



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년02월13일
 (11) 등록번호 10-0803442
 (24) 등록일자 2008년02월04일

(51) Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7008087
 (22) 출원일자 2002년06월21일
 심사청구일자 2005년12월01일
 번역문제출일자 2002년06월21일
 (65) 공개번호 10-2002-0063257
 (43) 공개일자 2002년08월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2000/013155
 국제출원일자 2000년12월22일
 (87) 국제공개번호 WO 2001/45679
 국제공개일자 2001년06월28일

(30) 우선권주장
 19962470.4 1999년12월22일 독일(DE)

(56) 선행기술조사문헌

EP00350733 A2
 US05693337 A1

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 김성길

(54) 화학요법제의 용도**(57) 요 약**

본 발명은 인간 또는 동물에 있어서 세균에 의하여 유발되는 질환의 국부적 및/또는 국소적 치료 및/또는 예방용 약제 제조를 위한 화학요법제의 용도에 관한 것이다.

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 캐나다, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

근관 또는 치주 질환의 국소 또는 국부 치료, 우식성 질환에 기인한 치수염의 국소 치료, 감염된 치근관 및 치근단주위 조직의 국부 치료, 치주 질환의 국부 치료, 상처 치유가 방해된 뼈점막성 상처의 치료, 연성 조직 감염의 치료, 상처 치유의 촉진, 상처의 예방 또는 수술기 주위의 예방, 당뇨성 발 중후군의 국소 또는 국부 치료, 또는 임플란테이션, 심장 수술, 이식, 신경외과적 수술, 구강, 식도, 직장 또는 결장과 같이 감염의 위험이 높은 부위의 수술이나 자궁 적출 수술, 담즙관 수술, 내성이 낮아진 환자의 수술이나 발 절단 수술에 있어서 수술기 주위의 예방을 위한 약제학적 조성물로서,

상기 약제학적 조성물은 다음의 화합물 중 하나 이상을 포함하는 약제학적 조성물:

7-(3-아미노-1-파롤리디닐)-8-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(클리나플록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-(3-메틸-1-파페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린 카르복실산(가티플록사신), 7-[(4Z)-3-(아미노메틸)-4-(메톡시이미노)-1-파롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루 오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(제미플록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히 드로-5-메틸-7-(3-메틸-1-파페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(그래파플록사신), (3S)-9-플루오로-2,3-디히 드로-3-메틸-10-(4-메틸-1-파페라지닐)-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]-1,4-벤즈옥사진-6-카르복실산(제보플록사 신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-[(4aS, 7aS)-옥타히드로-6H-파롤로[3,4-b] 피리딘-6-일]-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(목시플록사신), 5-아미노-1-시클로프로필-7-[(3R,5S)-3,5- 디메틸-1-파페라지닐]-6,8-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(스파르플록사신), 7-(3-아미 노-1-파롤리디닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(토수 플록사신), 및 7-(1a, 5a, 6a-6-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(트로바플록사신)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 상기 화합물에 상응하는 수화물, 상기 화합물에 상응하는 생리적으로 허용가능한 산부가염, 또는 상기 화합물에 상응하는 이의 기초가 되는 카르복실산의 생리적으로 허용가능한 염.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1항에 있어서, 7-(3-아미노-1-파롤리디닐)-8-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(클리나플록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-(3-메틸-1-파페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(가티플록사신), 7-[(4Z)-3-(아미노메틸)-4-(메톡시이미노)-1-파롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(제미플록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-[(4aS, 7aS)-옥타히드로-6H-파롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(목시플록사신), 5-아미노-1-시클로프로필-7-[(3R,5S)-3,5-디메틸-1-파페라지닐]-6,8-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(스파르플록사신), 7-(3-아미노-1-파롤리디닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(토수플록사신), 7-(3-아미노-1-파롤리디닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(트로바플록사신)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 상기 화합물에 상응하는 수화물, 상기 화합물에 상응하는 생리적으로 허용가능한 산부가염, 또는 상기 화합물에 상응하는 이의 기초가 되는 카르복실산의 생리적으로 허용가능한 염.

[3.1.0] 헥스-3-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(트로바플록사신), 또는 상기 화합물에 상응하는 수화물, 상기 화합물에 상응하는 생리적으로 허용가능한 산부가염, 상기 화합물에 상응하는 이의 기초가 되는 카르복실산의 생리적으로 허용가능한 염, 또는 이들 화합물의 2 이상의 혼합물이 사용되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-(3-메틸-1-페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린 카르복실산(가티플록사신), 7-[4Z]-3-(아미노메틸)-4-(메톡시이미노)-1-페롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(제미플록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-[(4aS, 7aS)-옥타히드로-6H-페롤로[3,4-b]페리딘-6-일]-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(목시플록사신), 또는 상기 화합물에 상응하는 수화물, 상기 화합물에 상응하는 생리적으로 허용가능한 산부가염, 상기 화합물에 상응하는 이의 기초가 되는 카르복실산의 생리적으로 허용가능한 염, 또는 이들 화합물의 2 이상의 혼합물이 사용되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 1항, 제 7항, 또는 제 8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 산 부가염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 메탄솔포네이트 및 툴릴솔포네이트로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제 1항, 제 7항, 또는 제 8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 카르복실산의 생리적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염, 은염 및 구아니디늄 염으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제 1항, 제 7항, 또는 제 8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 인간 또는 동물의 치료를 위해 사용되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

제 1항, 제 7항, 또는 제 8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 젤, 용액, 혼탁액, 에멀젼, 리포솜, 또는 미셀 형태이고, 비활성 담체 또는 담체 물질에 도포되어 있거나 그 안에 병합되어 있는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 수용액 형태인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 28

제 26항에 있어서, 다른 생리적으로 허용가능한 보조 물질로서, 용매, 젤 형성제, 용해도 증진제, 증점제, 용해제, 보존제, 유화제, 뮤신, 삼투압 조절제, 항산화제, 킬레이트화제, 살균제, 분산제, 에멀젼 안정제, 하이드로콜로이드, 습윤제, 또는 상기 보조 물질 중 두 가지 이상의 혼합물을 함유하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 29

제 26항에 있어서, 제 1항에 따른 화합물(들)이 $0.005\text{mg}/\text{ml}$ 내지 $200\text{mg}/\text{ml}$ 의 농도로 젤 또는 용액의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 인간 또는 동물에서 세균에 의하여 유발되는 질환의 국소적 및/또는 국부적 치료 및/또는 예방용 약제 제조를 위한 화학요법제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 세균은 수많은 질환의 원인이 될 뿐만 아니라 상처(창상) 치유를 악화시킬 수도 있다. 경구 부위에서는, 예를 들면 치아 부식(우식)이 구강에 특이적인 미생물에 의하여 유발된다. 구강 세균은 식이성 탄수화물을 치아 법랑질(에나멜럼:enamelum) 및 상아질 (덴티넘:dentinum)을 용해시킬 수 있는 산(acid)으로 전환시킨다. 만약 법랑

질 표면이 파괴되면, 세균은 하부의 상아질로 더 침투한다. 환상 상아질 세관은 치수(pulp) 과정을 포함하므로, 상황이 진전됨에 따라 부분적 또는 전체적 감염 및 이에 따른 치수의 염증을 일으킨다. 치수 염증의 결과는 혈액의 울혈을 증가시키는 것이다. 치수가 견고한 치수강에 존재하기 때문에, 이는 팽창될 수 없고, 통증이 나타난다. 상태가 치료되지 않은 채로 남아 있으면, 결과는 치수 조직의 괴사 및 세균성 분해(괴저)로 나타난다. 만약 괴저성 물질이 제거되지 않으면, 치근 끝 외부로 염증이 전개된다. 육아종(granulomas), 낭종(cysts), 누관 형성(fistulation) 또는 농양(abscesses)이 진행될 수 있다. 가스 형성은 또한 이 단계에서 통증을 악화시킨다.

<3> 치근막의 염증 또한 세균을 포함한다. 치근막은 잇몸, 요골의 환상인대, 치근의 막, 및 중간 샤아피 섬유(Sharpey's fibres)로 이루어진다. 염증, 치근막염은 개개 부위 또는 전체 치근막에 영향을 줄 수 있다. 우식같은 치근막염은 석회질 침투 때문에 타르타르로 경화되는, 잇몸 가장자리의 치아 플라그에 의하여 유발된다. 플라그에 사는 세균은 치근막 질환을 일으키는 대사 생성물을 형성한다. 잇몸은 점점 퇴화되고 치근의 막과 치조골은 붕괴되기 시작한다. 주위 조직에 감염 부위가 형성된다. 결과는 뼈의 붕괴 및 치아의 약화로 나타나고, 결국은 치아가 빠지게 된다. 경구 부위의 손상은 또한 다른 신체 기관의 질환을 일으킬 수도 있다.

<4> 노출된 치수의 경우와 상아질 겹질이 여전히 파괴되지 않고 남아있는 경우 모두에 수산화 칼슘 제제 또는 산화 아연/정향유(유게놀)이 충치 심재(profunda)의 치료를 위하여 사용된다. 감염되고 괴사된 치수는 가능한한 제거되고, 치수강은 적절한 치근 충진제로 충진된다. 만약 치수가 괴사성이면, 감염된 치근관 시스템과 상기 관근처의 상아질이 살균될 수 있는 경우에만 성공이 예상될 수 있다. 주된 문제는 살균이 어려운 치근관의 세균 감염된 첨단(尖端) 멜타 부위 및 기구를 사용하여 상당한 노력으로 제거되어야만 하는 감염된 도관벽 시스템으로 접근이 곤란하다는 것이다. 따라서, 괴저 치료는 일반적으로 절충적 해결책이고 일부 학계에서는 전적으로 부정된다. 원칙적으로, 괴저 치료를 위한 금기사항은 X-선에 의하여 볼 수 있는 첨단 공정 및 다중 치근 치아이다. 치아를 뽑는 것은 이 경우에 제시된다. 치근막 질환은 잇몸 하부 결석의 제거에 의하여 치료된다. 다른 치료는 부식제, 소염제, 또는 비타민과 같은 약제를 사용한다.

<5> 비록 항균 활성을 갖는 항생제 및 화학요법제는 결정적인 진단 후 투여되어야만 하지만, 경구 부위의 감염은 항균 활성을 갖는 항생제 및 화학요법제를 사용하여 치료될 수 있다. 바람직한 약제는 페니실린 G 또는 경구 페니실린과 같은 항생제이다. 가능한 대체물은 에리트로마이신, 린코마이신, 클린다마이신, 및 적절하다면 슬폰아미드이다. 그램-음성 미생물로 혼합-감염된 경우의 바람직한 약제는 테트라사이클린에 의하여 선택적으로 대체될 수 있는 암피실린과 같은 넓은-스펙트럼 페니실린이다. 항생제 및 화학요법제는 항상 전신적으로 투여된다. 학계의 우세한 견해에 따르면, 전신 화학요법에 사용되는 약제는 국부적 항생제로 사용되지 않아야 한다.

<6> 치과 약물에 항생제를 사용하는 것은 B.M. Owens 및 N.J. Schuman (Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 1994(겨울), 18, 129-134; Medline에 인용, AN 94331337)에 의하여 개시된다. 이들 저자에 따르면, 두개의 분명한 항생제 분류가 있는데, 즉, 항생제로 불리는, 진균(페니실린 및 세팔로스포린), 세균 및 방선균(아미노글리코사이드), 및 이들의 유도체로부터 자연적으로 발생되는 물질, 및 화학요법제로 불리는 합성 화합물(술파닐 아미드 및 퀴놀론)이다. 치과 약제에 중요한 항생제 군은 페니실린, 세팔로스포린, 및 아미노글리코사이드 및 에리트로마이신이다. 이들의 우수한 효능, 낮은 비용, 및 사용의 용이성때문에, 이들 항생제는 대부분의 치아발생적 감염이 아니라면 많은 경우에 바람직한 약제이다. 합성되어 만들어진 물질은 치과 약물에서 가치가 적다. 학계의 우세한 사고에 따르면, 이들은 높은 가격, 낮은 효능, 및 환자에 대한 독성으로 종종 특징지워진다.

<7> 진행성 치근막염 또는 치아발생적 농양을 일으키는 미생물의 항생제에 대한 민감성은 페니실린, 아목시실린(amoxicillin), 세폭시틴(cefoxitin), 클린다마이신(clindamycin), 독시사이클린(doxycycline), 메트로니다졸(metronidazole) 및 시프로플록사신(ciprofloxacin)과 같은 현대적 항생제 및 화학요법제를 사용하여 S. Eick 등에 의하여 실험실 수준에서 연구되어 왔다(Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, 12, 41-46). 그 결과 항생제 치료를 위하여 클린다마이신이 추천되었다.

<8> 항생제는 전신성 뿐 아니라 국부적으로 환자를 치료하기 위하여 치과 약물에 사용되어 왔다. U. Wahlmann 등은 치아 제거에 앞서 세푸록신을 10분간 전신 투여한 효과에 대하여 보고하였다(Int. J. Antimicrob. Agents, 1999, 12, 253-256). 비처리군의 경우보다 세푸록신 처리군에서 균혈증이 더 낮은 빈도로 발생되었다.

<9> K. Kosowska 및 P.B. Heczko (Med. Dosw. Mikrobiol., 1977, 29, 101-106; Chemical Abstracts에 인용, CA 88:69315)는 다양한 항생제의 국부적 사용을 보고하였다. 이들은 다양한 항생제, 즉, 에리트로마이신, 네오마이신, 클로람페니콜, 콜리스틴, 니스타틴, 또는 텍사메타존으로 감염된 치아를 치료하였다. 치근관에 호기성 플로라가 사례 중 약 55%에서 제거되었다. 그러나, 치료 후 치근관으로부터 분리된 미생물의 항생제 내성은 치료에

의하여 증가되었다. 에리트로마이신 또는 메티실린에 대한 스태필로코커스 에피더미스의 내성은 두배 또는 세배 증가되었다. 스태필로코커스 아우레우스 균주의 대부분은 에리트로마이신, 클로람페니콜, 및 페니실린에 내성이 있었다.

