(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0101890
(43) 공개일자 2017년09월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 6/00* (2006.01) *A61K 31/65* (2006.01)
*A61K 6/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*A61K 6/0044* (2013.01)
*A61K 31/65* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7011641
(22) 출원일자(국제) 2015년09월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년04월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/057410
(87) 국제공개번호 WO 2016/051322
국제공개일자 2016년04월07일
(30) 우선권주장
62/059,116 2014년10월02일 미국(US)

(71) 출원인
**폴리피드 엘티디.**
이스라엘, 49170, 페타크 티크바, 피.오.박스 7126 하시빔 스트리트 18
(72) 발명자
**엠마뉴엘, 노암**
이스라엘 7627512 레호보트 하즈마웃 스트리트 1
(74) 대리인
**특허법인에이아이피**

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 **임플란트 주위염의 치료 방법**

## (57) 요 약

본 발명은 임플란트 주위 질환, 특히 임플란트를 지지한 치조골의 크레스트의 파괴에 의하여 특징지워지는 임플란트 주위 질환의 치료를 위한 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 상기 방법은 골 소실 위치에서 적어도 하나의 약학적 활성제의 국부적으로 제어되고 연장된 방출을 제공하는 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재를 포함한 5 약학적 조성물을 크레스탈 재흡수를 표시하는 임플란트 주위 골에 적용하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류
*A61K 6/06* (2013.01)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

크레스탈 임플란트 주위 골 소실(crestal peri-implant bone loss)과 관련된 임플란트 주위 질환으로 진단된 환자의 치료 방법으로서, 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재를 포함한 약학적 조성물을 임플란트 주위 골 소실 위치에 적용하는 단계를 포함하고, 상기 매트릭스 조성물이 하기: (a) 생체적합성 폴리머; (b) 적어도 하나의 스테롤을 포함한 제1 지질; (c) 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질; 및 (d) 적어도 하나의 약학적 활성제를 포함하고, 상기 매트릭스 조성물이 상기 임플란트 주위 골 소실 위치에서 상기 약학적 활성제의 국부적 서방출을 제공하는, 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 임플란트 주위 질환이 임상적 부착 소실(clinical attachment loss)과 추가로 관련되는, 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 임플란트 주위 질환이 광범위한 점막 침체 및/또는 탐침검사시 출혈에 의하여 추가로 특징지워지는, 방법.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 임플란트 주위 질환이 임플란트 주위염(peri-implantitis)인, 방법.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골 보강재가 동종, 이종, 합성 골 보강재 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골 보강재가 베타 트리-칼슘 포스페이트 (β-TCP) 입자를 포함하는, 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 골 보강재가 최대 약 500 μm(포함)의 평균 입자 크기를 갖는 입자를 포함하는, 방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 골 보강재가 약 150 내지 약 500 μm의 범위로 평균 입자 크기를 갖는 입자를 포함하는, 방법.

### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코팅된 골 보강재가 상기 골 보강재의 약 80-90% (w/w) 및 상기 매트릭스 조성물의 약 10-20% (w/w)를 포함하는, 방법.

### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 비-코팅된 골 보강재를 추가로 포함하는, 방

법.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 비-코팅된 골 보강재가 동종, 이종, 합성 골 보강재 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 13**

제11항에 있어서, 상기 비-코팅된 골 보강재가 베타 트리-칼슘 포스페이트 (β-TCP) 입자를 포함하는, 방법.

**청구항 14**

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코팅된 골 보강재 및 상기 비-코팅된 골 보강재 사이의 중량비가 약 1:3 내지 약 10:1인, 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 상기 코팅된 골 보강재 및 상기 비-코팅된 골 보강재 사이의 상기 중량비가 약 1:1인, 방법.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생체적합성 폴리머가 PLA, PGA 및 PLGA로 이루어진 군으로부터 선택된 생분해성 폴리에스테르인, 방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 생분해성 폴리에스테르가 상기 약학적 조성물의 총중량의 최대 2% (w/w)의 중량 백분율로 존재하는, 방법.

**청구항 18**

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 생분해성 폴리에스테르가 PLGA인, 방법.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스테롤이 콜레스테롤을 포함하는, 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 상기 콜레스테롤이 상기 약학적 조성물의 총중량의 최대 0.8% (w/w)의 중량 백분율로 존재하는, 방법.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 지질이 DMPC, DPPC, DSPC 또는 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 포스파티딜콜린을 포함하는, 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 제2 지질이 DPPC와 DSPC의 조합을 포함하는, 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, DPPC와 DSPC의 중량비가 약 10:1 내지 1:1인, 방법.

**청구항 24**

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 포스파티딜콜린의 조합의 중량이 상기 약학적 조성물의 총중량의 적어도 2.5% (w/w)를 구성하는, 방법.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 활성제가 항생제, 항진균제, 항염증제, 방부제 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 26**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 활성제가 항생제, 항염증제 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 27**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 복수의 항생제를 포함하는, 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 활성제가 상기 약학적 조성물의 총중량의 0.4-2% (w/w)로 존재하는, 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 약학적 활성제가 상기 약학적 조성물의 총중량의 0.4-0.8% (w/w)로 존재하는, 방법.

**청구항 30**

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 활성제가 독시사이클린 및 독시사이클린 하이클레이트로부터 선택된 항생제인, 방법.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 하나의 임플란트 주위 골 소실 위치 당 최대 약 5 그램의 용량으로 적용되는, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 하나의 임플란트 주위 골 소실 위치 당 0.1-2 그램 범위의 용량으로 적용되는, 방법.

**청구항 33**

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물이 골 성장을 유도 또는 자극하는 추가의 활성제를 추가로 포함하는, 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서, 상기 추가의 활성제가 골유도 인자, 성장 인자 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 35**

크레스탈 임플란트 주위 골 소실과 관련된 임플란트 주위염으로 진단된 환자의 치료 방법으로서, 약 1:3 - 10:1의 비율로 코팅된 및 비-코팅된 골 보강재를 포함한 약학적 조성물을 임플란트 주위 골 소실 위치에 적용하는 단계를 포함하고, 상기 코팅된 골 보강재가, 하기: (a) 15-25% (w/w) 폴리(락트-코-글리콜산) (PLGA) (b) 5-15% (w/w)의 콜레스테롤; (c) 50-70% (w/w)의 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DPPC)과 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC)의 혼합물 (여기에서 DPPC 대 DSPC의 비율은 5:1 내지 2:1이다) 및 (d) 7-12% (w/w)의 독시사이클린 또는 독시사이클린 하이클레이트를 포함하는 매트릭스 조성물의 약 10-20% (w/w)로 코팅된 골 보강재의 약 80-90% (w/w)를 포함하는, 방법.

**청구항 36**

크레스탈 임플란트 주위 골 소실과 관련된 임플란트 주위염으로 진단된 환자의 치료 방법으로서, (a) 90-95% (w/w)의 β-TCP; (b) 1.0-2.0% (w/w) PLGA; (c) 0.4-0.8% (w/w) 콜레스테롤; (d) 2.0-4.0% (w/w)의 DPPC; (e) 0.7- 1.3% (w/w)의 DSPC; (f) 0.4-2% (w/w)의 독시사이클린 또는 독시사이클린 하이클레이트를 포함한 약학적

조성물을 임플란트 주위 골 소실 위치에 적용하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 37**

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 임플란트 주위 골 형성의 향상, 포켓 탐침 깊이의 감소, 점막 침체의 감소, 탐침검사시 출혈의 감소, 임상적 부착 소실의 감소, 임플란트 생존율의 향상 중 적어도 하나에 유용한, 방법.

**청구항 38**

임플란트 주위염의 치료가 필요한 대상체에 임플란트 주위염의 치료에 사용을 위하여, 코팅된 및 비-코팅된 골 보강재를 1:3 - 10:1의 비율로 포함한 약학적 조성물로서, 상기 코팅된 골 보강재가 하기: (a) 생체적합성 폴리머; (b) 적어도 하나의 스테롤을 포함한 제1 지질; (c) 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질; 및 (d) 적어도 하나의 약학적 활성제를 포함한 매트릭스 조성물의 10-20% (w/w)와 함께 골 보강재의 약 80-90% (w/w)를 포함하는, 약학적 조성물.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 상기 골 보강재가 동종 골 충전재, 이종 골 충전재, 합성 골 충전재 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

**청구항 40**

제38항 또는 제39항에 있어서, 상기 골 보강재가 합성 골 보강재이고, 바람직하게는, 상기 합성 골 보강재가 트리-칼슘 포스페이트 (β-TCP)이고, 바람직하게는, 상기 β-TCP가 500 μm 이하의 평균 입자 크기를 갖는, 약학적 조성물.

**청구항 41**

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코팅된 골 보강재 및 비-코팅된 골 보강재의 중량비가 1:1인, 약학적 조성물.

**청구항 42**

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 활성제가 상기 약학적 조성물의 총중량의 0.4-2% (w/w)로 존재한 항생제인, 약학적 조성물.

**청구항 43**

임플란트 주위염의 치료가 필요한 대상체에 임플란트 주위염의 치료에 사용을 위하여, (a) 90-95% (w/w)의 β-TCP; (b) 1.0-2.0% (w/w) PLGA; (c) 0.4-0.8% (w/w) 콜레스테롤; (d) 2.0-4.0% (w/w)의 DPPC; (e) 0.7-1.3% (w/w)의 DSPC; (f) 0.4-2% (w/w)의 독시사이클린 또는 독시사이클린 하이클레이트를 포함한, 약학적 조성물.

**청구항 44**

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 임플란트 주위 골 형성 향상, 포켓 탐침 깊이의 감소, 점막 침체의 감소, 탐침검사시 출혈의 감소, 임상적 부착 소실의 감소, 임플란트 생존율의 향상 중 적어도 하나에 유용한, 약학적 조성물.

**청구항 45**

임플란트 주위 위치에서 구강 바이오필름 형성을 억제하거나 또는 임플란트 주위 위치에서 현존하는 구강 바이오필름을 박멸하는 방법으로서, 상기 방법이 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재를 포함한 약학적 조성물을 임플란트 주위 골 위치에 적용하는 단계를 포함하고, 상기 매트릭스 조성물이 하기: (a) 생체적합성 폴리머; (b) 적어도 하나의 스테롤을 포함한 제1 지질; (c) 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질; 및 (d) 적어도 하나의 약학적 활성제를 포함하고, 상기 매트릭스 조성물이 상기 임플란트 주위 위치에서 상기 약학적 활성제의 국부적 서방출을 제공하는, 방법.

## *발명의 설명*

## 기 술 분 야

[0001] 본 출원은, "임플란트 주위 질환의 치료 방법"으로 명칭되고 2015년 10월 2일 출원된, 미국 가출원 번호 62/059116의 우선권을 주장하며, 그의 내용이 본원에서 참조로 편입된다.

[0002] 본 발명은 크레스탈 임플란트 주위 감염 및 골 소실(crestal peri-implant infection and bone loss)과 관련된 임플란트 주위 질환의 치료를 위한 방법 및 약학적 조성물에 관한 것이다.

## 배 경 기 술

[0003] 임플란트 주위염은, 골유착된 치아 임플란트 주변의 염증 과정을 특징으로 하며, 이는 지지 골의 연조직 염증 및 점진적 소실을 포함한다[Elemek E, Almas K. Peri-implantitis:etiology, diagnosis and treatment:an update. *The New York state dental journal* 2014; 80 (1):26-32]. 임플란트 주위염의 보고된 유병률은, 질환 정의에 사용된 탐침검사 깊이 및 방사선사진 골 소실에 대한 역치, 및 연구 집단의 조성에 의존하여, 5% 내지 47% 범위이다 [Mombelli A, Muller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical oral implants research* 2012; 23 Suppl 6:67-76.]. 임플란트 주위염이 진행하면, 임플란트의 소실을 초래할 수 있다.

[0004] 임플란트 주위염은 임플란트 주위 포켓병의 부수적 심화와 또는 심화 없이 탐침검사시 출혈 (BoP)과 함께 크레스탈 골의 수준에서 변화를 특징으로 하는 구강 바이오필름 관련 질환이다 [Lang NP, Berglundh T. Periimplant diseases:where are we now? Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *Journal of clinical periodontology* 2011; 38 Suppl 11:178-181, Lee A and Wang HL. "biofilm related to dental implants". *Implant Dentistry* 2010; 19(5):387-91].

[0005] 임플란트 주위염의 현재 이용가능한 치료는 수술 및 오염제거 기술에 의한 기술 결함 교정에 집중하고 임플란트 주위염의 임상 징후에 관하여 단지 제한된 효과를 갖는 것이 발견되었다. 기계적 치료 단독 또는 방부제 또는 항생제와 조합을 포함한 비-수술 치료는 단기간에 임상 파라미터를 개선할 수 있다. 임플란트 주위염 치료를 위한 수술 절차는 억세스 플랩과 죽은 조직제거술(access flap and debridement), 수술 절제, 골 이식을 이용한 재생, 및 유도된 골 재생 (GBR)을 포함한다. 단기 후속조치에서 이들 절차는 초기 탐침검사 깊이로 30% 내지 50%와 대등한, 추정된 2 내지 3 mm 탐침검사 깊이 감소를 산출한다. 평균 2 mm 방사선사진 골 충전은 재생 절차로 달성된다 [*Heitz-Mayfield LJ, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis:a systematic review. The International journal of oral & maxillofacial implants* 2014; 29 Suppl:325-345].

[0006] 과거의 현존하는 정상적인 생리적 한계내로 치주 유니트의 재구성 및 신규 부착 장치의 재생을 목표한, 골 이식, 막 및 성장 인자를 이용하여, 재생 치주 요법은 치주염의 치료에 사용되어 왔다. 치아 용도를 위하여 시장에서 현재 이용가능한 골 이식 대체물은 세라믹 기반 생성물 (예를 들면 Bio-Oss®) 및 항균 약물 (예를 들면 독시사이클린을 방출하는 Atridox®, 미노사이클린을 방출하는 Arestin®, 및 테트라사이클린을 갖는 Actisite®)을 함유한 분해성 폴리머를 포함한다. Atridox, Arestin, 및 Actisite는 치주염 치료에 필요하고, 임플란트 주위염의 오프 라벨(off-label)로 사용된다. Andrë Buchter 등 (*British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2004) 42, 454−456)은 Atridox®와 자생 골 이식의 조합으로 치료된 임플란트 주위염의 단일 사례 연구를 발표하였다. 그러나, 이식 이후 7 일 이하 동안, Atridox® 높은 파열 및 항생 약물의 짧은 방출 기간은 그의 항균 효과에 유의미한 한계를 나타낸다. 더욱이, 상기에서 명시된 바와 같이, 임플란트 주위염에 대한 만족스러운 치료는 현재 이용가능하지 않다.

[0007] 본 발명 및 다른 것의 발명자들 중 한명에 속한 국제 공개 번호 WO 2010/007623은, 그의 내용이 본원에서 참조로 편입되고, 생분해성 폴리머를 갖는 지질-기반 매트릭스를 포함한, 활성 구성분의 제어된 방출을 위한 약물 전달 조성물을 개시한다. 이들 약물 전달 조성물은 아주 다양한 하나 이상의 생물학적으로 활성 분자를 포착할 수 있고 7 일 내지 수개월 범위의 기간 동안 사전-프로그래밍된 속도로 이들을 방출시킬 수 있다.

[0008] 본 발명의 발명자에 속한 국제 공개 번호 WO2014/020610은, 그의 내용이 본원에서 참조로 편입되고, 적어도 하나의 항생제의 국부 연장된 방출을 제공하는 매트릭스를 포함한 조성물을 골 간극 위치에 적용하는 단계를 포함한 개방 골 골절의 치료를 위한 조성물, 방법 및 의료 기구를 개시한다.

[0009] 따라서 임플란트 주위 골 형성을 향상시키면서, 감염된 점막의 치유 공정을 촉진시키고, 임플란트 생존율을 개

선하고 구강 건강-관련된 삶의 질을 향상시키는 임플란트 주위염의 개선된 치료 방법을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

## *발명의 내용*

### *과제의 해결 수단*

[0010] **발명의 요약**

[0011] 본 발명은 임플란트 주위 질환, 특히 임플란트를 지지한 치조골의 크레스트의 파괴를 특징으로 하는 임플란트 주위 질환의 치료를 위한 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 상기 방법은 골 소실 위치에서 적어도 하나의 약학적 활성제의 국부 제어된 및 연장된 방출을 제공하는 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재를 포함한 약학적 조성물을 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골에 적용하는 단계를 포함함. 약학적 활성제는 항생제, 항진균제, 항염증제, 방부제, 골 성장을 유도 또는 자극하는 제제 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 바람직한 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 항생제이다.

[0012] 본 발명은 본 발명의 구현예에 따른 항생제를 포함한 매트릭스 조성물로 함침된 또는 코팅된 생체적합성 골 보강재가 *시험관내* 바이오필름 형성을 성공적으로 억제하였고 *시험관내* 확립된 바이오필름을 완전히 박멸하였다는 발견에 부분적으로 기반된다. 구강 바이오필름은 임플란트 주위염의 인식가능한 병인체(etiologic agent)이다.

[0013] 본원에서 사용된 바와 같이 "크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골 위치"는 임의의 임플란트 주위 골 결핍된 영역, 예컨대 임플란트 주위 골에서 간극, 갭, 리세스(recess), 또는 다른 단절을 지칭한다. 일부 구현예에 따르면, 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골 위치는 증가된 임플란트 주위 포켓 탐침검사 깊이와 관련된다. 일부 구현예에 따르면, 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골 위치는 임플란트의 골질 지지의 소실을 특징으로 한다. 일부 구현예에 따르면, 골질 지지의 소실은 염증에 의해 동반된다.

