой один или более фосфопептидов, выбранных 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] Gln<sup>59</sup>-Met-Glu-Ala-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ile-Val-Pro-Asn-Ser(P)-Val-Glu-Gln-Lys<sup>79</sup> (SEQ ID NO: 1)  $\alpha_{s1}$ (59-79)

[2] Arg<sup>1</sup>-Glu-Leu-Glu-Glu-Leu-Asn-Val-Pro-Gly-Glu-Ile-Val-Glu-Ser(P)-Leu-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Thr-Arg<sup>25</sup> (SEQ ID NO: 2)  $\beta$ (1-25)

[3] Asn<sup>46</sup>-Ala-Asn-Glu-Glu-Glu-Tyr-Ser-Ile-Gly-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser(P)-Ala-Glu-Val-Ala-Thr-Glu-Glu-Val-Lys<sup>70</sup> (SEQ ID NO: 3)  $\alpha_{s2}$ (46-70)

[4] Lys<sup>1</sup>-Asn-Thr-Met-Glu-His-Val-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu-Ser-Ile-Ile-Ser(P)-Gln-Glu-Thr-Tyr-Lys<sup>21</sup> (SEQ ID NO: 4)  $\alpha_{s2}$ (1-21).

В некоторых предпочтительных формах изобретения жидкая композиция может представлять собой жидкость для полоскания полости рта, ополаскиватель или спрей. В таком препарате носитель обычно представляет собой смесь воды и спирта, желательно включающую увлажнитель. Обычно, массовое отношение воды к спирту находится в интервале от примерно 1:1 до примерно 20:1. Общее

количество смеси вода-спирт в данном типе препарата обычно находится в интервале от примерно 70 до примерно 99,9 масс.% препарата. Спирт обычно представляет собой этанол или изопропанол. Этанол является предпочтительным.

Станет понятно, что, как общепринято, пероральные препараты будут обычно продаваться или иным образом распространяться в подходящих упаковках с этикеткой. Таким образом, емкость с ополаскивателем для полости рта будет иметь этикетку, описывающую его, по существу, как ополаскиватель для полости рта или жидкость для полоскания ротовой полости, и имеющую указания для его применения.

Перед добавлением жидкой композиции зубную поверхность, подповерхность или повреждение можно подготовить (например, очистить) с использованием предварительных композиций. Такие композиции могут включать следующие компоненты. Органические поверхностно-активные вещества могут быть использованы в композициях для достижения усиленного профилактического действия, содействия в достижении тщательной и полной дисперсии активного вещества по всей ротовой полости и для того, чтобы делать непосредственные композиции более косметически приемлемыми. Органическое поверхностно-активное вещество предпочтительно является анионным, неионным или амфолитическим по природе и предпочтительно не взаимодействует с активным веществом. Предпочтительно использовать в качестве поверхностно-активного вещества моющее вещество, которое наделяет композицию моющими и пенообразующими свойствами. Подходящие примеры анионных поверхностно-активных веществ представляют собой водорастворимые соли моносulfатов моноглицеридов высших жирных кислот, такие как натриевая соль моносulfатированного моноглицерида жирных кислот гидрогенизированного кокосового масла, высшие алкилсulfаты, такие как лаурилсulfат натрия, алкиларилсulfонаты, такие как додецилбензолсulfонат натрия, высшие алкилсulfоацетаты, сложные эфиры высших жирных кислот 1,2-дигидроксипропансulfоната, и по существу насыщенные высшие алифатические ациламиды соединений низших алифатических аминокислот, такие как соединения, имеющие 12 - 16 атомов углерода в жирной кислоте, алкильный или ацильный радикалы и тому подобное. Примеры последних упомянутых амидов представляют собой N-лаурилсаркозинат натрия, калия, и этаноламиновые соли N-лаурил, N-миристоил или N-пальмитоилсаркозинат, которые должны по существу не содержать мыла или похожих веществ высших жирных кислот. Применение данных соединений сарконита в пероральных композициях по настоящему изобретению

является особенно преимущественным, поскольку данные вещества демонстрируют длительный заметный эффект в ингибировании кислотообразования в пероральной полости вследствие распада (разложения) углеводов помимо осуществления некоторого уменьшения растворимости зубной эмали в кислотных растворах. Примеры водорастворимых неионных поверхностно-активных веществ, подходящих для применения, представляют собой продукты конденсации оксида этилена с разными реакционноспособными соединениями, содержащими водород, реакционноспособными за счет обладания длинными гидрофобными цепями (например, алифатическими цепями из примерно 12 - 20 атомов углерода), чьи продукты конденсации («этоксамеры») содержат гидрофильные полиоксиэтиленовые группировки, такие как продукты конденсации поли (оксид этилена) с жирными кислотами, жирными спиртами, жирными амидами, многоатомными спиртами (например, сорбитан моностеарат) и полипропиленоксидом (например, вещества плюроники).

Разные другие вещества могут быть включены в пероральные препараты по данному изобретению, такие как отбеливающие средства, консерванты, силиконы, соединения хлорофилла и/или аммонизированное вещество, такое как мочевины, диаммония фосфат и их смеси. Данные адъюванты, в случае присутствия, включены в препараты в количествах, которые по существу пагубно не влияют на желательные свойства и характеристики. Можно также использовать любой подходящий корригент или подсластитель. Примеры подходящих корригентов представляют собой ароматические масла, например, масло колосистой мяты, перечной мяты, грушанки, сассафраса, клевера, шалфея, эвкалипта, душицы, корицы, лимона и апельсина, и метилсалицилат. Подходящие подсластители включают сахарозу, лактозу, мальтозу, сорбит, ксилит, цикламат натрия, периллартин, AMP (от англ. aspartyl phenyl alanine - аспартилфенилаланин, сложный метиловый эфир), сахарин и тому подобное. Аналогично, корригенты и подсластители могут каждый по себе или вместе содержаться в количестве от примерно 0,1% до 5% препарата.

Дополнительная композиция с щелочным pH может дополнительно содержать дополнительные компоненты для усиления образования геля. Например, добавление ионов олова, цинка, магния или других ионов металлов или других химических соединений, которые помогают поперечно связывать ACP или ACFP, стабилизированный фосфопептидом, с усилением гелеобразования.

Будет понятно, что, несмотря на то, что данное описание изобретения конкретно относится к применениям у человека, данное изобретение также полезно

в целях ветеринарии. Таким образом, во всех аспектах изобретение является полезным для домашних животных, таких как крупный рогатый скот, овцы, лошади и домашняя птица; для животных-компаньонов, таких как кошки и собаки; и для животных зоопарка.

Сейчас изобретение будет дополнительно описано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

#### Пример 1

Получение жидких растворов с высокой концентрацией CPP-ACFP и CPP-ACP

Стоковые растворы 3,25 М  $\text{CaCl}_2$  и 1,25 М  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (рН 5,5) добавляли в приблизительно тридцати аликвотах к продукту расщепления казеина трипсином 10 - 15% (масс./об.) незадолго до осаждения или гелеобразования (обычно с получением конечной концентрации приблизительно 78 - 124 мМ  $\text{Ca}^{2+}$  и 48 - 76 мМ неорганического фосфата). Растворы добавляли медленно (то есть, добавление меньше чем приблизительно 1 об.% в минуту) при надлежащем перемешивании. Сначала добавляли аликвоту раствора фосфата с последующим добавлением аликвоты раствора кальция. рН основного объема раствора поддерживали на уровне 9,0 с использованием 1 - 10 М NaOH при тщательном перемешивании. Раствор гидроксида натрия добавляли автоматически посредством рН-стат с добавлением гидроксид-ионов, обычно имеющим место после каждого добавления ионов кальция. После завершения добавления ионов-кальция, фосфат-ионов и гидроксид-ионов, раствор фильтровали через фильтр 0,1 микрометров с концентрированием в 1-2 раза. Затем ретентат промывали 1-2 объемами воды для удаления солей и неактивных (и горчащих) пептидов. Полученные растворы CPP-ACP затем подвергали сушке распылением или лиофилизации с получением белого порошка. Данный высушенный порошок затем добавляли в воду с образованием 45% (масс./об.) раствора CPP-ACP при рН 5,5 посредством добавления 1 - 10 М HCl или 63% (масс./об.) раствора CPP-ACP с добавленным NaF с получением 8200 млн<sup>-1</sup> F при рН 5,5 посредством добавления 1 - 10 М HCl.

75% (масс./об.) раствор получали посредством добавления 75 г порошка CPP-ACP к 20 мл воды с маленьким количеством порошка в каждое добавление (0,5 г/мин) при поддержании рН 5,5 посредством добавления 10 М HCl. Раствор тщательно перемешивали после каждого добавления для обеспечения дисперсии. Концентрированный раствор NaF (0,95 М) добавляли вместе с 10 М HCl для обеспечения того, чтобы в конечном итоге было добавлено 52 ммоль F. Порошок

CPP-ACP, NaF и HCl добавляли на протяжении 2-3 часов с водой до конечного объема 100 мл. Это приводило к получению жидкой композиции 75% (масс./об.) CPP-ACP,  $9880 \text{ млн}^{-1} \text{ F}$  при pH 5,5.

#### Пример 2

Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием CPP-ACP и щелочного раствора

Жидкий раствор 45% (масс./об.) CPP-ACP pH 5,5 наносили микрощеткой (в течение нескольких секунд) на поверхность блока эмали с повреждением в виде белого пятна. Затем блок эмали инкубировали в течение 20 минут при 37°C. Затем раствор 1 М NaOH (примерно pH 14) наносили посредством микрощеточки (в течение нескольких секунд), и блок эмали затем инкубировали при 37°C в течение еще 20 минут.

На Фиг. 1 показаны повреждения в виде белых пятен после обработки (Т), по сравнению с повреждениями контроля (С), которые происходили из одних и тех же повреждений (то есть, блок эмали разрезали на две части). Повреждения в виде белых пятен в опытном образце по существу были замаскированы в результате обработки за счет возвращения полупрозрачности повреждения, по сравнению с контрольным образцом, где повреждения в виде белых пятен все еще явно заметны.