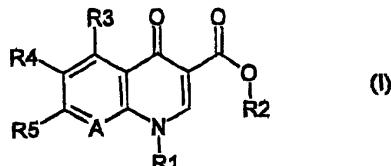
- <10> 상기 문헌의 저자들은 흡입 정제, 인후 정제, 약이 든 당파(Lozenges), 침상제(styli), 원추형제(cones), 분말제, 또는 연고제로 투여되는 항생제 및 화학요법제의 국소적 사용이 병원균의 증가된 내성의 빈번한 발생 및 높은 과민화율때문에 아주 중요성이 낮다는 데에 모두 동의하고 있다. 치료적 효과는 일반적으로 적절한 외부 배농을 갖는 상처에 한정되기도 한다. 사용되는 물질은 거의 흡수되지 않고, 따라서, 이들의 작용은 조직내로 더 깊이 침투된다고 예상될 수 없다.
- <11> 따라서, 인간 및 수의학적 치과 약제에서 기술의 주어진 현재 상태에서는, 입, 치아 및 턱의 부위에 또는 경구적 상처에 생기는 미생물에 대항하여 높은 활성을 갖고, 신속한 항균 활성을 가지고, 우수한 국부적인 양호성을 가지고, 항생제 내성을 일으키는 낮은 경향을 가지고, 국소적으로 그리고/또는 국부적으로 적용될 수 있어 투여가 용이하며, 국소적/국부적으로 투여될 때 개체에 최소한의 전신성 부담을 주고, 그리고, 우수한 조직 침투성을 가지며, 그 사용이 손상된 치아의 보호를 보장하는 약제에 대한 필요성이 크다.
- <12> 세균은 상처 보호에도 중요하다. 상처는 신체 표면 상의 조직 결합이며, 부상, 수술, 감염, 또는 병리학적 과정에 의하여 유발될 수 있다. 상처는 무엇보다도 병인성 세균의 침투로 인한 감염 가능성 때문에 위험하다. 상처의 세균성 전이증식은 치유 과정을 지연하거나 방해하거나 또는 임파관염, 궤혈증, 또는 만성적 감염과 같은 다른 합병증을 이끌 수 있다.
- <13> 감염된 상처는 병원성 미생물을 억제하기 위한 항생제 치료를 받아야만 한다. 또한, 괴사성 상처와 유사한 방식으로, 상처는 다음 치유 단계로 발전할 수 있도록 하기 위하여 외부체 및 세포 파편을 제거하도록 세척되어야 한다. 감염된 상처의 치료는 일반적으로 그 자체로 항균 활성을 가질 수 있는 적절한 드레싱이 도포되고, 선택적으로 항생제가 사용되는 전신적 및 국부적 접근을 조합하여 이루어진다. 많은 경우, 상처 감염은 전신적으로 활성화된 항생제의 투여에 의하여 성공적으로 치료될 수 있지만, 항생제의 전신성 투여는 전체 유기체에 반드시 부담을 주게된다. 만약 환자가 원발성 질환을 가지거나 알레르기 잠재력이 존재한다면, 이는 많은 경우, 예를 들면 환자의 임상적 상황 때문에 금기시될 수 있다. 이와 같은 경우, 국부적 조직에서 고 농도로 사용될 수 있도록 항생제를 국소적으로 그리고/또는 국부적으로 적용하는 것이 유리하다. 국소적/국부적 투여는 부작용에 따른 비용, 약제의 가격, 사용되는 양과 같은 경제적인 면 또는 특정 병원 역학의 경우에서처럼 또한 다른 요인에 의해서도 선호될 수 있다. 그러나, 국소적 항생제의 사용은 세균의 항생제 내성종 형성 또는 알레르기 반응을 야기할 수 있기 때문에, 일반적으로 선호되지 않는다. 따라서, 국소적인 항생제 사용을 제한하는 것이 특히 중요한 것으로 여겨진다.
- <14> 최근에는, 항생제가 병원균에 직접 작용할 수 있기 때문에, 국부적 항생제 치료는 피상적인 피부 감염에만 사용된다. 항생제는 정상적인 세포를 침투하지 않으므로, 국부적 투여는 피부 깊숙한 감염의 경우는 성공적이지 않다. 오늘날 사용되는 국부적 항생제의 세가지 바람직한 군이 있다. 이들은 바시트라신, 티로트리신, 콜리스틴, 및 폴리마이신 B와 같은 폴리펩티드, 또는 네오마이신, 케나마이신, 및 과로마이신과 같은 아미노글리코시드, 또는 무피로신이 있다. 그러나, 세균 내성의 2차적 발전의 위험 및 국부적 또는 전신성 독성의 존재와 함께, 국부적 항생제는 큰 구속을 가지고 사용되어야만 한다. 국부적 치료에서, 자이레이즈(gyrase) 저해제를 가지고 플라스틱 물질로 삽입하는 것은 점안제, 귀 물약, 적하 용액, 분말, 및 치료용 연고와 같은 투여의 통상적인 형태에 더하여 가능한 임상적 투여로서 제안되어져 왔다 (W. Stille, Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie-Advances in antimicrobial and antineoplastic chemotherapy- vol. 6-10, 1987, pp. 1575-1583).
- <15> 따라서, 당업계의 주어진 현재 상황에서, 상처에 생기는 미생물에 대항하여 높은 활성을 갖고, 신속한 항균 활성을 가지고, 우수한 국부적인 양호성을 가지고, 항생제 내성을 일으킬 수 있는 낮은 경향을 가지고, 국소적으로 그리고/또는 국부적으로 적용되기 쉽고, 국소적/국부적으로 투여될 때 개체에 최소한의 전신성 부담을 주고, 우수한 조직 침투성을 가지고, 깊은 곳의 감염 치료에도 적합하고, 부가적으로 상처 치유 과정을 촉진하는, 항생제 활성을 갖는 국소적 및/또는 국부적 적용가능한 약제를 위한 인간 및 수의학적인 약제에서의 필요가 또한 있다.
- <16> 놀랍게도, 국소적으로 그리고/또는 국부적으로 투여된 어떤 화학요법제가 치과 및 치근막성 질환과 같은 인간 및 동물의 경구부위에서 세균에 의하여 유발된 질환의 치료에 그리고 상처 치료에 다양한 방식으로 매우 양호한 효과를 가진다는 것을 발견하게 되었다. 이를 화학요법제를 함유하는 약제는 연조직 및/또는 경조직에서 발생되

어 염증을 일으키는 미생물에 대항하는 치과 약제에 성공적으로 사용될 수 있다. 약제는 연조직 감염 및 발치 후와 같이 방해된 상처 치료를 갖는 골점막성(osseomucosal) 상처의, 치근막 질환의 국부적 치료를 위하여, 치근단주위(periapical) 조직과 감염된 뿌리 도관의 국부적 치료를 위하여, 그리고, 상아질 상처의 예방을 위하여, 부패성 질환으로 인한 치수염과 같은 내치아성 증후군의 국부적 치료에 일반적으로 적합하다. 이러한 질환은 상아질 뿌리 및 치관 내, 치근관의 상아질 내, 치근의 첨단 부위의 치근 시멘트질 내 감염의 경우와 같은 치아 경조직 내에서 세균에 의해 유발된다. 이들은 또한, 턱뼈 및 치조골의 세균성 감염도 포함한다. 이들은 또한 치수, 치근막 조직, 잇몸 점막, 치조 점막, 입술 및 볼 점막, 구개 점막, 및 설점막과 같은 연조직 내 감염을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 놀랍게도, 인간 및 수의학적 약제에서 이들 화학요법제의 사용은 상처의 예방 및 치료에서 다양한 방법으로 양성 효과를 가질 수도 있다는 것이 더 발견되었다. 이는 여러 형태의 상처 치료에 나타났는데, 예를 들면, 수술후 또는 외상후 상처 감염과 같은 외과적 감염, 수술 시 예방, 감염된 화상, 손의 감염, 수술후 패혈증, 감염된 궤양 및 괴저, 만성 및 급성 세균 피부 감염과 같은 피부 감염, 2차 감염된 피부병 또는 여드름, 및 주사(rasacea)와 같은 외과적 감염이 그것이다. 이들 목록은 예이며, 언급된 영역에 한계를 포함하는 것은 아니다.

<17> 이 질환들은 화학요법제의 국부적 및/또는 국소적 적용에 의하여 본 발명에 따라 치료될 수 있다.

발명의 상세한 설명

<18> 본 발명의 화학요법제는 식 (I)의 퀴놀론카르복실산 또는 나프티리돈카르복실산의 유도체:



<19>

<20> (상기 식에서,

<21> A는 CH, C-할로겐, C-CH₃, C-CN, C-OCH₃, C-OCHF₂ 또는 N이고,

<22>

R1은 C₁-C₅-알킬, C₁-C₅-알케닐, 2-플루오로에틸, 시클로알킬, 바이시클로알킬, 2-플루오로시클로프로필, 1-옥세탄-3-일, 메틸아미노, 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜이고, 또는 A 및 R1은 함께 C-O-CH₂-CH(CH₃)-기를 형성하고,

<23>

R2는 수소 또는 임의로 히드록시, 할로겐 또는 아미노로 치환된 $\text{fC}_3\text{-알킬}$이고,

<24>

R3는 수소, 할로겐, 메틸, 아미노 또는 NH-NH₂이고,

<25>

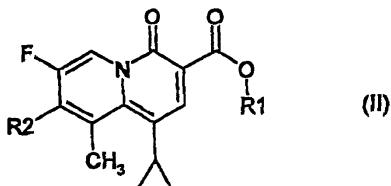
R4는 수소, 할로겐, 또는 아미노이고, 그리고

<26>

R5는 포화되거나 또는 적어도 하나의 이중결합을 갖고 및 임의로 고리 시스템에 적어도 하나의 이종원자를 갖는 임의로 단일 치환된 또는 다치환된, 모노, 바이- 또는 트리시클릭 지방족 고리, 또는 임의로 적어도 하나의 이종원자를 갖는 방향족 모노-, 바이- 또는 트리사이클이다)

<27>

및/또는 식(II)의 4H-4-옥소퀴놀리진:



<28>

<29> (상기 식에서,

<30>

R1은 수소 또는 C₁-C₃-알킬이고, 및

<31>

R2는 포화되거나 또는 적어도 하나의 이중결합을 갖고 임의로 고리 시스템에 적어도 하나의 이종원자를 갖는 임

의로 단일치환된 또는 다치환된 모노-, 바이- 또는 트리시클릭 지방족고리, 또는 임의로 적어도 하나의 이종원자를 갖는 방향족 모노-, 바이- 또는 트리사이클이다),

<32> 및/또는 그들의 상응하는 수화물 및/또는 그들의 상응하는 생리적으로 허용가능한 산부가염 및/또는 임의로 R2가 H인 식(I)의 화합물 및/또는 R1이 H인 식(II)의 화합물에 사용하는 이에 기초하는 생리적으로 허용가능한 카르복실산의 염, 및/또는 상응하는 거울상이성질체 및/또는 상응하는 부분입체이성질체 및/또는 상응하는 라세미체 및/또는 상응하는 상기 화합물들의 적어도 두개의 혼합물이다.

<33> 국소적으로 및/또는 국부적으로 투여될 때, 이들 화합물들은 인간과 동물의 경구 부위에서 세균에 의해 발생하는 질환의 치료, 특히, 치근관 및 치근단주위 조직의 감염, 치근막염 및 치골 또는 경구 연성 조직의 감염을 포함한 치수염의 치료, 상아질 상처(창상)의 예방, 수술후 또는 외상 후의 상처 감염과 같은 외과수술감염으로부터 생기는 인간과 동물의 상처(창상) 형태의 치료, 치과수술적 예방, 감염된 화상, 손감염, 수술후의 폐혈증, 감염된 궤양 및 괴저, 급성 및 만성 세균성 피부 감염, 이차감염된 피부병 또는 좌창 및 주사, 및 일반적으로 인간과 동물의 상처 회복의 촉진에 대해 유리하게 작용한다.

<34> 세균에 의한 질환의 국소적 및/또는 국부적 치료를 위한, 또는 상처 회복을 촉진하기 위한 약제적 산물, 특히 약물을 제조하기 위해 이들 화합물중 적어도 하나를 사용하는 것이 바람직하다.

<35> 바람직하기는, 식 (I)의 화합물,

<36> (상기식 (I)에서,

<37> A는 CH, CF, CCl, CBr, C-CH₃, C-CN, C-OCH₃, C-OCHF₂ 또는 N이고,

<38> R1은 에틸, 1,1-디메틸에틸, 1-에테닐, 1,1-디메틸프로프-2-이닐, 2-플루오로에틸, 시클로프로필, 바이시클로(1.1.1)펜트-1-일, 2-플루오로시클로프로필, 1-옥세탄-3-일, 메틸아미노, 4-플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 5-아미노-2,4-디플루오로페닐, 5-플루오로파리딘-2-일 또는 6-아미노-3,5-디플루오로파리딘-2-일이거나, 또는 A와 R1이 함께 C-O-CH₂-CH(CH₃)-기를 형성하고, 이 기의 -CH(CH₃)-부분은 헤테로고리의 질소원자에 결합되고,

<39> R2는 수소, 메틸 또는 에틸이고,

<40> R3는 수소, F, Cl, Br, 메틸, 아미노 또는 NH-NH₂이고,

<41> R4는 수소, F 또는 아미노이며, 및

<42> R5는 임의로 단일치환된 또는 다치환된 시클로프로필, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르풀리닐, 폐닐, 피롤릴, 피리딜, 또는 이미다졸릴이며, 또한, 임의로 적어도 두개의 치환기가 함께 결합될 수 있다),

<43> 및/ 또는 식(II)의 화합물을 사용하는 것이다

<44> (상기 식(II)에서,

<45> R1은 수소이고, 및

<46> R2는 임의로 단일치환된 또는 다치환된 시클로프로필, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르풀리닐이며, 또한, 임의로 적어도 두개의 치환기가 함께 결합될 수 있다).