[0014] 본원에서 사용된 바와 같이, "임플란트 주위염의 치료"는 임플란트 주위 골 형성의 향상에 관련한다. 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위염의 치료는 포켓 탐침 깊이의 감소에 관련한다. 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위염 치료는 점막 침체의 감소에 관련한다. 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위염 치료는 탐침검사시 출혈(예를 들면 출혈 검 또는 잇몸 출혈)의 감소를 지칭한다. 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위염 치료는 임상적 부착 소실의 감소, 또는 잠재적으로 중단에 관련한다. 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위염 치료는 임플란트 생존율의 향상에 관련한다.

[0015] 한 측면에 따르면, 본 발명은, 골 성장이 요구되는 위치에서, 항생제, 항진균제, 방부제, 항염증제, 비-스테로이드성 항염증제, 골유도제 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적 활성제의 국부 제어된 방출을 제공하는 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재를 임플란트 주위 골에서 임플란팅의 단계를 포함한 임플란트 주위 질환으로 진단된 환자의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위 질환은 크레스탈 임플란트 주위 골 소실과 관련된다. 특정 구현예에 따르면, 임플란트 주위 질환은 임플란트 주위염이다. 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위 골에서 본 발명의 약학적 조성물의 임플란팅의 단계는 내부골질 임플란트 주위염 결함의 죽은조직 제거술 및 표면 오염제거의 단계를 뒤따른다. 일부 구현예에 따르면, "임플란트 주위 골에서 임플란팅"은 임플란트 주위 골과 임플란트 자체 사이에서 형성된 갭 또는 간극에 약학적 조성물의 적용을 지칭한다.

[0016] 일부 구현예에 따르면, 본원에서 기재된 약학적 조성물은 임플란트 및 그의 부근에서 형성할 수 있는 구강 바이오필름의 형성을 방지 또는 억제한다. 일부 구현예에 따르면, 본원에서 개시된 약물 코팅된 골 보강재는 현존하는 구강 바이오필름을 박멸할 수 있다. 건강과 양립가능한 수준까지 박테리아 부담의 감소는 임플란트 요법의 중요한 측면이다.

[0017] 이론 또는 작용 기전에 의하여 제한되지 않고, 이의 적용 이후, 코팅된 골 보강재는 사전 조절된(pre-set), 연장된, 제어된 기간에 걸쳐 크레스탈 재흡수 및 그의 주위를 표시한 골 위치에 약학적 활성제 (예를 들어, 항생 약물)를 방출한다. 골 보강재는 골전도성 골 회수, 및 밀접한 골-대-임플란트 접촉의 확립을 지지하고 그 동안 코팅 매트릭스로부터 약물의 제어된, 연장된 방출이 골 감염을 성공적으로 박멸 또는 방지한다. 방출된 약물의 항미생물 활성은 골 충전재의 골전도성 활성에 보조적이고, 병원체 관련된 구강 골 감염에 의한 초기 흡착 또는 그의 잠재적 거부를 방지한다.

[0018] 따라서, 본 발명의 약학적 조성물은 유익하게는 방출된 약학적 제제의 약학적 활성 (예를 들면 항균 활성)과 골

보강재의 골전도성 활성을 조합한다. 약학적 활성제의 치료량은 임플란트 주위 골 소실 위치에서 국부로 유지되고, 그 동안 낮은 또는 검출불가능한 합성 혈장 수준을 유지한다.

[0019] 일부 구현예에 따르면, 본원에서 개시된 바와 같이 약학적 조성물 및 방법에서 사용된 생분해성 골 보강재는 동종 (즉, 인간 공급원으로부터), 이종 (즉, 동물 공급원으로부터), 합성 골 보강재 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재는 광물계이다. 일부 구현예에 따르면 상기 광물계 물질은 합성이다. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: β-트리칼슘 포스페이트 (β-TCP), 테트라칼슘 포스페이트, α-트리칼슘 포스페이트 (α-TCP), 무정형 칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트, 수산화인회석, 불소인회석, 산소인회석, 규회석, 인회석/규회석 유리 세라믹, 회장석, 칼슘 플루오라이드, 황산칼슘, 탈산칼슘, 아그렐라이트, 데비트라이트, 카나사이트, 금운모, 모네타이트, 브러사이트, 옥토칼슘 포스페이트, 휘틀록카이트, 코디라이트, 베를리나이트, 콤베이트, 인산 결정, 디나트륨 수소 포스페이트, 다른 포스페이트 염-기반 바이오세라믹 또는 이들의 임의의 조합. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재는 트리-칼슘 포스페이트 (β-TCP), 수산화인회석 또는 모두의 조합이다. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재블록, 실린더, 과립, 쐐기, 사다리꼴 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 형태의 입자로 이루어진다. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재는 1000 μm 미만, 900 μm 미만, 800 μm 미만, 700 μm 미만, 600 μm 미만, 500 μm 미만, 400 μm 미만, 300 μm 미만, 또는 200 μm 미만의 평균 직경을 갖는 입자로 이루어진다. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재는 약 30 내지 약 800 μm의 범위로 평균 직경을 갖는; 대안적으로, 약 30 내지 약 700 μm의 범위로 평균 직경을 갖는; 대안적으로, 약 30 내지 약 500 μm의 범위로 평균 직경을 갖는; 대안적으로, 약 50 내지 약 500 μm의 범위로 평균 직경을 갖는; 대안적으로, 약 100 내지 약 500 μm의 범위로 평균 직경을 갖는 입자로 이루어진다. 일부 현재 바람직한 구현예에 따르면, 골 보강재는 약 150 내지 약 500 μm의 범위로 평균 직경을 갖는 입자로 이루어진다. 일부 현재 바람직한 구현예에 따르면, 골 보강재는 약 30 내지 약 150 μm; 대안적으로, 약 50 내지 약 100 μm의 범위로 평균 직경을 갖는 입자로 이루어진다.

[0020] 일부 구현예에 따르면, 골 보강재 코팅에 사용된 생체적합성 매트릭스 조성물은 생체적합성 폴리머 및 적어도 하나의 지질을 포함한 다중-층상 매트릭스이고, 여기에서 매트릭스는 지질 포화된다. 구체적으로, 매트릭스 조성물은 하기를 포함한다: (a) 생체적합성 폴리머; (b) 스테롤을 포함한 제1 지질 (c) 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분; 및 (e) 약학적 활성제.

[0021] 일부 구현예에서, 생체적합성 폴리머는 PLA (폴리락트산), PGA (폴리 글리콜산), PLGA (폴리(락트-코-글리콜산)) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리에스테르를 포함한다. 다른 구현예에 따르면, 생체적합성 폴리머는 바람직하게는 최대 10,000 달톤의 분자량을 갖는 폴리 에틸렌 글리콜이다. 일부 구현예에 따르면, 생체적합성 폴리머는 매트릭스의 5-30%를 구성한다.

[0022] 일부 구현예에 따르면 제1 지질은 적어도 하나의 스테롤을 포함한다. 일부 구현예에서, 스테롤은 피토스테롤이다. 일부 구현예에서, 스테롤은 동물스테롤이다. 특정 구현예에 따르면, 스테롤은 콜레스테롤이다. 일부 구현예에서, 제1 지질 성분은 스테롤의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 지질 성분은 비-스테롤 지질이 실질적으로 없다. 일부 구현예에서, 제1 지질 성분은 매트릭스의 5-40 % (w/w)를 구성한다. 일부 바람직한 구현예에서, 스테롤은 콜레스테롤이고 상기 매트릭스 조성물의 총 지질 함량의 최대 50% (w/w)를 구성한다. 특정 구현예에 따르면 제1 지질 및 폴리머는 비-공유적으로 관련된다. 일부 구현예에서, 스테롤은 콜레스테롤이고 상기 매트릭스 조성물의 총 지질 함량의 2-30 몰 퍼센트를 구성한다.

[0023] 일부 구현예에서, 인지질의 지방산 모이어티는 적어도 12개 탄소 원자를 각각 함유한다. 일부 구현예에서, 인지질의 지방산 사슬은 18개 이하 탄소 원자를 각각 함유한다. 일부 구현예에서, 인지질의 지방산 사슬은 완전히 포화된다. 일부 구현예에서, 인지질 지방산 사슬의 적어도 하나는 비-포화된다 (예를 들면 적어도 하나의 이중 결합을 함유한다). 일부 구현예에서, 모든 인지질 지방산 사슬은 비-포화된다. 일부 구현예에서 제2 지질은 포스파티딜콜린, 포스파티딜콜린의 혼합물, 포스파티딜에탄올아민, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 인지질을 포함한다.

[0024] 일부 구현예에 따르면 제2 지질은 포스파티딜콜린의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에 따르면 제2 지질 성분은 추가로 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 및 포스파티딜이노시톨로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 인지질을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 지질 성분은 매트릭스 조성물의 30-80% (w/w)를 구성한다.

[0025] 일부 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 매트릭스 조성물의 1-20% (w/w)를 구성한다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 매트릭스 조성물의 약 5 - 15% (w/w)를 구성한다. 특정한 전형적 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 매트릭스 조성물의 약 8-12% (w/w)를 구성한다.

[0026] 일부 구현예에 따르면, 임플란트 주위 질환으로 진단된 환자 치료에 사용된 코팅된 골 보강재는 본원에서 기재된 골 보강재의 약 60-90% (w/w) 내지 매트릭스 조성물의 10-40% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면 코팅된 골 보강재는 골 보강재의 약 70-90% (w/w) 내지 매트릭스 조성물의 10-30% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면 코팅된 골 보강재는 골 보강재의 약 80-95% (w/w) 내지 매트릭스 조성물의 5-20% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면 코팅된 골 보강재는 골 보강재의 약 85-90% (w/w) 내지 매트릭스 조성물의 10-15% (w/w)를 포함한다. 바람직하게는, 골 보강재는 500 μm 이하의 평균 직경을 갖는 입자로 이루어진다. 일부 특정 구현예에 따르면, 코팅된 골 보강재는 약 2.4% PLGA, 약 1.2% 콜레스테롤, 약 5.5%의 DPPC, 약 1.8% DSPC 및 약 1.3% 독시사이클린 하이클레이트로 본질적으로 이루어진 매트릭스 조성물의 약 12% (w/w)로 코팅된 150-500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 β-TCP 입자의 약 88% (w/w)를 함유한다.

[0027] 일부 구현예에서, 약학적 활성제는 매트릭스 조성물에 편입된다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 항생제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 항진균제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 방부제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 항염증제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 항-염증성 약물이다. 일부 구현예에서, 복수의 약학적 활성제, 예를 들어, 2 이상의 항생제의 조합, 하나 이상의 항생제 및 하나 이상의 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)의 조합은 매트릭스 조성물에 편입된다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0028] 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물로 코팅된 골 보강재와 비-코팅된 골 보강재의 혼합물을 포함한 약학적 조성물이 제공된다. 본 발명의 코팅된 골 보강재와 혼합된 비-코팅된 골 보강재는 골 보강재가 코팅됨에 따라 동일할 수 있다. 예를 들어, 코팅된 및 비-코팅된 골 보강재는 모두 β-TCP로 구성될 수 있다. 대안적으로, 비-코팅된 골 보강재는 코팅된 골 보강재와 상이할 수 있다. 대안적으로, 약학적 조성물은 코팅된 입자에 더하여 비-코팅된 골 보강재의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 크레스탈 재흡수 및 그의 주위를 표시한 골 위치에 대한 이의 적용에 앞서 자가이식 골 물질과 혼합될 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물에서 코팅된 대 비-코팅된 골 보강재의 중량비는 1:10 내지 10:1이다. 일부 구현예에 따르면, 코팅된 대 비-코팅된 골 보강재의 중량비는 1:5 내지 5:1, 대안적으로 1:4 내지 2:1이다. 예시적 구현예에 따르면, 코팅된 대 비-코팅된 골 보강재의 중량비는 1:1이다. 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물에서 비-코팅된 골 보강재의 중량은 약학적 조성물의 총중량의 90% (w/w) 미만이다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물에서 비-코팅된 골 보강재의 중량은 약학적 조성물의 총중량의 80% (w/w) 미만이다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물에서 비-코팅된 골 보강재의 중량은 약학적 조성물의 총중량의 75% (w/w) 미만이다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물에서 비-코팅된 골 보강재의 중량은 약학적 조성물의 총중량의 70% (w/w) 미만이다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물에서 비-코팅된 골 보강재의 중량은 약학적 조성물의 총중량의 60% (w/w) 미만이다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물에서 비-코팅된 골 보강재의 중량은 약학적 조성물의 총중량의 약 50% (w/w)이다.

[0029] 특정 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 하기를 포함한 매트릭스 조성물로 완전히 또는 부분적으로 코팅된 그의 표면을 갖고/갖거나 함침된 골 보강재를 포함한다: (a) 생분해성 폴리에스테르; (b) 스테롤; (c) 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 포스파티딜콜린; 및 (d) 항생제. 또 다른 구현예에서, 매트릭스 조성물은 적어도 50 중량% 지질을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스 조성물은 균질하다.

[0030] 일부 특정 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 하기를 포함한다: (a) PLA, PGA 및 PLGA로부터 선택된 생분해성 폴리에스테르; (b) 콜레스테롤 (c) 14-18개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질; 및 (d) 항생제. 일부 구현예에서 생체적합성 폴리에스테르는 PLGA이다. 일부 구현예에서 조성물은 PLGA의 10-30% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에서, 인지질은 포스파티딜콜린이다. 일부 구현예에서, 포스파티딜콜린은 포스파티딜콜린의 혼합물이다. 일부 구현예에서 포스파티딜콜린(들)은 포화된 지방산 모이어티를 갖는다, 즉 지방산 사슬에서 탄소-탄소 이중 결합이 없다. 일부 구현예에서 포스파티딜콜린은 DPPC, DPSC, DPMC 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서 조성물은 DPPC 및 DSPC의 조합을 포함함. 일부 구현예에서 DPPC 및 DSPC의 중량비는 약 10:1 내지 1:1이다. 일부 구현예에서 항생제는 테트라사이클린 항생물질이다. 일부 구현예에서 테트라사이클린 항생물질은 독시사이클린, 미노사이클린 또는 테트라사이클린이다. 일부 구현예에서 항생제는 매트릭스 조성물의 1-20% (w/w)를 구성한다.

[0031] 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 골 보강재는 매트릭스 조성물로 코팅되고, 여기에서 코팅물은 50 μm 이하의 두께이고; 대안적으로, 코팅물은 40 μm 이하의 두께이고; 대안적으로, 코팅물은 30 μm 이하의 두께이고; 대안적으로, 코팅물은 20 μm 이하의 두께이다. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재는 생분해성 매트릭스 조성물로 코팅되고, 여기에서 코팅물은 1 μm 내지 50의 범위; 대안적으로, 5 μm 내지 50의 범위; 대안적으로 5 μm 내지

40의 범위; 대안적으로 5 μm 내지 30의 범위; 대안적으로 5 μm 내지 20의 범위; 대안적으로 10 μm 내지 20의 범위의 두께이다.

[0032] 본 발명의 일부 전형적 구현예에 따르면, 하기를 포함한 매트릭스 조성물로 코팅되는 적어도 일부인 표면을 갖는 골 보강재가 제공된다: (a) PLA, PGA 및 PLGA로부터 선택된 생분해성 폴리에스테르; (b) 폴리에스테르와 비-공유적으로 관련되는 스테롤; (c) 14-18개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질; 및 (d) 항생제. 일부 구현예에서 인지질은 포스파티딜콜린이다. 일부 구현예에서 포스파티딜콜린은 DPPC, DSPC, DMPC, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서 지방산 모이어티는 포화된다. 일부 구현예에서 인지질은 16-18개 탄소 원자 길이의 지방산을 갖는다. 일부 구현예에서 폴리에스테르는 PLGA이다. 일부 구현예에서, 스테롤은 콜레스테롤이다. 일부 구현예에서 항생제는 독시사이클린 및 리팜피신으로부터 선택된다. 일부 구현예에서 항생제는 독시사이클린 하이클레이트이다. 일부 다른 전형적 구현예에서 골 보강재는 알파-트리-칼슘 포스페이트 (α-TCP), 베타-트리-칼슘 포스페이트 (β-TCP), 하이드록실 인회석, α-TCP와 β-TCP의 혼합물, 또는 임의의 전술한 것의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 합성 골 충전재이다. 일부 구현예에서 골 보강재는 약 100 - 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 β-TCP이다.

[0033] 일부 특정 구현예에서, 본 발명의 구현예에 따라 코팅된 골 보강재는 (a) 83-90% (w/w) β-TCP; (b) 1.5-4.0% (w/w) PLGA; (c) 0.8-2% (w/w) 콜레스테롤; (d) 4.0-8.0% (w/w) DPPC; (e) 1.0-3.0% (w/w) DSPC; (f) 0.2-2% (w/w) 독시사이클린을 포함한다.

