



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **323727**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

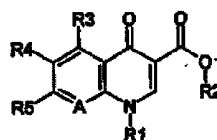
A61P 31/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20023026	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.12.22 PCT/EP00/13155
(22)	Inng.dag	2002.06.21	(85)	Videreføringsdag	2002.06.21
(24)	Løpedag	2000.12.22	(30)	Prioritet	1999.12.22, DE, 19962470
(41)	Alm.tilgj	2002.08.20			
(45)	Meddelt	2007.07.02			
(73)	Innehaver	Hans-Herrmann Schulz, Steegerstrasse 7, 51067 KÖLN, DE			
(72)	Oppfinner	Hans-Herrmann Schulz, Steegerstrasse 7, 51067 KÖLN, DE			
(74)	Fullmektig	Protector Intellectual Property Consultants AS, Postboks 5074 Majorstua, 0301 OSLO			

(54)	Benevnelse	Anvendelse av kjemoterapi midler
(56)	Anførte publikasjoner	
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen vedrører anvendelse av kjemoterapeutiske midler for fremstilling av et medikament for topisk og/eller lokal behandling av sykdommer forårsaket av bakterier og/eller for profylakse hos mennesker eller dyr.



Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av kjemoterapeutiske midler for fremstilling av et medikament for topisk og/eller lokal behandling av sykdommer som er forårsaket av bakterier og/eller for profylakse hos mennesker eller dyr.

5

Bakterier kan være årsak til et stort antall sykdommer og kan videre svekke sårhelning. I det orale området er for eksempel tannrâte (karies) forårsaket av mikrober som er spesifikke for munnen. Orale bakterier omdanner karbohydrater fra kosten til syrer som har evne å løse opp tannemaljen (enamelum) og dentin (dentinum). Dersom

10

emaljeoverflaten blir brutt, vil bakteriene trenge videre inn i underliggende dentin. Radiale dentinale rør inneholder pulpa prosesser, slik at delvis eller total infeksjon og således betennelse av pulpa forekommer når situasjonen utvikler seg. Effekten av betennelsen i pulpa er å øke kongestion av blod. I og med at pulpa er lokalisert i den stive massekaviteten, kan den ikke ekspandere, og smerte oppstår. Dersom stillingen forblir uforandret, er konsekvensene nekrose av pulpa vevet og bakteriell nedbrytning (gangren). Dersom det gangrenøse materialet ikke blir fjernet, blir dette etterfulgt av betennelser på utsiden av rotspissen. Granulomer, cyster, fistuleringer eller abscesser kan utvikles. Gass dannelse forverrer også smerten på dette trinnet..

15

20 Betennelse av periodontiet involverer også bakterier. Periodontiet består av tannkjøtt, det ringformede ligamentet av radius, periodontal membranen og de mellomliggende Sharpey's fibre. En betennelse som periodontitt kan påvirke individuelle områder på hele periodontiet. Periodontitt, som karies er forårsaket av dentale plakk langs kantene av gingiva, hvilke herder til tannsten på grunn av kalkhodig infiltrasjon. Bakterier som lever i plakken danner metabolske produkter som forårsaker periodontal sykdom.

25

Gingiva trekker seg gradvis tilbake og periodontal membran og alveolar benet begynner å disintegre. Infeksjonsteder dannes i det omgivende vevet. Konsekvensene er fortsatt ødeleggelse av benene og løsning av tennene, hvilke til slutt faller ut. Skade i det orale området kan også føre til sykdommer i andre organer i kroppen.

30

Kalsium hydroksid preparater eller sinkoksid/clove olje (eugenol) blir anvendt for behandling av karies profunda, både i tilfellet med eksponert pulpa og når dentindekket fremdeles er ubrutt. En infisert og nekrotisert pulpa blir fjernet så langt som mulig og

pulpakaviteten blir fylt med egnede rotfyllstoffer. Dersom pulpa er gangren, kan et vellykket resultat bare forventes dersom det kontaminerte rotkanalsystemet og dentin nær kanalen kan bli desinfisert. Hovedproblemene er utilgjengeligheten til det bakterielt infiserte deltaet av rotkanaler, hvilke er vanskelige å rengjøre, og også det infiserte

5 kanalveggsystemet, som også må bli fjernet med betydelig anstrengelse ved anvendelse av instrumenter. En gangren behandling er derfor normalt et kompromiss og blir fullstendig forkastet av noen skoler. Kontraindikasjoner for en gangren behandling er i prinsippet tenner med flere røtter og apikale prosesser som er synlig med røntgen. Uttrekking av tannen blir indikert i disse tilfellene. Periodontale sykdommer blir

10 behandlet ved fjerning av sublingivale konkrementer. Andre behandlinger benytter medikamenter slik som kaustiske midler, anti-inflammatoriske midler eller vitaminer.

Infeksjoner i det orale området blir behandlet ved anvendelse av antibiotika og kjemoterapeutiske midler med en antibakteriell virkning, selv om disse bare skulle bli

15 administrert etter kritisk diagnose. De foretrukkede midlene er antibiotika slik som penicillin G eller orale penicilliner. Mulige alternativer er erytromycin, lincomycin, clinomycin, og hvis det passer sulfonamider. De foretrukkede midlene i det tilfellet med blandede infeksjoner av Gram-negative mikrober er bred-spektrum penicilliner slik som ampicillin, som eventuelt kan bli erstattet med tetracykliner. Antibiotiske midler og

20 kjemoterapeutiske midler blir alltid administrert systemisk. I følge gjeldende skoleteori, bør midler som blir anvendt for systemisk kjemoterapi ikke bli anvendt som lokale antibiotiske midler.

Den vanlige anvendelsen av antimikrobiologiske substanser innen dental medisin er

25 beskrevet av B. M. Owens og N. J. Schuman (Journal of Clinical pedriatic Dentistry, 1994 (Winter), 18, 129 – 134; sitert i Medline, AN 94331337). I henhold til disse forfatterne, er det to atskilte kategorier av antimikrobiologiske substanser, nemlig naturlig forekommende substanser fra sopper (penicilliner og cefalosporiner), bakterier og actinomyceter (aminoglykosider), og deres derivater, som blir kalt antibiotika, og

30 forbindelser med syntetisk opprinnelse (sulfanilamider og quinoloner), som blir kalt kjemoterapeutiske midler. Gruppen av antibiotiske midler som er viktige for dental medisin er penicilliner, cefalosporiner og aminoglykosider, så vel som erytromycin. På

grunn av deres gode effekt, lave kostnader og enkel bruk, er disse antibiotiske midlene foretrukkede midler for mange, om ikke de fleste odontogene infeksjoner. Substansene av syntetisk opprinnelse er mindre verdifulle innen dental medisin. I følge den dominerende tankeskole, er de ofte kjennetegnet ved høye kostnader, manglende effekt og toksisitet for pasienten.

Sensitiviteten mot antimikrobiologiske midler av mikrober, hvilke forårsaker progressiv periodontitt eller odontogene abscesser har blitt studert in vitro av S. Eick et al. (Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, 12, 41 – 46) ved anvendelse av moderne antibiotiske og kjemoterapeutiske midler, det vil si penicillin, amoxicillin, cefoxitin, clindamycin, doxycyclin, metronidazole og ciprofloxacin. Resultatet var å anbefale clindamycin for antimikrobiologiske behandlinger.

Antimikrobiologiske midler har blitt anvendt innen dental medisin både systemisk og topisk for å behandle pasienter. U. Wahlmann et al. (Int. J. Antimikrob. Agents, 1999, 12, 253 – 256) har rapportert effektene av systemisk administrering av cefuroxim ti minutter før tannuttrekking. Bakteriemi forekom ved en lavere frekvens i gruppen behandlet med cefuroxim enn i den ubehandlede gruppen.

K. Kosowska og P. B. Heczko (Med. Dosw. Mikrobiol., 1997, 29, 101 – 106; sitert i Chem. Abstracts, CA 88:69315) har rapportert om topisk bruk av et antall antibiotika. De behandlet infiserte tenner med forskjellige antibiotika, nemlig erytromycin, neomycin, kloramfenikol, colistin, nystatin eller dexametasone. Den aerobiske floraen i rotkanalene etter behandling ble eliminert i ca 55 % av tilfellene. Den antibiotiske resistensen til mikroorganismene isolert fra rotkanalene etter behandling hadde imidlertid blitt øket i behandlingen. Resistensen til *Staphylococcus epidermis* til erytromycin eller methillin ble øket tre-ganger eller to-ganger. Flertallet av *Staphylococcus aureus* stammene var resistente mot erythromycin, kloramfenikol og penicillin.

Forfatterne av litteraturreferansene over er alle enige i at topisk anvendelse av antibiotika og kjemoterapeutiske midler administrert som sugetabletter, halstabletter, pastiller, styli, kjegler, pulvere eller salver er bare av meget liten viktighet på grunn av

hyppig forekomst av øket resistens av patogenene og på grunn av høy sensitiseringsgrad. Substansene som blir anvendt blir nesten ikke absorbert, hvis i det hele tatt, slik at deres virkning ikke kan forventes å trenge dypere inn i vevet. Gitt den nåværende kjente teknikken innenfor human og veterinær dental medisin, er

5 det et stort behov for midler som har en høy aktivitet mot mikrober som forekommer i munnregionen, tenner og kjever eller i orale sår, har en rask baktericidisk virkning, har god lokal tolererbarhet, fremkaller en lav tendens til å generere antibiotisk resistens, kan bli påført topisk og/eller lokalt og er således enkel å administrere, medfører et minimum av systemisk belastning på organismen når den blir administrert topisk/lokalt, og har

10 god vevsinntrænging, og hvis anvendelse sikrer bevaring av de skadede tennene.

Bakterier er også viktige i sårpleie. Sår er vevsdefekter på legemsoverflaten og kan være forårsaket av skader, operasjoner, infeksjoner eller patofysiologiske prosesser. Sår er farlige blant annet på grunn av mulige infeksjoner som skyldes inntrenging av

15 patogene bakterier. Bakteriell kolonisering av såret kan forsinke eller forhindre helningsprosessen eller føre til andre komplikasjoner slik som lymfangitt, sepsis eller kroniske infeksjoner.