<47> 더욱 바람직하기는,

<48> A는 CH, CF, CCl, C-CN, C-OCH₃ 또는 N이고,

<49> R1은 시클로프로필, 2-플루오로시클로프로필, 4-플루오로페닐, 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, 또는 A와 R1이 함께 C-O-CH₂-CH(CH₃)-기를 형성하고, 이 기의 -CH(CH₃)-부분은 헤테로고리의 질소원자에 결합되고,

<50> R2는 수소이고,

<51> R3는 수소 또는 아미노이고,

<52> R4는 수소 또는 F이며, 및

<53> R5는 임의로 단일치환된 또는 다치환된 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르풀리닐이며, 또한, 임의

로 적어도 두개의 치환기가 함께 결합되는 것인,

<54> 식 (I)의 화합물을 사용하는 것이다.

<55> 가장 바람직하기는,

<56> A는 CH, CF, CC1, C-OCH₃ 또는 N이고,

<57> R1은 시클로프로필, 또는 2,4-디플루오로페닐이거나, 또는 A와 R1이 함께 C-O-CH₂-CH(CH₃)-기를 형성하고, 이 기의 -CH(CH₃)-부분은 헤테로고리의 질소원자에 결합되고,

<58> R2는 수소이고,

<59> R3는 수소 또는 아미노이고,

<60> R4는 수소 또는 F이며, 및

<61> R5는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐, 또는 임의로 아미노, 메틸, 아미노메틸 및/또는 메톡시아미노, 또는 피페리디노피롤리디닐로 치환된 3-아자-바이시클로(3.1.0)헥실인, 식 (I)의 화합물을 사용하는 것이다.

<62> 식(I)의 바이- 또는 트리시클로 지방족고리 또는 방향족 바이- 또는 트리시클로 R5 및 식(II)의 R2는 또한, 고리 시스템중에 임의로 적어도 하나의 이중결합 및/또는 적어도 하나의 이중원자를 가질 수 있는 용해된 고리 시스템을 포함하는 것으로 이해될 수 있다.

<63> 식(I)의 화합물에서 라디칼 R5의 예로는 1-아미노시클로프로필, 3-히드록시아제티딘-1-일, 3-아미노아제티딘-1-일, 3-메틸아미노아제티딘-1-일, 3-아미노-2-메틸아제티딘-1-일, 3-아미노-3-메틸아제티딘-1-일, 3-아미노-2,3-디메틸아제티딘-1-일, 3-아미노피롤리딘-1-일, 3-(2-아미노-1-옥소프로필)아미노-1-피롤리딘-1-일, 3-노르발릴노르발릴아미노-1-피롤리딘-1-일, 3-아미노-3-플로오로메틸피롤리딘-1-일, 3-아미노-4-메틸피롤리딘-1-일, 3-아미노-4-플루오로메틸피롤리딘-1-일, 4-아미노-2-메틸피롤리딘-1-일, 4-아미노-3,3-디메틸-1-피롤리딘-1-일, 3-아미노-3-페닐피롤리딘-1-일, 3-아미노-4-시클로프로필피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸피롤리딘-1-일, 3-에틸아미노메틸피롤리딘-1-일, 3-(1-아미노에틸)-1-피롤리딘-1-일, 3-(1-아미노-1-메틸에틸)피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸-3-메틸피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸-3-플루오로메틸피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸-4-메틸피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸-4-트리플루오로메틸피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸-4-클로로피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸-4-메톡시아미노피롤리딘-1-일, 3-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)피롤리딘-1-일, 3-(4-메틸-1,2,3-트리아졸-1-일)피롤리딘-1-일, 3-메틸아미노피페리딘-1-일, 4-히드록시피페리딘-1-일, 4-히드록시이미노피페리딘-1-일, 피페라진-1-일, 3-메틸-1-피페라지닐, 4-메틸피페라진-1-일, 4-에틸피페라진-1-일, 4-아세틸피페라진-1-일, 4-(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸피페라진-1-일, 4-(3-카르복시-1-옥소프로필)피페라진-1-일, 3,5-디메틸피페라진-1-일, 2,4,5-트리메틸피페라진-1-일, 3,4,5-트리메틸피페라진-1-일, 2-아미노메틸모르폴린-4-일, 2-디메틸아미노메틸모르폴린-4-일, 3-메틸아미노메틸모르폴린-4-일, 7-아미노-5-아자스피로(2,4)헵탄-5-일, 8-아미노-6-아자스피로(3,4)옥탄-6-일, 6-아미노-3-아자바이시클로(3.1.0)헥산-3-일, 6-알라닐알라닐아미노-3-아자바이시클로(3.1.0)헥산-3-일, 6-아미노-1-메틸-3-아자바이시클로(3.2.0)헵탄-3-일, 6-메틸-2,5-디아자바이시클로-(2.2.1)헵탄-2-일, 2,5-디아자바이시클로(2.2.1)헵탄-2-일, 8-메틸-3,8-디아자바이시클로-(3.2.1)옥탄-3-일, 5-아미노-2-아자-2-스피로[4.4]-노닐, 1-아미노메틸-8-아자-8-바이시클로-[4.3.0]노닐, 5-아미노메틸-7-아자-2-옥소-7-바이시클로[3.3.0]옥틸, 1-아미노메틸-7-아자-3-옥소-7-바이시클로[3.3.0]옥틸, 2,7-디아자-7-바이시클로[3.3.0]옥틸, 3,7-디아자-3-바이시클로[3.3.0]옥틸, 2,8-디아자-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 5,8-디아자-2-옥소-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 3,8-디아자-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 2,7-디아자-7-바이시클로[4.3.0]노닐, 3,9-디아자-9-바이시클로[4.3.0]노닐, 3,9-디아자-3-바이시클로[4.3.0]노닐, 7-아미노-3-아자-3-바이시클로[4.1.0]헵틸, 7-아미노-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일 또는 7-메틸아미노-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일, 2,7-디아자-2-바이시클로[3.3.0]옥틸, 4-아미노-1,3-디히드로-2H-이소인돌-2-일, 3,4-디히드로-2(1H)-이소퀴놀리닐, 헥사히드로피롤로[3,4-b]피롤-5(1H)-일, 옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일, 헥사히드로피롤로[3,4-b]-1,4-옥사진-6(2H)-일, 2,3-디히드로-1-메틸-1H-이소인돌-5-일, 피리딘-4-일, 2,6-디메틸피리딘-4-일, 1H-피롤-1-일 또는 1H-이미다졸-1-일이다.

<64> 식(II)의 화합물에서 라디칼 R2의 예는 아제티딘-1-일, 2-히드록시메틸아제티딘-1-일, 2-아미노메틸아제티딘-1-일, 피롤리딘-1-일, 이소옥사졸린-1-일, 2-메틸피라졸린-1-일, 3-히드록시피롤리딘-1-일, 3-카르복시피롤리딘

-1-일, 3-아미노피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸피롤리딘-1-일, 3-메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-플루오로에틸아미노피롤리딘-1-일, 3-트리플루오로에틸아미노피롤리딘-1-일, 3-메톡시에틸아미노피롤리딘-1-일, 3-(N-메틸-N-시클로프로필아미노)피롤리딘-1일, 3-아미노-4-시클로프로필피리딘-1-닐, 4-메틸-3-메틸아미노피롤리딘-1-일, 3-시클로프로필아미노-4-메틸피롤리딘-1-일, 3-(1-아미노-8-아자-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 3-아미노메틸피롤리딘-1-일, 3-아미노메틸-3-트리플루오로메틸피롤리딘-1-일, 5-아미노-2-아자-2-스페로[4.4]노닐, 1-아미노메틸-8-아자-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 5-아미노메틸-7-아자-2-옥소-7-바이시클로[3.3.0]옥틸, 1-아미노메틸-7-아자-3-옥소-7-바이시클로[3.3.0]옥틸, 2,7-디아자-7-바이시클로[3.3.0]옥틸, 3,7-디아자-3-바이시클로[3.3.0]옥틸, 2,8-디아자-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 5,8-디아자-2-옥소-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 3,8-디아자-8-바이시클로[4.3.0]노닐, 2,7-디아자-7-바이시클로[4.3.0]노닐, 3,9-디아자-9-바이시클로[4.3.0]노닐, 2,7-디아자-2-바이시클로[3.3.0]옥틸, 피페리딘-1-닐, 3-아미노피페리딘-1-일, 3-아미노-4-메틸피페리딘-1-일, 3,9-디아자-3-바이시클로[4.3.0]노닐, 7-아미노-3-아자-3-바이시클로[4.1.0]헵틸, 7-아미노-5-아자스페로[2.4]헵트-5-일 또는 7-메틸아미노-5-아자스페로[2.4]헵트-5-일이다.

<65>

식(I) 또는 식(II)의 화합물의 예로는 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-[3-(메틸아미노)-1-피페리디닐]-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(발로플록사신), 8-시클로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-7-[4aS, 7aS]-옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 모노히드로클로라이드(BAY Y3118), 1-시클로프로필-6-플루오로-8-디플루오로메톡시-1,4-디히드로-7-((3S)-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산 히드로클로라이드(카데로플록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카르복실산(시프로플록사신), 7-(3-아미노-1-피롤리디닐)-8-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀리딘카르복실산(클리나플록사신), (1a, 5a, 6β)-(+)-7-(6-아미노-1-메틸-3-아자바이시클로[3.2.0]헵트-3-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(에세노플록사신), 1-에틸-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(에녹사신), 1-시클로프로필-7-(4-에틸-1-피페라지닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(엔로플록사신), 6-플루오로-1-(5-플루오로-2-피리디닐)-1,4-디히드로-7-(4-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(판도플록사신), 6,8-디플루오로-1-(2-플루오로에틸)-1,4-디히드로-7-(4-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(플레록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-(3-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(가티플록사신), 7-[(4Z)-3-(아미노메틸)-4-(메톡시이미노)-1-피롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-5-메틸-7-(3-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(그래파플록사신), (3S)-9-플루오로-2,3-디히드로-3-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]-1,4-벤즈옥사진-6-카르복실산(레보플록사신), 1-에틸-6,8-디플루오로-1,4-디히드로-7-(3-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(로메플록사신), 1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메톡시-7-[(4aS, 7aS)-옥타히드로-6H-피롤로[3,4-b]피리딘-6-일]-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(목시플록사신), 9-플루오로-6,7-디히드로-8-(4-히드록시-1-피페리디닐)-5-메틸-1-옥소-1H, 5H-벤조[ij]퀴놀리진-2-카르복실산(나디플록사신), 1-에틸-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-7-(1-피페라지닐)-3-퀴놀린카르복실산(노르플록사신), 9-플루오로-2,3-디히드로-3-메틸-10-(4-메틸-1-피페라지닐)-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]-1,4-벤즈옥사진-6-카르복실산(오플록사신), 5-아미노-7-[(7S)-7-아미노-5-아자스페로[2,4]헵트-5-일]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-8-메틸-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(올라무플록사신), (3S)-10-(1-아미노시클로프로필)-9-플루오로-2,3-디히드로-3-메틸-7-옥소-7H-피리도[1,2,3-데]-1,4-벤즈옥사진-6-카르복실산(파주플록사신), 1-에틸-6-플루오로-1,4-디히드로-7-(4-메틸-1-피페라지닐)-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(페플록사신), 6-플루오로-1-메틸-7-[4-[(5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔-4-일)메틸]-1-피페라지닐]-4-옥소-1H, 4H-[1,3]티아제토[3,2-a]퀴놀린-3-카르복실산(프롤리플록사신), 1-에틸-1,4-디히드로-4-옥소-7-(4-피리디닐)-3-퀴놀린카르복실산(로속사신), 7-[(7S)-7-아미노-5-아자스페로[2,4]헵트-5-일]-8-클로로-6-플루오로-1-[(1R, 2S)-2-플루오로시클로프로필]-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르복실산(시타플록사신), 5-아미노-1-시클로프로필-7-[(3R, 5S)-3,5-디메틸-1-피페라지닐]-6,8-디플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-3-퀴놀린카르보실산(스파르플록사신), 7-(3-아미노-1-피롤리디닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(토수플록사신) 또는 7-(1a, 5a, 6a-6-아미노-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(트로바플록사신)이다.

<66>

식(I) 및 식(II) 화합물의 상응하는 생리학적으로 허용가능한 산 부가염이 사용된다면, 바람직하기는 하이드로클로라이드, 하이드로브로미드, 메탄술포네이트 및 틀루엔술포네이트로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 상기 화합물이 기초된 상응하는 카르복실산의 생리학적으로 허용가능한 염이 사용된다면, 바람직하기는 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄염, 구아니디늄 염 및 은 염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 상기에서 언급된

생리학적으로 허용가능한 염들을 적어도 두가지를 혼합하여 사용하는 것도 또한 가능하다.

- <67> 상기에서 언급된 식 (I) 및 식 (II)의 화합물은 알려져 있고 당업자에게 익숙한 종래의 방법에 의해 제조될 수 있다. 식 (I) 및 식 (II)의 화합물이 항생작용을 갖고 그람(+) 및 그람(-) 미생물에 대한 항세균성 스펙트럼을 갖는다는 것도 알려져 있다. 식 (I) 및 식 (II)의 화합물을 그람(-), 그람(+) 또는 박테로이드 미생물에 의해 야기되는 질환의 전신성 치료를 위해 사용하는 것이 가능하다는 것도 알려져 있다. 시프로플록사신이 안과학에서 국소 형태로 사용될 수 있음이 또한 알려져 있다.
- <68> 식 (I) 및 식 (II)의 화합물은 인간 및 동물에서 세균에 의해 야기되는 다양한 질환의 국소 및/또는 국부 치료 및 예방을 위해 사용될 수 있다.
- <69> 식 (I) 및 식 (II)의 화합물은 특히 치과의학에서 및/또는 외과의학 또는 수의의학에서 상처 치료를 증진시키기 위해 사용될 수 있다. 식 (I) 및 식 (II) 화합물의 본 발명에 따른 용도는 바람직하기는 a) 우식성 질환에 기인한 치수염의 국소 치료, 상아질 상처의 예방 또는 감염된 치근관 및 치근단주위 영역의 국소 치료와 같은 근관 치료적 치료, b) 치주 질환의 국소 치료, c) 상처 치유가 방해된 뼈점막성 (osseomucosal) 상처의 국소 치료, 또는 예를들면 봉와직염(蜂窩織炎) 또는 치간농양(parulides)에 기인한 별치, 낭선종절제술 또는 절개 후의 예방적 처치, d) 수술후 또는 외상후 상처 감염, e) 수술기 주위의 예방, f) 감염된 화상, g) 손 감염, h) 수술후 폐혈증, i) 감염된 궤양 및 괴저, j) 급성 및 만성 세균성 피부 감염, k) 이차 감염된 피부병, l) 여드름 및 만성 피지선 염증, 또는 m) 점막성 궤양의 국소 및/또는 국부 치료를 포함한다.

