

Цей винахід стосується нових засобів догляду за зубами, що містять самозбирні пептиди, здатні до самозбирання при певному значенні рН, які придатні при догляді за зубами, зокрема, придатні для зменшення або запобігання демінералізації зубів суб'єкта, зокрема, для зменшення або запобігання подальшої демінералізації зубів суб'єкта. Засіб догляду за зубами містить самозбирні пептиди, зокрема, включає самозбирні пептиди, які містять послідовність SEQ ID NO: 21, які здатні до самозбирання при значенні рН нижче ніж 7,5, при цьому самозбирні пептиди практично присутні у вказаному засобі догляду за зубами в зібраному вигляді, і фармацевтично прийнятну основу. Засіб догляду за зубами являє собою практично твердий препарат, вибраний з групи, яка складається з жувальної гумки, м'якого льодяника, іриски, желатинової жувальної гумки, жувальної цукерки, жувальної іграшки, зефіру, пастилки або таблеток. Переважно він являє собою препарат для жування. Засіб догляду за зубами не є абразивним. Засіб догляду за зубами придатний для зменшення або запобігання (подальшої) демінералізації поверхні зубів суб'єкта, який страждає, зокрема, на демінералізацію зубів, або суб'єкта, який страждає на ксеростомію, гіпосалівацію, бруксизм, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, гіперчутливість дентину і/або ерозію зубів. Переважно при цих захворюваннях на поверхні зуба, який може бути зруйнований або схильний внаслідок демінералізації, утворюється шар самозбирних пептидів, який зіграє роль жертвового шару, перш ніж сам зуб може бути пошкоджений. Засіб догляду за зубами за цим винаходом, переважно, можна також використовувати для очищення поверхні зубів. Препарати за цим винаходом придатні для тварин і людини. У цьому винаході також пропонується спосіб приготування засобів догляду за зубами за цим винаходом. Цей винахід дозволяє провести неадресне лікування множини зубів, і воно не залежить від діагнозу карієсу.

Демінералізація зубів – це видалення неорганічних сполук (головним чином кальцію і фосфатів) з будь-яких твердих тканин: емалі, дентину і зубного цементу. Вони виникають на поверхні і можуть приводити до розвитку порожнин, якщо тільки їх утворення не зупинити або не повернути назад шляхом ремінералізації.

Демінералізація викликається бактеріями, які виділяють кислоти як продукт їхнього метаболізму вуглеводів. Знижуючи частоту споживання вуглеводів у раціоні людини, можна посилити ремінералізацію і зменшити демінералізацію. Втрата структури зубної емалі і утворення каріозних порожнин може виникнути, якщо фаза демінералізації продовжує переважувати фазу ремінералізації протягом тривалого періоду часу. Подібне порушення рівноваги ремінералізації/демінералізації, викликане присутністю ферментувати вуглеводів, продовжується доти, поки значення рН слини не повернеться до нормального значення, і у слини не буде достатньо часу для проникнення і нейтралізації кислот всередині будь-якого присутнього карієсогенного зубного нальоту (Arathi Rao, et al. 2011. The Role of Remineralizing Agents in dentistry: A Review. Volume 32, Number 6; Wikipedia on Remineralisation_of_teeth#Treatment_and_prevention).

На доповнення до бактеріальної інвазії емаль також схильна до інших руйнівних впливів. Бруксизм, також відомий як стиснення зубів або скрегіт зубами, дуже швидко руйнує емаль. Швидкість зношування емалі, яка називається стиранням, внаслідок нормальних факторів дорівнює 8 мкм на рік. Поширеною помилкою є те, що емаль стирається в основному під час жування, але насправді зуби рідко стикаються під час звичайного жування. Крім того, нормальний контакт зубів фізіологічно компенсується періодонтальними зв'язками і прикусом. По-справжньому руйнівними силами є парафункціональні рухи, як при бруксизмі, які можуть викликати незворотне пошкодження емалі.

Інші небактеріальні процеси руйнування емалі включають стирання (з участю чужорідних тіл, таких як зубні щітки), ерозію (з участю хімічних процесів, таких як розчинення під дією безалкогольних напоїв або лимонного й інших соків (Larsen MJ et al. 1999. Enamel erosion by some soft drinks and orange juices relative to their pH, buffering effect and contents of calcium phosphate. Caries Res. 33 (1): 81-87) і, можливо, абфракційне пошкодження (з участю сил стиснення і розтягнення). Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба також може привести до ерозійної втрати емалі, оскільки кислота рефлюксує вгору по стравоходу в рот, що найчастіше відбувається під час нічного сну (Wikipedia on Tooth_enamel#Enamel_loss).

Кислотна ерозія являє собою один із видів зношування зубів. Вона визначається як незворотна втрата структури зуба внаслідок хімічного розчинення кислотами небактеріального походження. Ерозія зубів є найбільш поширеним хронічним захворюванням у дітей у віці 5-17 років, хоча лише відносно нещодавно вона була визнана стоматологічною проблемою. Звичайно широко поширено ігнорування руйнівних наслідків кислотної ерозії; це в основному стосується ерозії під дією фруктових соків, оскільки їх, як правило, вважають здоровими. Кислотна ерозія починається в емалі, спричиняючи її стоншення, і може прогресувати в дентин, надаючи зубу тьмяно-жовтий вигляд і призводячи до гіперчутливості дентину.

Найбільш поширеною причиною ерозії є кислі продукти і напої. У загальному випадку відомо, що продукти і напої з величиною рН нижче ніж 5,0-5,7 викликають ерозію зубів. Численні клінічні і лабораторні звіти пов'язують ерозію з надмірним вживанням напоїв. Вважається, що ризик становлять безалкогольні напої, деякі види алкоголю і фруктові напої, фруктові соки, такі як апельсиновий сік (що

містять лимонну кислоту), і газовані напої, такі як кола (в яких причиною ерозії є не вугільна кислота, а лимонна і фосфорна кислота). Крім того, було показано, що зуби руйнує вино, при цьому величина pH вина дорівнює лише 3,0-3,8. Іншими можливими джерелами ерозивних кислот є вплив хлорованої води в плавальних басейнах і регургітація кислот шлункового соку. У дітей з хронічними захворюваннями прийом препаратів із кислотними компонентами також є фактором ризику. Ерозія зубів також була зареєстрована у викопних знахідках і, ймовірно, була викликана вживанням в їжу кислих фруктів або рослин. (Вікіпедія про кислотну ерозію).

Щоб запобігти демінералізації у роті, людині важливо забезпечити збалансовану дієту, включаючи продукти, які містять кальцій, і продукти з низьким вмістом кислот і цукрів. Вважається також, що фтор запобігає демінералізації, оскільки включення фтору в емаль приводить до утворення фторованого гідроксіапатиту, який має підвищену стійкість до кислот. Фторид можна вводити в засоби догляду за зубами, такі як зубна паста, або в їжу або напої, наприклад, в деяких регіонах його додають у питну воду.

У здорового суб'єкта існує баланс демінералізації і ремінералізації, який підтримує здоров'я зубів. Тому існує багато стратегій протидії демінералізації, які базуються на посиленні ремінералізації зубів.

На сьогодні ремінералізація зубів досягається в основному за рахунок доставки або іонів фтору, або іонів кальцію і фосфату до уражених зубів або порожнин (Arifa et al., *Int. J. Clin. Pediatr. Dent.* 12(2): 139-144). Іони кальцію і фосфату звичайно входять до складу зубних паст, які також містять, наприклад, абразиви, фториди, поверхнево-активні речовини й інших ремінералізуючі агенти. Іони кальцію і фосфату можуть бути використані в різних кристалічних формах, наприклад, у вигляді матеріалів на основі гідроксіапатиту або у вигляді аморфного фосфату кальцію, зокрема, у вигляді деяких речовин на основі фосфопептидів казеїну. Наприклад, в WO 2013/050432 описані подібні ремінералізуючі агенти і варіанти контактування слизової оболонки зі вказаними агентами. WO 2009/100276 описує зубну нитку-флос, зв'язану з основною амінокислотою у вільній формі або у формі солі, зокрема, для стимулювання ремінералізації.

Зовсім нещодавно був описаний альтернативний підхід до ремінералізації зубів, який базується на коротких раціонально сконструйованих самозбирних пептидах. У WO 2004/007532 розкриті пептиди, які здатні утворювати тривимірні каркаси, тим самим знову сприяючи зародкоутворенню фосфату кальцію. Вказані штучні пептиди збираються у вигляді бета-складчастої структури, утворюють стрічкоподібні зборки. Пептидні зборки можуть перейти з рідкого стану в нематичний, більш жорсткий гелеподібний стан, у відповідь на хімічні або фізичні тригери. Пептиди були розроблені таким чином, щоб вони утворювали зборки у відповідь на певне значення pH і/або іонну силу розчину в наступному ієрархічному порядку: стрічки, смужки, фібрили і волокна. Ангелі і інш. (2003, *J. Am. Chem. Soc.* 125, 9619-9628) аналізують величину pH як тригер самозбирання пептидних бета-складок.

Декілька інших самозбирних пептидів були описані в попередньому рівні техніки. Наприклад, в WO 2010/041636 A1 описаний біoadсорбований закупорювальний агент на основі пептидної тканини, який містить штучний пептид, що має 8-200 амінокислотних залишків із навперемінно зв'язаними гідрофільними амінокислотами і гідрофобними амінокислотами, який самозбирається в бета-складчасту структуру при фізіологічному значенні pH. Самозбирні пептиди з гідрофобними і гідрофільними залишками, що чергуються, або ділянками, які взаємодіють з позаклітинним матриксом, також розкриті в WO 2008/113030 A2. WO 2010/103887 A1 описує самозбирні пептиди, які містять основні, гідрофобні і кислі амінокислоти конкретної первинної послідовності і пептидні гелі на їхній основі, що мають високу міцність.

У іншій заявці, WO 2007/000979 A1, описані самозбирні пептиди з полярними і неполярними амінокислотами. Пептиди здатні утворювати бета-складчасту структуру, в якій неполярні амінокислотні залишки розташовані на одній стороні структури в зібраному вигляді. Амфіфільні самозбирні пептиди для використання як стабільних макроскопічних мембран, які використовуються при застосуванні біоматеріалів, таких як повільна дифузійна доставка ліків, описані в US 6548630.

EP 2327428 A2 торкається фармацевтичної композиції, яка включає самозбирні пептидні нановолокна, комплементарні один одному, і щонайменше одну клітину, для відновлення пошкодженої тканини, такої як тканина після інфаркту міокарда.

Застосування самозбирних пептидів для доставки біологічно активних агентів описане, наприклад, в US 2008/199431 A1 і в WO 2009/026729 A1. WO 2006/073889 A2 торкається композиції, в якій PDGF людини прямо зв'язаний з пептидами, які збираються у гель, який повільно вивільняє PDGF в умовах *in vivo*. У WO 2006/047315 A2 пропонується приєднання терапевтичних агентів до самозбирних пептидів із використанням зв'язків біотин/стрептавідин.

Кіркхем і інш. і Кінд і інш. торкаються самозбирних пептидних каркасів, які сприяють ремінералізації емалі (Kirkham et al. 2007, *Dent. Res.* 86(5), 426-430; Kind et al. 2017, *Journal of Dental Research* 1-8, doi10.1177/0022034517698419).

Щоб ефективно приводити до ремінералізації, наприклад, з метою лікування уражень зубів, зокрема, підповерхневих уражень (тобто раннього карієсу або плям на емалі), самозбирний пептид повинен бути у мономерній формі поза порожниною зуба, щоб сприяти дифузії в осередок ураження, і

він повинен перейти в зібрану форму всередині порожнини зуба, як тільки виявиться в контакті з ураженням зуба. Якщо пептид збирається поза осередком ураження, він не може сприяти ремінералізації всередині ураження, оскільки має низький pH і високу іонну силу, так як тривимірні структури, що утворюються, дуже великі для дифузії через пори. Отже, з цією метою потрібно запобігти збиранню пептиду доти, поки він не досягне місця своєї дії.

Наприклад, WO 2014/027012 A1 і EP 2 698 162 A1 пропонують ліофілізовані розчини, які містять мономерні самозбирні пептиди, для цілеспрямованого лікування уражень зубів. Оскільки вказаний розчин, який містить мономерні пептиди, необхідно наносити безпосередньо на поверхню раннього каріозного ураження, застосування обмежене професійними користувачами, тобто дантистами. Крім того, попередня обробка зуба, який підлягає лікуванню, дуже складна, включаючи професійне чищення зуба, з метою видалення зубного нальоту, залишків їжі і плям, а також обробку гіпохлоритом натрію і фосфорною кислотою з подальшим полосканням водою і сушінням поверхні зубів. Brunton et al., 2013, Br. Dent. J. 215(4): E6, doi:10.1038/sj.bdj.2013.741) підтверджують, що перед лікуванням уражене місце очищували за допомогою профілактичної пасти, обробляли травильним розчином протягом 20 сек., щоб відкрити пори підповерхневого ураження, а потім промивали і сушили. Ліофілізований самозбирний пептид у мономерній формі повторно гідратували стерильною водою і одну краплю отриманого розчину відразу ж наносили безпосередньо на поверхню ураження. Контролювали вологість доти, поки розчин P11-4 не переставав бути видимим (приблизно дві хвилини). Суб'єктів просили не чистити зуби в обробленому секторі до 4 днів після лікування. Schlee et al., 2014, Stomatologie 111:175-181 підтверджують необхідність попередньої обробки і контролю вологості.

Внаслідок складності лікування, пацієнт і/або застосована система охорони здоров'я несуть значні витрати. Крім того, є суб'єкти, які з психологічних причин уникають або відкладають відвідування практикуючого стоматолога доти, поки каріозне ураження не прогресує настільки, що стоматолог може віддати перевагу свердлуванню і пломбуванню підходу до лікування з використанням самозбирних пептидів.

У WO 2017/202940 A1 або WO 2017/202943 A1 пропонуються препарати для персонального догляду за зубами, які можуть використовуватися суб'єктом без необхідності діагностики карієсу або втручання або звернення до стоматолога, з метою використання при лікуванні або запобіганні ураженню зубів і/або при ремінералізації поверхні зубів, що містять самозбирні пептиди в мономерній формі, при цьому підкреслюється важливість того, щоб мономерна форма зберігалася після нанесення в ротову порожнину суб'єкта якомога довше.

Самозбирні пептиди в зібраній формі (які також називаються полімерними самозбирними пептидами) також можна наносити на поверхні зубів. На моделях циклічної зміни pH було показано, що самозбирний пептид P11-4 (Curodont Protect, Credentis, Швейцарія) приводить до підвищеної мінералізації (Soares et al., 2017. Journal of Clinical and Diagnostic Research 11(4): ZC136-ZC141). Крім того, було виявлено, що самозбирна пептидна матриця запобігає штучним каріозним ураженням і приводить до ремінералізації емалі навколо ортодонтичних брекетів (Jablonsky-Momeni et al., 2019. Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix P11-4 in the prevention of artificial caries lesions. Scientific Reports 9:269). Гель, який містить зібраний самозбирний пептид (Curodont D'Senz, Credentis AG, Windisch, CH), також ефективно блокує дентинні каналці і, таким чином, може використовуватися для лікування гіперчутливості дентину (Schlee et al., Journal of Periodontology 89(6):653-660).

У EP 2 853 256 A1 і WO 2015/044268 A1 повідомляється, що самозбирні пептидні гідрогелі, тобто засоби догляду за зубами, які містять зібрані (полімерні) самозбирні пептиди і додатково містять мінеральні частинки певного розміру, а також флуорофори, які можуть бути амінокислотами самозбирного пептиду, придатні для відбілювання зубів, при цьому самозбирні пептиди і мінеральні частинки мають синергічний ефект.

З урахуванням існуючого рівня техніки, автори цього винаходу вирішили проблему розробки засобу догляду за зубами для використання при лікуванні демінералізації зубів або для застосування з метою зменшення або запобігання подальшій демінералізації зубів у суб'єкта, який схильний демінералізації зубів. Перевага полягає в тому, що засіб догляду за зубами за цим винаходом, простий в застосуванні, зручний для продажу без рецепта або в роздріб, і може застосовуватися пацієнтом або споживачем для запобігання демінералізації зубів.

Ця проблема вирішується цим винаходом, зокрема, заявленим об'єктом.

Відповідно до першого аспекту, цей винахід торкається засобу догляду за зубами, придатного для запобігання подальшій демінералізації зубів суб'єкта, який страждає на демінералізацію зубів, який містить:

(i) самозбирні пептиди, переважно, які містять послідовність SEQ ID NO: 3, які здатні до самозбирання при значенні pH нижче ніж 7,5, при цьому самозбирні пептиди практично присутні в засобі догляду за зубами в зібраній формі (тобто щонайменше 80 %, переважно щонайменше 90 %, більш переважно щонайменше 95 % або, найбільш переважно, щонайменше 99 %), і

(ii) фармацевтично прийнятну основу,

при цьому засіб догляду за зубами являє собою практично твердий продукт, вибраний з групи, яка складається з жувальної гумки, м'якого льодяника, іриски, желатинової жувальної гумки, жувальної цукерки, жувальної іграшки, зефіру, пастилки або таблетки,

і де засіб догляду за зубами не є абразивним.

Автори цього винаходу виявили, що призначення засобу догляду за зубами за цим винаходом, переважно, шляхом розжовування, приводить до утворення захисного шару або плівки на зубах суб'єкта, якому його призначають. Вказаний захисний шар може потім запобігти подальшій демінералізації і захистити зуби від впливу кислоти. Це має особливе значення в умовах, коли ремінералізація зубів знижена, і, таким чином, стратегії ремінералізації, такі як введення мономерних самозбирних пептидів, менш ефективні, ніж у нормальних умовах (наприклад, у здорової людини), або взагалі нездійсненні.