#### Пример 3

Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием 63% (масс./об.) CPP-ACP, свободного фторида и щелочного раствора

Жидкий раствор 63% (масс./об.) CPP-ACP и  $8200 \text{ млн}^{-1} \text{ F}$  в виде NaF, pH 5,5, наносили микрощеткой (в течение нескольких секунд) на поверхность блока эмали с повреждением в виде белого пятна. Затем блок эмали инкубировали в течение 20 минут при 37°C. Затем 1 М раствор NaOH наносили посредством микрощеточки (в течение нескольких секунд), и затем блок эмали инкубировали при 37°C в течение еще 20 минут.

На Фиг. 2 показаны повреждения в виде белых пятен после обработки (Т) слева, по сравнению с поражениями контроля (С) справа, которые происходили из одних и тех же повреждений (то есть, блок эмали, разрезанный на две части). Повреждения в виде белых пятен в опытном образце по существу были замаскированы в результате обработки за счет возвращения полупрозрачности повреждения, по сравнению с образцом контроля, где повреждения в виде белых



пятен все еще явно заметны.

#### Пример 4

В стоматологической клинике пациента, нуждающегося в уменьшении заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности зубной эмали, можно лечить с использованием следующих стадий:

1. Применить резиновую прокладку и травить кислотой белое пятно [данная стадия является возможной и необязательной для очень пористых (активных) повреждений]. Данная стадия может включать стандартные резиновые прокладки от попадания жидкости (барьер на основе смолы для защиты мягкой ткани) и методики кислотного травления (например, 30% ортофосфорной кислотой или 15% HCl).

2. Нанести высокую концентрацию (выше 40% (масс./об.)) кислотных растворов стабилизированного CPP-ACP или CPP-ACP/F (например, меньше чем pH 6) на белые пятна с использованием микрощетки и затем оставить на 5 - 20 мин. Нагревание можно необязательно применять посредством использования отверждающего света СИД с высокой интенсивностью (например, синий свет с высокой мощностью 10 Вт) для резкого увеличения температуры до 45 - 50°C (с комфортом для пациента).

3. Нанести высокую концентрацию основания (например, 4% (масс./об.) NaOH) с использованием микрощетки и затем оставить на 5 - 20 мин. Нагревание можно необязательно применять посредством использования отверждающего света СИД с высокой интенсивностью (например, синий свет с высокой мощностью 10 Вт) для резкого повышения температуры до 45 - 50°C (с комфортом для пациента).

#### Пример 5

Иллюстративный стоматологический набор

Стоматологический набор, содержащий или состоящий из трех частей:

(а) 5 г порошка CPP-ACP, предпочтительно полученного, как описано в данном документе,

(b) 5 мл 0,73 M NaF в 1,146 M HCl и

(с) 1,5 M NaOH, включая две микрощетки.

Часть (а) добавляли к части (b) с тщательным перемешиванием. Затем данную смесь наносили одной микрощеткой на повреждения в виде белых пятен слева (см. изображение на Фиг. 3 (А), показывающее повреждения до нанесения). После нескольких сек/мин при 37°C раствор (с) затем наносили на повреждения в виде белых пятен слева посредством второй микрощетки. В пределах 15 мин

реакция в белом пятне протекала с образованием геля и скрывала белые пятна (см. изображение на Фиг. 3(B)).

#### Пример 6

Маскировка повреждения в виде белого пятна с использованием 75% (масс./об.) CPP-ACP, свободного фторида и щелочного раствора

Жидкость 75% (масс./об.) CPP-ACP и 9880 мл<sup>-1</sup> F в виде NaF pH 5,5 наносили посредством микрощетки (в течение нескольких секунд) на поверхность блока эмали с повреждением в виде белого пятна. Затем блок эмали инкубировали в течение 10 минут при 37°C. Затем 2 М раствор NaOH наносили посредством микрощетки (в течение нескольких секунд), и затем блок эмали инкубировали при 37°C в течение еще 20 минут.

На Фиг. 4 показаны повреждения в виде белых пятен после обработки слева, по сравнению с повреждениями контроля справа, которые происходили из одних и тех же повреждений (то есть, блок эмали, разрезанный на две части). Повреждения в виде белых пятен в опытном образце по существу были замаскированы в результате обработки за счет возвращения полупрозрачности повреждения, по сравнению с опытным образцом, где повреждения в виде белых пятен все еще явно заметны.

#### Пример 7

Маскировка повреждения в виде белого пятна посредством образования смешанной композиции перед нанесением на зубную поверхность

Жидкую композицию дегазированного 63% (масс./об.) CPP-ACP/ 8000 мл<sup>-1</sup> F, при pH 5,5, смешивали с 1,5 М раствором NaOH перед нанесением на зубную поверхность. Затем смешанной композицией окрашивали повреждение в виде белого пятна. Затем стоматологический отверждающий свет на установке 2 направляли на поверхность на протяжении 40 сек. Результат представляет собой впечатляющее покрытие белых пятен эмали (Фиг. 5).

#### Пример 8

Образование защитного слоя поверх дентина

Другое применение данного изобретения заключается в герметизации или окклюзии обнаженных поверхностей корня зуба (дентин) (старее население имеет обнаженные поверхности корней и они более чувствительны к кариесу/эрозии). Для стимуляции данных обнаженных поверхностей корней дентин

корня зуба обрабатывали 15% ЭДТА (Этилендиаминтетрауксусная кислота) на протяжении 2 мин, удаляя, таким образом, смазанный слой с обнажением дентинных канальцев (Пример 6, правый блок). Нанесение смешанной композиции, как описано в Примере 7, на дентин приводило к образованию геля на поверхности (Фиг. 6, левый блок).

Кроме того, когда смешанную композицию наносили на поверхность дентина (или на неповрежденную или предварительно деминерализованную посредством кислотного буфера), раствор не только образует гель, но также начинает образовывать слой фторапатита (FA – от англ. fluorapatite) на поверхности с герметизацией дентина (показано на Фиг. 7, 8 и 9). Это будет оказывать сильное действие на снижение чувствительности зуба и также снижение риска кариеса зуба. Интересно, слой фторапатита является белым, таким образом, скрывает желтый дентин, таким образом, не только обеспечивая герметичный и защитный слой, с уменьшением чувствительности и риска кариеса/эрозии, но также улучшая эстетику зуба.

Образованный защитный слой целенаправленно дегидрировали (как показано на Фиг. 9) для демонстрации своей однородности на поверхности, которая полностью герметизировала дентинные канальцы (показаны обнаженными справа на Фиг. 8).

В элементном анализе обнаружили, что образованный защитный слой имел состав, похожий на фторгидроксиапатит (Фиг. 9B).

#### Пример 9

Образование защитного слоя поверх дентина

Способ:

Все блоки дентина были отполированы

Блок дентина, обработанный 15% ЭДТА в течение 2 мин

Травление 15 секунд (37% ортофосфорная кислота)

Дегазированная смесь 63% (масс./об.) CPP-ACP/8100 млн<sup>-1</sup> F (pH 5,5) с равным объемом 2 M NaOH

Местное применение предварительно смешанных 63% (масс./об.) CPP-ACP/8100 млн<sup>-1</sup> F (pH 5,5) и 2 M NaOH на поверхности дентина с использованием микрощетки

Световое отверждение 40 секунд

Оставить при 37°C на 48 ч

Секционировали, полировали и подвергали микрорадиографии.

Как показано на Фиг. 10, образовывался минеральный слой на поверхности дентина

#### Пример 10

Образование защитного слоя поверх эмали

Способ:

- Все блоки эмали были отполированы
- Травление 15 секунд (37% ортофосфорная кислота)
- Смесь 63% (масс./об.) CPP-ACP/8100 млн<sup>-1</sup> F (pH 5,5) с равным объемом 2 М NaOH
- Местное нанесение предварительно смешанных 63% (масс./об.) CPP-ACP/8100 млн<sup>-1</sup> F (pH 5,5) и 2 М NaOH на поверхность эмали с использованием микрощетки
- Световое отверждение 40 секунд
- Оставить при 37°C на 48 ч
- Секционировали, полировали и подвергали микрорадиографии.

Как показано на Фиг. 11, образовывался минеральный слой на поверхности эмали.

#### Пример 11

Маскировка повреждения в виде белого пятна посредством образования смешанной композиции до нанесения на зубную поверхность

30 г порошка CPP-ACP (коммерческий Recaldent) добавляли к 19,5 г раствора 20000 млн<sup>-1</sup> F (NaF), к которому добавляли 0,5 г 11 М раствора HCl с получением конечной массы 50 г (следовательно данный конечный раствор представляет собой 60% (масс./масс.) CPP-ACP с 7800 млн<sup>-1</sup> F при pH 7,8 или 75% (масс./об.) CPP-ACP, содержащий 10000 мг/л F при pH 7,8).

При тщательном перемешивании (примерно 30 мин) получали гомогенный очень вязкий, но стабильный раствор с pH 7,8. Затем данный раствор дегазировали для удаления захваченных пузырьков воздуха посредством помещения раствора в вакуум на 24 часа.

Раствор наносили на повреждения в виде белых пятен с использованием микрощетки и затем подвергали световому отверждению в течение 40 сек, используя стоматологический отверждающий свет (как описано ранее). Показаны изображения до и после (Фиг. 12 (a) до, Фиг. 12(b) после 40 сек отверждения, Фиг. 12(c) через 15 мин после отверждения и затем Фиг. 12(d) через 24 часа после

отверждения). Отвержденный стабилизированный раствор с высокой концентрацией очень эффективно скрывает белые пятна, и данный эффект сохранялся в течение по меньшей мере 24 часов при 37°C.

