

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5414138号
(P5414138)

(45) 発行日 平成26年2月12日(2014.2.12)

(24) 登録日 平成25年11月22日(2013.11.22)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/107	(2006.01)	A 6 1 K	9/107

請求項の数 8 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-546418 (P2001-546418)
 (86) (22) 出願日 平成12年12月22日(2000.12.22)
 (65) 公表番号 特表2004-501063 (P2004-501063A)
 (43) 公表日 平成16年1月15日(2004.1.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2000/013155
 (87) 国際公開番号 W02001/045679
 (87) 国際公開日 平成13年6月28日(2001.6.28)
 審査請求日 平成19年12月20日(2007.12.20)
 審判番号 不服2012-1431 (P2012-1431/J1)
 審判請求日 平成24年1月25日(2012.1.25)
 (31) 優先権主張番号 199 62 470.4
 (32) 優先日 平成11年12月22日(1999.12.22)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 505065456
 バイエル・イノベーション・ゲーエムベー
 ハー
 ドイツ連邦共和国 40225 デュッセル
 ルドルフ, メロヴィンガーブラッツ 1
 (74) 復代理人 100080089
 弁理士 牛木 護
 (72) 発明者 シュルツ, ハンス-ヘルマン
 ドイツ連邦共和国, ケルン 51067
 , シュテーター-シュトラッセル 7
 (72) 発明者 シュリムバッハ, ギュンター
 ドイツ連邦共和国, ベルギッシュ-グラ
 ドバッハ 51469, ジーラテール・ミ
 ユーレンベーク 14

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学療法剤の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 7 - [(4 a S , 7 a S) - オクタヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - イル] - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (モキシフロキサシン) 、 および / またはその対応する水和物、および / またはその対応する生理学的に適合性を有する酸付加塩、および / または任意であるが、該カルボン酸の対応する生理学的に適合性を有する塩、および / または対応する鏡像異性体、および / または対応するジアステレオマー、および / または対応するラセミ化合物、および / または上述の化合物の少なくとも二種以上の対応する混合物、ならびに場合によっては他の生理学的に適合する補助物質の、ヒトもしくは動物における歯周病の局所的 (topical) および / または局所的 (local) 治療用および / または予防用の薬剤の調製への使用。

【請求項 2】

請求項 1 記載の使用であって、前記の酸付加塩が、塩酸塩、臭酸塩、メタンスルホン酸塩、トリルスルホン酸塩からなる群から選ばれることを特徴とする上記の使用。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の使用であって、前記のカルボン酸の生理学的に適合する塩が、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、銀塩、およびグアニジウム塩からなる群から選ばれることを特徴とする上記の使用。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の使用であって、前記の薬剤が、歯周病の局所的治療のために使用されることを特徴とする上記の使用。

【請求項 5】

請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の使用であって、前記の薬剤がゲル、溶液、懸濁液、エマルジョン、リポソーム、またはミセルの状態にあり、場合によっては担体材料または不活性担体に塗布されもしくは包含されていることを特徴とする上記の使用。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の使用であって、前記の薬剤が水溶液の状態にあることを特徴とする上記の使用。

【請求項 7】

請求項 5 または 6 に記載の使用であって、前記の薬剤が、他の生理学的に適合する補助物質として、溶剤、ゲル化剤、増粘剤、可溶化剤、保存剤、乳化剤、粘液 (mucins)、浸透圧モル濃度調節剤 (osmolality regulators)、抗酸化剤、キレート剤、消毒薬、分散剤、エマルジョン安定化剤、親水コロイド、湿潤剤、または上述した補助物質の少なくとも 2 種の混合物を含有することを特徴とする上記の使用。

【請求項 8】

請求項 5 ないし 7 のいずれか 1 項に記載の使用であって、モキシフロキサシンが 0.005 mg/ml ないし 200 mg/ml の濃度のゲル又は水溶液の形態で存在することを特徴とする上記の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ヒトまたは動物において、細菌によって引き起こされる病気の局所的なおよび/または局所的な治療、および/または予防のための薬剤の調製のために化学療法剤を使用することに関する。

【0002】

細菌は多数の病気の原因となる可能性があり、さらに創傷の治癒を損なうことがある。口中領域では、例えば虫歯 (う蝕) が口の中に特に存在する微生物によって起こされる。口中の細菌は食物中の炭水化物を歯のエナメル質 (enamelum) と象牙質 (dentinum) を溶かすことができる酸に転化する。エナメル質の表面が破壊されると細菌は更にその下にある象牙質へと進出する。放射状の象牙細管は歯髄プロセスを有するのである。部分的もしくは全体的な感染、およびそれ故の歯髄の減少が状況の進展とともに起こる。歯髄の減少の結果、血液のうっ血が高まることとなる。歯髄は硬い歯髄腔に位置しているので、広がることができず痛みが発生する。この状況を治療せずに放置すると、歯髄組織の壊死と細菌による分解 (えそ) が起こる。えそにあたったものを除去しないと、歯根の尖端の外側で炎症が起こることとなる。肉芽腫、のう胞、フィステルまたは膿瘍ができることもある。この段階ではガスの発生も痛みを激化させる。

【0003】

歯周組織の炎症にも細菌が関係する。歯周組織は、歯肉と、環状じん帯と歯根膜と中間的なシャーペイ線維とからなる。炎症、すなわち歯周炎は個々の部分にもあるいは歯周組織全体に対しても影響を与える可能性がある。歯周炎はう蝕のように歯肉の縁において歯のプラークによって引き起こされ、これは石灰質の侵入物のために硬くなって歯石となる。プラーク中に生息する細菌は代謝産物を生成し、この生成物が歯周病を引き起こす。歯肉は徐々に後退し、歯根膜と歯槽骨とが分離し始める。感染した部位が周囲の組織に形成される。その結果、骨の破壊と歯の緩みが進行し、最終的に歯は抜け落ちる。口腔部における損傷は体の他の器官における病気の原因ともなる。

【0004】

水酸化カルシウム製剤または酸化亜鉛 / チョウジ油 (eugenol) は歯髄がむき出しになった場合および象牙質の被覆がまだ破壊されていない時のいずれの場合にも深在性う蝕の治療に用いられる。感染し壊死した歯髄は可能な限り除去され、歯髄腔は適当な歯根充填物で詰められる。歯髄がえそにかかっている場合は、汚染した歯根管系と歯根管の近くに

10

20

30

40

50

ある象牙質を消毒することができる場合に限り成功を期待できる。主たる問題は根管の細菌に感染した根尖デルタへのアクセスが困難であることである。すなわち、該根尖デルタは清浄化が困難であり、感染した根管内壁系も清浄化が困難であり、この感染した根管内壁系は器具を使用して大変な努力をはらって除去しなければならない。したがって通常えその治療は妥協の解決であり、学派によっては全面的に拒絶している。原則として、えそ治療に対する禁忌は多根性の歯とX線によって見ることができる根尖プロセスである。歯を抜くことがこれらの場合に示される。歯周病は歯肉下の結石を除去することによって治療される。その他の治療方法では苛性剤、抗炎症剤またはビタミンのような薬剤が用いられる。

口腔部での感染症は抗生物質や抗菌作用を有する化学療法剤を使用して治療されるが、これらは臨床診断後にのみ投与すべきものである。好ましい薬剤はペニシリンGまたは経口用ペニシリン類のような抗生物質である。可能性のある代替品としては、エリスロマイシン、リンコマイシン、クリンダマイシン、ならびに適切な場合にはスルホンアミド類である。グラム陰性菌による混合感染の場合に好ましい薬剤はアンピシリンのような広範囲ペニシリンであるが、これは場合によってはテトラサイクリンで置き換えできる。抗生物質と化学療法剤とは常に全身的に投与する。優勢な学説によると、全身的化学療法用の薬剤は局部用抗生物質として使用すべきでないとされる。

歯科における抗菌物質の現在の用法がB.M. OwensとN.J. schumanにより説明されている(Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 1994 (Winter), 18, 129-134; Medlineで引用, AN 94331337)。これらの著者によると、抗菌物質には二つの明確に異なるカテゴリーがある。即ち、真菌(ペニシリン類およびセファロスポリン類)、細菌および放線菌(アミノグリコシド類)由来の天然に存在する物質ならびにそれらの誘導体、抗生物質と称されるものと、合成による化合物(スルファニルアミド類およびキノロン類)で、化学療法剤と称されるものである。歯科にとり重要である抗生物質のグループには、ペニシリン類、セファロスポリン類およびアミノグリコシド類、ならびにエリスロマイシンがある。これらの良好な薬効、低価格、使用の容易さの故に、ほとんどのではないにしても多くの歯原性感染症に対して好ましい薬剤である。合成による物質は歯科においてはより重要ではない。有力な学説によると、しばしば、合成の物質は高価格で薬効が低くしかも患者に対し毒性を有するという特徴を持つとされる。

進行性歯周炎または歯原性膿症を引き起こす細菌の抗菌物質に対する感受性が生体外で(in vitro)近代の抗生物質および化学療法剤、即ち、ペニシリン、アモキシリン、セフォキシチン、クリンダマイシン、ドキシサイクリン、メトロニダゾール、およびシプロフロキサシンを使用してS. Eickらにより研究された(Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, 12, 41-46)。結果は抗菌剤治療にクリンダマイシンを推奨するものであった。

抗生物質が歯科において患者の治療に全身的と局所的との両方のやり方で用いられてきた。U.Wahlmannら(Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, 12, 253-256)が、抜歯の10分前にセフロキシムを全身的に投与する効果を報告した。セフロキシムで治療したグループでは治療しないグループに比較して菌血症にかかる頻度が低かった。

K.KosowaskaとP.B.Heczoko (Med. Dosw. Mikrobiol., 1977, 29, 101-106; Chemical Abstractsで引用, CA 88:69315)が様々な抗生物質の局所的使用について報告している。彼らは感染した歯を種々の抗生物質、即ち、エリスロマイシン、ネオマイシン、クロラムフェニコール、コリスチン、ナイスチンまたはデキサメタゾンで治療した。歯根管内の好気性フローラが約55%のケースで除かれた。しかし、治療後に歯根管から分離した微生物の抗生作用に対する耐性は治療によって増した。スタフィロコッカス・エピデルミス(epiderumis)のエリスロマイシンまたはメチシリンに対する耐性は3倍または2倍増加した。スタフィロコッカス・アウレウス株の大部分がエリスロマイシン、クロラムフェニコールおよびペニシリンに対して耐性を有していた。

上述した文献の著者らは、サッキング錠、スロート錠、ロゼンジ、スタイラス、コーン、散剤または軟膏として投与された抗生物質または化学療法剤の局所的な使用により、病原体の耐性増加が高頻度で起こり、また感作率が高いのでほとんどまったく重要でない点

10

20

30

40

50

で一致している。治療のメリットは十分な外部ドレナージを伴う創傷でも一般に限られている。これらの物質はたとえ施してもほとんど吸収されないので、これらの作用が組織のより深部へ浸透することは期待できない。

そこで、ヒトおよび動物の歯科における現在の技術水準を前提にすると、口、歯およびあごの部分にあるいは口腔の創傷に存在する微生物に対して高活性を有し、速やかな抗菌作用を有し、良好な局部適合性を有し、抗生作用に対する耐性を発生させがたく、局所のおよび／または局部的に適用可能で、そのために投与し易く、局所的／局部的に適用した際に該器官への全身的負荷が最小であり、そして組織浸透性が良好で、それを使用すると損傷した歯を確実に保護することができる薬剤に対する極めて大きな要求がある。

細菌は創傷の治療にも重要である。創傷は体表面の組織損傷であり、障害、作業、感染または病理生理学的過程によって引き起こされる。創傷はとりわけ病原性細菌が浸透して感染する恐れがあるので危険である。創傷に細菌がコロニー形成すると治療プロセスを遅くさせたり妨げる可能性があり、またはリンパ管炎、セプシスまたは慢性感染症のような他の合併症に至る恐れもある。

感染した創傷は病原性細菌を抑制するために抗菌治療を受けなければならない。さらに、かかる創傷は壊死性創傷と同様に、清浄にして異物や細胞くずを除去し次の治療段階へ進めるようにしなければならない。感染した創傷の治療は通常全身的なアプローチと局所的なアプローチとの組み合わせからなり、その際に抗生物質を必要に応じて使用してもよく、適切な包帯用品を施すが、これはそれ自体が抗菌作用を有するものであってもよい。多くの場合、創傷感染は全身的活性の抗生物質の投与でうまく治療できるが、抗生物質の全身的投与は必然的に生体全体にとり負担となる。多くのケースで、例えば、患者がある主たる病気にかかっているか、またはアレルギー発症の恐れが存在する場合にはその患者の臨床的な状況のためにこれを使用することができないことがある。このような場合には、抗生物質をより高い局所的組織濃度でも使用できるように抗生物質を局所のおよび／または局部的に施すのが有利である。局所のおよび／または局部的な適用は、一定の病院疫学の場合のように他の要因で、あるいは経済的側面、例えば必要量、薬剤の価格、副作用によるコストによっても選ばれることもある。しかしながら、局所用抗生物質を使用するとアレルギー反応を引き起こしたり細菌の抗生物質耐性腫を生成させたりするので一般には推奨されない。したがって、局所用抗生物質の使用を限定することは特に重要であると考えられている。