<70> 본 발명에 따른 바람직한 용도는 치의학 및 상처 치료 분야에 사용이 하기 실시예로서 기재되어 있다.

실시예

우식성 질환에 기인하는 치수염의 국소적 치료

- <71> 치수의 치료와 관련한 특별한 문제들은 작은 임파 공급, 작은 측부순환을 갖는 말단 기관으로서 그의 위치, 및 단단하고, 구부러지지 않는 공동(cavity)에서 그의 위치에 주어진 외부자극의 영향이다. 우식성 결함의 경우에, 미생물은 치수의 방향으로 전진하고, 법랑질-상아질 계면을 가로질러서 상아질 원추형체를 부드럽게 한다. 우식 과정이 전체 상아질층의 절반에 도달하면, 치수는, 임상적인 증상이 흔히 없을지라도, 이미 조직학적으로 변질한다. 우식이 상아질 덮개의 나머지를 관통하지 않고 더 전진하면, 치수염의 증상을 정상적으로 경험하게 된다. 우식이 치수에 도달하면, 다른 조직병리학적형이 생긴다. 이들 우식 과정의 결과는 상아질이 상아질 세관으로 불리우는 환상 채널을 갖고, 그것을 통해서 이동하며, 상기 세관은 치수과정을 갖는 사실에 기인할 수 있다. 치수 주변부에 위치한 상아질형성세포(조치세포)의 이들 과정은 무엇보다도 자극을 행한다. 미생물 및 그의 독소가 상아질 세관을 따라가는 것은 알려져 있다. 우식이 넓게 상아질층을 침투하거나 치수에 도달하면, 이 상태를 우식 심재라고 말한다.

- <72> 치수질환의 진단과 관련한 특별한 문제는 조직학적 및 임상적 특징이 흔히 전혀 다르다는 것이다. 통증이 지각되어 다른 환자들에 의해 다르게 설명될 때에, 항상 허위진단의 위험이 있다. 치수감염은 임상적으로 확인될 수 있는 것보다 흔히 더 진행된다. 그리하여, 통상의 치료하에서, 잔류 미생물이 잔존하게 되는 위험이 있다.

- <73> 오늘날 일반적으로 사용하는 통상적인 우식의 치료에서, 처음에 우식 물질을 제거한다. 이어서, 공동을, 예를 들면, 과산화수소로 소독하고, 치수염증의 정도에 따라서 간접적으로 또는 직접적으로 덮는다. 이것은 잔류 상아질 덮개가 손상되지 않은채로 남거나, 또는 노출된 치수가 의약으로 피복된 것을 의미한다. 이것은 수산화칼슘이나 산화아연/유지놀을 사용해서 행한다. 약제는 모두 강알칼리성이고, 항세균작용을 가지며, 치수의 국부영역에서 부식괴사를 유도한다. 이것은 이전 손상과 내성상황의 정도에 의존하는, 이차 상아질 구축의 효과를 갖는다. 이 피복제는 리라이너(reliner), 예를 들면 인산아연 시멘트로 피복한다. 동일한 단계 또는 이후에, 예를 들면 복합 시멘트로 최종 충전을 행한다. 특별한 통증 증상의 경우나 또는 치수가 외부자극에 더 이상 반응하지 않는 경우에, 치수는 더이상 재생될 수 없거나 또는 치사하는 것으로 추정된다. 이와 같은 경우에, 치수는 제거되고, 치근 치료가 행해진다.

- <74> 감염된 상아질 및 치수염을 항생제로 국소 처치하는 것은 이제까지 과학문헌에서 성공할 수 없는 것으로 알려져 왔다. 이 처치 방법에 대한 주요 논쟁으로서, 문제의 세균(혐기성 및 호기성)은 시험 항생제에 의해 매우 한정된 정도로만 다루어졌음을 말한다. 이를 징후에 대한 이전에 시험한 항생물질은 제균작용만 갖고, 살균작용은 갖지 않는 것으로 또한 수립되었다. 이것은 내성균을 제어할 수 있게 해주고, 특정 항생제에 대한 과감작 반응이 촉발될 수 있게 한다.

<76> 본 발명자들은 치과학에서 치근부틈에 국소적으로 적용했을 때에, 구조식(I) 또는 (II)의 항생물질은 치골 감염에서 생기는 세균을 완전히 제거하며, 부착적으로 상기한 통상의 치료의 결점이 생기지 않는 것을 놀랍게도 발견했다. 본 발명자들은 또한 구조식(I) 또는 (II)의 화합물이 치골 영역에서 높은 조직침투를 갖는 것을 발견했다. 본 발명자들은, 또한 구조식(I) 또는 (II)의 치료하에서, 치골 감염의 세균들은 내성을 나타내는 경향이 없는 것을 발견했다. 이것은, 예를 들면, 우식 심재의 경우에, 연화된 잔류 상아질이 치수에 잔존할 수 있는지를 항상 결정해야 할 필요가 있으므로 매우 중요하다. 존재하는 세균을 완전히 제거함으로써, 구조식(I) 또는 (II)의 화합물을 사용하는 경우, 많은 연화 상아질 피복이 남겨질 수 있는 새로운 치료법이다. 이 치료법은 세균의 감염 상아질층을 없게해줄 수 있고, 치수감염을 정지시켜 줄 수 있다. 이것은 통증 반응이 제거되고, 치수 감염이 어느 정도 치유되는 것을 의미한다. 치수는 활성을 갖는다.

<77> 우식성 상아질을 제거하고 구조식(I) 또는 (II)의 화합물의 국소적으로 적용한다. 구조식(I) 또는 (II)의 화합물을, 원면 마개에 의해 예를 들면 수용액으로, 젤라틴 경도형으로 또는 불활성 담체에 도포한다. 상부에 위치한 공동을 시멘트로 교합하여 가장자리를 봉합한다. 원면 마개를 3 내지 6일 동안 공동에 두었다. 구조식(I) 또는 (II)의 화합물을 $0.005 \sim 200\text{mg/ml}$ 의 농도로 사용할 수 있다. 바람직한 농도는 $0.5 \sim 150\text{mg/ml}$ 이고, 특히 바람직한 농도는 $10 \sim 100\text{mg/ml}$ 이다.

<78> 다수의 경우에, 구조식(I) 또는 (II)의 화합물의 작용이 치수조직의 재생을 초래하는 것이 관찰되었다. 이것은, 감염 및 염증 치수의 적출후에, 신경바늘이 치조공 피지오라지쿰(physiologicum)까지 도입될 수 있다는 사실에 의해서 나타났다. 구조식(I) 또는 (II)의 화합물의 국소 도포 2주 후에, 새로운 치수의 성장이 관찰되었는데, 이것은 수직 치근관 부피가 기구로 감염시켰을 때에 수축되었고, 새로운 치수조직은 치관 방향에서 치근관으로 다시 성장하는 것으로 특징지어졌다. 이 치수조직은 활성을 가졌다.

상아질 상처의 예방

<80> 우식성 결합의 치료에서 또는 예를 들면 충전재, 인레이(inlays), 온레이(onlays), 치관 또는 브리지(bridges)를 수용하기 위한 상아질 표면을 준비한 후에, 치수에 직접 연결되어, 치수에 통로를 제공하는 상아질 세판을 절단한다. 준비된 각 상아질 표면을 유기층 및 제조잔류물(도포층)으로 덮었다. 우식에 의해 변성한 상아질에서 준비작업을 행하는 경우, 상기 표면은 일반적으로 미생물을 함유한다. 통상의 실시는 상아질 상처를 과산화수소로 씻어낸 다음 조심스럽게 그것을 공기 시린지로 건조시키는 것이다. 우식 제거 및 공동 제작 후, 공동 벽이 탐침(probe)이 어렵고, 그리고 공동을 소독제로 처리했을 경우에도, 세균이 이미 치수 방향으로 상아질 세판으로 더 전진해서 소독제에 의해 도달할 수 없는 가능성이 여전히 있다. 이것은 상아질 과감작을 일으키고, 이어서 이차 우식을 일으킨다.

<81> 본 발명자들은, 상아질 영역에서 우식성 결합과 관련된 준비 후, 식(I) 또는 (II)의 화합물의 예방적인 국소적 사용은 또한 상아질 세판으로 잘 전진한 세균을 또한 구제할 수 있고, 따라서 상기 화합물은 치아 보존과정에서 유리한 효과를 갖는 것을 발견했다. 이러한 이유로, 우식 부분을 제거한 후에, 식(I) 또는 (II)의 화합물을 준비된 공동에 도포하고, 문질러 발랐다. 상기 화합물들은 액제, 젤제 또는 혼탁제형으로 도포해서, 리라이너가 인레이, 온레이, 치관 또는 브리지의 기저부 상부 및/또는 내부에 놓이기 전에 항생작용을 갖는 국부 축적질을 형성한다. 이것은 공동의 표면에서 뿐만 아니라 상아질 세판에서 잔류 병원체의 효과적인 사멸을 초래한다. 추가적인 이점은, 세판 구조가, 상아질 보호제 및 함침제를 사용하는 현재의 과정에서 흔히 있는 경우와 같이, 변질되거나 변성되지 않는 것이다. 이 방법으로 성취한 무세균 상태는 상아질 과감작 및 이어서 이차 우식이 효과적으로 피해지므로 영구적으로 유익한 효과를 갖는다.

<82> 식(I) 또는 (II)의 화합물의 도포는 과산후수소의 소독처리로 대체하거나 또는 보충할 수 있다. 식(I) 또는 (II)의 화합물은, 임의로 화학요법제의 상아질세판으로의 깊은 침투를 촉진하기 위하여 가용화제 존재하에 용해된 형 또는 젤제로서 도포할 수 있다. 젤제는 상아질 상체의 일시적인 치료에 사용되고, 액제는, 예를 들면 치관 및 브리지를 최종 고정하기 전에 사용하는 것이 바람직하다. 사용하는 화학요법제의 액제 또는 젤제를 준비된 상아질 표면에 도포하고, 살며시 문질러 발랐다. 이어서, 잔류물을, 예를 들면 면모 결례 또는 공기분사로 제거했다. 이어서, 인레이, 온레이, 치관 또는 브리지를 고정할 수 있다. 식(I) 또는 (II)의 화합물은 $0.005 \sim 200\text{mg/ml}$ 농도로 사용될 수 있다. 바람직한 농도는 $0.5 \sim 150\text{mg/ml}$ 이고, 특히 바람직한 농도는 $10 \sim 100\text{mg/ml}$ 이다.

감염된 치근관 및 치근단주위 부위의 국소적 치료

<83> 감염된 치근관 및 치근단주위 부위의 국소적 치료용으로 오늘날 일반적으로 사용하는 통상의 방법에 있어서는,

치수 및 치근이 넓게 감염된 후, 매우 어려운 진단이 부정확하게 만들어졌다면, 실패가 예기될 수 있다. 이들 경우에 있어서, 병원체균들은 치수의 측부 분지, 첨단 엘타, 치근단주위 부위 및 치수 공동의 외부 상아질층에 존재한다. 감염된 조직이 해부학적 조건 때문에 이를 많은 치근관 부위에서 기구로 완전히 제거될 수 없다는 것은 알려져 있다. 각종 분지, 예를 들면, 애피칼 엘타 또는 측부 분지, 및 연질(medullary) 치근관은 일반적으로 구할 수도 없고, 기구로 제조할 수도 없다. 통상의 소독제는 또한 흔히 성공적이지 못하다. 세균이 치근공 첨단을 지나서 진전했을 때에 특히 어려운 상황이 발생한다. 이 치근단주위 부위는 치근기구나 또는 치근삽입물형의 소독제가 도달할 수 없다.

<85> 종래의 치료에서, 치수는 신경 바늘로 제거하고, 치근관은 치근절단기구를 사용해서 제작했다. 이것은 치근관 내강(lumen)의 확장 및 감염된 치근관 벽의 제거를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 기계적인 준비를 화학약품의 사용과 조합시킨다. 이 치료를 완료한 후에 최종 치근 충전을 행한다.

<86> 본 발명자들은 식(I) 또는 (II)의 화합물이 감염된 치근 및 치근단주위 부위의 국소적 치료에 또한 사용될 수 있음을 놀랍게도 발견했다. 본 발명자들은 식(I) 또는 (II)의 화합물이, 기계적으로 접근할 수 없는 치근의 분지 및 치근단주위 부위의 치근 끝 너머에 있는 것들을 포함해서, 치근 및 치근단주위 부위에서 생기는 세균을 사멸하는 것을 발견했다. 식(I) 또는 (II)의 화합물을 사용할 때에 세균내성이 발견되지 않았다. 식(I) 또는 (II)의 화합물의 이러한 작용은 이제까지 실시하여 온 형으로 광범위 제조를 실시할 수 있게 해 준다.

<87> 식(I) 또는 (II)의 화합물의 임상적 사용시 우선 치수를 제거한다. 치근관 준비는 환자의 불편을 최소로 하며 행한다. 이어서, 치근관을 과산화수소로 씻어낸다. 기타 소독방법은 생략될 수 있다. 이어서, 식(I) 또는 (II)의 화합물을 액체 투여형으로 카눌라(cannula)를 사용하여 가압하에서 치근에 도입한다. 이어서, 식(I) 또는 (II)의 화합물을 용해된 형 또는 젤라틴 투여형으로 주입한다. 이어서, 치근을 치관 부위에서 처음에 원면 마개로, 이어서 인산아연 시멘트로 교합하여 가장자리를 봉합한다. 치근관이 탈저되지 않았으면, 항생제는 치근관에 3일 동안 남게 된다. 치근관이 탈저되면, 3일 더 적용을 새롭게하는 것이 유리한 것으로 입증되었다. 이 치료는 감염된 치근 및 첨단 부위의 성공적인 치료를 초래한다. 식(I) 또는 (II)의 화합물은 0.005 ~ 200mg/ml의 농도로 사용될 수 있다. 바람직한 농도는 0.5 ~ 150mg/ml이고, 특히 바람직한 농도는 10 ~ 100mg/ml이다.