[0034] 본 발명의 일부 특정 구현예에서 본 발명의 구현예에 따라 코팅되는 약 100 내지 약 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 β-TCP 입자와 바람직하게는 최대 약 100 내지 약 500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 비-코팅된 β-TCP 입자의 혼합물을 포함한 약학적 조성물이 제공되고, 상기 약학적 조성물은 (a) 90-95% (w/w) β-TCP; (b) 1.0-2.0% (w/w) PLGA; (c) 0.4-0.8% (w/w) 콜레스테롤; (d) 2.0-4.0% (w/w) DPPC; (e) 0.7-1.3% (w/w) DSPC; (f) 0.2-2% (w/w) 독시사이클린을 포함한다. 일부 구현예에서 약학적 조성물은 임플란트 주위 골 소실 위치에서 이식용이다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물은 1:1의 비율로 100-500 μm의 평균 입자 크기를 갖는 코팅된 및 비-코팅된 β-TCP의 조합을 포함한다.

[0035] 추가의 특정 구현예에 따르면, 약학적 조성물은 1:1의 비율로 코팅된 및 비-코팅된 β-TCP의 조합을 포함하고, 여기에서 약학적 조성물 구성분 사이의 총 중량비는 93-94% (w/w) β-TCP, 1.1-1.5% PLGA, 약 0.6-0.7% 콜레스테롤, 약 2.7-3.2% DPPC, 약 0.8-1.1% DSPC 및 약 0.4-0.7% 독시사이클린 하이클레이트이다. 특정한 특정 구현예에 따르면, 약학적 조성물은 1:1의 비율로 코팅된 및 비-코팅된 β-TCP의 조합을 포함한다. 여기에서 약학적 조성물 구성분의 총 중량비는 93.5% (w/w) β-TCP, 1.3% PLGA, 약 0.65% 콜레스테롤, 약 2.94% DPPC, 약 0.98% DSPC 및 약 0.60% 독시사이클린 하이클레이트이다. 일부 구현예에 따르면, β-TCP 입자는 150-500 μm의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0036] 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 구현예에 따른 약학적 조성물, 예를 들면 복수의 코팅된 β-TCP 과립 또는 코팅된 및 미코팅된 β-TCP 과립의 혼합물의 매 1 그램은 약 0.04 내지 약 0.2 g 독시사이클린을 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 구현예에 따른 약학적 조성물의 매 1 그램은 약 0.04 내지 약 0.1 g의 독시사이클린을 포함한다. 추가 구현예에 따르면, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 매 1 그램은 약 0.04 내지 약 0.08 g의 독시사이클린을 포함한다.

[0037] 일부 구현예에서 복수의 코팅된 골 보강재는 임플란트 주위 골 소실 위치에서 약학적 활성제의 국부 연장된 방출을 제공한다. 일부 구현예에서 조성물은 임플란트 주위 골 소실 위치 당 5 그램 이하의 용량으로 적용된다. 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 약학적 조성물은 하나의 임플란트 주위 골 소실 위치 당 0.1-5 그램 범위의 용량으로 투여된다. (예를 들면 포켓 탐침 깊이, 점막 침체, 탐침검사시 출혈 및 임상적 부착 소실에 관하여) 임플란트 주위 골 소실 위치의 상태에 따라, 더 많은 또는 더 적은 용량이 당업자의 재량으로 하나의 임플란트 주위 골 소실 위치 당 사용될 수 있음이 이해되어야 한다. 임플란트 주위 골 소실 위치로 본 발명의 약학적 조성물의 삽입, 또는 이식 이후, 코팅된 골 보강재는 예정된, 연장된, 제어된 기간에 걸쳐 골 간극 및 주위로 약물을 방출한다. 골 보강재 스캐폴드는 재흡수에 의해 골전도성 골 회수을 지지하고 치유 공정 동안 골에 의해 대체된다. 또한, 그의 골전도성 특성은 골 치유를 향상시킬 것이고, 그 동안 코팅 매트릭스 제형으로부터 항-미생물 약물의 제어된, 연장된 방출이 치아 임플란트 주위의 골 및 검의 감염을 성공적으로 방지 또는 박멸한다. 방출된 약물의 항미생물 활성은 골 보강재의 골전도성 활성에 보조적이고, 치아 임플란트 또는 치아 임플란트 주위의 오염 이후 급성 또는 만성 골 감염의 발달을 방지한다.

[0038] 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물은 직접적으로 임플란트 주위 골 소실 위치에 분말의 형태로 (예를 들면

약 500 μm, 바람직하게는 100-500 μm의 평균 직경을 갖는 과립을 갖는 과립성 형태로) 투여된다. 적용의 용이성을 위하여, 약학적 조성물은 임플란트 주위 골 소실 위치에 이의 적용에 앞서 페이스트 (즉 콜로이드성 페이스트)로서 제형화될 수 있다. 전형적으로, 페이스트 같은 구조는 이의 적용에 앞서 수용액으로 본 발명의 약학적 조성물의 수화에 의해 수득된다. 일부 구현예에 따르면, 수화는 임플란트 주위 골 소실 위치에 수득한 페이스트의 적용에 앞서 2 시간 이하, 바람직하게는 임플란트 주위 골 소실 위치에 수득한 페이스트의 적용에 앞서 최대 1 시간, 더욱 바람직하게는, 임플란트 주위 골 소실 위치에 이의 적용에 앞서 30 분 이하 수행될 것이다. 일부 구현예에 따르면, 약물 코팅된 기질과 혼합된 수용액 (예를 들어: 염수)의 양이 0.1:1 내지 1:1 (w/w) 각각; 바람직하게는 0.3:1 내지 0.6:1 (w/w) 각각인 경우 페이스트 텍스처(paste texture)는 획득될 것이다. 임플란트 주위 골 소실 위치에 적용된 경우, 약학적 조성물은 임플란트의 표면, 구강 골 및 주위의 연조직과 접촉되고 구강 공동에서 임플란트의 고정물 주변의 상처 치유를 촉진하면서, 재흡수에 의해 골전도성 골 회수을 촉진하고 치유 공정 동안 골에 의해 대체된다. 일부 구현예에 따르면, 골 보강재가 약 150 μm 이하, 바람직하게는 100 이하의 평균 직경을 갖는 과립이 있는 과립성 형태인 경우, 임플란트 주위 골 소실 위치에 약학적 조성물의 삽입 또는 이식은 비-수술 절차로 또는 최소 침습성 피부를 통한 경로를 통해 수행될 수 있다. 전형적으로, 과립은 그의 주사에 앞서 상기 기재된 바와 같이 수화될 수 있다.

[0039] 추가 구현예에 따르면, 임플란트 주위 골에 이의 적용에 앞서 본 발명의 약학적 조성물의 수화에 사용된 수용액은 염수 용액이다. 일부 구현예에 따르면, 수용액은 약학적 활성제 (예를 들면 항생제)를 포함하고, 상기 약학적 활성제는 매트릭스 조성물 내에서 약학적 활성제로부터 동일 또는 상이할 수 있다. 추가 구현예에 따르면, 수용액은 항생제 또는 골 성장 예컨대 골유도 인자, 성장 인자 또는 이들의 조합을 유도 또는 자극하는 제제를 포함한다. 또 다른 구현예에 따르면, 수용액은 항진균제, 방부제, 항염증제, 비-스테로이드성 항염증제 또는 이들의 조합을 포함한다. 임의의 이론 또는 작용 기전에 의해 제한되도록 바램 없이, 본 발명의 약학적 조성물과 혼합된 수용액은 다공성 비-코팅된 골 보강재 속으로 확산 또는 침투한다. 수용액이 추가로 활성제 예컨대 예를 들어 항생제를 포함하는 경우, 다공성 골 보강재 속으로 침투된 활성제는 임플란트 주위 골 소실 위치에 수화된 약학적 조성물의 적용 직후 방출되고, 그렇게 함으로써 항생제의 즉각적인 또는 단기 방출을 수득한다. 따라서, 활성제를 포함한 수용액과 본 발명의 기구를 혼합시킴으로써, 항생 약학적 활성제의 단기 방출 (예를 들면 파열 방출) 및 장기간 또는 연장된 방출을 조합한 시스템이 수득된다.

[0040] 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 임플란트 주위 골 소실 위치가 약학적 조성물의 이식 시에 멸균된, 오염된 또는 심지어 감염된 사례에서 유용하다.

[0041] 일부 구현예에 따르면, 약학적 조성물은 환자의 임플란트 주위 골 소실에 일치시키기 위해 적용 또는 이식된다.

[0042] 일부 구현예에 따르면 본 발명의 약학적 조성물은 임플란트 주위 질환의 발생 예방을 위하여 치아 임플란트 절차 또는 수술 동안 치아 임플란트와 함께 적용 또는 이식될 수 있다. 특정 구현예에 따르면, 임플란트 주위 질환은 임플란트 주위염이다.

[0043] 본 발명의 방법은 임플란트 주위 골 치유 및 재활의 시간을 유의미하게 감소할 수 있고 임플란트 생존율을 개선할 수 있다. 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 방법은 임플란트 주위염의 종래 치료 중 적어도 하나와 조합으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법과 조합으로 사용되는 종래 치료의 비-제한 예는 비제한적으로 점막하 죽은조직 제거술; 항생제의 국부 및/또는 전신 전달, 점막하 글리신 파워 공기 폴리싱, 레이저 치료 및 초음파 스케일링을 포함한다. 본 발명의 방법은 이들이 임플란트 주위염 병변에서 염증 세포 침투물을 치료하면서 향상된 임플란트 주위 골 형성을 가능하게 함에 따라 임플란트 주위염의 종래 치료보다 유리하다. 임플란트 주위 골의 상태 및 특히 크레스탈 임플란트 주위 골 소실의 양에 따라, 임플란트 주위 골 소실 위치에서 본 발명의 약학적 조성물의 추가의 적용을 포함한 추가의 치료가 필요함이 이해되어야 한다. 예를 들어, 크레스탈 임플란트 주위 골 소실의 양에 따라, 골 손실 위치에서 본 발명의 약학적 조성물의 제2 적용은 자격이 있는 의사의 결정에서 제1 치료 이후 임의의 시간에 실시될 수 있다.

[0044] 본 발명에 따른 방법에서 사용된 약학적 조성물은, 막 적용범위(membrane coverage)의 사용과 또는 사용 없이, 약숟가락, 주사기 또는 임의의 다른 적합한 방법을 이용함으로써 치아 골 간극에서 국부로 적용 또는 이식된다.

[0045] 일부 구현예에 따르면, 본 발명은 임플란트를 지지한 치조골의 크레스트의 파괴를 특징으로 하는 임플란트 주위 질환의 치료 방법에 관련하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0046] a) 적어도 하나의 약학적 활성제의 국부 제어된 및 연장된 방출을 제공하는 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재와 미코팅된 골 보강재의 혼합물을 구성한 약학적 조성물을 수용액과 혼합하는 단계로서, 여기에서

코팅된 및 비 코팅된 골 보강재의 중량비가 1:10 내지 10:1이고, 여기에서 약학적 조성물 및 수용액의 중량비가 10:1 내지 1:1 (w/w)인, 단계.

[0047] b) 단계 (a)의 생성물을 임플란트 주위 골 소실 위치에 적용 또는 임플란팅 단계.

[0048] 본 발명의 추가 구현예 및 적용가능성의 범위는 이하에서 주어진 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 본 발명의 바람직한 구현예를 나타내면서, 상세한 설명 및 구체적 실시예가 단지 설명으로써 주어진 것은, 본 발명의 정신 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 본 상세한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가에 명백해질 것이기 때문인 것으로 이해되어야 한다.

## *발명의 효과*

## *도면의 간단한 설명*

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0049] 상세한 설명

[0050] 본 발명은 임플란트 주위 질환, 특히 임플란트를 지지한 치조골의 크레스트의 파괴를 특징으로 하는 임플란트 주위 질환의 치료를 위한 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 상기 방법은 골 소실 위치에서 적어도 하나의 약학적 활성제의 국부 제어된 및 연장된 방출을 제공하는 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재를 포함한 약학적 조성물을 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골에 적용하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 약학적 활성제는 항생제, 항진균제 항염증제, 방부제, 골 성장을 유도 또는 자극하는 제제 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0051] 용어 "제어된 방출"은 본 발명의 매트릭스 조성물에 의해 전달된 약학적 활성제(들)의 속도 및/또는 양의 제어를 지칭한다. 제어된 방출은 연속 또는 불연속, 및/또는 선형 또는 비-선형일 수 있다.

[0052] 용어 "서방출"은 약학적 활성제가 확장된 기간에 걸쳐 방출되는 것을 의미한다.

[0053] 용어 "바이오필름"은 표면에 부착되고, 미생물 공동체가 보호성 환경에 포매되는 세포외 폴리머의 점액 층을 생산하는 미생물의 구조화된 공동체로서 당해 기술에서 그의 보통의 의미에 따라 본원에서 정의된다. 바이오필름이 부착되는 표면은 불활성 또는 살아있는 표면 (예를 들면 임플란트 자체, 임플란트 주위 골 및 주위의 연조직 및 괴저성 세포)일 수 있다. 바이오필름 공동체는 박테리아, 진균, 효모 원생동물 및 다른 미생물을 포함할 수 있다.

[0054] 기질 코팅에 사용된 매트릭스 조성물의 일반적인 특징

[0055] 본 발명의 일부 구현예에 따르면 골 보강재의 함침 또는 코팅에 사용된 매트릭스 조성물은 하기를 포함한다: (a) 생체적합성 폴리머, (b) 생체적합성 폴리머와 비-공유적으로 관련되는 적어도 하나의 스테롤을 포함한 제1 지질 성분 (c) 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분; 및 (d) 약학적 활성제. 매트릭스 조성물은 대상체에서 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골 위치에서 약학적 활성제의 서방출을 제공한다. 일부 구현예에 따르면, 대상체는 임플란트 주위염으로 진단된 개체, 환자이다.

[0056] 특정 구현예에서, 폴리머 및 지질은 물이 실질적으로 없는 구조적으로 정돈된 지질 포화 매트릭스 조성물(lipid saturated matrix composition)을 형성한다. 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 폴리머 및 지질이 다중 교대 층들의 형태로 조직화되는 고도로 조직화된 다층 구조를 갖는다. 일부 구현예에서, 생체적합성 코팅 매트릭스는 적어도 약 50 중량% 총 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, 코팅 매트릭스 조성물은 적어도 40 중량% 인지질을 포함한다. 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 적어도 10 중량% 폴리머를 포함한다. 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 적어도 5 중량% 항생물질을 포함한다.

[0057] 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 적어도 10 중량% 생체적합성 폴리머를 포함한다. 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 약 10-30 중량% 폴리머를 포함한다. 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 약 15-25 중량% 폴리머를 포함한다. 일부 구현예에서 매트릭스 조성물은 약 20 중량% 폴리머를 포함한다. 일부 구현예에서 생체적합성 폴리머는 매트릭스의 적어도 10% (w/w), 적어도 11% (w/w), 적어도 12% (w/w), 적어도 13% (w/w), 적어도 14%

(w/w), 적어도 15% (w/w), 적어도 16% (w/w), 적어도 17% (w/w), 적어도 18% (w/w), 적어도 19% (w/w), 적어도 20% (w/w), 적어도 21% (w/w), 적어도 22% (w/w), 적어도 23% (w/w), 적어도 24% (w/w), 적어도 25% (w/w), 적어도 26% (w/w), 적어도 27% (w/w), 적어도 28% (w/w), 적어도 29% (w/w) 또는 적어도 30% (w/w)를 구성한다.

[0058] 본 발명의 특정 구현예에 따르면, 폴리머는 생분해성 폴리에스테르이다. 일부 구현예에 따르면 폴리에스테르는 PLA (폴리락트산)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. "PLA"는 폴리(L-락타이드), (폴리(D-락타이드), 및 폴리(DL-락타이드)를 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 폴리머는 PGA (폴리글리콜 산)이다. 또 다른 구현예에서, 폴리머는 PLGA (폴리(락트-코-글리콜산)이다. PLGA에 함유된 PLA는 당해 기술에서 공지된 임의의 PLA, 예를 들면 거울상이성질체 또는 라세미 혼합물일 수 있다. 본 발명의 방법 및 조성물의 PLGA는, 또 다른 구현예에서, 50:50 락트산/글라이콜산 비율을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 비율은 60:40이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 75:25이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 85:15이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 90:10이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 95:5이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 확장된 또는 지속된 생체내 방출 프로파일에 적절한 또 다른 비율이다. PLGA는 랜덤 또는 블록 코폴리머일 수 있다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다. 폴리머가 임의의 크기 또는 길이 (즉 임의의 분자량)일 수 있다.

[0059] 또 다른 구현예에서, 생분해성 폴리에스테르는 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리프로필렌푸마레이트, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 및 폴리알킬시아노아크릴레이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고, 단, 폴리에스테르는 수소 결합 수용체 모이어티를 구성한다. 또 다른 구현예에서, 생분해성 폴리에스테르는 PLA, PGA, PLGA, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리프로필렌푸마레이트, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 및 폴리알킬시아노아크릴레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 임의의 2 모노머의 조합을 함유한 블록 코폴리머이다. 또 다른 구현예에서, 생분해성 폴리에스테르는 상기 열거된 모노머의 임의의 2개의 조합을 함유한 랜덤 코폴리머이다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0060] 용어 "생분해성"은 가수분해의 작용에 의해, 효소의 작용에 의해 및/또는 인체내 다른 유사한 기전에 의해 경시적으로 분해할 물질을 지칭한다. "생분해성"은 추가로 치료제가 방출되었거나 방출되는 이후에 또는 동안에 물질이 신체내에서 비-독성 성분으로 분쇄 또는 분해할 수 있음을 포함한다.