Засіб догляду за зубами, переважно, являє собою жувальний препарат, тобто препарат, який підходить для жування або розжовування. Зокрема, переважно, якщо засіб догляду за зубами являє собою пастилку або таблетку, то це жувальна пастилка (наприклад, згідно з Umashankar et al., 2016. International Research Journal of Pharmacy 7. 9-16.) або жувальна таблетка (наприклад, на основі композицій, розкритих в Dewsbury et al. BMC Vet Res. 2019;15(1):394; Fasoulas et al., 2019. Heliyon 5(7):e02064.; Jagdale et al., 2010. Int. J. Res.Pharm.Sci.1(3), 282-289, 2010). Вказаний засіб може являти собою, наприклад, м'який препарат. Засіб догляду за зубами звичайно містить один або більше типових інгредієнтів для відповідного засобу догляду за зубами, наприклад, типові фармацевтично прийнятні основи, що мають величину pH менше 7,5, в які можуть бути включені самозбирні пептиди.

Самозбирні пептиди в зібраній формі переважно вбудовані у фармацевтично прийнятну основу, переважно, наприклад, вбудовані в основу жувальної гумки. Основа жувальної гумки може містити полімери (або еластомери), пластифікатори і/або смоли, наприклад, які є типовими інгредієнтами, якщо препарат являє собою жувальну гумку.

Наприклад, еластомером може бути будь-який нерозчинний у воді полімер, відомий в цій галузі техніки, і він включає ті полімери для жувальної гумки, які використовуються для таких гумок і жувальних гумок, перерахованих в Food and Drug Administration, CFR, Title 21, Section 172.615, як "Masticatory Substances of Natural Vegetable Origin" і "Masticatory Substances, Synthetic".

Наприклад, основа жувальної гумки може містити:

а) синтетичні інгредієнти, вибрані з групи, яка складається з бутадієн-стирольного каучуку, ізобутилен-ізопренового співполімеру (бутилового каучуку), парафіну (отриманого способом Фішера-Тропша), нафтового сліду, синтетичного нафтового воску, поліізобутилен-полівінілацетату, співполімерів поліізобутилену і ізобутилену-ізопрену, низькомолекулярних еластомерів, таких як полібутен, полібутадієн і поліізобутилен, вінілових полімерних еластомерів, таких як полівінілацетат, поліетилену, вінілових співполімерних еластомерів, таких як вінілацетат/вініллаурат, вінілацетат/вінілстеарат, етилен/вінілацетат, полівінілового спирту або їхніх сумішей,

і/або

б) натуральні інгредієнти, вибрані з групи, яка складається з

- чіклі, чікібула, ксантанової камеді, камеді gutta hang kang, гумібалату масарандуба, шоколаду масарандуба, мушмули, rosdiha, венесуельського чіклі (всі отримані з сімейства сапотових),
- джелутонга, leche saspі (sorva), pendare, perillo (всі отримані з сімейства кендирових),
- leche de vasa, niger gutta, tuno (туно) (всі отримані з сімейства шовковичних),
- чілте і натуральний каучук (всі отримані з сімейства молочайних).

Чіклі – це основа жувальної гумки, що найчастіше використовується, якщо потрібна натуральна основа жувальної гумки, наприклад, якщо потрібно уникати синтетичних інгредієнтів, таких як залишки мінеральних масел і т. д. Перевага натуральних інгредієнтів полягає в тому, що вони біорозкладані, що особливо бажано для продуктів, які звичайно випльовують після пережовування.

Синтетичні інгредієнти більш доступні на ринку і, як правило, дешевші.

Жувальні гумки за цим винаходом можуть бути твердими або м'якими жувальними гумками. М'які жувальні гумки, які містять самозбирні пептиди, можуть бути приготовані, наприклад, згідно зі Shivang A. Chaudhary et al., Int. J. Pharm. Investig. 2012 Jul-Sep; 2(3); 123-133; Abolfazl Aslani et al., Adv. Biomed. Res. 2013, 2:72; Zumbé et al., 2001, British Journal of Nutrition 85, Suppl. 1, S31-S45 (зокрема, фіг. 8); WO2014/152952A1; WO2006/127559A2 або WO2007/143989A1. Тверді жувальні гумки можуть, наприклад, включати, зокрема, основу жувальної гумки, ксиліт, самозбирний пептид, зокрема, P11-4 (наприклад, приблизно 100 мкг на жувальну гумку), бікарбонат натрію, винну кислоту, ароматизатор, наприклад, лимонний ароматизатор.

Жувальна гумка може бути пресованою жувальною гумкою, жувальною гумкою з начинкою (із зібраним самозбирним пептидом в серцевині або в оболонці, переважно, в серцевині) або звичайною жувальною гумкою. Переважно, зібраний самозбирний пептид впроваджують в матрицю засобу догляду за зубами, зокрема, для жувальної гумки, в основу жувальної гумки, при цьому гомогенне впровадження має ту перевагу, що самозбирний пептид має безперервний контакт із зубами людини

при жуванні протягом тривалого часу.

Як альтернатива, засіб догляду за зубами за цим винаходом може містити желатин, альбумін, лецитин, мальтит/сорбітову матрицю, пектин або крохмаль як фармацевтично прийнятну основу, наприклад, для м'яких жувальних гумок, желатинових жувальних гумок, зефіру або іграшок для жування. Наприклад, зефір за цим винаходом звичайно містить альбумін і/або желатин, підсолоджувач, воду, самозбирні пептиди і повітря. М'які жувальні цукерки за цим винаходом звичайно містять мальтит/сорбітову матрицю і самозбирні пептиди.

Фармацевтично прийнятні основи, наприклад, желатинова камедь за цим винаходом, може містити, наприклад, желатин і/або пектин, воду, цукор або замінник цукру, зокрема, у формі сиропу, винну кислоту і/або лимонну кислоту. Желатинові камеді за цим винаходом містять зібрані самозбирні пептиди, де звичайно самозбирний пептид додають у вигляді зібраного преміксу. Желатинові камеді за цим винаходом також можуть бути покриті самозбирними пептидами. Приклади желатинових камедей без цукру і їхнє приготування описані Zumbe et al., 2001, British Journal of Nutrition 85, Suppl. 1, S31-S45, зокрема, в Таблиці 13 або Таблиці 14, де самозбирні пептиди додають у полімерному стані, або ж самозбирні пептиди додають у будь-якій формі, наприклад, частинково або повністю мономерній формі, і оскільки величина рН в суміші з основою має значення нижче ніж 7,5, це приводить до самозбирання. Якщо засіб догляду за зубами містить желатин, то він може являти собою желатин типу А або В. Величина рН не знижується до значень, які перешкоджають желуванню желатину.

Суб'єктом може бути людина, але він також може бути твариною, наприклад, домашньою твариною, такою як собака, кінь або кішка. Жувальні іграшки (або жувальне печиво для тварин) можуть бути найбільш придатними формами засобу догляду за зубами, придатними для використання для тварин, наприклад, для домашніх тварин, таких як кішки, собаки або коні, зокрема, собаки. Жувальні іграшки можуть бути покриті зібраними самозбирними пептидами і/або, переважно, вони можуть включати їх. Подібні варіанти здійснення цього винаходу забезпечують доступ до засобів лікування і попередження демінералізації зубів у тварин при низьких витратах і зусиллях. Жувальні іграшки за цим винаходом можуть містити желатин або пектин і самозбирні пептиди, як правило, разом з ароматизатором, який прийнятний для тварини.

Іриски являють собою емульсію жиру у водній системі. Іриска, яка містить самозбирний пептид, за цим винаходом звичайно включає, на доповнення до самозбирного пептиду, цукор або замінник цукру, наприклад, мальтит, сорбіт, ксиліт, лактит і/або ізомальт, необов'язково, щонайменше, частинково у формі сиропу, такого як сироп мальтиту, рослинна олія, наприклад, кокосова олія, соєва олія, соняшникова олія, рапсова олія, оливкова олія і/або арахісова олія, желувальний агент, такий як желатин і/або пектин, і необов'язково вітаміни, антиоксиданти, наприклад, містить лимонну кислоту і/або аскорбінову кислоту, ароматизатори, барвники, підсолоджувачі, зокрема, ацесульфам К, аспартам і/або сукралозу. Приклади ірисок без цукру і їхнє приготування описані Zumbé et al., 2001, British Journal of Nutrition 85, Suppl. 1, S31-S45, зокрема, в Таблиці 12, де додаються самозбирні пептиди і значення рН підбираються для підтримки їхньої зібраної форми, або ж самозбирні пептиди додають у зібраній формі.

Пептидна жувальна пастилка або жувальна таблетка за цим винаходом може також містити, на доповнення до самозбирного пептиду в зібраній формі, цукор або замінник цукру, наприклад, мальтит, сорбіт, ксиліт, лактит і/або ізомальт, і необов'язково такі інгредієнти, як антиоксиданти, наприклад, містити лимонну кислоту і/або аскорбінову кислоту, ароматизатори, барвники і підсолоджувачі, наприклад, аспартам, ацесульфам К і сукралозу.

Концентрація пептиду в засобі догляду за зубами за цим винаходом може бути від 0,1 до 5000 мг пептиду/кг сипкого препарату, наприклад, 0,1-1000 мг пептиду/кг сипкого препарату, 0,1-500 мг пептиду/кг сипкого препарату, приблизно від 0,1 до 100 мг пептиду/кг сипкого препарату, 0,5-50 мг пептиду/кг сипкого препарату, 1-20 мг пептиду/кг сипкого препарату, або, найбільш переважно, 5-15 мг пептиду/кг сипкого препарату або 8-10 мг пептиду/кг сипкого препарату. Наведені нижче приклади показують, що подібні концентрації дозволяють зменшити або запобігти демінералізації зубів.

Самозбирні пептиди, які часто є переважними пептидами за цим винаходом, запропоновані, наприклад, в WO 2004/007532 A1, який повністю включений в цей документ за допомогою посилання. WO 2004/007532 A1 розкриває пептиди, які здатні утворювати тривимірні каркаси, тим самим знову сприяючи зародкоутворенню фосфату кальцію. Вказані штучні пептиди збираються в одному вимірюванні, утворюючи бета-складки і зборки більш високого порядку, такі як стрічкоподібні зборки. Можливе утворення тривимірних надмолекулярних структур із самозбирних білків, що мають спорідненість до фосфату кальцію.

Декілька інших самозбирних пептидів (SAP), які можуть бути використані, описані в попередньому рівні техніки. Наприклад, WO 2010/041636 A1 описує біoadсорбований закупорювальний агент на основі пептидної тканини, що містить штучні пептиди, що мають 8-200 амінокислотних залишків з навіперемінно зв'язаними гідрофільними амінокислотами і гідрофобними амінокислотами, які самозбираються в бета-складчасту структуру при фізіологічних значеннях рН. Самозбирні пептиди з

гідрофобними і гідрофільними залишками, що чергуються, або ділянками, які взаємодіють із позаклітинним матриксом, розкриті також в WO 2008/113030 A2. WO 2010/103887 A1 описує самозбирні пептиди, які містять основні, гідрофобні і кислі амінокислоти специфічної первинної послідовності і їх пептидні гелі, що мають високу міцність. WO 2010/019651 A1 стосується інших самозбирних пептидів.

У іншій заявці, WO 2007/000979 A1, описані самозбирні пептиди з полярними і неполярними амінокислотами. Вказані пептиди здатні утворювати бета-складчасту структуру, в якій в зібраному вигляді неполярні амінокислотні залишки розташовані на одній стороні структури. Амфифільні самозбирні пептиди для використання як стабільних макроскопічних мембран, які використовуються в таких застосуваннях біоматеріалів, як повільна дифузійна доставка ліків, описані в US 6548630.

EP 2327428 A2 стосується фармацевтичної композиції, яка включає самозбирні пептидні нановолокна, комплементарні один одному, і щонайменше одну клітину для відновлення пошкодженої тканини, такої як тканина після інфаркту міокарда.

У контексті цього винаходу найбільш переважними є самозбирні пептиди, описані в WO 2004/007532 A1. Найбільш переважно, вказаний самозбирний пептид являє собою самозбирний пептид, позначений як олігопептид 104 або P11-4 (SEQ ID NO: 1, QQRFEWEFEQQ), або самозбирний пептид, що має SEQ ID NO: 3, QQRFOWOFEQQ (також позначений як P11-8), або самозбирний пептид, що має SEQ ID NO: 20, QQRQEQQEQEQQ (також позначений як P11-20), або він містить будь-який із вказаних пептидів. Найбільш переважним за цим винаходом є самозбирний пептид, який містить SEQ ID NO: 1 або з нього складається. Він також може бути самозбирним пептидом, який щонайменше має послідовність, на 60 % ідентичний пептиду, що складається з послідовностей SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20. Переважно, пептид має послідовність щонайменше на 70 %, щонайменше на 80 % або щонайменше на 90 % ідентичний пептиду, що складається з послідовностей, переважно, послідовностей SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3 або SEQ ID NO: 20. Найбільш переважно, пептид має послідовність щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 80 % або щонайменше на 90 % ідентичний пептиду, що складається з SEQ ID NO: NO: 1, або є вказаним пептидом. Як альтернатива, вказаний пептид може мати послідовність щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 80 % або щонайменше на 90 % ідентичний пептиду, що складається з SEQ ID NO: 3, або бути вказаним пептидом. Як альтернатива, вказаний пептид може мати послідовність щонайменше на 60 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 80 % або щонайменше на 90 % ідентичний пептиду, що складається з SEQ ID NO: 20, або бути вказаним пептидом. Приклади самозбирних пептидів, які можна використовувати в цьому винаході, представлені в таблиці 1 нижче.

Самозбирні пептиди можуть бути модифікованими пептидами, що містять Ас-N-кінцевий залишок і/або NH₂-C-кінцевий залишок, або бути немодифікованими пептидами.

Таблиця 1:

SEQ ID NO	Послідовність
SEQ ID NO: 1 (P11-4)	QQRFEWEFEQQ
SEQ ID NO: 2	QQOFOWOFQQQ
SEQ ID NO: 3 (P11-8)	QQRFOWOFEQQ
SEQ ID NO: 4	QQRFQWQFEQQ
SEQ ID NO: 5	QQEFEWEFEQQ
SEQ ID NO: 6	QQOFOWOFOQ
SEQ ID NO: 7	EQEFEWEFEQE
SEQ ID NO: 8	QQEFEWEFEQQ
SEQ ID NO: 9	ESEFEWEFESE
SEQ ID NO: 10	QQOFOWOFOQQ
SEQ ID NO: 11	OQOFOWOFOQQ
SEQ ID NO: 12	SSOFOWOFOSS
SEQ ID NO: 13	SSRFEWEFESS
SEQ ID NO: 14	SSRFOWOFESS
SEQ ID NO: 15	QQOFOWOFOQQ
SEQ ID NO: 16	NNRFEWEFENN
SEQ ID NO: 17	NNRFOWOFENN
SEQ ID NO: 18	TTRFEWEFETT
SEQ ID NO: 19	TTRFOWOFETT
SEQ ID NO: 20 (P11-20)	QQRQEQQEQEQQ

Щоб мати можливість зв'язувати неорганічні частинки на поверхні зуба, матриця повинна бути

здатна зв'язувати неорганічні частинки і прилипати до поверхні зуба. Таким чином, матриця містить ділянки зв'язування неорганічних частинок, які дозволяють їй зв'язувати частинки, що переважно містять кальцій, на поверхні зуба. Наприклад, заряджені амінокислотні залишки, такі як Glu або Orn, на поверхні самозбирних пептидів зв'язуються з частинками гідроксіапатиту і з поверхнею зуба, яка також в основному складається з гідроксіапатиту. Не бажаючи зв'язувати себе з конкретною теорією, автори цього винаходу вважають, що обидві реакції підвищують стабільність утвореного комплексу, викликаючи більш стійкий відбілювальний ефект. Для зв'язування важлива здатність до тривимірної самоорганізації, яка виявляється, наприклад, в колагені, надмолекулярних структурах або в самозбирних пептидах. У загальному випадку, сильно заряджені поверхні будуть сприяти адгезії неорганічних частинок. Білкові матриці працюють особливо добре, коли на їхній поверхні є залишки глутамату або орнітину, які можуть приєднуватися до фосфату кальцію або інших неорганічних частинок. Переважно, білок містить 5 % або більше, 10 % або більше, 20 % або більше, або 30 % або більше заряджених амінокислотних залишків, таких як залишки глутамату і/або орнітину.

Переважні самозбирні пептиди за цим винаходом мають загальні ознаки, які можна підсумувати в консенсусній послідовності. Зокрема, самозбирні пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, містять послідовність формули X1-X2-X1-X2-X1, де X1 являє собою амінокислоту з кислим бічним ланцюгом або основним бічним ланцюгом, а X2 являє собою амінокислоту з гідрофобним або полярним бічним ланцюгом, вибрану з групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину, триптофану і глутаміну (SEQ ID NO: 21). X2 може бути амінокислотою з нейтральним бічним ланцюгом.

У першому варіанті здійснення цього винаходу X1 являє собою амінокислоту з основним бічним ланцюгом. Якщо X1 являє собою амінокислоту з основним бічним ланцюгом, то вказана амінокислота, переважно, являє собою орнітин або аргінін. Звичайно, в різних позиціях одного і того ж самозбирного пептиду X1 може бути іншою основною амінокислотою. Переважно, X1 в позиції 1 послідовності SEQ ID NO: 21 являє собою Arg, а X1 в позиціях 3 і 5 послідовності SEQ ID NO: 21 являє собою Orn. Бічні ланцюги амінокислот з основним бічним ланцюгом протонуються при значеннях pH нижче їхніх номінальних значень pK. Самозбирні пептиди, в яких X1 являє собою амінокислоту з основним бічним ланцюгом, збираються при високому значенні pH, наприклад, при величині pH більше 7,5. P11-8, пептид з послідовністю SEQ ID NO: 3, є переважним прикладом подібного самозбирного пептиду.