今日、抗生物質の局部治療は皮膚の表面感染にだけ使用されている。というのは、該抗生物質が病原体に直接作用できるからである。皮膚深部での感染の場合は、抗生物質は無傷の皮膚を浸透できないので局部的に適用しても成功しない。今日、局部用抗生物質には使用上好ましい3つのグループがある。これらは、バシトラシン、チロスリシン、コリスチンおよびポリミキシンBのようなポリペプチド、またはネオマイシン、カナマイシンおよびパロマイシンのようなアミノグリコシド類、あるいはムピロシンである。しかし、局所的または全身的な毒性があり、微生物の耐性を二次的に発展させる危険があるので、局部用抗生物質は厳しい抑制下でのみ使用するべきである。ギラーゼインヒビターを用いる局部治療では、点眼剤、点耳剤、インストレーション液剤、散剤、軟膏剤のような通常の投与形態のほかに、可能な臨床的適用法として、プラスチック材料に包含させることが提案されている(W. Stille, Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie, vol. 6-10, 1987, pp. 1575-1583)。

よって、現在の技術水準を前提にすると、ヒトおよび動物の医科において、局所のおよび／または局部的に適用できる抗生作用を持つ薬剤であって、創傷に存在する微生物に対して高活性を有し、速やかな殺菌作用を有し、局部適合性が良好で微生物の耐性を発生させる傾向が低く、局所のおよび／または局部的適用による投与が容易で、局所的／局部的に投与されたときに生体に与える負担が最小であり、組織浸透性が良好で、深部での感染の治療にも適し、しかもさらに創傷の治療過程を促進する薬剤に対する要求もある。

【 0 0 0 5 】

意外なことに、ある種の化学療法剤が局所のおよび／または局部的に投与されると、

10

20

30

40

50

さまざまな形で、ヒトおよび動物の口腔領域における細菌に引き起こされた病気、例えば歯の病気および歯周病の治療において、ならびに創傷の治療において、実に良好な効果を示すことが見い出された。これらの化学療法剤を含有する薬剤は、軟組織および/または硬組織に存在して炎症を引き起こす微生物に対する歯科用医薬に使用すると効き目がある。該薬剤は一般にう食症による歯髄炎のような歯内症候群の局部的治療に、象牙質創傷の予防に、感染根管および歯根尖周囲組織の局所治療に、そしてまた歯周病の局所的な治療にも適しており、それらは例えば抜歯した後の傷の治療障害を伴う骨粘膜創傷の治療、並びに軟組織の感染の治療でもある。このような病気は細菌によって固い歯科組織において引き起され、例えば、歯冠部および歯根部の象牙質における感染の場合に、根管の内側の象牙質において、および歯根部の先端部における歯根セメント部においてである。あ

ご骨と歯槽骨の細菌による感染も含まれる。これらには更に軟組織、例えば歯髄、歯周組織、歯肉の粘膜、歯槽粘膜、唇の粘膜、およびほほの粘膜、口蓋の粘膜、並びに舌粘膜における感染を含むものと理解される。驚くべきことに、更に、これらの化学療法剤を人および獣医学において使用すると、様々な形で、創傷の治療および予防に良好な結果をもたらすことがわかった。このことは様々な形態の創傷の治療において示された。例えば、術後もしくは手術中の創傷感染のような外科的感染において、手術中の予防において、感染したやけどに、手の感染に、術後のセプシスに、感染した潰瘍および壊疽に、並びに皮膚感染、例えば、急性および慢性の細菌性皮膚感染、二次感染皮膚症、もしくは座そうおよびしゅさにおいて示された。これらのリストは例示であってこれらに限定しようとするものではない。

10

20

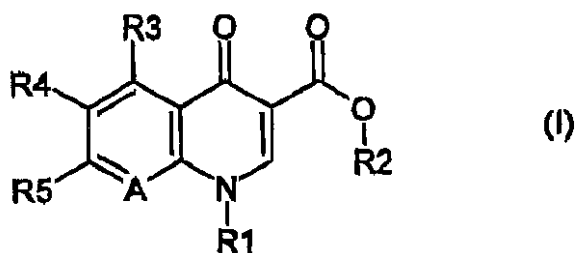
【0006】

これらの病気は、本発明によれば、化学療法剤を局部的におよび/または局所的に適用することによって治療することができる。

【0007】

本発明においては、化学療法剤は一般式(1)：

【化1】



30

〔ここで、

Aは、CH、C-ハロゲン、C-CH₃、C-CN、C-OCH₃、C-OCHF₂またはNであり、

R1は、C₁-C₅アルキル、C₁-C₅アルケニル、2-フルオロエチル、シクロアルキル、ビシクロアルキル、2-フルオロシクロプロピル、1-オキセタン-3-イル、メチルアミノ、場合により置換されているフェニルもしくはピリジルであり、あるいはAとR1と一緒に基C-O-CH₂-CH(CH₃)-を形成している、

40

R2は、水素、または場合によりヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミンにより置換されたC₁-C₃アルキルであり、

R3は、水素、ハロゲン、メチル、アミノ、またはNH-NH₂であり、

R4は、水素、ハロゲンまたはアミノであり、そして

R5は、場合によりモノ置換もしくはポリ置換された、単環、二環もしくは三環の脂肪族環であって、飽和されているかもしくは少なくとも一つの二重結合を有し、かつ場合によってはその環構造中に少なくとも一つのヘテロ原子を有する脂肪族環であるか、または、場合によっては少なくとも一つのヘテロ原子を有する単環、二環もしくは三環の芳香族

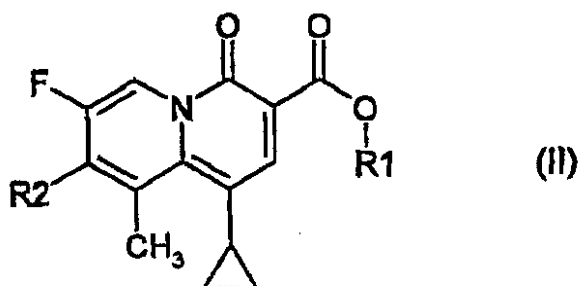
50

環である。]

のキノロンカルボン酸またはナフチリドン(naphthyridone)カルボン酸、

および/または、一般式(II)：

【化2】



10

〔ここで、

R 1 は、水素または C₁ - C₃ アルキルであり、

R 2 は、場合によりモノ置換もしくはポリ置換された、単環、二環もしくは三環の脂肪族環であって、飽和されているかもしくは少なくとも一つの二重結合を有し、かつ場合によってはその環構造中に少なくとも一つのヘテロ原子を有する脂肪族環であるか、または、場合によっては少なくとも一つのヘテロ原子を有する単環、二環もしくは三環の芳香族環である。]

20

の 4 H - 4 - オキシキノリジン(oxoquinolizines)の誘導体、

および/またはその対応する水和物、および/またはその対応する生理学的に適合性を有する酸付加塩、および/または(任意成分であるが)対応する生理学的に適合性を有するカルボン酸(但し、該カルボン酸は該化合物の基本化合物である。即ち、R 2 が H である一般式(I)の化合物、および/または R 1 が H である一般式(II)の化合物)の塩、および/または対応する鏡像異性体、および/または対応するジアステレオマー、および/または対応するラセミ化合物、および/または上述の化合物の少なくとも二種以上の対応する混合物である。

【0008】

30

これらの化合物を局所的および/または局部的に投与すると、人および動物の口腔部において細菌によって引き起こされる病気の治療に有益な効果が得られる。特に、歯髄炎(根管および歯根尖周囲組織の感染を含む)、歯周病、および歯原性、もしくは口腔軟組織の感染の治療において、象牙質創傷の予防において、術後もしくは外傷後の創傷感染のような外科的な感染に起因する人および動物の種々の形態の創傷の治療において、手術中の予防において、感染したやけどにおいて、手の感染において、術後のセプシスにおいて、感染した潰瘍および壊疽において、急性および慢性の細菌性皮膚感染症において二次感染皮膚症もしくは座そう、およびしゅさにおいて、並びに一般に人および動物の創傷の治療を促す為に有益な作用を示す。

【0009】

40

これらの化合物の少なくとも一種を使用して細菌により引き起こされる病気の局所的および/または局部的治療のためのまたは創傷の治療を促進するための薬学的製品、特に薬剤を調製することが好ましい。

一般式(I)〔ここで、

A は、CH、CF、CCl、CBr、C-CH₃、C-CN、C-OCH₃、C-OC(HF₂)またはNであり、

R 1 は、エチル、1,1-ジメチルエチル、1-エチニル、1,1-ジメチルプロピル-2-イル、2-フルオロエチル、シクロプロピル、ピシクロ(1,1,1)-ベンチ-1-イル、2-フルオロシクロプロピル、1-オキセタン-3-イル、メチルアミノ、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、5-アミノ-2,4-ジフルオロフ

50

エニル、5 - フルオロピリジン - 2 - イル、もしくは6 - アミノ - 3 , 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イルであり、あるいはAとR 1は一緒に基C - O - CH₂ - CH (CH₃) - を形成している(この基の - CH (CH₃) - の部分はヘテロ環の窒素原子に結合している)、

R 2は、水素、メチルまたはエチルであり、

R 3は、水素、F、Cl、Br、メチル、アミノ、またはNH - NH₂であり、

R 4は、水素、Fまたはアミノであり、そして

R 5は、場合によりモノ置換もしくはポリ置換されたシクロプロピル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、フェニル、ピロリル、ピリジルもしくはイミダゾリルであり、場合によっては少なくとも二つの置換基と一緒に結合することもできる。]

10

である化合物、

および/または、

一般式(II) [ここで、

R 1は、水素であり、

R 2は、場合によりモノ置換もしくはポリ置換されたシクロプロピル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、もしくはモルホリニルであり、場合によっては少なくとも二つの置換基と一緒に結合することもできる。]

である化合物を用いることが好ましい。

【0010】

20

また、一般式(I) [ここで、

Aは、CH、CF、CCl、C - CN、C - OCH₃、またはNであり、

R 1は、シクロプロピル、2 - フルオロシクロプロピル、4 - フルオロフェニル、または2, 4 - ジフルオロフェニルであり、あるいはAとR 1は一緒に基C - O - CH₂ - CH (CH₃) - を形成している(この基の - CH (CH₃) - の部分はヘテロ環の窒素原子に結合している)、

R 2は、水素であり、

R 3は、水素またはアミノであり、

R 4は、水素またはFであり、そして

R 5は、場合によりモノ置換もしくはポリ置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはモルホリニルであり、場合によっては少なくとも二つの置換基と一緒に結合することもできる。]

30

の化合物を用いることが特に好ましい。

【0011】

さらに、一般式(I) [ここで、

Aは、CH、CF、CCl、C - OCH₃、またはNであり、

R 1は、シクロプロピルまたは2, 4 - ジフルオロフェニルであり、あるいはAとR 1は一緒に基C - O - CH₂ - CH (CH₃) - を形成している(この基の - CH (CH₃) - の部分はヘテロ環の窒素原子に結合している)、

R 2は、水素であり、

R 3は、水素またはアミノであり、

R 4は、水素またはFであり、そして

R 5は、場合によりアミノ、メチル、アミノメチル、および/またはメトキシアミノにより置換されたピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルもしくは3 - アザ - ビシクロ(3.1.0)ヘキシル、またはピペリジノピロリジニルである。]

の化合物を用いることが特に非常に好ましい。

【0012】

二環もしくは三環の脂肪族環または芳香族性の二環もしくは三環である、一般式(I)中のR 5と一般式(II)中のR 2は、場合により少なくとも1個の二重結合および/または少なくとも1個のヘテロ原子を環構造(ring system)の中に有すること