Infiserte sår må motta en antimikrobiologisk behandling for å kontrollere patogene

20 mikrober. På samme måte som til nekrotiske sår, må sårene bli rengjort for å fjerne fremmedlegemer og celle detritus slik at det kan gå videre til neste helningsfase. Behandlingen av et infisert sår består normalt av en kombinert systemisk og lokal tilnærmelse der eventuelle antibiotiske midler blir anvendt og en passende forbindelse blir anvendt hvilken selv kan ha en antibakteriell virkning. I mange tilfeller kan

25 sårinfeksjoner med hell bli behandlet ved administrasjon av systemisk aktive antibiotiske midler, men systemisk administrasjon av antibiotiske midler belaster nødvendigvis hele organismen. Dette kan bli kontraindikert i mange tilfeller, for eksempel på grunn av pasientens kliniske situasjon, dersom pasienten har primære sykdommer eller dersom det foreligger et allergi potensiale. Det er fordelaktig i slike

30 tilfeller å påføre det antibiotisk midlet topisk og/eller lokalt slik at det også kan bli anvendt i en høyere lokal vevskonsentrasjon. Topisk/lokal påføringer kan bli begunstiget av andre faktorer, som i det tilfellet med sykehus epidemiologier, eller

økonomiske aspekter slik som mengder som er nødvendig, priser på medikamentene og kostnadene som skyldes sideeffekter. Anvendelse av topiske antibiotiske midler blir generelt ikke anbefalt fordi dette kan føre til allergiske reaksjoner eller til dannelse av antibiotika-resistente stammer av bakterier. Det blir derfor betraktet som særlig viktig å
5 begrense anvendelsen av topiske antibiotiske midler.

I dag blir en lokal antibiotisk behandling bare anvendt for overfladiske hudinfeksjoner fordi det antibiotiske midlet kan virke direkte på patogenene. En lokal påføring er ikke vellykket i det tilfellet med dype hudinfeksjoner fordi antibiotika ikke trenger gjennom
10 inntakt hud. Det er derfor tre foretrukkede grupper av lokale antibiotiske midler i dag. Disse er polypeptider slik som bacitracin, kanamycin og paromycin eller mupirocin. Med tilstedeværelse av lokal eller systemisk toksisitet og fare for sekundær utvikling av bakteriell resistens, bør imidlertid lokale antibiotiske midler bare bli benyttet strengt begrenset. I lokale terapier med gyrase hemmere, har inkorporering i plastmaterialer
15 blitt foreslått som en mulig klinisk anvendelse i tillegg til konvensjonelle former for administrering slik som øyedråper, øredråper, instillingsoppløsninger, pulvere og helende salver (W. Stille, Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastische Chemotherapie (Advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy) , vol. 6 – 10, 1987, pp. 1575 – 1583).

20 Gitt den nåværende kjente teknikken, er det således et behov innenfor human- og veterinærmedisin for topisk og/eller anvendbare midler med en antibiotisk virkning som har en høy aktivitet mot mikrobene som forekommer i sårene, har en rask baktericid virkning, har en god lokal tolererbarhet, fremkaller en lav tendens til å generere
25 antibiotisk resistens, er enkle å administrere ved topisk og/eller lokal påføring, innebærer en minimal systemisk belastning på organismen når den administreres topisk/lokalt, har god vevsgjennomtrenging, er også velegnet for behandling av dype infeksjoner og i tillegg akselererer sårhelingsprosessen.

30 Det har nå overraskende blitt funnet at visse kjemoterapeutiske midler, administrert lokalt og/eller topisk, har en ekstremt positiv effekt på et antall måter med behandling av sykdommer forårsaket av bakterier i den orale regionen hos mennesker og dyr, for

eksempel dentale og periodontale sykdommer, og på sårhelbredning. Medikamenter som inneholder disse kjemoterapeutiske midlene kan med hell bli brukt i dental medisin mot mikrober som man møter i det myke vevet og/eller det harde vevet, hvor de fører til betennelser. Medikamentene er generelt velegnede for lokal behandling av endodontale syndromer slik som pulpitt som skyldes karies sykdommer, for profylakse av dentinsår, for topisk behandling av periodontale sykdommer, av ossemukosale sår med forstyrret sårhelbredning, for eksempel etter tannuttrekking, og av infeksjoner i mykt vev. Slike sykdommer er forårsaket av bakterier i det harde dentale vevet, for eksempel i det tilfellet med infeksjoner i krone og rot dentin, i dentin på innsiden av rotkanalen og i rotsementen i det apikale området av tannroten. Også innbefattet er bakterielle infeksjoner i kjevebenet og alveolar benet. Det er også inneforstått å innbefatte infeksjoner i de myke vevene, for eksempel i pulpa, i periodontalvevet, i gingival mukosa, i alveolar mukosa, i labial og buccal mukosa, i palatin mukosa og i periglottis. det er videre også overraskende blitt funnet at anvendelse av disse kjemoterapeutiske midlene innenfor human- og veterinærmedisin også har en positiv effekt i en lang rekke måter på behandling og profylakse av skader. Dette ble vist i behandling av forskjellige former for sår, for eksempel i kirurgiske infeksjoner slik som postoperative eller posttraumatiske sårinfeksjoner, i periooperativ profylakse, i infiserte forbrenninger, i håndinfeksjoner, i postoperativ sepsis, i infiserte ulcere og gangrener og i hudinfeksjoner slik som akutte og kroniske bakterielle hud infeksjoner, sekundært infiserte dermatoser eller akne og rosacea. Disse listene er eksempler og innbærer ikke en begrensning på de nevnte områder.

Mer spesifikt er oppfinnelsen rettet mot anvendelse av minst en av de følgende forbindelsene:

7-(3-amin-1-pyrrolidinyl)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (clinafloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-(3-metyl-1-piperazinyl)-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (gatifloxacin), 7-[(4Z)-3-(aminometyl)-4-(metoksyimin)-1-pyrrolidinyl]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (gemifloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-5-metyl-7-(3-metyl-1-piperazinyl)-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (grepafloxacin), (3S)-9-fluor-2,3-dihydro-3-metyl-10-(4-metyl-1-piperazinyl)-7-oxo-

- 7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-6-karboksyl syre (levofloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-[(4aS,7aS)-oktahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (moxifloxacin), 5-amin-1-cyklopropyl-7-[(3R,5S)-3,5-dimetyl-1-piperaziny]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (sparfloxacin), 7-(3-amin-1-pyrrolidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naptyridin-3-karboksyl syre (tosufloxacin) og 7-(1 α ,5 α ,6 α -6-amin-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naptyridin-3-karboksyl syre (trovafloxacin),
 5 og/eller deres tilsvarende hydrat og/eller deres tilsvarende fysiologisk kompatible syre
 10 addisjonssalt og/eller deres eventuelt tilsvarende fysiologisk kompatible salt av karboksyl syren på hvilke de er basert, og/eller tilsvarende enantiomerer og/eller tilsvarende diastereomerer og/eller tilsvarende racemat og/eller en tilsvarende blanding av minst to av de ovenfor nevnte forbindelsene,
 og eventuelt andre fysiologisk kompatible hjelpesubstanser, for fremstilling av et
 15 medikament for topisk og/eller lokal behandling og/eller for profylakse av sykdommer forårsaket av bakterier i mennesker eller dyr i områdene av munn og/eller tenner og/eller kjever.

- Når forbindelsene blir administrert topisk og/eller lokalt, har disse forbindelsene en
 20 gunstig virkning ved behandling av sykdommer som er forårsaket av bakterier i den orale regionen til mennesker og dyr, særlig ved behandling av pulpitt, innbefattet infeksjoner i rotkanalen og periapikalt vev, periodontale sykdommer og odontogent eller oralt myk vev infeksjoner, i profylakse av dentin skader, i behandling av former for skader hos mennesker og dyr som har opphav i kirurgiske operasjoner slik som
 25 postoperative eller posttraumatiske sårinfeksjoner.

- Det er foretrukket å anvende minst en av disse forbindelsene for å fremstille et farmasøytisk produkt, særlig et medikament, for topisk og/eller lokal behandling av sykdommer som er forårsaket av bakterier.

30

Forbindelsene er kjente og kan bli fremstilt i konvensjonelle prosesser som er kjente for personer med kunnskap innen fagområdet. Det er også kjent at forbindelsene har en

antibiotisk virkning og har et antibiotisk spektrum mot Gram-positive og Gram-negative mikrober. Det er også kjent at det er mulig å anvende forbindelsene for systemisk behandling av sykdommer som kan være forårsaket av Gram-negative, Gram-positive eller bakterioid mikroorganismer. Det er også kjent at ciprofloxacin kan bli anvendt i

5 topisk form innenfor oftalmologi.

Forbindelsene kan bli anvendt for topisk og/eller lokal behandling av et antall sykdommer forårsaket av bakterier og i profylakse til mennesker og dyr.

10 Forbindelsene kan særlig bli anvendt innen dental medisin og/eller i forbedring av sårhelning innen generell medisin eller veterinærmedisin. Anvendelsene i følge oppfinnelsen av forbindelsene innebærer endotele behandlinger slik som topisk behandling av pulpitt som skyldes karies sykdommer, profylakse av dentin sår eller topisk behandling av infisert rotkanal og periapikal region, og topisk behandling av

15 periodontale sykdommer, og topisk behandling av oral osseomukosale sår med forstyrret sårhelning.

Foretrukkede anvendelser i følge oppfinnelsen blir beskrevet i det etterfølgende ved benyttelse av områder innen dental medisin og sår helning som eksempler.

20

Topisk behandling av pulpitt på grunn av kariøse sykdommer

De spesielle problemene som er forbundet med behandling av pulpa er liten lymfe tilførsel, stillingen som et avsluttende organ med en liten kollateral sirkulasjon, og påvirkning av ytre stimuli gitt at dens lokalisering er en stiv, ubøyeleg kavitet. I det tilfellet med kariøse defekter, vil mikroorganismer bevege seg i retning av pulpa, krysse emalje-dentin grensesnittet og mykne den koniske formede dentin. Dersom den kariøse prosessen når det halve av dentinlaget, er pulpa allerede histologisk modifisert, selv om

25 kliniske symptomer ofte fremdeles er fraværende. Dersom karies fortsetter videre uten å trenge gjennom det gjenværende av dentin dekket, oppleves normalt ofte symptomer på pulpitt. Dersom karies når åulpa, fremkommer forskjellige histopatologiske former.