У другому варіанті здійснення цього винаходу, переважному в цьому документі, X1 являє собою амінокислоту з кислотним бічним ланцюгом, тобто бічним ланцюгом, який включає групу -COOH. Самозбирні пептиди, що використовуються в подібних препаратах за цим винаходом, містять послідовність формули X1-X2-X1-X2-X1, де X1 являє собою амінокислоту з кислим бічним ланцюгом, а X2 являє собою амінокислоту з гідрофобним або полярним бічним ланцюгом, вибраним з групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину, триптофану і глутаміну (SEQ ID NO: 22). X2 може бути амінокислотою з нейтральним бічним ланцюгом.

Бічні ланцюги амінокислот з групою -COOH депротонуються при значеннях pH вище їхніх номінальних значень pK. Наприклад, амінокислоти, які містять групу -COOH в своєму бічному ланцюгу, такі як аспарагінова кислота (Asp, D) і глутамінова кислота (Glu, E), практично депротонуються при значенні pH вище нейтрального, тобто при pH 7, оскільки вони мають низький pKa (Asp: 3,71; Glu: 4,15). В самозбирних пептидах, що використовуються в препаратах за цим винаходом, бічні ланцюги амінокислот, що містять групу -COOH, специфічно розташовані в пептидному ланцюгу таким чином, щоб контролювати електростатичні взаємодії між сусідніми пептидами, тобто таким чином, щоб сусідні ідентичні самозбирні пептиди відштовхувалися завдяки електростатичним взаємодіям, коли група -COOH депротонується до -COO⁻, і долали вільну енергію асоціації в зв'язках між пептидами. Зниження величини pH нижче певного порогу, тобто значення pH, при якому пептид починає самозбирання, наприклад, при pH приблизно 7,5 для P11-4 (SEQ ID NO: 1), приводить до протонування деяких груп -COOH в самозбирних пептидах за цим винаходом, що долає відштовхуючі електростатичні взаємодії між пептидами і дозволяє здійснити самозбирання пептидів.

Переважними прикладами самозбирних пептидів за цим винаходом, здатних до самозбирання при значеннях pH нижче ніж 7,5 (зокрема, що мають послідовність SEQ ID NO: 22), є P11-4 (SEQ ID NO: 1) і P11-20 (SEQ ID NO: 20).

Наприклад, X2 може являти собою амінокислоту з полярним нейтральним бічним ланцюгом, наприклад, глутамін. Таким чином, самозбирні пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, можуть містити послідовність Glu-Gln-Glu-Gln-Glu (SEQ ID NO: 26). У цьому випадку переважним самозбирним пептидом є P11-20.

Пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, можуть також включати послідовність формули X1-X2-X1-X2-X1, де X1 являє собою амінокислоту з кислим бічним ланцюгом, а X2 являє собою амінокислоту з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрану з групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану (SEQ ID NO: 23).

У переважному варіанті здійснення цього винаходу самозбирні пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, містять послідовність Glu-X2-Glu-X2-Glu, де X2 являє собою

амінокислоту з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрану з групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану (SEQ ID NO: 24), або Asp-X2-Asp, де X2 являє собою амінокислоту з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрану з групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану (SEQ ID NO: 25).

Комплементарні самозбирні пептиди також можуть бути використані в контексті цього винаходу. Приклади комплементарних пептидів наведені, наприклад, в EP 2327428 A2.

Самозбирні пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, переважно, містять або складаються з послідовності Gln-Gln-Arg-Phe-Glu-Trp-Glu-Phe-Glu-Gln-Gln (P11-4, SEQ ID NO: 1), або містять послідовність щонайменше на 80 %, переважно на 90 % ідентичну вказаній послідовності. Крім того, переважно, вказані пептиди являють собою модифікований P11-4, зокрема, ацильований в позиції 1 і амідований в позиції 11, або мають послідовність щонайменше на 80 %, переважно на 90 % йому ідентичну. Послідовність SEQ ID NO: 1 являє собою переважний варіант SEQ ID NO: 23 і SEQ ID NO: 24.

Для пептидів, позначених тут як P11-4, перехід від мономерної до зібраної мультимерної форми контролюється величиною рН. Якщо значення рН нижче ніж рН 7,5, пептид збирається. Якщо значення рН вище, пептид знаходиться в мономерному стані.

Пептид щонайменше на 80 % або більше ідентичний послідовності SEQ ID NO: 1, переважно, містить глутамінову кислоту або аспарагінову кислоту в позиціях, які відповідають амінокислотам 5, 7 і 9 послідовності SEQ ID NO: 1. Зокрема, пептидна послідовність щонайменше на 80 % або більше ідентична послідовності SEQ ID NO: 1, переважно, містить глутамінову кислоту в позиціях, які відповідають амінокислотам 5, 7 і 9 в послідовності SEQ ID NO: 1. Переважно, інші позиції амінокислот являють собою амінокислоти з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрані з групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану. Позиції амінокислот, що залишилися, переважно, не є амінокислотами, що мають основні бічні ланцюги, тобто амінокислотами, які були б позитивно заряджені при значенні рН, близькому до нейтрального.

У одному варіанті здійснення цього винаходу пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, містять або складаються з послідовностей, які відрізняються від послідовностей, представлених послідовностями SEQ ID NO: 1, 3 або 20, переважно 1, заміною 1, 2 або 3 амінокислот. У загальному випадку, кожний з амінокислотних залишків в пептидній послідовності SEQ ID NO: 1, 3 або 20 може бути замінений іншим залишком за умови, що отриманий пептид все ще здатний до самозбирання при значенні рН нижче ніж 7,5. Переважно, вказані заміни є консервативними замінами, тобто замінами одного або декількох амінокислотних залишків на амінокислоту схожої полярності, яка діє як функціональний еквівалент. Амінокислотний залишок, що використовується як заміна, переважно, вибирають із тієї ж групи амінокислот, що і заміщуваний амінокислотний залишок. Наприклад, гідрофобний залишок може бути замінений іншим гідрофобним залишком або ж полярний залишок можна замінити іншим полярним залишком, що має такий же заряд. Функціонально гомологічні амінокислоти, які можна використовувати для консервативної заміни, включають, наприклад, неполярні амінокислоти, такі як гліцин, валін, аланін, ізолейцин, лейцин, метіонін, пролін, фенілаланін і триптофан. Приклади незаряджених полярних амінокислот включають серин, треонін, глутамін, аспарагін, тирозин і цистеїн. Приклади заряджених полярних (основних) амінокислот включають гістидин, аргінін і лізин. Приклади заряджених полярних (кислих) амінокислот включають аспарагінову кислоту і глутамінову кислоту.

Крім того, пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, можуть бути структурно модифіковані в одній або декількох позиціях амінокислот, наприклад, шляхом введення однієї або декількох модифікованих амінокислот. Відповідно до цього винаходу, вказані модифіковані амінокислоти можуть являти собою амінокислоти, які були змінені, наприклад, з допомогою біотинілування, фосфорилування, глікозилювання, ацетилювання, розгалуження і/або циклізації. Крім того, пептиди за цим винаходом можуть додатково або альтернативно містити інші модифікації, такі як кінцеві блокуючі групи, формільні групи, гідроксильні групи гамма-карбоксиглутамінової кислоти, метильні, фосфорильні, групи піролідонкарбонової кислоти і/або сульфатні групи. У переважному варіанті здійснення цього винаходу всі пептиди за цим винаходом ацетильовані на їхньому N-кінці і/або амідовані, наприклад, містять NH₂-групи на своєму C-кінці, найбільш переважно, мають обидва типи заміщень. Найбільш переважним варіантом здійснення цього винаходу є пептид P11-4, який ацетильований за N-кінцем і амідований за C-кінцем NH₂-групою.

Розмір самозбирних пептидів, що використовуються в препаратах за цим винаходом, спеціально не обмежений. Пептиди за цим винаходом можуть мати будь-яку довжину, що дозволяє самозбирання залежно від величини рН. Переважно, пептиди мають розмір приблизно 5-200 амінокислот, більш переважно, 9-100 амінокислот, 10-50 амінокислот, 10-30 амінокислот або 11-20 амінокислот. Ще більш переважно самозбирні пептиди мають довжину приблизно 27 амінокислот, 24 амінокислоти, 21 амінокислоту, 15 амінокислот або 11 амінокислот. У найбільш переважному варіанті здійснення цього винаходу самозбирні пептиди мають довжину 11 амінокислот.

Самозбирні пептиди можуть бути отримані будь-яким придатним способом, широко відомим у галузі синтезу пептидів. Наприклад, пептиди завдовжки більше 50 амінокислот можуть бути отримані рекомбінантними методами. У одному варіанті здійснення цього винаходу самозбирні пептиди отримують у вигляді злитих пептидів. Термін, який використовується тут, "злитий пептид" стосується злиття першої амінокислотної послідовності, що включає самозбирний пептид, який становить інтерес, який за N-кінцем або C-кінцем зв'язаний з другою амінокислотою послідовністю. Друга амінокислотна послідовність може являти собою афінну мітку, тобто амінокислотну послідовність, яка злита з N-кінцем або C-кінцем самозбирного пептиду і яка виявляє підвищену афінність до іншої сполуки, тим самим забезпечуючи очищення злитого пептиду. Переважно послідовність мітки видаляється із самозбирного пептиду, який становить інтерес, після очищення, наприклад, шляхом створення сайту протеолітичного розщеплення між самозбирним пептидом і афінною міткою. У одному варіанті здійснення цього винаходу самозбирний пептид отримують, як описано в Kyle et al., 2010, *Biomaterials* 31, 9395-9405 і Kyle et al. 2009, *Trends in Biotechnol.* 27 (7), 423-433.

Менші за розміром самозбирні пептиди звичайно отримують шляхом хімічного синтезу. Наприклад, пептиди можуть бути хімічно синтезовані твердофазними або рідкофазними способами. Описані методики хімічного синтезу пептидів у розчині (див., наприклад, Andersson et al., *Biopolymers* 55:227-250, 2000). Для твердофазного синтезу можна використовувати методику, описану Меріфілдом (J. Am. Chem. Soc., 1964, 85, 2149-2154). У цьому підході зростаючий пептид закріплюється на нерозчинній смолі, а розчинні реагенти, які не прореагували, без втрат при маніпулюванні видаляються шляхом фільтрації або промивання. Синтез пептидів у твердій фазі можна легко здійснити за допомогою автоматизованих пристроїв.

Пептиди, що використовуються в препаратах за цим винаходом, можуть містити будь-яку природну протеїногенну амінокислоту. Крім того, пептиди можуть також містити незвичайні непротеїногенні амінокислоти, такі як карнітин, гамма-аміномасляна кислота (GABA), гідроксипролін, селенометіонін, гіпузин, лантіонін, 2-аміноізомасляна кислота, дегідроаланін, орнітин (Orn, O), цитрулін, бета-аланін (3-амінопропанова кислота) і т. п. Непротеїногенні амінокислоти можуть бути включені в пептид шляхом пост-трансляційної модифікації або шляхом прямого включення під час хімічного синтезу пептиду.

Самозбирні пептиди, які використовуються в препаратах за цим винаходом, піддаються самозбиранню у відповідь на певне значення рН й іонної сили розчину. У одному варіанті здійснення цього винаходу переважні самозбирні пептиди для застосування згідно з винаходом вибирають таким чином, щоб вони піддавали самозбиранню, як тільки значення рН в середовищі, яке оточує їх, падає нижче певного значення рН, тобто нижче ніж рН 7,5. Величина рН, при якій самозбирні пептиди за цим винаходом починають самозбирання, дорівнює менше ніж 7,5, переважно, менше ніж 7,2, більш переважно, менше ніж 7,0. Наприклад, значення рН, при якому самозбирний пептид P11-4 (SEQ ID NO:1) і термінально модифікований P11-4 починають самозбирання, дорівнює приблизно 7,5. Це означає, що самозбирні пептиди значною мірою починають самозбирання, коли величина рН падає нижче ніж 7,5.

У цьому винаході значення рН, при якому самозбирний пептид починає піддаватися самозбиранню, стосується значення рН, нижче якого значною мірою спостерігається самозбирання пептидів у розчині, що означає, що щонайменше приблизно 25 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, приблизно 40 %, приблизно 45 %, приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 99 % або навіть приблизно 100 % пептидів, які містяться в засобі догляду за зубами, знаходяться в зібраному вигляді. У переважному варіанті здійснення цього винаходу щонайменше приблизно 25 % пептидів, присутніх у засобі догляду за зубами, піддаються збиранню при значеннях рН нижче ніж тих, при яких починається самозбирання пептиду.

Переважно, при значенні рН, яке ініціює самозбирання, наприклад, приблизно при рН 7,5 для P11-4 і модифікованого P11-4, тільки приблизно 20 % або менше, переважно, тільки приблизно 15 % або менше, більш переважно, 10 % або менше і, ще більш переважно, 5 % або менше пептидів знаходяться в мультимерному стані.

Навпаки, нижче значення рН, яке ініціює самозбирання, тобто нижче ніж рН 7,5 для P11-4 (SEQ ID NO:1) спостерігається значний ступінь самозбирання пептидів в розчині, що означає, що щонайменше приблизно 25 %, приблизно 30 %, приблизно 35 %, приблизно 40 %, приблизно 45 %, приблизно 50 %, приблизно 55 %, приблизно 60 %, приблизно 65 %, приблизно 70 %, приблизно 75 %, приблизно 80 %, приблизно 85 %, приблизно 90 %, приблизно 95 %, приблизно 99 % або навіть приблизно 100 % пептидів, виявлених у розчині, зібрані, тобто являють собою мультимери або полімери.

Іонна сила, при якій пептиди піддаються самозбиранню, переважно, являє собою фізіологічну іонну силу.

Термін "самозбирання" пептидів у цьому винаході стосується спонтанної і оборотної організації пептидів з іншими пептидами того ж типу (або пептидами, що мають схожу структуру) в мультимерні зборки завдяки нековалентним взаємодіям. Нековалентні взаємодії, відповідальні за формування

мультимерних зборок, включають ван-дер-ваальсові взаємодії, пі-стекінгові взаємодії, водневі зв'язки, полярні й іонні взаємодії між скелетами амінокислот і/або бічними ланцюгами амінокислот пептидів.

Самозбирні пептиди, які використовуються в препаратах за цим винаходом, переважно зібрані в бета-складчасті структури. У беті-складчастій структурі пластинчата структура створюється рядом водневих зв'язків між залишками в різних поліпептидних ланцюгах або між залишками в різних ділянках згорнутого поліпептиду. У загальному випадку, сусідні поліпептидні ланцюги в бета-складчастих структурах антипаралельні, що означає, що вони йдуть в протилежних напрямках. Однак сусідні ланцюги також можуть йти паралельно. Якщо в формуванні складок бере участь декілька поліпептидних ланцюгів, складка являє собою жорстку стінкоподібну структуру. Множина складок забезпечує необхідну міцність і жорсткість. Пептиди, які можна використовувати в препаратах за цим винаходом, при самозбиранні утворюють стабільні вторинні структури. Пептиди, що використовуються в цьому винаході, переважно, утворюють довгі "бета-стрічки", що містять бета-складчасту структуру завтовшки в одну молекулу. Пептиди під час збирання можуть утворювати складні структури, такі як спіральні стрічки (завтовшки в одну молекулу), скручені стрічки (подвійні стрічки), фібрили (скручені стопки стрічок) і волокна (скручені фібрили). При зниженні pH можуть утворюватися спіральні стрічки, скручені стрічки, фібрили і, нарешті, волокна. Переважно, засіб догляду за зубами за цим винаходом містить волокна самозбирного пептиду.

Як відомо фахівцям в цій галузі техніки, на стан збирання пептидів також впливає іонна сила розчину. Іонна сила розчину є функцією концентрації всіх іонів, присутніх у вказаному розчині. Таким чином, навіть при величині pH, що перевищує значення pH, при якому пептид починає піддаватися самозбиранню, тобто коли пептид є практично мономерним у розчині, особливо висока іонна сила здатна ініціювати збирання пептиду.

При іонній силі у фізіологічному діапазоні, тобто іонній силі, що відповідає 150 mM NaCl, P11-4 збирається при нейтральному pH (Carrick et al., 2007. Tetrahedron 63(31):7457-7467). Фахівцям в цій галузі техніки відомо, як визначити і виміряти іонну силу розчину. Іонну силу I звичайно розраховують за формулою $I = \frac{1}{2} \sum z_i^2 b_i$, де z - фактор валентності, а b_i - молярність [моль/кг{H₂O}] концентрації i -го іона. Сумування $\sum$ проводиться по всіх іонах у розчині. Наприклад, іонна сила 150 mM розчину NaCl дорівнює приблизно 0,15. Вона також приблизно відповідає іонній силі крові. Іонна сила слини, що знаходиться в ротовій порожнині, звичайно набагато нижче, наприклад, дорівнює приблизно 0,04.

Фахівцям відомі численні способи визначення іонної сили препарату. Наприклад, іонна сила може бути оцінена за вимірюванням електропровідності ($S = 1/\Omega m = A/V$) розчину за допомогою коефіцієнта Расела таким чином: $I = 1,6 \cdot 10^{-5} \cdot$ Питома провідність [мкСм/см]. 150 mM розчин NaCl має провідність приблизно 80-100 мСм/см. Таким чином, відповідно до наведеної вище і описаної оцінкою електричної провідності, засіб догляду за зубами буде мати електричну провідність нижче ніж 100 мСм/см, переважно, нижче ніж 80 мСм/см.

Крім того, фахівцям в цій галузі техніки відомі численні способи визначення величини pH, при якій пептид за цим винаходом почне самозбирання при заданій іонній силі. Придатні методи позначені, наприклад, в публікації Aggeli et al. (2003, J. Am. Chem. Soc., 125, 9619-9628).