50

がある縮合環構造を包含するものとして理解される。

【 0 0 1 3 】

一般式 (I) の化合物中の基 R 5 の例は、 1 - アミノシクロプロピル、 3 - ヒドロキシ
アゼチジン - 1 - イル、 3 - アミノアゼチジン - 1 - イル、 3 - メチルアミノアゼチジン
- 1 - イル、 3 - アミノ - 2 - メチルアゼチジン - 1 - イル、 3 - アミノ - 3 - メチルア
ゼチジン - 1 - イル、 3 - アミノ - 2、 3 - ジメチルアゼチジン - 1 - イル、 3 - アミノ
ピロリジン - 1 - イル、 3 - (2 - アミノ - 1 - オキソプロピル) アミノ - 1 - ピロリジ
ン - 1 - イル、 3 - ノルバリルノルバリルアミノ - 1 - ピロリジン - 1 - イル、 3 - アミ
ノ - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1
- イル、 3 - アミノ - 4 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル、 4 - アミノ - 2 - メチ
ルピロリジン - 1 - イル、 4 - アミノ - 3、 3 - ジメチル - 1 - ピロリジン - 1 - イル、
3 - アミノ - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノ - 4 - シクロプロピルピロ
リジン - 1 - イル、 3 - アミノメチルピロリジン - 1 - イル、 3 - エチルアミノメチルピ
ロリジン - 1 - イル、 3 - (1 - アミノエチル) - 1 - ピロリジン - 1 - イル、 3 - (1
- アミノ - 1 - メチルエチル) ピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノメチル - 3 - メチルピ
ロリジン - 1 - イル、 3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル、 3
- アミノメチル - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノメチル - 4 - トリフルオ
ロメチルピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノメチル - 4 - クロロピロリジン - 1 - イル、
3 - アミノメチル - 4 - メトキシイミノピロリジン - 1 - イル、 3 - (2 - メチル - 1 H
- イミダゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル、 3 - (4 - メチル - 1、 2、 3 - ト
リアゾール - 1 - イル) ピロリジン - 1 - イル、 3 - メチルアミノピペリジン - 1 - イル
、 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル、 4 - ヒドロキシイミノピペリジン - 1 - イル、
ピペラジン - 1 - イル、 3 - メチル - 1 - ピペラジニル、 4 - メチルピペラジン - 1 - イ
ル、 4 - エチルピペラジン - 1 - イル、 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル、 4 - (5 -
メチル - 2 - オキソ - 1、 3 - ジオキソール (dioxol) - 4 - イル) メチルピペラジン -
1 - イル、 4 - (3 - カルボキシ - 1 - オキソプロピル) ピペラジン - 1 - イル、 3、 5
- ジメチルピペラジン - 1 - イル、 2、 4、 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル、 3、
4、 5 - トリメチルピペラジン - 1 - イル、 2 - アミノメチルモルホリン - 4 - イル、 2
- ジメチルアミノメチルモルホリン - 4 - イル、 3 - メチルアミノメチルモルホリン - 4
- イル、 7 - アミノ - 5 - アザスピロ (2 . 4) ヘプタン - 5 - イル、 8 - アミノ - 6 -
アザスピロ (3 . 4) オクタン - 6 - イル、 6 - アミノ - 3 - アザビシクロ (3 . 1 . 0)
ヘキサン - 3 - イル、 6 - アラニルアラニルアミノ - 3 - アザビシクロ (3 . 1 . 0)
ヘキサン - 3 - イル、 6 - アミノ - 1 - メチル - 3 - アザビシクロ (3 . 2 . 0) ヘプタ
ン - 3 - イル、 6 - メチル - 2、 5 - ジアザビシクロ - (2 . 2 . 1) ヘプタン - 2 - イ
ル、 2、 5 - ジアザビシクロ (2 . 2 . 1) ヘプタン - 2 - イル、 8 - メチル - 3、 8 -
ジアザビシクロ - (3 . 2 . 1) オクタン - 3 - イル、 5 - アミノ - 2 - アザ - 2 - スピ
ロ [4 . 4] ノニル、 1 - アミノメチル - 8 - アザ - 8 - ビシクロ - [4 . 3 . 0] ノニル、
5 - アミノメチル - 7 - アザ - 2 - オキソ - 7 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 1 - ア
ミノメチル - 7 - アザ - 3 - オキソ - 7 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 2、 7 - ジア
ザ - 7 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 3、 7 - ジアザ - 3 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オ
クチル、 2、 8 - ジアザ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 5、 8 - ジアザ - 2 - オキ
ソ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3、 8 - ジアザ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニ
ル、 2、 7 - ジアザ - 7 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3、 9 - ジアザ - 9 - ビシクロ
[4 . 3 . 0] ノニル、 3、 9 - ジアザ - 3 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 7 - アミノ -
3 - アザ - 3 - ビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプチル、 7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘ
プト - 5 - イルまたは 7 - メチルアミノ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - イル、 2
、 7 - ジアザ - 2 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 4 - アミノ - 1、 3 - ジヒドロ - 2
H - イソインドール - 2 - イル、 3、 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - イソキノリニル、 ヘキ
サヒドロピロロ [3、 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - イル、 オクタヒドロ - 6 H - ピロロ
[3、 4 - b] ピリジン - 6 - イル、 ヘキサヒドロピロロ [3、 4 - b] - 1、 4 - オキサジ

10

20

30

40

50

ン - 6 (2 H) - イル、 2、 3 - ジヒドロ - 1 - メチル - 1 H - イソインド - ル - 5 - イル、 ピリジン - 4 - イル、 2、 6 - ジメチルピリジン - 4 - イル、 1 H - ピロール - 1 - イルまたは 1 H - イミダゾール - 1 - イルである。

【 0 0 1 4 】

一般式 (I I) の化合物中の基 R² の例は、アゼチジン - 1 - イル、 2 - ヒドロキシメチルアゼチジン - 1 - イル、 2 - アミノメチルアゼチジン - 1 - イル、 ピロリジン - 1 - イル、 イソキサゾリン - 1 - イル、 2 - メチルピラゾリジン - 1 - イル、 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル、 3 - カルボキシピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノメチルピロリジン - 1 - イル、 3 - メチルアミノピロリジン - 1 - イル、 3 - エチルアミノピロリジン - 1 - イル、 3 - フルオロエチルアミノピロリジン - 1 - イル、 3 - トリフルオロエチルアミノピロリジン - 1 - イル、 3 - メトキシエチルアミノピロリジン - 1 - イル、 3 - (N - メチル - N - シクロプロピルアミノ) ピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノ - 4 - シクロプロピルピロリジン - 1 - イル、 4 - メチル - 3 - メチルアミノピロリジン - 1 - イル、 3 - シクロプロピルアミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル、 3 - (1 - アミノ - 8 - アザ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3 - アミノメチルピロリジン - 1 - イル、 3 - アミノメチル - 3 - トリフルオロメチルピロリジン - 1 - イル、 5 - アミノ - 2 - アザ - 2 - スピロ [4 . 4] ノニル、 1 - アミノメチル - 8 - アザ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 5 - アミノメチル - 7 - アザ - 2 - オキソ - 7 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 1 - アミノメチル - 7 - アザ - 3 - オキソ - 7 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 2、 7 - ジアザ - 7 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 3、 7 - ジアザ - 3 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 2、 8 - ジアザ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 5、 8 - ジアザ - 2 - オキソ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 3、 8 - ジアザ - 8 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 2、 7、 - ジアザ - 7 - ビシクロ [4 . 3 . 0] - ノニル、 3、 9 - ジアザ - 9 - ビシクロ [4 . 3 . 0] ノニル、 2、 7 - ジアザ - 2 - ビシクロ [3 . 3 . 0] オクチル、 ピペリジン - 1 - イル、 3 - アミノピペリジン - 1 - イル、 3 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル、 3、 9 - ジアザ - 3 - ビシクロ - [4 . 3 . 0] ノニル、 7 - アミノ - 3 - アザ - 3 - ビシクロ [4 . 1 . 0] ヘプチル、 7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - イルまたは 7 - メチルアミノ - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプト - 5 - イルである。

【 0 0 1 5 】

式 (I) または式 (I I) の化合物の例には、 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1、 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 7 - [3 - (メチルアミノ) - 1 - ピペリジニル] - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (バロフロキサシン (b a l o f l o x a c i n))、 8 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1、 4 - ジヒドロ - 7 - [(4 a S、 7 a S) - オクタヒドロ - 6 H - ピロロ [3、 4 - b] ピリジン - 6 - イル] - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸モノ塩酸塩 (B A Y Y 3 1 1 8)、 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 8 - ジフルオロメトキシ - 1、 4 - ジヒドロ - 7 - ((3 S) - メチル - 1 - ピペリジニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸塩酸塩 (カデロフロキサシン (c a d e r o f l o x a c i n))、 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1、 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 7 - (1 - ピペラジニル) - 3 - キノリンカルボン酸 (シプロフロキサシン (c i p r o f l o x a c i n))、 7 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) - 8 - クロロ - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1、 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (クリナフロキサシン (c l i n a f l o x a c i n))、 (1、 5、 6) - (+) - 7 - (6 - アミノ - 1 - メチル - 3 - アザビシクロ - [3 . 2 . 0] ヘプト - 3 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1、 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1、 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (エセノフロキサシン (e c e n o f l o x a c i n))、 1 - エチル - 6 - フルオロ - 1、 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 7 - (1 - ピペラジニル) - 1、 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (エノキサシン (e n o x a c i n))、 1 - シクロプロピル - 7 - (4 - エチル - 1 - ピペラジニル) - 6 - フルオロ - 1、 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (エンロフロキサシン

(enrofloxacin))、6 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - ピリジニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (ファドフロキサシン (fandofloxacin))、6, 8 - ジフルオロ - 1 - (2 - フルオロエチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (フレロキサシン (flerofloxacin))、1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 7 - (3 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (ガチフロキサシン (gatifloxacin))、7 - [(4Z) - 3 - (アミノメチル) - 4 - (メトキシイミノ) - 1 - ピロリジニル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (ゲミフロキサシン (gemifloxacin))、1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 5 - メチル - 7 - (3 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (グレパフロキサシン (grepafloxacin))、(3S) - 9 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 7 - オキソ - 7H - ピリド[1, 2, 3-de] - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボン酸 (レボフロキサシン (levofloxacin))、1 - エチル - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (3 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (ロメフロキサシン (lomefloxacin))、1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 7 - [(4aS, 7aS) - オクタヒドロ - 6H - ピロ[3, 4-b]ピリジン - 6 - イル] - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (モキシフロキサシン (moxifloxacin))、9 - フルオロ - 6, 7 - ジヒドロ - 8 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル) - 5 - メチル - 1 - オキソ - 1H, 5H - ベンゾ[ij]キノリジン - 2 - カルボン酸 (ナジフロキサシン (nadifloxacin))、1 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 7 - (1 - ピペラジニル) - 3 - キノリンカルボン酸 (ノルフロキサシン (norfloxacin))、9 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 7 - オキソ - 7H - ピリド[1, 2, 3-de] - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボン酸 (オフロキサシン (ofloxacin))、5 - アミノ - 7 - [(7S) - 7 - アミノ - 5 - アザスピロ[2.4.ヘプト - 5 - イル] - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メチル - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (オラムフロキサシン (olamufloxacin))、(3S) - 10 - (1 - アミノシクロプロピル) - 9 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 3 - メチル - 7 - オキソ - 7H - ピリド[1, 2, 3-de] - 1, 4 - ベンゾキサジン - 6 - カルボン酸 (パズフロキサシン (pazufloxacin))、1 - エチル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 7 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (ペフロキサシン (pefloxacin))、6 - フルオロ - 1 - メチル - 7 - [4 - [(5 - メチル - 2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソル - 4 - イル)メチル] - 1 - ピペラジニル] - 4 - オキソ - 1H, 4H - [1, 3]チアゼト[3, 2-a] - キノリン - 3 - カルボン酸 (プルリフロキサシン (prulifloxacin))、1 - エチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 7 - (4 - ピリジニル) - 3 - キノリンカルボン酸 (レゾキサシン (rosoxacin))、7 - [(7S) - 7 - アミノ - 5 - アザ - スピロ[2.4]ヘプト - 5 - イル] - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - [(1R, 2S) - 2 - フルオロシクロプロピル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (シタフロキサシン (sitafloxacin))、5 - アミノ - 1 - シクロプロピル - 7 - [(3R, 5S) - 3, 5 - ジメチル - 1 - ピペラジニル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 (スパルフロキサシン (sparfloxacin))、7 - (3 - アミノ - 1 - ピロリジニル) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (トスフロキサシン (tosufloxacin))、または 7 - (1, 5, 6 - 6 - アミノ - 3 - アザビシクロ - [3.1.0]ヘキサ - 3 - イル) -

10

20

30

40

50

1 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 (トロバフロキサシン (t r o v a f l o x a c i n)) がある。

【 0 0 1 6 】

一般式 (I) の、および / または一般式 (I I) の化合物の対応する生理学的に適合する酸付加塩を用いる場合には、これらは好ましくは塩酸塩、臭酸塩、メタンスルホン酸塩およびトルエンスルホン酸塩からなる群から選ぶことができる。該化合物の基本化合物であるカルボン酸の対応する生理学的に適合する塩を選ぶ場合には、これらはアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジニウム塩および銀塩からなる群から好ましく選ぶことができる。上述した生理学的に適合する塩の少なくとも 2 種の混合物を使用することもできる。

10

【 0 0 1 7 】

式 (I) または式 (I I) の上述した化合物は公知であり、当業者に良く知られた通常の方法によって製造することができる。式 (I) または式 (I I) の化合物が抗生作用を有すること、そしてグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌に対して抗菌スペクトルを示すことも知られている。式 (I) または (I I) の化合物を、グラム陽性菌およびグラム陰性菌または細菌様の微生物によって引き起こされる可能性がある病気の全身的な治療に使用することができることも知られている。シプロフロキサシンを眼科において局所的に使用することも知られている。

【 0 0 1 8 】

20

一般式 (I) または一般式 (I I) の化合物は、細菌によって引き起こされる様々な病気の局所的なおよび / または局所的な治療に、そしてヒトおよび動物における予防に使用することができる。

【 0 0 1 9 】

式 (I) または式 (I I) の化合物は、特に、歯科の医学において、および / または、一般医学もしくは獣医学における創傷の治療を促すのに使用することができる。式 (I) または式 (I I) の化合物の本発明による使用としては、a) う蝕病に起因する歯随炎の局所的な治療のような歯内の治療、象牙質の創傷の予防、または感染した歯根管および歯根尖周囲域の局所的な治療、b) 歯周病の局所的治療、c) 創傷治療傷害を伴う口内骨粘膜創傷の局所的な治療、または例えばフレグモーン (phlegmons) もしくはパルーリス (p arulides) に起因する摘出 (extractions)、切除 (cystectomy) もしくは切開 (incisio ns) の後の予防的治療、d) 術後または外傷後の傷の感染の局所的および / または局所的治療、e) 手術時の予防、f) 感染した火傷、g) 手の感染 (hand infections)、h) 術後のセプシス (敗血病)、i) 感染した潰瘍および壊疽、j) 急性および慢性の細菌性皮膚感染症、k) 二次感染皮膚症、l) 座そう (acne) およびしゅさ (rosacea)、または m) 粘膜潰瘍 (mucosal ulcerations) が挙げられる。

30

【 0 0 2 0 】

本発明による好ましい使用を、例として歯科医学および創傷の治療の領域を用いて以下に説明する。

【 0 0 2 1 】

40

う食病 (虫歯) による歯随炎の局所的治療

歯随の治療に伴う特別の問題は、リンパの供給が少ないこと、副行する循環が少ない末端器官としての位置、硬くて柔軟性に欠ける腔内におけるその位置に与えられる外部刺激の影響である。う食の場合、微生物は歯随の方向に進行し、エナメル / 象牙質の界面を横切り、象牙質円錐体 (dentin cone) を柔らかくする。う食のプロセスが象牙質層全体の半分に到達すると、臨床的な症状は認められないことが多いけれども歯随は組織学的にすでに変質している。う食がさらに象牙質の被覆の残りを貫くことはなしに進行すると、通常歯随炎の症状が見られる。う食が歯随に到達すると、組織病理学的に異なる形態が生じる。う食プロセスのこのような結果は、象牙質には象牙細管と呼ばれる半径方向の通路 (channels) がそれを貫いて通っており、この細管が歯随のプロセスを含んでいるという事