30

Disse konsekvensene på den kariøse prosessen skyldes det faktum at dentin har radielle kanaler, kalt dentin tubulus, som løper gjennom den, nevnte tubulus inneholder pulpa prosesser. Disse prosessene med dentinogene celler (odontoblaster), som er lokalisert i periferien til pulpa, tjener blant annet til å lede stimuli. Det er kjent at

- 5 mikroorganismene og deres toksiner følger de dentale tubulus. Dersom karies i omfattende grad trenger gjennom dentinlaget eller når pulpa, blir tilstanden referert til som karies profunda.

- 10 Det spesielle problemet som er forbundet med diagnosen til en pulpa sykdom er at de histologiske og kliniske bildene er ganske forskjellige. Når smerte blir følt og tolket forskjellig av ulike pasienter, er det alltid en risiko for en feilaktig diagnose. Pulpa infeksjon har ofte utviklet seg videre enn det som kan fastslås klinisk. Under konvensjonell behandling, er det således fare for at resterende mikrober blir værende igjen.

- 15 I den konvensjonelle behandlingen av karies som normalt blir benyttet i dag, blir det kariøse materialet først fjernet. Deretter blir kaviteten desinfisert, for eksempel med hydrogenperoksid, og avhengig av grad av pulpa inflammasjon, blir den indirekte eller direkte fylt. Dette innebærer at et tynt resterende dentin dekke blir tilbakelatt uberørt
- 20 eller den eksponerte pulpa blir dekket av et medikament. Dette blir gjort ved å anvende enten kalsium hydroksid eller sinkoksid/eugenol. Begge medikamentene er sterkt alkaliske, har en antibakteriell virkning og induserer kaustisk nekrose i et lokalt område av pulpa. Dette har den effekten ved bygging av sekundær dentin, avhengig av graden av tidligere skade og resistenssituasjon. Fyllingsmaterialet blir dekket med en reliner,
- 25 for eksempel sink fosfat sement. I samme forbindelse eller ved et senere tidspunkt, blir den endelige fyllingen utarbeidet, for eksempel med en kompositt sement. I tilfeller med særlig smertesymptomer eller der pulpa ikke lenger reagerer på ytre stimuli, antas det at pulpa ikke lenger kan regenerere eller at den er død. I disse tilfellene blir pulpa fjernet og det blir utført en rotbehandling.

- 30 Den topiske behandlingen av infisert dentin og pulpitt med antibiotika har til nå blitt beskrevet innen forskningslitteraturen som mislykket. Som hovedargumentet mot denne

behandlingsmetoden blir det fastslått at de aktuelle mikrobene (anaerobe og aerobe) bare ble behandlet i en meget begrenset grad med de testede antibiotika. Det ble videre stadfestet at antibiotika testet tidligere for disse indikasjonene generelt bare har en bakteriostatisk virkning og ikke en baktericid virkning. Dette muliggjør at mikrober
5 kommer ut av kontroll og hypersensitivitets reaksjoner mot et spesielt antibiotika kan bli utløst.

Det har nå overraskende blitt funnet, når de blir påført topisk og/eller lokalt til det periodontale hulrom innen odontologien, at antibiotika fullstendig kontrollerer
10 bakteriene som forekommer i odontogene infeksjoner, og i tillegg at ulempen med konvensjonell som er beskrevet over ikke fremkommer. Det har videre blitt funnet at forbindelsene har en høy vevspenetrering i det odontogene området. Det har også blitt funnet at under behandling med forbindelsene har mikrobene i de odontologiske infeksjonene ingen tendens til å utvikle resistens. Dette er av stor viktighet, fordi for
15 eksempel i det tilfellet med karies profunda, er det alltid nødvendig å avgjøre om mykgjort resterende dentin kan være igjen over pulpa. På grunn av fullstendig eliminering av mikrober som er tilstede, er det nå en ny metode for behandling der et tynt mykgjort dentin dekke kan bli tilbakelatt dersom forbindelsene blir anvendt. Denne
20 behandlingsmetoden gjør det mulig å frigjøre infserte dentinlag med mikrober og å stoppe pulpa infeksjoner. Dette innebærer at smertereaksjoner elimineres og pulpa infeksjoner blir til en viss grad helbredet. Pulpa forblir vital.

Den topiske påføringen av forbindelsene kan bli etterfulgt av fjerning av den karøse dentinen. Forbindelsene blir anvendt for eksempel i vandig oppløsning, i form av en
25 gelatinøs konsistens eller i en inert bærer, for eksempel ved hjelp av en bomullsplugg. Den overliggende kaviteten ble lukket med sement for å forsegle kantene. Bomullspluggen ble værende igjen i kaviteten i tre til seks dager. Forbindelsene kan bli anvendt i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner er de i området fra 0,5 mg/ml til 150 mg/ml og særlig foretrukkede konsentrasjoner er
30 de som er i området fra 10 til 100 mg/ml.

Det ble overraskende observert i et stort antall saker at virkningen til forbindelsene til og med resulterte i regenerering av pulpa vev. Dette ble vist ved det faktum at etter fjerning av den infiserte og betente pulpa, kunne nervenålen bli innført så langt som det lille hullets fysiologi. Ved ca to uker etter den topiske påføringen av en forbindelse ble voksing av fersk pulpa masse observert, hvilket ble karakterisert ved at det vertikale kanalvolumet ble funnet å ha krympet når det ble inspisert med instrumenter, og frisk pulpa vev hadde vokst ut igjen inn i kanalen i retning mot kronen. Pulpavevet var vitalt.

10 Profylakse av dentin skader

Ved behandling av kariøse defekter eller etter tilberedelse av dentin overflater for å motta for eksempel fyllinger, innlegg, pålegg, kroner eller broer, dentale tubuli som er direkte forbundet med pulpa, og således skaffer til veie tilgang til pulpa, blir kuttet.

- 15 Hver preparert dentin overflate dekkes med et organisk lag og prepareringsrester (påsmurt lag). Dersom det forberedende arbeidet også blir gjennomført i dentin modifisert med karies, inneholder normalt nevnte overflate mikroorganismer. Vanlig praksis er å skylle dentin skaden med hydrogen peroksid og deretter forsiktig tørke den med en luftsprøyte. Selv når kavitetsveggene er "harde mot proben" etter fjerning av
- 20 karies og preparering av kaviteten, og kaviteten har blitt behandlet med desinfeksjonsmidler, er det fremdeles mulighet for at mikrober allerede har beveget seg videre i de dentale tubuli i retning av pulpa og er utilgjengelige for desinfeksjonsmidlene. Dette kan forårsake dentin hypersensiviteter og etterfølgende sekundær karies.

25

Det har nå blitt funnet at profylaktisk topisk bruk av forbindelsene etter hver preparering som er forbundet med kariøse defekter i dentin regionen også kan ødelegge mikrober som har beveget seg godt inn i de dentale tubuli, og at nevnte forbindelser således har en fordelaktig effekt på de tann-preserverende fremgangsmåtene. Av denne årsak, etter fjerning av de kariøse områdene, blir forbindelsene påført på de preparerte kavitetene og gnidd inn. Nevnte forbindelser blir påført i form av oppløsninger, geler eller suspensjoner for å danne et lokalt depot med en antibiotisk virkning før en reliner

30

- plasseres på og/eller i fundamentet til innleggene, påleggene, kronene eller broene. Dette resulterer i effektiv ødeleggelse av resterende patogener ikke bare på overflaten av kaviteten, men også i de dentinale tubuli. En ytterligere fordel er at tubul strukturen ikke er modifisert eller denaturert her, hvilket ofte er tilfelle med nåværende prosedyrer som
- 5 benytter dentin beskyttelsesmidler og impregneringsmidler. De mikrobefrie tilstandene som blir oppnådd på denne måten har en vedvarende fordelaktig effekt på protesiske prosedyrer siden dentin hypersensitiviteter og etterfølgende sekundær karies effektivt blir unngått.
- 10 Påføring av forbindelsene kan enten erstatte eller komplettere desinfiseringsbehandlingen med hydrogen peroksid. Forbindelsene kan bli anvendt i oppløst form eller som en gel, eventuelt i nærvær av oppløsningsmidler for å fremme en dyp penetrering av de kjemoterapeutiske midlene inn i de dentinale tubuli. Geler blir anvendt i midlertidig pleie av dentin skader og oppløsninger blir fortrinnsvis anvendt
- 15 før den endelige festing av for eksempel kroner og broer. Oppløsningene eller gelene med de kjemoterapeutisk midlene blir påført de preparerte dentin overflatene og forsiktig gnidd inn. Rester blir deretter fjernet, for eksempel med en bomulls vattpinne eller luftstråle. Ilegg, pålegg, kroner eller broer kan bli anvendt i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner er i området fra 0,5 mg/ml til
- 20 150 mg/ml og særlig foretrukkede konsentrasjoner er de i området fra 10 til 100 mg/ml.

Topisk behandling av infisert rotkanal og periapikal region

- 25 I konvensjonell metode som normalt blir anvendt i dag for topisk behandling av infisert rotkanal og periapikal region, kan man forvente uhell, dersom etter omfattende infeksjoner av pulpa og således rotkanalen, den ekstremt vanskelige diagnosen ble uriktig etablert. I disse tilfeller er patogene mikrober tilstede i de laterale forgreningene av pulpa, i det apikale delta, i det periapikale området og i det ytre dentin laget av pulpa
- 30 kaviteten. Det er kjent at det infiserte vevet ikke kan bli fullstendig fjernet med instrumenter i mange av disse kanalområdene på grunn av de anatomiske forholdene. De forskjellige forgreningene, for eksempel et apikalt delta eller laterale forgreninger,

og de medullære kanalene kan normalt ikke bli nådd og preparert med instrumenter. De uvanlige desinfeksjonsmidlene er også ofte ikke vellykkede. En særlig vanskelig situasjon oppstår når mikrobene har beveget seg forbi rotkanal åpningen (foramen apicale). Denne periapikale regionen kan ikke bli nådd med rotkanal instrumenter eller
5 desinfeksjonsmidler i form av inngrep i rotkanalen.

