



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103096890 A

(43) 申请公布日 2013. 05. 08

(21) 申请号 201180045496. 9

(22) 申请日 2011. 07. 13

(30) 优先权数据

10007536. 5 2010. 07. 21 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 03. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/061953 2011. 07. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02012/010478 EN 2012. 01. 26

(71) 申请人 拜尔创新有限责任公司

地址 德国莱沃库森

(72) 发明人 H. H. 舒尔茨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 赵苏林 林森

(51) Int. Cl.

A61K 31/437(2006. 01)

A61K 9/00(2006. 01)

A61K 47/24(2006. 01)

A61K 6/00(2006. 01)

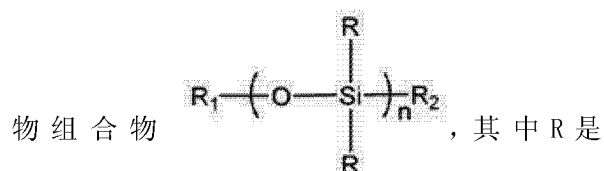
权利要求书1页 说明书14页

(54) 发明名称

用于治疗牙科病症的硅氧烷和活性成分的组合

(57) 摘要

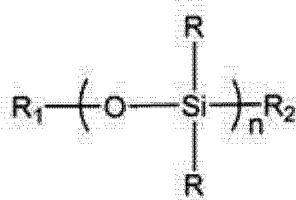
本发明涉及包含通式 (I) 的硅氧烷的药用组合物



(I)

指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基; R_1 和 R_2 各自彼此独立地是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基, 或一起形成 $(2n)-$ 元环; 以及 n 为 2 至 8 的整数; 其与药理学活性成分组合用于预防或治疗牙科病症。

1. 药物组合物,其包含通式 (I) 的硅氧烷



(I)

其中

R 是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基;

R_1 和 R_2 各自彼此独立地是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基,或一起形成 $(2n)-$ 元环;

以及 n 为 2 至 8 的整数;

其与药理学活性成分组合用于预防或治疗牙科病症。

2. 如权利要求 1 所述的组合物,其中 R 是指 $-\text{CH}_3$, R_1 和 R_2 一起形成 $(2n)-$ 元环并且 n 为 3 至 6 的整数。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的组合物,其中所述硅氧烷为八甲基环四硅氧烷。

4. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物在药理学活性成分之前、同时和 / 或之后给予。

5. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含与通式 (I) 的硅氧烷组合的药理学活性成分,或者所述药理学活性成分包含在第二单独的药物组合物中。

6. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中外部和 / 或局部进行所述组合物和 / 或所述药理学活性成分的给药。

7. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物的给药提高了所述药理学活性成分渗透进入硬组织。

8. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述药理学活性成分为抗生素。

9. 如权利要求 8 所述的组合物,其中所述抗生素为旋转酶抑制剂。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的组合物,其中所述抗生素为氟喹诺酮。

11. 如权利要求 8 所述的组合物,其中所述抗生素选自多西环素、米诺环素、莫西沙星及其生理学可接受的盐。

12. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中通式 (I) 的硅氧烷与药理学活性成分的相对摩尔比为 $> 1:1$ 。

13. 如前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述牙科病症选自蛀牙、龋齿、牙髓学病症和牙周病症。

14. 试剂盒,其包含第一药物组合物和第二单独的药物组合物,所述第一药物组合物包含权利要求 1 至 3 中任一项所定义的通式 (I) 的硅氧烷并且所述第二单独的药物组合物包含权利要求 1 或 8 至 12 中任一项所定义的药理学活性成分。

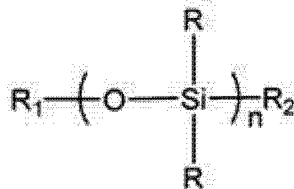
15. 如权利要求 14 所述的试剂盒,其中所述第二药物组合物为凝胶。

16. 药物剂型,其包含权利要求 1 至 3 中任一项所定义的通式 (I) 的硅氧烷以及权利要求 1 或 8 至 12 中任一项所定义的药理学活性成分。

用于治疗牙科病症的硅氧烷和活性成分的组合

发明领域

[0001] 本发明涉及包含通式 (I) 的硅氧烷的药物组合物



(I)

其中

R 是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基；

R_1 和 R_2 各自彼此独立地是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基，或一起形成 $(2n)-$ 元环；以及

n 为 2 至 8 的整数，

其与药理学活性成分组合用于预防或治疗牙科病症，优选用于牙修复学。

[0002] 发明背景

硅氧烷从现有技术中获知并在化妆品配方、皮肤护理品、头发护理品、口腔护理品和指甲护理品、防晒霜、除臭剂、止汗剂、液体绷带、唇膏和其它装饰性化妆品中广泛用作挥发性载体。据报道化合物在皮肤上呈现舒适感，其结合它们相对高的挥发性使它们特别适用于化妆品配方（参见，例如 WO 2003/042221）。WO 2007/013175 公开了包含六甲基环三硅氧烷、八甲基环四硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷和甘油的牙齿增白剂。

[0003] 牙科病症如蛀牙（龋齿）、牙髓学病症和牙周病症经常是由细菌引起的。

[0004] 蛀牙（例如，龋齿）是由对口腔具有特异性的微生物引起的。口腔细菌将膳食碳水化合物转化为能够溶解牙釉质（tooth enamel 或 enamelum）和牙本质（dentin 或 dentinum）的酸。如果牙釉质表面被破坏，则细菌朝牙髓的方向进一步穿透进入下面的牙本质并使牙本质锥变软。牙本质具有穿过它的径向通道（牙本质小管）。已知微生物及它们的毒素沿着牙本质小管而行，因此随着状态发展出现局部感染或全面感染，并因此出现牙髓炎症。如果龋齿大量穿透牙本质层或到达牙髓，则将所述情况称为深龋齿（caries profunda）。

[0005] 与治疗牙髓有关的特殊问题是小淋巴供应，它的位置为具有小侧支循环的末端器官，以及外界刺激的影响使它的位置在坚硬、不可弯曲的牙腔中。

[0006] 为了治疗深龋齿，通常使用氢氧化钙制剂或氧化锌 / 丁香油（丁香酚）。两种药物都是强碱性的，具有抗菌作用并引起牙髓局部区域的腐蚀性坏死。尽可能地去感染和坏死的牙髓并用合适的根管填充物填充牙髓腔（牙髓学治疗）。如果牙髓是坏疽性的，则仅可能在感染的根管系统和根管附近的牙本质能被杀菌的情况下期望获得成功。主要问题是细菌感染的根管的根尖三角区难到达，其难以清洁，并且还有感染的根管壁系统，其需要使用仪器付出相当大的努力去除。

[0007] 抗生素已被用于全身和局部治疗患者的牙科药物。在许多情况下，口腔部位的细

菌感染能通过全身活性抗生素的给药成功治疗,但抗生素的全身给药必定烦扰整个生物体。这在许多情况下可能是不当的,例如由于患者的临床表现,如果患者患有其它疾病或者如果存在致敏可能性。在这种情况下有利的是外部和 / 或局部应用抗生素以便还能以较高的局部组织浓度使用它。