50

実に起因している。象牙質形成細胞（象牙芽細胞）のこれらのプロセスは、歯髓の周辺において起こり、とりわけ刺激を与えるように作用する。微生物やその毒素は、象牙細管を辿ることが知られている。う食が拡大して象牙質層を貫くかまたは歯髓に到達すると、この状態は深在性う蝕（caries profunda）といわれている。

【 0 0 2 2 】

歯髓の病気の診断に伴う特別の問題は、組織学的な象と臨床的な象がしばしば全く異なることである。痛みが患者が異なると異なったように感じられ解釈されるので、誤った診断が行われるおそれが常に存在する。歯髓の感染は臨床的に確かめられる程度よりもさらに進行していることが多かった。従来の治療法では、残留する微生物が後に取り残される危険がある。

10

【 0 0 2 3 】

今日通常用いられる通常のう蝕治療法では、う蝕物質が最初に除去される。次に口腔を例えば過酸化水素で殺菌し、歯髓の炎症の程度に応じて間接的にまたは直接被せ物を行う。これは、薄く残っている象牙質の被覆に触れずに手をつけないで残すか、または剥き出しになった歯髓に薬剤を塗布することを意味する。これは水酸化カルシウムまたは酸化亜鉛／オイゲノールを使用して行う。いずれの薬剤も強いアルカリであり、抗菌作用を有し、歯髓の局所的な領域に苛性のネクロシス（壊死）を引き起こす。これにより、その前の損傷と抵抗の状況の程度に応じて、二次的な象牙質が形成される効果がある。該覆随剤をリライナー、例えばリン酸亜鉛セメントで被覆する。これと同じ治療セッションにおいてまたは後において、最終的な充填を例えば複合セメントを用いて準備する。特別の痛み
の症状の場合、または歯髓が外部刺激に対してもはや反応しない場合には、その歯髓はもはや再生できないと、すなわち死んだと考えられる。このような場合には、歯髓を除去し歯根の治療を実施する。

20

【 0 0 2 4 】

感染した象牙質および歯髓炎を抗生物質で局所的に治療することは成功しないと化学文献にこれまで記載されてきた。この治療方法に対する主な議論としては、問題の微生物（嫌気性微生物および好気性微生物）は試験された抗生物質によって非常に限られた程度で処理されたにすぎなかったというものである。これらの兆候に対して以前に試験された抗生物質は単に細菌発育抑制作用を有するだけで殺菌作用を有するものではないということも確認されている。これによって耐性を有する微生物は制御不可能になり、特定の抗生物質に対して過敏な反応を誘発される可能性がある。

30

【 0 0 2 5 】

驚くべきことに、歯科において歯周の隙間に局所的におよび／または局部的に適用すると、式（Ⅰ）または式（Ⅱ）の抗生物質は、歯原性の感染で存在する細菌を完全に抑制すること、そしてさらに上述した従来の治療方法の不利な点が生じないことがわかった。さらに、式（Ⅰ）または式（Ⅱ）の化合物は、歯原性領域において高い組織浸透性を有することが見出された。さらに、式（Ⅰ）または式（Ⅱ）の化合物で治療している際には、歯原性感染の微生物は耐性を発現する傾向がないこともわかった。これは非常に重要である、というのは、例えばカリオスプロファンダの場合に、軟化した残っている象牙質を歯髓の上に残しておくことができるかどうかを決める必要がいつもあるからである。
式（Ⅰ）または式（Ⅱ）の化合物を使用すると、存在する微生物の完全な除去によって、薄く軟化した象牙質被覆を残しておくことができる新しい治療法が今や提供される。この治療法によれば、感染した象牙質層から微生物を取り除き、歯髓の感染を停止させることが可能である。このことは、痛みの反応が取り除かれ、歯髓の感染がある程度まで治癒されることを意味する。この歯髓は生きたまま残る。

40

【 0 0 2 6 】

う食した象牙質を除去した後に、式（Ⅰ）または式（Ⅱ）の化合物の局所的な適用を施した。式（Ⅰ）または式（Ⅱ）の化合物は、例えば水溶液、ゼラチン状稠度（consistency）を有する状態でまたは不活性の担体に載せて、例えば脱脂綿の栓を用いて適用した。下に存在する穴をセメントで塞ぎへりを封じた。脱脂綿の栓は穴の中に3日ないし6

50

日間放置した。式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物は、0.005mg/mlないし200mg/mlの濃度で用いることができる。好ましい濃度は0.5mg/mlないし150mg/mlの範囲にあり、特に好ましい濃度は10ないし100mg/mlの範囲にある。

【0027】

驚くべきことに、多数の症例において、式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物が歯髓組織の再生をもたらすという結果さえ認められた。このことは、感染し炎症を引き起こしている歯髓を摘出した後では、神経針(nerve needle)を孔のフィジオリジカム(physiologicalum)まで導入することができなかったという事実によって示された。式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を局所的に適用した後に約2週間後に新しい髓質組織の急激な成長が認められた。このことは測定器具を用いて調べたところ垂直方向の根管の体積が縮んでいることが見い出され、新しい髓質組織が再び成長して歯冠の方向に根管内へ出てくるという特徴を有するものであった。この髓質組織は、生気に満ちたものであった。

10

【0028】

象牙質の創傷の予防

う食による欠損部の治療において、または象牙質の表面に例えば充填物、インレー、アンレー、歯冠もしくはブリッジを施す準備をした後で、髓質に直接接続されていて、髓質へのアクセスを提供する象牙細管を切断する。準備ができた各象牙質表面を有機層および準備の残留物(スミヤ層)で被覆する。この準備の作業をう食で変質した象牙質にも実施すると、該表面は通常微生物を含有している。通常のやり方は象牙質の傷を過酸化水素でフラッシュし、次にそれをエアシリンジで注意深く乾燥する。う食を除去しか洞の準備をした後にか洞の壁が「プローブに対して硬い」であり、該か洞を消毒薬で処理した時であっても、微生物が象牙細管内を髓質の方向にすでにさらに進行済みで、消毒薬が届かないという可能性がなお存在する。これによって象牙質の過敏性が引き起こされ、そして二次的なう食が生じる可能性がある。

20

【0029】

象牙質領域におけるう蝕による欠損に係した各準備を終えた後に式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を予防のために局所的に使用すると、象牙細管の中にうまく進行した微生物を死なせることもできるということが最近わかった。また、その結果これらの化合物は歯を保存する方法として有利な効果を示すこともわかった。この理由により、う蝕領域を除去した後、式(Ⅰ)または式(Ⅱ)を整えたか洞に適用し、こすりこむ。これらの化合物は溶液、ゲルまたは懸濁液の状態で適用されて抗生作用を有する局所的な貯蔵所を形成し、その後インレー、アンレー、歯冠またはブリッジの基礎の上及び/または中にライナーが施される。これによって、前記か洞の表面だけでなく象牙細管の中に残留する病原菌の効果的な死滅が得られる。別の有利な点は、象牙質保護剤および含浸剤を用いる現在の方法の場合に頻繁に行われていると同様に、細管構造はこの場合改造も変性もされないことである。このようにして達成される微生物が存在しない状態によって、象牙質敏感症およびその後の二次的なう蝕が効果的に回避されるので補てつ操作上永久的な有益な効果がある。

30

40

【0030】

式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を適用することによって、過酸化水素による消毒処理をこれで置き換えることもできるしまたはそれを補完することもできる。式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物は必要に応じて可溶化剤の存在下で、溶解させた状態またはゲルとして適用することができ、該化学療法剤が象牙質細管の中に深く浸透するのを促進させることができる。ゲルは通常象牙質の創傷の予備的な治療に用いられ、溶液は例えばクラウンやブリッジを最終的に固定する前に用いることが好ましい。使用される化学療法剤の溶液またはゲルは整えた象牙質の表面に適用しおだやかにこすりこむ。残渣は例えば脱脂綿の綿棒またはエアージェットを用いて除去する。その後インレー、アンレー、クラウンまたはブリッジを固定することができる。式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物は濃度0.

50

0.05 mg/ml ないし 200 mg/ml で使用することができる。好ましい濃度は 0.5 mg/ml ないし 150 mg/ml の範囲であり、特に好ましくは 10 ないし 100 mg/ml の濃度範囲である。

【0031】

感染根管および歯根尖端部の局所的治療

感染根管と歯根尖端部の局所的治療に今日通常用いられている通常の方法では、歯髓の広範な感染およびその結果としての歯根管の広範な感染後では、診断が非常に困難で不正確に行われると失敗が予測できる。これらの場合、歯髓の側枝に、根尖デルタに、歯根尖端部に、および歯髓腔の外側象牙質層に病原性細菌が存在している。これらの細管領域の多くにおいては解剖学的条件のために器具によって感染した組織を完全に除去することができないことは知られている。多様な枝 (branches)、例えば根尖デルタまたは側枝、並びに髓管には通常器具を用いて到達できないし調整することもできない。通常の消毒薬も成功しないことが多い。微生物が根尖孔 (root canal aperture) (歯根尖孔 (foramen apicale)) を超えて進行した時には特別に困難な状況が生じる。この歯根尖端部には歯根管器具も歯根管インサートの形の消毒薬も到達できない。

【0032】

従来の治療方法では歯髓を神経針 (nerve needle) で取り除き、根管を歯根管切除器具 (root canal cutting instruments) を用いて整える。これは、根管の管腔を拡大し、感染した根管の内壁を除去することを意味するものと理解される。この機械的な調整に薬品の使用を組み合わせる。最終的な根管充填をこの処理が完了した後に実施する。

【0033】

驚くべきことに、式 (I) または式 (II) の化合物は感染根管および歯根尖端部の局所的治療に使用することができることが見出された。式 (I) または式 (II) の化合物は、根管に生息するおよび歯根尖端部に生息するすべての微生物 (根管の機械的に届くこともできない枝部分のすべてに生息している微生物を含む) および歯根尖端部の歯根尖端を超えた部分に生息する微生物を死滅させることがわかった。式 (I) または式 (II) の化合物を使用した際には何の耐性も認められなかった。式 (I) または式 (II) の化合物のかかる性質によって、従来実施されてきた形で広範な調整を行うことはなしで済ませることができる。

【0034】

式 (I) または式 (II) の化合物を臨床的に使用する際は、歯髓の残渣を最初に取り除く。患者の苦痛が最小となるように根管を整える。次に根管を過酸化水素でフラッシュする。他の消毒方法は省略できる。次に液体の投与形態で式 (I) または式 (II) の化合物を加圧下、カニューレを用いて根管内へ導入する。次に式 (I) または式 (II) の化合物を溶解した投与形態またはゼラチン状の投与形態で注入する。次に根管を歯冠部ではじめに脱脂綿の栓を用いて、次にリン酸亜鉛セメントを用いて塞ぎ、へりを封止する。根管が壊疽にかかっていない場合には、この抗生物質は根管内に三日間残る。根管が壊疽にかかっている場合には、この措置を更に三日間継続することが有利であることがわかった。この処理によって感染根管の治療および歯根尖端部の治療が成功する。式 (I) または式 (II) の化合物は 0.005 mg/ml ないし 200 mg/ml の濃度で使用することができる。好ましい濃度は 0.5 mg/ml ないし 150 mg/ml の範囲であり、特に好ましい濃度は 10 ないし 100 mg/ml の範囲である。

【0035】

根管への局所的な適用を式 (I) または式 (II) の化合物の溶液の歯根膜間隙への局所的な注入で補足することも有利である。この適用方法 (靱帯内麻酔により知られている。)、歯は完全に式 (I) または式 (II) の化合物の抗菌性溶液で前歯根部が水浸しになる。これによって、歯根膜間隙の歯根尖端部に進入していた微生物が効果的に死滅する。靱帯内注入の好ましい投与形態は、式 (I) または式 (II) の化合物の濃度 0.005 mg/ml ないし 200 mg/ml の溶液である。好ましい濃度は 0.5 mg/ml な

いし 150 mg/ml の範囲であり、特に好ましい濃度は 1 ないし 100 mg/ml の範囲である。

【0036】

式(I)または式(II)の化合物を使用する一つの具体的な利点は、過去においてしばしば引き抜かなければならなかった、もしくは歯根尖端の切除をしなければならなかった歯を保持することが可能であることである。例えば義歯を作成する最終的なコストは著しく低下すると予想される。

【0037】

歯周病の局所的治療

歯周病は口内衛生が不十分な結果として起ることが多く、多くの場合例えば歯石の除去などの局所的な方法によって完全になおる。しかし、成功するかどうかは、ポケット(盲のう)の深さによって、また、歯肉縁上の歯石除去によって病原性微生物を除去できるかどうかにかかっている。この治療方法でうまくいかない場合には、抗生物質の局所的適用を組み合わせることを推奨する。通常の方法はテトラサイクリン(tetracyclines)を糸によって局所的に適用することである。これらは数日の間歯肉ポケットの中に押し込まれる。この方法の有利な点は多くの場合手術による妨害を回避できることである。

【0038】

驚くべきことに式(I)または式(II)の化合物は歯周病の治療に適していることもわかった。これを行うために、式(I)または式(II)の化合物の溶液またはゼラチン状の製剤を含浸させた糸またはいわゆるチップを歯肉ポケットに挿入する。可能性のある別のやり方は歯と歯肉をおおうトレー状の薬剤担体を使用することである。これらを適用する前に、式(I)または式(II)の化合物のゼラチン状の適用物を歯肉ポケット内に徐々にしみ込ませる。加えて、式(I)または式(II)の化合物を含有するゲルをこの担体キャリア中に置くこともできる。担体キャリアをこのように使用すると、作業の迅速な開始により処理時間を約15ないし30分短縮することができるので有利であり、その為この治療方法を外科手術において直接実施することができる。式(I)または式(II)の化合物は 0.005 mg/ml ないし 200 mg/ml の濃度で 사용할 ことができる。好ましい濃度は 0.5 mg/ml ないし 200 mg/ml の範囲であり、特に好ましい濃度は 10 ないし 150 mg/ml の範囲である。