<88> 치근관에 국소적으로 적용하는 것은 또한 치근막 틈으로 식(I)과 식(II)의 화합물의 용액의 국부적 주입에 의해 유리하게 보충된다. 인대내 마취법으로 알려진 상기 적용술에서, 치아는 전체 치근 부위에서 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 항세균성 용액으로 완전히 채워진다. 이것은 치근막 틈과 치근단 주위를 침범한 미생물을 효과적으로 파괴시킨다. 인대내 주입 시약의 바람직한 형태는 농도 0.005 mg/ml 내지 200 mg/ml의 식(I) 또는 식(II) 화합물의 용액이다. 바람직한 농도는 0.5 mg/ml 내지 150 mg/ml의 범위이며, 가장 바람직하기는 1 mg/ml 내지 100 mg/ml의 범위이다.

<89> 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 이용하는 하나의 특별한 장점은 과거에 자주 발취되거나 또는 치근단 적출이 행해졌던 치아를 보존할 수 있다는 것이다. 필수 비용, 예를 들면 보철을 만드는 비용등은 현저히 낮아질 것이라 예상된다.

치근막염의 국소적 치료

<91> 치근막염은 종종 불량한 구강 위생의 결과이며 많은 경우 국부적 방법, 예를 들면 치석제거에 의해 완전히 치료된다. 그러나 성공은 공동의 깊이 및 잇몸 상부를 스케일링함으로써 병원성 미생물이 제거될 수 있는가에 의존한다. 치료방법이 성공적이지 않으면, 항생제의 국부 투여를 함께하는 것이 제안된다. 유용한 방법은 실을 이용하여 테트라실린을 국부적으로 적용하는 것이다. 이들은 수일 동안 잇몸 포켓에 밀어 넣어졌다. 상기 방법의 장점은 많은 경우에 유효한 간섭이 제거될 수 있다는 것이다.

<92> 놀랍게도, 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 치근막염의 치료에도 적당하다는 것이 발견되었다. 이것을 위해, 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 용액 또는 젤라틴성 제형을 함유시킨 실 또는 소위 칩을 잇몸 포켓에 삽입한다. 가능한 대체법은 치아와 잇몸을 덮는 트레이 형태의 약물 담체를 사용하는 것이다. 그들을 적용하기 전에, 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 젤라틴성 적용물이 잇몸 틈으로 스며든다. 추가로, 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 함유하는 젤이 또한 약물 담체에 놓일 수 있다. 약물 담체의 이런 사용은, 치료 시간이 신속한 작용의 개시에 의해 약 15 내지 30분으로 감소될 수 있고, 따라서 치료가 수술실에서 직접 실시될 수 있으므로 유리하다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 0.005 mg/ml 내지 200 mg/ml의 농도로 사용될 수 있다. 바람직한 농도는 0.5 mg/ml 내지 200 mg/ml의 범위이며, 가장 바람직하기는 10 mg/ml 내지 150 mg/ml의 범위이다.

<93> 치근막 질환은 또한 식(I) 및 식(II)의 화합물을 인대내 주입에 의한 투여에 의해서 치료될 수 있고, 0.005mg/

ml 내지 200mg/ml , 바람직하기는, 0.5mg/ml 내지 200mg/ml 의 범위의 농도로 사용될 수 있다. 테트라사이클린과 같은 현재 통상적으로 사용되는 항생제에 대해서, 현저한 세균 성장 억제 작용이 있는 이 화합물들은 치근막 틈에서 신속한 유체의 교환에 의해 빠르게 세척되고, 그것의 작용을 진행할 수 없기 때문에, 인대내 주입은 합당하지 않다. 따라서, 테트라사이클린은 디포(depot) 제제를 통해서만 그 효과를 전전시킬 수 있다. 반면에, 식(I) 및 식(II)의 화합물은 매우 빠른, 그리고 살균성 작용을 갖고, 따라서, 체류시간은 치근막 틈에서 세균을 파괴하기에 충분하다.

<94> 치료 과정은 치근막 질환에 관련된 전체 세균 스펙트럼을 포함하는데 매우 효과적이라는 것을 특징으로 한다. 치료 속도는 매우 높았다. 일반적으로, 치료 과정은 또한 지금까지 통상적으로 사용되는 것들보다 현저하게 빠르다. 단지 세번째 휴지기간 후에 만족스러운 임상적 결과가 일반적으로 얻어졌다. 치근막 질환을 치료하는 신규한 본 방법의 성공의 전망은 식(I) 또는 식(II)의 화합물에 사용에 의해 실질적으로 개선되어 왔다. 많은 경우, 이런 접근은 작업상 방해를 피할 수 있다.

<95> 놀랍게도, 식(I) 및 식(II)의 화합물이 잇몸 포켓에 적용될 때, 잇몸 조직이 매우 신속하게 생성되고, 고정된 견고성을 달성하고, 그리고 더 이상 출혈하지 않는 것을 발견하였다. 따라서, 식(I) 및 식(II)의 화합물의 국소적 및/또는 국부적 적용은 치근막 조직의 신속에 회복을 야기한다. 이것은 차례로 치아-지지 조직의 신속한 재성장 및 치아의 재부착을 야기한다.

뼈점막 상처의 국소적인 치료

<97> 얼굴에서 입 및 턱 부위의 뼈 및 연성 조직의 세균 감염은 종종 치골 원인을 가진다. 기원은 치수-죽은 치아, 치근 잔기, 치골 포낭, 생치 곤란 및 진행성 치근막 질환이 일반적이다. 치골 농양은 원인이 제거될 때까지 외과적으로 노출되고 배출되는 것이 일반적이다. 경구 부위의 다양한 감염은 다른 치료 절차를 요구한다. 그러므로 예를 들어, 봉소염(phlegmon)의 치료가 항상 전신성 항생제의 투여를 요구하는 데 반하여, 예를 들어, 치조(齒槽)주위의 감염을 치료하는 경우에는 일반적으로 전신성 화학요법 없이도 가능하다. 하지만, 일반적으로 항생제의 국소적용과 결합되는 것이 타당하다.

<98> 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 또한 뼈점막 상처의 국소적인 치료에 사용될 수 있고, 치료에서 이로운 영향을 갖는다는 것이 발견되었다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국소적인 이용은 일반적으로 염증성 증상의 빠른 진정 및 치료의 빠른 개시에 영향을 준다. 치료 과정은 오늘날 사용되는 일반적인 방법에서보다 일반적으로 훨씬 더 빨리 발생한다는 것이 발견되었다. 따라서, 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 상처 치유 과정에 대한 극히 명백한 효과, 즉 촉진 효과를 가진다.

<99> 적용은 세척 및/또는 식(I) 또는 식(II)의 화합물에 침지된 스트립(strip) 삽입에 의해 수행된다. 예를 들어 치외과적인 개입(추출)이 따르는 수술 후 감염에 대하여 이용할 수 있다. 이 목적을 위해, 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 포함하는 젤이 추출 상처에 직접, 또는 추출 상처에 남아있는 콜라겐 스펀지 위에 주사된다. 상처는 지혈용 솜뭉치를 물어서 약 반시간 동안 밀폐된다. 예방적 적용은 병소 감염된 치아의 발치 후 특히 성공적이다.

<100> 누관 세척에 적합한 투약의 액체 형태는 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 0.005 mg/ml 내지 250mg/ml 의 농도로 함유하는 것이다. 0.5 내지 100mg/ml 의 범위의 농도가 바람직하다. 코팅 스트립에 적절한 형태는 수용액 또는 혼탁액 뿐만 아니라, 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 포함하는 젤이다. 이러한 적용은 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 0.005mg/ml 내지 200mg/ml 농도로 포함한다. 용액을 위한 바람직한 농도는 0.1 내지 50mg/ml 의 범위이다. 스트립 삽입물의 경우에는 $25-150\text{mg/ml}$ 의 농도에서 젤라틴 형태로 투약하는 것이 바람직하다.

상처 치료

<102> 수술 후 상처 감염은 일반적으로 외과적 개입에 이은 불충분한 감염 예방의 경우에 일어날 수 있다. 외상 후 상처 감염은 절단, 찔림, 타박상, 물림 또는 총상에 기인하여 일어날 수 있다. 감염 위험도가 낮은 무균 수술의 경우에는 국부적인 수술기 주위(perioperative) 예방이 가능하다. 예를 들어, 임플란테이션, 심장 수술, 이식, 신경외과적 수술, 구강, 식도, 직장 또는 결장과 같이 감염의 위험이 높은 부위의 수술, 자궁 적출, 납즙관 수술, 내성이 낮아진 환자의 수술, 또는 절단과 같이 높은 감염 위험을 갖는 감염의 경우 전신성 수술기 주위 예방뿐만 아니라 국부적인 수술기 주위 예방을 이용하는 것이 또한 가능하다. 1, 2, 또는 3도 화상의 국부 치료는 예방학적으로 또는 감염 후에 투약될 수 있다. 항균성 국부 치료는 심한 화상인 경우에 특히 크게 이롭다. 수(手)감염의 예는 표저, 피부, 표저 피하, 뼈의 표저, 관절성 표저 또는 화농성 건활막염이 있다. 수술 후 패혈증에서 감염된 상처는 항균성 약제의 국소적인 적용으로 실질적으로 또는 완전히 미생물이 제거될 수 있다. 피

저는 비경구 항생제를 이용한 치료 외에 항생물질을 이용한 국부적인 치료로 처리할 수 있다. 급성 세균 피부 감염의 예로 농가진, 단독(erysipelas), 종기, 옹종, 봉와직염, 화농, 하퇴 궤양, 당뇨병성 발, 육창성 궤양, 혈액 수포, 단독양증 또는 홍색음선이 있다. 만성 박테리아 피부 감염의 예로는 심상루푸스, 수영장육아종, 부루리(Buruli) 궤양 또는 방선균증이 있다. 이차 세균 감염은 예를 들어 단순 포진, 대상 포진 또는 수두와 같은 바이러스 감염에서 발생한다. 피부병의 이차 세균 감염은 예를 들어 습진, 신경피부염의 삼출단계, 소포성 피부 병 또는 접촉성 피부염이 일어난다. 여드름 및 주사(rosacea)의 순하고 온건한 형태도 또한 국부적으로 치료할 수 있다. 언급된 모든 경우에서, 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국부적인 적용은 그것 자체로 또는 전신적용에 더하여 이용될 수 있다.

<103> 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국부적인 적용은 이들 화합물들의 폭넓은 효능이 혼합 감염도 치료될 수 있게 하기 때문에 이롭다고 증명되어 있다. 이전의 국소적인 항생물질은 활동의 제한된 범위를 가지므로 덜 효과적이다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 다른 이점은 항균성 활동의 매우 빠른 개시이다. 이것은 환자가 아직 수술실에 있는 동안에 치료적 반응을 허용한다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 훌륭한 살균 작용을 가지며, 따라서, 세균발육저지 작용만을 갖고 따라서 더 많이 자주 그리고 더욱 장기간 사용해야만 하는 현재의 국부 항생제에 비해 뛰어나다. 현재의 국부 항생물질과 비교한 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 또 다른 이점은 그들의 양호한 조직 침투도이다. 접촉 피부를 통한 그들의 침투는 또한 깊은 피부 감염의 성공적인 국부치료를 허용한다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물이 세균성 내성의 생성에 대해서 통상의 국부 항생제보다 상당히 낮은 잠재성을 가진다는 사실은 또 다른 이점으로 간주될 수 있다. 이것은 그들이 더욱 더 안정하게 사용될 수 있도록 한다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 또 다른 이점은 일반적으로 상처치유에 대한 촉진효과를 관찰할 수 있다는 것이다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국부적인 이용에 따른 부가적인 이점은 임파관염, 패혈증 또는 만성 국부적인 감염과 같은 합병증의 예방에 있다.

<104> 놀랍게도, 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물의 국소적인 적용은 당뇨병성 발증후군의 치료에 특히 효과적인 것이 또한 입증되었다. 현재의 의학적 행위에 의하면, 전신감염의 징후를 가지거나 또는 가지지 않는 국부 염증을 갖는다는 것이 발견된 손상은 넓은-영역의 항생물질에 의한 즉각적인 치료가 요구된다. 염증의 진행이 통상적으로 그램-양성 및 그램-음성 미생물 및 혐기성 미생물 및 호기성 미생물에 의한 혼합감염을 포함한다는 것이 여기에서 고려되어야 한다. 처음에, 각각 자이라제 억제제와 조합된 아목시실린, 클라비란산 또는 클린다마이신의 전신투약이 효과적이임이 증명되었다. 항생제의 투여 이전에 상처에 약제를 도포한 결과에 따라, 그 후 항생물질이 목표가 될 수 있다. 그러나, 항생제 치료에 요구되는 시간, 특히 골수성 장애의 경우는 논쟁의 대상이다. X-선 검사로 치유를 위한 골연화가 탐지되지 않는다면, 몇 달의 기간동안 항생물질의 높은 1회 투여량으로 한 전신성 투약은 무의미한 것으로 보인다; 이러한 경우에는 외과적인 개입을 피할 수 없을 것이다.

