



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0043203
(43) 공개일자 2013년04월29일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/437</i> (2006.01) <i>A61K 47/24</i> (2006.01)
 <i>A61P 1/02</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7004211</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년07월13일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년02월20일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/061953</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/010478
 국제공개일자 2012년01월26일</p> <p>(30) 우선권주장
 10007536.5 2010년07월21일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 바이엘 이노베이션 게엠베하
 독일 51373 레버쿠젠 카이저-빌헬름-알리 20</p> <p>(72) 발명자
 슐츠, 한스, 에이치.
 독일 51067 쾰른 비호하이메르 슈트라쎬 282</p> <p>(74) 대리인
 위혜숙, 양영준, 양영환</p> |
|--|--|

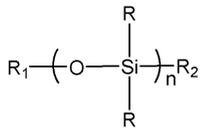
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 치과 장애 치료용 실록산 및 활성 성분의 조합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I에 따른 실록산을 포함하는, 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 치과 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

R은 -C₁-C₆-알킬을 의미하고;

R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 -C₁-C₆-알킬을 의미하거나, 또는 함께 (2n)-원 고리를 형성하며;

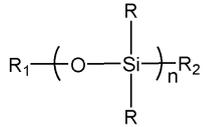
n은 2 내지 8의 정수이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I에 따른 실록산을 포함하는, 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 치과 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R은 -C₁-C₆-알킬을 의미하고;

R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 -C₁-C₆-알킬을 의미하거나, 또는 함께 (2n)-원 고리를 형성하며;

n은 2 내지 8의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R이 -CH₃을 의미하고, R₁ 및 R₂가 함께 (2n)-원 고리를 형성하며, n이 3 내지 6의 정수인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 실록산이 옥타메틸시클로테트라실록산인 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약리학적으로 활성인 성분에 앞서, 그와 동시에 및/또는 그 다음에 투여되는 것인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약리학적으로 활성인 성분을 화학식 I에 따른 실록산과 조합하여 포함하거나, 또는 약리학적으로 활성인 성분이 제2의 별도의 제약 조성물 중에 함유되는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 투여 및/또는 약리학적으로 활성인 성분의 투여가 국소적 및/또는 국부적으로 진행되는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 투여가 약리학적으로 활성인 성분의 경조직(hard tissue) 내로의 침투를 향상시키는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약리학적으로 활성인 성분이 항생제인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 항생제가 지라제(gyrase) 억제제인 조성물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 항생제가 플루오로퀴놀론인 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 항생제가 독시시클린, 미노시클린, 목시플록사신 및 그의 생리학상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I에 따른 실록산 및 약리학적으로 활성인 성분의 상대 몰비가 1:1 초과인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 치과 장애가 충치, 우식증, 치내(endodontic) 장애 및 치주 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I에 따른 실록산을 포함하는 제1 제약 조성물, 및 제1항 또는 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 약리학적으로 활성인 성분을 포함하는 제2의 별도의 제약 조성물을 포함하는 키트.

청구항 15

제14항에 있어서, 제2 제약 조성물이 겔인 키트.

청구항 16

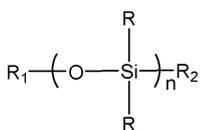
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I에 따른 실록산을 제1항 또는 제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 포함하는 제약 투여 형태.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 실록산을 포함하는, 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 치과 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 바람직하게는 치아 복원 치료에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0002] <화학식 I>



[0003]

[0004] 상기 식에서,

[0005] R은 -C₁-C₆-알킬을 의미하고;

[0006] R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 -C₁-C₆-알킬을 의미하거나, 또는 함께 (2n)-원 고리를 형성하며;

[0007] n은 2 내지 8의 정수이다.

배경기술

[0008] 실록산은 선행기술에 공지되어 있고 화장품 제제, 피부 관리, 모발 관리, 구강 관리 및 손톱 관리 제품, 자외선 차단제, 탈취제, 발한억제제, 액상밴드, 립스틱 및 다른 장식용 화장품에서 휘발성 담체로서 널리 사용된다. 상기 화합물은 그의 상대적으로 높은 휘발성과 결합되어 피부에서 좋은 느낌을 나타내며 이는 그것을 화장품 제제에 특히 적합하게 하는 것으로 보고되었다 (예를 들어 WO 2003/042221 참조). WO 2007/013175는 헥사메틸시

클로트리실록산, 옥타메틸시클로테트라실록산, 도데카메틸시클로헥사실록산 및 글리세린을 포함하는 치아 미백제를 개시한다.