[0008] 在牙修复学中外部和 / 或局部应用抗生素面临的主要挑战是找到深度穿透进入感染的口腔部位的抗生素。这在关注具有牙本质小管的根管系统和 / 或周围牙本质时尤其重要。在许多情况下,细菌感染发现晚并且病原微生物已经在牙髓的侧支中、根尖三角区中、根尖周区域中和牙髓腔的外部牙本质层中存在。已知因为解剖学条件在许多这些根管区域中使用仪器不能完全去除感染的组织。通常使用仪器不能达到和准备多个分支,例如根尖三角区或侧支以及髓管。通常的消毒剂也常常不成功。当微生物增长超过根管孔(根尖孔)时出现特别困难的情况。使用根管插入物形式的根管仪器或消毒剂不能到达该尖周区域。在该情况下,必须应用深入至根尖周区域并消灭所有微生物的抗生素。

[0009] 在牙修复学中外部和 / 或局部应用抗生素面临的另一挑战是找到仅引出低的产生抗生素耐药性的倾向并且不仅显示抑菌作用而且显示杀菌作用的抗生素。许多抗生素仅显示抑菌作用,其允许耐药微生物失控并且能引起对特定抗生素的超敏反应。如果抗生素不到达整个感染区域或不显示杀菌作用,则总是有残留微生物被留下的危险。

[0010] EP 1 408 034 A1 公开了某些喹诺酮羧酸或萘啶酮羧酸和 / 或 4H- 氧代喹啉的衍生物在制备用于外部和 / 或局部治疗和 / 或预防或治疗由口腔部位和 / 或牙齿部位和 / 或颌部位中的细菌引起的疾病,用于围手术期预防或用于外部和 / 或局部治疗人或动物的糖尿病足综合征的药物中的用途。喹诺酮和氟喹诺酮属于旋转酶抑制剂的分类并且因此是杀菌抗生素。

[0011] JP 2002/179569 (A) 涉及用于口腔的组合物,其特征在于在包含羟基-2-吡啶酮衍生物的用于口腔的组合物中配制硅化合物。

[0012] 与通过药剂渗透组织相关的问题已通过使用所谓的渗透增强剂解决。挥发性溶剂已经用于,例如结合药物制剂以立即在外部应用之前或期间就建立过饱和体系。通过在制剂和皮肤之间产生的高浓度屏障,流入皮肤的药物增加。

[0013] WO 2007/031753 公开了能够在局部给药时形成膜的药物制剂,所述制剂包含药物制剂、针对其的溶剂、成膜剂和推进剂,其中所述制剂为单相的并且在使用条件下药物在其中以基本上饱和的量存在。

[0014] 其它渗透增强剂,例如,通过充当渗透用溶剂增加药物划分进入组织,使皮肤角质细胞之间的脂质通道流体化,破坏组织的包装模体或对药物在其介质中的热力学活性 / 溶解度产生影响,或者另外增加递送进入组织。它们能使用通过组织的直接路径或通过组织内通道的间接路径。通常,渗透增强剂为药物依赖性和介质依赖性的,因此并非普遍有效。

[0015] WO 2003/043593 涉及阳离子表面活性剂作为用于除臭剂和口腔护理的常规抗菌剂和制剂的活性增强剂的用途。

[0016] 然而,在预防或治疗牙科病症中,能将必须通过抗生素到达的感染区域分为硬组织和软组织。软组织中的细菌感染包括牙髓中、牙周组织中、齿龈粘膜中、牙槽粘膜中、唇和颊粘膜中、腭粘膜和舌粘膜中的感染。与此相反,硬组织中的细菌感染包括牙冠和牙根牙本质中、根管内的牙本质中和牙根尖区域中的根粘固粉中的感染。还包括颞骨和牙槽骨的细

菌感染。

[0017] 尽管关于渗透进入软组织已经开发了许多方法,但渗透进入硬组织仍是一个挑战。

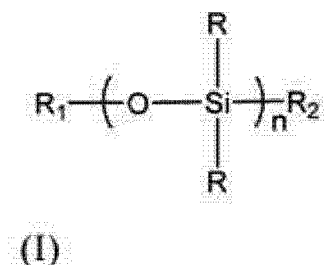
[0018] 牙科病症如蛀牙、龋齿、牙髓学病症和牙周病症通常由硬牙组织中的细菌引起。为了增强抗生素渗透进入一个或多个这些感染区域,需要找到能使抗生素直接渗入硬组织或通过牙本质小管、根管、根尖三角区的多个分支、侧支和 / 或髓管沿着细菌路径行进的渗透增强剂。

[0019] 本发明的一个目的是提供与现有技术的药物组合物相比具有优势的用于治疗牙科病症的药物组合物。特别地,药物组合物还应用于治疗硬组织中的细菌感染,例如牙冠和牙根牙本质中的感染、根管内的牙本质中的感染和牙根尖区域中的根粘固粉中的感染、颞骨和牙槽骨中的感染。

[0020] 该目的通过专利权利要求的主题实现。

[0021] 发明概述

本发明涉及包含通式 (I) 的硅氧烷的药物组合物



其中

R 是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基;

R_1 和 R_2 各自彼此独立地是指 C_1-C_6- 烷基,或一起形成 $(2n)-$ 元环;

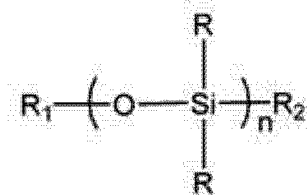
以及 n 为 2 至 8 的整数;

其与药理学活性成分组合用于预防或治疗牙科病症,优选用于牙修复学。

[0022] 已经惊人地发现关于药理学活性成分渗透进入硬牙组织的问题能通过组合使用药理学活性成分和硅氧烷克服。此外,已经惊人地发现硅氧烷充当能使抗生素渗入硬组织并能在细菌感染源直接发挥其治疗作用的渗透增强剂。已经惊人地发现通过该渗透增强剂和药理学活性成分的联合给药,患有牙科病症的患者遭受的疼痛能被迅速减轻并且能减少治疗牙科病症特别是牙髓学病症需要的诊疗 (session) 数。此外,有实验证据表明硅氧烷和抗生素的组合甚至在治疗感染组织中也是有效的,所述感染组织的进入由于人工组织的存在而是复杂的,所述人工组织例如杜仲胶材料。看来在与硅氧烷渗透增强剂组合时不仅抗生素能够渗入硬组织,而且能通过相同路径将除了抗生素之外的药理学活性成分引入至牙齿硬组织。

[0023] 发明详述

本发明的药物组合物包含通式 (I) 的硅氧烷



(I)

其中

R 是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基, 优选 C_1-C_3- 烷基, 更优选 $-\text{CH}_3$;

R_1 和 R_2 各自彼此独立地是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基, 或一起形成 $(2n)-$ 元环;