Вязкий, стабильный и безопасный (нейтральный pH) раствор прост в применении в хирургической стоматологии и более концентрирован, таким образом создает лучший эффект на протяжении более продолжительного периода времени.

Будет понятно, что изобретение, раскрытое и определенное в данном описании изобретения, распространяется на все альтернативные комбинации двух или более отдельных признаков, упомянутых или очевидных из текста или графических материалов. Все данные разные комбинации составляют разные альтернативные аспекты изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH выше чем или равном pH 5, но ниже чем или равном pH 9,

уменьшение, вследствие этого, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

2. Способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

приведение обнаженных дентинных канальцев в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH выше чем или равном pH 5, но меньше чем или равном pH 9,

лечение или предупреждение, таким образом, чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором pH жидкой композиции больше чем или равен 6, но меньше чем или равен 8, предпочтительно, больше чем или равен 7, но меньше чем или равен 8.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, в котором жидкая композиция дополнительно содержит свободные фторид-ионы.

5. Способ по п. 4, в котором свободные фторид-ионы находятся в жидкой композиции в концентрации в интервале от примерно  $200 \text{ млн}^{-1}$  до  $10000 \text{ млн}^{-1}$ .

6. Способ по п. 4, в котором свободные фторид-ионы находятся в жидкой композиции в концентрации в интервале от примерно  $2600 \text{ млн}^{-1}$  до примерно  $8500 \text{ млн}^{-1}$ .

7. Способ по п. 4, в котором свободные фторид-ионы находятся в жидкой композиции в концентрации примерно  $7800 \text{ млн}^{-1}$ .

8. Способ по любому из п.п. 1-7, дополнительно включающий нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения.

9. Способ по п. 8, в котором зубная поверхность или подповерхность нагревается до температуры выше чем  $37^{\circ}\text{C}$ .

10. Способ по п. 8, в котором зубная поверхность или подповерхность нагревается до температуры выше чем или равной  $40^{\circ}\text{C}$ .

11. Способ по п. 8, в котором зубная поверхность или подповерхность нагревается до температуры выше чем или равной  $45^{\circ}\text{C}$ .

12. Способ по п. 8, в котором зубная поверхность или подповерхность нагревается до температуры выше чем или равной  $50^{\circ}\text{C}$ .

13. Способ по п. 8, в котором зубная поверхность или подповерхность нагревается до температуры выше чем или равной  $55^{\circ}\text{C}$ .

14. Способ по п. 9, в котором зубная поверхность или подповерхность нагревается до температуры выше чем или равной  $60^{\circ}\text{C}$ .

15. Способ по п. 9, в котором зубная поверхность или подповерхность нагревается до температуры выше чем или равной  $65^{\circ}\text{C}$ .

16. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором жидкая композиция содержит больше чем 45% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

17. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором жидкая композиция содержит больше чем 50% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

18. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором жидкая композиция содержит больше чем 55% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

19. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором жидкая композиция содержит больше чем 60% (масс./масс.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

20. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором жидкая композиция содержит примерно 65% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

21. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором жидкая композиция содержит примерно 70% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

22. Способ по любому из п.п. 1-15, в котором жидкая композиция содержит примерно 75% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

23. Способ по любому из п.п. 1-22, в котором фосфопептид представляет собой казеин фосфопептид.

24. Способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

(i) приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН, ниже чем или равном рН 6; и

(ii) вслед за (i), повышение рН жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до рН, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности,

уменьшение, вследствие этого, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

25. Способ образования геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности, включающий:

(i) приведение повреждения зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН, ниже чем или равном рН 6; и



(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на повреждение зубной поверхности или подповерхности, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, вследствие этого, геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности,

образование, вследствие этого, геля в и/или на повреждении зубной поверхности или подповерхности.

26. Способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) приведение обнаженных дентинных канальцев в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6; и

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, вследствие этого, геля в и/или на обнаженных дентинных канальцах,

осуществление, таким образом, лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом.

27. Способ образования защитного слоя на зубной поверхности, включающий:

(i) приведение зубной поверхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6; и

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9,

образование, таким образом, защитного слоя на зубной поверхности.

28. Способ по любому из п.п. 24-27, в котором pH жидкой композиции, наносимой на повреждение зубной поверхности или подповерхности, повышен до pH, равного или более высокого чем примерно 10.

29. Способ по любому из п.п. 24-27, в котором повышение pH жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность или подповерхность,

осуществляется в результате приведения жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность или подповерхность, в контакт с еще одной композицией с щелочным рН.

30. Способ по любому из п.п. 24-29, в котором зубная поверхность представляет собой зубную эмаль.

31. Способ по любому из п.п. 24-30, в котором зубная поверхность представляет собой повреждение в эмали, которое обусловлено кариесом, эрозией зуба или флюорозом.

32. Способ по п. 31, в котором повреждение представляет собой повреждение в виде белого пятна.

33. Способ по любому из п.п. 24-32, в котором повышение рН жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность или подповерхность, осуществляется в результате приведения жидкой композиции, наносимой на зубную поверхность или подповерхность, в контакт с еще одной композицией с щелочным рН.

34. Способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

(i) смешивание (а) жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН, ниже чем или равном рН 6, с (b) еще одной композицией с щелочным рН, с образованием, вследствие этого, смешанной композиции с рН, равным или более высоким чем примерно 9;

(ii) приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт со смешанной композицией, с образованием, вследствие этого, геля в и/или на гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности,

уменьшение, таким образом, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

35. Способ лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

(i) смешивание (а) жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН, ниже чем или равном рН 6, с (b) еще одной композицией с щелочным рН, с образованием, таким образом, смешанной композиции с рН, равным или более высоким чем примерно 9;

(ii) приведение обнаженных дентинных канальцев в контакт со смешанной композицией, с образованием, вследствие этого, геля в и/или на обнаженных дентинных канальцах,

осуществление, таким образом, лечения или предупреждения чувствительности дентина у субъекта, нуждающегося в этом.

36. Способ образования защитного слоя на зубной поверхности, включающий:

(i) смешивание (а) жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (АСР) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (АСФР), стабилизированного фосфопептидом (РР), при рН, ниже чем или равном рН 6, с (b) еще одной композицией с щелочным рН, с образованием, таким образом, смешанной композиции с рН, равным или более высоким чем примерно 9;

(ii) приведение зубной поверхности в контакт со смешанной композицией, образование, таким образом, защитного слоя на зубной поверхности.

37. Способ по п.п. 34-36, в котором щелочной рН дополнительной композиции представляет собой рН примерно 8.

38. Способ по п.п. 34-36, в котором щелочной рН дополнительной композиции представляет собой рН примерно 9.

39. Способ по п.п. 34-36, в котором щелочной рН дополнительной композиции представляет собой рН примерно 10.

40. Способ по п.п. 34-36, в котором щелочной рН дополнительной композиции представляет собой рН примерно 11.

41. Способ по п.п. 34-36, в котором щелочной pH дополнительной композиции представляет собой pH примерно 12.

42. Способ по п.п. 34-36, в котором щелочной pH дополнительной композиции представляет собой pH примерно 13.

43. Способ по п.п. 34-36, в котором щелочной pH дополнительной композиции представляет собой pH примерно 14.

44. Способ по любому из п.п. 24-43, в котором жидкая композиция дополнительно содержит свободные фторид-ионы.

45. Способ по п. 44, в котором свободные фторид-ионы находятся в жидкой композиции в концентрации в интервале от примерно  $200 \text{ млн}^{-1}$  до примерно  $10000 \text{ млн}^{-1}$ .

46. Способ по п. 44, в котором свободные фторид-ионы находятся в жидкой композиции в концентрации в интервале от примерно  $2600 \text{ млн}^{-1}$  до примерно  $8500 \text{ млн}^{-1}$ .

47. Способ по п. 44, в котором свободные фторид-ионы находятся в жидкой композиции в концентрации примерно  $8200 \text{ млн}^{-1}$ .

48. Способ по любому из п.п. 24-33, в котором стадия (i) дополнительно включает нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения.

49. Способ по любому из п.п. 24-33, в котором за стадией (i) следует нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения.

50. Способ по любому из п.п. 24-49, в котором стадия (ii) дополнительно включает нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения.

51. Способ по любому из п.п. 24-49, в котором за стадией (ii) следует нагревание зубной поверхности, или подповерхности, или повреждения.

52. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры выше чем 37°C.

53. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры выше чем или равной 40°C.

54. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры выше чем или равной 45°C.

55. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры выше чем или равной 50°C.

56. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры выше чем или равной 55°C.

57. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры выше чем или равной 60°C.

58. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры выше чем или равной 65°C.

59. Способ по любому из п.п. 48-51, в котором зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение нагревают до температуры меньше чем 65°C.

60. Способ по любому из п.п. 24-59, в котором жидкая композиция, содержащая больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСFP, стабилизированного фосфопептидом (PP), содержит больше чем 45% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСFP.

61. Способ по любому из п.п. 24-59, в котором жидкая композиция, содержащая больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит больше чем 50% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

62. Способ по любому из п.п. 24-59, в котором жидкая композиция, содержащая больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит больше чем 55% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

63. Способ по любому из п.п. 24-59, в котором жидкая композиция, содержащая больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит больше чем 60% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

64. Способ по любому из п.п. 24-59, в котором жидкая композиция, содержащая больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит примерно 65% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

65. Способ по любому из п.п. 24-59, в котором жидкая композиция, содержащая больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит примерно 70% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

66. Способ по любому из п.п. 24-59, в котором жидкая композиция, содержащая больше чем 40% (масс./об.) АСР и/или АСФР, стабилизированного фосфопептидом (РР), содержит примерно 75% (масс./об.) стабилизированного АСР и/или АСФР.

67. Способ по любому из п.п. 24-33, в котором гипоминерализованную зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение приводят в контакт с жидкой композицией на (i) на протяжении вплоть до 20 минут перед повышением pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9.