Innen konvensjonell behandling blir pulpa fjernet med en nervenål og kanalen blir preparert ved anvendelse av rot skjæringsinstrumenter. Dette skal forstås å innebære utvidelse av kanal lumen og fjerning av den infiserte kanalveggen. Den mekaniske
10 prepareringen blir kombinert med anvendelse av kjemiske reagenser. Den endelige rotfyllingen blir gjennomført etter fullføring av denne behandlingen.

Det har nå overraskende blitt funnet at forbindelsene også kan bli anvendt for topisk behandling av infisert rotkanal og periapikal region. Det ble funnet at forbindelsene
15 ødelegger alle mikrobene som forekommer i rotkanalen og i periapikal region, inbefattet de i alle mekanisk utilgjengelige forgreninger av rotkanalen og forbi rotspissen i periapikal region. Ingen bakterielle resistenser ble funnet under anvendelse av forbindelsene. Denne adferd til forbindelsene gjør det mulig å dispensere med en omfattende preparering i den formen som er praktisert til nå.

20 Ved klinisk anvendelse av forbindelsene, blir pulpa restene fjernet først. Preparering av kanalene blir gjennomført med minimalt ubehag for pasienten. Kanalene blir deretter skylt med hydrogen peroksid. Andre metoder for desinfisering kan bli utelatt. Forbindelsene i flytende form for administrering, blir deretter ført inn i rotkanalen under trykk ved anvendelse av en kannyle. Forbindelsene blir deretter injisert i oppløst form
25 eller i en gelatinøs form for administrering. Rotkanalen blir deretter lukket i kroneområdet, først med en bomullsplugg, og deretter med sinkfosfat sement for å forsegle kantene. Dersom kanalene ikke er gangrene, forblir antibiotikaen i kanalene i 3 dager. Dersom kanalene er gangrene, har det vist seg fordelaktig å fornye påføringen i ytterligere tre dager. Denne behandlingen resulterer i en vellykket terapi av infiserte rotkanaler og av apikal region. Forbindelsene kan bli anvendt i konsentrasjoner fra 0,5
30 mg/ml til 200 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 0,5

mg/ml til 150 mg/ml og særlig foretrukkede konsentrasjoner er de i området fra 10 til 100 mg/ml.

- Topisk påføring på rotkanalen kan også fordelaktig bli komplettert med lokal injeksjon
 5 av en oppløsning med forbindelsene inn i det periodontale mellomrom. Med denne påføringsteknikken blir tannen fullstendig oversvømmet med antibakteriell oppløsning av forbindelsene i hele rotregionen. Dette ødelegger effektivt mikrobene som har invadert det periodontale mellomrommet og den periapikale region. Foretrukkede administreringsformer av intraligammental injeksjon er oppløsninger med
 10 forbindelsene i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 1 til 100 mg/ml.

- En spesiell fordel ved anvendelse av forbindelsene er at det er mulig å preservere tenner som i det siste ofte hadde blitt trukket ut eller på hvilke en rotspissreseksjon har blitt
 15 gjennomført. De etterfølgende kostnadene, for eksempel ved preparering av en dental protese kan forventes å falle markert.

Topisk behandling av periodontale sykdommer

- 20 Periodontale sykdommer er ofte en konsekvens av dårlig oral hygiene og i blir mange tilfeller fullstendig helbredet med lokale prosedyrer, for eksempel fjerning av tannsten. Velykketheten avhenger imidlertid av lomme dybde og om de patogene mikrobene kan bli fjernet ved supragingival rensing. Dersom denne behandlingen ikke er vellykket,
 25 anbefales kombinasjon med lokal påføring av antibiotika. Vanlig fremgangsmåte er lokal påføring av tetracykliner ved hjelp av tråder. Disse blir skøvet inn i gingival lommen i flere dager. Fordelen ved denne metoden er at et operativt inngrep i mange tilfeller kan bli unngått.
- 30 Det har nå overraskende blitt funnet at forbindelsene også er velegnet for behandling av periodontale sykdommer. For å gjøre dette blir tråder eller såkalte chips impregnert med oppløsninger eller gelholdige preparater av forbindelser innsatt i den gingivale lommen.

Et mulig alternativ er å anvende medikamentbærere i form av brett som dekker tenner og gingiva. Før de blir påført blir de gelholdige påføringene med forbindelsene helt dråpevis inn i de gingivale lommene. I tillegg kan gelen som inneholder forbindelsene også bli anbragt i medikamentbæreren. Slik bruk av medikamentbærere er fordelaktig fordi behandlingstiden kan bli redusert ved rask igangsetting av virkningen til ca 15 til 30 minutter, slik at behandlingen kan bli gjennomført direkte under kirugi.

Forbindelsene kan bli anvendt i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml.

Foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 0,5 mg/ml til 200 mg/ml og spesielt foretrukkede konsentrasjoner er de i området fra 10 til 150 mg/ml.

10

Periodontale sykdommer kan også bli behandlet ved administrering av forbindelser ved intraligamental injeksjon, idet det er mulig å benytte konsentrasjoner som er i området fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml, fortrinnsvis fra 0,5 mg/ml til 200 mg/ml. For antibiotika som vanligvis brukes i dag, slik som tetracykliner, er en intraligamental injeksjon ikke gunstig siden disse forbindelsene med en hovedsakelig bakteriostatisk virkning, raskt blir vasket ut på grunn av rask fluid utveksling i det periodontale mellomrommet, og kan ikke utvikle virkningen. Tetracykliner kan derfor bare utvikle sine effekter via depotformuleringer. I kontrast til dette har forbindelsene en meget rask og også bakteriell virkning, slik at deres oppholdstid i det periodontale mellomrommet er tilstrekkelig til å ødelegge mikrobene.

20

Behandlingsprosedyrene er kjennetegnet ved å være meget effektive ved at de dekker hele bakterie spekteret som er involvert i periodontale sykdommer. Helbredelsesgraden er meget høy. Som en regel er behandlingsprosedyrene også markert raskere enn de som konvensjonelt blir anvendt til nå. Tilfredsstillende kliniske resultater ble generelt oppnådd bare etterden tredje hvileperioden. Utsiktene til suksess for denne nye metoden med behandling av periodontale sykdommer har i vesentlig grad blitt forbedret ved anvendelse av forbindelsene. I mange tilfeller kan denne tilnærmelsen unngå et operativt inngrep.

25
30

Det ble overraskende funnet at når forbindelsene ble påført på den gingivale lommen, regenererte det gingivale vevet meget raskt, og oppnådde en fast konsistens og blødde

ikke lenger. Topisk og/eller lokal påføring av forbindelsene leder således til en rask regenerering av de periodontale vevene. Dette fører igjen til en rask gjenvekst av de tannstøttende vevene og gjenfesting av tennene.

5

Topisk behandling av osseomuccosale sår

Bakterielle infeksjoner av ben og mykt vev i munn og kjeve-regionen og i ansiktet har ofte odontogene årsaker. Opprinnelsen er vanligvis pulpa-døde tenner, rotrester, odontogene cyster, dentitio difficilis og progressive periodontale sykdommer. Odontogene abscesser blir vanligvis eksponert kirurgisk og drenert inntil årsaken har blitt eliminert. De forskjellige infeksjonene i den orale regionen krever forskjellige terapeutiske fremgangsmåter. Det er således mulig å dispensere for en systemisk kjemoterapi, for eksempel i det tilfellet med infeksjoner nær alveolære prosesser, mens for eksempel behandling av flegmoner alltid krever systemisk administrering av antibiotika. Som en regel er imidlertid kombinasjon med topiske påføring av antibiotika tilrådelig.

Det har blitt funnet at forbindelsene også kan bli anvendt i topisk behandling av osseomukosale skader, og som har fordelaktig effekt på terapien. Topisk anvendelse av forbindelsene påvirker normalt en rask reduksjon av betennelsessymptomene og en tidlig igangsetting av helbredelse. Det har blitt observert at helbredelsesprosessen normalt forekommer mye raskere enn i fremgangsmåtene som vanligvis blir anvendt i dag. Forbindelsene har således en ekstremt positiv effekt, det vil si akselererende effekt på sår helningsprosessen.

Påføringen blir gjennomført ved skylling og/eller ved hjelp av strimmelinnsettinger impregnert med forbindelser. De kan bli anvendt for eksempel for postoperative infeksjoner etter dentokirurgiske inngrep (uttrekkinger). Av denne hensikt blir gelen som inneholder forbindelsen sprøytet direkte inn i det uttrukke sår eller på en kollagen svamp som forblir i uttrekkingssåret. Såret blir lukket i ca en halv time ved

etsing med en tampong. Profylaktiske påføringer har vært særlig vellykkede etter uttrekking av tenner med fokale infeksjoner.

Flytende former for administrering som er velegnet for skylling av fistula er de som
5 inneholder forbindelsene i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 250 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 0,5 til 100 mg/ml. Former som er egnet for dekkingsstrimler er geler som inneholder forbindelsene så vel som vandige oppløsninger eller suspensjoner. Disse påføringene kan inneholde forbindelsene i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner av oppløsningene er de som
10 er i området fra 0,1 til 50 mg/ml. Gelatinholdige former for administrering i konsentrasjoner fra 25 – 150 mg/ml er foretrukket i det tilfelle med strimmel innsetninger.