<105> 당뇨병성 발에 이용되는 현재의 치료에서, 합병증 없이 치료에 핵심적인 필수 조건은 감염없는 상처이다. 그러므로, 상처가 감염된다면, 감염에 대한 빠르고 확실한 치료가 최우선이다. 국부적 또는 전신적 항생물질 치료는 알레르기 및 저항성 증가라는 위험을 포함한다. 활성탄 및 은 원소로 구성된 드레싱이 특히 만족스럽다는 것이 입증되었다. 비-독성 은 원소는 국부적인 감염을 매우 효과적으로 조절한다. 활성탄은 미생물 및 세포 파편에 결합되고 드레싱을 교체할 때 원하지 않은 입자들을 제거할 수 있게 한다. 동시에 국부적인 염증 또는 알레르기 및 내성 발생이 배제되고 필수적인 습한 환경이 보장되어야 한다. 현대의 상처 치료에서, PVP/요오드 복합물을 제외한 염료는 살균제로서 더 이상 중요하지 않다. 과망간산 칼륨은 투여용량의 문제가 있고 심한 피부 화상을 일으킬 수 있다. 에타크리딘 락테이트는 알레르기 비율이 높고 및 오직 제한된 항균성 효능을 가진다. 수은을 함유한 메르브로민은 높은 독성을 가지고, 육아형성을 손상시키고 그리고 폐기 문제를 가진다. 예를 들어, 밝은 녹색, 메틸 바이올렛 및 푸코신과 같은 다른 염료는 낮은 효능때문에, 특히 피막 조식에 손상을 주기 때문에 쓰이지 않는다.

<106> 따라서, 당 분야의 현 상태에서, 당뇨성 발의 치료는, 상처에 발생한 미생물에 대해 활성이 높고, 작용이 빠르고, 국부적 인내성이 양호하고, 항생제에 대한 낮은 내성을 유도하고, 국소적으로 그리고/또는 국부적으로 투여되기 쉽고, 국소적으로 그리고/또는 국부적으로 적용될 때 유기체에 부담이 최소화되는 체계로 위치하고, 조직 침투력이 양호하고, 또한 깊은 감염을 치료하기에 적합하고 그리고 상처 치유 진행을 촉진하는 국소적인 그리고/또는 국부적인 항생제를 또한 요구한다.

<107> 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국소적인 적용은 당뇨병 발 증후군의 치료에서 역시 만족스러운 결과를 얻을 수 있다는 것을 발견하였다. 이것은 당뇨병 발 증후군을 수반하는 발의 심한 세관이상 환자에 대한 Avalox 400(목시플록사신) 및/또는 Clont 400(2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸-1-에탄올)를 사용한 전신 치료의 시도가 명백한 세관이상 때문에 이들 활성 성분들이 전신 투여 후 매우 낮은 조직 농도만을 얻을 수 있기 때문에 상기 발견에

서 중요한 변화를 가져오지 않았다는 사실에 의해 특별히 증명되었다. 하지만, 놀랍게도 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국소 적용이 병리학적인 진행에서 중요한 향상을 이끌었다. 가혹함의 등급이 다른 케양(DI 내지 DV 케양)이 치료될 수 있다. 지방이 많은 케양이 깨끗해졌고, 외피가 생겼고 그리고 크기가 더 작아지고 그리고 완전하게 치유되었다. 이 치료는 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 주간격으로 수회 국소 적용한 후 성공적이었고, 상기 화합물은 용해된 형태 또는 예를 들어 젤로서 또는 침지된 압박 붕대로 또는 드레싱으로 직접 상처에 적용된다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 상처에 0.005mg/ml 내지 200mg/ml의 농도로 적용될 수 있고, 용액 또는 젤을 위한 바람직한 농도는 0.1 내지 150mg/ml의 범위이다. 침지된 압박 붕대 또는 드레싱의 경우에는, 투약의 젤라틴 형태는 25-150mg/ml의 농도로 사용될 수 있다.

<108> 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국부적 그리고/또는 국소적 적용은 수의학적 약제에서도 이롭다는 것이 또한 발견되었다. 많은 나라에서의 최근의 연구는 4년생 이상의 개의 % 그리고 고양이의 80% 이상이 치과 치료를 필요로 한다는 것을 보여준다. 더구나, 4년생 이상 고양이의 10% 및 개의 7.5%가 심한 치주염으로 고통받고 있고, 이것은 신장, 간 및 심장의 감염을 야기할 수 있다. 놀랍게도, 식(I) 또는 식(II)의 화합물 또한 동물의 치과 질병의 치료에 적합하다는 것이 발견되었다. 치내 치료는 사람의 치과 치료에서 상기와 동일한 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 활성 성분 농도 및 동일한 방법을 이용하여 실행할 수 있다. 치내 질병의 치료를 위해, 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 젤라틴 제제 또는 용액에 침지된 실을 동물의 잇몸 속에 삽입한다. 실리콘 트레이를 이용하는 것도 대체 가능하다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 0.005mg/ml 내지 200mg/ml의 농도에서 이용할 수 있다. 0.5mg/ml 내지 200mg/ml 범위의 농도가 바람직하고, 10 내지 150mg/ml 범위의 농도가 더욱 바람직하다.

<109> 기간을 연장하기 위해 동물의 경구 부위로 이물질을 도입할 때, 반응 증상의 발현이 생길 수 있고, 따라서 잇몸 속으로 직접 적하에 의해, 인대 내에 주사에 의해 또는 예를 들어, 실리콘 트레이 같은 약 운반체에 의해 식(I) 또는 식(II)의 화합물로 치주 질병을 치료하기에 종종 유리하다. 후자의 경우, 치료되어질 동물이 마취되고 그리고 통상적으로 사람의 치과 치료에서 이용되는 가공성 실리콘 틀 재료의 덩어리가 윗턱에 대하여 압축된다. 입이 다물어진 후, 아래 치아의 틀을 만들고, 플라스틱 재료를 압착하고 잇몸의 모든 주변지역이 구강에 겹치도록 덮인다. 경화된 후, 윗니 및 아랫니 및 잇몸 부위의 전체 틀이 제거되고 식(I) 또는 식(II)의 화합물이 잇몸속으로 스며들게 하고 임의로 틀의 구멍에 놓이게 한다. 주형을 다시 동물의 턱에 놓는다. 입은 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 조직과 극소로 접촉되도록 허용하기 위해, 추가 15 내지 30분동안 다물고 있다.

<110> 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 국소적인 그리고/또는 국부적인 적용은 세균의 빠른 박멸 및 치주 조직의 빠른 재생을 가져온다. 이것은 치아-지지 조직의 빠른 재생 및 치아의 재부착을 가져온다. 이 치료 방법의 다른 잇점은 동물의 독한 구취를 효과적으로 그리고 근본적으로 조절하는 것이다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 0.005 mg/ml 내지 200mg/ml 범위의 농도로 용액 또는 젤로서 이용될 수 있고, 바람직하기는 0.5mg/ml 내지 200mg/ml의 범위이다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물은 또한 항균성, 항진균성 또는 항바이러스성 물질과 같은 다른 항-감염 약제와 조합되어 이용될 수 있다.

<111> 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물은 0.005mg/ml 내지 200mg/ml의 농도로 이용할 수 있다. 바람직하기는 0.5 mg/ml 내지 200mg/ml의 농도이고, 더욱 바람직하기는 10 내지 150mg/ml 범위의 농도이다.

<112> 화학식(I) 또는 화학식(II)의 화합물은 용액, 젤, 혼탁액, 에멀젼 또는 리포좀 또는 미셀의 형태로 이용될 수 있다. 용액의 예는 용해제의 존재 하의 수용액이다. 용해제의 예는 염류, 폴리올류, 당알콜류, 폴리글리콜류 또는 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 푸르푸랄, N,N-디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, i-프로판올, n-프로판올 또는 아세톤같은 보조-용매가 있다. 수성 젤은 펙틴, 에틸렌 글리콜 모노메타크릴레이트 젤, 알기네이트류, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복실메틸 히드록시에틸 셀룰로오스, 폴리글리세릴 메타크릴레이트류 또는 폴리사카라이드류와 같은 젤화제(젤 형성제)를 첨가하여 제조할 수 있다. 다른 적합한 첨가제는 셀룰로스, 알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 아가-아가, 카르복실메틸 구아 및 셀룰로오스 에테르류와 같은 접증제, 또는 에틸렌디아민, 우레아 또는 시클로텍스트린류와 같은 굴수성 용해도 증진제가 있다. 생약 형태는 또한 계면 활성제와 같은 용해제, 또는 보존제를 포함할 수 있다. 가능한 혼탁액 성분의 예로는 트라가칸스, 셀룰로스, 습윤제, 글리콜류, 폴리올류, 뮤신류 또는 셀룰로스 에테르류가 있다. 가능한 에멀젼 성분은 폴리소르베이트류, 계면활성제류, 레시틴류, 뮤신류, 젤라틴 또는 카르복시메틸 셀룰로스와 같은 유화제이다. 투약의 다른 적당한 형태는 비활성 운반 재료로 구성된 치과 포켓 삽입이고, 활성 성분 및 임의로 다른 보조 물질로 포화되고, 점차적으로 용해되어 활성 성분을 내놓는다. 치근 충전을 위한 투약의 가능한 형태의 예로 지혈용 솜뭉치, 원면 충전물 또는 발포 펠렛이 있다. 연성 조직 감염의 경우의 적용은 스트립 또는 세관 삽입을 이용하여 실시할 수 있다. 약제상의 물질 또는 삼투압 조절을 위한 보조 물질을 또한 이용할 수 있다. 식(I) 또는 식(II)의 화합물의 제형화를 위한 다른 가능한 보조 물질은 항산화제류, 퀄레이트화제류, 살균제류, 분산제류, 에멀젼 안정제류,

하이드로콜로이드류, 보존제류, 용해제류, 습윤제류, 4차 암모늄 화합물류, 안정제류, 혼탁화제류 또는 점증제류가 있다. 상기 성분은 또한 서로 다른 것과 조합되어 이용될 수 있다.

<113> 적당하고 안정된 젤라틴성 제형은 식(I) 또는 식(II)의 화합물 이외에, 폴리에테르류, 변형 셀룰로스류 및 물로 구성된다. 바람직한 젤 제형은 프로필렌 글리콜, Tween 20 용액 및 muc. 히드록시에틸 셀룰로스의 혼합물에 식(I) 또는 식(II)의 화합물을 포함하는 것들이다. 바람직한 조성물은 0.001mg/ml 내지 100mg/ml의 식(I) 또는 식(II)의 화합물, 5 내지 250mg/ml의 폴리프로필렌 글리콜, 5 내지 200mg/ml의 1% Tween20 용액 및 1g/ml의 muc. 히드록시에틸 셀룰로오스로 구성된다. 특히 바람직한 젤라틴성 제형은 1 내지 100mg/ml의 식(I) 또는 식(II)의 화합물, 50 내지 200mg/ml의 프로필렌 글리콜, 3 내지 150mg/ml의 1% Tween 20 용액 및 1g/ml의 muc. 히드록시 셀룰로오스로 구성된다.

<114> 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 일반적인 개념을 한정하는 것은 아니다.