【0039】

式(I)または式(II)の化合物を靱帯内注入によって投与することにより歯周病を治療することもできる、この場合 0.005 mg/ml ないし 200 mg/ml の範囲の濃度、好ましくは 0.5 mg/ml ないし 200 mg/ml の濃度を使用することができる。今日普通に使用される抗生物質、例えばテトラサイクリン、には靱帯内注入は適切ではない、というのは専ら静菌性作用(bacteriostatic action)を有するこれらの化合物は歯根膜間隙で迅速におこる液体交換のためにすぐに洗い出されてしまい、それらの作用を発揮することができないからである。従ってテトラサイクリンはデポー製剤によってはじめてそれらの効果を発揮することができる。これらと違って、式(I)または式(II)の化合物は非常に迅速でかつ殺菌性の作用を示すので、歯根膜間隙における滞留時間であっても微生物を死滅させるのに十分である。

【0040】

この治療方法は、それらが歯周病に関係する細菌スペクトル全体をカバーしているという点で非常に効果的であるという特徴を有していた。治癒の速度は非常に速かった。一般に、この治療方法はこれまで通常用いられてきた治療方法に比較して著しく迅速でもあった。一般に満足できる臨床的結果がたったの第三休眠時間(the third rest period)の後に得られた。歯周病を治療するこの新規な方法の成功する見込みは式(I)または式(II)の化合物を使用することによって実質的に改善された。多くの場合この方法は手術という中断(妨害)を避けることができる。

【0041】

驚くべきことに、式(I)または式(II)の化合物を歯肉ポケットに適用すると歯肉

10

20

30

40

50

組織が実に迅速に再生し、しっかりした堅牢性を有するものとなりもはや出血しなかった。従って、式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を局所的および/または局部的に適用すると、歯周組織の迅速な再生がもたらされる。このことはひるがえって歯を支える組織の迅速な再成長と歯の再固定がもたらされるということである。

【0042】

骨粘膜創傷の局所的治療

口およびあごの領域におけるならびに顔における骨および軟組織の細菌性の感染は原因が歯に由来することが多い。その源は通常歯髄が死んだ歯、歯根残留物(root residues)、歯原性のう胞、デンティティオ・ディフィシリス(dentitio difficilis)および進行性歯周病である。歯原性膿症は通常外科的にひらかれ、原因がなくなるまで膿を出させる。口内部におけるさまざまな感染には異なった治療方法が必要である。従って、例えば歯槽プロセスに近い感染の場合全身的な化学療法は一般に必要としないことができるが、例えばフレグモネの治療には常に抗生物質の全身的な投与が必要である。しかし原則として抗生物質の局所的な適用との組合せが望ましい。

【0043】

式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物は骨粘膜創傷の局所的な治療にも使用することができ、治療上有益な効果が得られることが見出された。式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を局所的に使用すると通常炎症の症状が急速に鎮静化し、治癒の早期の開始がおこる。この治癒の過程は今日普通に用いられている方法におけるよりも非常に迅速におこることが認められた。式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物はこうして創傷の治癒過程に対し非常に積極的な効果、すなわち促進する効果を示す。

【0044】

式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物の適用はこれらをフラッシュすることにより、および/またはこれらを含浸させたストリップ・インサートを用いることで行う。これらは例えば口腔外科的処置(拔牙)に続く術後感染の為に用いられる。この目的の為に式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を含有するゲルを拔牙後の傷に直接シリンジで注入するか、またはコラーゲンのスポンジに注入に、このスポンジを拔牙後の傷に入れておく。タンポンをかむことにより約半時間の間この傷を閉じる。予防的な適用は焦点(病巣)感染をとまなう歯を拔牙した後には特に効果的であった。

【0045】

フィステルに適した液体の投与形態は式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を0.005 mg/mlないし250 mg/mlの濃度で含むものである。好ましい濃度は0.5ないし100 mg/mlの範囲である。ストリップに塗布するのに適した形態は水溶液または懸濁液だけではなく、式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を含有するゲルである。これらの施用形態では式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を0.005 mg/mlないし200 mg/mlの濃度で含有することができる。溶液の場合に好ましい濃度は0.1ないし50 mg/mlの範囲である。ゼラチン状の投与形態では、ストリップ・インサートの場合に25ないし150 mg/mlの濃度が好ましい。

【0046】

創傷の治療

術後の創傷の感染は一般に外科的介入後の不十分な感染予防の場合に起こりうる。外傷後の創傷感染は切り傷、刺し傷、挫傷、咬傷または銃創によって生じうる。局所的な手術中の予防は無菌手術の場合に感染のリスクをごく少ない状態で行うことができる。手術中の全身予防に加えて手術中の局部予防を用いることもできるが、例えば、感染のリスクが高まっている感染の場合であり、例えば体内移植、心臓手術、移植、脳神経外科手術、それに口腔、食道、直腸、もしくは結腸のような汚染度が高い部分での手術、子宮摘出、胆管手術、抵抗力が低下している患者に対する手術、または切断術、が挙げられる。第一、第二または第三度のやけどの局所的治療は予防的にまたは感染後に施すことができる。局所的な抗菌治療は、深刻なやけどの場合に特に非常に有益である。手感染(hand infections)の例は、皮膚ひょう疽(panaritium cutaneum)、皮下ひょう疽(panaritium subcutan

eum)、panaritium ossale、関節ひょう疽(panaritium articulare) または化膿性腱鞘炎(tendovaginitis purulenta)。術後のセプシス(敗血病)では抗菌剤を局所的に適用することによって微生物を実質的にまたは完全になくすることができる。壊疽は非経口の抗生物質を用いる治療に加えて抗生物質の局所的施用によって扱うことができる。急性細菌性皮膚感染症の例は膿皮症(pyoderma)、丹毒(erysipelas)、フロンケル(furuncles)、カルブンケル(carbuncles)、フレグモーネ(phlegmons)、膿瘍(abscesses)、(ulcus cryis)、糖尿病性足(diabetic foot)、感染褥瘡性潰瘍(infected decubital ulcers)、血性水泡(blood blisters)、類丹毒(erysipeloids) または紅色陰癬(erythrasma)。慢性細菌性皮膚感染症の例は尋常性狼瘡(lupus vulgaris)、プール肉芽腫(swimming-pool granuloma)、ブルリー潰瘍(Buruli ulcers)または放線菌症(actinomycosis)。二次的な細菌感染症は例えば単純ヘルペス、帯状ヘルペス、または水痘のようなウイルス性感染症でおこる。皮膚症の二次的細菌性感染は例えば、湿疹、神経皮膚炎の浸出段階、小水泡性皮膚症または接触皮膚炎でおこる。より軽く中程度の座瘡およびしゅさ(rosacea)は局所的に処理することができる。上述したすべての場合において式(I)または式(II)の化合物の局所的な適用は、系統的な適用に加えて行ってもよいまたはそれ自身の適用であってもよい。

10

【0047】

式(I)または式(II)の化合物の局所的適用は、有利であることが判明した。というのは、これらの化合物の広い範囲の効能によって混じり合った感染を処理することができるからである。従来の局所的な抗生物質は限られた作用スペクトルしか有しておらず、その為により効果が少ない。式(I)または式(II)の化合物の別の有利な点は抗菌作用の開始が非常に敏速であることである。これによって、患者がまだ外科手術中である間に治療の応答が得られる。式(I)または式(II)の化合物はすぐれた殺菌作用を有するので現在の局所的な抗生物質より優れている。これらの現在用いられている局所的抗生物質は静菌作用しか有していないことが多く、その為かなり頻繁にかつかなり長期間にわたって使用しなければならない。現在の局所的な抗生物質に比較して式(I)または式(II)の化合物の別の有利な点はそれらが良好な組織透過性を有することである。これらの無傷の皮膚をつらぬく透過性によって、皮膚の深部における感染の局所的治療にも効果的である。式(I)または式(II)の化合物が従来の局所的な抗生物質に比較してバクテリアの耐性の発生に関してよりかなり低い可能性しか有していないという事実は更に別の有利な点とみなすことができる。これによってこれらの化合物を非常により安全に使用することが可能である。式(I)または式(II)の化合物の別の有利な点は、創傷の治療に対する概して注目すべき促進効果である。式(I)または式(II)の化合物を局所的に治療する更に別の有利な点は、リンパ管炎、セプシスまたは急性局所感染のような合併症を防止することである。

20

30

【0048】

驚くべきことに、式(I)または式(II)の化合物の局所的な適用は糖尿病性足症候群の治療においても特別に効果的であることも判明した。現在の医療の実際によれば、全身的な感染の兆候があるか否かにかかわらず、局所的な炎症を示すことがわかったどんな病変であっても広いスペクトルを有する抗生物質ですぐに治療することが必要になる。炎症プロセスには通常グラム陽性菌とグラム陰性菌との混合感染ならびに嫌気性細菌と好気性細菌との混合感染を伴う。はじめに、アモキシシリン(amoxicillin)、クラバン酸(clavulanic acid)またはクリンダミシン(clindamycin)(各々ギラーゼ・インヒターと組み合わせて用いる)の全身投与が有効であることが判明した。抗生物質を投与する前に採取した創傷のスミア(smear)の結果によって、次に抗生作用を目標にすることができる。しかし、抗生物質による治療に必要な時間、特に骨髓炎による欠損の場合に必要な時間が、議論の生じるところである。抗生物質を高い投与量で数ヶ月にわたる期間全身投与することは、骨変性が治療の方向にあることをX線検査でまったく検出することができないならば無意味なことである。その為このような場合には外科的な介入が避け難くなる。

40

50

【 0 0 4 9 】

糖尿病性の足に現在用いられている治療法においては、合併症がおこらない治療の本質的な前提条件は創傷が感染していないことである。したがって、もしその傷が感染している場合には、感染を迅速にかつ確実に治療することが最高の優先順位である。局所的であろうと全身的であろうと抗生物質による治療にはアレルギーと耐性の発生というリスクが伴なう。活性炭と金属銀からなる手当て用品が特に満足できる結果をもたらすことがわかった。毒性を有しない金属銀は局所的感染を非常に効果的に抑制する。活性炭は微生物や細胞の破片を吸着し、該手当て用品を交換する際に不所望の粒子を除去することを可能にする。局所的なかぶれまたはアレルギー、並びに耐性の発生は排除され、必要な湿分を有する環境が同時に保証される。近代的な創傷の治療においてはPVP/よう素複合物を例外として染料はもはや消毒剤として重要ではない。過マンガン酸カリウムは投与上問題があり、皮膚にひどいやけどを起こす可能性がある。乳酸エタクリジンはアレルギー発生率が高く、限られた抗微生物効果しか有しない。メルプロミンは水銀を含んでいて毒性が高く、肉芽形成を損ない、廃棄処分の問題を有する。他の染料、例えばブリリアントグリーン、メチルバイオレット、及びフクシンは今ではもう使用されていない。というのは、これらは効き目が低く、上皮組織に対し損傷作用を有するからである。

10

【 0 0 5 0 】

従って、現在の技術の水準においては、糖尿病性の足の治療にも、創傷内に存在する微生物に対して高い活性を有し、敏速な作用を発揮し、良好な局所的許容性 (local tolerability) を有し、微生物に耐性を発生させる傾向が低く、局所的におよび/または局部的に投与することが容易であり、局所的/局部的に適用された際に生物に対して最小の負荷しか与えずに良好な組織透過性を有し、深部の感染の治療にも適しており、更に、創傷の治療プロセスを加速する局所のおよび/または局部的に用いる抗生物質が必要とされている。

20

【 0 0 5 1 】

式(I)または式(II)の化合物を局所的に適用すると、糖尿病性足症候群の治療においても満足できる結果が得られることが分かった。このことは特に次の記述によって実証された。すなわち、糖尿病性足症候群を伴う足の深刻な微小血管病を有する患者に、アバロックス (Avalox) 400 (モキシフロキサシン) および/またはクロント (Clont) 400 (2-メチル-5-ニトロ-1H-イミダゾール-1-エタノール) を用いて全身治療を試みたところ、特に有意な変化は見出すことができなかった。なぜなら、これらの有効成分は、顕著な微小血管病の為に全身投与の後において非常に低い組織濃度となるようにしか投与できなかったからである。しかしながら、驚くべきことに、式(I)または式(II)の化合物を局所的に適用したところ、治療プロセス上有意な改善がもたらされた。種々の程度の(DIないしDVの潰瘍)潰瘍を治療することができた。脂肪性の潰瘍がきれいになり外皮でおおわれサイズもより小さくなった。そして完全になおさりえた。この治療は式(I)または式(II)の化合物を一週間ごとの間隔において数回局所的に適用することで成功した。該化合物は、溶かした状態で、または例えばゲルとしてもしくは圧迫ガーゼもしくは包帯に含浸させ創傷に直接適用される。式(I)または式(II)のこれらの化合物0.005mg/mlないし200mg/mlの濃度で創傷に適用することができ、溶液またはゲルにおける好ましい濃度は0.1ないし150mg/mlの範囲である。圧迫ガーゼまたは包帯に含浸させる場合には、ゼラチン状の投与形態を濃度25ないし150mg/mlで使用する事ができる。

30

40

【 0 0 5 2 】

式(I)または式(II)の化合物の局所のおよび/または局所的な適用は獣医学においても有益であることがわかった。最近の研究によると、多くの国々において、4歳を超える犬の2/3とネコの80%以上が歯の治療を必要としていることが分かった。更に、4歳を超えるネコの10%以上とイヌの7.5%は深刻な歯周炎を患っている。この歯周炎は腎臓、肝臓および心臓の感染に至る可能性がある。驚くべきことに、式(I)または式(II)の化合物は動物の歯の病気の治療にも適していることがわかった。人の歯科医