Det har videre blitt funnet at lokal og/eller topisk påføring av forbindelsene med formel
15 også er fordelaktig innenfor veterinærmedisin. Senere studier har vist at i mange land krever to-tredjedeler og mer enn 80 % av kattene som er eldre enn fire år, tannbehandling. Mer enn 10 % av kattene og 7,5 % av hundene over 4 år lider av alvorlig periodontitt, hvilket kan føre til renale, hepatiske og hjerteinfeksjoner. Det har nå overraskende blitt funnet at forbindelsene også er egnet for behandling av dentale
20 sykdommer hos dyr. Endodontale behandlinger kan bli utført ved å anvende de samme metodene og de samme konsentrasjon av aktiv ingrediens av forbindelsene som de som er forklart over for behandling innenfor human dental medisin. For behandling av periodontale sykdommer, blir tråder impregnert med oppløsninger eller gelatinholdige preparater av forbindelsene) innsatt i dyrets gigivale lomme. En alternativ mulighet er å
25 anvende silkon brett. Forbindelsene kan bli anvendt i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 0,5 mg/ml til 200 mg/ml og særlig foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 10 til 150 mg/ml.

30 Når fremmedlegemer blir innført i den orale regionen til et dyr over en lengre tidsperiode, kan reaksjonsepisoder følge, slik at det ofte er fordelaktig å behandle de periodontale sykdommene med forbindelsene ved direkte installering i den gingivale

lommen, ved intraligamental injeksjon eller ved hjelp av en medikament bærer, for eksempel et silikon brett. I siste tilfelle blir dyret som skal bli behandlet, anestetisert og en klump med bearbeidbar silikon innføringsmateriale, som konvensjonelt blir anvendt innen human denat medisin, blir presset mot øvre kjeve. Etter at munnen har blitt

5 lukket, blir det gjort et avtrykk av de lavere tennene, ved pressing av plastmateriale, blir hele kanten av de gingivale områdene fjernet og en forbindelse med formel (I) eller formel (II) blir tilsatt dråpevis inn i de gingivale lommene og eventuelt i kavitetene i avtrykket. Formen blir plassert i dyrets kjeve igjen. Munnen blir holdt lukket i ytterligere 15 til 30 minutter, og tillater at forbindelsene å komme i topisk kontakt med

10 vevet.

Topisk og/eller lokal påføring av forbindelsene forårsaker en rask ødeleggelse av bakteriene og en rask regenerering av de periodontale vevene. Dette fører til rask gjenvekst av de tann-støttende vevene og gjenfesting av tennene. En ytterligere fordel

15 med denne metoden for behandling er at dyrets sterke munnlukt blir effektivt og enkelt stoppet. Forbindelsene kan bli anvendt som oppløsninger eller geler i konsentrasjoner som er i området fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml, fortrinnsvis fra 0,5 mg/ml til 200 mg/ml. Forbindelsene kan også bli anvendt i kombinasjon med andre anti-infeksjonsmidler slik som antibakteriell, antisopp eller antivirale substanser.

20

Forbindelsene kan bli anvendt i konsentrasjoner fra 0,005 mg/ml til 200 mg/ml. Foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 0,5 mg/ml til 200 mg/ml og særlig foretrukkede konsentrasjoner er de som er i området fra 10 til 150 mg/ml. Forbindelsene kan bli anvendt som oppløsninger, geler, suspensjoner, emulsjoner eller

25 liposomer eller i miceller. Eksempler på oppløsninger er vandige oppløsninger i nærvær av oppløsliggjøringsmidler. Eksempler på oppløsningsgjørere er salter, polyoler, sukker alkoholer, polyglykoler eller ko-oppløsningsmidler slik som glyserol, etylen glykol, propylen glykol furfural, N,N-dimetylformamid, metanol, etanol, i-propanol, n-propanol eller aceton. Vandige geler blir fremstilt ved tilsetning av geldanningsmidler slik som

30 pectiner, etylenglykol monometakrylat gel, alginater, hydroksietyl cellulose, karboksिमetyl hydroksietyl cellulose, polyglyccerol metakrylater eller polysakkarider. Andre passende additiver er tykningsmidler slik som cellulose, alkyl cellulose,

hydroksietyl cellulose, agar-agar, karboksietyl guar og cellulose etere, eller hydrotropiske oppløsliggjørere slik som etylendiamin, urea eller cyclodekstriner. De galeniske formene kan også inneholde oppløsliggjørere slik som oferteaktive midler eller preservativer. Eksempler på mulige suspensjonsbestanddeler er tragakant,

5 cellulose, fuktningmidler, glykoler, polyoler, muciner eller cellulose etere. Mulige emulsjonsbestanddeler er emulgeringsmidler slik som polysorbater, surfaktanter, lecitiner, muciner, gelatin eller karboksietyl cellulose. Andre velegnede former for administrering er dentale lommeinnsetninger med et inert bærer materiale, som er impregnert med den aktive bestanddelen og eventuelt andre hjelpesubstanser og gradvis

10 frigjøring av aktiv ingrediens ved oppløsning. Eksempler på mulige former for administrering for rotfyllinger er tamponger, bomullsplugger eller skumpelleter. Anvendelse i det tilfelle med infeksjoner i mykt vev kan bli gjennomført med strimler eller trådinnssetninger. Det er også mulig å anvende farmasøytiske substanser eller hjelpesubstanser for osmotisk justering. Andre mulige hjelpesubstanser for formulering

15 av forbindelsene er antioksidanter, chelateringsmidler, desinfeksjonsmidler, dispergeringsmidler, emulsjons stabilisatorer, hydrokolloider, preservativer, oppløsliggjørere, fuktningmidler, kvaternære ammonium forbindelser, stabilisatorer, suspenderingsmidler eller fortykningsmidler. De ovenfor-nevnte bestanddelene kan også bli anvendt i kombinasjon med hverandre.

20

Passende gelatinholdige formuleringer er de som, bortsett fra forbindelsene består av polyetere, modifiserte celluloser og vann. Foretrukkede gel formuleringer er de som inneholder forbindelsene i blandinger av propylen glykol, Tween 20 oppløsning og muc. hydroksietyl cellulose. Foretrukkede sammensetninger består av forbindelsene i

25 mengder fra 0,001 til 100 mg/ml, polypropylen glykol i mengder fra 5 til 250 mg/ml, 1 % Tween 20 oppløsning i mengder fra 5 til 200 mg/ml og muc. hydroksietyl cellulose ad 1 g/ml. Særlig foretrukkede gelatinholdige formuleringer består forbindelsene i mengder fra 1 til 100 mg/ml, propylen glykol i mengder fra 50 til 200 mg/ml, 1 % Tween 20 oppløsning i mengder fra 3 til 150 mg/ml og muc. hydroksicellulose ad 1

30 g/ml.

Eksemplene som følger tjener til å illustrere foreliggende oppfinnelse uten imidlertid å begrense den generelle oppfinnelse tanken.

5 EKSEMPLER

Eksempler på forskjellige formuleringer

Eksempel 1:

10

Moxifloxacin · HCl oppløsning

moxifloxacin hydroklorid	500 mg
aqua pro injectione	ad 100 ml

15

Eksempel 2:

Høy-viskositets formulering: moxifloxacin · HCl gel

20	moxifloxacin hydroklorid	1,0 g
	hydroksyetyl cellulose	0,5 g
	propylen glykol	1,5 g
	destillert vann ad	10,0 g

25 Eksempel 3:

Lav-viskositets formulering med stabilisator: moxifloxacin · HCl gel

	moxifloxacin hydroklorid	1,0 g
30	hydroksyetyl cellulose	0,25 g
	propylen glykol	1,5 g
	1 % Tween 20 oppløsning	1,0 g

21

destillert vann ad 10,0 g

Eksempel 4:

5 Moxifloxacin · HCl gel

moxifloxacin hydroklorid	0,1 g
hydroksyetyl cellulose	0,25 g
propylen glykol	1,5 g
10 1 % Tween 20 oppløsning	1,0 g
destillert vann ad	10,0 g

A. Endotele sykdommer

15

A.1. Topisk behandling av pulpitt som skyldes kariøse sykdommer

Pasient A 1.1 (mann, 43 år). Klinisk diagnose: tann 24, mesial kariøs defekt (emalje/dentin), tannen vital, øket sensitivitet for kulde. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke meget svakt myknet. Pellet innsetting impregnert med moxifloxacin hydroklorid gel (25 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 4 dager: pasienten var symptomfri. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt. Kontroll etter 3 uker: tannen levedyktig, pasienten symptomfri.

25 Pasient A 1.2 (mann, 33 år). Klinisk diagnose: tenner 11, 13, store distale og mesiale karies defekter (emalje/dentin), alle tenner vitale, tann 11 sensitiv for kulde, tann 13 svakt sensitiv for varme. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke hardt. Pelletinnsettingene med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 1 uke: tenner 11 og 13 symptomfrie. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt. Kontroll etter 14 dager: tenner levedyktig, pasient symptomfri.

30

Pasient A 1.3 (kvinne, 18 år). Klinisk diagnose: tann 24, stor distal kariøs defekt (emalje/dentin), tann levedyktig, følsom for kulde, søtt og surt. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke hardt. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (25 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter en uke:

- 5 fremdeles svakt ubehag av ukjent opprinnelse, repetisjon av innsetting. Kontroll etter 3 dager: tann levedyktig, pasient symptomfri. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med glass ionomer.

Pasient A 1.4 (mann, 23 år). Klinisk diagnose: tann 11, stor mesial kariøs defekt, tann levedyktig, følsom for varme og kulde, smerter om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke svakt myknet. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 7 dager: pasient symptomfri, tann levedyktig. Gjenforing med sink fosfat sement, endelig fylling med glass ionomer.

15

Pasient A 1.5 (mann, 43 år) Klinisk diagnose: tann 13, stor distal kariøs defekt, tann svakt levedyktig, følsom for kulde, smerter om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke hardt. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 4 dager: pasient symptomfri, tann levedyktig,. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt.

20

Pasient A 1.6 (kvinne, 42 år) Klinisk diagnose: tann 44, stor mesial kariøs defekt, tann med redusert levedyktighet, følsom for kulde, smerter om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke svakt myknet. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 4 dager: pasient symptomfri, gjenforing med sink fosfat sement, endelig fylling med kompositt.

25

Pasient A 1.7 (kvinne, 18 år) Klinisk diagnose: tann 44, stor mesial kariøs defekt, tann med redusert levedyktighet, følsom for kulde, smerte om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke svakt myknet. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter

30

4 dager: pasient symptomfri, gjenforing med sink fosfat sement, endelig fylling med kompositt.