68. Способ по п. 67, в котором гипоминерализованную зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение приводят в контакт с жидкой композицией на (i) на протяжении по меньшей мере от примерно нескольких секунд до примерно 5 минут.

69. Способ по п. 68, в котором гипоминерализованную зубную поверхность, или подповерхность, или повреждение приводят в контакт с жидкой композицией на (i) на протяжении по меньшей мере от примерно 5 минут до примерно 20 минут.

70. Способ по любому из п.п. 24-69, где способ дополнительно включает кислотное травление гипоминерализованной поверхности, подповерхности или повреждения перед приведением в контакт с жидкой композицией на (i).

71. Способ по любому из п.п. 24-70, в котором фосфопептид представляет собой казеин фосфопептид.

72. Способ по любому из п.п. 1-71, в котором жидкая, дополнительная и/или смешанная композиции наносятся на зубную поверхность, подповерхность или повреждение специалистом по уходу за зубами.

73. Способ по п. 72, в котором жидкую, дополнительную и/или смешанную композиции наносят на зубную поверхность, подповерхность или повреждение с использованием микрощетki.

74. Способ по любому из п.п. 1-73, где способ дополнительно включает стадию идентификации субъекта, имеющего повреждение в виде белого пятна, флюоротическое повреждение; кариозное повреждение или повреждение, обусловленное эрозией зуба.

75. Косметический способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

(i) приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH ниже чем или равном pH 6; и

(ii) вслед за (i), повышение pH жидкой композиции, наносимой на гипоминерализованную зубную поверхность или подповерхность, до pH, равного или более высокого чем примерно 9, с образованием, таким образом, геля в и/или на гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности,

уменьшение, таким образом, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

76. Косметический способ уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, включающий:

приведение гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности в контакт с жидкой композицией, содержащей по меньшей мере 40% (масс./масс.) аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH выше чем или равном pH 6, но ниже чем или равном pH 8,

уменьшение, таким образом, заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности.

77. Набор для уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, содержащий или состоящий из: (a) жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40 масс.% аморфного фосфата кальция (ACP) и/или аморфного фторид-фосфата кальция (ACFP), стабилизированного фосфопептидом (PP), при pH, ниже чем или равном pH 6, и (b) дополнительной композиции с щелочным pH.

78. Набор по п. 77, где набор дополнительно содержит письменные инструкции для применения в любом способе по п.п. 1-76.

79. Набор для уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, содержащий или состоящий из:

(a) первой композиции, содержащей порошок ACP и/или ACFP, стабилизированного фосфопептидом;

(b) второй композиции, содержащей раствор фторида при pH, ниже чем или равном pH 6; и

(c) третьей композиции с щелочным pH.



80. Набор по любому из п.п. 77-79, в котором щелочной pH третьей композиции представляет собой pH примерно 9, 10, 11, 12, 13 или 14.

81. Набор по п. 77 или п. 78, в котором первая композиция содержит такое количество ACP и/или ACFP, стабилизированного фосфопептидом, что при смешивании со второй композицией, образуется жидкая композиция, содержащая по меньшей мере 40% (масс./об.) ACP и/или ACFP, стабилизированного фосфопептидом.

82. Набор для уменьшения заметности гипоминерализованной зубной поверхности или подповерхности, содержащий или состоящий из:

- (a) 5 г CPP-ACP и/или CPP-ACFP,
- (b) 5 мл 0,73 M NaF в 1,146 M HCl и
- (c) 1,5 M NaOH.

83. Набор по п. 82, где набор дополнительно включает две микрощеточки.

84. Способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) ACP или ACFP, стабилизированного PP, причем данный способ или процесс включает или состоит из нижеследующего:

смешивание растворителя и порошка, содержащего или состоящего из ACP и/или ACFP, стабилизированного PP, и  
поддержание pH ниже 7.

85. Способ или процесс получения жидкой композиции, содержащей по меньшей мере 40% (масс./об.) ACP и/или ACFP, стабилизированного PP, причем данный способ или процесс включает или состоит из нижеследующего:

смешивание растворителя с порошком, содержащим или состоящим из ACP и/или ACFP, стабилизированного PP, и  
снижение pH ниже 7, предпочтительно pH понижен до или ниже 6, предпочтительно 5,5.

86. Способ или процесс по п. 84 или п. 85, в котором pH поддерживается на уровне или ниже 6, предпочтительно pH поддерживается на уровне или ниже 5,5.

87. Способ или процесс по любому из п.п. 84 - 86, дополнительно включающий следующие стадии для получения порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР:

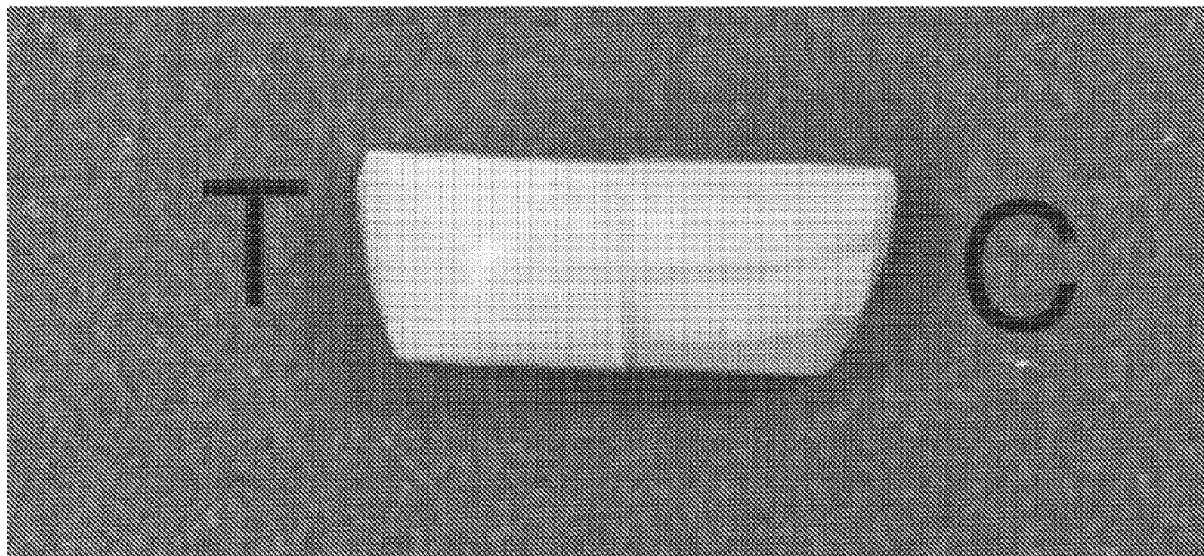
примешивание одного или более растворов, содержащих фосфопептиды, ионы кальция, фосфат-ионы, гидроксид-ионы и возможно фторид-ионы, одновременно с поддержанием рН на уровне примерно 7,0 или выше, предпочтительно примерно 9, с образованием раствора, содержащего стабилизированный АСР и/или АСФР, и

сушка раствора, содержащего АСР и/или АСФР, стабилизированный РР,

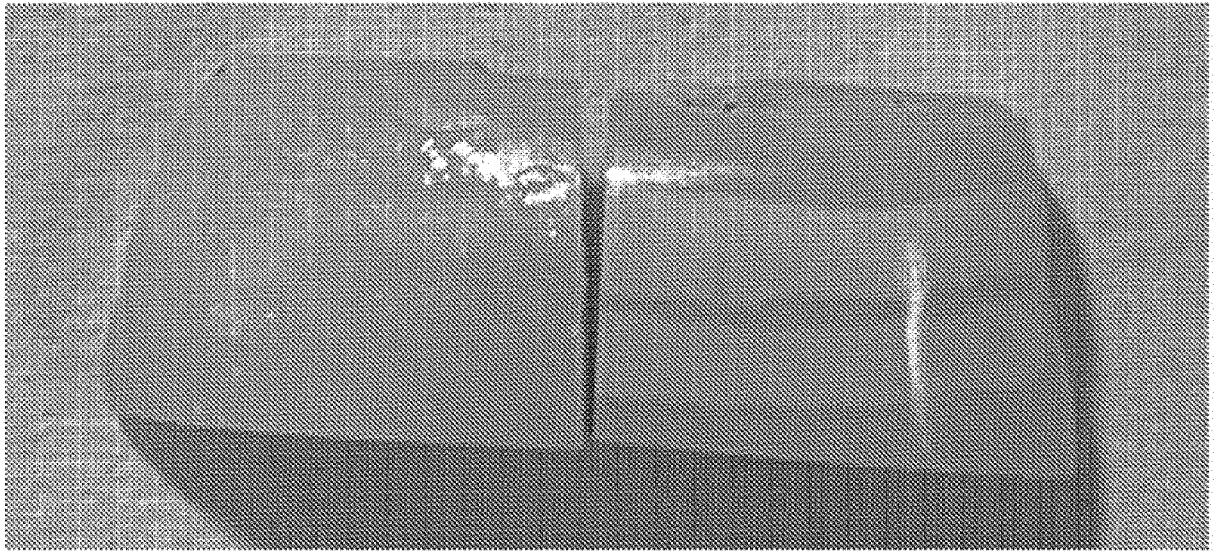
образование, вследствие этого, порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР.

88. Способ или процесс по п. 87, в котором сушка представляет собой сушку распылением или лиофильную сушку.

89. Способ или процесс по п. 87 или п. 88, дополнительно включающий стадию фильтрации раствора, содержащего АСР и/или АСФР, стабилизированного РР, перед сушкой с образованием ретентата, где ретентат по существу сушат с образованием порошка, содержащего или состоящего из АСР и/или АСФР, стабилизированного РР.