실시예

<116> 다양한 제형의 예

실시예 1

<118> 목시플록사신 · HCl 용액

<119> 목시플록사신 하이드로클로라이드 500 mg

<120> 사전 투입 액체 ad 100 ml

실시예 2

<122> 고점도 제형 : 목시플록사신 · HCl 젤

<123> 목시플록사신 하이드로클로라이드 1.0 g

<124> 히드록시에틸 셀룰로스 0.5 g

<125> 프로필렌 글리콜 1.5 g

<126> 증류수 ad 10.0 g

실시예 3

<128> 안정화제가 있는 저점도 제형: 목시플록사신 · HCl 젤

<129> 목시플록사신 하이드로클로라이드 1.0 g

<130> 히드록시에틸 셀룰로스 0.25 g

<131> 프로필렌 글리콜 1.5 g

<132> 1% Tween 20 용액 1.0 g

<133> 증류수 ad 10.0 g

실시예 4

<135> 목시플록사신 · HCl 젤

<136> 목시플록사신 하이드로클로라이드 0.1 g

<137> 히드록시에틸 셀룰로스 0.25 g

<138> 프로필렌 글리콜 1.5 g

<139> 1% Tween 20 용액 1.0 g

<140> 증류수 ad 10.0 g

A. 균관치료학적 질환

<142> A.1. 우식성 질환으로 인한 치수염의 국소적 치료

- <143> **환자 A 1.1** (남성, 43세). 임상적 진단: 치아 24, 근심(近心) 우식성 결함(법랑질/상아질), 치아 활성도 있음, 찬 것에 대한 증가된 과민성. 치료 과정: 우식의 제거. 매우 약간 연화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(25mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동(cavity) 교합. 4일 후 검사: 환자는 증상이 없음. 드롭신으로 리라이닝(relining), 복합물로 최종 충전. 3주 후 검사: 치아 활성도 있음, 환자 증상 없음.
- <144> **환자 A 1.2** (남성, 33세). 임상적 진단: 치아 11, 13, 중증 말단(末端) 및 근심 우식성 결함(법랑질/상아질), 모든 치아 활성도 있음, 치아 11은 찬 것에 민감, 치아 13은 더운 것에 민감. 치료 과정: 우식의 제거. 경화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 1주 후 검사: 치아 11 및 13은 증상 없음. 드롭신으로 리라이닝, 복합물로 최종 충전. 14일 후 검사: 치아 활성도 있음, 환자 증상 없음.
- <145> **환자 A 1.3** (여성, 18세). 임상적 진단: 치아 24, 중증 말단 우식성 결함(법랑질/상아질), 치아 활성도 있음, 찬 것, 단 것 및 신 것에 민감. 치료 과정: 우식의 제거. 경화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(25mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 1주 후 검사: 미지 원인의 여전히 경미한 불편함, 삽입의 반복. 3일 후 검사: 치아 활성도 있음, 환자 증상 없음. 드롭신으로 리라이닝, 유리 이오노머(ionomer)로 최종 충전.
- <146> **환자 A 1.4** (남성, 23세). 임상적 진단: 치아 11, 중증 근심 우식성 결함, 치아 활성도 있음, 찬 것 및 더운 것에 민감, 약간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 약간 연화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 7일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 인산 아연 시멘트로 리라이닝, 유리 이오노머로 최종 충전.
- <147> **환자 A 1.5** (남성, 43세). 임상적 진단: 치아 13, 중증 말단 우식성 결함, 치아 약하게 활성도 있음, 찬 것에 민감, 약간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 경화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 4일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 드롭신으로 리라이닝, 복합물로 최종 충전.
- <148> **환자 A 1.6** (여성, 42세). 임상적 진단: 치아 36, 중증 근심 우식성 결함, 치아 감소된 활성도 있음, 찬 것 및 더운 것에 민감, 약간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 6일 후 검사: 여전히 찬 것 및 더운 것에 경미하게 민감. 삽입의 반복. 7일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 인산 아연 시멘트로 리라이닝, 복합물로 최종 충전.
- <149> **환자 A 1.7** (여성, 18세). 임상적 진단: 치아 44, 중증 근심 우식성 결함, 치아 감소된 활성도 있음, 찬 것에 민감, 약간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 약간 연화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 4일 후 검사: 환자 증상 없음. 인산 아연 시멘트로 리라이닝, 복합물로 최종 충전.
- <150> **환자 A 1.8** (남성, 38세). 임상적 진단: 치아 36, 중증 말단 우식성 결함, 치아 감소된 활성도 있음, 찬 것, 더운 것, 단 것 및 신 것에 민감, 진동에 약간 민감, 약간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 약간 연화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 3주 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 인산 아연 시멘트로 리라이닝, 복합물로 최종 충전.
- <151> **환자 A 1.9** (여성, 50세). 임상적 진단: 치아 27, 중증 말단 우식성 결함, 치아 활성도 있음, 찬 것에 민감, 약간 더운 것에 민감, 경미한 약간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 연화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(25mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 교합. 7일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음.
- <152> **환자 A 1.10** (남성, 17세). 임상적 진단: 치아 16, 17, 27, 36, 37, 46 교합성 우식, 치아 활성도 있음, 찬 것, 단 것 및 신 것에 민감, 간헐적으로 더운 것에 전체적으로 민감. 치료 과정: 우식의 제거. 경화된 잔여 상아질 피복. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 14일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 드롭신으로 리라이닝, 복합물로 최종 충전.
- <153> **환자 A 1.11** (남성, 33세). 임상적 진단: 치아 22, 말단 우식성 결함(법랑질/상아질), 치아 활성도 있음, 더운 것에 약간 민감. 치료 과정: 우식의 제거. 매우 약하게 연화된 잔여 상아질 피복. 그레파플록사신 젤(25mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 5일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 인산 아연 시멘트로 리라이닝, 복합물로 최종 충전. 4주 후 검사: 치아 활성도 있음, 환자 증상 없음.
- <154> **환자 A 1.12** (남성, 38세). 임상적 진단: 치아 22, 23 중증 말단 우식성 결함(법랑질/상아질), 치아 활성도 있

음, 찬 것에 민감. 치료 과정: 우식의 제거. 경화된 잔여 상아질 피복. 그레파플록사신 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 1주 후 검사: 환자 증상 없음. 드롭신으로 리라이닝, 복합물로 최종 충전. 14일 후 검사: 치아 활성도 있음, 환자 증상 없음.

<155> 환자 A 1.13 (여성, 48세). 임상적 진단: 치아 14, 중증 심근 우식성 결함(법랑질/상아질), 치아 활성도 있음, 찬 것 및 신 것에 민감. 치료 과정: 우식의 제거. 경화된 잔여 상아질 피복. 그레파플록사신 메실레이트 젤(25mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 3주 후 검사: 여전히 경미한 불편함. 주입의 반복, 4일 후 검사: 치아 활성도 있음, 환자 증상 없음. 드롭신으로 리라이닝, 유리 이오노미로 최종 충전.

<156> 환자 A 1.14 (남성, 53세). 임상적 진단: 치아 13, 중증 근심 우식성 결함, 치아 활성도 있음, 더운 것에 민감, 야간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 약하게 연화된 잔여 상아질 피복. 레보플록사신 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 14일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 드롭신으로 리라이닝, 복합물로 최종 충전.

<157> 환자 A 1.15 (남성, 22세). 임상적 진단: 치아 44, 중증 근심 우식성 결함, 치아 활성도 있음, 찬 것에 민감, 야간 진통. 치료 과정: 우식의 제거. 질긴 잔여 상아질 피복. 트로바플록사신 메실레이트 젤(50mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 9일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 드롭신으로 리라이NING, 복합물로 최종 충전.

<158> 환자 A 1.16 (여성, 15세). 임상적 진단: 치아 46, 중증 말단 우식성 결함(법랑질/상아질), 감소된 활성도 있음의 치아, 찬 것 및 더운 것에 민감. 치료 과정: 우식의 제거. 스파플록사신 젤(25mg/ml)이 적셔진 펠렛 삽입, 임시 공동 교합. 4일 후 검사: 여전히 약간 더운 것에 민감. 삽입의 반복. 14일 후 검사: 환자 증상 없음, 치아 활성도 있음. 드롭신으로 리라이NING, 복합물로 최종 충전.

A.2. 상아질 상처의 예방

<160> 환자 A 2.1 (남성, 30세). 임상적 진단: 치아 33 및 36, 두 치아 모두 우식성 결함. 치아 활성도 있음. 치료 과정: 치아 33 및 36의 준비. 임시 브릿지의 조립. 공동으로 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(25mg/ml)의 도포, 온화한 공기 젯(jet)으로 건조. 임시 시멘트로 브리지의 고정. 8일 후, 인산 아연 시멘트로 브릿지의 최종 삽입. 3주 후 검사: 환자 증상 없음.

<161> 환자 A 2.2 (남성, 48세). 임상적 진단: 약간 말단 우식성 결함(법랑질/상아질)의 치아 22, 23 및 24, 모두 치아 활성도 있음. 찬 것에 민감. 치료 과정: 우식의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(25mg/ml)으로 도포, 임시 공동 교합. 2주 후 검사: 치아 활성도 있음, 환자 증상 없음.

<162> 환자 A 2.3 (여성, 28세). 임상적 진단: 치경측 부식(법랑질)인 치아 14, 15, 16 및 17, 찬 것 및 단 것에 민감. 치료 과정: 준비, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(25mg/ml)으로 도포, 에어 젯으로 온화한 건조. 복합물로 접착 복원. 3주 후 검사: 환자 증상 없음.

<163> 환자 A 2.4 (남성, 33세). 임상적 진단: 상아질의 처음 3분의 1에 우식성 결함인 치아 11, 12, 21, 및 22, 치아 활성도 있음. 치료 과정: 세라믹 치관을 위한 준비, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(25mg/ml)으로 도포, 에어 젯으로 온화한 건조, 임시 치관의 삽입. 14일 후, 인산 아연 시멘트로 최종 치관의 삽입. 3주 후 검사: 환자 증상 없음.

<164> 환자 A 2.5 (남성, 62세). 임상적 진단: 치아 44, 상아질의 처음 3분의 1에 근심 우식성 결함, 찬 것에 민감. 치료 과정: 우식의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(25mg/ml)으로 도포, 임시 공동 교합. 9일 후 검사: 환자 증상 없음. 드롭신으로 리라이NING, 복합물로 최종 충전.

<165> 환자 A 2.6 (여성, 18세). 임상적 진단: 치아 43, 상아질의 처음 3분의 1에 말단 우식성 결함. 치료 과정: 우식의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(25mg/ml)으로 도포. 드롭신으로 리라이NING, 복합물로 최종 충전. 환자 검사에 참여 안함.

<166> 환자 A 2.7 (여성, 28세). 임상적 진단: 치경측 부식인 치아 15, 14, 13, 12, 11, 21, 22, 23, 24 및 25, 극심한 과민성. 치료 과정: 부식 부위의 세척, 스파플로사신 용액(25mg/ml)으로 도포, 에어 젯으로 온화한 건조. 복합물로 접착 복원.

<167> 환자 A 2.8 (여성, 33세). 임상적 진단: 상아질의 처음 3분의 1에 근심 및 말단 우식성 결함인 치아 13, 14 및 15, 찬 것에 민감. 치료 과정: 공동의 준비, 트로바플록사신 메실레이트 용액(25mg/ml)으로 도포, 온화한 에어

셋으로 건조. 유리 이오노머 시멘트로 접착 복원.

<168> A.3. 감염된 치근관 및 치근단 주위 부위의 국소적 치료

환자 A 3.1 (여성, 40세). 임상적 진단: 치아 45, 치수염 화농증으로 인한 첨단(尖端) 치근막염, 경미한 씹기의 불편함. X-선으로 약간 벌어진 치근막 간격 관찰, 괴저 없음. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(100mg/ml)으로 관 삽입, 그리고 나서, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(100mg/ml)로 덧칠, 임시 교합. 3일 후 검사: 환자 증상 없음, 엔도메타손으로 치근관 충전. 14일 후 검사: 여전히 환자 증상 없음, 복합물로 최종 충전.

환자 A 3.2 (남성, 70세). 임상적 진단: 치아 23, 괴저성, 씹기의 불편함. X-선 정상. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(100mg/ml)으로 관 삽입, 그리고 나서, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(100mg/ml)로 덧칠, 임시 교합. 14일 후 검사: 환자 증상 없음, 판 기미 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전.

환자 A 3.3 (여성, 22세). 임상적 진단: 치아 11, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 씹기의 불편함. X-선으로 벌어진 치근막 간격 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 관 삽입, 그리고 나서, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 덧칠, 임시 교합. 3일 후 검사: 환자 증상 없음, 판 기미 없음.

환자 A 3.4 (남성, 40세). 임상적 진단: 치아 11, 치후염 화농증으로 인한 첨단 치근막염, 씹기의 불편함. X-선으로 벌어진 치근막 간격 관찰, 괴저는 아님. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 치근관 삽입, 임시 교합. 3일 후 검사: 환자 증상 없음, 엔도메타손으로 치근관 충전. 임시 교합. 3주 후 검사: 여전히 환자 증상 없음, 복합물로 최종 충전.

환자 A 3.5 (여성, 43세). 임상적 진단: 치아 35, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함. X-선으로 약간 반투명성 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비 불가능, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 치근관 삽입, 그리고 나서, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 덧칠, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 7일 후 검사: 괴저 기미 없음, 씹기 불편함 없음. N2 약제로 치근관 충전. 7일 후 검사: 환자 증상 없음. 복합물로 최종 충전.

환자 A 3.6 (남성, 29세). 임상적 진단: 치아 36, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함. X-선 정상. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 치근관 삽입, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 8일 후 검사: 괴저 기미 없음, 환자 증상 없음. N2 약제로 치근관 충전. 3주 후 검사: 환자 증상 없음. 복합물로 최종 충전.

환자 A 3.7 (여성, 50세). 임상적 진단: 치아 14, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함. X-선으로 약간 반투명성 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(100mg/ml)로 치근관 삽입, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 7일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 3주 후 검사: 환자 여전히 증상 없음. 복합물로 최종 충전.

환자 A 3.8 (여성, 42세). 임상적 진단: 치아 34, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함. X-선으로 약간 반투명성 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 관 준비 불가능, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 치근관 삽입, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 13주 후 검사: 환자 증상 없음. 관-기미 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 유리 이오노머로 최종 충전.

환자 A 3.9 (여성, 17세). 임상적 진단: 치아 46, 치후염 화농증으로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함, 치아 괴저성 없음. X-선으로 근심 치근에 약간 벌어진 치근막 간격 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(100mg/ml)로 치근관 삽입, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 7일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전, 최종 충전. 이후의 검사에 환자 출석하지 않음.

환자 A 3.10 (여성, 24세). 임상적 진단: 치아 14, 치근 끝 부분에 누관, 치아 괴저, 경미한 씹기의 불편함. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비. 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 관 및 누관 세정, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 치근관 삽입, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 원면 마개만으로 관 교합. 3일 후 검사: 환자 아직 완전히 증상 없지 않음. 관 여전히 매우 약간 괴저 기미 있음. 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 세정 및 목시플

록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 치근관 삽입의 반복. 8일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 3주 후 검사: 환자 증상 없음. 복합물로 최종 충전.

<179> 환자 A 3.11 (남성, 51세). 임상적 진단: 치아 34, 치후염 화농증으로 인한 첨단 치근막염, 괴저 없음, 씹기 불편함 없음. 치근 끝 부위에 누관. X-선으로 약간 반투명성 관찰. 치료 과정: 입천장 치근에서 첨단 아래로 치근관 준비 불가능, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(100mg/ml)로 치근관 삽입, 임시 교합. 10일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 환자 검사에 출석하지 않음.

<180> 환자 A 3.12 (여성, 34세). 임상적 진단: 치아 44, 누관, 씹기 어려움, 괴저성. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비. 종이 포인트를 사용하여 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 치근관 삽입, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 8일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 복합물로 최종 충전.

<181> 환자 A 3.13 (여성, 78세). 임상적 진단: 치아 15, 치후염성 화농증으로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함. 괴저 없음. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 치근관 삽입, 그리고 나서, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 덧칠, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 9일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 10일 후 검사: 환자 여전히 증상 없음, 복합물로 최종 충전.

<182> 환자 A 3.14 (남성, 30세). 임상적 진단: 치아 13, 괴저성, 씹기의 불편함, X-선 정상. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 치근관 삽입, 그리고 나서, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 덧칠, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 10일 후 검사: 환자 증상 없음, 판기미 없음, 엔도메타손으로 치근관 충전.

<183> 환자 A 3.15 (여성, 32세). 임상적 진단: 치아 31, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 씹기의 불편함, X-선으로 벌어진 치근막 간격 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 치근관 삽입, 그리고 나서, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 덧칠, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 9일 후 검사: 환자 증상 없음. 판기미 없음.

<184> 환자 A 3.16 (남성, 40세). 임상적 진단: 치아 46, 치수염성 화농증으로 인한 첨단 치근막염, 괴저 없음, X-선으로 벌어진 치근막 간격 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 그레파플록사신 젤(50mg/ml)로 치근관 삽입, 임시 교합. 3주 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 임시 교합. 1주 후 검사: 환자 여전히 증상 없음, 복합물로 최종 충전.