5 **Pasient A 1.8** (mann, 38 år) Klinisk diagnose: tann 36, stor distal kariøs defekt, tann med redusert levedyktighet, følsom for kulde, varme, søtt og surt, svakt følsom for banking, smerte om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke svakt myknet. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 3 uker: pasient symptomfri, tann levedyktig, gjenforing med sink fosfat, endelig fylling med kompositt.

10

Pasient A 1.9 (kvinne, 50 år). Klinisk diagnose: tann 27, stor distal kariøs defekt, tann levedyktig, følsom for kulde, svakt følsom for varme, svake smerter om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke myknet. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (25 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 7 dager: pasient symptomfri, tann levedyktig.

15

Pasient A 1.10 (mann, 17 år). Klinisk diagnose: tenner 16, 17, 27, 36, 37, 46, med oklusal karies, tenner levedyktige, følsom for kulde, søtt og surt, noen ganger overfor varme. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke meget hardt. Pellet innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 14 dager: pasient var symptomfri, tenner levedyktige. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt.

20

Pasient A 1.11 (mann, 33 år). Klinisk diagnose: tann 22, distal kariøs defekt (emalje/dentin), tann levedyktig, svakt følsom for varme. Behandlingsforløp: fjerning av karies, resterende dentin dekke meget svakt myknet. Pellet innsetting impregnert med grepafloxacin gel (25 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 5 dager: pasient var symptomfri. Gjenforing med sink fosfat sement, endelig fylling med kompositt. Kontroll etter 4 uker: tann levedyktig, pasient symptomfri.

25

Pasient A 1.12 (mann, 38 år). Klinisk diagnose: tenner 22, 23, med store distale kariøse defekter (emalje/dentin), tann levedyktig, følsom for kulde. Behandlingsforløp: fjerning

30

av karies, resterende dentin dekke hardt. Pellet innsetting med grepafloxacin gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 1 uke: pasient symptomfri. Kontroll etter 14 dager: tenner levedyktige, pasient symptomfri.

- 5 **Pasient A 1.13** (kvinne, 48 år). Klinisk diagnose: tann 14, stor mesial kariøs defekt (emalje/dentin), tann levedyktig, følsom for kulde og surt. Behandlingsforløp: fjerning av karies, resterende dentin dekke hardt. Pellet innsetting med gemifloxacin mesylat gel (25 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 4 dager: tann levedyktig, pasient symptomfri, Gjenforing med dropsin, endelig fylling med glass ionomer.
- 10 **Pasient A 1.14** (mann, 53 år) Klinisk diagnose: tann 13, stor mesial kariøs defekt, tann levedyktig, følsom for varme, smerte om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke svakt myknet. Pellet innsetting med levofloxacin gel (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 14 dager: pasient symptomfri,
- 15 tann levedyktig. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt.
- Pasient A 1.15** (mann, 22 år) Klinisk diagnose: tann 44, stor mesial kariøs defekt, tann levedyktig, følsom for kulde, smerte om natten. Behandlingsforløp: fjerning av karies. Resterende dentin dekke læraktig. Pellet innsetting med trovafloxacin mesylat gel (50
- 20 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 9 dager: pasient symptomfri, tann levedyktig. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt.
- Pasient A 1.16** (kvinne, 15 år) Klinisk diagnose: tann 46, stor distal kariøs defekt, tann med redusert levedyktighet, følsom for kulde og varme. Behandlingsforløp: fjerning av
- 25 karies, pellet innsetting med sparfloxacin gel (25 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 4 dager: fremdeles svakt følsom for varme. Gjentakelse av innsetting. Kontroll etter 14 dager: Pasient symptomfri, tann levedyktig. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt.

A.2 Profylakse av dentin sår

- Pasient A 2.1** (mann, 30 år). Klinisk diagnose: tenner 33 og 36, kariøse defekter i begge
5 tenner. Tenner levedyktig. Behandlingsforløp: preparering av tenner 33 og 36. Laging
av midlertidig bro. Påføring av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (25 mg/ml) til
kaviteten, tørking i svak luftstrøm. Festing av bro med midlertidig sement. Etter 8
dager, endelig innsetting av bro med sink fosfat sement. Kontroll etter 3 uker: pasient
symptomfri.
- Pasient A 2.2** (mann, 48 år). Klinisk diagnose: tenner 22, 23, 24, med små distale
10 kariøse defekter (emalje/dentin), alle tenner levedyktige, følsomme for kulde.
Behandlingsforløp: fjerning av karies, påsmøring med moxifloxacin hydroklorid
oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet. Kontroll etter 2 uker: tennene
15 symptomfrie. Kontroll etter 4 uker: Tenner levedyktige, pasient symptomfri.
- Pasient A 2.3** (kvinne, 28 år). Klinisk diagnose: tenner 14, 15, 16,17, med cervicale
erosjoner (emalje/dentin), følsomme for kulde og søtt. Behandlingsforløp: preparering,
påsmøring med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), forsiktig tørking i
20 luftstrøm. Adhesiv gjeninnsetting med kompositt. Kontroll etter 3 uker: pasient
symptomfri.
- Pasient A 2.4** (mann, 33 år). Klinisk diagnose: tenner 11, 12, 21, 22 med kariøse
defekter i første tredjedel av dentin. Behandlingsforløp: forberedelser for keramiske
25 kroner. Påsmøring med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (25 mg/ml), forsiktig
tørking i luftstrøm., innsetting av midlertidige kroner. Etter 14 dager, innsetting av
endelige kroner med sink fosfat sement. Kontroll etter 3 uker: pasient symptomfri.
- Pasient A 2.5** (mann, 62 år). Klinisk diagnose: tann 44, mesial kariøs defekt i første
30 tredjedel av dentin, følsom for kulde. Behandlingsforløp: fjerning av karies, påsmøring
med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (25 mg/ml), midlertidig lukking av kavitet.

Kontroll etter 9 dager: pasient symptomfri. Gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt.

5 **Pasient A 2.6** (kvinne, 18 år). Klinisk diagnose: tann 43, distal kariøs defekt i første tredjedel av dentin. Behandlingsforløp: fjerning av karies, påsmøring med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (25 mg/ml), gjenforing med dropsin, endelig fylling med kompositt. Pasienten lykkes ikke å overvære kontroll.

10 **Pasient A 2.7** (kvinne, 28 år). Klinisk diagnose: tenner 15, 14, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 24, 25 med cervicale erosjoner, alvorlig hypersensitivitet. Behandlingsforløp: rengjøring av eroderte områder, påsmøring med sparfloxacin oppløsning (50 mg/ml), forsiktig tørking i luftstrøm. Adhesiv restaurering med kompositt.

15 **Pasient A 2.8** (kvinne, 33 år). Klinisk diagnose: tenner 13, 14, 15, med mesiale og distale kariøse defekter i første tredjedel av dentin, følsom for kulde. Behandlingsforløp: preparering av kaviteter, fjerning av karies, påsmøring med trovafloxacin mesylat oppløsning (25 mg/ml), tørking i forsiktig luftstrøm. Adhesiv restaurering med glass ionomer sement.

20

A.3 Topisk behandling av infisert rotkanal og den periapikale regionen

25 **Pasient A 3.2** (kvinne, 40 år). Klinisk diagnose: tann 45, apikal periodontitt som skyldes pulpitt purulenta, svak bitt ubehag. Svakt utvidet periodontal mellomrom i røntgen, ikke gangren. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks. Kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (100 mg/ml) med sprøyte, deretter etterfylling med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (100 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, rotfylling med endometason. Kontroll etter 14 dager: pasienten fremdeles symptomfri, endelig fylling med kompositt.

30

Pasient A 3.3 (kvinne, 22 år). Klinisk diagnose: tann 11, apikal periodontitt på grunn av gangren, bitt ubehag. Svakt utvidet periodontal mellomrom i røntgen, ikke gangren.

Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks. Kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (100 mg/ml) med sprøyte, deretter etterfylling med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (100 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, rotfylling med endometason. Kontroll etter 14 dager:

- 5 pasienten fremdeles symptomfri, endelig fylling med kompositt.

Pasient A 3.3 (mann, 40 år). Klinisk diagnose: tann 11, apikal periodontitt som skyldes pulpitt purulenta, ikke gangren, bitt ubehag. Utvidet periodontal mellomrom i røntgen.

- Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, rotkanal innsetting med
10 moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason, midlertidig lukking. Kontroll etter 3 uker: pasienten fremdeles symptomfri. Endelig fylling med kompositt.

Pasient A 3.5 (kvinne, 43 år). Klinisk diagnose: tann 35, apikal periodontitt som

- 15 skyldes gangren, svak bitt ubehag. Svak translucens synlig i røntgen.
Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks ikke mulig. Rot kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml) med sprøyte, deretter etterfylling med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml). Kontroll etter 7 dager: ingen gangren lukt, ikke bitt
20 ubehag. Rotfylling med N2 medisin. Kontroll etter 7 dager: pasienten symptomfri.
Endelig fylling med kompositt.

Pasient A 3.6 (mann, 29 år). Klinisk diagnose: tann 36, apikal periodontitt som skyldes gangren, bitt ubehag. Røntgen normal. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til

- 25 apeks, rotkanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml). Kontroll etter 8 dager: ingen gangren lukt, pasient symptomfri. Rotfylling med N2 medisin.
Kontroll etter 3 uker: pasienten symptomfri. Endelig fylling med kompositt.

- 30 **Pasient A 3.7** (kvinne, 50 år). Klinisk diagnose: tann 14, apikal periodontitt som skyldes gangren. Svak bitt ubehag. Svak translucens i røntgen. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, rotkanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (100

mg/ml), og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 7 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason. Kontroll etter 3 uker: pasienten fremdeles symptomfri. Endelig fylling med kompositt.

5

Pasient A 3.8 (kvinne, 42 år). Klinisk diagnose: tann 34, apikal periodontitt som skyldes gangren, bitt ubehag. Svak translucens synlig i røntgen. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks ikke mulig. Rotkanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 13 uker: pasient symptomfri, kanal lukt-fri. Rotfylling med endometason, endelig fylling med glass ionomer.