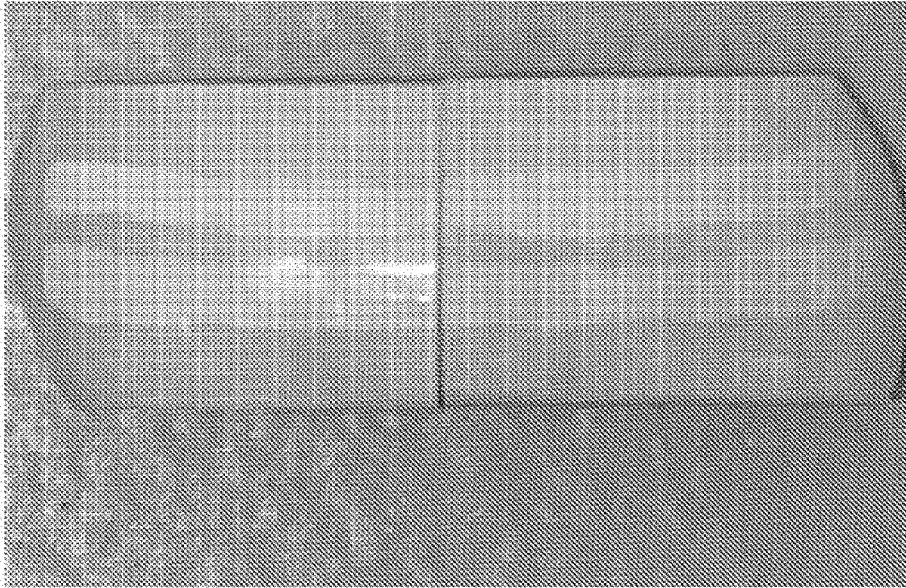


*ФИГ. 1*

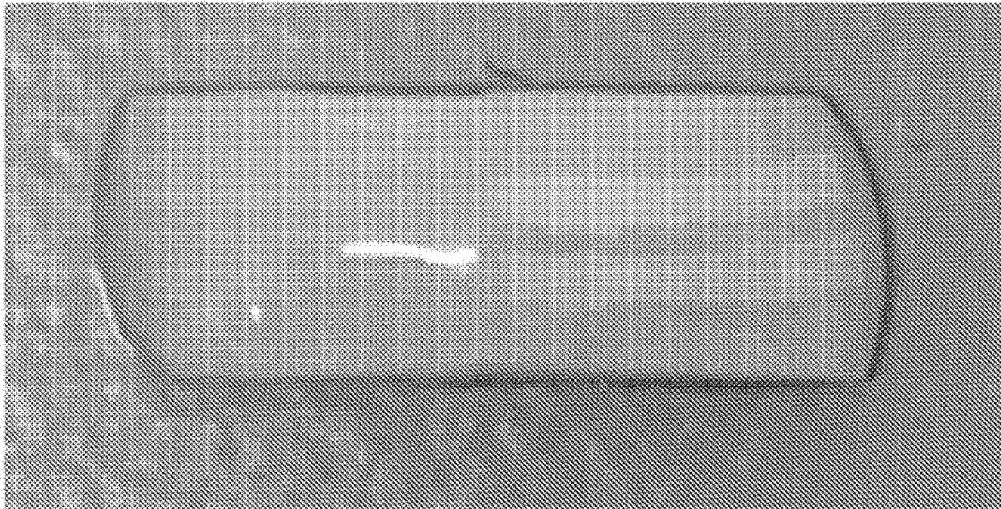


**ФИГ. 2**

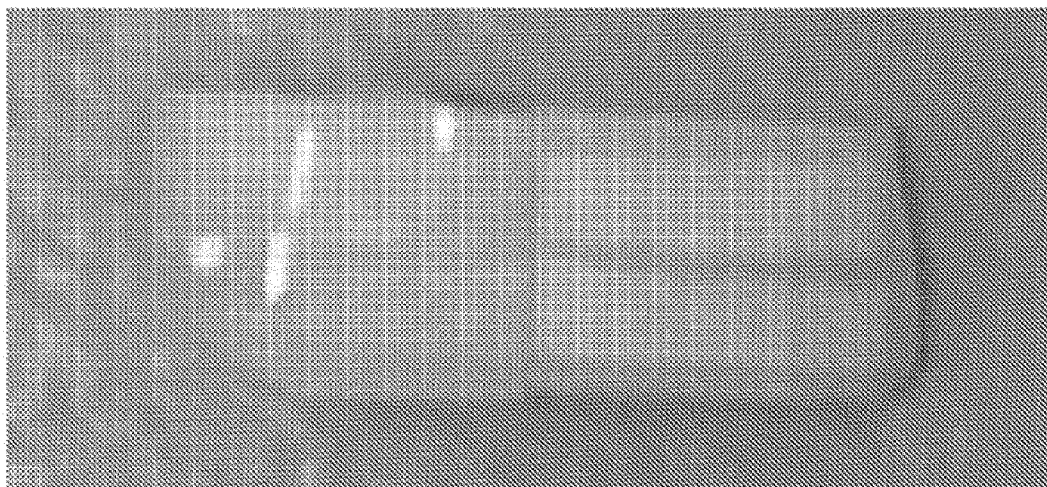
(A)



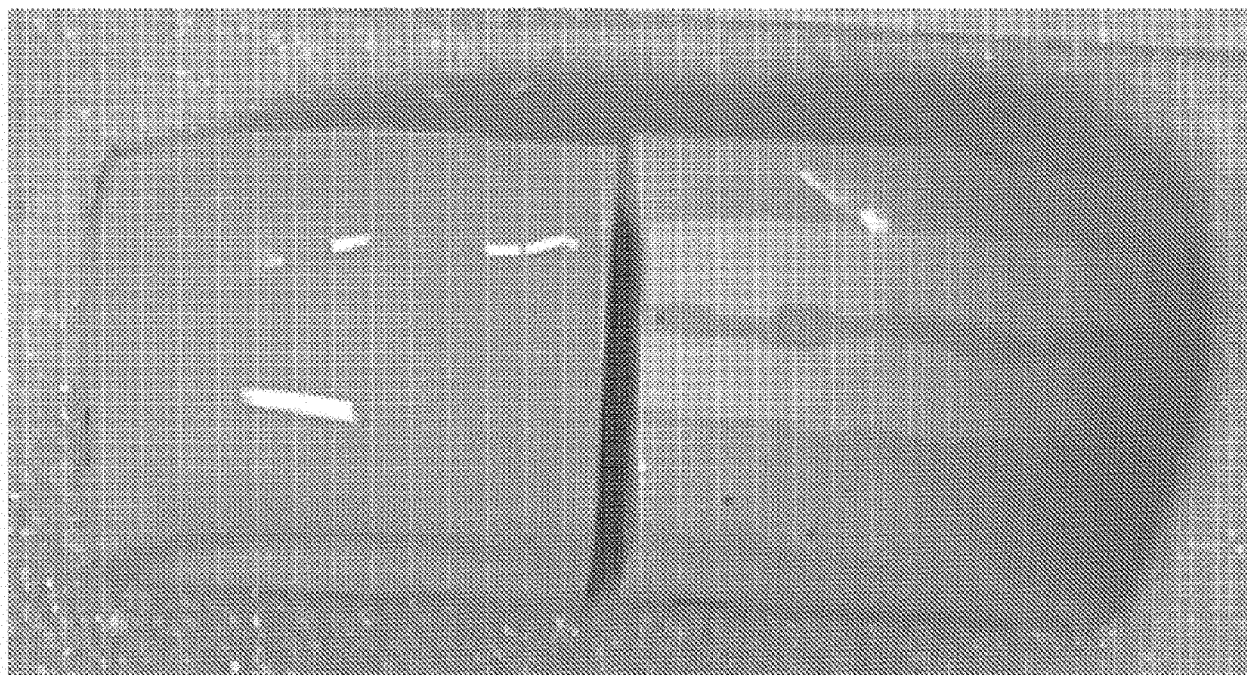
(B)