<185> 환자 A 3.17 (여성, 33세). 임상적 진단: 치아 32, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함, X-선으로 약간 반투명성 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 그레파플록사신 용액(20mg/ml)으로 치근관 삽입, 그리고 나서, 그레파플록사신 젤(20mg/ml)로 덧칠, 그리고 그레파플록사신 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 6일 후 검사: 괴저 기미 없음, 씹기 불편함 없음. N2 약제로 치근관 충전. 4일 후 검사: 환자 증상 없음, 복합물로 최종 충전.

<186> 환자 A 3.18 (여성, 55세). 임상적 진단: 치아 34, 괴저로 인한 첨단 치근막염, 경미한 씹기의 불편함, X-선으로 약간 반투명성 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 트로바풀록사신 메실레이트 젤(100mg/ml)로 치근관 삽입, 그리고 트로바풀록사신 메실레이트 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 12일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 3주 후 검사: 환자 여전히 증상 없음, 복합물로 최종 충전.

<187> 환자 A 3.19 (여성, 22세). 임상적 진단: 치아 11, 단순 괴저로 인한 첨단 치근막염. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비 불가능, 트로바풀록사신 메실레이트 용액(50mg/ml)으로 치근관 삽입, 임시 교합. 3주 후 검사: 환자 증상 없음, 판기미 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전, 유리 이오노미로 최종 충전.

<188> 환자 A 3.20 (여성, 77세). 임상적 진단: 치아 47, 치수염성 화농증으로 인한 첨단 치근막염, 치아 괴저 없음, X-선으로 치근 중심에서 약간 벌어진 치근막 간격 관찰. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비. 토수플록사신 토실레이트 젤(100mg/ml)로 치근관 삽입. 8일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전, 최종 충전. 환자 이후 검사에 출석하지 않음.

<189> 환자 A 3.21 (여성, 54세). 임상적 진단: 치아 22, 치근 끝 부위에 누관, 치아 괴저성, 경미한 씹기의 불편함. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 주사기에 의해 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 판

및 누관 세정, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤(50mg/ml)로 관 삽입, 그리고 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 원면 마개만으로 관 교합. 8일 후 검사: 환자 아직 완전히 증상 없지 않음, 관 여전히 약간 기미 있음. 세정 및 삽입의 반복. 10일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 1주 후 검사: 환자 증상 없음. 복합물로 최종 충전.

<190> **환자 A 3.22** (남성, 50세). 임상적 진단: 치아 35, 치수염성 화농증으로 인한 첨단 치근막염, 괴저 없음, 씹기 불편함 없음. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 토수플록사신 토실레이트 젤(50mg/ml)로 치근관 삽입, 임시 교합. 10일 후 검사: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전. 환자 검사에 출석하지 않음.

<191> **환자 A 3.23** (여성, 64세). 임상적 진단: 치아 34, 누공, 씹기 어려움, 괴저성. 치료 과정: 첨단 아래로 치근관 준비, 종이 포인트를 사용하여 그레파플록사신 용액(50mg/ml)으로 치근관 삽입, 그레파플록사신 용액(50mg/ml)으로 인대내 주입. 임시 교합. 10일 후 점검: 환자 증상 없음. 엔도메타손으로 치근관 충전, 복합물로 최종 충전.

B. 치주 질환의 국소 치료

<193> **환자 B1** (여성, 33세). 임상적 진단: 치아 26 및 27, 노출된 뿌리 시멘트질을 갖는 가장자리 치주염, 4~5mm의 포켓 깊이, 심한 구취. 치료 과정: 초음파로 그리고 수작업으로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 트레드 삽입물, 치주팩(Gingipac) 잇몸 드레싱으로 덮음. 3일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 잇몸 영역 및 포켓 염증-없어짐.

<194> **환자 B2** (여성, 60세). 임상적 진단: 치아 14 내지 18, 노출된 뿌리 시멘트질을 갖는 심한 가장자리 치주염, 5~6mm의 포켓 깊이. 치료 과정: 초음파로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 트레드 삽입물, 치주팩 잇몸 드레싱으로 덮음. 4일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 잇몸 영역 및 포켓 염증-없어짐.

<195> **환자 B3** (남성, 49세). 임상적 진단: 치아 24 내지 28, 노출된 뿌리 시멘트질을 갖는 가장자리 치주염, 4~6mm의 포켓 깊이. 치료 과정: 초음파로 그리고 수작업으로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 트레드 삽입물, 치주팩 잇몸 드레싱으로 덮음. 5일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 잇몸 영역 및 포켓 염증-없어짐.

<196> **환자 B4** (여성, 20세). 임상적 진단: 상부 및 하부 턱 영역 전체에 가장자리 치주염, 4~6mm의 포켓 깊이, 심한 구취. 치료 과정: 초음파로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (0.25mg/ml)을 갖는 의학적 스플린트(splint)를 하루에 10분씩 4일동안 착용. 3일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 더 이상의 염증성 현상은 존재하지 않음.

<197> **환자 B5** (여성, 53세). 임상적 진단: 치아 37, 노출된 뿌리 시멘트질을 갖는 가장자리 치주염, 5mm의 포켓 깊이, 심한 구취. 치료 과정: 초음파로 그리고 수작업으로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 트레드 삽입물, 치주팩 잇몸 드레싱으로 덮음. 8일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 잇몸 영역 및 포켓 염증-없어짐.

<198> **환자 B6** (여성, 30세). 임상적 진단: 치아 25~28, 노출된 뿌리 시멘트질을 갖는 심한 가장자리 치주염, 4mm의 포켓 깊이. 치료 과정: 초음파로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 트레드 삽입물, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)의 인대내 주사, 치주팩 잇몸 드레싱으로 덮음. 10일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 잇몸 영역 및 포켓 염증-없어짐.

<199> **환자 B7** (남성, 35세). 임상적 진단: 치아 14~17, 노출된 뿌리 시멘트질을 갖는 가장자리 치주염, 4mm의 포켓 깊이. 치료 과정: 초음파로 그리고 수작업으로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 트레드 삽입물, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)의 인대내 주사, 치주팩 잇몸 드레싱으로 덮음. 9일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 잇몸 영역 및 포켓 염증-없어짐.

<200> **환자 B8** (여성, 33세). 임상적 진단: 상부 및 하부 턱 영역 전체에 가장자리 치주염, 3~5mm의 포켓 깊이. 치료 과정: 초음파로 결석질의 제거, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (0.25mg/ml)을 갖는 의학적 스플린트를 하루에 10분씩 6일동안 착용. 6일 후 검사: 환자 증상-없어짐, 더 이상의 염증성 현상은 존재하지 않음.

C. 뼈 점막성 상처의 국소 치료

<202> **환자 C1** (남성, 14세). 임상적 진단: 치아 011 및 012, 발치후 상처 보호, 재이식된 치아. 치료 과정: 흡수,

교착(ankylosis) 및 X-선으로 부골 (sequestrum). 상처 보호 후 소파(excochleation). 거즈 스트립에 의한 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)의 저장소(depot)의 적용. 3일후 검사: 환자 증상-없어짐, 양호한 상처 가장자리 적응.

<203> **환자 C2** (남성, 16세). 임상적 진단: 부 36, 주요 외과적 개입후 상처 보호, 약간 하위점막성 부어오름, 치아 36상에 치수염 화농에 따른 누관형성. 치료 과정: 절개, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 세정, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 스트립 삽입물. 3일후 검사: 환자 증상-없어짐, 양호하고 신속한 회복 방법.

<204> **환자 C3** (여성, 34세). 임상적 진단: 끝에 육아종을 갖는 치아 26 및 46, 심한 씹기 곤란. 치료 과정: 염증성 단계에서 발치(골절개술), 봉합 없음. 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 침투시킨 거즈로 상처 케어. 2일후 검사: 환자 증상-없어짐.

<205> **환자 C4** (여성, 34세). 임상적 진단: 치아 48, 매복되고 환치됨 (displaced). 치료 과정: 주요 외과적 개입(골절개술)에 따른 상처 보호, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 침투시킨 거즈로 상처 케어. 상처를 2 버튼 봉합으로 폐쇄하였다. 1주일후 검사: 봉합 제거, 양호한 상처 가장자리 순응, 환자 증상-없어짐.

<206> **환자 C5** (남성, 52세). 임상적 진단: 치아 34, 치수염 화농, 누관형성, 하위점막성 부어오름. 치료 과정: 천공, 절개, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(50mg/ml)으로 치근관 및 누관의 세정, 단지 코튼 울 플러그로 완성, 환부 영역에 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)이 침투된 거즈 삽입물, 봉합 없음. 3일후 검사: 양호한 회복 방법, 환자 증상-없어짐. 엔도메타손으로 치근관 충전. 3주후 검사: 환자 증상-없어짐.

<207> **환자 C6** (남성, 44세). 임상적 진단: 치아 36, 발치후 상처 보호. 치료 과정: 후 통증, 치조의 복구, 거즈 스트립에 의한 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)의 저장소의 적용. 3일후 검사: 환자 증상-없어짐, 양호한 상처 가장자리 순응.

<208> **환자 C7** (남성, 36세). 임상적 진단: 치아 22, 낭종에 기인한 치근 끝 절제에 따른 상처 보호. 치료 과정: 절개, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 갖는 스트립 삽입물. 3일후 검사: 환자 증상-없어짐, 양호한 회복 방법.

<209> **환자 C8** (여성, 31세). 임상적 진단: 끝에 육아종을 갖는 치아 26 및 46, 씹기 곤란. 치료 과정: 염증성 단계에서 발치(골절개술), 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (50mg/ml)을 침투시킨 거즈로 상처 보호. 3일후 검사: 환자 증상-없어짐.

<210> **환자 C9** (남성, 22세). 임상적 진단: 치아 14, 치수염 화농, 누관형성, 하위점막성 부어오름. 치료 과정: 천공, 절개, 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액(25mg/ml)으로 치근관 및 누관의 세정, 그레파플로사신 젤 (25mg/ml)을 갖는 관 삽입물, 단지 원면 마개로 완성, 환부 영역에 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (25mg/ml)이 침투된 거즈 삽입물, 봉합 없음. 6일후 검사: 환자 증상-없어짐. 엔도메타손으로 치근관 충전. 2주후 검사: 환자 증상-없어짐.

D. 상처 보호

<212> **환자 D1** (남성, 33세). 진단: 왼쪽 앞쪽 팔에 괴사성 열상. 치료 과정: 상처 위생, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%)의 적용, 상처 덮음. 1주일 후 완전한 상처 폐쇄에 의한 피부 상피의 재생.

<213> **환자 D2** (남성, 25세). 진단: 오른쪽 중지에 파나리티움 파룬구알(panaritium parunguale). 치료 과정: 전도 마취, 손톱 가장자리 개방, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%)로 국소 항생화, 고무 플랩의 삽입. 환자 증상-없어짐.

<214> **환자 D3** (남성, 70세). 진단: 당뇨병, 당뇨성 발 증후군을 갖는 발의 심한 당뇨성 세관이상 때문에 병원에 입원. 그리고 나서 외래로 발 보호. 소견: a) 오른쪽 엄지 발가락 아래에 깊고, $2 \times 1.5\text{cm}$ 의 궤양, 기름투성이의; b) 큰 궤양 D III, 5mm 직경; c) 큰 열구(fissure) D IV/D V; 전체 발에 심한 케라틴화. 치료 과정: 소견상 뚜렷한 변화없이 Alvox 400 및 Clont 400으로 시도된 전신성 치료. 그리고 나서 일주일 간격으로 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%) 드레싱 적용. 1주일후 상처 검사: a) 궤양 D I, $1 \times 0.5\text{cm}$, 깨끗함; b) 궤양 D III, 깨끗한 과립성 조직; c) 궤양 C IV/D V 치유됨. 3주일후 상처 검사: a) 궤양 D I 변화없음; b) 궤양 D III 사소한-크기. 4주일후 상처 검사: a) 궤양 D I 치유됨; b) 궤양 D III 치유됨.

<215> **환자 D4** (남성, 62세). 진단: 당뇨병, 당뇨성 발 증후군을 갖는 오른쪽 발의 당뇨성 세관이상. 소견: $1 \times 1\text{cm}$ 의

궤양, 기름투성이의; 전체 발에 심한 케라틴화. 치료 과정: 일주일 간격으로 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%) 드레싱 적용. 1주일후 상처 검사: 궤양 $0.2 \times 0.4\text{cm}$, 깨끗함. 2주일후 상처 검사: 궤양 치유됨.

<216> **환자 D5** (여성, 67세). 진단: 왼쪽 엄지 발가락에 당뇨성 괴저. 치료 과정: 상처 위생, 과케라틴화 및 괴사의 제거, 일주일 간격으로 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%) 드레싱 4회 적용, 각회마다 상처 덮음. 완전한 상처 폐쇄로 피부 상피의 재생, 재혈관화.

<217> **환자 D5** (여성, 67세). 진단: 왼쪽 엄지 발가락에 당뇨성 괴저. 치료 과정: 상처 위생, 과케라틴화 및 괴사의 제거, 일주일 간격으로 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%) 드레싱 4회 적용, 각회마다 상처 덮음. 완전한 상처 폐쇄로 피부 상피의 재생, 재혈관화.

<218> **환자 D6** (남성, 34세). 진단: 오른쪽 하부 다리에 단독. 치료 과정: 부동화, 모목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%)로 국소 항생화, 국소 습포. 2주후, 재발 방지. 환자 증상-없어짐.

<219> **환자 D7** (여성, 52세). 진단: 왼손 손바닥에 봉와직염. 치료 과정: 상처 환부 조직 부위의 절개 및 넓은 개방, 목시플록사신 하이드로클로라이드 젤 (1%)로 국소 항생화, 상처 보호. 2주후, 국소 항생화 반복. 환자 증상-없어짐.

<220> **환자 D8** (여성, 28세). 진단: 왼쪽팔 전반부에 절(furuncle). 치료 과정: 절개 및 목시플록사신 하이드로클로라이드 용액 (1%)으로 개방 상처 치료. 환자 증상-없어짐.

<221> **환자 D9** (여성, 44세). 진단: 목 뒤에 옹(carbuncle). 치료 과정: 모든 괴사 부위적출, 목시플록사신 하이드로클로라이드-침투된 습포로 개방 상처 치료. 환자 증상-없어짐.