以及 n 为 2 至 8 的整数。

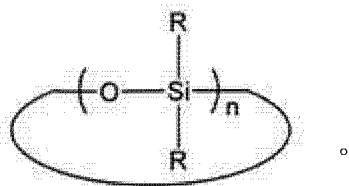
[0024] 在优选的实施方案中, 通式 (I) 化合物为线性硅氧烷, 即 R_1 和 R_2 各自彼此独立地是指 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基。优选地, R 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 / 或 n 为 2 至 4 的整数, 优选 2、3 或 4。

[0025] 优选地, 所述线性硅氧烷选自六 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基二硅氧烷、八 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基三硅氧烷和十 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基四硅氧烷, 其中各个烷基残基能由相同或不同数量的碳原子组成并可独立地为支链或直链的。

[0026] 线性六 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基二硅氧烷的优选实例包括六甲基二硅氧烷、1, 1, 3, 3, 3- 五甲基 -1- 乙基二硅氧烷、1, 1, 3, 3- 四甲基 -1, 3- 二乙基二硅氧烷、1, 1, 3, 3, 3- 五甲基 -1- 丙基二硅氧烷、1, 1, 3, 3- 四甲基 -1, 3- 二丙基二硅氧烷、1, 1, 3, 3, 3- 五甲基 -1- 丁基二硅氧烷和 1, 1, 3, 3- 四甲基 -1, 3- 二丁基二硅氧烷。

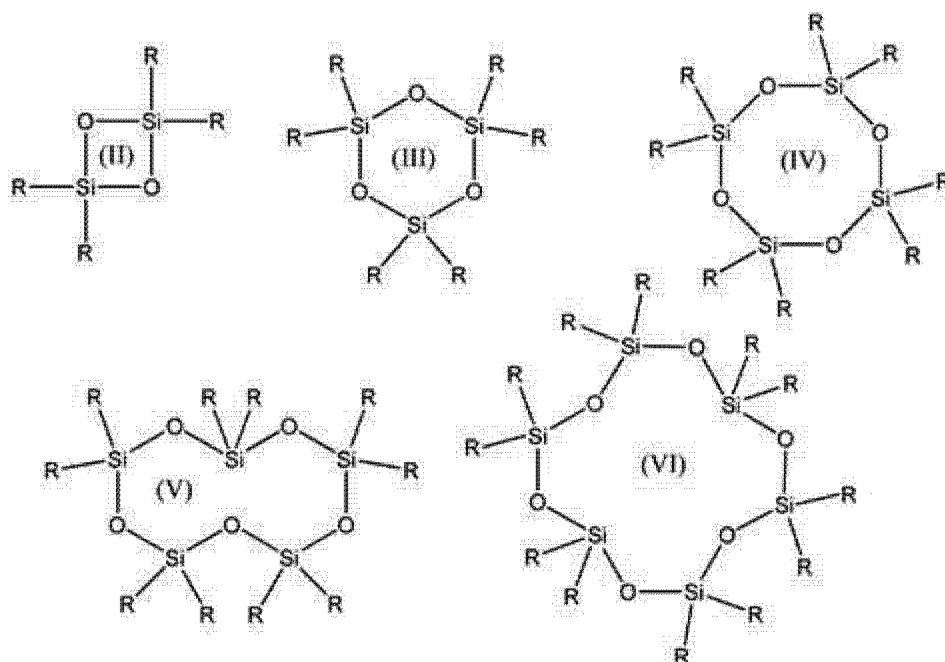
[0027] 线性八 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基三硅氧烷的优选实例包括八甲基三硅氧烷、1, 1, 1, 3, 5, 5, 5- 七甲基 -3- 乙基 - 三硅氧烷、1, 1, 1, 5, 5, 5- 六甲基 -3, 3- 二乙基 - 三硅氧烷、1, 1, 3, 3, 5, 5- 六甲基 -1, 5- 二乙基 - 三硅氧烷、1, 1, 1, 3, 5, 5, 5- 七甲基 -3- 丙基 - 三硅氧烷、1, 1, 1, 5, 5, 5- 六甲基 -3, 3- 二丙基 - 三硅氧烷和 1, 1, 1, 3, 5, 5, 5- 七甲基 -3- 丁基 - 三硅氧烷。

[0028] 在另一优选的实施方案中, 通式 (I) 化合物为通式 (I') 的环硅氧烷, 即 R_1 和 R_2 一起形成 $(2n)-$ 元环并且 n 为 2 至 8 的整数:



(I')

[0029] 优选地, 环硅氧烷选自四 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基环二硅氧烷 (II)、六 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基环三硅氧烷 (III)、八 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基环四硅氧烷 (IV)、十 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基环五硅氧烷 (V) 和十二 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基环六硅氧烷 (VI), 其中各个烷基残基能由相同或不同数量的碳原子组成并可独立地为支链或直链的, 即分别为通式 (II)、(III)、(IV)、(V) 和 (VI) 的化合物, 其中 R 独立地为 $-\text{C}_1-\text{C}_6-$ 烷基, 优选为 - 甲基、- 乙基或 - 丙基:



[0030] 在特别优选的实施方案中,环硅氧烷具有通式 (I) 的结构,其中 R 是指 $-\text{CH}_3$, R_1 和 R_2 一起形成 $(2n)-$ 元环并且 n 为 3 至 6 的整数,优选为 3、4、5 或 6;特别优选的是十甲基环五硅氧烷、十二甲基环六硅氧烷并且特别是八甲基环四硅氧烷。

[0031] 优选地,通式 (I) 的硅氧烷具有最多 40°C ,更优选最多 35°C ,甚至更优选最多 30°C ,最优选最多 25°C 并且特别地最多 20°C 的熔点。

[0032] 优选地,通式 (I) 的硅氧烷具有在环境压力下的最多 250°C ,更优选最多 235°C ,甚至更优选最多 220°C ,还更优选最多 200°C ,最优选最多 190°C 并且特别地最多 180°C 的沸点。

[0033] 在优选的实施方案中,通式 (I) 的硅氧烷具有在环境压力下的 $180 \pm 60^\circ\text{C}$,更优选 $180 \pm 50^\circ\text{C}$,甚至更优选 $180 \pm 40^\circ\text{C}$,还更优选 $180 \pm 30^\circ\text{C}$,最优选 $180 \pm 20^\circ\text{C}$ 并且特别地 $180 \pm 10^\circ\text{C}$ 的沸点。在另一优选的实施方案中,通式 (I) 的硅氧烷具有 $150 \pm 60^\circ\text{C}$,更优选 $150 \pm 50^\circ\text{C}$,甚至更优选 $150 \pm 40^\circ\text{C}$,还更优选 $150 \pm 30^\circ\text{C}$,最优选 $150 \pm 20^\circ\text{C}$ 并且特别地 $150 \pm 10^\circ\text{C}$ 的沸点。在另一优选的实施方案中,通式 (I) 的硅氧烷具有 $120 \pm 60^\circ\text{C}$,更优选 $120 \pm 50^\circ\text{C}$,甚至更优选 $120 \pm 40^\circ\text{C}$,还更优选 $120 \pm 30^\circ\text{C}$,最优选 $120 \pm 20^\circ\text{C}$ 并且特别地 $120 \pm 10^\circ\text{C}$ 的沸点。在另一优选的实施方案中,通式 (I) 的硅氧烷具有 $90 \pm 60^\circ\text{C}$,更优选 $90 \pm 50^\circ\text{C}$,甚至更优选 $90 \pm 40^\circ\text{C}$,还更优选 $90 \pm 30^\circ\text{C}$,最优选 $90 \pm 20^\circ\text{C}$ 并且特别地 $90 \pm 10^\circ\text{C}$ 的沸点。