ФИГ. 3

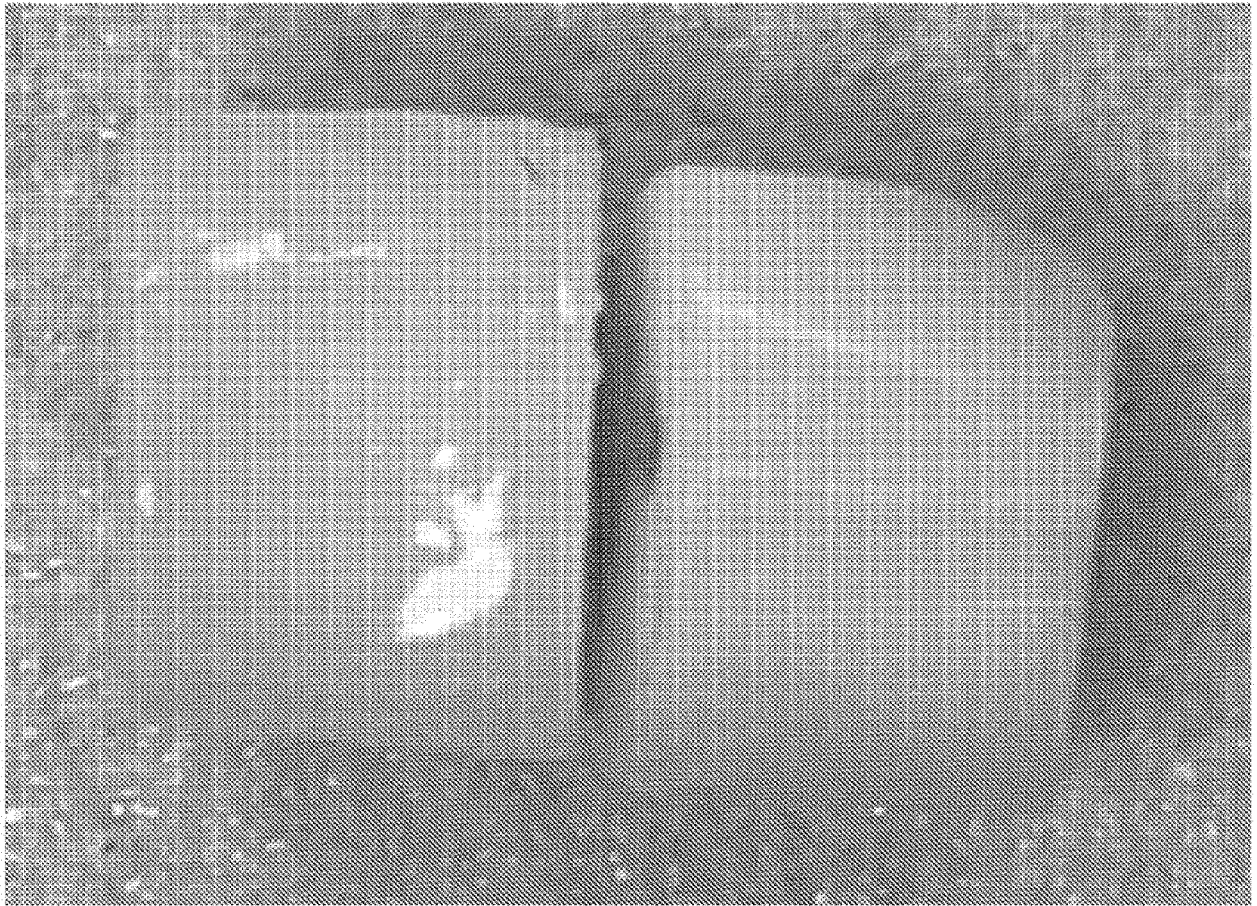


**ФИГ. 4**



**ФИГ. 5**

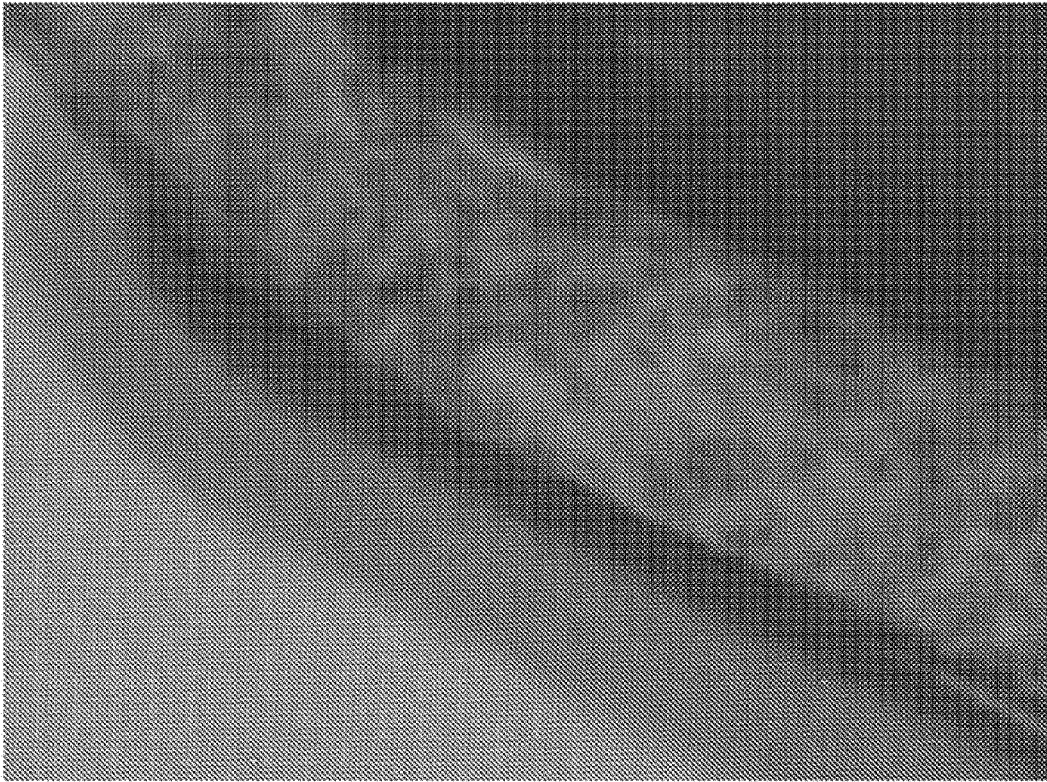




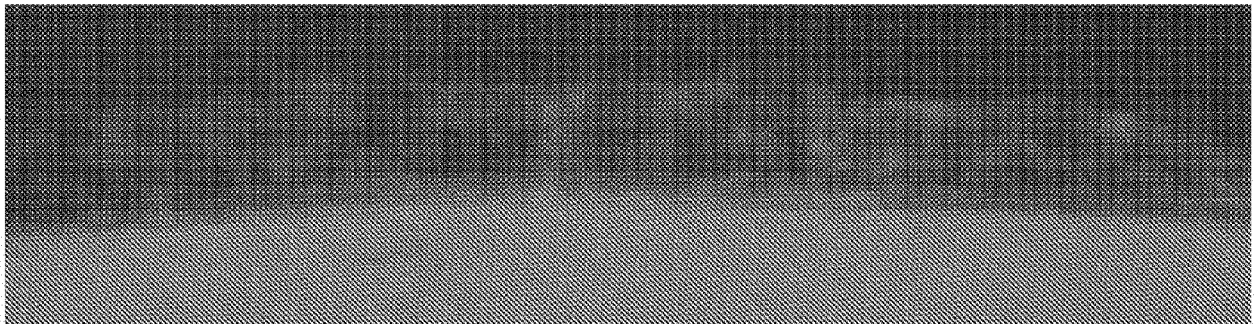
**ФИГ. 6**



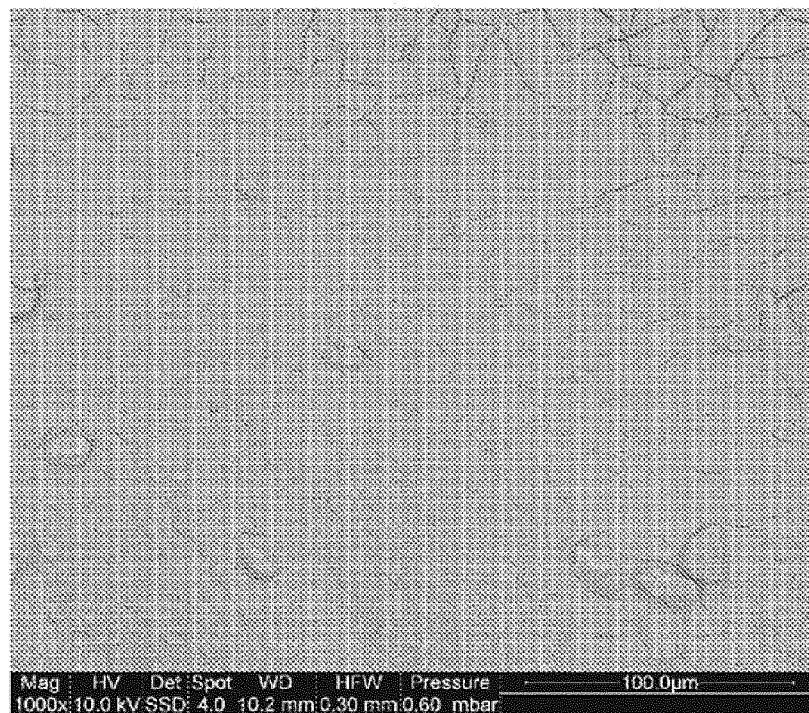
(A)



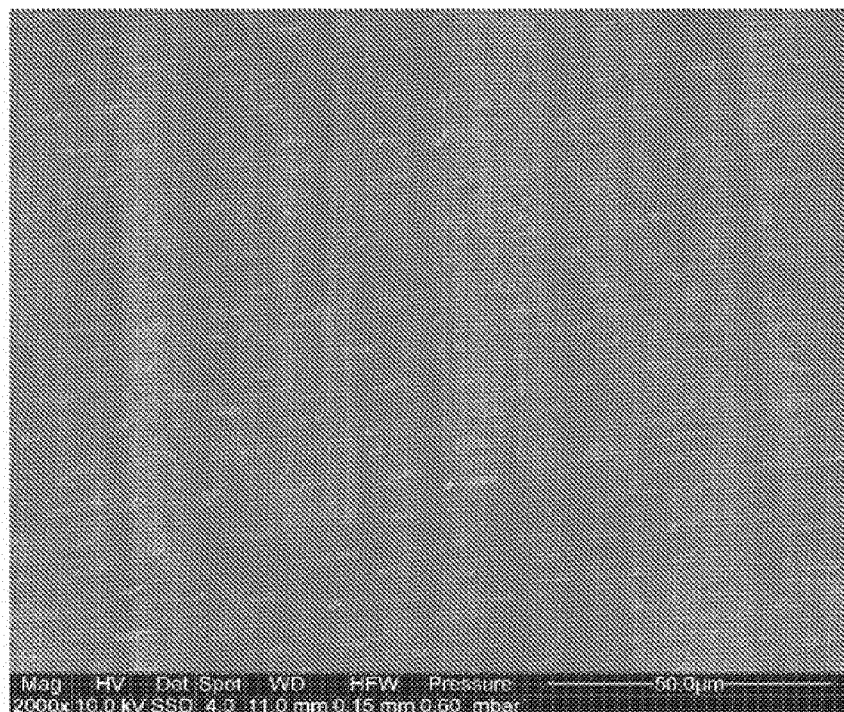
(B)

**ФИГ. 7**

(A)