[0061] 일부 구현예에 따르면, 폴리머는 폴리 에틸렌 글리콜 (PEG), 바람직하게는 최대 10,000 달톤, 바람직하게는 1,000 및 8,000 달톤, 더욱 바람직하게는 1,000 및 5,000 달톤의 분자량을 갖는 유리 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0062] 용어 "생체적합성"은 표적 조직 위치에서 실질적인 조직 자극 또는 괴사를 유발하지 않을 물질을 지칭한다.

[0063] 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 생체적합성 폴리머와 비-공유적으로 관련되는 스테롤을 포함한 제1 지질 성분의 최대 40% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 스테롤은 매트릭스 조성물의 중량의 최대 약 30% (w/w)를 구성한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 스테롤을 포함한 제1 지질 성분의 약 5-40% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 스테롤의 약 5-30% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 스테롤의 약 5-20% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 스테롤의 약 5-15% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 스테롤의 약 7-13% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 스테롤의 약 9-11% (w/w)를 포함한다. 특정한 전형적 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 스테롤의 약 10% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에서 스테롤은 매트릭스의 적어도 5% (w/w), 적어도 6% (w/w), 적어도 7 % (w/w), 적어도 8% (w/w), 적어도 9% (w/w), 적어도 10% (w/w), 적어도 11% (w/w), 적어도 12% (w/w), 적어도 13% (w/w), 적어도 14% (w/w), 적어도 15% (w/w), 적어도 16% (w/w), 적어도 17% (w/w), 적어도 18% (w/w), 또는 적어도 19% (w/w)를 구성한다. 일부 구현예에서, 스테롤은 매트릭스의 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6% (w/w) 이하, 또는 5% (w/w) 이하를 구성한다. 일부 현재 바람직한 구현예에 따르면, 스테롤은 콜레스테롤이다.

[0064] 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분의 적어도 약 30% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분의 적어도 약 40% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분의 약 40-75% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분의 약 50-70% (w/w)를 포함한다. 특정한 전형적 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어

도 하나의 인지질을 포함한 약 60% (w/w) 제2 지질 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분은 매트릭스의 적어도 40% (w/w), 적어도 45% (w/w), 적어도 50% (w/w), 적어도 55% (w/w), 적어도 60% (w/w), 적어도 65% (w/w), 또는 적어도 70% (w/w)를 구성한다. 일부 구현예에서, 적어도 12개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질을 포함한 제2 지질 성분은 매트릭스의 75% (w/w) 이하, 70% (w/w) 이하, 65% (w/w) 이하를 구성한다. 일부 구현예에 따르면, 제2 지질 성분은 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 인지질 분자를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 제2 지질 성분은 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 적어도 하나의 포스파티딜콜린 분자를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 조성물의 포스파티딜콜린 분자는 DMPC를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 조성물의 포스파티딜콜린 분자는 DPPC를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 조성물의 포스파티딜콜린 분자는 DSPC를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 DOPC를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 적어도 14개 탄소의 지방산 모이어티를 갖는 제2 인지질과 DOPC의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 DMPC와 DPPC의 혼합물을 포함한다. 전형적으로 제형에서 DMPC 및 DPPC의 비율은 약 10:1 내지 1:10이다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 DPPC와 DSPC의 혼합물을 포함한다. 전형적으로 제형에서 DPPC 및 DSPC의 비율은 약 10:1 내지 1:1; 바람직하게는 5:1 내지 2:1이고; 더욱 바람직하게는 제형에서 DPPC 및 DSPC의 비율은 약 3:1이다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 DMPC와 DPPC의 혼합물의 약 50-70% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 DPPC와 DSPC의 혼합물의 약 50-70% (w/w)를 포함한다.

[0065] 일부 구현예에서, 본 발명의 조성물의 지질:폴리머 중량비는 1:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 2:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 3:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 4:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 5:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 6:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 7:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 8:1 내지 9:1이다. 또 다른 구현예에서, 비율은 1.5:1 내지 9:1이다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0066] 본 발명의 조성물을 이용한 지속된 방출 기간은 생고분자 및 지질의 생화학적 및/또는 생체물리학적 특성을 고려하여 프로그래밍될 수 있음이 강조되어야 한다. 구체적으로, 폴리머의 분해 속도 및 지질의 유체성도 고려되어야 한다. 예를 들어, PLGA (85:15) 폴리머는 PLGA (50:50) 폴리머보다 더 느리게 분해할 것이다. 포스파티딜콜린 (12:0)은 포스파티딜콜린 (18:0)보다 신체 온도에서 더욱 유동성이다 (덜 강직하고 덜 정렬된다). 따라서, 예를 들어, PLGA (85:15) 및 포스파티딜콜린 (18:0)을 포함한 매트릭스 조성물에서 편입된 약물의 방출 속도는 PLGA (50:50) 및 포스파티딜콜린 (14:0)으로 구성된 매트릭스에서 편입된 약물의 것보다 더 느려질 것이다. 방출 속도를 결정할 또 다른 측면은 포착된 또는 함침된 약물의 물리적 특징이다. 또한, 약물의 방출 속도는 제형의 일부가 아래 기재되는 매트릭스 제형에 다른 지질의 부가에 의해 추가로 제어될 수 있다.

[0067] 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 약학적 활성제의 약 1 - 20% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 약학적 활성제의 약 5 - 15% (w/w)를 포함한다. 특정 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 약학적 활성제의 약 8-12% (w/w)를 포함한다. 특정 구현예에 따르면, 매트릭스 조성물은 약학적 활성제의 약 10% (w/w)를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 활성제는 매트릭스의 적어도 1% (w/w), 적어도 2% (w/w), 적어도 3% (w/w), 적어도 4% (w/w), 적어도 5% (w/w), 적어도 6% (w/w), 적어도 7% (w/w), 적어도 8% (w/w), 적어도 9% (w/w), 적어도 10% (w/w), 적어도 11% (w/w), 적어도 12% (w/w), 적어도 13% (w/w), 적어도 14% (w/w), 적어도 15% (w/w), 적어도 16% (w/w), 적어도 17% (w/w), 적어도 18% (w/w), 또는 적어도 19% (w/w)를 구성한다. 일부 구현예에서, 약학적 활성제는 매트릭스의 20% (w/w) 이하, 19% (w/w) 이하, 18% (w/w) 이하, 17% (w/w) 이하, 16% (w/w) 이하, 15% (w/w) 이하, 14% (w/w) 이하, 13% (w/w) 이하, 12% (w/w) 이하, 11% (w/w) 이하, 10% (w/w) 이하, 9% (w/w) 이하, 8% (w/w) 이하, 7% (w/w) 이하, 6 (w/w) 이하, 5% (w/w) 이하를 구성한다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 항생제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 항진균제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 방부제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 항염증제이다. 특정 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 항-염증성 약물이다. 일부 구현예에서, 복수의 약학적 활성제, 예를 들어, 2 이상의 항생제의 조합, 하나 이상의 항생제와 하나 이상의 항진균제의 조합, 하나 이상의 항생제와 하나 이상의 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)의 조합이 매트릭스 조성물에 편입된다. 일부 구현예에서, 약학적 활성제는 매트릭스 조성물에 편입된다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 활성제는 낮은 수용해도를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 약학적 활성제는 소수성이다. 또 다른 구현예에서, 약학적 활성제는 양친매성이다.

[0068] 용어 "소수성"은 주위 온도에서 증류수내 용해도 약 1 gr 미만/100 ml, 또는 약 0.5 gm 미만/100 ml, 또는 약

0.1 gm 미만/100 ml를 갖는 물질을 지칭한다.

[0069] 본원에서 사용된 바와 같이 낮은 수용해도를 갖는 약학적 활성제는 주위 온도에서 증류수내 용해도 약 3 gr 미만/100 ml, 또는 약 2 gr 미만/100 ml, 1-2 gr / 100 ml를 갖는 물질을 지칭한다.

[0070] 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 일부 구현예에 따른 방법에서 사용된 약학적 활성제는 페니실린 항생제, 세펨 항생제, 매크롤라이드 항생제, 테트라사이클린 항생물질, 글라이시사이클린 항생제, 포스포마이신 항생제, 아미노글리코시드 항생제, 및 신규 퀴놀론 항생제로 이루어진 군으로부터 선택된 항생제이다. 항생제의 비-제한 예는 하기를 포함한다: 아목시실린, 아목시실린/클라불란산, 암피실린/설박탐, 페니실린, 메트로니다졸, 클린다마이신, 클로르테트라사이클린, 디시메클로사이클린, 옥시테트라사이클린, 아미카신, 겐타마이신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸마이신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 세파드록실, 세파졸린, 세팔렉신, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세파클로르, 세파만돌, 세파메타졸, 세포니시드, 세포테탄, 세폭시틴, 세프포독심, 세프프로질, 세푸록심, 세프디니르, 세픽심, 세포페라존, 세포탁심, 세프타지딤, 세프티부텐, 세프티족심, 세프트리악손, 세페핌, 아지트로마이신, 클라포란, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 린코마이신, 트롤레안도마이신, 바캄피실린, 카르베니실린, 클록사실린, 디클록사실린, 메티실린, 메즐로실린, 나프실린, 옥사실린, 피페라실린, 티카실린, 시녹사신, 시프로플록사신, 에녹사신, 그레파플록사신, 레보플록사신, 로메플록사신, 날리딕스산, 노르플록사신, 오플록사신, 스파르플록사신, 설피속사졸, 설파사이틴, 설파디아진, 설파메톡사졸, 설피속사졸, 답손, 아즈트레오남, 바시트라신, 카프레오마이신, 클로르암페니콜, 클로파지민, 콜리스티메테이트, 콜리스틴, 사이클로세린, 포스포마이신, 푸라졸리돈, 메텐아민, 니트로푸란토인, 펜타미딘, 리파부틴, 리팜핀, 스펙티노마이신, 티제사이클린, 트리메토프림, 트리메트렉세이트 글루쿠로네이트, 반코마이신, 클로르헥시딘 및 케바페넴 항생제 예컨대 에르타페넴. 일부 구현예에 따르면 항생제는 항생물질 펩타이드이다. 각 항생물질은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0071] 일부 현재 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 방법 및 조성물의 항생제는 테트라사이클린이다. 한 구현예에서, 테트라사이클린은 독시사이클린이다. 또 다른 구현예에서, 항생물질은 소수성 테트라사이클린이다. 소수성 테트라사이클린의 비-제한 예는 6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린, 6-메틸렌 테트라사이클린, 미노사이클린 (7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시테트라사이클린으로도 공지됨), 및 13-페닐머캅토-a-6-데옥시-테트라사이클린이다. 또 다른 구현예에서, 항생물질은 독시사이클린, 테트라사이클린, 및 미노사이클린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0072] 또 다른 구현예에서, 항생물질은 독시사이클린 또는 독시사이클린 하이클레이트이다. 가장 중요하게, 독시사이클린은 임플란트 주위염을 일으키는 공통의 박테리아 중 하나인, *스타필로코쿠스 아우레스 (S. 아우레스)*에 대해 크게 유효하다. 더욱이, 세균학적 시험은 메티실린-저항성 *스타필로코쿠스 아우레스* (MRSA)에 의해 독시사이클린에 적절한 감수성을 나타낸다. 공통의 박테리아, 뿐만 아니라 *S. 아우레스*에 대해 독시사이클린의 최소 저지 농도 (MIC)는 상대적으로 낮고, (*S. 아우레스*에 대하여) 0.1 μg/ml 만큼 낮을 수 있어서, 구강 바이오필름 관련된 감염 예컨대 임플란트 주위염에 대해 생체내 높은 효력을 허용한다.

[0073] 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 일부 구현예에 따른 방법에서 사용된 약학적 활성제는 암포테리신 B 콜레스테릴 설페이트 복합체, 나타마이신, 암포테리신, 클로트리마졸, 나이스타틴, 암포테리신 B 지질 복합체, 플루코나졸, 플루시토신, 그리세오펄빈, 이트라코나졸, 케토코나졸, 벤조산 및 살리실산, 베타메타손 및 클로트리마졸, 부테나핀, 카르볼-후치신, 사이클로피록스, 클리오퀴놀, 클리오퀴놀 및 하이드로코르티손, 클로트리마졸, 에코나졸, 겐티안 바이올렛, 할로프로긴, 아이오도퀴놀 및 하이드로코르티손, 케토코나졸, 미코나졸, 나프티핀, 나이스타틴, 나이스타틴 및 트리암시놀론, 옥시코나졸, 나트륨 티오설페이트, 설코나졸, 테르비나핀, 톨나프테이트, 트리아세틴, 운데실렌산 및 이의 유도체, 부토코나졸, 클로트리마졸, 설파닐아마이드, 테르코나졸, 및 티오코나졸로 이루어진 군으로부터 선택된 항진균제이다.

[0074] 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 매트릭스 조성물은, 항생제 및/또는 항진균제에 더하여, 스테로이드 및/또는 비-스테로이드성 항-염증성 약물 (NSAID)로부터 선택된 또 다른 약학적 활성제를 포함할 수 있다.

[0075] 임의의 적합한 NSAID는 지속된 및/또는 제어된 방출을 위하여 매트릭스 조성물에 통합될 수 있다. NSAID의 비제한 예는 이부프로펜, 플루르바이프로펜, 아미노살리실레이트 나트륨, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 콜린 살리실레이트, 디클로페낙, 디플루니살, 에토돌락, 페노프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케톨락 트로메타민, 마그네슘 살리실레이트, 메클로페나메이트, 메페남산, 나부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 옥시펜부타존, 피록시캄, 살살레이트, 설린닥 및 톨메틴을 포함한다. 열거된 각 NSAID는 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0076] 임의의 적합한 스테로이드성 항-염증성 약물은 매트릭스 조성물에 통합될 수 있다. 본 발명의 제형에서 사용되는 스테로이드성 항-염증성 약물 (SAIDs)의 비 제한 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 코르티코스테로이드 예컨대: 베타메타손, 베타메타손 발레레이트, 코르티손, 덱사메타손, 덱사메타손 21-포스페이트, 플루드로코르티손, 플루메타손, 플루오시노나이드, 플루오시노나이드 데소나이드, 플루오시놀론, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오코르톨론, 할시노나이드, 할로프레돈, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 17-발레레이트, 하이드로코르티손 17-부티레이트, 하이드로코르티손 21-아세테이트 메틸프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레드니솔론 21-포스페이트, 프레드니손, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 코르토독손, 플루오르아세토나이드, 플루드로코르티손, 디플루오르손 디아세테이트, 플루안드레놀론 아세토나이드, 메드라이손, 암시나펠, 암시나파이드, 베타메타손 및 그의 다른 에스테르, 클로로프레드니손, 클로르코르텔론, 데스시놀론, 데소나이드, 디클로리손, 디플루프네드네이트, 플루클로로나이드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루코르톨론, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 메프레드니손, 메틸메프레드니솔론, 파라메타손, 코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 사이클로펜틸프로피오네이트, 코르토독손, 플루세토나이드, 플루드로코르티손 아세테이트, 플루안드레놀론 아세토나이드, 메드라이손, 암시나팔, 암시나파이드, 베타메타손, 베타메타손 벤조에이트, 클로로프레드니손 아세테이트, 클로코르톨론 아세테이트, 데스시놀론 아세토나이드, 데속시메타손, 디클로리손 아세테이트, 디플루프네드네이트, 플루클로로나이드, 플루메타손 피발레이트, 플루니솔라이드 아세테이트, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니솔론 발레레이트, 파라메타손 아세테이트, 프레드니솔라메이트, 프레드니발, 트리암시놀론 헥스아세토나이드, 코르티바졸, 포르모코르탈 및 니바졸.

[0077] 특정 구현예에서, 매트릭스 조성물은 물이 실질적으로 없다. 본원에서 사용된 바와 같이 "물이 실질적으로 없는"은, 한 구현예에서, 5 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 4.5 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 4.0 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 3.5 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 3.0 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 2.5 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 2.0 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 1.5 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 1.0 중량% 미만 물을 함유한 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 조성물의 내수성(water-resistant properties)에 영향을 미치는 물 양의 부재를 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 용어는 임의의 수성 용매의 사용 없이 제조된 조성물을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 본원에서 기재된 바와 같이, 물이 실질적으로 없는 공정을 이용한 조성물 생산은 지질 포화를 가능하게 한다. 지질 포화는 매트릭스 조성물 능력에 부여하여 생체내 벌크 분해를 저항하고; 따라서, 매트릭스 조성물은 7일, 몇 주 또는 몇 개월의 규모로 확장된 방출을 매개하기 위한 능력을 나타낸다.

[0078] 또 다른 구현예에서, 매트릭스 조성물은 미결합된 물이 실질적으로 없다. 또 다른 구현예에서, 용어는 검출가능한 양의 미결합된 물을 함유하지 않은 조성물을 지칭한다. 용어 "미결합된 물"은 - 유리 수를 지칭하고, 이는 거대분자 (예를 들면 인지질 및 폴리머)의 표면상에서 형성된 얇은 수막(thin water film) (보통 몇몇 분자 두께)의 일부가 아니다. 조성물의 물의 총 양은 당해 기술에서 공지된 임의의 방법 예컨대 칼 피셔에 의해 결정될 수 있고 건조 방법상에서 소실될 수 있다. 결합된 및 미결합된 물의 비율은 예를 들어 시차 주사 열량계 (DSC)에 의해 결정될 수 있다.