- [0009] 치과 장애 예를 들어 충치 (우식증), 치내(endodontic) 장애 및 치주 장애는 세균에 의해 빈번하게 유발된다.
- [0010] 충치 (예를 들어, 우식증)는 구강 특유의 미생물에 의해 유발된다. 구강 세균은 식이 탄수화물을 치아 에나멜 (법랑질) 및 덴틴 (상아질)을 용해시킬 수 있는 산으로 전환한다. 에나멜 표면이 부서진 경우, 세균은 치수방향으로 덴틴 하부로 더욱 침투하여 덴틴 콘을 연화시킨다. 덴틴은 이를 관통하여 이어진 방사상 통로 (상아질 세관)를 갖는다. 미생물 및 그의 독소가 상아질 세관을 따라가기 때문에, 상황이 전개되면서 부분적 또는 전체적인 감염 및 나아가 치수의 염증이 일어난다. 우식증이 덴틴 층으로 광범위하게 침투하거나 치수에 도달하는 경우, 이 상태는 심부 우식증(caries profunda)으로 지칭된다.
- [0011] 치수의 치료와 관련한 특정한 문제는 소 림프의 공급, 소결순환(small collateral circulation)의 말단 기관으로서 그의 위치, 및 견고하고 유연하지 않은 공간(cavity) 내에 위치가 주어진 외부자극의 영향이다.
- [0012] 심부 우식증의 치료를 위해 보통 수산화칼슘 제제 또는 산화아연/징향유 (유게놀(eugenol))가 사용된다. 두 약제 모두는 강한 알칼리성이며, 항균작용을 갖고 치수의 국부 부위에서 부식성 괴사를 유도한다. 감염되고 괴사된 치수는 가능한 한 제거되고 치수공간은 적합한 치근 충전재로 채워진다 (치내 치료). 치수가 괴저에 걸린 경우, 성과는 오직 오염된 치근관계 및 관 주위의 덴틴이 살균될 수 있는 경우에만 기대될 수 있다. 주요 문제는 세균에 의해 감염된 치근관의 치근단 델타(delta)로의 접근이 어려워져 이를 청소하기 어려운 점, 및 또한 감염된 관 벽의 계가 기구를 사용하여 상당한 노력으로 제거되어야 한다는 점이다.
- [0013] 항생제는 치과 의약에서 전신적으로 및 국소적으로 환자를 치료하기 위해 사용되어 왔다. 많은 경우에서, 구강 부위의 세균 감염은 전신 활성 항생제의 투여에 의해 성공적으로 치료될 수 있지만, 항생제의 전신 투여는 필연적으로 전체 유기체에 부담을 준다. 이것은 많은 경우에서, 예를 들어 환자의 임상 상황에 기인하여, 환자가 다른 질환을 갖는 경우 또는 알레르기화 가능성이 존재하는 경우 사용이 금지될 수 있다. 상기 경우에서 항생제를 국소적 및/또는 국부적으로 적용하는 것은 이로우며, 항생제는 또한 높은 국부 조직 농도로 사용될 수도 있다.
- [0014] 치아 복원 치료에서 항생제의 국소적 및/또는 국부적 적용이 당면한 주요 과제는 오염된 구강 부위로 깊게 침투하는 항생제를 찾는 것이다. 이것은 치근관계 및/또는 상아질 세관의 주위 덴틴이 관련되는 경우 특히 중요하다. 많은 경우에서 세균 감염은 늦게 감지되고 병원 미생물은 치수의 가쪽가지, 치근단 델타, 치근단주위 부위 및 치수공간의 외부 덴틴 층에 이미 존재한다. 감염된 조직은 해부학적 조건 때문에 상기 관 부위의 많은 곳에서 기구로 완전히 제거될 수 없다는 것이 공지되어 있다. 다양한 가지, 예를 들어 치근단 델타 또는 가쪽가지, 및 골수관은 통상 도달되거나 기구로 제조될 수 없다. 보통의 살균제는 또한 흔히 성공적이지 않다. 특히 곤란한 상황은 미생물이 치근관 구멍 (치아 뿌리끝 구멍) 너머로 진행된 경우에 발생한다. 이 치근단주위 부위는 치근관 기구 또는 치근관 삽입물 형태의 살균제로 도달될 수 없다. 이 경우, 항생제는 치근단주위 부위에 깊게 침투하여 모든 미생물을 파괴하도록 적용되어야 한다.
- [0015] 치아 복원 치료에서 항생제의 국소적 및/또는 국부적 적용이 당면한 또 다른 과제는 항생제 내성을 발생시키는 낮은 경향성만을 끌어내며, 세균 발육 저지 작용뿐만 아니라 살균작용을 나타내는 항생제를 찾는 것이다. 다수의 항생제는 오직 세균 발육 저지 작용만을 나타내는데, 이는 내성이 있는 미생물을 통제할 수 없게 하며 특정 항생제에 대해 과민반응이 작동될 수 있다. 만약 항생제가 감염 부위 전체에 도달하지 않거나 살균작용을 나타내지 않는 경우, 남아있는 잔여 미생물의 위험이 항상 존재한다.
- [0016] EP 1 408 034 A1은 구강 부위 및/또는 치아 부위 및/또는 턱 부위에서 세균에 의해 유발된 질환의 국소 및/또는 국부 치료 및/또는 예방 또는 치료를 위한, 인간 또는 동물의 당뇨병성족부 증후군의 수술전후 예방 또는 국소 및/또는 국부 치료를 위한 약제의 제조를 위한 퀴놀론카르복실산 또는 나프티리돈카르복실산 및/또는 4H-옥소퀴놀리진의 특정 유도체의 용도를 개시한다. 퀴놀론 및 플루오로퀴놀론은 지라제 억제제의 분류에 속하며 따라서 살균 항생제이다.
- [0017] JP 2002/179569 (A)는 히드록실-2-피리돈 유도체를 포함하는 구강을 위한 조성물 중 실리콘 화합물의 제제화를 특징으로 하는 구강을 위한 조성물에 관한 것이다.
- [0018] 제약 물질에 의한 조직의 침투와 관련한 문제는 소위 침투 강화제의 사용에 의해 접근되고 있다. 휘발성 용매는 예를 들어 국소 적용 직전 또는 동안에 파코화제를 생성하기 위하여 약물 제제와 혼합하여 사용되고 있다.