Фахівець у цій галузі техніки зможе визначити, переважно чи всі самозбирні пептиди знаходяться в зібраній формі, за допомогою рутинних експериментів. Наприклад, стан збирання пептидів у розчині можна визначити за допомогою ядерного магнітного резонансу (ЯМР), такого як ¹H-ЯМР, аналізу методом кругового дихроїзму, аналізу методом динамічного розсіювання світла (DLS), спектроскопії методом дифузних хвиль, природними електрофоретичними методами, вимірюванням в'язкості (реологія), методом п'єзокварцового мікрозважування з контролем дисипації (QCMD) і т. п., переважно, природними електрофоретичними методами. Присутність волокон самозбирного пептиду можна виявити за допомогою просвічувальної електронної мікроскопії, як описано в наведених нижче прикладах.

Фахівцям відомо, що концентрація пептиду може впливати на збирання пептидів, наприклад, особливо висока концентрація пептиду може запускати збирання. Крім того, виключно низька концентрація пептиду може перешкоджати збиранню пептидів за цим винаходом, зокрема, навіть в умовах низьких значень pH, які є в ураженнях зубів і порожнині рота.

Як правило, значення pH засобу догляду за зубами за цим винаходом дорівнює в діапазоні, при якому засіб догляду за зубами за цим винаходом знаходиться в зібраному стані. Відповідно, для самозбирного пептиду, що містить SEQ ID NO: 22, значення pH переважно дорівнює менше ніж 7,5, або для самозбирного пептиду з послідовністю SEQ ID NO: 21, де X1 являє собою амінокислоту з основним бічним ланцюгом, величина pH вище ніж 7,5. Однак також можна міняти величину pH, наприклад, аж до pH 8,5 або навіть до 11 (Carrick et al., 2007) для самозбирного пептиду, що містить SEQ ID NO: 22, такого як P11-4, при цьому самозбирний пептид зберігається в зібраній формі, або аж до pH 5 для самозбирного пептиду SEQ ID NO: 21, де X1 являє собою амінокислоту з основним бічним ланцюгом. Наприклад, висока іонна сила і/або концентрація самозбирного пептиду можуть привести до збереження зібраної форми.

Так, наприклад, можна приготувати засіб догляду за зубами за цим винаходом, що має злегка

лужне значення рН, наприклад, рН в діапазоні 7,5-8 або діапазоні 8-8,5, яке містить P11-4 або P11-20 (переважно, P11-4) в зібраній формі. У цьому випадку премікс зібраного пептиду, переважно, що складається переважно з волокон самозбирного пептиду, змішують із матрицею, забуференою до необхідного значення рН, при цьому йонна сила і/або концентрація самозбирного пептиду достатньо високі, щоб підтримувати самозбирний пептид у зібраній формі. При призначенні, наприклад, після прийому їжі або кислого напою, лужне значення рН засобу для догляду за зубами може нейтралізувати рН у роті. У цьому середовищі зібраний самозбирний пептид може потім утворити захисний шар на зубах.

Що стосується засобів догляду за зубами за цим винаходом, які містять SEQ ID NO: 21, де X1 являє собою амінокислоту з основним бічним ланцюгом, наприклад, P11-8, злегка кисла величина рН, наприклад, в діапазоні 7-7,5, 6-7 або навіть 5-6, при якій зберігається зібрана форма, може бути вигідною, оскільки кисле значення рН звичайно вважається для людей більш приємним на смак.

Придатні буферні агенти і агенти, які змінюють рН, для отримання бажаного значення рН відомі в цій галузі техніки.

З метою запобігання абразивному впливу на зуби, які вже страждають від демінералізації, засоби догляду за зубами за цим винаходом не є абразивними. Стирання звичайно викликається частинками. Зокрема, засоби догляду за зубами за цим винаходом не містять або практично не містять абразивні агенти у відповідних концентраціях, зокрема, практично не містять частинок, зокрема, неорганічних частинок. Абразивними агентами, що звичайно використовуються, є карбонат кальцію, діоксид кремнію, гідроксид алюмінію і фосфати алюмінію або кальцію. Якби засоби догляду за зубами за цим винаходом були абразивними (як звичайні зубні пасти), це привело б до подальшого стирання або ерозії зубів, які вже страждають від демінералізації, оскільки засоби догляду призначені для розжовування.

Стираність залежить від різних параметрів, зокрема, від твердості, розміру і форми частинок. Засіб догляду за зубами, переважно, не містить значних кількостей твердих частинок, зокрема частинок, які мають твердість за шкалою MOSH вище, ніж твердість дентину за шкалою MOSH, яка дорівнює 3. Частинки більших розмірів є більш абразивними, ніж дрібні частинки. Таким чином, засіб догляду за зубами переважно не містить значних кількостей великих частинок, наприклад, частинок, що мають розмір 1 мкм або більше, 0,5 мкм або більше або 0,1 мкм або більше. Круглі частинки менш абразивні, ніж частинки з гострими краями. Таким чином, кількість круглих частинок, які можуть міститися, більша, ніж кількість частинок з гострими краями, порівнянних у всіх інших відношеннях.

Засоби догляду за зубами за цим винаходом, переважно, не містять 0,4 % мас. або більше неорганічних частинок, що мають розмір щонайменше 0,1 мкм, більш переважно, вони містять менше ніж 0,3 % мас. неорганічних частинок, що мають розмір щонайменше 0,1 мкм, менше ніж 0,2 % мас. неорганічних частинок, що мають розмір щонайменше 0,1 мкм, менше ніж 0,1 % мас. неорганічних частинок, що мають розмір щонайменше 0,1 мкм або менше ніж 0,01 % мас. неорганічних частинок, що мають розмір щонайменше 0,1 мкм. Вони також можуть бути вільні від неорганічних частинок.

З метою поліпшення смаку і смакового сприйняття препаратів, засоби догляду за зубами за цим винаходом можуть містити цукор і/або замінники цукру, які, переважно, не сприяють руйнуванню зубів, наприклад, поліолі або цукрові спирти, такі як сорбіт, маніт, мальтит, лактит, ізомальт, ксиліт і/або еритрит, або D-тагатоza і/або трегалоza. Переважно, засіб догляду за зубами відповідно до будь-якого з попередніх варіантів здійснення цього винаходу не містить карієсогенних цукрів, таких як сахароза. Таким чином, переважно, препарати не містять цукру, тобто вони не містять сахарозу або глюкозу в значних кількостях або взагалі їх не містять. Можуть бути використані продукти без цукру на основі придатних модифікацій препаратів, розкритих, наприклад Zumbé et al., 2001, British Journal of Nutrition 85, Suppl. 1, S31-S45, що додатково містять самозбирні пептиди і з регульованим рН для забезпечення зібраного стану пептидів, як розкрито в цьому документі, наприклад, шляхом підбору відповідних буферних добавок і значень рН.

Особливо вигідно, якщо засіб догляду за зубами на доповнення до самозбирних пептидів містить поліол, такий як ксиліт, еритрит або сорбіт, які, як було показано, мають антикарієсогенні властивості, переважно, ксиліт. Він також зменшує утворення біоплівки і зубного нальоту і, таким чином, полегшує доступ самозбирних пептидів за цим винаходом до поверхні зуба і потенційних уражень. Звичайно, ксиліт не використовується при застосуванні для собак, корів, кіз, кроликів або інших тварин, для яких ця речовина токсична. Ксиліт можна використовувати в препаратах за цим винаходом при застосуванні для людей або, наприклад, для кішок, переважно, для людей.

Засіб догляду за зубами за цим винаходом може додатково містити, наприклад, ароматизатори, такі як аромат лимона, карамель, ванілін, ментол, консерванти, такі як етанол, бензоат натрію, барвники, такі як розчинний червоний, кислотний синій 3, активні речовини, такі як фториди, переважно, у формі третинних амінів, таких як фторид аміну, або органічні фториди, такі як монофторфосфат натрію, нітрат калію і/або оксалат.

Оскільки засіб догляду за зубами за цим винаходом не є абразивним, як визначено вище, він може містити фосфат, такий як фосфат натрію, фосфат кальцію, наприклад, гідроксіапатит. Фосфати

можуть сприяти ремінералізації, а також можуть здійснювати очищувальну дію. Фосфати можуть, наприклад, бути присутніми в розчині.

Засіб догляду за зубами за цим винаходом може містити пірофосфат. Він здійснює гідрофільну дію на поверхню зуба і може запобігти зовнішньому забарвленню.

Засіб догляду за зубами за цим винаходом може містити агент, який регулює рН, такий як карбонат/бікарбонат натрію або сечовина.

Буферні агенти, які можна використовувати в контексті цього винаходу, можуть являти собою одну або декілька сполук, вибраних, наприклад, з карбонату лужного металу, бікарбонату лужного металу, карбонату лужноземельного металу, цитрату лужного металу або фосфату лужного металу, або будь-яку їхню суміш. Переважними буферними агентами є карбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат кальцію, цитрат калію або дикалійфосфат або будь-яка їхня суміш. Більш переважно, буферним агентом є карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію, бікарбонат калію, цитрат калію і дикалійфосфат або будь-яка їхня суміш. Зокрема, ним є карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат калію або бікарбонат калію або будь-яка їхня суміш (наприклад, як описано в US 9511021).

Потрібно зазначити, що навіть якщо значення рН засобу догляду за зубами є лужним, тобто має величину рН вище ніж рН 7,5, наприклад, рН 7,5-8, попередньо приготований сформований самозбирний пептид зберігає свою зібрану форму, якщо іонна сила достатньо висока. Таким чином, злегка лужний засіб догляду за зубами за цим винаходом можна використовувати після їжі або пиття, з метою нейтралізації кислого значення рН, при цьому він все ще здатний доставляти зібраний самозбирний пептид. Проте, якщо йдеться про споживання людиною, кисле значення рН часто надає більш приємний смак.

Відповідно до іншого аспекту, в цьому винаході пропонується спосіб приготування засобу догляду за зубами за будь-яким із варіантів здійснення цього винаходу 1-13, який включає наступні стадії:

- а) приготування першої матриці зібраного самозбирного пептиду,
- б) приготування фармацевтично прийнятної основи як другої матриці, при цьому стадії а) і б) можна провести в будь-якому порядку, і
- с) змішування вказаної першої і другої матриць, необов'язково, разом з іншими інгредієнтами,
- д) формування засобу догляду за зубами і,
- е) необов'язково упакування засобу догляду за зубами.

Першу матрицю зібраного самозбирного пептиду на стадії а) можна, наприклад, приготувати шляхом висушування розчину, що має рН нижче ніж 7,5. Вказана матриця може являти собою гель або суху речовину, наприклад, отриману розпилювальним сушінням, ліофілізацією або випарюванням.

Переважно, для стадії а) пептид спочатку мономеризують, підвищуючи величину рН щонайменше до значення 8. Потім визначають титр рН, переважно, повільно титрують до значення менше ніж рН 7,5, щоб забезпечити впорядковане утворення бета-шарів, фібрил і волокон самозбирного пептиду. Переважно, величину рН знижують доти, поки практично увесь самозбирний пептид не буде знаходитися в зібраній (або полімерній) формі.

Як альтернатива, після приготування самозбирного пептиду регулюють величину рН і, за необхідності, знижують рН до значення менше ніж 7,5, що приводить до утворення бета-шарів, фібрил і волокон самозбирного пептиду, якщо вони ще не присутні. Мономеризація, а потім титрування до низького значення рН (<7,5) є переважною, оскільки структури самозбирних пептидів більш впорядковані і вдається уникнути утворення випадкових спіральних структур. Все вказане приводить до отримання більш однорідного і більш відтворюваного препарату.

Фармацевтично прийнятна основа, зокрема, друга матриця, може являти собою будь-яку з описаних тут основ. Переважно, вона являє собою основу жувальної гумки, як визначено вище. Отримання подібних основ жувальної гумки відоме з рівня техніки.

На стадії с) змішують першу і другу матриці. Переважно, їх гомогенізують. Гомогенізація приводить до практично гомогенного розподілу самозбирного пептиду в фармацевтично прийнятній основі засобу догляду за зубами. Гомогенізацію можна провести шляхом змішування, наприклад, за допомогою змішувача, обладнання для гомогенізації, гомогенізатора прохідної дії, диспергатора або за допомогою обертових мембран і т. д., переважно, за допомогою змішувача.

У будь-якому випадку, самозбирні пептиди, переважно, знаходяться вже в зібраному вигляді до змішування з фармацевтично прийнятною основою. Автори цього винаходу виявили, що в цьому випадку полегшується самозбирання матриці самозбирних пептидів, зокрема, фібрил і волокон самозбирних пептидів. Дивно, але гомогенізація не приводить до розпаду подібних матричних структур. Таким чином, засіб догляду за зубами, переважно, містить фібрили і/або волокна зібраного самозбирного пептиду, наприклад, фібрили пептиду P11-4.

Потім засіб догляду за зубами може бути сформований, наприклад, шляхом екструзії, формування суміші у формі, наприклад, заливанням або прикладанням тиску, і/або шляхом розрізання, розриву або формування затверділої суміші матриці із зібраного самозбирного пептиду і самозбирання

пептиду. Наприклад, жувальні гумки звичайно розрізають на смужки, але їм також можна надати форму кульок.

У одному варіанті здійснення цього винаходу матриця зібраного самозбирного пептиду, наприклад, отримана на стадії а), може бути нанесена на засіб догляду за зубами, наприклад, на жувальну гумку, зокрема, на жувальну гумку за цим винаходом, на стадії нанесення покриття. Наприклад, розчин, що містить зібраний самозбирний пептид, такий як P11-4, що переважно має величину рН нижче ніж 7,5, може бути нанесений як покриття, необов'язково, при розпилювальному сушінні.

Потім засіб догляду за зубами може бути упакований. Упаковка може являти собою індивідуальну упаковку для кожного препарату, наприклад, упаковування в папері або фользі або їхній комбінації, як це прийнято для жувальних гумок, і/або групову упаковку препарату, наприклад, декількох окремих засобів з догляду за зубами в одній упаковці, наприклад, упаковування в склі, паперовій упаковці або пластиковому футлярі. Звичайно, декілька упаковок потім можуть бути додатково упаковані, наприклад, для роздрібного продажу.

Упакований засіб догляду за зубами може містити інформацію в надрукованому вигляді, яка стосується медичного і/або косметичного застосування препарату, як розкрито в цьому документі, наприклад, у вигляді анотації або етикетки.

У цьому винаході також пропонується засіб догляду за зубами, який може бути отриманий способом за цим винаходом.

Відповідно до одного аспекту, цей винахід торкається засобу догляду за зубами, описаного в цьому документі, для застосування, з метою зменшення демінералізації поверхні зубів у суб'єкта з ураженими демінералізацією зубами, зокрема, для зменшення подальшої демінералізації поверхні зубів у суб'єкта з ураженими демінералізацією зубами.

Застосовно до цього винаходу уражені демінералізацією зуби не обов'язково означають наявність карієсу, а швидше означають зміщення балансу демінералізації і ремінералізації у бік демінералізації зубів. Наприклад, суб'єкт може мати захворювання або розлад, що сприяє демінералізації, наприклад, захворювання або розлад, який запобігає або знижує ремінералізацію зубів, що спостерігається у здорових суб'єктів. Автори цього винаходу несподівано виявили, що в тих випадках, коли ремінералізація часто не приводить до задовільних результатів, застосування засобу догляду за зубами за цим винаходом може допомогти запобігти або зменшити подальшу демінералізацію. Наприклад, засіб догляду за зубами може бути призначений для лікування суб'єкта, який страждає ксеростомією, гіпосалівацією, бруксизмом, гіперчутливістю дентину і/або ерозією зубів, зокрема, суб'єкт з ураженими демінералізацією зубами може бути суб'єктом, який страждає на одне або декілька зі вказаних захворювань або розладів. Переважно, шляхом призначення засобу догляду за зубами за цим винаходом при вказаних захворюваннях на поверхні зуба, який може, наприклад, руйнуватися або піддаватися демінералізації, утворюється шар самозбирних пептидів, який діє як жертвний шар, перш ніж сам зуб може бути пошкоджений.

У одному варіанті здійснення цього винаходу суб'єкт страждає на ксеростомію. Ксеростомія – це суб'єктивне відчуття сухості у роті, яке часто (але не завжди) пов'язане з гіпофункцією слинних залоз. Ксеростомія може бути пов'язана зі зміною складу слини, або зниженням слиновиділення, або не мати встановленої причини.

Вказаний симптом дуже поширений і часто розглядається як побічна дія багатьох видів ліків. Він частіше зустрічається у немолодих людей (в основному тому, що ця група людей схильна приймати декілька ліків), або у осіб, які зловживають ліками, зокрема, у хронічних споживачів метамфетаміну, або у людей, які дихають через рот. Зневоднення, променева терапія слинних залоз, хіміотерапія і деякі захворювання можуть спричиняти зниження слиновиділення (гіпосалівацію) або зміну консистенції слини і, отже, викликати скарги на ксеростомію. Іноді причина не встановлена, а іноді причина скарги може бути психогенною.

Гіпосалівація – це клінічний діагноз, який ставиться на основі анамнезу і результатів огляду, але зниження швидкості слиновиділення отримало об'єктивне визначення. Гіпофункцію слинних залоз визначають як будь-яке об'єктивно підтверджене зниження швидкості потоку загалом і/або окремої слинної залози. Не стимульована швидкість слиновиділення у здорової людини становить 0,3-0,4 мл на хвилину, а менше 0,1 мл на хвилину – це значне відхилення від норми. Швидкість стимульованого слиновиділення менше ніж 0,5 мл на залозу за 5 хвилин або менше ніж 1 мл на залозу за 10 хвилин є зниженою. Термін "суб'єктивна ксеростомія" іноді використовується для опису симптому за відсутності яких-небудь клінічних ознак сухості. Ксеростомія може бути також наслідком зміни складу слини (з серозного на слизовий). Дисфункція слинних залоз – це загальний термін для позначення наявності ксеростомії, гіпосалівації слинних залоз і гіперсалівації (<https://en.wikipedia.org/wiki/Xerostomia>).

Таким чином, в одному варіанті здійснення цього винаходу ксеростомія пов'язана з гіпосалівацією, тобто з не стимульованою загальною швидкістю слиновиділення менше 0,1 мл/хв. У суб'єкта також може бути гіпосалівація без суб'єктивного відчуття сухості у роті.