[0079] 본 발명의 방법에서 사용된 매트릭스 조성물로 완전히 또는 부분적으로 함침된 또는 코팅된 골 증대 물질의 기술 플랫폼

[0080] 일부 구현예에 따르면, 코팅 매트릭스 조성물은, 폴리머 및 관련된 콜레스테롤이 1 유형의 층을 형성하고, 인지질이 제2 유형의 층을 형성하고, 2 유형의 층들이 다중 교대 또는 준-교대 층들의 형태로 조직화되는, 고도로 조직화된 다층 구조를 갖는다.

[0081] 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 코팅 매트릭스 조성물은 내부 갭 및/또는 유리 용적(free volume)이 없는 연속적 구조를 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 코팅 매트릭스 조성물은 지질-포화되고, 추가의 지질 모이어티가 주목할만한 정도로 매트릭스에 더이상 편입될 수 없는 정도로, 폴리머 층들 또는 폴리머 골격 사이의 공간이 약학적 활성제 (예를 들면 항생제 및/또는 항진균제) 조합으로 지질 분자로 충전되는 것을 나타낸다.

[0082] 본원에서 개시된 코팅 매트릭스 조성물은 지질 포화된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "지질 포화된"은 매트릭스에 존재하는 임의의 약학적 제제와 조합으로 제1 지질 성분 (예를 들면 콜레스테롤) 및 제2 지질 성분 (예를 들면 인지질), 및 존재할 수 있는 임의의 다른 지질과 조합으로 매트릭스 조성물의 폴리머의 포화를 지칭한다.

매트릭스 조성물은 지질이 존재하든 포화된다. 또 다른 구현예에서, "지질 포화"는 폴리머성 골격의 외부 경계에 의해 정의된 바와 같이 지질 매트릭스 내부에 내부 갭 (유리 용적)의 충전을 지칭한다. 추가의 지질 모이어티가 주목할 만한 정도로 매트릭스에 더이상 편입될 수 없을 정도로, 갭은 콜레스테롤과 조합으로 포스파티딜콜린 및 가능하게는 매트릭스에 존재하는 다른 유형의 지질 및 항생제로 충전된다. 본 발명의 지질-포화된 매트릭스는 합성 유화제 또는 표면활성제 예컨대 폴리비닐 알코올이 필요 없는 추가의 이점을 나타내고; 따라서, 본 발명의 매트릭스 조성물은 전형적으로 폴리비닐 알코올이 실질적으로 없다.

[0083] 일부 구현예에서, 코팅 매트릭스 조성물은 수성 배지에서 유지되는 경우 (수화되는 경우) 영-차 반응속도(zero-order kinetics)에서 활성제의 적어도 30%를 방출할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 활성제의 적어도 40%는 수성 배지에서 유지되는 경우 영-차 반응속도에서 매트릭스 조성물로부터 방출된다. 일부 구현예에서, 약학적 활성제의 적어도 50%는 수성 배지에서 유지되는 경우 영-차 반응속도에서 매트릭스 조성물로부터 방출된다. 특정 이론 또는 작용 기전에 의해 제한됨 없이 본 발명의 매트릭스 조성물의 조직화된 구조 또는 하위구조가 그의 수화 이후 매트릭스 제형으로부터 약물 또는 약물들의 영-차 방출 속도에 대한 주요 이유 중 하나인 것이 제안된다. 따라서, 표면 층의 성분이 매트릭스로부터 제거됨에 따라 약물의 수반되는 방출과 함께, 영 차 방출 속도는 지질 및 폴리머의 고도로 조직화된 층들의 수화된 표면 층(들)의 느린 및 연속적 "박리"에 기인될 수 있다. 매트릭스가 완전히 분해될 때까지, 상기 공정이 몇 일, 몇 주 또는 심지어 몇 개월에 걸쳐 안정된 속도로 자체, 방출 약물(들)을 반복하는 것이 추측된다. 이론에 의해 제한하려는 의도없이, 폴리머가 제1 유형의 층을 형성하는 것, 및 인지질(들)이 제2 유형의 층을 형성하는 것, 및 이들 층들이 즉 (폴리머) - (인지질) - (폴리머) - (인지질)을 교차한다는 것이 믿어지고; 용어 "준-교차(quasi-alternation)"는 층 유형의 하나 사례를 초과하는 교차, 예를 들면 (폴리머) - (인지질) - (인지질) - (폴리머) - (인지질) - (인지질) - (폴리머)인 상황을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 콜레스테롤 분자가 2개의 층들, 폴리머를 보이는 극성 헤드기 및 인지질 분자 사이의 소수성 부분 사이에서 위치하는 것이 추정된다.

[0084] 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 상기에서 기재된 바와 같이 폴리머 및 인지질의 다중 혼합된 층들을 갖고 미소구체, 교질입자, 역전된 교질입자 또는 리포좀의 형태가 아니다. 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물이 교질입자, 반대 교질입자 또는 리포좀을 포함하지 않는다.

[0085] 일부 구현예에 따르면 본 발명의 매트릭스는 내수성이다. 그 자체로 물이, 적어도, 매트릭스의 내부층 속으로 쉽게 확산할 수 없고 내부층 사이에 포착된 약학적 활성제는, 적어도, 매트릭스 외부로 쉽게 확산할 수 없다. 더 상세하게는 물에 노출되지 않거나, 또는 침투한 물의 양이 매트릭스 벌크 붕해 또는 분해를 유발하기에는 작고 불충분한 정도로 노출된(예를 들면 조성물의 일부가 외부 표면에 의해 둘러싸이고, 상기 외부 표면이 주위의 환경에 노출되는), 그의 벌크를 갖는 조성물을 지칭한다. 이론 또는 작용 기전에 제한하려는 의도 없이, 조성물이 생리적 온도에서 수성 환경으로 유지되는 경우, 매트릭스 조성물의 내수성은, 그의 독특한 다층상 구조와 함께, 7 일, 몇 주 및 심지어 몇 개월 범위의 시기 동안 영 차 반응속도에서 조성물로부터 그의 서방출 특성, 예를 들면 약학적 활성제 (예를 들면 항생제)의 적어도 30%를 방출하는 그의 능력을 갖는 매트릭스를 제공한다.

[0086] 약물의 효능은 그의 국부 농도에 의해 통상적으로 결정된다. 그것은, 결국, 주위의 조직에 대한 물리적 분포, 뿐만 아니라 중화 및/또는 분해에 의해 생성물로부터 방출된 약물의 축적 속도 대 그의 제거 사이의 비율로 결정된다. 최적의 약물 전달 시스템은, 표적에 매우 근접하여 원하는 생물학적 효과에 필요한 충분한 기간 전반에 걸쳐 유효한 농도를 창출하기 위해, 생물학적 필요성에 따라 약물을 방출해야 한다. 이는 최소 유효한 속도 초과, 그러나 독성 수준 미만인 유효한 농도로 치료할 속도에서, 그리고 유효한 치료 효과에 필요한 원하는 기간 동안 표적 근처 약물의 활성 형태 방출에 의해 달성될 수 있다.

[0087] 주어진 약물의 국부 노출보다 더 나은 대조군을 얻기 위한 방식 중 하나는 그의 공급 속도 제어이다. 공급 속도는 1) 약물 방출 프로파일, 2) 방출 속도 및 3) 방출의 지속시간에 의해 좌우된다. 이들 파라미터는 밀접하게 관련되고; 반면에 방출 속도는 특정 제형에 강력하게 의존되고, 지속시간은 2개 인자: 약물 저장기의 방출 속도 및 크기의 함수이다.

[0088] 현재 사용된 약물 전달 시스템은 전형적으로 (통상적으로 리포좀의 형태로) 폴리머 또는 지질을 이용한다. 폴리머-기반 약물 전달 시스템이 장기 지속성 방출을 특성화하는 반면, 종종 초기 높은 파열 방출의 단점을 갖는다. 다른 한편으로, 리포좀-기반 약물 전달 시스템이 낮은 파열 방출을 특성화하는 반면, 종종 단기 지속성 방출의 단점을 갖는다.

[0089] 약물, 바람직하게는 항생제로 부담된 특정 지질 및 폴리머의 조합을 포함한 본 발명의 매트릭스 조성물은 약물의 방출 속도 프로파일을 결정할 뿐만 아니라, 연장된 영-차 반응속도 단계 동안 방출 속도에 대한 제어를 또한

허용한다. 이론 또는 작용 기전에 제한하려는 의도 없이 국부 구강 감염 박멸을 위한 가장 유효한 약물 방출 프로파일이, 약물의 유효한 국부 농도로 수득하는, 초기 방출을 조합하여, 연속적, 영 차 반응속도 이후, 특정 병원체 (예를 들어 *S. 아우레스*)에 대해 약물의 적어도 5 배 MIC에 해당하는 임플란트 주위 위치에서 약물의 국부 농도를 보장한 충분한 지속시간, 예를 들어 최대 2 개월, 최대 7 주, 최대 6 주, 최대 5 주, 최대 4 주, 최대 3 주, 최대 2 주, 바람직하게는 적어도 3-4 주에 걸쳐 방출하는 것이 제안된다. 초기 방출은 충분한 저장기를 이탈하여 후속의 연장 방출을 지지하도록 하기 위해 제한되어야 한다.

[0090] 일부 구현예에서, 수성 환경으로, 바람직하게는 생리적 온도에서 유지된 경우, 매트릭스 조성물은 몇 일, 몇 주 또는 몇 개월의 기간에 걸쳐 약학적 활성제의 확장된 또는 연장된 방출을 제공한다. 일부 구현예에서, 매트릭스 조성물은 5 일의 기간에 걸쳐 약학적 활성제의 적어도 80%의 확장된 방출을 제공하고; 대안적으로, 약학적 활성제의 적어도 80%는 10 일의 기간에 걸쳐 방출되고; 대안적으로, 약학적 활성제의 적어도 80%는 15 일의 기간에 걸쳐 방출되고; 대안적으로, 약학적 활성제의 적어도 80%는 20 일의 기간에 걸쳐 방출되고; 대안적으로, 약학적 활성제의 적어도 80%는 25 일의 기간에 걸쳐 방출되고; 대안적으로, 약학적 활성제의 적어도 80%는 30 일의 기간에 걸쳐 방출된다. 일부 구현예에서, 활성제의 1 내지 60%는 첫째 일의 끝에 매트릭스 조성물로부터 방출되고, 활성제의 10 내지 100%는 첫째 주의 끝에 매트릭스 조성물로부터 방출되고, 상기 활성제의 20 내지 100%는 첫째 2 주의 끝에 매트릭스 조성물로부터 방출되고 상기 활성제의 30 내지 100%는 첫째 3 주의 끝에 방출된다. 일부 구현예에서, 수성 환경으로 생리적 온도에서 유지된 경우, 활성제의 적어도 10% 그러나 50% 이하는 첫째 주의 끝에 방출되고, 활성제의 적어도 20%, 그러나 75% 이하는 둘째 주의 끝에 방출되고, 활성제의 적어도 30%는 세째 주의 끝에 방출된다.

[0091] 일부 예시적 구현예에 따르면, 약 15 - 25% (w/w)의 PLGA, 약 5 - 15% (w/w)의 콜레스테롤, 약 50-70% (w/w)의 DPPC와 DSPC의 혼합물 (여기에서 DPPC와 DSPC의 비율은 약 5:1 내지 2:1이다) 및 약 7 - 12% (w/w)의 독시사이클린을 포함한 매트릭스 조성물로 함침된/코팅된 골 보강재 (예를 들면 트리-칼슘 포스페이트 또는 폴리비닐 알코올)는 포착된 항생물질의 최대 약 35% 및 바람직하게는 포착된 항생물질의 최대 30%의 초기 방출을 표시한다. 수화 직후 방출된 약물의 양은 임상적으로 안전하고 대부분의 약물 (적어도 65%)을 적어도 30 일 동안 연장된 전달이 되게 하고, 독시사이클린의 국부 농도를 10 - 50 MIC 이상까지 상승할 수 있다.

[0092] 본 발명의 방법에서 사용된 매트릭스 조성물로 완전히 또는 부분적으로 함침된 또는 코팅된 골 보강재는 일정한 방출 속도 (약 1.5 - 5% (매트릭스 조성물에서 초기에 캡슐화된 약학적 활성제의 일/총중량 당 방출된 약학적으로 제제의 중량 퍼센트))로 약학적 활성제 (예를 들면 항생제)를 서서히 방출하여, 최대 5 주에 걸쳐 임플란트 주위염의 가장 흔한 사례인 병원체 (예를 들면 S. 아우레스 박테리아)에 대해 항생물질의 (최소 저지 농도 (MIC))의 적어도 10 배인 약물의 국부 농도를 수득한다.

[0093] 본 발명의 방법에서 사용된 약학적 조성물의 연장된 방출 특징 때문에, 치료적 약물 수준은 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골에서 국부로 유지될 수 있고, 반면에 낮은 또는 없는 전신 수준을 유지한다. 약학적 제제의 연장된 국부 방출 때문에, 국부 약학적 제제의 작고 안전한 용량은, 일부 경우에서, 통상적으로 I.V. 투여된 단일 용량 이하와 동등하며, 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골에서 국부 박테리아 감염 박멸에서 크게 유효할 수 있다. 예로써, 본 발명의 방법에서 사용된 매트릭스 조성물로 완전히 또는 부분적으로 함침된 또는 코팅된 비-코팅된 및 코팅된 골 보강재의 1:1 조합을 포함한 약학적 조성물의 1 그램내 항생물질 (예를 들면 독시사이클린)의 양은 구강 용도를 위하여 통상적으로 I.V. 투여된 단일 용량 또는 단일 알약 (또는 정제)에서 항생물질 양의 약 10분의 1이다.

[0094] 추가로, 코팅 매트릭스 조성물은 포착된 약학적 제제가 보호되는 저장기처럼 작용한다. 종래 폴리머 기반 전달 시스템과 대조하여, 상기 특징은 생물학적 분해 제제 예컨대 효소로부터, 뿐만 아니라 생체내 가용성 물질 및 수화 때문에 또한 화학 파괴로부터 민감성 약물 저장기를 보호할 수 있다. 연장 효과가 필요한 경우, 상기 특징은 크게 중요해지고 있다.

[0095] "영-차 방출율(zero-order release rate)" 또는 "영 차 방출 속도(zero order release kinetics)"는 폴리머 매트릭스로부터 약학적 활성제의 일정한, 선형, 연속식, 지속된 및 제어된 방출 속도를 의미하고, 즉 방출된 약학적 활성제의 양 대 시간의 도표는 선형이다. 일부 구현예에 따르면, 약학적 활성제의 적어도 30%는 매트릭스 조성물로부터 영 차 반응속도에서 약 1 - 7%, 1.5 - 6%, 1.5 - 5%, 2 - 4%, 1.5 - 3% (조성물에서 초기에 캡슐화된 약학적 활성제의 일/총중량 당 방출된 약학적으로 제제의 중량 퍼센트) 속도로 방출되고, 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0096] 지질

[0097] "인지질"은 잔여 2개 위치에서 글리세롤 골격 및 지방산에서 단일 포스파티딜 연결을 갖는 포스포글리세라이드이다. 그러나, 적어도 12개 탄소, 대안적으로, 적어도 14개 탄소의 알킬 사슬, 알케닐 사슬 또는 임의의 다른 탄화수소 사슬을 포함한 지방산 잔기가 아닌 탄화수소 사슬을 갖는 포스포글리세라이드가 본 발명의 범위 내에 포함되는 것이 명백하게 이해되어야 한다. 연결은 인지질에서 발견된 아실 연결 대신 에테르 연결일 수 있다.