[0034] 优选地,通式 (I) 的硅氧烷具有最多 450 g/mol ,更优选最多 425 g/mol ,甚至更优选最多 400 g/mol ,还更优选最多 375 ,最优选最多 350 g/mol 并且特别地最多 325 g/mol 或 300 g/mol 的分子量。

[0035] 在优选的实施方案中,通式 (I) 的硅氧烷具有 $370 \pm 50 \text{ g/mol}$,更优选 $370 \pm 40 \text{ g/mol}$,甚至更优选 $370 \pm 30 \text{ g/mol}$,最优选 $370 \pm 20 \text{ g/mol}$ 并且特别地 $370 \pm 10 \text{ g/mol}$ 的分子量。在另一优选的实施方案中,通式 (I) 的硅氧烷具有 $245 \pm 50 \text{ g/mol}$,更优选 $245 \pm 40 \text{ g/mol}$,甚至更优选 $245 \pm 30 \text{ g/mol}$,最优选 $245 \pm 20 \text{ g/mol}$ 并且特别地 $245 \pm 10 \text{ g/mol}$ 的分子

量。在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 220 ± 50 g/mol,更优选 220 ± 40 g/mol,甚至更优选 220 ± 30 g/mol,最优选 220 ± 20 g/mol 并且特别地 220 ± 10 g/mol 的分子量。在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 295 ± 50 g/mol,更优选 295 ± 40 g/mol,甚至更优选 295 ± 30 g/mol,最优选 295 ± 20 g/mol 并且特别地 295 ± 10 g/mol 的分子量。

[0036] 在优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 0.96 ± 0.10 g/mL,更优选 0.96 ± 0.08 g/mL,甚至更优选 0.96 ± 0.06 g/mL,还更优选 0.96 ± 0.04 g/mL,最优选 0.96 ± 0.02 g/mL 并且特别地 0.96 ± 0.01 g/mL 的密度。在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 0.92 ± 0.10 g/mL,更优选 0.92 ± 0.08 g/mL,甚至更优选 0.92 ± 0.06 g/mL,还更优选 0.92 ± 0.04 g/mL,最优选 0.92 ± 0.02 g/mL 并且特别地 0.92 ± 0.01 g/mL 的密度。在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 0.88 ± 0.10 g/mL,更优选 0.88 ± 0.08 g/mL,甚至更优选 0.88 ± 0.06 g/mL,还更优选 0.88 ± 0.04 g/mL,最优选 0.88 ± 0.02 g/mL 并且特别地 0.88 ± 0.01 g/mL 的密度。在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 0.84 ± 0.10 g/mL,更优选 0.84 ± 0.08 g/mL,甚至更优选 0.84 ± 0.06 g/mL,还更优选 0.84 ± 0.04 g/mL,最优选 0.84 ± 0.02 g/mL 并且特别地 0.84 ± 0.01 g/mL 的密度。在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 0.80 ± 0.10 g/mL,更优选 0.80 ± 0.08 g/mL,甚至更优选 0.80 ± 0.06 g/mL,还更优选 0.80 ± 0.04 g/mL,最优选 0.80 ± 0.02 g/mL 并且特别地 0.80 ± 0.01 g/mL 的密度。在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷具有 0.76 ± 0.10 g/mL,更优选 0.76 ± 0.08 g/mL,甚至更优选 0.76 ± 0.06 g/mL,还更优选 0.76 ± 0.04 g/mL,最优选 0.76 ± 0.02 g/mL 并且特别地 0.76 ± 0.01 g/mL 的密度。

[0037] 本发明的药物组合物优选与结合药理学活性成分组合用于预防或治疗牙科病症。

[0038] 在优选的实施方案中,药理学活性成分为抗生素。为了说明书的目的,本文的词语“抗生素”应当包括天然存在的抗生素以及显示抗菌作用的合成化合物。

[0039] 优选地,本发明的药理学活性成分显示抗生作用并且具有对革兰氏阳性微生物和革兰氏阴性微生物的抗菌谱。

[0040] 在优选的实施方案中,本发明的药理学活性成分为杀菌抗生素。

[0041] 抗生素可选自 β -内酰胺类,其包括青霉素类如阿莫西林、氨苄西林、美洛西林和青霉素本身,头孢菌素类如头孢呋辛、头孢呋辛酯、头孢羟氨苄、头孢拉定和头孢氨苄;氨基糖苷类如巴龙霉素和新霉素;和其它 β -内酰胺抗生素如头孢克洛、头孢他啶、亚胺培南、美洛培南、青霉烯类、碳青霉烯类、头孢泊肟酯、头孢曲松和头孢西丁。抗生素还可选自四环素类组,其包括四环素本身、氯四环素、氧四环素、地美环素、多西环素、赖甲环素、甲氧环素、美他环素、米诺环素、罗列环素(rolitetracyclin)和替加环素;多肽组,其包括杆菌肽、短杆菌素、粘菌素和多粘菌素B;大环内酯类组,其包括红霉素和阿奇霉素;林可酰胺类组,其包括克林霉素;氨基糖苷类组,其包括巴龙霉素、卡那霉素、莫匹罗星和新霉素;氟喹诺酮类组,其包括氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星、培氟沙星和诺氟沙星;利福霉素类如利福平;和硝基咪唑类如甲硝唑;及其生理学可接受的盐。

[0042] 在优选的实施方案中,本发明的药理学活性成分为旋转酶抑制剂,特别是氟喹诺酮或其生理学可接受的盐。

[0043] 优选地, 氟喹诺酮选自克林沙星、加替沙星、吉米沙星、格雷沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、司帕沙星、妥舒沙星、曲伐沙星及其生理学可接受的盐。特别优选的是莫西沙星盐酸盐。

[0044] 在另一优选的实施方案中, 本发明的药理学活性成分是四环素如多西环素和米诺环素或其生理学可接受的盐。

[0045] 优选地, 抗生素选自多西环素、米诺环素、莫西沙星及其生理学可接受的盐。

[0046] 药理学活性成分可以酸加成盐的形式存在, 由此可使用能够形成这种加成盐的任何合适的酸。合适的酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、甲磺酸和甲苯磺酸。如果药理学活性成分包含一种或多种酸性基团如羧酸基团, 则它可以其中和形式存在, 优选以碱金属盐、碱土金属盐、铵盐、胍盐或银盐形式存在。