10

Pasient A 3.9 (kvinne, 17 år). Klinisk diagnose: tann 46, apikal periodontitt som skyldes pulpitt purulenta, svak bitt ubehag, tann ikke gangren. Svak utvidet periodontal mellomrom i røntgen. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, rotkanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (100 mg/ml), og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml). Kontroll etter 7 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason, endelig fylling. Pasienten mislykkes å møte til etterfølgende kontroll.

15

20

Pasient A 3.10 (kvinne, 24 år). Klinisk diagnose: tann 14, fistula i rot-topp regionen, tann gangren. Svak bitt ubehag. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks. Kanal og fistula skylt med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml) med sprøyte, kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml). Kanal lukket bare med bomullsplugg. Kontroll etter 3 dager: pasient fremdeles ikke symptomfri. Kanal hadde fremdeles svak gangren lukt. Gjentakelse av skylding med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml) og kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml). Kontroll etter 7 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason. Kontroll etter 3 uker: pasienten fremdeles symptomfri. Endelig fylling med kompositt.

25

30

Pasient A 3.11 (mann, 51 år). Klinisk diagnose: tann 34, apikal periodontitt på grunn av pulpitt purulenta, ikke gangren, ikke bitt ubehag. Fistula i rot-topp området. Svak translucens i røntgen. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks ikke mulig ved palatinal rot. Rot kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (100 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 10 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason. Pasient kom ikke til kontroll.

Pasient A 3.12 (kvinne, 34 år). Klinisk diagnose: tann 44, fistulering, bitt vanskeligheter, gangren. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks. Rot kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml) ved anvendelse av punkt og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 8 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason, endelig fylling med kompositt.

Pasient A 3.13 (kvinne, 78 år). Klinisk diagnose: tann 15, apikal periodontitt på grunn av pulpitt purulenta, ikke gangren, svak bitt ubehag, ikke gangren. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml) med sprøyte og deretter etterfylling med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 10 dager: pasient symptomfri, rotfylling med endometason. Kontroll etter 10 dager: pasient fremdeles symptomfri, endelig fylling med kompositt.

Pasient A 3.14 (mann, 30 år). Klinisk diagnose: tann 13, gangren, bitt ubehag, røntgen normal. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), med sprøyte og deretter etterfylling med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml) og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 10 dager: pasient symptomfri, kanal luktfri, rotfylling med endometason.

Pasient A 3.15 (kvinne, 32 år). Klinisk diagnose: tann 31, apikal periodontitt på grunn av gangren, bitt ubehag, utvidet periodontalt mellomrom i røntgen. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid

oppløsning (50 mg/ml), med sprøyte og deretter etterfylling med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml) og intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 9 dager: pasient symptomfri, kanal luktfri.

5

Pasient A 3.16 (mann, 40 år). Klinisk diagnose: tann 46, apikal periodontitt på grunn av pulpitt purulenta, ikke gangren, utvidet periodontalt mellomrom synlig i røntgen.

Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, kanal innsetting med grepafloxacin gel (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 3 uker: pasient symptomfri.

- 10 Rotfylling med endometason, midlertidig lukking. Kontroll etter 1 uke: pasient fremdeles symptomfri, fylling med kompositt.

Pasient A 3.17 (kvinne, 33 år). Klinisk diagnose: tann 32, apikal periodontitt på grunn av gangren, svak bitt ubehag, svak translucens synlig i røntgen. Behandlingsforløp:

- 15 kanal preparering ned til apeks ikke mulig. Rot kanal innsetting med grepafloxacin oppløsning (20 mg/ml) med sprøyte, og deretter etterfylling med grepafloxacin gel (20 mg/ml) og intraligamental injeksjon av grepafloxacin oppløsning (50 mg/ml). Kontroll etter 6 dager: ingen gangren lukt, ingen bitt ubehag. Rotfylling med N2 medisin. Kontroll etter 4 dager: pasient symptomfri. Endelig fylling med kompositt.

20

Pasient A 3.18 (kvinne, 55 år). Klinisk diagnose: tann 34, apikal periodontitt på grunn av gangren, svak bitt ubehag, svak translucens synlig i røntgen. Behandlingsforløp:

- kanal preparering ned til apeks, rot kanal innsetting med trovafloxacin mesylat gel (100 mg/ml), og intraligamental injeksjon av trovafloxacin mesylat oppløsning (50 mg/ml),
25 midlertidig lukking. Kontroll etter 12 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason. Kontroll etter 3 uker: pasient fremdeles symptomfri. Endelig fylling med kompositt.

Pasient A 3.19 (kvinne, 22 år). Klinisk diagnose: tann 11, apikal periodontitt på grunn

- 30 av gangrena simpleks. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks ikke mulig. Rot kanal innsetting med trovafloxacin mesylat oppløsning (50 mg/ml) midlertidig

lukking Kontroll etter 3 uker: pasient symptomfri, kanal luktfri. Rotfylling med endometason, endelig fylling med glass ionomer.

5 **Pasient A 3.20** (kvinne, 77 år). Klinisk diagnose: tann 47, apikal periodontitt på grunn av pulpis purulenta, tann ikke gangren, svakt utvidet periodontalt mellomrom ved mesial rot synlig i røntgen. Behandlingsforløp: kanaler preparert ned til apeks. Rot kanal innsetting med tosufloxacin tosylat gel (100 mg/ml). Kontroll etter 8 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason, endelig fylling. Pasienten møtte ikke til etterfølgende kontroll.

10

Pasient A 3.21 (kvinne, 54 år). Klinisk diagnose: tann 22, fistula i rot-topp regionen, tann gangren, svakt bitt ubehag. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, kanal og fistula skylt med moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml) med sprøyte, kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml) og
15 intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml). Kanal bare lukket med bomullsplugg. Kontroll etter 10 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason. Kontroll etter 1 uke: pasient symptomfri. Endelig fylling med kompositt.

20 **Pasient A 3.22** (mann, 50 år). Klinisk diagnose: tann 35, apikal periodontitt på grunn av pulpis purulenta, ikke gangren, ingen bitt ubehag. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, rot kanal innsetting med tosufloxacin tosylat gel (50 mg/ml), midlertidig lukking. Kontroll etter 10 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason. Pasient møtte ikke til neste kontroll.

25

Pasient A 3.23 (kvinne, 64 år). Klinisk diagnose: tann 34, fistulering, bitt vanskeligheter, gangren. Behandlingsforløp: kanal preparering ned til apeks, rot kanal innsetting med grepafloxacin oppløsning (50 mg/ml) ved anvendelse av papir punkt, intraligamental injeksjon av grepafloxacin oppløsning (50 mg/ml), midlertidig lukking.
30 Kontroll etter 10 dager: pasient symptomfri. Rotfylling med endometason, endelig fylling med kompositt.

B. Topisk behandling av periodontale sykdommer

- Pasient B 1** (kvinne, 33 år). Klinisk diagnose: tenner 26 og 27, marginal periodontitt med eksponert rot sement, lommedybder på 4 til 5 mm, sterk foetor ex ore. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd og manuelt, tråd innsatt med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml). Dekking med Gingipac gingival bandasje. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, gingivale regioner og lommer betennelsesfrie.
- Pasient B 2** (kvinne, 60 år). Klinisk diagnose: tenner 14 til 18, alvorlig marginal periodontitt med eksponert rot sement, lommedybder på 5 til 6 mm. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd, tråd innsatt med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml). Dekking med Gingipac gingival bandasje. Kontroll etter 4 dager: pasient symptomfri, gingivale regioner og lommer betennelsesfrie.
- Pasient B 3** (mann, 49 år). Klinisk diagnose: tenner 24 til 28, marginal periodontitt med eksponert rot sement, lommedybder på 4 til 6 mm. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd og manuelt, tråd innsatt med moxifloxacin hydroklorid (50 mg/ml), dekking med Gingipac gingival bandasje. Kontroll etter 5 dager: pasient symptomfri, gingivale regioner og lommer betennelsesfrie.
- Pasient B 4** (kvinne, 20 år). Klinisk diagnose: marginal periodontitt i hele øvre og nedre kjeve region, sterk foetor ex ore, lommedybder fra 4 til 5 mm. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd, medisinsk splint med moxifloxacin hydroklorid gel (0,25 mg/ml) brukt i 10 minutter/dag i 4 dager. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, ingen flere inflammatoriske fenomen tilstede.
- Pasient B 5** (kvinne, 53 år). Klinisk diagnose: tann 26, marginal periodontitt med eksponert rot sement, lommedybder på 5 mm, sterk foetor ex ore. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd og manuelt, tråd innsatt med moxifloxacin.

hydroklorid gel (50 mg/ml), dekking med Gingipac gingival bandasje. Kontroll etter 8 dager: pasient symptomfri, gingivale regioner og lommer betennelsesfrie.

- 5 **Pasient B 6** (kvinne, 30 år). Klinisk diagnose: tenner 25 - 28, alvorlig marginal periodontitt med eksponert rot sement, lommedybder på 4 mm. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd og manuelt, tråd innsatt med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), intraligamental injeksjon av moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), dekking med Gingipac gingival bandasje. Kontroll etter 10 dager: pasient symptomfri, gingivale regioner og lommer betennelsesfrie.

- 10 **Pasient B 7** (mann, 35 år). Klinisk diagnose: tenner 14 - 17, marginal periodontitt med eksponert rot sement, lommedybder på 4 mm. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd og manuelt, tråd innsatt med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), intraligamental injeksjon av grepafloxacin gel (50 mg/ml), intraligamental
15 injeksjon av grepafloxacin oppløsning (50 mg/ml), dekking med Gingipac gingival bandasje. Kontroll etter 9 dager: pasient symptomfri, gingivale regioner og lommer betennelsesfrie.

- 20 **Pasient B 8** (kvinne, 33 år). Klinisk diagnose: marginal periodontitt i hele øvre og nedre kjeve region, sterk foetor ex ore, lommedybder fra 3 - 5 mm. Behandlingsforløp: fjerning av konkrement ved ultralyd, medisinsk splint med trovafloxacin mesylat gel (0,25 mg/ml) brukt i 10 minutter/dag i 6 dager. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, inflammasjonsfenomenet ikke lenger tilstede.