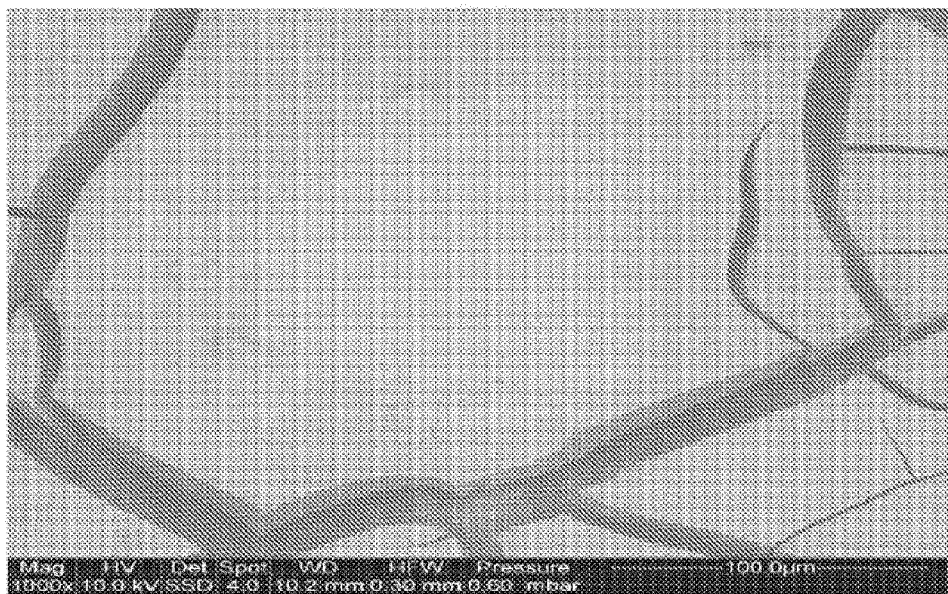


(B)

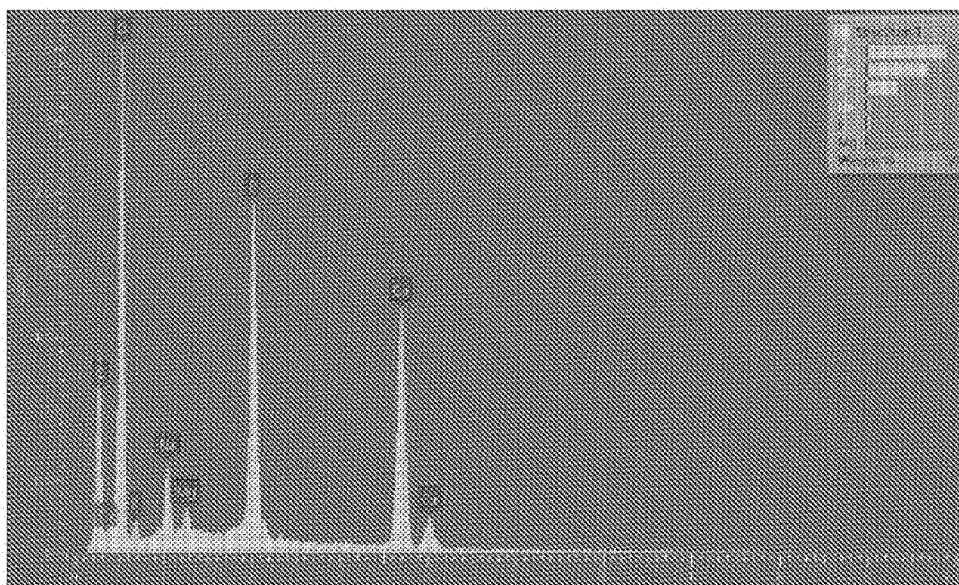


ФИГ. 8

(A)

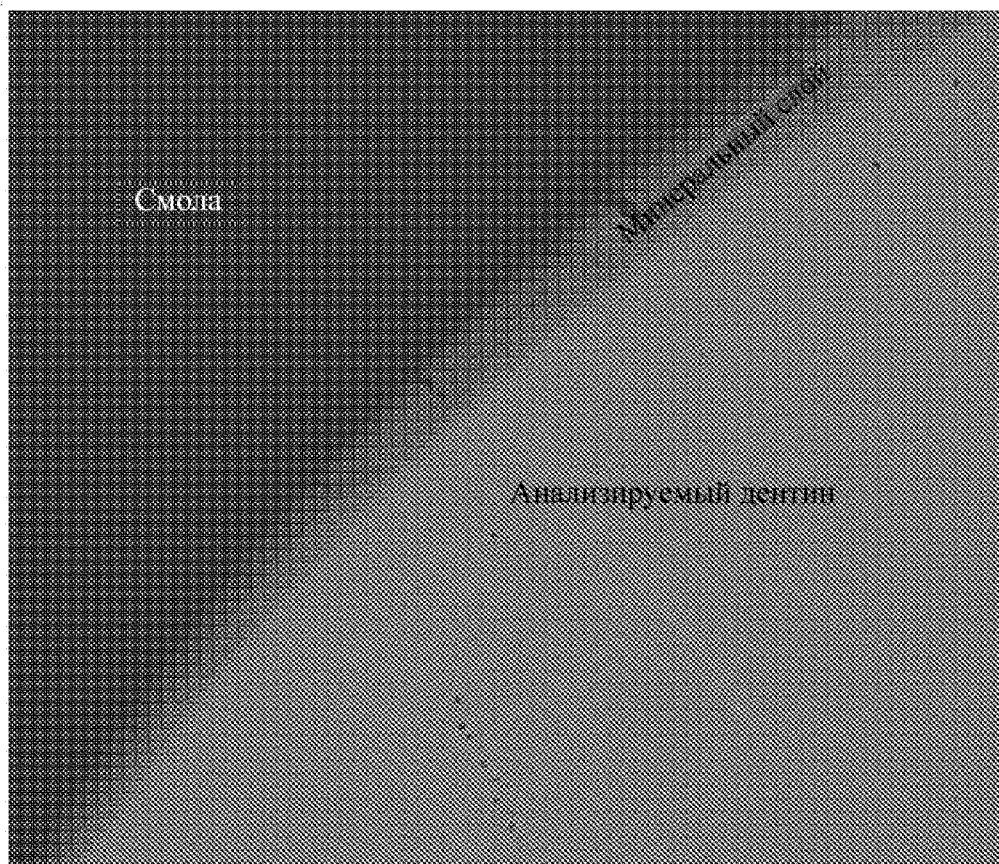


(B)