[0047] 根据本发明, 包含通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的药物组合物意图与药理学活性成分组合使用。

[0048] 优选地, 外部和 / 或局部进行硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的给药和 / 或药理学活性成分的给药。

[0049] 在优选的实施方案中, 以相对摩尔比 $> 1:1$, 更优选 $> 2:1$, 仍更优选 $> 4:1$, 还更优选 $> 6:1$, 甚至更优选 $> 8:1$, 最优选 $> 10:1$ 并且特别地 $> 15:1$ 给予通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷和药理学活性成分。

[0050] 活性成分可包含在包含硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷 (为了说明书的目的还称为“组合药物组合物”) 的药物组合物中或包含在单独的药物组合物 (为了说明书的目的还称为“第二药物组合物”) 中。

[0051] 除非另外清楚规定, 通用术语“药物组合物”是指两个实施方案, 即组合药物组合物以及分别地第一药物组合物和第二药物组合物。

[0052] 优选地, 外部和 / 或局部进行组合药物组合物和分别地第一和 / 或第二药物组合物的给药。

[0053] 在优选的实施方案中, 本发明的药物组合物包含药理学活性成分和通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷 (在下文还称为“组合药物组合物”) 二者。

[0054] 优选地, 基于组合药物组合物的总重量, 通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷在组合药物组合物中的含量为至少 0.1 wt.-%, 更优选至少 1 wt.-%, 仍更优选至少 5 wt.-%, 还更优选至少 10 wt.-%, 甚至更优选至少 25 wt.-%, 最优选至少 50 wt.-% 并且特别地至少 75 wt.-%。

[0055] 优选地, 基于组合药物组合物的总重量, 药理学活性成分在组合药物组合物中的含量为最多 50 wt.-%, 更优选最多 40 wt.-%, 仍更优选最多 30 wt.-%, 还更优选最多 20 wt.-%, 甚至更优选最多 15 wt.-%, 最优选最多 10 wt.-% 并且特别地最多 5 wt.-%。

[0056] 在优选的实施方案中, 药理学活性成分在组合药物组合物中的浓度为 0.01 mg/mL 至 200 mg/mL, 更优选 0.1 mg/mL 至 150 mg/mL, 甚至更优选 1 mg/mL 至 100 mg/mL, 还更优选最多 2 mg/mL 至 80 mg/mL, 最优选 3 mg/mL 至 60 mg/mL 并且特别地 5 mg/mL 至 40 mg/mL。

[0057] 在另一优选的实施方案中, 药理学活性成分在组合药物组合物中的浓度为最多 100 mg/mL, 更优选最多 75 mg/mL, 甚至更优选最多 50 mg/mL, 还更优选最多 40 mg/mL, 最

选最多 30 mg/mL 并且特别地最多 20 mg/mL。

[0058] 在优选的实施方案中,在组合药物组合物中,通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷和药理学活性成分的相对摩尔比为优选 > 1:1,更优选 > 2:1,仍更优选 > 4:1,还更优选 > 6:1,甚至更优选 > 8:1,最优选 > 10:1,并且特别地 > 15:1。

[0059] 在优选的实施方案中,组合的药物制剂为液体。在另一优选的实施方案中,组合的药物制剂具有凝胶状稠度。

[0060] 在优选的实施方案中,外部和 / 或局部进行组合药物组合物的给药。

[0061] 本发明的另一方面涉及上文和下文描述的组合药物组合物。

[0062] 在另一优选的实施方案中,通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷包含在药物组合物(在下文还称为“第一药物组合物”)中,而药理学活性成分包含在第二单独的药物组合物中。

[0063] 优选地,基于第一药物组合物的总重量,通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷在第一药物组合物中的含量为至少 75 wt.-%,更优选至少 80 wt.-%,仍更优选至少 85 wt.-%,还更优选至少 90 wt.-%,甚至更优选至少 95 wt.-%,最优选至少 97 wt.-% 并且特别地 98 wt.-%。

[0064] 优选地,基于组合药物组合物的总重量,药理学活性成分在第二药物组合物中的含量为最多 50 wt.-%,更优选最多 40 wt.-%,仍更优选最多 30 wt.-%,还更优选最多 20 wt.-%,甚至更优选最多 15 wt.-%,最优选最多 10 wt.-% 并且特别地最多 5 wt.-%。

[0065] 优选地,药理学活性成分在第二药物组合物中的浓度为 0.01 mg/mL 至 200 mg/mL,更优选 0.1 mg/mL 至 150 mg/mL,甚至更优选 1 mg/mL 至 120 mg/mL,还更优选最多 5 mg/mL 至 100 mg/mL,最优选 10 mg/mL 至 80 mg/mL 并且特别地 15 mg/mL 至 60 mg/mL。

[0066] 优选地,药理学活性成分在第二药物组合物中的浓度为 50 ± 45 mg/mL,更优选 50 ± 40 mg/mL,甚至更优选 50 ± 30 mg/mL,还更优选 50 ± 20 mg/mL,最优选 50 ± 10 mg/mL 并且特别地 50 ± 5 mg/mL。在优选的实施方案中,药理学活性成分在第二药物组合物中的浓度为 30 ± 25 mg/mL,更优选 30 ± 20 mg/mL,甚至更优选 30 ± 15 mg/mL,还更优选 30 ± 10 mg/mL 并且最优选 30 ± 5 mg/mL。在另一优选的实施方案中,药理学活性成分在第二药物组合物中的浓度优选为 20 ± 15 mg/mL,更优选 20 ± 10 mg/mL 并且最优选 20 ± 5 mg/mL。在另一优选的实施方案中,药理学活性成分在第二药物组合物中的浓度优选为 15 ± 10 mg/mL,更优选 15 ± 7.5 mg/mL 并且最优选 15 ± 5 mg/mL。

[0067] 可在本发明的第二药物组合物之前、同时和 / 或之后给予本发明的第一药物组合物。还可以子单位形式划分第一和第二药物组合物并在其它子单位之前、同时和 / 或之后给予一些子单位。例如,可将第一药物组合物分为两个子单位并在开始给予第一子单位。此后,给予第二药物组合物。然后,可与第二药物组合物同时或相继给予第一药物组合物的第二子单位。

[0068] 本发明还包括分别在本发明的第一和 / 或第二药物组合物的给药之前、同时和 / 或之后结合本发明的组合药物组合物的给药的给药方案。

[0069] 独立于给药顺序,二者(即第一和第二药物组合物)的给药之间的时间段长度为优选最多 30 分钟,更优选最多 20 分钟,甚至更优选最多 15 分钟,还更优选最多 10 分钟,仍更优选最多 5 分钟,最优选最多 3 分钟并且特别地最多 2 分钟。

[0070] 优选地,在至少一部分第二药物组合物(包含药理学活性成分)之前和/或同时给予第一药物组合物(包含硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷)。可在第一药物组合物之前或在治疗过程中的任何其它时间给予第二药物组合物的另一部分。

[0071] 在优选的实施方案中,包含通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷的第一药物组合物和包含药理学活性成分的第二单独的药物组合物被包含在试剂盒中。