[0098] "포스파티딜콜린"은 포스포릴콜린 헤드 기를 갖는 포스포글리세라이드를 지칭한다. 상기 인지질은, 다양한 지방산 모이어티와, 콜린 헤드 기 및 글리세로인산으로 구성된다. 지방산 모이어티는 전형적으로 천연 발생이다. 일부 구현예에서, 지방산 모이어티는 포화된다. 일부 구현예에서, 지방산 모이어티는 불포화된다. "포화된"은 탄화수소 사슬에서 이중 결합의 부재를 지칭한다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 적어도 12개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 14개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 16개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 18개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 14-18개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 14-16개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 16-18개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 수득한 매트릭스의 겔-대-액체-결정 전이 온도가 적어도 40℃이도록 선택된다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 모두 아라키도일이다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0099] 또 다른 구현예에서, 포스파티딜콜린은 천연 발생 또는 합성 포스파티딜콜린이다. 한 구현예에 따르면, 포스파티딜콜린은 대칭 포스파티딜콜린 (즉 포스파티딜콜린이고 여기에서 2개 지방산 모이어티는 동일한 (예를 들면) 디미리스토일 포스파티딜콜린 (DMPC), 디팔미토일-포스파티딜콜린 (DPPC), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC), 디올레오일-포스파티딜콜린 (DOPC)이다. 또 다른 구현예에서, 포스파티딜콜린은 비대칭 포스파티딜콜린 (예를 들면 1-팔미토일-2-스테아로일-포스파티딜콜린 (PSPC); 1-팔미토일-2-올레오일-포스파티딜콜린 (POPC), 1-스테아로일-2-아라키도노일-포스파티딜콜린 (SAPC), 2-아라키도노일-1-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (APPC))이다. 또 다른 구현예에서, 포스파티딜콜린은 당해 기술에서 공지된 임의의 다른 포스파티딜콜린이다. 각 포스파티딜콜린은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0100] 특정 구현예에 따르면, 임플란트 주위염 치료에 적합한 약학적 조성물에서 사용된 코팅 매트릭스 조성물에서 적어도 하나의 포스파티딜콜린은 DMPC, DPPC, DSPC, DOPC 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 적어도 하나의 포스파티딜콜린은 DMPC, DPPC 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 대안적으로, 적어도 하나의 포스파티딜콜린은 DPPC, DSPC 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 대안적으로, 적어도 하나의 포스파티딜콜린은 DMPC, DPPC 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 대안적으로, 적어도 하나의 포스파티딜콜린은 DMPC, DOPC 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0101] "포스파티딜에탄올아민"은 2개 지방산 및 인산과 에스테르화된 글리세롤의 조합으로 이루어진다. 반면에 포스페이트 기는 에탄올아민과 조합된다. 한 구현예에서, 지방산 모이어티는 포화 또는 불포화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 적어도 14개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 적어도 16개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 14개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 16개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 18개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 14-18개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 14-16개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 16-18개 탄소 원자를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 지방산 모이어티는 수득한 매트릭스의 겔-대-액체-결정 전이 온도가 적어도 40℃이도록 선택된다. 2개 지방산은 동일 또는 상이할 수 있고, 글리세롤 모이어티의 1, 2 위치에 보통 부착된다. 적합한 포스파티딜에탄올아민의 비 제한 예는 디메틸 디미리스토일 포스파티딜에탄올아민 (DMPE), 디팔미토일-포스파티딜에탄올아민 (DPPE), 디라우로일포스파티딜에탄올아민 (DLPE), 디스테아로일포스파티딜에탄올아민 (DSPE), 디올레오일포스파티딜에탄올아민 (DOPE), 1-팔미토일-2-올레일포스파티딜에탄올아민 (POPE), 1-올레일-2-팔미토일포스파티딜에탄올아민 (OPPE), 및 디에루코일포스파티딜에탄올아민 (DEPE)이다. 또 다른 구현예에서, 포스파티딜에탄올아민은 당해 기술에서 공지된 임의의 다른 포스파티딜에탄올아민이다. 각 포스파티딜에탄올아민은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0102] 한 구현예에서 "스테롤"은 A-고리의 3-위치에서 하이드록실 기를 갖는 스테로이드성을 지칭한다. 일부 구현예에 따르면, 스테롤은 매트릭스 조성물의 중량의 최대 약 40% (w/w)를 구성한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물의 스테롤은 동물 스테롤이다. 또 다른 구현예에서, 스테롤은 콜레스테롤이다.

[0103] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 또는 스테롤 외에 지질을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 추가의 지질은 포스포글리세라이드이다. 또 다른 구현예에서, 추가의 지질

은 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 및 포스파티딜이노시톨로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 추가의 지질은 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 및 스핑고미엘린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 추가의 지질은 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 스핑고미엘린 및 세라미드로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 임의의 2 이상의 상기 추가의 지질의 조합은 존재한다. 또 다른 구현예에서, 폴리머, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 스테롤, 및 추가의 지질(들)은 매트릭스 조성물에 모두 편입된다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0104] 추가의 성분

[0105] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물의 매트릭스 조성물은 추가로 유리 지방산을 포함한다. 본 발명의 코팅 매트릭스 조성물에서 편입될 수 있는 유리 지방산의 비 제한 예는 오메가-6 지방산, 오메가-9 지방산, 14 이상 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 16개 이상 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 16개 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 18개 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 16-22개 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 16-20개 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 16-18개 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 18-22개 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 18-20개 탄소 원자를 갖는 유리 지방산, 리놀레산, 리놀렌산 및 올레산으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 유리 지방산은 당해 기술에서 공지된 또 다른 적절한 유리 지방산이다. 또 다른 구현예에서, 유리 지방산은 매트릭스 조성물에 가요성을 부가한다. 또 다른 구현예에서, 유리 지방산은 생체내 방출 속도를 느리게 한다. 또 다른 구현예에서, 유리 지방산은 생체내 제어된 방출의 일관성을 개선한다. 지방산은 불포화 또는 포화일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 적어도 14개 탄소 원자를 갖는 포화 지방산의 편입은 수득한 매트릭스 조성물의 겔-유체 전이 온도를 증가시킨다. 각 유형의 지방산은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0106] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물의 매트릭스 조성물은 토코페롤 (예를 들면 E307 (α-토코페롤), β-토코페롤, E308 (γ-토코페롤), E309 (δ-토코페롤)를 추가로 포함한다. 일부 구현예에 따르면, 토코페롤은 극성 기를 갖는 제1 지질 (예를 들면 스테롤, 콜레스테롤) 대신 또는 이에 더하여 매트릭스에 편입될 수 있다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0107] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물의 매트릭스 조성물은 추가로, 당해 기술에 양호하게 공지되는, 생리학적으로 허용가능한 완충염을 포함한다. 생리학적으로 허용가능한 완충염의 비-제한 예는 포스페이트 완충제이다. 포스페이트 완충제의 전형적인 예는 40 부 NaCl, 1 부 KCl, 7 부 $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 및 1 부 $KH_2PO_4$이다. 또 다른 구현예에서, 완충염은 당해 기술에서 공지된 임의의 다른 생리적으로 허용가능한 완충염이다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예이다.

[0108] 본 발명은 임플란트 주위 질환, 특히 임플란트를 지지한 치조골의 크레스트의 파괴를 특징으로 하는 임플란트 주위 질환의 치료를 위한 약학적 조성물 및 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 상기 방법은 골 소실 위치에서 적어도 하나의 약학적 활성제의 국부 제어된 및 연장된 방출을 제공하는 매트릭스 조성물로 코팅된 생체적합성 골 보강재를 포함한 약학적 조성물을 크레스탈 재흡수를 표시한 임플란트 주위 골에 적용하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서 매트릭스 조성물은 복수의 약학적 활성제를 편입한다. 일부 구현예에 따르면, 본 발명의 매트릭스 조성물로 코팅된 기질 골 보강재는 (다른 구성분과 혼합물의 일부로서 투여되지 않은) 단일 구성분으로서 실질적으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 상이하게 코팅된 골 보강재의 2 이상의 집단의 조합으로서 임플란트 주위 골 위치에 적용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방법은 상이한 항생제를 포함한 코팅된 골 보강재의 제2 집단과 혼합된 1 항생제를 포함한 코팅된 골 보강재의 제1 집단의 조합을 임플란트 주위 골 소실 위치에 적용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0109] 상기 기재된 바와 같이, 본 발명의 매트릭스 조성물을 형성한 구성분의 양, 비 및 유형은 약물의 생체물리학적/생화학적 특성, 약물의 치료적으로 유효한 용량 및 약물의 방출의 원하는 방출 속도 및/또는 지속시간에 폴리머-지질 기준을 조정하도록 가변될 수 있다. 본 발명의 방법은 따라서, 각각 상이한 속도 및/또는 지속시간에서 약물을 방출시킬 수 있는, 코팅된 골 보강재의 2 이상의 집단의 조합의 임플란트 주위 골 위치에 적용 단계를 포함하고, 상이한 코팅된 골 보강재 집단에서 약물은 동일 또는 상이할 수 있다. 이론 또는 작용 기전에 제한하려는 의도 없이, 각각 사전-결정된 속도 및/또는 지속시간으로 방출되는 제형화된 상이한 약물을 포함한, 코팅된 골 보강재 집단의 조합의 임플란트 주위 골 위치에 적용은 의료 필요에 따른 치료 프로토콜 조정에서 대단한 가요성을 임상의 또는 숙련가에게 제공한다. 비-제한 예는 약물 코팅된 골 보강재의 2개 집단, 약 3-4 주 동안 방출된 제1 항생제를 포함한 하나 및 약 1-2 주 동안 방출된 제2 항생제를 포함한 약물 코팅된 골 보강재의 제2 집단의 조합일 수 있다.

[0110] 본 발명의 구현예에 따른 매트릭스 조성물로 코팅된/함침된 골 보강재가 임플란트 주위 골 위치에 적용에 앞서 코팅된 골 보강재의 2 이상의 집단의 사전-혼합된 조합 또는 바람직하게는, 숙련가에 의해 혼합되는 (다른 구성분과 혼합물의 일부가 아닌) 단일 구성분으로서 임상의 또는 숙련가에 제공될 수 있다.

[0111] **매트릭스 조성물의 제조 방법**

[0112] 본 발명의 조성물을 수득하기 위해, 내수성 매트릭스에서 폴리머 및 지질의 균질한 분산을 수득할 임의의 적합한 방법이 이용될 수 있다. 유익하게는 일부 구현예에 따르면 이용된 방법은 제조 방법의 임의의 단계에서 물의 사용을 피한다.

[0113] 유익하게는, 본 발명의 매트릭스 조성물은 에멀젼의 형성에 관여하지 않는 방법으로 제조되고, 전적으로 수성 배지의 사용을 회피할 수 있다. 그 뒤에 건조되는 에멀젼의 생성은 필연적으로 소포 또는 미소구체를 초래한다. 코팅된 물품을 생산하기 위해 적절한 선택된 휘발성 유기 용매 내에서 폴리머, 지질 및 항생제의 혼합물은 원하는 표면을 코팅하기 위해 사용될 것이다.

[0114] 일부 구현예에 따르면 폴리머 및 스테롤은 한편으로 적절한 선택된 휘발성 유기 용매(들)과 혼합되고 활성 약학적 제제와 함께 인지질은 폴리머/스테롤 혼합물과 함께 혼합에 앞서 그의 적절한 선택된 용매(들) 또는 용매와 혼합된다.

[0115] 특정 구현예에서, 본 발명은 매트릭스 조성물의 생산 방법을 제공하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0116] (a) 제1 휘발성 유기 용매 속에 하기의 혼합 단계: (i) 생분해성 폴리에스테르 및 (ii) 스테롤; 및

[0117] (b) 제2 휘발성 유기 용매 속에 별도로 하기의 혼합 단계: (i) 활성제; (ii) 포스파티딜콜린 또는 포스파티딜콜린의 혼합물 및 선택적으로 (iii) 추가의 지질 성분 예컨대, 예를 들어, 포스파티딜에탄올아민;

[0118] (c) 단계 (a) 및 (b)에서 얻어진 생성물의 혼합 및 균질화 단계; 및

[0119] (d) 골 보강재를 단계 (c)에서 얻어진 균질 혼합물과의 접촉 단계.

[0120] 또 다른 구현예에서, 포스파티딜에탄올아민은 단계 (b)의 휘발성 유기 용매에 부가된 포스파티딜에탄올아민 대신 또는 이에 더하여 단계 (a)의 휘발성 유기 용매에 포함될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 생분해성 폴리에스테르는 PLA, PGA 및 PLGA로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 생분해성 폴리에스테르는 당해 기술에서 공지된 임의의 다른 적합한 생분해성 폴리에스테르이다. 또 다른 구현예에서, 폴리머는 PEG, 바람직하게는 최대 10,000 달톤의 분자량을 갖는 PEG이다. 일부 구현예에서 제1 휘발성 유기 용매는 비-극성 용매이다. 일부 구현예에서 제2 휘발성 유기 용매는 수혼화성 용매이다. 활성제가 단백질 또는 펩타이드인 사례에서 단백질의 활성을 변성 또는 손상시키지 않을 용매를 선택하는 것이 중요하다.

[0121] 또 다른 구현예에서, 휘발성 유기 용매를 함유한 단계 (a)의 혼합물은 단계 (b)의 용액과 혼합에 앞서 균질화된다. 또 다른 구현예에서, 단계 (a)에서 사용된 휘발성 유기 용매 또는 휘발성 유기 용매의 혼합물은 단계 (b)에서 사용된 휘발성 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물보다 동일 또는 상이할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 단계 (b)의 혼합물은 단계 (a)의 혼합물과 혼합에 앞서 균질화된다. 또 다른 구현예에서, 단계 (a)의 혼합물에서 폴리머는 포화된 지질이다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스 조성물은 포화된 지질이다. 바람직하게는, 폴리머 및 포스파티딜콜린은 매트릭스 조성물에 편입된다. 또 다른 구현예에서, 웰로서 활성제는 매트릭스 조성물에 편입된다.

[0122] 또 다른 구현예에서, 생산 방법의 각 단계는 수용액이 실질적으로 없다. 또 다른 구현예에서, 각 단계는 물 또는 임의의 수용액의 존재가 실질적으로 없다.

[0123] 혼합시, 균질 혼합물은 형성된다. 매트릭스 조성물로 코팅된 또는 함침된 골 보강재는 상기 균질 혼합물과 조합된다.

[0124] 생산 방법은 추가로 단계 (d)의 생성물에 존재하는 용매의 증발 단계를 포함한다. 용매 증발은 전형적으로 단계 (d)의 생성물 가열에 의해 실시된다. 가열은 용매가 제거된 때까지 그리고 실온 내지 60℃의 전형적인 온도, 바람직하게는 50℃ 미만의 온도, 더욱 바람직하게는 45℃ 이하의 온도, 더욱 바람직하게는 30℃ 이하의 온도에서 계속하고 있다. 일부 구현예에 따르면, 약한 진공 (예를 들면 300-600 psi)은 용매 증발 단계 동안 적용된다. 또 다른 구현예에서 진공-건조의 단계는 용매 증발의 단계 이후 수행된다. 각 가능성은 본 발명의 별도 구현예를 나타낸다.

[0125] 하기 실시예는 본 발명의 일부 구현예를 더욱 완전히 예증하기 위해 제시된다. 그러나, 이들은 넓은 범위의 본 발명을 제한하는 것으로 결코 해석되지 않아야 한다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 범위 이탈 없이 본원에서 개시된 원리의 많은 변화 및 변형을 쉽게 고안할 수 있다.

[0126] **실시예**

[0127] 본원에서 기재된 코팅된 및 비-코팅된 골 보강재의 혼합물을 포함한 약학적 조성물은 "의료 기구(medical device)"로서 또는 "약물 의료 기구 조합"으로서 동등하게 참조될 수 있다.

[0128] **실시예 1: 본 발명의 특정 구현예에 따른 매트릭스 조성물로 코팅된/함침된 골 보강재의 제조 방법**

[0129] 개요: 지질-포화된 폴리머 매트릭스를 생산하기 위해, 2개 혼합물은 창작된다.

[0130] 1. 생분해성 폴리머 및 제1 지질 성분 (예를 들면 스테롤)은, 지질-포화된 폴리머 매트릭스의 용액 또는 서스펜션을 수득하기 위해 혼합되는, 휘발성 유기 용매와 혼합된다.

[0131] 2. 활성제 및 제2 지질 성분 (예를 들면 적어도 하나의 인지질)은 제2 휘발성 유기 용매와 혼합되어 제2 용액 또는 서스펜션을 수득한다.

[0132] 3. 2 용액 또는 서스펜션은 평형이 도달된 때까지 조합 및 혼합된다.

[0133] 4. 골 보강재는 그 다음 단계 3의 수득한 용액과 혼합된다.

[0134] 5. 유기 용매는 그 다음 증발되어, 약물-함유, 지질-포화된 폴리머 매트릭스로 코팅된 및/또는 함침된 기질을 수득한다.

[0135] **예시적 프로토콜**

[0136] 150-500 μm의 평균 직경을 갖는 B-TCP 입자는 하기 공정에 의해 독시사이클린의 서방출에 적합한 매트릭스 조성물로 코팅되었다:

[0137] 1. 원액의 제조:

[0138] 1.1. PLGA 75/25의 원액 (에틸 아세테이트내 300 mg/ml) - PLGA 75/25는 메스 플라스크(volumetric flask)에 칭량되었다. 에틸 아세테이트는 용적에 부가되었다. 모든 PLGA 알갱이가 완전히 용해될 때까지 용액은 교반되었다.

[0139] 1.2. 콜레스테롤의 원액 (에틸 아세테이트내 30 mg/ml) - 콜레스테롤은 메스 플라스크에 칭량되었다. 에틸 아세테이트는 용적에 부가되었다. 콜레스테롤이 완전히 용해될 때까지 용액은 소용돌이되었다.

[0140] 1.3. 독시사이클린의 원액 (메탄올내 210 mg/ml) - 독시사이클린은 메스 플라스크에 칭량되었다. 메탄올은 용적에 부가되었다. 독시사이클린이 완전히 용해될 때까지 용액은 소용돌이되었다.

[0141] 1.4. DPPC의 원액 (메탄올/에틸 아세테이트 혼합물 (9/14)내 206 mg/ml 및 DSPC 69 mg/ml) - DPPC 및 DSPC는 메스 플라스크에 칭량되었다. 메탄올/에틸 아세테이트 (9/14)는 용적에 부가되었다. 용액은 45℃에서 5분 동안 배양되었고 인지질이 완전히 용해될 때까지 소용돌이되었다.

[0142] 2. 코팅 용액의 제조

[0143] 용액 A - 콜레스테롤 원액의 5 용적은 PLGA 원액의 1 용적과 혼합되었다. 혼합물은 50 mg/ml PLGA 및 25 mg/ml 콜레스테롤을 함유하였다. 함유된 용액 B - 독시사이클린 용액의 18 용적은 인지질 용액의 82 용적과 성공적으로 혼합되었다 (참고 섹션 1.4.). 혼합물은 225 mg/ml 인지질 (56 mg/ml DSPC 및 169 mg/ml DPPC) 및 37.5 mg/ml 독시사이클린을 함유하였다.

[0144] 용액 AB - 용액 B의 2 용적은 30 mg/ml PLGA 75/25, 15 mg/ml 콜레스테롤, 90 mg/ml 인지질 및 15 mg/ml 독시사이클린을 함유한 용액 A 수득 용액의 3 용적과 혼합되었다.