Зниження слиновиділення значно знижує швидкість ремінералізації зубів і, таким чином, зміщує

баланс в бік демінералізації. Без буферної дії слини зубний карієс стає звичайним явищем і може прогресувати набагато більш агресивно, ніж в іншому випадку ("виражений карієс"). Він може вражати поверхні зубів, які звичайно залишаються незацепленими, наприклад, викликати пришийковий карієс і карієс поверхні западин зубного кореня. Карієс часто спостерігається у пацієнтів, які перенесли променеви терапію з ураженням великих слинних залоз, що називають радіаційно-індукованим карієсом.

Зменшення слиновиділення може бути пов'язане з фізіологічними ефектами, наприклад, з тривогою або зневодненням, або із ксерогенною медикаментозною терапією, наприклад, із застосуванням антихолінергічних, симпатоміметичних або сечогінних препаратів. Куріння – ще одна можлива причина. Прийом інших психоактивних речовин, таких як метамфетамін, маріхуана, галюциногени або героїн, також може привести до ксеростомії і демінералізації зубів. Ксеростомія також може бути викликана аутоімунними станами, які пошкоджують клітини, що виробляють слину, такими як синдром Шегрена, зокрема, первинний або вторинний синдром Шегрена. Ксеростомія також може бути пов'язана з глютенною хворобою. Гормональні розлади, такі як погано контрольований діабет, хронічна реакція "трансплантат проти хазяїна" або недостатнє споживання рідини у людей, які проходять гемодіаліз з приводу ниркової недостатності, також можуть приводити до ксеростомії внаслідок зневоднення. Ксеростомія може бути наслідком інфікування вірусом гепатиту С (HCV). Рідкісною причиною дисфункції слинних залоз може бути саркоїдоз. Інфекція вірусом імунодефіциту людини або вірусом синдрому набутого імунодефіциту (СНІД) може спричинити споріднене захворювання слинних залоз, відоме як синдром дифузного інфільтративного лімфоцитозу (DILS).

У одному варіанті здійснення цього винаходу суб'єкт страждає на бруксизм, тобто надмірне скреготіння зубами або стискання щелеп. З бруксизмом звичайно пов'язані декілька симптомів, зокрема гіперчутливість зубів, болі в м'язах щелепи, головні болі, зношування зубів і пошкодження зубних протезів (наприклад, коронок і пломб). У цьому контексті засіб догляду за зубами за винаходом не обов'язково зменшує скреготіння зубами або стискання щелеп, а його дія спрямована на запобігання або зменшення подальшої демінералізації зубів.

У суб'єкта також може бути гіперчутливість дентину. Гіперчутливість дентину пов'язана із зубним болем, який має гострий характер і нетривалий, виникає через відкриті поверхні дентину у відповідь на подразники, звичайно термічні, випарні, тактильні, осмотичні, хімічні або електричні; і ті, які не можна віднести до жодного іншого стоматологічного захворювання. Ступінь чутливості дентину є нормальним, але біль звичайно не виникає при повсякденних діях, таких як вживання охолодженого напою.

У суб'єкта також може бути ерозія зубів. Кислотна ерозія є одним із видів зношування зубів. Вона визначається як незворотна втрата структури зуба внаслідок хімічного розчинення кислотами небактеріального походження. Кислотна ерозія починається в емалі, спричиняючи її стоншення, і може прогресувати в дентин, надаючи зубу тьмяно-жовтий вигляд і приводячи до гіперчутливості дентину. Найбільш поширеною причиною ерозії є кислі продукти і напої. У загальному випадку відомо, що продукти і напої з величиною рН нижче ніж 2-3 викликають ерозію зубів. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба також може бути пов'язана з ерозією.

Переважно суб'єкт, якому повинен бути призначений засіб догляду за зубами, має величину клінічної оцінки сухості ротової порожнини, що дорівнює щонайменше 1, переважно щонайменше 4 або найбільш переважно щонайменше 7 за шкалою Чалакомбе.

Засіб догляду за зубами за цим винаходом можна вводити в рот суб'єкта і розжовувати. Переважно, його тримають у роті не менше ніж 3 хв. Засіб догляду за зубами також може знаходитися у роті протягом щонайменше 4 хв., переважно щонайменше 5 хв. або щонайменше 10 хв.

Автори цього винаходу виявили, що сказане дозволяє щонайменше частково розділити вказані дві матриці засобу догляду за зубами, а саме: матрицю із зібраних самозбирних пептидів, яка приводить до утворення захисного шару із зібраних самозбирних пептидів на поверхні зуба, і, наприклад, на матрицю жувальної гумки засобу для догляду за зубами, що, наприклад, сприяє очищенню зубів. Утворення захисного шару з самозбирного пептиду знижує подальшу демінералізацію. На відміну від підвищеної ремінералізації, цей ефект не залежить від наявності слини, і тому його можна застосовувати і для суб'єктів зі зменшеним або відсутнім слиновиділенням.

Засіб догляду за зубами за цим винаходом, який потрібно жувати або який дозволяє жувати, такий як льодяник, пастилка для розсмоктування, желатинова жувальна гумка, іриска, жувальна гумка, печиво або жувальна іграшка, зокрема, такі форми, які пов'язані з тривалим (наприклад, 5 хв. або більше) застосуванням, такі як жувальна гумка (для людей) або жувальна іграшка (для тварин), пов'язані з особливими перевагами, оскільки їхнє використання може в той же час знизити утворення біоплівки або зубного нальоту і тим самим полегшити доступ до поверхні зубів і потенційних уражень. Подібні препарати також посилюють слиновиділення.

Таким чином, переважно, при пережовуванні засобу догляду за зубами за цим винаходом основа гумки очищує поверхню зуба (наприклад, зменшує наліт, і/або біоплівку, і/або залишки їжі, і/або зубний камінь, і/або зубний наліт, переважно, все з перерахованого), а матриця із зібраного самозбирного

пептиду утворює плівку на поверхні зуба, яка зменшує або запобігає демінералізації поверхні зуба.

Переважно, засіб догляду за зубами повинен розжовуватися, зокрема, пережовуватися суб'єктом. Автори цього винаходу виявили, що пережовування протягом п'яти хвилин засобу догляду за зубами за цим винаходом збільшує виділення слини щонайменше в 10 разів.

Необов'язково, засоби догляду за зубами додатково містять агент, який стимулює слиновиділення, наприклад, парасимпатоміметичний лікарський засіб. Таким чином, засіб догляду за зубами може, крім зменшення подальшої демінералізації, знижувати також інші симптоми ксеростомії, зокрема, відчуття сухості у роті. Однак це не потрібно в контексті цього винаходу.

Порівняно з іншими лікарськими формами самозбирного пептиду, наприклад, зубними пастами або гелями, засіб догляду за зубами за цим винаходом може легше вводитися суб'єктом, наприклад, його можна вводити на робочому місці або під час подорожі, і це не вимагає обов'язкового використання умивальника або води. Простота введення полегшує дотримання пацієнтом інструкцій з прийому препарату. Ще однією перевагою, порівняно із зубними пастами, є відсутність абразивних агентів, які звичайно містяться в зубних пастах, що особливо корисно для суб'єктів, які вже страждають від патологічної демінералізації зубів. Крім того, практично суха форма засобу догляду за зубами за цим винаходом підвищує стійкість препарату, який можна зберігати протягом більш тривалого часу.

Засіб догляду за зубами за цим винаходом можна призначати, наприклад, щонайменше один раз на день, переважно щонайменше два рази на день. Його також можна призначати щонайменше три рази на день, чотири рази на день або п'ять разів на день. Наприклад, його можна призначати, коли у суб'єкта посилюється відчуття сухості у роті. Засіб догляду за зубами можна також вводити після їжі або перекусу, необов'язково, замість чищення зубів. Засіб догляду за зубами можна також вводити після пробудження, щоб зменшити ксеростомію. Переважно, суб'єкти регулярно застосовують засіб догляду за зубами, щоб можна було уникнути подальшої демінералізації завдяки використанню засобу за цим винаходом. Наприклад, засіб догляду за зубами можна призначати щонайменше два дні поспіль, щонайменше три дні поспіль або щонайменше 5 днів поспіль. Препарат, переважно, вводять протягом щонайменше одного тижня, щонайменше двох тижнів, щонайменше трьох тижнів, щонайменше чотирьох тижнів, щонайменше одного місяця, щонайменше 2 місяців, щонайменше 6 місяців або щонайменше одного року. Препарат можна призначати до кінця життя, наприклад, щодня.

Засіб догляду за зубами успішно знижує захворюваність і, переважно, запобігає карієсу, зокрема, у суб'єктів, які страждають на демінералізацію зубів. Засіб догляду за зубами за цим винаходом може також зменшувати біль, пов'язаний з гіперчутливістю дентину.

Термін, який використовується тут, "суб'єкт" стосується будь-якого суб'єкта, що має зуби, наприклад, ссавця, такого як людина, собака, тварини з сімейства котячих, такої як кішка, гризуна, такого як миша, щур, хом'як, морська свинка, стосується корів, коней, верблюдів, овець, кіз або інших домашніх тварин, тварин на фермі або в зоопарку, які мають зуби. Переважно, суб'єктом є людина.

У контексті цього винаходу, якщо спеціально не указано або не ясно з контексту, об'єкт не обмежується однією, але також може означати "один або декілька". Наприклад, посилання на "зуб", якщо явно не вказано інше, включає посилання на більш ніж один зуб, зокрема, на всі зуби суб'єкта.

Наступні приклади і варіанти здійснення цього винаходу призначені для ілюстрації, але не для обмеження винаходу. Всі посилання, наведені в цьому документі, повністю включені в цей документ.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фіг. 1: Типовий процес виробництва для приготування жувальних гумок з покриттям

Фіг. 2: Типовий процес виробництва для приготування ірисок. Додавання чутливої до температури речовини може проводитися після змішування на автоматизованій лінії.

Фіг. 3: Приклади жувальних гумок за цим винаходом.

Фіг. 3A: Препарат жувальної гумки, який містить зібраний самозбирний пептид і основу жувальної гумки, наприклад, чіклі.

Фіг. 3B: Жувальна гумка A) Оболонка, яка містить смакову добавку, B) Матриця, яка містить зібраний самозбирний пептид і основу жувальної гумки, наприклад, чіклі.

Фіг. 3C: Жувальна гумка з покриттям: A) Оболонка/покриття, що включає смакову добавку і/або самозбирний пептид. B) Серцевина, що містить зібраний самозбирний пептид і матрицю основи жувальної гумки.

Фіг. 3D: Жувальна гумка з покриттям: A) Оболонка, яка містить зібраний самозбирний пептид. B) Серцевина, яка містить основу жувальної гумки, наприклад, чіклі. Основа жувальної гумки може бути виготовлена зі спресованої жувальної гумки.

Фіг. 4: Приклад кінцевої виготовленої жувальної гумки, що включає зібраний P11-4 відповідно до опису пресованої гумки, яка приготована відповідно до Прикладу 1B.

Фіг. 5: Поперечний переріз іриски, яка містить зібраний P11-4, яка приготована згідно з прикладом 1A з титруванням.

Фіг. 6: SEM зображення для прикладу 2 із захисним шаром. a) Вихідна емаль людини (покрита лаком на час експерименту, який видалений для огляду), b) Піддана обробці емаль людини із

захисним шаром після експерименту з кислотної ерозії, що демонструє зниження демінералізації порівняно з фіг. 7, яка підтверджує захисний ефект обробки. Збільшення: 1000x, сигнал: SE2, ЕНТ: 10

Фіг. 7: kVSEM зображення для прикладу 2 без захисного шару. а) Вихідна емаль людини (покрита лаком на час експерименту, який видалений для огляду), б) Піддана обробці емаль людини без захисного шару після експерименту з кислотної ерозії, яка демонструє виражену демінералізацію. Збільшення: 1000x, Сигнал: SE2, ЕНТ: 10 кВ

Фіг. 8: TEM еталонного зразка, зібраного P11-4, TEM, 50000 x, 50 кВ, АМТ

Фіг. 9: TEM зображення штучно пережованої іриски зі слиною, що показує виразний пучок волокон P11-4, порівн. приклад 3. TEM, 50000 x, 50 кВ, АМТ

Фіг. 10: Розчин, приготований за прикладом 1 з попереднім змішуванням і титруванням. Вміст 35 мг*мл⁻¹

Фіг. 11: Розчин, приготований відповідно до Прикладу 1 без титрування, який являє собою злегка жовтуватий непрозорий розчин. Вміст 35 мг*мл⁻¹.

Фіг. 12: Пристрій для штучного пережовування засобу догляду за зубами. Аналогічним апаратом є стоматологічна жувальна машина університету Міннесота, наведена, зокрема, в <https://www.youtube.com/watch?v=LEJymW-g0B0>.

Фіг. 13: Порівняння захисної дії мономерного і полімерного самозбирного пептиду. А Зразок розподілу на нанесеній на яйце сітці. Зліва вгорі: вихідна, необроблена поверхня, захищена лаком; справа вгорі: зразок 1 з полімерізованим самозбирним пептидом; внизу зліва: зразок 2 з мономерним самозбирним пептидом; внизу справа: незахищена поверхня. В Пусте куряче яйце з намальованою сіткою, покрите фарбою Maybelline Express Finish протягом 40 сек. Верхній квадрат, позначений буквою "V", був повністю покритий лаком для нігтів, щоб створити незачеплену природну поверхню. Три квадрати, що залишилися, залишаються пустими для наступного дослідження. С Забарвлене куряче яйце з сіткою для розподілу проб. Злегка білуватий відтінок у лівому верхньому кутку виникає через захист лаком і, отже, не забезпечує хорошої адгезії барвника. D Інкубування яєчної шкаралупи в зразку Coca Cola® в чашці для кристалізації. Ділянку, покриту зразками, врівноважували за допомогою 2 г свинцю, щоб забезпечити належне балансування і повний контакт з кислотою, що знаходиться в рідині. E Яйце 3 після 5-хвилинного інкубування в зразку Coca Cola® після споліскування водою. Зліва вгорі: ділянка, захищена лаком "V", справа вгорі: Полімерний P11-4 "p", зліва внизу: мономерний P11-4 "M", справа внизу: контрольний зразок "C". F Приклад перетвореної чорно-білої поверхні, що включає аналізовану ділянку (тонка лінія). G Результати виведення ImageJ з використанням функції "Analyze Particle" Високий відсоток захищеної поверхні спостерігається в моделі ерозії зі зразками з полімерним самозбирним пептидом і проміжним захистом з мономерним самозбирним пептидом, а найбільша ерозія спостерігається без захисту, тобто для контрольного зразка. Потрібно зазначити, що барвник не прилипав до лаку, що пояснює, чому для покритих лаком зразків показано 0 % чорної ділянки.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1: Приготування засобу догляду за зубами за цим винаходом

А) Приготування іриски за цим винаходом

Після підготовки речовин комп'ютеризована система зважування гарантує, що всі інгредієнти будуть точно зважені для подальшого процесу варіння, який приводить до приготування першої матриці. Варіння проводять при 100-150 °C при перемішуванні.

Паралельно готується премікс. Самозбирний пептид, наприклад, P11-4, відважують у придатну посудину. Потім порошок при перемішуванні переносять в іншу посудину, що містить основний розчинник, тобто воду з величиною рН 8, яку регулюють за допомогою 0,1 N розчину NaOH. Після додавання самозбирного пептиду розчин витримують протягом 5 хв. при лужному рН, щоб гарантувати мономерність пептиду. Потім за допомогою кислоти, переважно, фосфорної кислоти або 0,1 N розчину лимонної кислоти розчин повільно титрують до рН 6, ініціюючи самозбирання пептиду. У результаті виходить злегка непрозорий розчин. Концентрація пептиду може дорівнювати, наприклад, від 20 до 100 г/л.

Щоби відповідати вимогам до препарату, премікс постійно додають або під час змішування на автоматичній лінії, або відразу після змішування на автоматичній лінії в тунельному охолоджувачі. Переважно, в фазі охолодження при максимальній температурі 85 °C. Отриманий сирий ірис витягують і формують з допомогою шарошки з подальшим формуванням за допомогою вирівнювального валика, надаючи форму бруска. Після подібного перетворення форми вже охолоджений ірис нарізається і на автоматичній лінії завертається в обгортку. Обгорнуті іриски можуть бути упаковані або зберігатися не розфасованими в очікуванні подальшого упакування.

Як альтернатива, велику масу можна приготувати без титрування таким чином:

Після підготовки речовин комп'ютеризована система зважування гарантує, що всі інгредієнти будуть точно зважені для подальшого процесу варіння, який приводить до приготування першої матриці. Варіння проводять при 100-150 °C при перемішуванні.

Паралельно готується премікс. Самозбирний пептид, наприклад, P11-4, відважують у придатну посудину. Потім порошок при перемішуванні переносять в іншу посудину, що містить кислий розчин,

переважно, фосфорну кислоту або лимонну кислоту з величиною pH 6. Якщо потрібно, величину pH коригують відповідною кислотою. У результаті отримують непрозорий жовтуватий в'язкий розчин. Концентрація пептиду може бути, наприклад, в діапазоні від 20 до 60 г/л.

Щоб відповідати вимогам до препарату, премікс постійно додають або під час змішування на автоматичній лінії, або відразу після змішування на автоматичній лінії в тунельному охолоджувачі. Переважно в фазі охолодження при максимальній температурі 85 °C. Отриманий сирий ірис витягують і формують з допомогою шарошки з подальшим формуванням за допомогою вирівнювального валика, надаючи форму бруска. Після подібного перетворення форми вже охолоджений ірис нарізається і на автоматичній лінії завертається в обгортку. Обгорнуті іриски можуть зберігатися в не розфасованому вигляді в очікуванні подальшого упаковування або в упакованому вигляді.