[0072] 在优选的实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物都是液体。

[0073] 在另一优选的实施方案中,第一药物组合物和第二药物组合物都是凝胶状制剂。

[0074] 在另一药物组合物中,第一药物组合物为凝胶状制剂并且第二药物组合物为液体。

[0075] 在特别优选的实施方案中,第一药物组合物为液体并且第二药物组合物为凝胶状制剂。

[0076] 包含药理学活性成分的第二药物组合物优选以溶液、凝胶、悬浮液、乳液、脂质体或胶束的形式存在。

[0077] 本发明的其它方面涉及包含彼此在空间上分开的制剂形式的上文或下文描述的第一药物组合物和上文或下文描述的第二药物组合物的试剂盒。

[0078] 在优选的实施方案中,外部和/或局部进行第一药物组合物和第二药物组合物的给药。

[0079] 本发明的药物组合物,即组合药物组合物和分别地第一和/或第二药物组合物优选为彼此独立的溶液剂、凝胶剂、悬浮剂、乳剂、脂质体或胶束形式。

[0080] 溶液剂的实例为在增溶剂存在下的水性溶液剂。

[0081] 增溶剂的实例为盐,多元醇、糖醇、聚乙二醇或助溶剂如丙三醇、乙二醇、丙二醇、糠醛、N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇或丙酮。

[0082] 能通过添加胶凝剂例如果胶、乙二醇单甲基丙烯酸酯凝胶、海藻酸盐、羟乙基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、聚甲基丙烯酸甘油酯或多糖制备水性凝胶剂。其它合适的添加剂为增稠剂如纤维素、烷基纤维素、羟乙基纤维素、琼脂、羧甲基瓜尔胶和纤维素醚或向水性增溶剂如乙二胺、脲或环糊精。

[0083] 草药形式也能包含增溶剂如表面活性剂或防腐剂。可能的悬浮剂成分的实例为黄芪胶、纤维素、润湿剂、乙二醇、多元醇、粘蛋白或纤维素醚。可能的乳剂成分为乳化剂如聚山梨醇酯、表面活性剂、卵磷脂、粘蛋白、明胶或羧甲基纤维素。

[0084] 其它合适的给药形式包括包含惰性载体材料的牙齿袋插入物(dental pocket insert),使用药理学活性成分和/或通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷以及任选其它辅助物质将其充满并通过溶解逐渐释放活性成分。用于牙根填充的可能的给药形式的实例为棉球、棉塞或泡沫小球。能通过条插入物或线插入物实现软组织感染情况下的应用。还可能使用药物物质或辅助物质用于渗透调节。用于配制药理学活性成分的其它可能的辅助物质为抗氧化剂、螯合剂、消毒剂、分散剂、乳液稳定剂、水状胶体、防腐剂、增溶剂、润湿剂、季铵化合物、稳定剂、悬浮剂或增稠剂。上述成分还能互相组合使用。

[0085] 合适的稳定凝胶状制剂为除了药理学活性成分之外由聚醚、改性纤维素和水组成的那些。优选的凝胶制剂为包含丙二醇、Tween 20 溶液和粘蛋白样羟乙基纤维素的那些。

[0086] 特别优选的组合物包含含量为 0.001 至 100 mg/ml 的药理学活性成分和/或含量

为 100 至 950 mg/mL 的通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷, 含量为 5 至 250 mg/ml 的聚丙二醇, 含量为 5 至 200 mg/ml 的 1% Tween 20 溶液和含量为 1 g/ml 的粘蛋白样羟乙基纤维素。

[0087] 特别优选的凝胶状制剂包含含量为 1 至 100 mg/ml 的药理学活性成分和 / 或含量为 200 至 950 mg/mL 的通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷和 / 或含量为 50 mg/ml 至 200 mg/ml 的丙二醇, 含量为 3 至 150 mg/ml 的 1% Tween 20 溶液和含量为 1 g/ml 的粘蛋白样羟乙基纤维素。

[0088] 在优选的实施方案中, 以单独的剂量单位形式提供组合药物组合物和分别地第一和 / 或第二药物组合物, 并将其照此给药。

[0089] 在另一优选的实施方案中, 以多剂量形式提供组合药物组合物和分别地第一和 / 或第二药物组合物, 从其中分离单独的剂量单位并给药。可优选通过移液管或注射器从多剂量单位形式中分离单独的剂量单位。本发明的多剂型的典型实例为使用隔膜密封的任选无菌玻璃容器。所述玻璃容器包含一定体积的药物组合物, 其远远超过意图立即给予患者的单独剂量单位的单独体积。例如, 当玻璃容器包含 10 mL 的体积并且意图立即给予患者的单独剂量单位总计为例如, 0.2 mL 时, 玻璃容器为适用于重复使用五十次的多剂型。

[0090] 在优选的实施方案中, 多剂量单位形式为凝胶状制剂或液体, 其优选包含在容器中特别是玻璃容器中。

[0091] 优选地, 多剂量单位形式包含至少 2, 更优选至少 5, 甚至更优选至少 10, 还更优选至少 15, 最优选至少 20 并且特别地 25 个单独剂量单位。

[0092] 在优选的实施方案中, 单独剂量单位具有的体积为 0.3 ± 0.25 mL, 更优选 0.3 ± 0.2 mL, 仍更优选 0.3 ± 0.15 mL, 还更优选 0.3 ± 0.1 mL, 甚至更优选 0.3 ± 0.075 mL, 最优选 0.3 ± 0.05 mL 并且特别地 0.3 ± 0.025 mL。

[0093] 在另一优选的实施方案中, 单独剂量单位具有的体积为 0.2 ± 0.175 mL, 更优选 0.2 ± 0.15 mL, 仍更优选 0.2 ± 0.125 mL, 还更优选 0.2 ± 0.1 mL, 甚至更优选 0.2 ± 0.075 mL, 最优选 0.2 ± 0.05 mL 并且特别地 0.2 ± 0.025 mL。

[0094] 在另一优选的实施方案中, 单独剂量单位具有的体积为 0.1 ± 0.09 mL, 更优选 0.1 ± 0.08 mL, 仍更优选 0.1 ± 0.07 mL, 还更优选 0.1 ± 0.06 mL, 甚至更优选 0.1 ± 0.05 mL, 最优选 0.1 ± 0.04 mL 并且特别地 0.1 ± 0.02 mL。