25

C. Topisk behandling av osseomukosale sår

- 30 **Pasient C 1** (mann, 14 år). Klinisk diagnose: tenner 011 og 012, sårpleie etter uttrekking, reimplanterte tenner. Behandlingsforløp: resorpsjon, ankylose og sekuestrum i røntgen. Eksokleasjon etter sårpleie. Påføring av moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml) med gas strimmel. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, god sår margin tilpasning.

Pasient C 2 (mann, 16 år). Klinisk diagnose: regio 36, sårpleie etter store kirurgiske inngrep, svak submukosal svelling, fistulering på tann 36 etter pulpitt purulenta.

Behandlingsforløp: snitting, skylding med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml).

5 Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, god rask helningsprosess.

Pasient C 3 (kvinne, 34 år). Klinisk diagnose: tenner 26 og 46 med apikale granulomaer, alvorlig bitt ubehag. Behandlingsforløp: uttrekking på betennelsestrinnet (osteotomi), ingen sutur. Sårpleie med gas impregnert med moxifloxacin hydroklorid

10 gel (50 mg/ml). Kontroll etter 2 dager: pasient symptomfri.

Pasient C 4 (kvinne, 34 år). Klinisk diagnose: tann 48, støt og forskjøvet.

Behandlingsforløp: sårpleie etter stort kirurgisk inngrep (osteotomi), sårpleie gas impregnert med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml). Sårlukking med to

15 knappesuturer. Kontroll etter 2 dager: svake sårsmarter, intet postoperativt ødem, god sår margin tilpasning, pasient symptomfri.

Pasient C 5 (mann, 52 år). Klinisk diagnose: tann 34, pulpitt purulenta, fistulering, submukosal svelling. Behandlingsforløp: trepanering, snitt, skylding av rot kanal og

20 fistula moxifloxacin hydroklorid oppløsning (50 mg/ml), kanal innsetting med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml), fullføring bare med bomullsplugg, gas impregnert med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml) i det påvirkede området, ingen sutur. Kontroll etter 3 dager: god helningsprosess, pasient symptomfri. Rot kanal fylling med endometason. Kontroll etter 3 uker: pasient symptomfri.

25

Pasient C 6 (mann, 44 år). Klinisk diagnose: tann 36, sårpleie etter uttrekking.

Behandlingsforløp: dolor post, restaurering av alveolus, påføring av depot med moxifloxacin hydroklorid gel (50 mg/ml) med gas strimler. Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri, god sår margin tilpasning.

30

Pasient C 7 (kvinne, 31 år). Klinisk diagnose: tenner 26 og 26, med apikale granulomer, bitt ubehag. Behandlingsforløp: uttrekking ved inflammatorisk trinn

(osteotomi), sårpleie med gas impregnert med grepafloxacin gel (50 mg/ml). Kontroll etter 3 dager: pasient symptomfri.

- 5 **Pasient C 8** (kvinne, 31 år). Klinisk diagnose: tenner 26 og 26 med apikale granulomaer, bitt ubehag. Behandlingsforløp: uttrekking på betennelsestrinnet (osteotomi), sårpleie med gas impregnert med grepafloxacin gel (50 mg/ml). Kontroll etter 3 dager: pasienten er symptomfri.

- 10 **Pasient C 9** (mann, 22 år). Klinisk diagnose: tann 14, pulpitt purulenta, fistulering, submukosal svelling. Behandlingsforløp: trepanering, snitt. Skylling av rot kanal og fistula med moxifloxacin hydroklorid gel (25 mg/ml), fullføring bare med en bomullsplugg. Gas innsetting impregnert med moxifloxacin hydroklorid gel (25 mg/ml) i påvirket sone, ingen sutur. Kontroll etter 6 dager: pasient symptomfri. Rot kanal fylling med endometason. Kontroll etter 2 uker: pasient symptomfri.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av minst en av de følgende forbindelsene:

- 5 7-(3-amin-1-pyrrolidiny)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (clinafloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-(3-metyl-1-piperaziny)-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (gatifloxacin), 7-[(4Z)-3-(aminometyl)-4-(metoksyimin)-1-pyrrolidiny]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (gemifloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-
- 10 dihydro-5-metyl-7-(3-metyl-1-piperaziny)-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (grepafloxacin), (3S)-9-fluor-2,3-dihydro-3-metyl-10-(4-metyl-1-piperaziny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-6-karboksyl syre (levofloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-[(4aS,7aS)-oktahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (moxifloxacin), 5-amin-1-cyclopropyl-7-[(3R,5S)-3,5-
- 15 dimetyl-1-piperaziny]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (sparfloxacin), 7-(3-amin-1-pyrrolidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (tosufloxacin) og 7-(1 α ,5 α ,6 α -6-amin-3-azabicyklo[3.1.0]hex-3-yl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (trovafloxacin),
- 20 og/eller deres tilsvarende hydrat og/eller deres tilsvarende fysiologisk kompatible syre addisjonssalt og/eller deres eventuelt tilsvarende fysiologisk kompatible salt av karboksyl syren på hvilke de er basert, og/eller tilsvarende enantiomerer og/eller tilsvarende diastereomerer og/eller tilsvarende racemat og/eller en tilsvarende blanding av minst to av de ovenfor nevnte forbindelsene,
- 25 og eventuelt andre fysiologisk kompatible hjelpesubstanser, for fremstilling av et medikament for topisk og/eller lokal behandling og/eller for profylakse av sykdommer forårsaket av bakterier i mennesker eller dyr i områdene av munn og/eller tenner og/eller kjeve.

30 2.

Anvendelse i følge krav 1, der det blir anvendt 7-(3-amin-1-pyrrolidiny)-8-klor-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (clinafloxacin), 1-

cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-(3-metyl-1-piperaziny)-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (gatifloxacin), 7-[(4Z)-3-(aminometyl)-4-(metoksyimin)-1-pyrrolidiny]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (gemifloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-[(4aS,7aS)-oktahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-okso-3-quinolinkarboksylsyre (moxifloxacin), 5-amin-1-cyklopropyl-7-[(3R,5S)-3,5-dimetyl-1-piperaziny]-6,8-difluor-1,4-dihydro-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (sparfloxacin), 7-(3-amin-1-pyrrolidiny)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (tosufloxacin), 7-(1 α ,5 α ,6 α -6-amin-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-1-(2,4-difluorfenyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (trovafloxacin), eller en blanding av minst to av disse forbindelsene.

3.

Anvendelse i følge kravene 1 eller 2, der det blir anvendt

1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-(3-metyl-1-piperaziny)-4-okso-3-quinolinkarboksyl syre (gatifloxacin), 7-[(4Z)-3-(aminometyl)-4-(metoksyimin)-1-pyrrolidiny]-1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-okso-1,8-naftyridin-3-karboksyl syre (gemifloxacin), 1-cyklopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-8-metoksy-7-[(4aS,7aS)-oktahydro-6H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-6-yl]-4-okso-3-quinolinkarboksylsyre (moxifloxacin), eller en blanding av minst to av disse forbindelsene.

4.

Anvendelse i følge kravene 1 til 3, der syreaddisjonssaltene blir valgt fra gruppen som består av hydroklorid, hydrobromid, metansulfonat og tolylsulfonat.

5.

Anvendelse i følge kravene 1 til 4, der de fysiologisk kompatible saltene av karboksylsyrene blir valgt fra gruppen som består av alkalimetall salter, jordalkalimetall salter, sølvsalter og guanidinium salter.

6.

Anvendelse i følge kravene 1 til 5 der medikamentet er for lokal og/eller topisk behandling av endodontale og periodontale sykdommer.

5 7.

Anvendelse i følge kravene 1 til 6, der medikamentet blir anvendt for lokal behandling av pulpitt som skyldes kariøse sykdommer, for topisk behandling av infisert rotkanal og periapikalt vev, for topisk behandling av periodontal sykdom, for behandling av osseomukosale sår med forstyrret sårhelbredelse eller for behandling av infeksjoner i mykt vev.

8.

Anvendelse i følge kravene 1 til 5 der medikament er for profylakse av sår, fortrinnsvis dentin sår, eller for perioperativ profylakse.

15

9.

Anvendelse i følge krav 8 der medikamentet er for perioperativ profylakse i det tilfelle med operasjoner i det orale hulrommet.

20 10.

Anvendelse i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 5 der medikamentet er for akselerering av sår helning.

11.

25 Anvendelse i følge av et av kravene 6 til 10, der medikamentet blir anvendt for behandling av mennesker eller dyr.

12.

30 Anvendelse i følge kravene 1 til 11, der medikamentet er i form av en gel, en oppløsning, en suspensjon, en emulsjon, liposomer eller miceller og har eventuelt blitt påført på eller inkorporert i et bærermateriale eller en inert bærer, fortrinnsvis en

strimmel innsetning, tråd innsetning, chip, tray, collagen svamp, tampong, bomullsplugg eller skum pellet.

13.

5 Anvendelse i følge krav 12, der medikamentet er i form av en vandig oppløsning.

14.

Anvendelse i følge kravene 12 eller 13, idet medikamentet inneholder, som andre fysiologisk kompatible hjelpesubstanser, oppløsningsmidler, geldannere, 10 oppløslighetsforbedrere, tykningsmidler, oppløsliggjørere, preservativer, emulgeringsmidler, muciner, osmolalitets regulatorer, antioksidanter, chelateringsmidler, desinfeksjonsmidler, dispergeringsmidler, emulsjonsstabilisatorer, hydrokolloider, fuktningsmidler eller en blanding av minst to av de ovenfornevnte hjelpesubstansene.

15

15.

Anvendelse i følge et hvilket som helst av kravene 12 til 14, der forbindelsen(e) i følge kravene 1 til 5 er til stede i form av en gel eller en oppløsning ved en konsentrasjon på 0,005 mg/ml til 200 mg/ml, fortrinnsvis 0,5 mg/ml til 200 mg/ml, mer å foretrekke 10 20 mg/ml til 150 mg/ml.