В) Приготування жувальної гумки за цим винаходом

Перед підготовкою вихідних речовин готується матриця самозбирного пептиду. Самозбирний пептид відважують у придатну посудину. Потім порошок при перемішуванні переносять в іншу посудину, яка містить основний розчинник, тобто воду з величиною pH 8, відкориговану за допомогою 0,1 N розчину NaOH. Після додавання самозбирного пептиду розчин витримують при лужному pH протягом 5 хв., щоб підтримувати пептид у мономерній формі. Потім кислотою, переважно, фосфорною кислотою або 0,1 N лимонною кислотою розчин повільно титрують до значення pH 6, ініціюючи самозбирання пептиду. У результаті отримують злегка непрозорий розчин. Концентрація пептиду може бути, наприклад, від 20 до 100 г/л. Потім вказаний розчин сушать, наприклад, сублімаційним сушінням або розпилювальним сушінням, зберігаючи фібрилярну структуру матриці.

Після підготовки речовин комп'ютеризована система зважування гарантує, що всі інгредієнти будуть точно зважені для подальшої процедури змішування. Додають гранулюючий агент, найбільш переважно, сорбіт, лубрикант, наприклад, стеарат магнію або тальк і т. д., а потім змішують у блендері. Пізніше додають порошок зібраного пептиду і сипкий порошок дозують безпосередньо в обладнання для пресування.

Для підвищення придатності з точки зору смаку покриття може наноситися після приготування маси для покриття, наприклад, в окремій посудині. Для цього можна приготувати розчин пептиду, як вказано вище. Потім вказаний розчин додають до ароматизаторів, барвників і т. д. шляхом гомогенізації, а потім використовують для нанесення розпиленням на спресовані жувальні гумки.

Після нанесення покриття жувальні гумки можуть бути відразу ж вміщені в блістерну упаковку і запечатані і, необов'язково, додатково упаковані.

Приклад 2: Випробування на кислотну ерозію

Підготовка зразків

Матеріали

Опис	Постачальник
Диски емалі людини	Tissue Bank
Пробірка фірми Falcon 15 мл	Fisher Sci
Індикаторний папір для визначення pH	Merck
Секундомір	--
Шейкер	IKA
Плазмений розпилювач Polaron SC7620	Thermo VG Scientific (Au Plasma)
Карбонова стрічка	Thermo
SEM SUPRA 40 VP Gemini	Carl Zeiss
Забуферений фосфатом сольовий розчин	Sigma Aldrich
Лимонна кислота → 6 %-ний розчин лимонної кислоти у воді	Credentis
Буфер для ремінералізації: 2 mM Ca(NO ₃) ₂ 1,2 mM KH ₂ PO ₄ 60 mM Tris/HCl (регулюють pH до 7,4 з допомогою 1M KOH)	Credentis
Штучна слина	Sigma Aldrich
Промокальний папір	VWR
Кока-кола	Coca Cola

Підготовка емалевого диска

- Дістаньте зуб, бажано людський, з холодильника

Зуб повинен мати непошкоджену поверхню

- Промокніть досуха
- Виріжте частини емалі
- Зберігайте в розчині PBS (забуференому фосфатом сольовому розчині)

Інкубування

- Видаліть шматочки з розчину PBS
- Промийте проточною водою
- Інкубуйте протягом 48 годину в буфері для ремінералізації
- Видаліть із розчину

- Нанесіть зріз емалі на штучні зуби, розміщені в обладнанні для штучного жування, за допомогою клею 2K.

- Піддайте іриску протягом 5 хв. процесу штучного жування разом з або без зібраного P11-4 (33 мг/мл) в присутності 3 мл штучної слини.

Видаліть "слину"

Інкубуйте 1 шматочок емалі в "слині" протягом 5 хв.

- Видаліть зріз емалі із зуба
- Інкубуйте зріз емалі протягом 30 хвилин у кока-кола.
- Вмістіть на промокальний папір
- Сушіть на повітрі протягом 24 годин

Підготовка SEM

- Вмістіть зразки на тримач зразка SEM мікроскопа на карбоновій стрічці
- Проведіть напилення на зразок в Au-плазмі в атмосфері аргону протягом 30 с. $8 \cdot 10^{-2}$ Па протягом 30 с при 20 мА з покриттям золотом

Проаналізуйте зразок в SEM мікроскопі "Carl Zeiss".

Зрізи емалі піддали штучному пережовуванню іриски, що містить зборку P11-4, або холостої проби (тільки слина), як описано вище, потім індукували кислотну ерозію шляхом інкубування в кока-кола протягом 30 хв. SEM-зображення типових зрізів емалі без захисного шару або із захисним шаром, утвореним при жуванні іриски із зібраним P11-4, показані на фіг. 6 (захисний шар не сформований) і 7 (з P11-4, із захисним шаром). Зразки з кислотним захисним/жертвним шаром демонструють меншу ерозію, ніж зразки без захисту.

Приклад 3: Визначення волокон, які елюються з матриці

Матеріали

- P11-4 в зібраному вигляді як контроль
- мкл-піпетка Socorex
- Шаблони Cu-TEM 200 меш EMS 215-412-810
- 3 %-ний ураніацетат EMS 22400-2 Лот: 1B155953/131007
- EM900 TEM Zeiss

Зразок:

- Вмістите 1 іриску з P11-4 в зібраному вигляді або без нього (35 мг/мл) в 3 мл штучної слини (див. приклад 2).

- Проведіть штучне жування протягом 5 хв. в обладнанні для штучного жування.
- Видалити супернатант (слину)

Метод TEM

- Розбавте зразок (10 мг/мл) з допомогою H_2O в співвідношенні 1:63.
- Вмістіть 1 мкл контрольного розчину на сітку TEM для зразка.
- Вмістіть 20 мкл води на парафільм
- Акуратно вмістіть сітку TEM темною ділянкою вгору на парафільм, близько до краплі.
- Нанесіть зразок об'ємом 10 мкл на сітки TEM з вуглецевим покриттям (шестикутні)
- Інкубуйте протягом 10 хв.
- Видаліть непов'язаний зразок за допомогою паперової серветки.
- Вмістіть сітку в 3 %-ний розчин ураніацетату об'ємом 20 мкл.
- Інкубуйте протягом 40 сек
- Видаліть незв'язаний ураніацетат за допомогою паперової серветки
- Промийте сітку 2 рази дистильованою водою.

Нанесіть піпеткою краплю 5 мкл на верхню частину сітки і видаліть її

- Висушіть протягом 20 хвилин при кімнатній температурі
- Вставте зразок у тримач зразка для TEM
- Проведіть аналіз при 50 кВ і вакуумі, щонайменше, $9 \cdot 10^{-6}$ ГПа

Штучна слина містила зібрані волокна самозбирного пептиду P11-4 після пережовування іриски за цим винаходом, тобто зібраний самозбирний пептид зберігав свою зібрану форму після впровадження в основу іриски і після витягання з неї при жуванні. Це дозволяє сформувати на зубі захисний жертвний шар, що оберігає його від ерозії.

Приклад 4: Порівняння захисної дії мономерного і зібраного самозбирного пептиду проти кислотної

ерозії

Метою цього дослідження було виявити захисний ефект полімерного самозбирного пептиду порівняно з мономерним самозбирним пептидом на основі зразкового експерименту з ірисками.

Оскільки доступність людських зубів обмежена, була створена альтернативна модель з використанням курячих яєць як заміни людської емалі для тестування ерозії. Незважаючи на те, що курячі яйця зроблені з карбонату кальцію, а не з фосфату кальцію, як людські зуби, модель здатна продемонструвати захисний ефект від кислотного впливу. Структура карбонату кальцію курячого яйця зі стовпчастою структурою нагадує кристалічну структуру фосфату кальцію в зубах людини. Крім того, людські зуби також містять частинку карбонату кальцію (~4 %) (Klimuszko et al. 2018 Odontology 106:369-376).

Кислотний вплив при ерозії зубів може бути викликаний оцтовою кислотою, фосфорною кислотою або іншими органічними або неорганічними кислотами. Для цілей дослідження був використаний напій Coca Cola®, один із широко споживаних напоїв, що істотно знижують значення pH в порожнині рота, - щодня у всьому світі випивають 1,7 мільярди порцій кока-коли.

Гіпотеза, перевірена в цій напівкількісній моделі кислотної ерозії, полягає в тому, що яєчна шкаралупа краще захищена полімерним або агрегованим самозбирним пептидом P11-4, порівняно з мономерним самозбирним пептидом P11-4.

Щоб перевірити цю гіпотезу, були приготовані і зіставлені два види ірисок. Рецептuru основи була ідентична, однак пептид додавали у вигляді мономера до мономерної форми і у вигляді гідрогелю до полімерної форми. Речовину додавали в процесі виробництва іриски після етапу нагрівання, але до використання стрижневих змішувачів.

Матеріал і методики

Іриски Curodont™ мономерні	Credentis ag	194322-02 (мономерний)
Іриски Curodont™ полімерні	Credentis ag	194-PM-X (полімерний) (ще не надійшов у продаж)
Вага	Mettler Toledo	PM300
Карусельний стіл	Snijders	Rotator 34528
Піпетка	Socroex	10-100 мкл
Цифровий мікроскоп		
Пробірка для центрифугування 15 мл	VWR	
Кристалізаційна чаша 300 мл	Duran	
Ізотонічний розчин NaCl 0,9 %	Labor Bichsel	L170192
Яйця курячі, свіжі	Volg	
Харчовий барвник	Dr. Oetker	
Maybelline Express Finish 40 s	Maybelline	
Ацетон	Sigma	
ImageJ	1.53e	

Іриски нарізали і відважили в кількості 4,2 г в центрифугальну пробірку об'ємом 15 мл. Додали 3 мл ізотонічного розчину NaCl, що імітує натуральну слину і об'єм, присутній в ротовій порожнині, і зразки вмістили на ніч на карусельний стіл.

Сирі курячі яйця обережно розкривали з одного боку і відкинули яєчний білок і жовток. Потім пусті курячі яйця промивали і сушили. Після висихання на двох місцях яйця спочатку тонким олівцем була проведена сітка, а потім покрита лаком для нігтів, див. фіг. 13B.

Після висихання лаку для нігтів яйця забарвлювали харчовим барвником синього кольору "діамантовий синій FCF" для кращої видимості, наносячи фарбу губкою безпосередньо на куряче яйце. Потім за допомогою чистої губки видаляли надлишки фарби, отримуючи рівномірне забарвлення, див. фіг. 13C. Частково забарвлені яйця потім сушили при 40 °C протягом 2 годин.

Після сушіння зразки розподілялися, як указано на фіг. 13A.

25 мкл витягнутого зразка або контрольного зразка наносили піпеткою на висушену поверхню яйця і давали увібратися в неї. Вказану стадію повторили двічі, щоб забезпечити повне покриття квадрата.

Після сушіння при 40 °C протягом 1 години яєчну шкаралупу помістили в кока-кола при 21 °C (чисту) і інкубували протягом 5, 10 і 20 хв., як показано на фіг. 13D.

Після інкубації шкаралупу яєць видаляли (фіг. 13E), промивали водою з подальшим видаленням лаку ацетоном. Потім яєчну шкаралупу сушили на повітрі.

Ділянки, на які були нанесені зразки, потім досліджували за допомогою цифрового USB мікроскопа на розподіл барвника. На ділянках, де кисла рідина роз'їла яєчну шкаралупу, на поверхні було виявлено менше кольору, так як забарвлення розмивається разом із поверхнею шкаралупи.

Зображення відкривалися з допомогою ImageJ, кожне зображення вибиралося і перетворювалося

в бінарне зображення, тобто більш темні ділянки шкаралупи з інтенсивним синім кольором, де шкаралупа була захищена, перетворені в чорні, а більш світлі ділянки, де шкаралупа була піддана ерозії, були перетворені в білі. Зразкова картинка показана на фіг. 13F. Всередині сітки максимально великі квадрати аналізували з допомогою функції "Analyze Particle".

Потрібно зазначити, що лак для нігтів запобігає доступу барвника до поверхні яєчної шкаралупи, тому після промивання колір втрачається, хоча шкаралупа під лаком була оптимально захищена.

Результати

Таблиця 2:

Розрахункові дані, отримані з використанням ImageJ Particle Analysis. Що стосується позначень на сітці, то буква "V" означає лак (нативна структура), "P" означає полімерний самозбирний пептид, "M" означає мономерний самозбирний пептид і "C" означає незахищену поверхню.

Ідентифікатор	Кількість	Загальна площа	Середній розмір	% площі
12455_Egg3_5min (3) V. jpg	18	102	5,667	0,007
12455_Egg3_5min (4) P_bw	741	1011800	1365,452	88,384
12455_Egg3_5min (5) M. jpg	310	130124	419,755	68,398
12455_Egg3_5min (6) C_bw.tif	386	213628	553,44	67,561
12455_Egg2_10min (4) V_bw	5	8	1,6	6,59E-04
12455_Egg2_10min (5) P_BW	1450	580723	400,499	62,515
12455_Egg2_10min (7) M_bw	3425	755952	220,716	57,699
12455_Egg2_10min (1) C_bw	1587	461484	290,79	50,656
12455_Egg4_20min- Varnish	відсутня			
12455_Egg4_20min (2) P_bw	614	660990	1076,531	53,782
12455_Egg4_20min (3) M_bw	1450	546241	376,718	46,758
12455_Egg4_20min (4) C.jpg	6501	956391	147,114	39,988

Висновки

Отримані дані підтверджують гіпотезу про те, що полімерний самозбирний пептид P11-4 "P" забезпечує кращий захист від ерозії, порівняно з мономерним самозбирним пептидом P11-4 "M". Ефект максимальний при короткому часі інкубування протягом 5 хв., коли полімерна речовина захищає приблизно на 20 % більше площі, порівняно з мономерною формою і контрольним зразком "C", фіг. 13G. При більш тривалому часі інкубування ефект, а також різниця між значеннями стають менше, але полімерний самозбирний пептид, як і раніше, має кращий захисний ефект, ніж мономерний самозбирний пептид, який все ж краще захищає, ніж контрольний зразок.

ВАРІАНТИ ЗДІЙСНЕННЯ ЦЬОГО ВИНАХОДУ

У цьому винаході пропонується

1. Засіб догляду за зубами, який містить:

(i) самозбирні пептиди, які містять послідовність SEQ ID NO: 21, при цьому самозбирні пептиди практично присутні в продукті для догляду за зубами в зібраному вигляді (зокрема щонайменше на 80 %, переважно щонайменше на 90 %, щонайменше на 95 %), і

(ii) фармацевтично прийнятну основу,

де засіб догляду за зубами являє собою практично твердий препарат, вибраний з групи, яка складається з жувальної гумки, м'якого льодяника, желатинової жувальної гумки, жувальної цукерки, жувальної іграшки, іриски, пастилки або таблеток,

і де засіб догляду за зубами не є абразивним.

2. Засіб догляду за зубами згідно з варіантом здійснення винаходу 1, де самозбирні пептиди в зібраній формі вбудовані в фармацевтично прийнятну основу, переважно, в основу жувальної гумки.

3. Засіб догляду за зубами згідно з варіантом здійснення винаходу 2, де основа жувальної гумки містить полімери, пластифікатори і/або смоли.

4. Засіб догляду за зубами згідно з варіантом здійснення винаходу 2, де вказана основа жувальної гумки містить:

а) синтетичні інгредієнти, вибрані з групи, яка складається з бутадієн-стирольного каучуку, ізобутилен-ізопренового співполімеру (бутилового каучуку), парафіну (отриманого за допомогою процесу Фішера-Тропша), нафтового сліду, синтетичного нафтового парафіну, поліізобутилен-полівінілацетату, співполімерів поліізобутадієну і ізобутилен-ізопрену, низькомолекулярних еластомерів, таких як полібутен, полібутадієн і поліізобутилен, вінілових полімерних еластомерів, таких як полівінілацетат, поліетилену, вінілових співполімерних еластомерів, таких як вінілацетат/вініллаурат, вінілацетат/вінілстеарат, етилен/вінілацетат, полівінілового спирту або їхніх сумішей, і/або

б) натуральні інгредієнти, вибрані з групи, яка складається з чіклі, чікібула, ксантанової камеді, камеді gutta hang kang, гумібалату масарандуба, шоколаду масарандуба, мушмули, rosдинha, венесуельського чіклі, джелутонга, leche saspі, pendare, perillo, leche de vaca, niger gutta, туно, чілте і натурального каучуку.

5. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, що містить желатин, альбумін, лецитин, пектин або крохмаль.

6. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де концентрація самозбирних пептидів дорівнює 0,1-500 мг/кг, переважно, приблизно 5-15 мг/кг.

7. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний пептид містить послідовність SEQ ID NO: 22.

8. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний пептид містить послідовність SEQ ID NO: 23.

9. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний пептид містить послідовність SEQ ID NO: 24.

10. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний пептид містить послідовність SEQ ID NO: 25.

11. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний пептид містить послідовність SEQ ID NO: 26.

12. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний пептид містить будь-яку з послідовностей SEQ ID NO: 1-20.

13. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказані самозбирні пептиди містять послідовність, щонайменше на 80 % ідентичну одній з послідовностей SEQ ID NO: 1, 2 або 20, де вказаний пептид, переважно, включає послідовність SEQ ID NO: 1.

14. Засіб догляду за зубами згідно з варіантом здійснення винаходу 13, де вказані самозбирні пептиди містять послідовність, щонайменше на 80 % ідентичну послідовності SEQ ID NO: 1, де вказаний пептид, переважно, включає послідовність SEQ ID NO: 1.

15. Засіб для догляду за зубами згідно з варіантом здійснення винаходу 13, де вказані самозбирні пептиди містять послідовність, щонайменше на 80 % ідентичну послідовності SEQ ID NO: 3, причому вказаний пептид, переважно, включає послідовність SEQ ID NO: 3.

16. Засіб догляду за зубами згідно з варіантом здійснення винаходу 13, де вказані самозбирні пептиди містять послідовність, щонайменше на 80 % ідентичну послідовності SEQ ID NO: 20, де вказаний пептид, переважно, включає послідовність SEQ ID NO: 20.

17. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-15, де вказаний пептид здатний до самозбирання при величині рН нижче ніж 7,5.

18. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-6, 12 або 16, де вказаний пептид здатний до самозбирання при величині рН вище ніж 7,5.

19. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, що не містить 0,4 % мас. або більше неорганічних частинок, що мають розмір щонайменше 0,1 мкм.

20. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний засіб догляду за зубами додатково містить а) поліол, такий як ксиліт, еритрит або сорбіт, переважно, ксиліт.

21. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний засіб догляду за зубами додатково містить б) фосфат, такий як фосфат натрію, фосфат кальцію, зокрема, гідроксіапатит.

22. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний засіб догляду за зубами додатково містить с) пірофосфат.

23. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з попередніх варіантів здійснення винаходу, де вказаний засіб догляду за зубами додатково містить d) агент, який регулює рН, такий як бікарбонат натрію або сечовина.

24. Спосіб приготування засобу догляду за зубами згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-23, який включає стадії:

- а) приготування матриці зібраного самозбирного пептиду,
- б) приготування фармацевтично прийнятної основи, переважно, основи жувальної гумки, де стадії а) і б) можна проводити в будь-якому порядку, і
- с) гомогенізація матриці зібраного самозбирного пептиду і фармацевтично прийнятної основи, переважно, основи жувальної гумки, необов'язково разом з іншими інгредієнтами,
- д) формування засобу догляду за зубами, і
- е) необов'язково упакування засобу догляду за зубами.

25. Спосіб згідно з варіантом здійснення винаходу 24, де матрицю на стадії а) готують шляхом висушування розчину, що має величину рН, при якій відбувається збирання самозбирного пептиду (наприклад, рН нижче ніж 7,5 для пептиду з SEQ ID NO: 22), наприклад, розпилювальним сушінням, ліофілізацією або випарюванням.

26. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-23, який отримують способом згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 22 або 23.

27. Засіб догляду за зубами згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 1-23 або 26 для застосування з метою зменшення демінералізації поверхні зубів суб'єкта, який страждає на демінералізацію зубів, переважно, з метою зменшення подальшої демінералізації поверхні зубів суб'єкта, який страждає на демінералізацію зубів.

28. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з варіантом здійснення винаходу 27, де суб'єкт має захворювання або стан, пов'язаний зі зниженою ремінералізацією зубів.

29. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27 або 28, де суб'єкт страждає на ксеростомію, гіпосалівацію, бруксизм, гіперчутливість дентину і/або ерозію зубів.

30. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-29, де суб'єкт страждає на ксеростомію.

31. Засіб догляду за зубами за варіантом здійснення винаходу 30, де ксеростомія пов'язана з гіпосалівацією.

32. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-31, де суб'єкт страждає на гіпосалівацію.

33. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-32, де суб'єкт страждає на бруксизм.

34. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-33, де суб'єкт страждає на ерозію зубів.

35. Засіб догляду за зубами для застосування за п. 34, де суб'єкт страждає на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу.

36. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-35, де суб'єкт страждає на гіперчутливість дентину.

37. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-36, де суб'єкт має величину клінічної оцінки сухості ротової порожнини, що дорівнює щонайменше 1, переважно щонайменше 4 або щонайменше 7 за шкалою Чалакомбе.

38. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-37, де вказаний засіб догляду за зубами вводять у рот суб'єкта, при цьому засіб догляду за зубами, переважно, повинен залишатися у роті протягом щонайменше 3 хв.

39. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 26-37, де вказаний засіб догляду за зубами повинен розжовуватися суб'єктом, при цьому, переважно, жування протягом п'яти хвилин посилює виділення слини щонайменше в 10 разів.

40. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-39, де при розжовуванні основа гумки очищує поверхню зуба, а матриця із зібраного самозбирного пептиду утворює плівку на поверхні зуба, яка зменшує або запобігає подальшій демінералізації поверхні зуба.

41. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-40, де вказаний засіб догляду за зубами призначають щонайменше один раз на день, переважно щонайменше два рази на день.

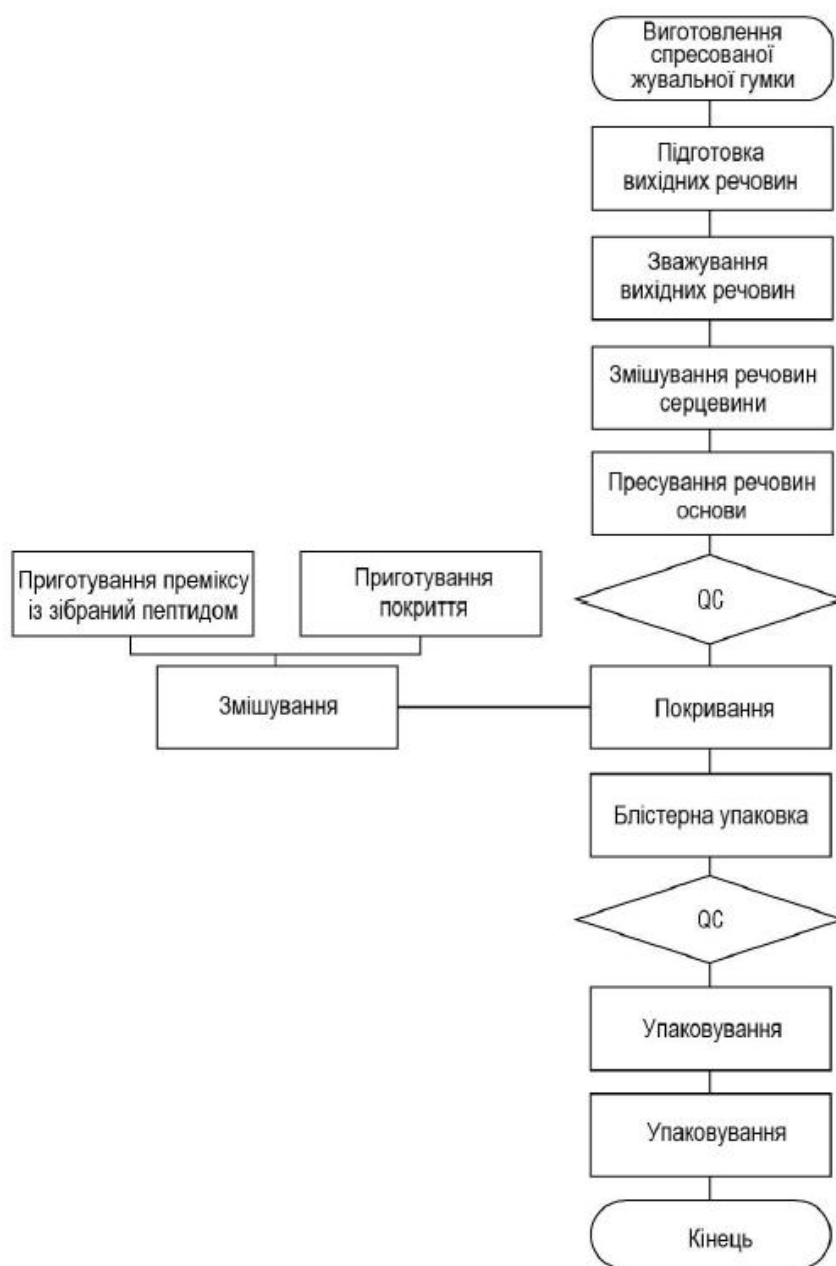
42. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-41, де вказаний засіб догляду за зубами призначають після їжі або перекусу, необов'язково, замість чищення зубів щіткою.

43. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-42, де вказаний засіб догляду за зубами призначають після пробудження, з метою зменшення ксеростомії.

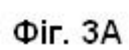
44. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-43, де вказаний засіб догляду за зубами знижує кількість випадків карієсу і, переважно, запобігає

карієсу.

45. Засіб догляду за зубами для застосування згідно з будь-яким з варіантів здійснення винаходу 27-44, де вказаний засіб догляду за зубами знижує біль, пов'язаний із гіперчутливістю дентину.