50

学における治療について上に説明したのと同様に、同じ方法を用い、式(I)または式(II)の化合物を同じ活性成分の濃度で用いて歯内治療を行うことができる。歯周病の治療には、式(I)または式(II)の化合物の溶液またはゼラチン状製剤を含浸させた糸を動物の歯肉ポケットに挿入する。これに代わる可能性としてはシリコントレーを使用することである。式(I)または式(II)の化合物は0.005 mg/mlないし200 mg/mlの濃度で使用することができる。好ましい濃度は0.5 mg/mlないし200 mg/mlの範囲であり、特に好ましい濃度は10ないし150 mg/mlの範囲である。

【0053】

異物体を動物の口腔域に長期間にわたって導入すると、反応エピソードが起りうるので、式(I)または式(II)の化合物を靱帯注入によってまたは例えばシリコントレーのような薬剤担体によって歯肉ポケットに直接注入することによって歯周病を治療することが有利であることがしばしばである。最後のケースの場合、治療する動物に麻酔をし、人間の歯科医療において通常おこなわれるように加工できるシリコン印象材料のかたまりを上顎に対して押し付ける。口を閉じさせた後、下の歯の印象をつくり、そしてまだ可塑性を有する材料を押し付けることによって歯肉の全ヘリ部を覆い、口腔内で重なるようにする。硬化後、上側と下側の歯ならびに歯肉部の全印象を取り除き、式(I)または式(II)の化合物を歯肉ポケット内に浸み込ませ、必要に応じて該印象の凹みにも施す。この型を動物のあごに再度配置する。口をさらに15～30分間閉じたままにし、式(I)または式(II)の化合物が組織と局所的に接触するようにする。

【0054】

式(I)および式(II)の化合物を局所のおよび/または局部的に適用すると、細菌は急速に死滅し、歯周組織の迅速な再生が得られる。この結果歯を支える組織の急速な再成長と歯の再固定がもたらされる。この治療方法の別の利点は、動物の強い口臭が効果的にかつ結果的に抑制されることである。式(I)または式(II)の化合物は溶液としてまたはゲルとして濃度0.005 mg/mlないし200 mg/ml、好ましくは0.5 mg/mlないし200 mg/mlの範囲で使用することができる。

【0055】

式(I)または式(II)の化合物は他の抗感染剤、例えば抗菌物質、抗力ビ物質または抗ウイルス物質と組み合わせて使用することもできる。

【0056】

式(I)または式(II)の化合物は0.005 mg/mlないし200 mg/mlの濃度で使用することができる。好ましい濃度は0.5 mg/mlないし200 mg/mlの範囲であり、特に好ましい濃度は10ないし150 mg/mlの範囲である。

【0057】

式(I)または式(II)の化合物は、溶液、ゲル、懸濁液、エマルジョンもしくはリポソームとして、またはミセル中で使用することができる。溶液の例としては可溶化剤存在下の水溶液が挙げられる。可溶化剤の例としては、塩、ポリオール、糖アルコール、ポリグリコール、またはグリセリン、エチレングリコール、プロピレングリコール、フルフラール、N、N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノールもしくはアセトンの様なコ-溶剤が挙げられる。水性ゲルは、ベクチン、エチレングリコールモノメタクリレートゲル、アルギン酸塩、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、ポリグリセリルメタクリレートまたはポリサッカライドのようなゲル化剤を添加することによって調製される。その他の適切な添加物は、増粘剤例えばセルロース、アルキルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、寒天、カルボキシメチルグアー、およびセルロースエーテル、またはヒドロトロピック可溶化剤例えばエチレンジアミン、尿素もしくはシクロデキストリンである。ガレヌス製剤には界面活性剤のような可溶化剤、または保存剤をも含むことができる。可能性のある懸濁成分の例としてはトラガカント、セルロース、湿潤剤、グリコール、ポリオール、ムチンまたはセルロースエーテルがあげられる。可能なエマルジョン成分としては、乳

化剤、例えばポリソルベート、界面活性剤、レシチン、ムチン、ゼラチン、またはカルボキシメチルセルロースがあげられる。その他の適切な投与形態は不活性担体材料からなる歯科用ポケットインサートであって、これには活性成分と任意的であるがその他の補助物質が含まれていて、該活性成分を溶解によって徐々に放出するものである。歯根充填のための可能な投与形態の例としては、タンポン、脱脂綿の栓またはフォームプラスチックペレットがあげられる。軟組織の感染の場合の適用はストリップまたは糸状インサートを用いて行うことができる。浸透性を調節するために薬学的物質または補助物質を使用することもできる。式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物を処方するのに使用できるその他の補助物質としては、酸化防止剤、キレート剤、消毒薬、分散剤、エマルジョン安定剤、親水コロイド、保存剤、可溶化剤、湿潤剤、第4級アンモニウム化合物、安定化剤、懸濁剤または増粘剤があげられる。上述した成分は相互に組合せて使用することもできる。

10

【0058】

適切な安定性のあるゼラチン状製剤は、式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物は別として、ポリエーテル、改質セルロースおよび水からなるものである。好ましいゲル製剤は、式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物をプロピレングリコール、Tween 20溶液および粘液性(muc.)ヒドロキシエチルセルロースの混合物として含有するものがあげられる。好ましい組成物は、0.001~100mg/ml量の式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物、5~250mg/ml量のポリプロピレングリコール、5~200mg/ml量の1%Tween 20溶液、および粘液性ヒドロキシエチルセルロースを合計で1g/mlとなる量からなるものである。特に好ましいゼラチン状製剤は1~100mg/ml量の式(Ⅰ)または式(Ⅱ)の化合物、50~200mg/ml量のプロピレングリコール、3~150mg/ml量の1%Tween 20溶液、および合計で1g/ml量までの粘液性ヒドロキシセルロースからなるものである。

20

【0059】

次に続く実施例は本発明を説明するものであるが、本発明の一般的な思想を限定するものではない。

【実施例】

【0060】

種々の製剤の例

実施例 1

30

モキシフロキサシン・HCl 溶液

モキシフロキサシン塩酸塩	500mg
プロ注射剤液(aqua pro injectione)	100mlになるまで

【0061】

実施例 2

高粘度製剤：モキシフロキサシン・HCl ゲル

モキシフロキサシン塩酸塩	1.0g
ヒドロキシエチルセルロース	0.5g
プロピレングリコール	1.5g
蒸留水	10.0gになるまで

40

【0062】

実施例 3

安定剤入り低粘度製剤：モキシフロキサシン・HCl ゲル

モキシフロキサシン塩酸塩	1.0g
ヒドロキシエチルセルロース	0.25g
プロピレングリコール	1.5g
トウィーン20(Tween 20)1%溶液	1.0g
蒸留水	10.0gになるまで

【0063】

50

実施例 4

モキシフロキサシン・HCl ゲル

モキシフロキサシン塩酸塩	0 . 1 g
ヒドロキシエチルセルロース	0 . 2 5 g
プロピレングリコール	1 . 5 g
トウィーン 2 0 (T w e e n 2 0) 1 % 溶液	1 . 0 g
蒸留水	1 0 . 0 g になるまで

【 0 0 6 4 】

A . 歯内病

A . 1 . う食症による歯髄炎の局所的治療

10

【 0 0 6 5 】

患者 A 1 . 1 (男子、4 3 歳)

臨床診断：歯 2 4、近心面う食欠損（エナメル質 / 象牙質）、生きている、冷たいものに対し感受性高まっている。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆ほんの少し軟化。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（25 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。4 日後の調査：患者に症状なかった。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンボジットを最終充填。3 週間後の調査：歯は生きている、患者に症状なし。

【 0 0 6 6 】

患者 A 1 . 2 (男子、3 3 歳)

臨床診断：歯 1 1、1 3、大きな遠心面および近心面う食欠損（エナメル質 / 象牙質）、歯は生きている、歯 1 1、冷たいものに敏感、歯 1 3、熱いものにほんの少し敏感。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆は硬い。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。1 週間後の調査：歯 1 1 および 1 3 に症状なかった。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンボジットを最終充填。1 4 日後の調査：歯は生きている、患者に症状なし。

20

【 0 0 6 7 】

患者 A 1 . 3 (女子、1 8 歳)

臨床診断：歯 2 4、大きな遠心面う食欠損（エナメル質 / 象牙質）、生きている、冷たいもの、甘味および酸味に対し敏感。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆は硬い。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（25 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。1 週間後の調査：由来不明のほんの少しの不快感がまだある、インサート繰り返し。3 日後の調査：歯は生きている、患者に症状なし。ドロップシン（dropsin）でリラインし、グラスアイオノマーを最終充填。

30

【 0 0 6 8 】

患者 A 1 . 4 (男子、2 3 歳)

臨床診断：歯 1 1、大きな近心面う食欠損、生きている、熱いものおよび冷たいものに対し感受性、夜間痛み。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆ほんの少し軟化。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。7 日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。リン酸亜鉛でリラインし、グラスアイオノマーを最終充填。

40

【 0 0 6 9 】

患者 A 1 . 5 (男子、4 3 歳)

臨床診断：歯 1 3、大きな遠心面う食欠損、弱く生きている、冷たいものに対し感受性、夜間痛み。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆は硬い。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。4 日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンボジットを最終充填。

【 0 0 7 0 】

患者 A 1 . 6 (女子、4 2 歳)

臨床診断：歯 3 6、大きな近心面う食欠損、生気低下、熱いものおよび冷たいものに対し

50

し感受性、夜間痛み。治療コース：う食の除去、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。6日後の調査：熱いものおよび冷たいものに対し少しの感受性がまだある、インサート繰り返し。7日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。リン酸亜鉛セメントでリラインし、コンポジットを最終充填。

【0071】

患者A1.7（女子、18歳）

臨床診断：歯44、大きな近心面う食欠損、生気低下、冷たいものに対し感受性、夜間痛み。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆ほんの少し軟化。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。4日後の調査：患者に症状なし、リン酸亜鉛セメントでリラインし、コンポジットを最終充填。

10

【0072】

患者A1.8（男子、38歳）

臨床診断：歯36、大きな遠心面う食欠損、生気低下、冷たいもの、熱いもの、甘味および酸味に対し感受性、叩きにほんの少しの敏感、夜間痛み。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆ほんの少し軟化。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。3週間後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。リン酸亜鉛でリラインし、コンポジットを最終充填。

【0073】

患者A1.9（女子、50歳）

臨床診断：歯27、大きな遠心面う食欠損、生きている、冷たいものに対し感受性、熱いものに対しほんの少しの感受性、ほんの少しの夜間痛み。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆軟化。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（25 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。7日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。

20

【0074】

患者A1.10（男子、17歳）

臨床診断：歯16、17、27、36、37、46、そしゃく面のう食（occlusal caries）、歯は生きている、冷たいもの、甘味および酸味に対し感受性、時々熱いものに対し感受性、不特定。治療コース：う食の除去。残留象牙質被覆は硬い。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。14日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンポジットを最終充填。

30

【0075】

患者A1.11（男子、33歳）

臨床診断：歯22、遠心面う食欠損（エナメル質 / 象牙質）、生きている、熱いものに対しほんの少しの感受性。治療コース：う食の除去、残留象牙質被覆ほんの少し軟化。グレパフロキサシン（grepafloxacin）ゲル（25 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。5日後の調査：患者に症状なかった。リン酸亜鉛セメントでリラインし、コンポジットを最終充填。4週間後の調査：歯は生きている、患者に症状なし。

40

【0076】

患者A1.12（男子、38歳）

臨床診断：歯22、23、大きな遠心面う食欠損（エナメル質 / 象牙質）、生きている、冷たいものに対し感受性。治療コース：う食の除去、残留象牙質被覆は硬い。グレパフロキサシン（grepafloxacin）ゲル（50 mg / ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。1週間後の調査：歯に症状なかった。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンポジットを最終充填。14日後の調査：歯は生きている、患者に症状なし。

【0077】

患者A1.13（女子、48歳）

50

臨床診断：歯14、大きな近心面う食欠損（エナメル質／象牙質）、生きている、冷たいものおよび酸味に対し感受性。治療コース：う食の除去、残留象牙質被覆は硬い。ジェミフロキサシン メシレート（gemifloxacin mesylate）ゲル（25mg/ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。3週間後の調査：ほんの少しの不快感がまだある。インサート繰り返し。4日後の調査：歯は生きている、患者に症状なし。ドロップシン（dropsin）でリラインし、グラスアイオノマーを最終充填。

【0078】

患者A1.14（男子、53歳）

臨床診断：歯13、大きな近心面う食欠損、生きている、熱いものに対し感受性、夜間痛み。治療コース：う食の除去、残留象牙質被覆ほんの少し軟化。レヴォフロキサシン（levofloxacin）ゲル（50mg/ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。14日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンボジットを最終充填。

10

【0079】

患者A1.15（男子、22歳）

臨床診断：歯44、大きな近心面う食欠損、生きている、冷たいものに対し感受性、夜間痛み。治療コース：う食の除去、残留象牙質被覆は固い（leathery）。トロヴァフロキサシン メシレート（trovafloxacin mesylate）ゲル（50mg/ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。9日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンボジットを最終充填。

20

【0080】

患者A1.16（女子、15歳）

臨床診断：歯46、大きな遠心面う食欠損、歯の生気低い、冷たいものおよび熱いものに対し感受性。治療コース：う食の除去、スパフロキサシン（sparfloxacin）ゲル（25mg/ml）を含浸したペレットインサート、か洞を仮封。4日後の調査：熱いものに対するほんの少しの感受性がまだある。インサートの繰り返し。14日後の調査：患者に症状なし、歯は生きている。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンボジットを最終充填。