[0095] 在单独剂量单位中包含的通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的量为至少 0.001 mL, 更优选至少 0.005 mL, 甚至更优选至少 0.01 mL, 还更优选至少 0.025 mL, 甚至更优选至少 0.05 mL, 最优选至少 0.075 mL 并且特别地至少 0.1 mL。在优选的实施方案中, 在单独剂量单位中包含的通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的量为 0.2 ± 0.175 mL, 更优选 0.2 ± 0.15 mL, 甚至更优选 0.2 ± 0.1 mL, 还更优选 0.2 ± 0.075 mL, 最优选 0.2 ± 0.05 mL 并且特别地 0.2 ± 0.025 mL。在另一优选的实施方案中, 在单独剂量单位中包含的通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的量为 0.25 ± 0.2 mL, 更优选 0.25 ± 0.175 mL, 甚至更优选 0.25 ± 0.15 mL, 还更优选 0.25 ± 0.1 mL, 最优选 0.25 ± 0.075 mL 并且特别地 0.25 ± 0.05 mL。在另一优选的实施方案中, 在单独剂量单位中包含的通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的量为 0.3 ± 0.25 mL, 更优选 0.3 ± 0.20 mL, 甚至更优选 0.3 ± 0.15 mL, 还更优选 0.3 ± 0.1 mL 并且最优选 0.3 ± 0.05 mL。

[0096] 根据本发明, 药理学活性成分以治疗有效量与药物组合物组合给予。构成治疗有效量的量依据化合物的性质、受治疗的疾病状态、所述疾病状态的严重程度和受治疗的患者而变化。

[0097] 优选地, 药理学活性成分的剂量为 0.01 mg 至 100 mg, 更优选为 0.1 mg 至 50 mg, 仍更优选为 0.25 mg 至 40 mg, 还更优选为 0.5 mg 至 30 mg, 最优选为 1 mg 至 20 mg 并且特别地为 2 mg 至 15 mg。

[0098] 在优选的实施方案中, 药理学活性成分的剂量优选为 10 ± 9 mg, 更优选 10 ± 8 mg, 仍更优选 10 ± 7 mg, 还更优选 10 ± 6 mg, 最优选 10 ± 4 mg 并且特别地 10 ± 2 mg。

[0099] 在另一优选的实施方案中, 药理学活性成分的剂量优选为 6 ± 5 mg, 更优选 6 ± 4 mg, 仍更优选 6 ± 3 mg, 还更优选 6 ± 2 mg, 最优选 6 ± 1.5 mg 并且特别地 6 ± 1 mg。

[0100] 在另一优选的实施方案中, 药理学活性成分的剂量优选为 4 ± 3.5 mg, 更优选 4 ± 3 mg, 仍更优选 4 ± 2.5 mg, 还更优选 4 ± 2 mg, 最优选 4 ± 1.5 mg 并且特别地 4 ± 1 mg。

[0101] 本发明的其它方面涉及包含上文或下文描述的通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷以及上文或下文描述的药理学活性成分的药物剂型。优选地, 本发明的药物剂型包含本发明的组合药物组合物。

[0102] 本发明的药物组合物用于预防或治疗牙科病症, 优选用于牙修复学。活性成分可被包含在包含硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的药物组合物 (组合药物组合物) 中或被包含在第二药物组合物中。

[0103] 优选地, 牙科病症选自自由人和动物口腔区域中的细菌引起的疾病, 特别是牙髓炎, 包括根管和尖周组织的感染、牙周疾病和牙源性感染或口腔软组织感染以及牙本质损伤。

[0104] 在特别优选的实施方案中, 牙科病症选自蛀牙、龋齿、牙髓学病症和牙周病症。

[0105] 在特别优选的实施方案中, 本发明的药理学活性成分为在预防或治疗由人和动物口腔区域中的细菌引起的疾病中, 特别是在预防或治疗牙髓炎, 包括根管和尖周组织的感染、牙周疾病和牙源性感染或口腔软组织感染中以及在预防或治疗牙本质损伤中显示有益作用的抗生素。

[0106] 在特别优选的实施方案中, 牙科病症为牙髓学疾病, 即包含通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷和药理学活性成分的药物组合物用于牙髓学治疗。

[0107] 在优选的实施方案中, 包含通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷和 / 或药理学活性成分的药物组合物与其它抗感染剂组合使用, 例如抗菌、抗真菌或抗病毒物质。所述其它抗感染剂可被包含在本发明的药物组合物中或以单独的药物组合物形式提供。

[0108] 在优选的实施方案中, 本发明的药物组合物与根管冲洗剂组合使用。根管冲洗剂优选选自过氧化氢、次氯酸钠、葡萄糖酸氯己定、西曲溴铵、乙二胺四乙酸、硫酸新霉素 B、多西环素、米诺环素、莫西沙星或任何其它抗生素。

[0109] 优选地, 进行包括下列步骤的牙髓学治疗:

- a) 例如通过神经针机械去除感染的牙髓 ; 和 / 或
- b) 扩大管腔并去除感染的管壁 ; 和 / 或
- c) 使用包含根管冲洗剂的溶液冲洗根管 ; 和 / 或
- d) 使用包含通式 (I) 的硅氧烷, 优选八甲基环四硅氧烷的第一药物组合物处理根管, 特别地通过注射处理 ; 和 / 或

e) 使用包含药理学活性成分的第二药物组合物处理根管 ;和 / 或

f) 通过首先使用棉塞然后使用磷酸锌粘固粉来密封边缘,在牙冠区域中将根管封药(occlude)。

[0110] 或者,能使用包含通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷和药理学活性成分二者的药物组合物以一步形式进行步骤d)和e)。在该步骤后,优选使患者放松4-6天。在测试牙齿无臭味并且对叩诊没有感觉的情况下,优选使用 endomethasone 和杜仲胶最后填充根管。另外,必须重复步骤c)、d)、e)和/或f)。

[0111] 在另一优选的实施方案中,牙科病症为牙本质损伤,例如在准备牙本质表面以接受例如填充物、内嵌体(inlay)、高嵌体(onlay)、牙冠或牙桥后发生的疾病。优选地,在将再衬垫剂(reliner)放置在内嵌体、高嵌体、牙冠或牙桥上和/或在内嵌体、高嵌体、牙冠或牙桥的基底中之前,应用本发明的组合物以在牙本质表面上形成具有抗生素作用的局部储库。优选地,这不仅在牙腔表面上而且在牙本质小管中导致剩余病原体的有效破坏。

[0112] 在另一优选的实施方案中,牙科病症为牙周疾病。对于该应用,优选将浸渍有药理学活性成分的溶液或凝胶状制剂的线或所谓的片插入在齿龈袋中。或者,能将药理学活性成分放置在覆盖牙齿和齿龈的药物载体中。在应用药理学活性成分之前、期间或之后,通过两种上述方法中的一种将包含通式(I)的硅氧烷的药物组合物引入至齿龈袋。或者,通过韧带内注射将药理学活性成分和/或包含通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷的药物组合物引入至齿龈袋。

[0113] 在另一优选的实施方案中,本发明的组合用于治疗影响具有存在的牙根填充物的牙齿的牙科病症(第二次牙根治疗),特别是在试图去除存在的牙根填充物至少部分失败时。

[0114] 优选地,本发明的组合提高了药理学活性成分的组织渗透。优选地,通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷促进了药理学活性成分运输至感染的组织,例如通过牙本质小管、牙髓侧支、根尖三角区或髓管的分支。在优选的实施方案中,包含通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷的药物组合物的给药提高了药理学活性成分渗透进入软组织和/或硬组织。