Фіг. 1



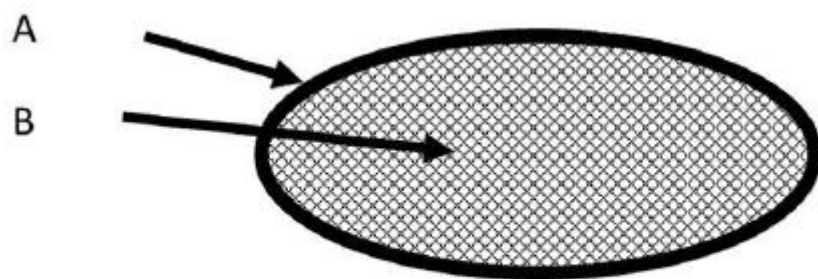


Fig. 3B

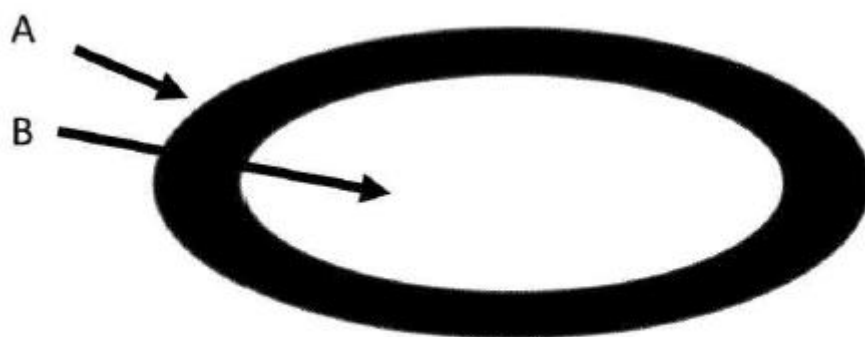


Fig. 3C

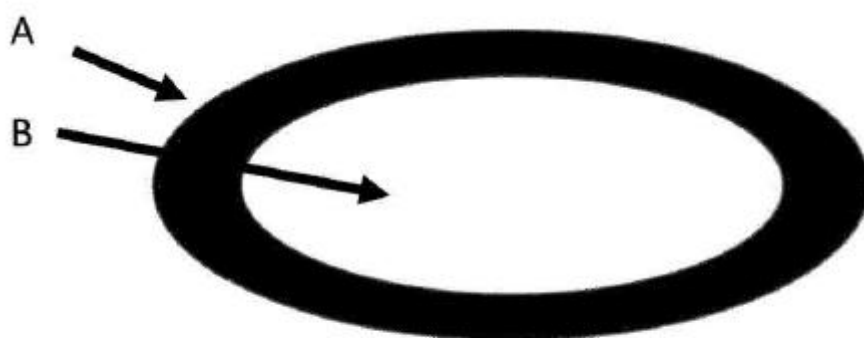


Fig. 3D

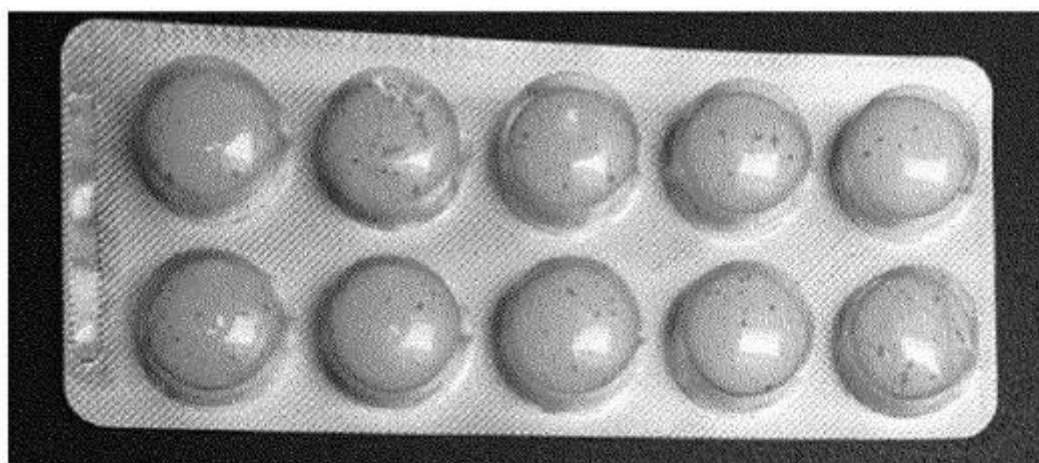


Fig. 4

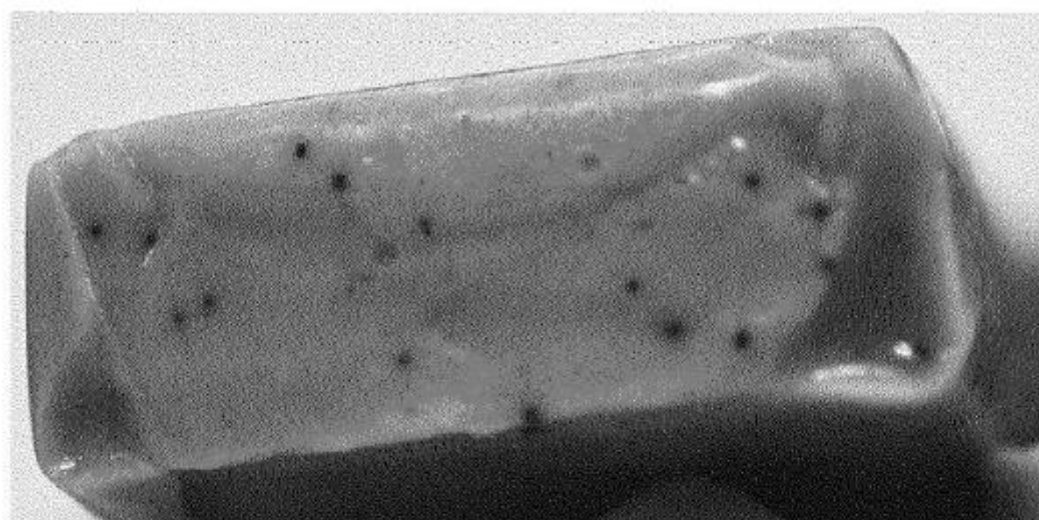


Fig. 5

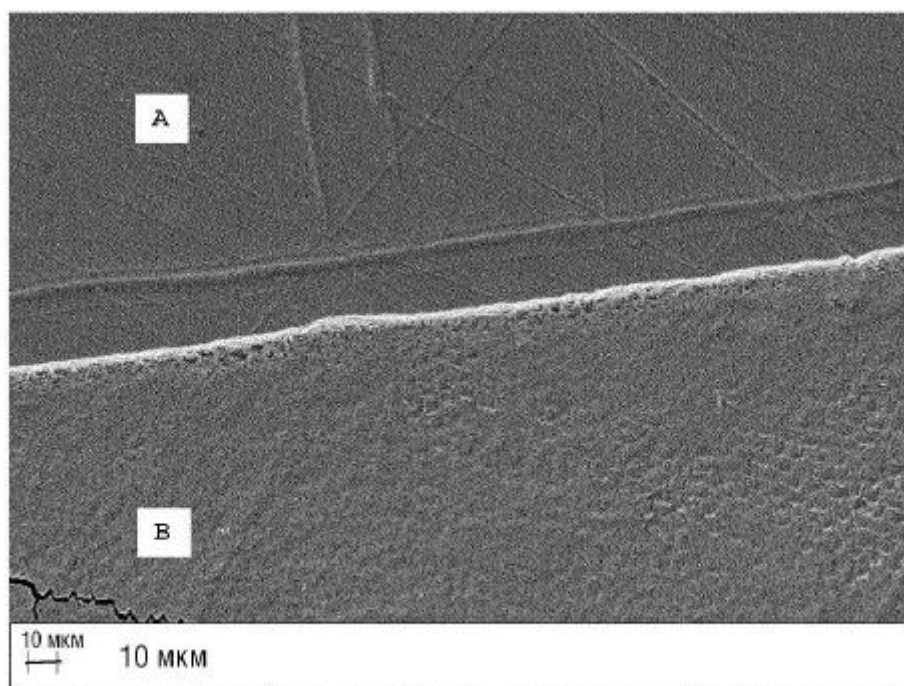


Fig. 6

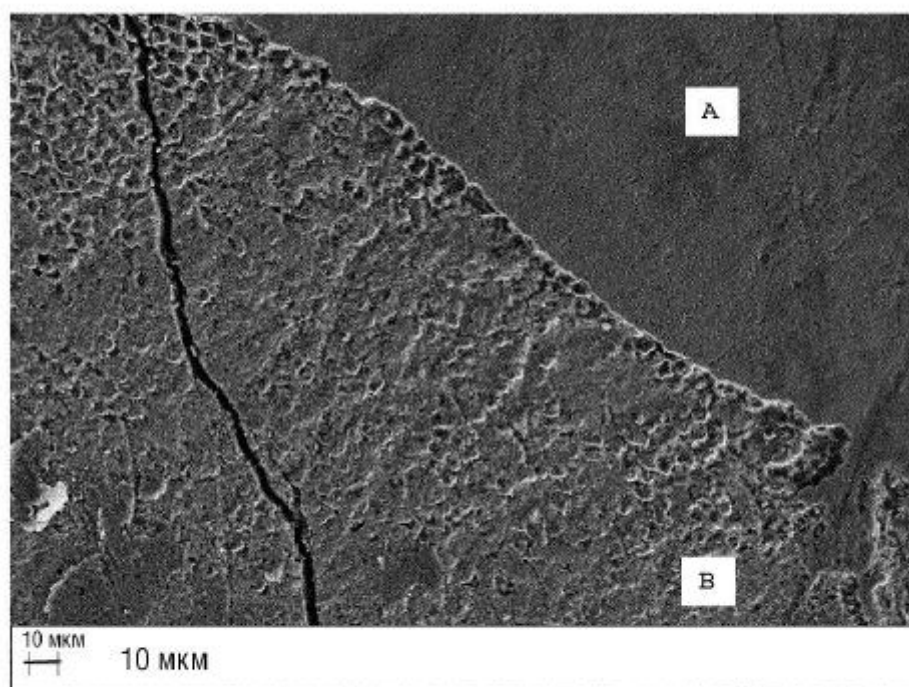


Fig. 7

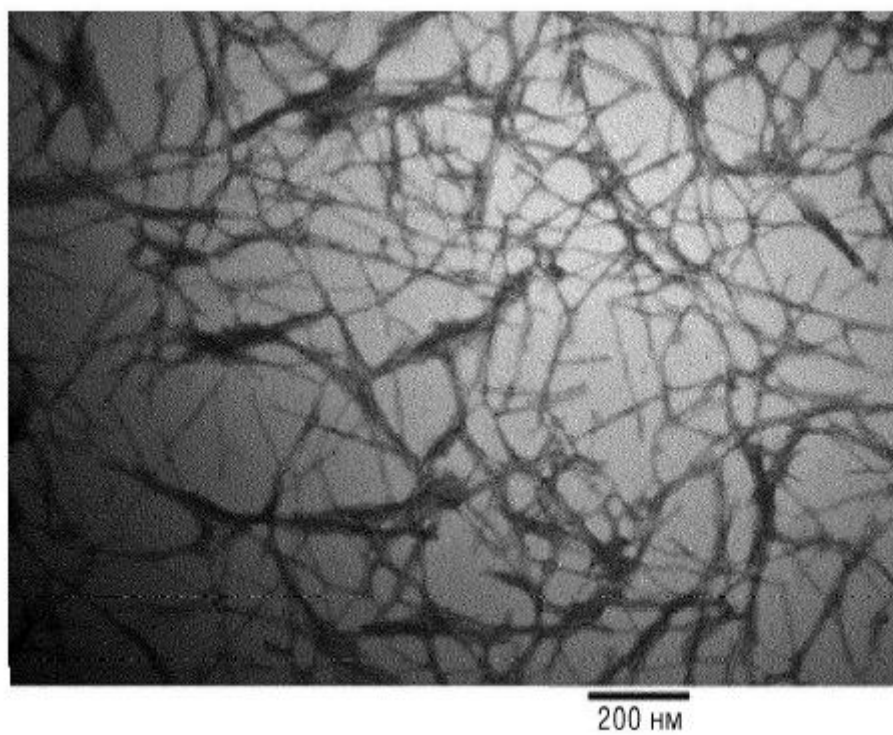


Fig. 8

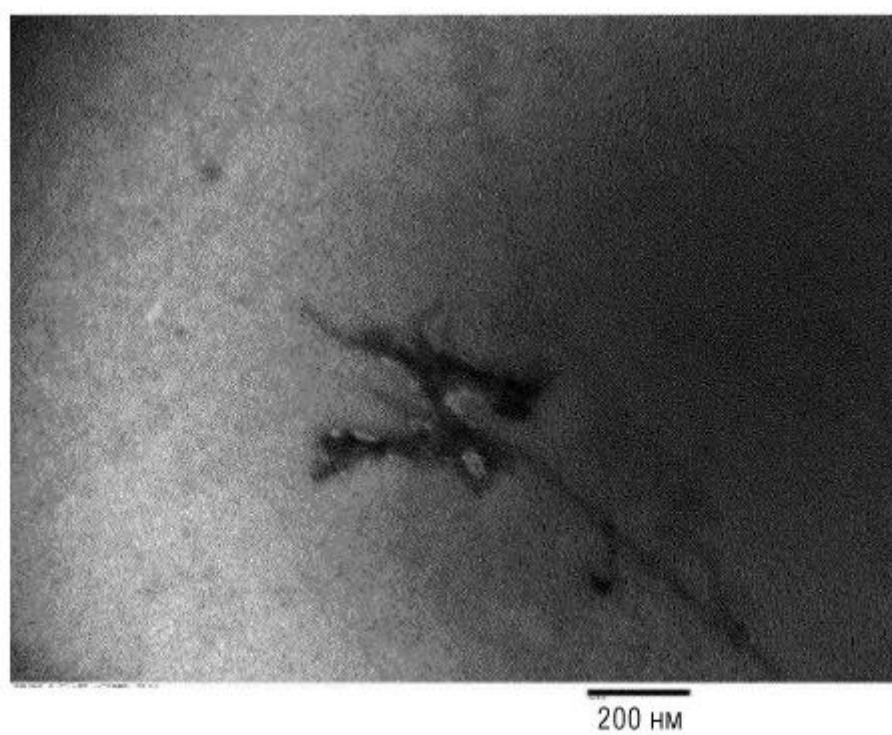


Fig. 9

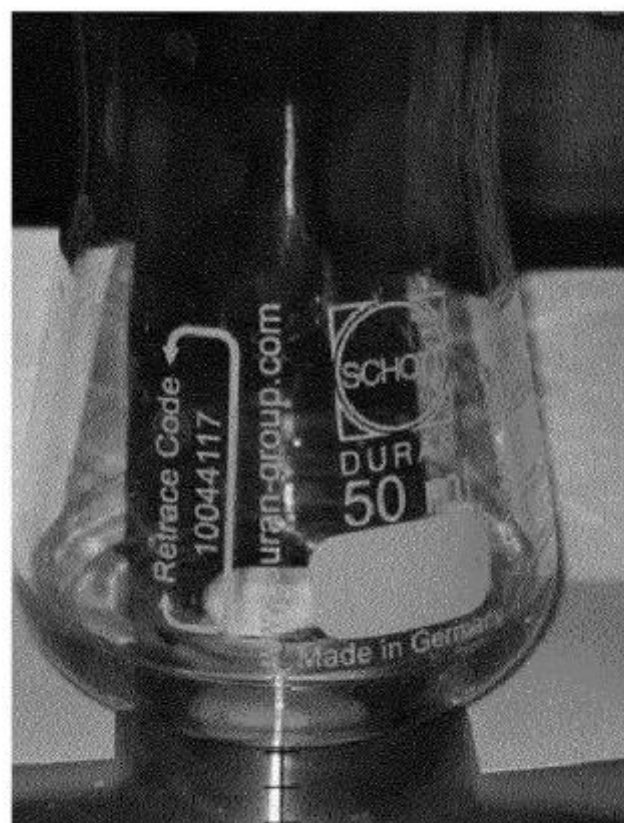


Fig. 10

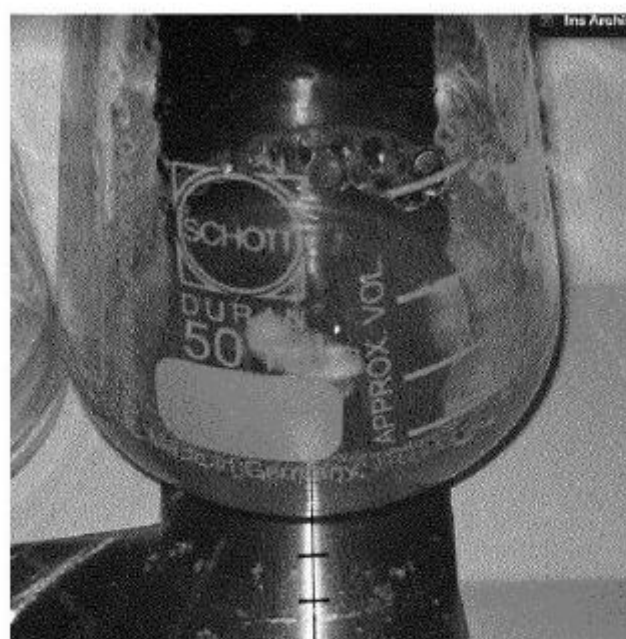


Fig. 11

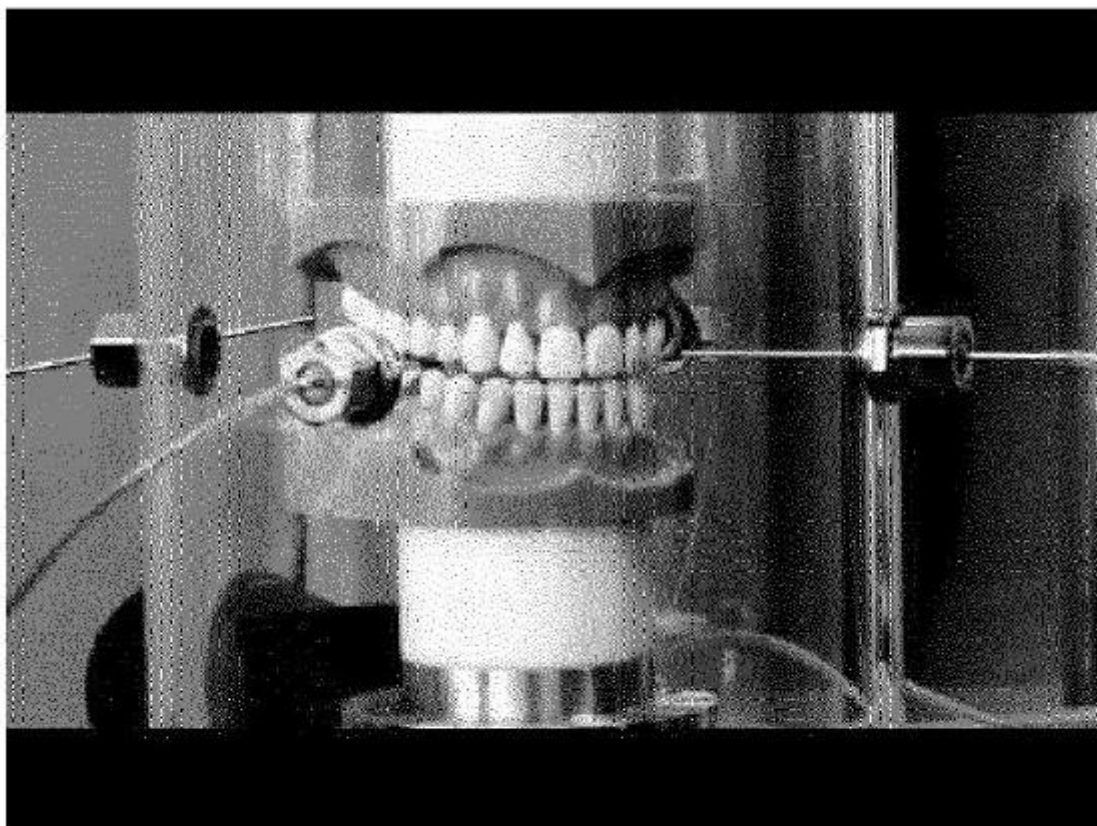
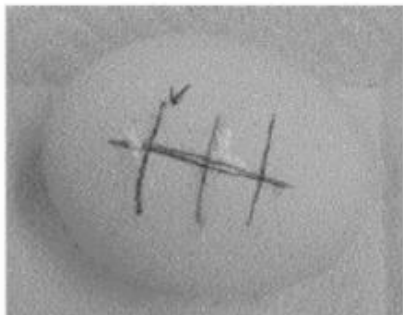


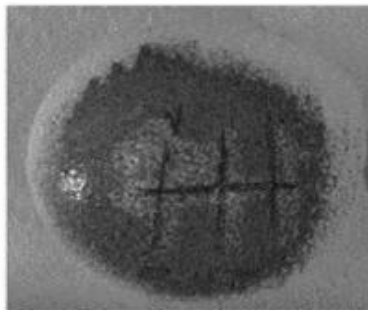
Fig. 12

Вихідна поверхня, захищена лаком "V"	Зразок 1 – полімеризований "p"
Зразок 2 – мономерний "M"	Незахищений "C"

B



C



D

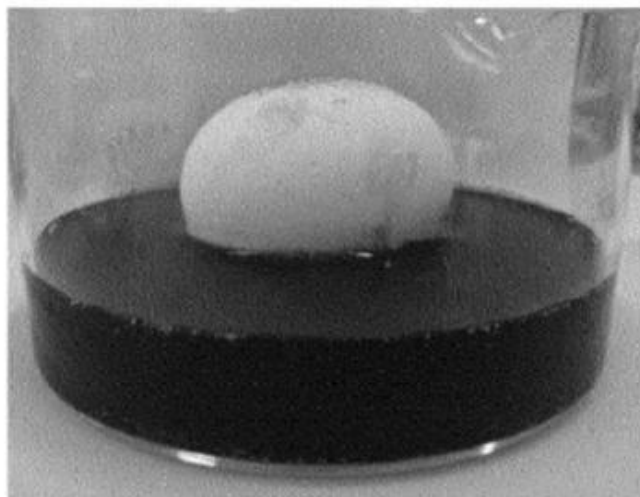


Fig. 13

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> credentis ag

<120> ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ЗАСІБ ДОГЛЯДУ ЗА ЗУБАМИ ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ ДЕМІНЕРАЛІЗАЦІЇ

<130> 12455 P 6575 WO

<160> 26

<170> BiSSAP 1.3.6

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> самозбирний пептид P11-4

<400> 1

Gln Gln Arg Phe Glu Trp Glu Phe Glu Gln Gln

1 5 10

<210> 2
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)...(3)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Orn
<400> 2
Gln Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Gln Gln Gln
1 5 10
<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид P11-8
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Orn
<400> 3
Gln Gln Arg Phe Xaa Trp Xaa Phe Glu Gln Gln
1 5 10
<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<400> 4
Gln Gln Arg Phe Gln Trp Gln Phe Glu Gln Gln
1 5 10
<210> 5
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<400> 5
Gln Gln Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Gln Gln
1 5 10
<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)...(3)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)...(9)
<223> Orn
<400> 6
Gln Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Gln
1 5 10
<210> 7
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<400> 7
Glu Gln Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Gln Glu
1 5 10
<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<400> 8
Gln Gln Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Gln Gln
1 5 10
<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<400> 9
Glu Ser Glu Phe Glu Trp Glu Phe Glu Ser Glu
1 5 10
<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)...(3)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES

<222> (7)...(7)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)...(9)
<223> Orn
<400> 10
Gln Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Gln Gln
1 5 10
<210> 11
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)...(3)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)...(9)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)...(11)
<223> Orn
<400> 11
Xaa Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Gln Xaa
1 5 10
<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)...(3)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES

<222> (9)...(9)
<223> Orn
<400> 12
Ser Ser Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Ser Ser
1 5 10
<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<400> 13
Ser Ser Arg Phe Glu Trp Glu Phe Glu Ser Ser
1 5 10
<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Orn
<400> 14
Ser Ser Arg Phe Xaa Trp Xaa Phe Glu Ser Ser
1 5 10
<210> 15
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)...(3)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)...(5)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)...(7)
<223> Orn
<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)...(9)
<223> Orn
<400> 15
Gln Gln Xaa Phe Xaa Trp Xaa Phe Xaa Gln Gln
1 5 10
<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид

<400> 16
 Asn Asn Arg Phe Glu Trp Glu Phe Glu Asn Asn
 1 5 10
 <210> 17
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> самозбирний пептид
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)...(5)
 <223> Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)...(7)
 <223> Orn
 <400> 17
 Asn Asn Arg Phe Xaa Trp Xaa Phe Glu Asn Asn
 1 5 10
 <210> 18
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> самозбирний пептид
 <400> 18
 Thr Thr Arg Phe Glu Trp Glu Phe Glu Thr Thr
 1 5 10
 <210> 19
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> самозбирний пептид
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)...(5)
 <223> Orn
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)...(7)
 <223> Orn
 <400> 19
 Thr Thr Arg Phe Xaa Trp Xaa Phe Glu Thr Thr
 1 5 10
 <210> 20
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> самозбирний пептид P11-20
 <400> 20
 Gln Gln Arg Gln Glu Gln Glu Gln Glu Gln
 1 5 10
 <210> 21
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Штучна послідовність
 <220>
 <223> сконструйований самозбирний пептид, консенсусна послідовність 1
 <220>

<221> ВАРИАНТ
<222> 1...1
<223> амінокислота з кислотою або основним бічним ланцюгом
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 2...2
<223> амінокислота з гідрофобним або полярним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається із аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину, триптофану і глутаміну
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 3...3
<223> амінокислота з кислим або основним бічним ланцюгом
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 4...4
<223> амінокислота з гідрофобним або полярним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається із аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину, триптофану і глутаміну
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 5...5
<223> амінокислота з кислим або основним бічним ланцюгом
<400> 21
Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5
<210> 22
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> самозбирний пептид, який збирається при величині рН менше 7,5
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 1...1
<223> амінокислота з кислим бічним ланцюгом
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 2...2
<223> амінокислота з гідрофобним або полярним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину, триптофану і глутаміну
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 3...3
<223> амінокислота з кислим бічним ланцюгом
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 4...4
<223> амінокислота з гідрофобним або полярним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається із аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину, триптофану і глутаміну
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 5...5
<223> амінокислота з кислим бічним ланцюгом
<400> 22
Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5
<210> 23
<211> 5
<212> PRT

<213> Штучна послідовність
<220>
<223> сконструйований самозбирний пептид
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 1...1
<223> амінокислота з кислим бічним ланцюгом
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 2...2
<223> амінокислота з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 3...3
<223> амінокислота з кислим бічним ланцюгом
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 4...4
<223> амінокислота з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається із аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 5...5
<223> амінокислота з кислим бічним ланцюгом
<400> 23
Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа
1 5
<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> сконструйований самозбирний пептид
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 2...2
<223> амінокислота з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається з аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 4...4
<223> амінокислота з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається із аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану
<400> 24
Glu Хаа Glu Хаа Glu
1 5
<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Штучна послідовність
<220>
<223> сконструйований самозбирний пептид
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 2...2
<223> амінокислота з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається із аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану
<220>
<221> ВАРИАНТ
<222> 4...4

<223> амінокислота з гідрофобним бічним ланцюгом, вибрана із групи, яка складається із аланіну, валіну, ізолейцину, лейцину, метіоніну, фенілаланіну, тирозину і триптофану

<400> 25

Asp Xaa Asp Xaa Asp

1 5

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> сконструйований самозбирний пептид

<400> 26

Glu Gln Glu Gln Glu

1 5