30

【0081】

A.2.象牙質創傷の予防

患者A2.1（男子、30歳）

臨床診断：歯33および36、両方の歯にう食。歯は生きている。治療コース：歯33、36の調製。仮ブリッジの形成。モキシフロキサシン塩酸塩溶液（25mg/ml）をか洞に塗布し、穏やかなエアジェットで乾燥。仮セメントでブリッジを固定。8日後、リン酸亜鉛セメントでブリッジの最終挿入。3週間後の調査：患者に症状なし。

【0082】

患者A2.2（男子、48歳）

臨床診断：小さな遠心面う食欠損（エナメル質／象牙質）がある歯22、23、24、全歯は生きている、冷たいものに感受性。治療コース：う食の除去、モキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）の塗布、か洞を仮封。2週間後の調査：歯に症状なし。ドロップシン（dropsin）でリラインし、コンボジットを最終充填。4週間後の調査：歯は生きている、患者に症状なし。

40

【0083】

患者A2.3（女子、28歳）

臨床診断：根元の侵食（cervical erosions）（エナメル質／象牙質）がある歯14、15、16、17、冷たいものおよび甘味に対して感受性。治療コース：調製、モキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）の塗布、穏やかなエアジェットで乾燥。コンボジットで接着復元。3週間後の調査：患者に症状なし。

50

【 0 0 8 4 】

患者 A 2 . 4 (男子、33 歳)

臨床診断：象牙質の 1 / 3 にう食欠損がある歯 1 1、1 2、2 1、2 2、歯は生きている。治療コース：セラミック製クラウンの調製。モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (2 5 m g / m l) を塗布し、穏やかなエアジェットで乾燥し、仮クラウンを挿入。1 4 日後、リン酸亜鉛セメントで最終ブリッジの挿入。3 週間後の調査：患者に症状なし。

【 0 0 8 5 】

患者 A 2 . 5 (男子、62 歳)

診療診断：歯 4 4、象牙質の 1 / 3 に近心面う食欠損、冷たいものに感受性。治療コース：う食の除去、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (2 5 m g / m l) の塗布、か洞を仮封。9 日後の調査：患者に症状なし。ドロップシン (dropsin) でリラインし、コンポジットを最終充填。

10

【 0 0 8 6 】

患者 A 2 . 6 (女子、18 歳)

診療診断：歯 4 3、象牙質の 1 / 3 に遠心面う食欠損。治療コース：う食の除去、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (2 5 m g / m l) の塗布、ドロップシン (dropsin) でリラインし、コンポジットを最終充填。患者は検査のため再来しなかった。

【 0 0 8 7 】

患者 A 2 . 7 (女子、28 歳)

診療診断：根元の侵食 (c e r v i c a l e r o s i o n s) がある歯 1 5、1 4、1 3、1 2、1 1、2 1、2 2、2 3、2 4、2 5、激しい過敏性。治療コース：侵食部位の洗浄、スパフロキサシン (s p a r f l o x a c i n) 溶液 (5 0 m g / m l) の塗布、穏やかなエアジェットで乾燥。コンポジットで接着復元。

20

【 0 0 8 8 】

患者 A 2 . 8 (女子、33 歳)

臨床診断：象牙質の 1 / 3 に近心面および遠心面う食欠損がある歯 1 3、1 4、1 5、冷たいものに感受性。治療コース：孔部 (c a v i t i e s) の調製、う食の除去、トロヴァフロキサシン メシレート (t r o v a f l o x a c i n m e s y l a t e) 溶液 (2 5 m g / m l) の塗布、穏やかなエアジェットで乾燥。グラスアイオノマーセメントで接着復元。

【 0 0 8 9 】

30

A . 3 . 感染した根管および歯根尖端部の治療

患者 A 3 . 1 (女子、40 歳)

臨床診断：歯 4 5、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、若干の噛み合わせ不快。X 線で少々拡大した歯根膜間隙、壊疽にかかっている。治療コース：根管を先端まで形成。根管にモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (1 0 0 m g / m l) をシリンジで挿入後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (1 0 0 m g / m l) で仕上げ、仮封。3 日後の調査：患者に症状なし、エンドメタゾンを根管充填。1 4 日後の調査：患者に症状なし、コンポジットを最終充填。

【 0 0 9 0 】

患者 A 3 . 2 (男子、70 歳)

40

臨床診断：歯 2 3、壊疽にかかっている、噛み合わせ不快。X 線正常。治療コース：根管を先端まで形成、根管にモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (1 0 0 m g / m l) をシリンジで挿入後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (1 0 0 m g / m l) で仕上げ、仮封。1 4 日後の調査：患者に症状なし、根管無臭。エンドメタゾンを根管充填。

【 0 0 9 1 】

患者 A 3 . 3 (女子、22 歳)

臨床診断：歯 1 1、壊疽による根尖性歯周炎、噛み合わせ不快。X 線で拡大した歯根膜間隙。治療コース：根管を先端まで形成。根管にモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (5 0 m g / m l) をシリンジで挿入後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) と、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (5 0 m g / m l) の 靱帯内 注射とで仕上げ。仮封。

50

3日後の調査：患者に症状なし、根管無臭。

【0092】

患者A3.4（男子、40歳）

臨床診断：歯11、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、壊疽にかかっていない、噛み合わせ不快。X線で拡大した歯根膜間隙。治療コース：根管を先端まで形成。根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50mg/ml）を挿入後、仮封。3日後の調査：患者に症状なし。エンドメタゾンを根管充填、仮封。3週間後の調査：依然として患者に症状なし。コンボジットを最終充填。

【0093】

患者A3.5（女子、43歳）

臨床診断：歯35、壊疽による根尖性歯周炎、若干の噛み合わせ不快。X線は薄い半透明。治療コース：根管を先端まで形成。根管にモキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）をシリンジで挿入後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50mg/ml）と、モキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）の 靱帯内 注射とで仕上げ。7日後の調査：壊疽にかかっている臭気なし、噛み合わせ不快なし。N2 medical を根管充填。7日後の調査：患者に症状なし。コンボジットを最終充填。

【0094】

患者A3.6（男子、29歳）

臨床診断：歯36、壊疽による根尖性歯周炎、噛み合わせ不快。X線正常。治療コース：根管を先端まで形成、根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50mg/ml）を挿入、モキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）を 靱帯内 注射。8日後の調査：壊疽にかかっている臭気なし、患者に症状なし。N2 medical を根管充填。3週間後の調査：患者に症状なし。コンボジットを最終充填。

【0095】

患者A3.7（女子、50歳）

臨床診断：歯14、壊疽による根尖性歯周炎。噛み合わせ若干不快。X線は薄い半透明。治療コース：根管を先端まで形成、根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル（100mg/ml）を挿入、モキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）を靱帯内注射、仮封。7日後の調査：患者に症状なし。エンドメタゾンを根管充填。3週間後の調査：依然として患者に症状なし。コンボジットを最終充填。

【0096】

患者A3.8（女子、42歳）

臨床診断：歯34、壊疽による根尖性歯周炎、噛み合わせ不快。X線は薄い半透明。治療コース：根管の先端までの形成不可。根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50mg/ml）を挿入、モキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）を靱帯内注射、仮封。13週間後の調査：患者に症状なし、根管無臭。エンドメタゾンを根管充填、グラスアイオノマーを最終充填。

【0097】

患者A3.9（女子、17歳）

臨床診断：歯46、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、噛み合わせ若干不快、壊疽にかかっていない。X線で少々拡大した近心の根管における歯根膜間隙。治療コース：根管を先端まで形成、根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル（100mg/ml）を挿入、モキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）を 靱帯内 注射。7日後の調査：患者に症状なし。エンドメタゾンを根管充填、最終充填。患者は検査のために再来しなかった。

【0098】

患者 3.10（女子、24歳）

臨床診断：歯14、根管先端部分にフィステル（fistula）、歯壊疽にかかっている。噛み合わせ若干不快。治療コース：根管を先端まで形成。根管およびフィステル（fistula）を、シリンジを用いてモキシフロキサシン塩酸塩溶液（50mg/ml）で洗浄、根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル（50mg/ml）を挿入、モキシフロキサシン塩酸

10

20

30

40

50

塩溶液 (50 mg / ml) を 靱帯内 注射。根管を、脱脂綿栓のみにより閉塞。3日後の調査：患者の症状は、依然として皆無ではない。根管は依然として、ほんの少し壊疽にかかっている臭気あり。モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) での洗浄、および根管へのモキシフロキサシン塩酸塩ゲル (50 mg / ml) の挿入を繰り返した。8日後の調査：患者に症状なし。エンドメタゾンを根管充填。3週間後の調査：患者に症状なし。コンボジットを最終充填。

【0099】

患者A3.11 (男子、51歳)

臨床診断：歯34、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、壊疽にかかっていない、噛み合わせ不快なし。根管先端部分にフィステル (fistula)。X線は薄い半透明。治療コース：palatal root では可能ではないが、根管を先端まで形成。根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル (100 mg / ml) を挿入、仮封。10日後の調査：患者に症状なし。エンドメタゾンを根管充填。患者は検査のために再来しなかった。

【0100】

患者A3.12 (女子、34歳)

臨床診断：歯44、フィステルの形成、噛み合わせ困難、壊疽にかかっている。治療コース：根管を先端まで形成。根管に、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) をペーパーポイントで挿入、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) を靱帯内注射、仮封。8日後の調査：患者症状なし。エンドメタゾンを根管充填、コンボジットで最終充填。

【0101】

患者A3.13 (女子、78歳)

臨床診断：歯15、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、噛み合わせ若干不快、壊疽にかかっていない。治療コース：根管を先端まで形成。根管にモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) をシリンジで挿入後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (50 mg / ml) と、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) の 靱帯内 注射とで仕上げ、仮封。9日後の調査：患者症状なし、エンドメタゾンで根管充填。10日後の調査：依然として患者症状なし、コンボジットで最終充填。

【0102】

患者A3.14 (男子、30歳)

臨床診断：歯13、壊疽にかかっている、噛み合わせ不快、X線正常。治療コース：根管を先端まで形成、根管にモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) をシリンジで挿入後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (50 mg / ml) と、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) の靱帯内注射とで仕上げ、仮封。10日後の調査：患者症状なし、根管臭気なし、エンドメタゾンで根管充填。

【0103】

患者A3.15 (女子、32歳)

臨床診断：歯31、壊疽による根尖性歯周炎、噛み合わせ不快、X線で拡大した歯根膜間隙。治療コース：根管を先端まで形成、根管にモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) をシリンジで挿入後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (50 mg / ml) と、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (50 mg / ml) の 靱帯内 注射とで仕上げ、仮封。9日後の調査：患者症状なし、根管臭気なし。

【0104】

患者A3.16 (男子、40歳)

臨床診断：歯46、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、壊疽にかかっていない、X線で拡大した歯根膜間隙。治療コース：根管を先端まで形成、根管にグレパフロキサシン (g repa f lo x a c i n) ゲル (50 mg / ml) 挿入、仮封。3週間後の調査：患者症状なし。エンドメタゾンで根管充填、仮封。1週間後の調査：依然として患者症状なし、コンボジットで最終充填。

【0105】

患者 A 3 . 1 7 (女子、3 3 歳)

臨床診断：歯 3 2、壊疽による根尖性歯周炎、噛み合わせ若干不快、X 線で薄い半透明。治療コース：根管の先端までの形成不可。根管にグレパフロキサシン (grepafloxacin) 溶液 (2 0 m g / m l) をシリンジで挿入後、グレパフロキサシン (grepafloxacin) ゲル (2 0 m g / m l) と、グレパフロキサシン (grepafloxacin) 溶液 (5 0 m g / m l) の 靱帯内 注射とで仕上げ。6 日後の調査：壊疽にかかっている臭気なし、噛み合わせ不快なし。N 2 medical で根管充填。4 日後の調査：患者症状なし。コンボジットで最終充填。

【 0 1 0 6 】

患者 A 3 . 1 8 (女子、5 5 歳)

臨床診断：歯 3 4、壊疽による根尖性歯周炎、噛み合わせ若干不快、X 線で薄い半透明。治療コース：根管を先端まで形成。根管にトロヴァフロキサシン メシレート (t r o v a f l o x a c i n m e s y l a t e) ゲル (1 0 0 m g / m l) を挿入、トロヴァフロキサシン メシレート (t r o v a f l o x a c i n m e s y l a t e) 溶液 (5 0 m g / m l) を 靱帯内 注射、仮封。1 2 日後の調査：患者症状なし。エンドメタゾンで根管充填。3 週間後の調査：依然として患者症状なし、コンボジットで最終充填。

【 0 1 0 7 】

患者 A 3 . 1 9 (女子、2 2 歳)

臨床診断：歯 1 1、単純性壊疽 (gangrena simplex) による根尖性歯周炎。治療コース：根管を先端まで形成、可能でない。根管にトロヴァフロキサシン メシレート (trovafloxacin mesylate) 溶液 (5 0 m g / m l) を挿入、仮封。3 週間後の調査：患者症状なし、根管臭気なし。エンドメタゾンで根管充填、グラスアイオノマーで最終充填。

【 0 1 0 8 】

患者 A 3 . 2 0 (女子、7 7 歳)

臨床診断：歯 4 7、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、壊疽にかかっていない、X 線で近心根管に若干拡大した歯根膜間隙。治療コース：根管を先端まで形成。根管にトスフロキサシン トシレート (tosufloxacin tosylate) ゲル (1 0 0 m g / m l) 挿入。8 日後の調査：患者症状なし。エンドメタゾンで根管充填、最終充填。患者は検査のために再来しなかった。

【 0 1 0 9 】

患者 A 3 . 2 1 (女子、5 4 歳)