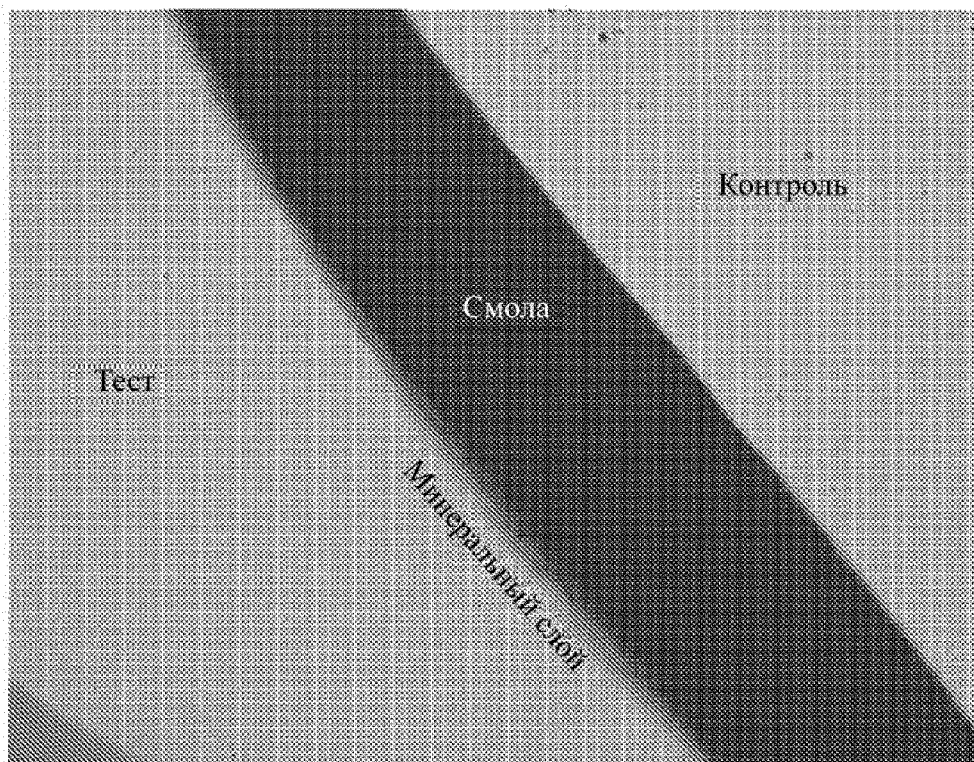


ФИГ. 9



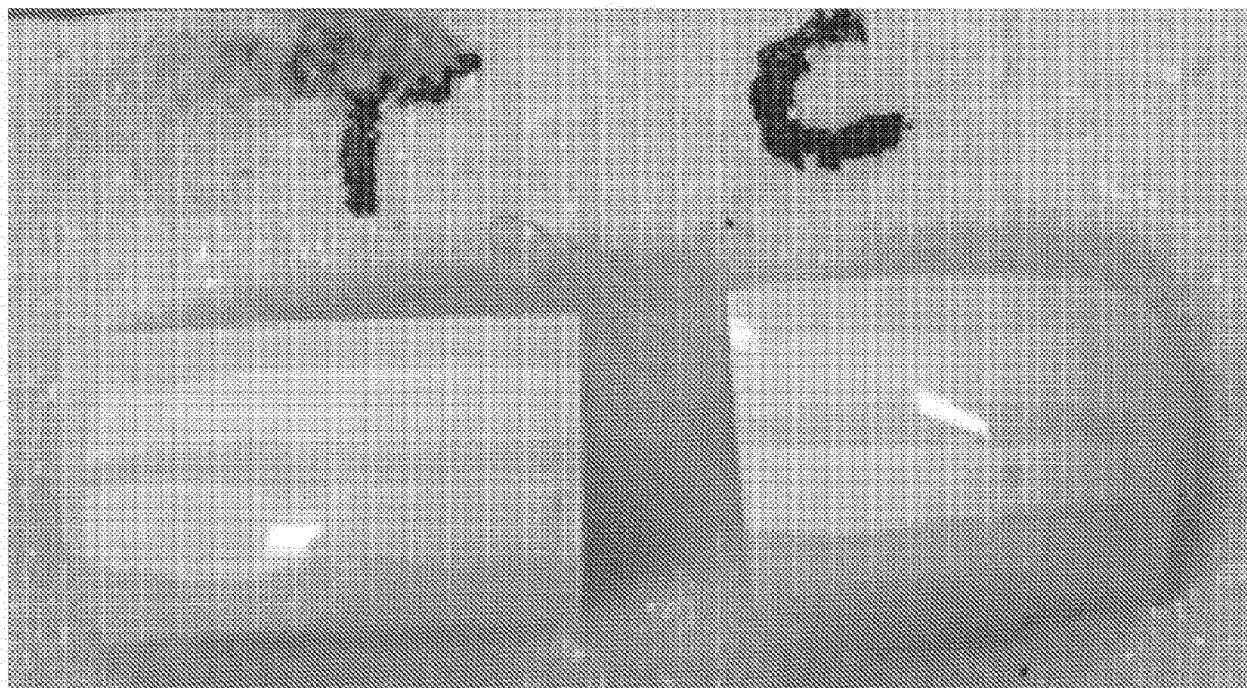


ФИГ. 10

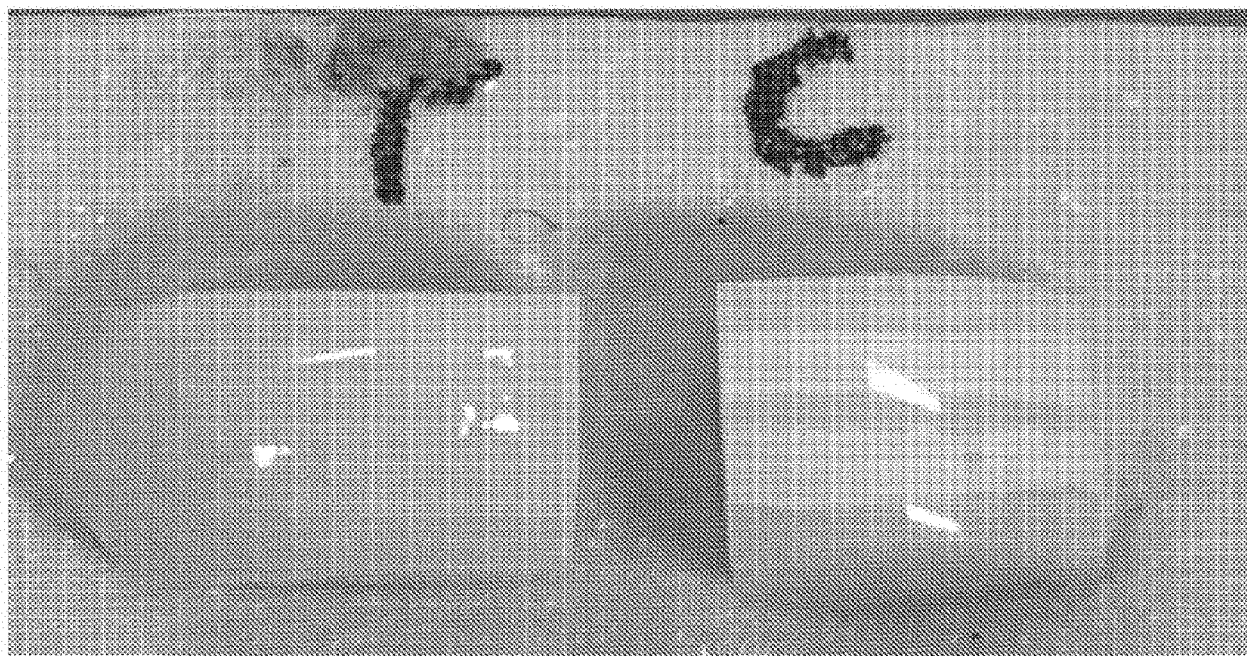


ФИГ. 11

(A)



(B)

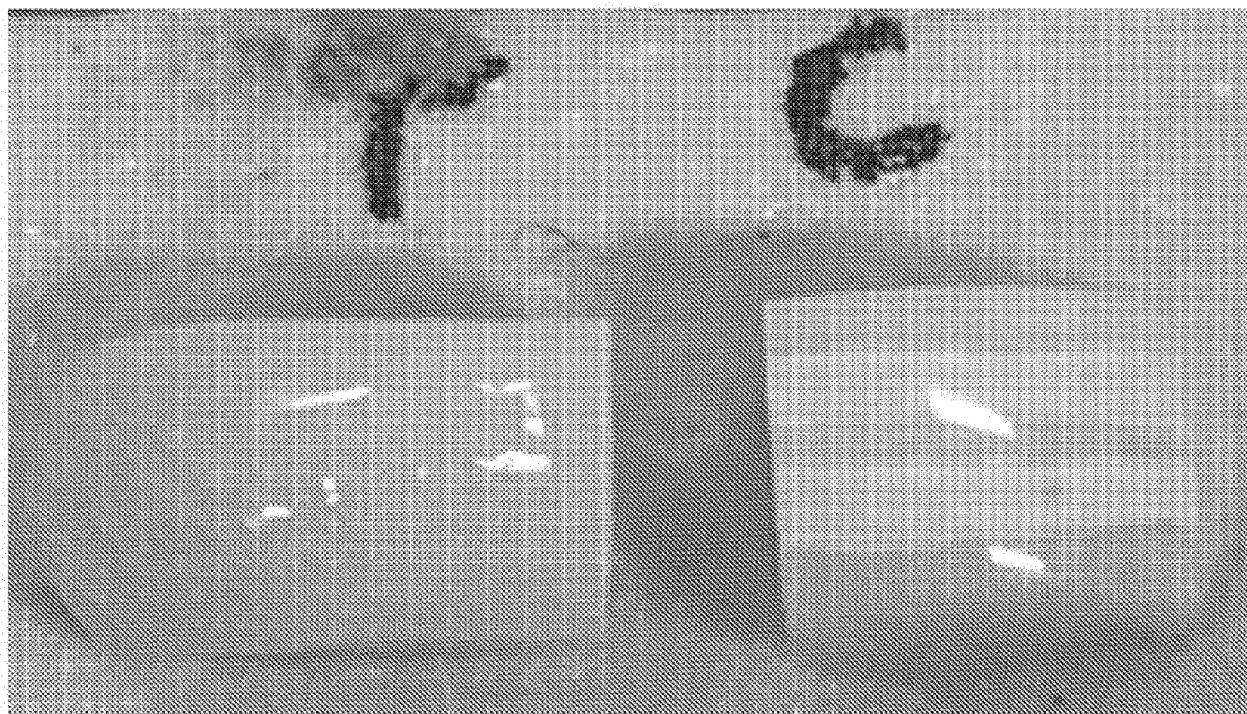


ФИГ. 12

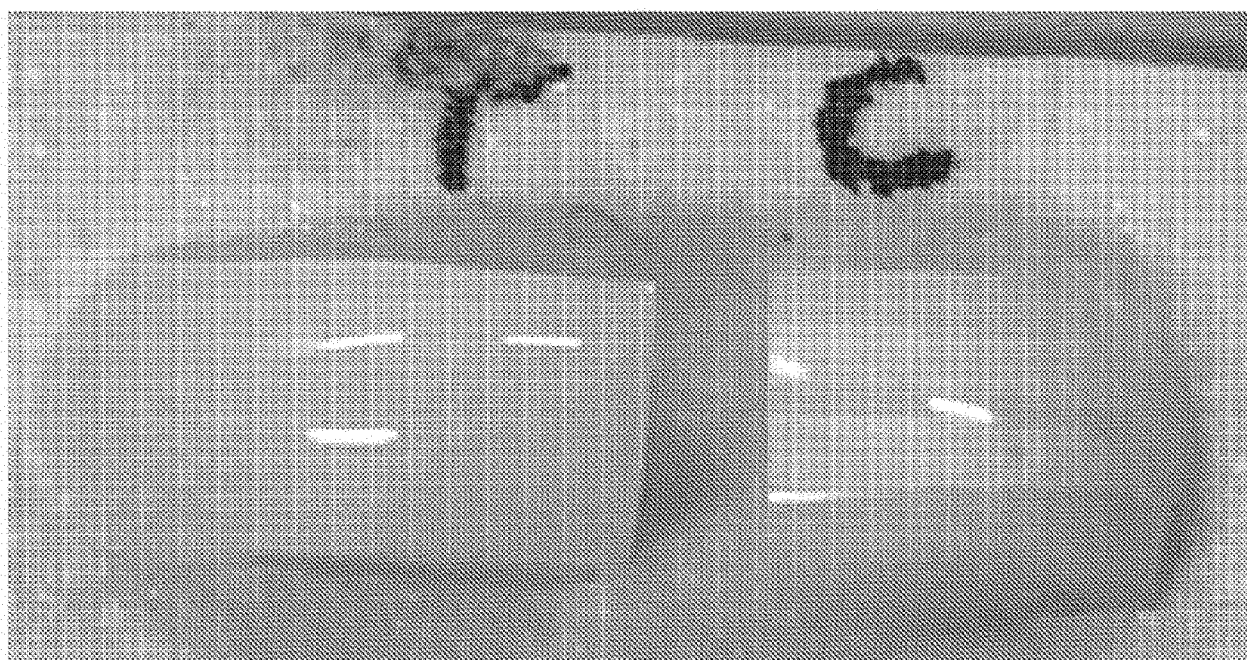


13

(C)



(D)



ФИГ. 12