[0145] 3. 기질 코팅

[0146] 트리-칼슘 포스페이트 분말 (150-500 μm 입자)의 1.5 gr.은 30mm 유리 페트리 접시에 칭량되었다.

[0147] 1.5 mL의 용액 AB는 접시에 부가되었다.

[0148] 페트리 접시는 45℃까지 설정된 진공 오븐에서 배치되었고 모든 용매가 증발할 때까지 ((-610 mm/Hg) 용매의 존

재가 검출될 수 없을 때까지) 부분 진공은 적용되었고 오븐은 꺼지고 완전 진공은 적용되어 임의의 잔류 용매를 제거하였다 (밤새).

[0149] 건조된 코팅된 트리-칼슘 포스페이트 분말은 광 보호된 유리병으로 이동되었고 4℃에서 보관되었다.

[0150] **실시예 2 - 본 발명의 일부 구현예에 따른 매트릭스 조성물로 코팅된 TCP 입자의 존재하에 확립된 바이오필름의 박멸.**

[0151] 확립된 바이오필름의 박멸에서 본 발명의 구현예에 따른 매트릭스 조성물로 코팅된 트리-칼슘 포스페이트 과립의 유효성은 MBEC™ (최소 바이오필름 박멸 농도) 생리학 및 유전학 검정을 이용하여 측정되었다.

[0152] MBEC™ 시험 방법 개요: MBEC™ 시험 방법은 고 처리량 선별 검정에서 상이한 박테리아 바이오필름을 성장 및 처리하기 위해 요구된 조작 인자를 구체화한다. 검정 기구는 구십육 (96) 페그(peg)를 갖는 플라스틱 리드 및 최대 200 μL 작업 용적을 갖는 구십육 (96) 개별 웰을 갖는 상응하는 수용기 판으로 이루어진다. 바이오필름은 부드럽게 혼합하면서 회분식 배양 기반 모델의 페그 상에서 확립된다 (즉, 개별 웰의 내부 또는 외부에 영양소의 흐름 없음). 확립된 바이오필름은 소독약 효능 시험을 위하여 신규 수용기 판에 이동된다.

[0153] 샘플 기재:

[0154] 시험된 각 샘플 세트는 아래 표 1에서 열거된 하기 그룹을 포함하였다:

*표 1*

[0155]

| 코드 | 샘플 | 설명 | 접촉 시간 | 농도 |
|---|---|---|---|---|
| A | β-TCP | 골 이식 대체; β-트리 칼슘 포스페이트(β-TCP) | 24+ 2 시간 | 200μL내에 0.3%, 1%, 3%, 10% & 30 % w/v(mg/μl)되도록, 샘플의 0.6, 2, 6, 20 및 60mg이 각각 있다 |
| B | 시험-물품 | 시험 물품 제형: 독시사이클린 하이클레이트를 포함한 메트릭스 조성물로 코팅된/함침된 β-TCP 과립 | 24+ 2 시간 | 200μL내에 0.3%, 1%, 3%, 10% & 30 % w/v(mg/μl)되도록, 샘플의 0.6, 2, 6, 20 및 60mg이 각각 있다 |
| C | β-TCP + 독시사이클린 | 독시사이클린 하이클레이트 비-제형화된 β-트리 칼슘 포스페이트 (β-TCP) 및 유리 (제형화되지 않은) 독시사이클린 하이클레이트 (증류수내 10 mg/ml 및 5 mg/ml 용액) | 24+ 2 시간 | 200μL내에 0.3%, 1%, 3%, 10% & 30 % w/v (mg/μl)되도록, 각각, 6.72, 22.4, 67.2, 224 및 672μg의 독시사이클린으로 함침되어야 하는, 각각, 3%에서 0.0006, 3%에서 0.06, 0.6, 2, 6, 20 및 60mg의 TCP가 있다 |

[0156] 시험 유기체: 스타필로코쿠스 아우레스 (골수염-관련된 균주); 공급원: ATCC 29213; 희석/시험 배지(challenge media): 1,000 x TSB + 10% 인간 혈청 24시간; 성장 배지/한천: 24시간 호기성 조건 동안 트립틱 소이 액체배지(broth)/트립틱 소이 한천

[0157] 시험 방법 개요: 수산화인회석 코팅된 MBEC™ P&G 검정을 이용한 고-처리량 항미생물 감수성 시험을 위한 실험 공정. 상기 표준 프로토콜은 일련의 작은 단계로 세분되어졌고, 이들 각각은 아래 부분에서 상세된다.

[0158] 1. 배양물/접종물 제조:

[0159] (-70℃에서) 극저온 스톡을 이용하여, *스타필로코쿠스 아우레스*의 제1 부-배양물(sub-culture)은 OSA (유기체 특정 한천) 상에서 줄무늬처리되었다. 플레이트는 20+2.0 시간 동안 적절한 성장 조건에서 배양되었고 4℃에서 추가로 보관되었다.

[0160] 제1 부-배양물로부터 선택된 제2 부-배양물은 OSA 상에서 줄무늬처리되었다. 플레이트는 20+2.0 시간 동안 적절한 성장 조건에서 배양되었다. 제2 부-배양물로부터 단리된 콜로니는 OSA 플레이트로부터 무균처리로 제거되었고 50 mL의 멸균된 박테리아 액체 성장 액체배지에 예방접종되었고, 그 다음 20+2.0 시간 동안 (150 rpm에서) 적절한 성장 조건으로 배양되었다.

[0161] 접종물은 표 1에 따라 OSB에서 희석시킴으로써 대략 $10^6$ CFU/mL의 세포 밀도로 조정되었다.

[0162] 희석된 유기체의 샘플 (100 μL)은 3회로 OSA 상에서 연속적 희석 및 스팟 플레이팅에 의해 접종물 체크를 위하

여 사용되었다.

[0163] 시험판(challenge plate)의 제조: 150 μl의 잔여 희석된 유기체는 무균 대조군을 제외하고 MBEC™ P&G 기구의 각각의 상응하는 웰에 배치되었다 (표 5). 기구는 37+1℃에서 가습된 배양기내 회전식 진탕기 (110 RPM)상에 배치되었다.

[0164] 샘플 무균 대조군: 페그는 불꽃처리된 겸자로 BGCH 웰로부터 갈라졌다. 각 페그는 200 μL의 중화제에 배치되었다. 페그는 30 분 동안 초음파처리되었다. 그 다음 회수 현탁액은 OSA 상에서 연속으로 희석되었고 스팟 플레이팅되었다. 이는 바이오필름 성장 체크로서 작용하였다.

[0165] 200 μL의 멸균된 TSB는 시험판의 웰 GC 및 SC-M, 각각에 부가되었다. 이들은 각 유기체의 각 시도에 대하여 무균 대조군 (SC) 및 성장 대조군 (GC)으로서 제공하였다. BGCh는 바이오필름 성장 체크이다. N 웰은 중화제 독성 대조군이고 N:50 웰은 중화제 효능 대조군이다.

표 2

[0166]

| | β-TCP | | | 시험물품 | | | β-TCP + 유리 독시사이클린 | | | 겐타마이신 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | A 30% | A 30% | A 30% | B 30% | B 30% | B 30% | C 30% | C 30% | C 30% | 32 | 32 | 32 |
| B | A 10% | A 10% | A 10% | B 10% | B 10% | B 10% | C 10% | C 10% | C 10% | 16 | 16 | 16 |
| C | A 3.0% | A 3.0% | A 3.0% | B 3.0% | B 3.0% | B 3.0% | C 3.0% | C 3.0% | C 3.0% | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| D | A 1.0% | A 1.0% | A 1.0% | B 1.0% | B 1.0% | B 1.0% | C 1.0% | C 1.0% | C 1.0% | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| E | A 0.3% | A 0.3% | A 0.3% | B 0.3 % | B 0.3 % | B 0.3% | C 0.3% | C 0.3% | C 0.3% | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| F | SC-A | SC-A | SC-A | SC-B | SC-B | SC-B | A 0.3% (0.06 μg Dox) | A 0.3% (0.06 μg Dox) | A 0.3% (0.06 μg Dox) | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| G | N:50 | N:50 | N:50 | N | N | N | SC-C | SC-C | SC-C | A 0.3% (0.006 μg Dox) | A 0.3% (0.006 μg Dox) | A 0.3 % (0.006 μg Dox) |
| H | BGCh | BGCh | BGCh | SC | SC | SC | GC | GC | GC | GC | GC | GC |

[0167] [표 2]: 시험판

[0168] 멸균된 96-웰 미량시험판을 이용하여 하기는 무균처리로 실시되어 표 2에 열거된 시험판을 구성하였다:

[0169] 중화 대조군: 200 μL의 중화제는 N:50 웰의 300 μg의 독시사이클린에 부가되었다 (D/E (중화제)내 독시사이클린의 최종 농도는 1.5 mg/mL이다).

[0170] 중화제 독성 대조군: 200 μL의 중화제는 N 웰에 부가되었다.

[0171] 살생물제 무균 대조군: 60 mg의 β-TCP, 시험 물품 및 β-TCP + 독시사이클린은 SC A-C 웰에 부가되었다.

[0172] 미리형성된 바이오필름에 대한 항미생물 시험: MB EC 기구의 리드(lid) 상에서 형성된 바이오필름은 염수에 리드를 침지 (~ 30 초)시킴으로써 세정되어 플랑크톤 세포를 제거하였다. 리드는 그 다음 시험판의 최상부에 배치되었고 24+2 시간 동안 35+2℃에서 110rpm으로 회전식 진탕기 상에서 배양되었다.

[0173] 바이오필름 회수: (상기 명시된) 배양 이후, 플랑크톤 세포는 염수에 리드를 침지 (~ 20-30 초)시킴으로써 바이오필름에서 세정되었다. 리드는 그 다음 중화제/회수판에 이동되었고 초음파발생장치 (~ 30 분)에 배치되어 생존한 바이오필름을 제거하였다.

[0174] 플랑크톤 MBC의 결정: 시험판의 각 웰로부터 20 μL는 제거되었고, 180 μL DE 중화제를 함유한 신선한 96 웰 플레이트의 상응하는 웰에 배치되었다. 플레이트는 24+2 시간 동안 35+2℃에서 배양되었다. MBC 결과는 배양후 시각적으로 결정되었다.

[0175] $LOG_{10}$ 감소: 초음파처리 이후, MBEC™ 플레이트의 각 웰로부터 100 μL는 96 웰-미량시험판의 제1 열의 첫째 12 개 비어있는 웰에 배치되었고 8 열 ($10^0$ - $10^7$ 희석) 각각의 10 배 이하로 추가로 희석되었다. 그 다음 각 웰로부터 5 μL를 제조된 OSA 플레이트를 스팟팅하는데 사용되었다. 한천 플레이트는 37+1℃에서 배양되었고 배양의 대략 24-48 시간 이후 카운트되었다. 플레이트 상에서 카운트된 콜로니의 수의 산술 평균은 계산되었다.

[0176] 100 μL의 멸균된 중화제는 회수판의 각 웰에 부가되어 200 μL까지 용적 백(volume back)을 채웠다. 재충전된 플레이트는 24+2 시간 동안 35+2℃에서 배양되고, 그 후 플레이트는 플레이트 판독기를 이용하여 분석되었다.

[0177] 1개 페그에 대한 log 밀도는 아래와 같이 계산되었다:

[0178] $LOG_{10}$ (CFU/페그) = $LOG_{10}$ [(X/B) (D)], 식 중에서: X = 평균 CFU; B = 플레이팅된 용적(0.02 mL) 및 D = 희석.

[0179] 전체 바이오필름 축적은 계산된 log 밀도의 평균을 계산함으로써 결정되었다.

[0180] 각 희석에 대한 $LOG_{10}$ 감소는 아래와 같이 계산되었다: $LOG_{10}$ 감소 = 평균 $LOG_{10}$ 성장 대조군 - 평균 $LOG_{10}$ 시험 샘플.

[0181] 결과:

[0182] 평균 $LOG_{10}$ CFU/페그 회수는 표 3에 제시된다:

표 3

| A | 1 | 2 | 3 | 평균 | 표준편차 |
|---|---|---|---|---|---|
| 30.0% | 3.90 | 3.60 | 3.60 | 3.70 | 0.17 |
| 10.0% | 3.60 | 3.90 | 3.60 | 3.70 | 0.17 |
| 3.0% | 3.60 | 3.78 | 3.60 | 3.66 | 0.10 |
| 1.0% | 3.60 | 3.60 | 3.90 | 3.70 | 0.17 |
| 0.3% | 3.90 | 3.90 | 3.60 | 3.80 | 0.17 |
| | | | | | |
| B | 1 | 2 | 3 | 평균 | 표준편차 |
| 30.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 10.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 3.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 1.0% | 1.91 | 2.45 | 0.00 | 1.45 | 1.29 |
| 0.3% | 2.08 | 3.30 | 3.08 | 2.82 | 0.65 |
| | | | | | |
| C | 1 | 2 | 3 | 평균 | 표준편차 |
| 30.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 10.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 3.0% | 2.90 | 3.20 | 3.08 | 3.06 | 0.15 |
| 1.0% | 3.60 | 3.60 | 3.90 | 3.70 | 0.17 |
| 0.3% | 2.90 | 3.60 | 3.56 | 3.35 | 0.39 |
| | | | | | |
| D (μg) | 1 | 2 | 3 | 평균 | 표준편차 |
| 32 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 16 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 8.0 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 4.0 | 1.61 | 2.30 | 0.00 | 1.31 | 1.18 |
| 2.0 | 2.30 | 0.00 | 2.78 | 1.69 | 1.49 |
| 1.0 | 4.72 | 2.60 | 2.30 | 3.21 | 1.32 |
| 0.5 | 3.90 | 2.90 | 3.64 | 3.48 | 0.52 |

[0183]

[0184] [표 3]: 평균 Log10 CFU/페그 회수

[0185] Log 감소는 표 4에 제시된다.

표 4

[0186]

| Log 감소 | | | % 조성 | Log R | T-시험 | S/NS |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | Vs. | B | 30.0% | 3.70 | 0.00 | S |
| | | | 10.0% | 3.70 | 0.00 | S |
| | | | 3.0% | 3.66 | 0.00 | S |
| | | | 1.0% | 2.25 | 0.02 | S |
| | | | 0.3% | 0.98 | 0.03 | S |
| Log 감소 | | | % 조성 | Log R | T-시험 | S/NS |
| A | Vs. | C | 30.0% | 3.70 | 0.00 | S |
| | | | 10.0% | 3.70 | 0.00 | S |
| | | | 3.0% | 0.60 | 0.00 | S |
| | | | 1.0% | 0.00 | 0.50 | NS |
| | | | 0.3% | 0.45 | 0.07 | NS |
| Log 감소 | | | % 조성 | Log R | T- 시험 | S/NS |
| GC | Vs. | D | 32 | 4.59 | 0.00 | S |
| | | | 16 | 4.59 | 0.00 | S |
| | | | 8.0 | 4.59 | 0.00 | S |
| | | | 4.0 | 3.29 | 0.00 | S |
| | | | 2.0 | 2.90 | 0.00 | S |
| | | | 1.0 | 1.38 | 0.02 | S |
| | | | 0.5 | 1.11 | 0.00 | S |

[0187] [표 4]: Log 감소

[0188] MBC 및 MBEC 시각적 판독 데이터는 표 5에 제시된다.

표 5

[0189]

| MBEC | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| B | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| C | + | + | + | - | - | - | + | + | + | - | + | - |
| D | + | + | + | - | - | - | + | + | + | + | + | + |
| E | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| F | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + |
| G | + | + | + | + | + | + | - | - | - | + | + | + |
| H | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + |
| MBC | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| A | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| B | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| C | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| D | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| E | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - | + | + |
| F | - | - | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| G | + | + | + | + | + | + | - | - | - | + | + | + |
| H | - | - | + | - | - | - | + | + | + | + | + | + |

[0190] [표 5]: MBC 및 MBEC 시각적 판독 데이터

[0191] 결론: log 감소 데이터는 시험 물품 (본 발명의 구현예에 따른 매트릭스 조성물로 코팅된 TCP 과립)이 3.0%의 최소 농도로 미리형성된 바이오필름을 파괴하기 위해 관리하였고 심지어 1.0% (>99% 파괴)에서 유효하였음을 지적하였다. 그에 반해서, β-TCP를 갖는 비-제형화된 독시사이클린은 10% 이상의 농도에서 유효하였다.

[0192] **실시예 3 - 본 발명의 일부 구현예에 따른 매트릭스 조성물로 코팅된 TCP 입자의 존재 하에서 바이오필름 형성의 억제.**

[0193] 바이오필름 형성에서 본 발명의 구현예에 따른 매트릭스 조성물로 코팅된 트리-칼슘 포스페이트 과립의 유효성은 MBEC™ (최소 바이오필름 박멸 농도) 생리학 및 유전학 검정을 이용하여 박테리아 log 감소 값을 계산함으로써 평가되었다 (시스템은 상기 실시예 2에 기재된다).

[0194] 배양물/접종물 제조는 실시예 1에서 상기 기재된 절차를 따랐다.