臨床診断：歯 2 2、根管先端部分にフィステル (fistula)、壊疽にかかっている、噛み合わせ若干不快。治療コース：根管を先端まで形成。根管およびフィステル (fistula) を、シリンジを用いてモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (5 0 m g / m l) で洗浄、根管にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) を挿入、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (5 0 m g / m l) を 靱帯内 注射。根管を、脱脂綿栓のみにより閉塞。8 日後の調査：患者の症状は、依然として皆無ではない、根管は依然としてほんの少し臭気あり。洗浄および挿入の繰り返し。1 0 日後の調査：患者に症状なし。エンドメタゾンを根管充填。1 週間後の調査：患者に症状なし。コンボジットを最終充填。

【 0 1 1 0 】

患者 A 3 . 2 2 (男子、5 0 歳)

臨床診断：歯 3 5、化膿性歯髄炎による根尖性歯周炎、壊疽にかかっていない、噛み合わせ不快なし。治療コース：根管を先端まで形成、根管にトスフロキサシン トシレート (t o s u f l o x a c i n t o s y l a t e) ゲル (5 0 m g / m l) 挿入、仮封。1 0 日後の調査：患者症状なし。エンドメタゾンで根管充填。患者は検査のために再来しなかった。

【 0 1 1 1 】

患者 A 3 . 2 3 (女子、6 4 歳)

臨床診断：歯 3 4、フィステルの形成、噛み合わせ困難、壊疽にかかっている。治療コース：根管を先端まで形成、根管にグレパフロキサシン (grepafloxacin) 溶液 (5 0 m

10

20

30

40

50

g / m l) をペーパーポイントで挿入、グレパフロキサシン (grepafloxacin) 溶液 (5 0 m g / m l) の靱帯内注射、仮封。10 日後の調査：患者症状なし。エンドメタゾンで根管充填、コンボジットで最終充填。

B . 歯周病の局所治療

患者 B 1 (女子、33 歳)

臨床診断：歯 2 6、2 7、歯根セメント質が露出した周縁歯周炎、ポケットの深さ 4 ~ 5 m m、強い口臭。治療コース：結石を超音波と手作業で除去、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) をスレッドインサート。GINGIPACK (Gingipac) 歯肉包帯で被覆。3 日後に調査：患者に症状なし、歯肉部とポケットに炎症なし。

患者 B 2 (女子、60 歳)

臨床診断：歯 1 6 ~ 1 8、歯根セメント質が露出したひどい周縁歯周炎、ポケットの深さ 5 ~ 6 m m。治療コース：結石を超音波で除去、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) をスレッドインサート、GINGIPACK 歯肉包帯で被覆。4 日後に調査：患者に症状なし、歯肉部とポケットに炎症なし。

患者 B 3 (男子、49 歳)

臨床診断：歯 2 4 ~ 2 8、歯根セメント質が露出した周縁歯周炎、ポケットの深さ 4 ~ 6 m m。治療コース：結石を超音波と手作業で除去、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) をスレッドインサート。GINGIPACK 歯肉包帯で被覆。5 日後に調査：患者に症状なし、歯肉部とポケットに炎症なし。

患者 B 4 (女子、20 歳)

臨床診断：上あごと下あごの全体に周縁歯周炎、強い口臭、ポケットの深さ 4 ~ 5 m m。治療コース：結石を超音波で除去、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (0 . 2 5 m g / m l) 付の医薬用副子を一日当り 10 分間で 4 日着ける。3 日後に調査：患者に症状なし、炎症現象もはや認められず。

患者 B 5 (女子、53 歳)

臨床診断：歯 3 7、歯根セメント質が露出した周縁歯周炎、ポケットの深さ 5 m m、強い口臭。治療コース：結石を超音波と手作業で除去、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) をスレッドインサート、GINGIPACK (Gingipac) 歯肉包帯で被覆。8 日後に調査：患者に症状なし、歯肉部とポケットに炎症なし。

患者 B 6 (女子、30 歳)

臨床診断：歯 2 5 ~ 2 8、歯根セメント質が露出したひどい周縁歯周炎、ポケットの深さ 4 m m。治療コース：結石を超音波で除去、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) をスレッドインサート、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (5 0 m g / m l) を靱帯内注入、GINGIPACK (Gingipac) 歯肉包帯で被覆。10 日後に調査：患者に症状なし、歯肉部とポケットに炎症なし。

患者 B 7 (男子、35 歳)

臨床診断：歯 1 4 ~ 1 7、歯根セメント質が露出した周縁歯周炎、ポケットの深さ 4 m m。治療コース：結石を超音波と手作業で除去、グレパフロキサシン・ゲル (5 0 m g / m l) をスレッドインサート、グレパフロキサシン溶液 (5 0 m g / m l) を靱帯内注入、GINGIPACK (Gingipac) 歯肉包帯で被覆。9 日後に調査：患者に症状なし、歯肉部とポケットに炎症なし。

患者 B 8 (女子、33 歳)

臨床診断：上あごと下あごの全体に周縁歯周炎、強い口臭、ポケットの深さ 3 - 5 m m、強い口臭。治療コース：結石を超音波で除去、トロバフロキサシン・メシレートゲル (0 . 2 5 m g / m l) 付の医薬用副子を一日当り 10 分間で 6 日着ける。6 日後に調査：患者に症状なし、炎症現象もはや認められず。

【 0 1 1 2 】

C . 骨粘膜 (o s s e o m u c o s a l) 創傷の治療

患者 C 1 (男子、14 歳)

臨床診断：歯 0 1 1、0 1 2、抜歯後の創傷の治療、再移植した歯。治療コース：X 線

10

20

30

40

50

で吸収 (r e s o r p t i o n)、強直 (a n k y l o s i s) および壊死片。創傷治療後に掻きだし。ガーゼストリップにより、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) のデポー (d e p o t) の適用。3日後の調査：患者に症状なし、創傷マージンの適合は良好。

【 0 1 1 3 】

患者 C 2 (男子、16 歳)

臨床診断：部位 3 6、大きな外科的介入後の創傷治療、粘膜下に膨張少々、化膿性歯髄炎後に歯 3 6 に フィステル 形成。治療コース：切開、モキシフロキサシン塩酸塩溶液 (5 0 m g / m l) でフラッシュし、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) のストリップインサート。3日後の調査：患者に症状なし、良好、急速な治癒過程。

10

【 0 1 1 4 】

患者 C 3 (男子、34 歳)

臨床診断：歯 2 6、4 6 に根尖肉芽腫、ひどいかみ合わせ不快。治療コース：炎症段階で拔牙 (骨切り術 (osteotomy))、縫合なし。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) 含浸ガーゼで創傷治療。2日後の調査：患者に症状なし。

【 0 1 1 5 】

患者 C 4 (女子、34 歳)

臨床診断：歯 4 8、衝撃を受け、置換。治療コース：大きな外科手術を介在させた後の創傷治療 (骨切り術 (osteotomy))、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) 含浸ガーゼで創傷治療。創傷を 2 つのボタン縫合 で閉じる。2日後の調査：傷が若干痛む、術後浮腫 (oedema) なし。1週間後調査：縫合除去、創傷マージンの適合は良好、患者に症状なし。

20

【 0 1 1 6 】

患者 C 5 (男子、52 歳)

臨床診断：歯 3 4、化膿性歯髄炎、フィステル 形成、粘膜下に膨張。治療コース：骨開孔、切開、根管と フィステル をモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (5 0 m g / m l) でフラッシュし、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) で根管インサート、脱脂綿栓のみで完了、感染部にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) 含浸ガーゼインサート、縫合なし。3日後の調査：良好な治癒過程、患者に症状なし。エンドメタゾンで根管充填。3週後の調査：患者に症状なし。

30

【 0 1 1 7 】

患者 C 6 (男子、44 歳)

臨床診断：歯 3 6、拔牙後の創傷の治療。治療コース：疼痛合釘 (d o l o r p o s t)、歯そうの吸収、ガーゼストリップにより、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) のデポー (d e p o t) の適用。3日後の調査：患者に症状なし、創傷マージンの適合は良好。

【 0 1 1 8 】

患者 C 7 (男子、36 歳)

臨床診断：歯 2 2、のう胞により歯根尖端切除後の創傷の治療。治療コース：切開、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル (5 0 m g / m l) でストリップインサート。3日後の調査：患者に症状なし、治癒経過良好。

40

【 0 1 1 9 】

患者 C 8 (女子、31 歳)

臨床診断：歯 2 6、2 6 に根尖肉芽腫、かみ合わせ不快。治療コース：炎症段階で拔牙 (osteotomy)、グレパフロキサシゲル (5 0 m g / m l) 含浸ガーゼで創傷治療。3日後の調査：患者に症状なし。

【 0 1 2 0 】

患者 C 9 (男子、22 歳)

臨床診断：歯 1 4、化膿性歯髄炎、フィステル 形成、粘膜下に膨張。治療コース：骨開孔、切開。根管と フィステル をモキシフロキサシン塩酸塩溶液 (2 5 m g / m l) でフラ

50

ッシし、グレパフロキサシンゲル(25 mg/ml)で根管インサート、脱脂綿栓のみで完了。感染部にモキシフロキサシン塩酸塩ゲル(25 mg/ml)含浸ガーゼインサート、縫合なし。6日後の調査：患者に症状なし。エンドメタゾンで根管充填。2週後の調査：患者に症状なし。

【0121】

D. 創傷の治療

患者D1(男子、33歳)

臨床診断：左前腕に壊死性熱傷(combustio escharotica)。治療コース：創傷衛生、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル(1%)適用、創傷を被覆。皮膚上皮の再生、1週間後に完全な創傷の閉鎖。

【0122】

患者D2(男子、25歳)

臨床診断：右中指にpanaritium parunguale。治療コース：伝導麻酔を施し、爪のへりで切開(opening)、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル(1%)で局部抗生処理、ゴムフラップを挿入。患者に症状なし。

患者D3(男子、70歳)

診断：糖尿病；糖尿病性足症候群を患う足のひどい糖尿病性微小血管病のため入院。その後外来で足の治療。所見：a)右足親指下に深い2×1.5cmの潰瘍、脂ぎっている。b)大きな潰瘍DIII、直径5mm；c)大きい亀裂DIV/DV；足全体がひどい角質化。治療コース：Avalox 400およびClont 400で全身治療を試みるが有意な変化は認められない。その後、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル(1%)付した包帯を一週間間隔で適用。第一週後に創傷を調査：a)潰瘍DI、1×0.5cm、清浄；b)潰瘍DIII清浄；c)潰瘍DIV/DV 外皮で覆われる。第二週後に創傷の調査：a)潰瘍DI、ごく小さい寸法、清浄；b)潰瘍DIII 清浄な粗面組織；c)潰瘍CDIV/DV 治癒済み。第三週後に創傷の調査：a)潰瘍DI 変化なし；b)潰瘍DIII ごく小さい寸法。第四週後の調査：a)潰瘍DI 治癒済み；b)潰瘍DIII 治癒済み。

【0123】

患者D4(男子、62歳)

診断：真性糖尿病(diabetes mellitus)、糖尿病性足症候群にかかっている右足の糖尿病性微小血管病(diabetic microangiopathy)。所見：1×1cmの潰瘍、脂肪性；足全体に重度の角質化(keratinization)。治療コース：モキシフロキサシン塩酸塩ゲル(1%)の包帯を1週間間隔で適用。第1週後の傷の調査：潰瘍は0.2×0.4cm、クリーン。第2週後の傷の調査：潰瘍は治癒した。

【0124】

患者D5(女子、67歳)

診断：左足の親指に糖尿病性壊疽(gangrene)。治療コース：創傷の衛生、過角化部(hyperkeratosis)と壊死部(necrosis)除去。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル(1%)を1週間間隔で4回適用、各回に傷を被覆。傷は完全にふさがり、皮膚上皮(skin epithelium)再生、血管再生(revascularization)。

【0125】

患者D6(男子、34歳)

診断：右下側下肢に丹毒(erysipelas)。治療コース：固定、モキシフロキサシン塩酸塩ゲル(1%)で局部抗生処理、局部圧迫。2日後、再発(recurrence)防止。患者に苦痛なし。

患者D7(女子、52歳)

診断：左手手のひらにフレグモーネ(蜂巣炎)。治療コース：冒された組織域を切開し、広く開く。モキシフロキサシン塩酸塩ゲル(1%)を用いて局部抗生物質処理し、創傷処置。2日後、局部抗生物質処理を繰り返す。患者に症状なし。

患者D8(女子、28歳)

診断：左前腕にせつ(フルンケル)。治療コース：切開し、傷口を包帯で覆わずにモキ

10

20

30

40

50

シフロキサシン塩酸塩溶液（１％）で創傷処置。患者に症状なし。

患者Ｄ９（女子、４４歳）

診断：首の後部によう（カルブンケル）。治療コース：壊死した全域を切開し、傷口を包帯で覆わずにモキシフロキサシン塩酸塩含浸圧迫ガーゼで創傷処置。患者に症状なし。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I
A 6 1 K	9/127	(2006.01)	A 6 1 K 9/127
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 L	15/44	(2006.01)	A 6 1 L 15/03

合議体

審判長 村上 騎見高

審判官 天野 貴子

審判官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開平 6 - 2 2 7 9 6 4 号公報
特表平 6 - 5 0 1 0 1 0 号公報
特開平 2 - 2 7 5 8 2 0 号公報
特開平 1 - 1 1 0 6 2 8 号公報
特開昭 6 3 - 4 3 6 6 8 号公報
特開昭 6 3 - 2 0 3 6 2 9 号公報
特開昭 6 3 - 1 5 4 6 2 1 号公報
特開平 5 - 2 7 1 2 2 9 号公報

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K31/33-33/44

A61K8/00-8/99