[0115] 在另一优选的实施方案中,包含通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷的药物组合物的给药提高了药理学活性成分渗透进入至少部分包含填充材料例如杜仲胶的根管。

[0116] 在优选的实施方案中,本发明的组合用于局部和/或表面治疗由硬组织中的细菌引起的疾病,包括牙冠和牙根牙本质中的感染、根管内的牙本质中的感染和牙根尖区域中牙根粘固粉中的感染。

[0117] 在优选的实施方案中,本发明的组合用于局部和/或表面治疗软组织中的细菌感染,包括牙髓中的感染、牙周组织中的感染、齿龈粘膜中的感染、齿槽粘膜中的感染、唇和颊粘膜中的感染、腭粘膜中的感染和舌粘膜中的感染。

[0118] 在优选的实施方案中,当与包含通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷的药物组合物组合使用时能减少使用药理学活性成分治疗的次数。优选地,在应用包含通式(I)的硅氧烷,优选八甲基环四硅氧烷的药物组合物以及药理学活性成分的组合期间的一次或两次诊疗(session)之后患者没有抱怨。

[0119] 在特别优选的实施方案中，

- 通式 (I) 的硅氧烷选自八甲基环四硅氧烷、十甲基环五硅氧烷和十甲基环六硅氧烷；和 / 或
- 通式 (I) 的硅氧烷具有最多 250°C 的沸点；和 / 或
- 通式 (I) 的硅氧烷，优选八甲基环四硅氧烷在药物组合物中的含量为 0.2 ± 0.175 mL；和 / 或
- 药理学活性成分为选自氟喹诺酮类和四环素类的抗生素；和 / 或
- 药理学活性成分的剂量为 0.1 mg 至 50 mg；和 / 或
- 药理学活性成分的浓度为 0.1 mg/mL 至 150 mg/mL；和 / 或
- 以水溶液或凝胶状制剂的形式给予药理学活性成分；和 / 或
- 外部和 / 或局部进行药物组合物和药理学活性成分的给药；和 / 或
- 组合物包含药理学活性成分以及通式 (I) 的硅氧烷，优选八甲基环四硅氧烷，或药理学活性成分包含在第二单独的药物组合物中；和 / 或
- 组合物的给药提高了药理学活性成分渗透进入硬组织。

实施例

[0120] 通过下列实施例进一步说明本发明，所述实施例不应被解释为限制本发明的范围。

[0121] 实施例 1：

在第一试验中，将莫西沙星和八甲基环四硅氧烷的组合应用于 6 个随机选择的在牙髓学治疗（根管治疗）期间的患者的坏疽性牙髓（发明实施例 I-1 至 I-6）中。如下进行操作：

- 机械处理根管；
- 在机械处理期间和之后，通过内 - 移液管使用 Avalox®- 输注溶液（商购的莫西沙星溶液）冲洗根管，使用纸尖去除其过量部分；
- 通过内移液管使用八甲基环四硅氧烷（98%，约 0.25 mL）冲洗根管并使用纸尖去除过量部分；以及
- 通过根管糊剂螺旋形输送器（lentulo spiral）将莫西沙星盐酸盐凝胶（20 mg/mL 莫西沙星；约 0.25 mL）引入至根管。

[0122] 在该操作结束时，临时填充牙根并使患者放松至少五天。在下一个诊疗期间，根据前面的诊疗重复使用八甲基环四硅氧烷和莫西沙星的治疗。在测试牙齿没有臭味并且对叩诊没有感觉的情况下，使用 endomethasone 和杜仲胶材料永久填充牙根。然而，在叩诊和 / 或气味测试失败的情况下，在一个或多个另外的诊疗期间重复使用八甲基环四硅氧烷和莫西沙星的治疗直至满足两个标准。

[0123] 因此，进行比较研究，其中将相同的牙根处理治疗应用于 4 个随机选择的患者的坏疽性牙髓，下列情况除外：

在第一次诊疗中，应用莫西沙星而不使用任何八甲基环四硅氧烷。在下面的诊疗期间，根据第一次研究应用莫西沙星和八甲基环四硅氧烷二者。

[0124] 第一次研究（发明实施例 I-1 至 I-6）和第二次研究（发明实施例 C-7 至 C-10）

的结果至多总结在此处的表格中：

	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	C-1	C-2	C-3	C-4
感染的牙的位置	45	18	13	37	44	25	16	11	46	36
第一次诊疗										
八甲基环四硅氧烷的应用	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
叩诊敏感性试验	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+
第二次诊疗										
八甲基环四硅氧烷的应用	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
叩诊敏感性试验	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
第三次诊疗										
八甲基环四硅氧烷的应用	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
叩诊敏感性试验	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
第四次诊疗										
八甲基环四硅氧烷的应用	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
叩诊敏感性试验	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
在诊疗中没有抱怨	2	2	2	2	3	3	2	3	3	4

。

[0125] 上述结果表明在其中将莫西沙星和八甲基环四硅氧烷的组合直接应用于第一次诊疗的那些情况下，在仅一次诊疗之后大多数患者没有抱怨并且能在第二次诊疗中填充根管（参见发明实施例 I-1、I-2、I-3 和 I-4）。在使用莫西沙星和八甲基环四硅氧烷的两次治疗后剩余的患者没有抱怨（I-5 和 I-6）。

[0126] 在所有其它情况下，在其中在第一次诊疗中应用莫西沙星而没有八甲基环四硅氧烷并且二者的组合最早用于第二次诊疗中的情况下，在一次诊疗后一个患者没有抱怨（C-1），在两次诊疗后两个患者没有抱怨（C-2 和 C-3）并且在三次诊疗后一个没有抱怨（C-4）。

[0127] 发明实施例（I-1 至 I-6）与对比（C-1 至 C-2）实施例的比较显示通过在一次诊疗中组合应用莫西沙星和八甲基环四硅氧烷缩短了牙根处理治疗的平均时间长短，并且大多数患者在使用所述组合物的一次治疗后没有抱怨。

[0128] **实施例 2：**

在失败的牙根治疗后的第二次牙根治疗：

患者报告在牙齿 15 中的咬合不适在前一个月内稳定增加。

[0129] **临床诊断：**

牙齿 15 在 8 年前已经经历根管治疗并且在后来使用杜仲胶填充。然而，根管填充物没有延长足够深至根管，因此约 2 mm 的牙根末端（根尖）依然未填充。从根管获得的 X-射线没有显示任何并发症。

[0130] **治疗过程：**

使用受影响的牙齿的环钻开始第二次牙髓学治疗。试图通过 Tri Auto ZX 工具（Morita）和钛锉完全去除变硬的杜仲胶材料仅部分成功，如 X-射线所显示的。使用莫西沙星盐酸盐凝胶（50 mg/ml）的三天根管插入没有减轻咬合不适。然而，在使用八甲基环四硅氧烷（98%，约 0.25 mL）预处理后，引入使用莫西沙星盐酸盐凝胶（50 mg/ml）的另一根管插入。据报告，在 3 天后患者没有抱怨。