[0195] 시험판의 제조:

표 6

[0196]

| | *스타필로코쿠스 아우레스* | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | SC-A | SC-A | SC-A | B1 | B1 | B1 | A1 | A1 | A1 |
| B | SC-B | SC-B | SC-B | B2 | B2 | B2 | A2 | A2 | A2 |
| C | N:50 | N:50 | N:50 | B3 | B3 | B3 | A3 | A3 | A3 |
| D | N | N | N | B4 | B4 | B4 | A4 | A4 | A4 |
| E | | | | B5 | B5 | B5 | A5 | A5 | A5 |
| F | | | | | | | | | |
| G | | | | | | | | | |
| H | BGCh | BGCh | BGCh | | | | | | |

[0197] [표 6]: 시험판 설계: SC 웰은 각 실험에 대하여 무균 대조군이다. GC는 성장 대조군이다. BGCh는 바이오필름 성장 체크이다. N 웰은 중화제 독성 대조군이다. N:50 웰은 효능 대조군이다.

[0198] 멸균된 96-웰 미량시험판을 이용하여 하기는 상기 시험판을 구성하기 위해 무균처리로 실시되었다:

[0199] 효능 대조군: 150 μL의 중화제는 N:50 웰에서 672μg의 독시사이클린에 부가되었다 (D/E내 독시사이클린의 최종 농도는 4.48mg/mL이었다).

[0200] 중화제 독성 대조군: 150 μL의 중화제는 N 웰에 부가되었다.

[0201] 살생물제 무균 대조군: 60 mg의 시험-물품은 SC 웰에 부가되었다.

[0202] 60 mg의 각각의 TCP 및 시험-물품은 칼럼 1-9 (n = 3)에서 표 9의 배치에서와 같이 부가되었다.

[0203] 150μL의 예방접종된 배지는 무균 대조군을 제외한 바이오필름 형성/시험 96 웰 플레이트의 각 웰에 부가되었다.

[0204] 바이오필름 형성 억제를 위한 항미생물 시험: 리드는 시험판에 이동되었고 24±2 시간 동안 35±2℃에서 110 rpm으로 회전식 진탕기 상에서 배양되었다.

[0205] 플랑크톤 세포는 30 초 동안 세정판 (웰 당 200μL의 염수)에 리드를 침지시킴으로써 MBEC 기구의 리드 상에서 형성되는 바이오필름으로부터 세정되었다.

[0206] 명시된 접촉 시간 이후, MBEC™ 리드는 중화제판 (웰 당 200 μL의 중화제)에 이동되었다.

[0207] 플레이트는 초음파발생장치에 배치되었고 30 분 동안 초음파처리되어 생존한 바이오필름을 제거하였다.

[0208] 플랑크톤 MBC 및 $LOG_{10}$ 감소는 실시예 1에서 상기 기재된 바와 같이 실시되었다.

[0209] 평균 $LOG_{10}$ 회수는 아래 표 7에 요약된다.

표 7

[0210]

| A | 1 | 2 | 3 | 평균 | 표준편차 |
|---|---|---|---|---|---|
| 30.0% | 4.60 | 5.38 | 4.90 | 4.96 | 0.39 |
| 10.0% | 5.30 | 5.56 | 5.45 | 5.43 | 0.13 |
| 3.0% | 4.90 | 5.30 | 5.08 | 5.09 | 0.20 |
| 1.0% | 5.38 | 5.51 | 5.60 | 5.50 | 0.11 |
| 0.3% | 5.60 | 5.20 | 5.60 | 5.47 | 0.23 |
| | | | | | |
| B | 1 | 2 | 3 | 평균 | 표준편차 |
| 30.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 10.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 3.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 1.0% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 0.3% | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

[0211] [표 7]: 평균 $LOG_{10}$ 회수

[0212] Log 감소는 표 8에 제시된다.

표 8

| Log 감소 | | | % 조성 | LogR | T시험 | S/NS |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | Vs. | B | 30.0% | 4.96 | 0.00 | S |
| | | | 10.0% | 5.43 | 0.00 | S |
| | | | 3.0% | 5.09 | 0.00 | S |
| | | | 1.0% | 5.50 | 0.00 | S |
| | | | 0.3% | 5.47 | 0.00 | S |

[0213]

[0214] [표 8]: $LOG_{10}$ 감소

[0215] MBC 및 MBEC 시각적 판독 데이터는 표 9에 제시된다:

표 9

| MBC | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| B | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| C | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| D | + | + | + | - | - | - | + | + | + |
| E | + | + | + | - | - | - | + | + | + |
| F | | | | | | | | | |
| G | | | | | | | | | |
| H | | | | | | | | | |

| MBEC | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| B | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| C | - | - | - | - | - | - | + | + | + |
| D | + | + | + | - | - | - | + | + | + |
| E | + | + | + | - | - | - | + | + | + |
| F | | | | | | | | | |
| G | | | | | | | | | |
| H | + | + | + | | | | | | |

[0216]

[0217] [표 9]: MBC 및 MBEC 시각적 판독 데이터

[0218] 결론: A 대조군 화합물 (TCP 단독)은 시험의 지속시간에 걸쳐 및 TCP의 모든 시험된 농도에서 양호한 회수 및 성장을 가졌다.

[0219] B 시험 화합물은 시험된 모든 농도에서 시험 웰에 예방접종된 박테리아를 완전히 없앴다. MBC 데이터는 모든 세포가 시험된 농도에서 사멸되고 단순히 억제되지 않았음을 나타낸다.

[0220] **실시예 4: 임플란트 주위염의 치료에서 본 발명의 특정 구현예에 따른 약학적 조성물의 유효성의 전-임상 연구.**

[0221] 연구 설계:

[0222] 연구는 2-4마리의 개를 포함한다.

[0223] 각 개는 골 수준에서 배치된 6개의 임플란트로 이식된다.

[0224] 임플란트 주위염은 유도되어 4 ㎜의 골이 소실된다. 골 소실 패턴은 임플란트의 헤드로부터 최대 2 ㎜의 수직 소실로 각 임플란트 주변에서 골의 적어도 270'를 남겨두는 "받침접시(saucer)"로 발생시켜야 한다.

[0225] 수술 치료는 죽은조직 제거술에 이은 종래 프로토콜, 본 발명의 특정 구현예에 따른 약학적 조성물로 또는 비-코팅된 β-트리칼슘 포스페이트 과립으로 골이 아닌 감염된 조직의 제거, 및 위치의 확대를 포함한다.

[0226] 평가된 결과:

[0227] 1. 부위의 육안 병리학.

[0228] 2. 각 임플란트의 방사선사진 외관.

[0229] 3. 형성된 골의 조직학적 분석(양, 성숙, 임플란트 헤드에 비한 수준, 임플란트에 대한 근접성 등) 및 감염된 임플란트 표면에 대한 재-골유착.

[0230] **실시예 5: 임플란트 주위염 결함으로 고통받고 있는 환자에서 본 발명의 특정 구현예에 따른 약학적 조성물의 이식 효능 및 안전성에 대한 파일럿, 무작위화된, 개방 표지, 2개 아암 제어 연구.**

[0231] 치조내 임플란트 주위염 결함에 대한 수술 치료를 경험한 환자에서 본 발명의 특정 구현예에 따른 약학적 조성물의 안전성 및 효능 평가를 위한 파일럿, 무작위화된, 개방 표지, 2개 아암 제어, 연구(pilot, randomized, open label, two arm controlled, study).

[0232] 임플란트는 박테리아의 표면 군집화에 특히 민감하다. 골에서 박테리아의 존재는 면역계를 자극하고 염증 과정을 유발한다. 결과적으로, 면역계는 파골세포 활성을 자극시켜, 골성 재흡수를 초래한다. 임플란트 주위염 치료의 목적은 박테리아 감염 및 임플란트 주위 조직(per-implant tissue) 염증 제어에 의해 골 소실 진행을 멈추는 것이다.

[0233] 본 연구에서 사용된 약학적 조성물은 골 형성이 발생할 수 있는 다공성 스캐폴드를 제공한다. 또한, 염증 과정에 의해 유발되는 초기 골성 조직 재흡수 방지에 의해 오염되는 골에서 PTCP 과립 골전도성 활성을 일어나게 하는 독시사이클린 하이클레이트의 국부적 서방출을 위하여 설계된 매트릭스 조성물로 코팅된다.

[0234] **약학적 조성물 설명:** 150-500 μm (Kasios®)의 범위로 평균 크기를 갖는 생분해성 β-트리칼슘 포스페이트 (β TCP) 과립 및 약 15 - 25% (w/w)의 PLGA, 약 5-15% (w/w)의 콜레스테롤, 약 50-70% (w/w)의 DPPC와 DSPC의 혼합물 (여기에서 DPPC와 DSPC의 비율은 약 5:1 내지 2:1이다) 및 약 7-12% (w/w)의 독시사이클린 하이클레이트를 포함한 매트릭스 조성물로 코팅되는 동일한 과립의 혼합물 (1:1 비율 질량). 더욱 구체적으로, 약학적 조성물 구성분 사이에서 총 중량비는 93-94% (w/w) β-TCP, 1.1-1.5% PLGA, 약 0.6-0.7% 콜레스테롤, 약 2.7-3.2% DPPC, 약 0.8-1.1% DSPC 및 약 0.4-0.7% 독시사이클린 하이클레이트이다.

[0235] 상기 1:1 혼합물에서 독시사이클린 하이클레이트의 총 백분율은 0.56% 독시사이클린에 동등한 약 0.65%이다. 이는 멸균되어 공급되고 단일 용도로 의도된다.

[0236] 독시사이클린:_독시사이클린은 테트라사이클린 항생물질 그룹의 구성원이고, 유효하고 매우 강력한 광범위 스펙트럼 항생물질이다. *S. 아우레스*에 의해 독시(Doxy)에 대한 그의 높은 효력 및 상대적으로 희귀한 내성은 골 감염의 치료 또는 예방에 매우 유익하다. 독시의 전체 안전성 프로파일, 뿐만 아니라 병상에서 골 관련된 감염 치료에서 경험은 본 발명의 특정 구현예에 따른 약학적 조성물에서 제1 선택으로서 상기 강력한 항생물질의 용도를 정당화한다.

[0237] 방출된 항생물질의 항균 활성은 골 보강재의 골전도성 활성에 보조적이고, 박테리아 관련된 국부 골 감염에 의

해 그의 잠재적 거부 또는 초기 흡수를 예방한다.

[0238] 모든 등록된 대상체는 아래와 같이 유사한 평가를 경험할 것이다:

[0239] 방문 1, 치료전 2-6 주 - 스크리닝/도입 기간

[0240] 대상체는 하기를 포함한 스크리닝 평가를 경험할 것이다:

[0241] · 치아 및 임플란트용 휴대용 기기를 이용한 치아 및 임플란트의 기계적 죽은조직 제거술을 포함한 준비성 일상적 치료.

[0242] · 적격성의 평가를 위하여, 및 특히 방사선사진 골내 결함, 임플란트 정점에서 골의 ≥3 mm, 및 최소 2 mm의 골 소실을 갖는 표적 임플란트를 선택하기 위해 (예를 들면 RINN 홀더로 유지된) 표준 평행 교익촬영형 (bitewing type) 방사선사진. 골 수준은 (임플란트의 어깨로부터 계산된) 표적 임플란트의 근심 및 원위 투사 (mesial and distal projections) 상에서 측정된다.

[0243] · 임상 파라미터는 임플란트 당 4개 부위 (근심, 구강, 원위 및 혀 영역의 중간 섹션)에서 측정된다. 측정은 동일한 Hu-Friedy UNC15 탐침을 이용하여 수행된다. 탐침검사력은 0.15 내지 0.25 N 범위이다.

[0244] · 하기 임상 파라미터의 기록:

[0245] a) 임상 부착 수준 (CAL) - 임플란트 어깨(implant shoulder)에서 포켓/함몰구의 최하부까지의 거리

[0246] b) 탐침검사시 출혈 (BoP) - 임플란트 주변에서 BoP 양성 부위의 평균 수

[0247] c) 포켓 탐침검사 깊이 (PPD) - 치은연에서 포켓의 최하부까지의 거리.

[0248] d) 점막 침체 (REC) - 임플란트 어깨에서 유리 치은연까지의 거리 (CAL-PPD)

[0249] e) 전체 악(Full Mouth) 플라크 스코어 (FMPS) - 조사된 부위의 수로 나뉜 플라크가 존재한 부위의 백분율

[0250] 임상 파라미터 측정은 하기 범위: 8 mm ≤ PPD ≥ 5 mm 내에서 PPD를 갖는 표적 임플란트, 및 화농증이 있거나 없이 탐침검사시 출혈을 선택하기 위해 사용된다.

[0251] 방문 2, 일수 0 - 절차 일수

[0252] 수술에 앞서 수행된 절차/평가는 하기를 포함한다:

[0253] · 기준선 골 수준 측정을 위한 표적 임플란트의 교익 방사선사진술. 골 수준은 (임플란트의 어깨로부터 계산된) 표적 임플란트의 근심 및 원위 투사 상에서 측정된다.

[0254] · 임상 파라미터의 기준선 측정: CAL, BoP, PPD, REC, 및 FMPS. 자격있는 대상체는 아래와 같이 1:1 비율로 치료 또는 대조군 그룹으로 무작위로 배정된다:

[0255] **치료 그룹:** 골내 임플란트 주위염 결함의 수동 죽은조직 제거술 및/또는 표면 오염제거에 이은 기구 이식.

[0256] **대조군 그룹:** 골내 임플란트 주위염의 수동 죽은조직 제거술 및/또는 표면 오염제거.

[0257] 대상체 당 단 하나의 치아 임플란트는 무작위화되고 임상 조사에 포함된다. 비 표적 임플란트는 연구내에 포함없이 대조군 그룹으로서 치료된다.

[0258] 수술은 수동 죽은조직 제거술 및 표면 오염제거를 포함하여 임플란트 주위염에 대한 표준 수술 절차를 따른다.

[0259] 수술후 절차/평가는 하기를 포함한다:

[0260] · 의료 또는 치아 상태에서 임의의 변화를 포함한, 임의의 국부 또는 전신 유해 사례의 기록

[0261] · 있다면, 수반되는 약물의 기록

[0262] · 7 일 동안 수술후 전신 항생제 (아목시실린 또는 클린다마이신) 뿐만 아니라 2 주 동안 클로르헥시딘 입 세정의 처방.

[0263] 방문 3-9, 최대 12 개월 - 후속조치 기간

[0264] 후속조치 기간에서, 대상체는 이식후에 (무엇이 먼저 오든) 봉합사 제거 또는 2 주, 및 이식후에 3, 6, 9 및 12 개월 임상 평가를 경험한다.

[0265] 하기 수술후 평가가 수행된다:

[0266] 2 주 수술후: 봉합사 제거, AE, 및 수반되는 약물 기록.

[0267] 3 개월 수술후: CAL, REC, PPD, BoP, FMPS, AE 및 수반되는 약물 기록, 및 치아 위생사 세정.

[0268] 6 개월 수술후: 표적 임플란트용 교익 방사선사진, BL, CAL, PPD, REC, BoP, FMPS, AE 및 수반되는 약물 기록, 및 치아 위생사 세정.

[0269] 9 개월 수술후: AE 및 수반되는 약물 기록, 및 치아 위생사 세정.

[0270] 12 개월 수술후: 표적 임플란트용 교익 방사선사진, BL, CAL, PPD, REC, BoP, FMPS, AE 및 수반되는 약물 기록, 및 치아 위생사 세정.

[0271] **포함 기준**

[0272] · 스크리닝에서 18-80세의 남성 및 여성.

[0273] · 임플란트 주위염을 갖는 최소 1개 골유착된 임플란트.

[0274] · 하기 범위: 8 mm ≤ PPD ≥ 5 mm 내에서 PPD로 선택된 임플란트

[0275] · 화농증 있거나 없이 선택된 임플란트의 탐침검사시 출혈

[0276] · 방사선사진에 의한 선택된 임플란트:

[0277] a. 골내 결함

[0278] b. ≥ 3 mm의 골 소실.

[0279] c. 임플란트 정점에서 최소 2 mm의 골

[0280] **배제 기준**

[0281] · 중증 활성 치주염을 나타낸 환자.

[0282] · 빈약한 구강 위생을 갖는 환자

[0283] · 단지 수평 골 소실의 방사선사진 증거를 갖는 선택된 임플란트.

[0284] · 당뇨병으로 고통받고 있는 환자

[0285] · 연구 기간 동안 임신한 여성 또는 임신을 의도하는 여성.

[0286] · 수유 여성.

[0287] · 테트라사이클린(들)에 대해 공지된 알러지 또는 반대 징후를 갖는 환자

[0288] · 애연가 (1 팩 초과/일로 한정).

[0289] · 연구 참가 전 최근 4 주내에서 구강 또는 국부 항생물질 치료중인 대상체.

[0290] · 기준선 시험 (즉 페나이토인, 사이클로스포린, 쿠마딘 및 NSAIDs)에 앞서 1 개월 내에 연조직 조건에 영향을 미치기 위해 공지된 임의의 약물로 적어도 2 주 동안 치료된 대상체.

[0291] · 활성 전신 감염성 질환 예컨대: 간염, HIV, 결핵의 이력 존재.

[0292] · 조사자의 의견에 기반된 병력에 의하여 결정된 바와 같이 안전하고 완벽한 연구 참여를 할 수 없는 임상적인 유의미한 또는 불안정한 의료 또는 수술 조건을 가진 환자.

[0293] 이식된 약학적 조성물의 유효성은 하기에 의해 평가된다:

[0294] a. 약학적 조성물로 처리된 임플란트 대 종래 골 보강재 (β-TCP)로 처리된 임플란트 주변에서 임상 및 방사선사진 인자 (포켓 깊이, 탐침검사시 출혈 및 골 수준).

[0295] b. 이전에 감염된 임플란트 표면에 재-골유착을 유도하기 위한 약학적 조성물의 능력.