제제와 피부 사이의 생성된 높은 농도 장벽을 통하여, 피부로의 약물 유동이 증가한다.

[0019] WO 2007/031753는 국소 투여에서 막을 형성할 수 있는 제약 제제를 개시하는데, 상기 제제는 약제, 그에 대한 용매, 막-형성 물질, 및 추진제의 제제를 포함하며, 상기 제약 제제는 단상이고, 약제는 사용조건 하에서 제제 중 실질적으로 포화된 양으로 존재한다.

[0020] 다른 침투 강화제는, 예를 들어 침투제를 위한 용매로서 작용함으로써 조직으로의 약물 분할을 증가시키거나, 피부의 각질세포 사이의 지질통로를 유동화시키거나, 조직의 패킹 모티프(packing motif)를 방해하거나 비히클 중 약물의 열역학적 활성/용해성에 영향을 가하거나, 또는 그렇지 않은 경우 조직으로의 전달을 향상시킨다. 그들은 조직을 통한 직접 경로 또는 조직 내 통로를 통한 간접 경로를 사용할 수 있다. 일반적으로, 침투 강화제는 약물 물질- 및 비히클-의존적이어서 보편적으로 효과적이진 않다.

[0021] WO 2003/043593은 탈취제 및 구강 관리에 사용하기 위한 전통적인 향균제 및 제제의 활성 강화제로서의 양이온성 계면활성제의 용도에 관한 것이다.

[0022] 그러나, 치과 장애의 예방 또는 치료에서, 항생제가 도달해야 하는 감염 부위는 경조직 및 연조직으로 나뉠 수 있다. 연조직내 세균 감염은 치수내, 치주 조직내, 잇몸 점막내, 치조 점막내, 구순 및 볼 점막내, 구개 점막내 및 성대문 주위(periglottis)내 감염을 포함한다. 대조적으로, 경조직내 세균 감염은 치관 및 치근 덴틴내, 치근관 내부의 덴틴내 및 치근의 첨단 부위내의 치근 시멘트내 감염을 포함한다. 또한 턱뼈 및 치조골의 세균 감염이 포함된다.

[0023] 연조직으로의 침투에 관하여 많은 방법이 개발되어 왔지만, 경조직으로의 침투는 여전히 과제로 남아있다.

[0024] 치과 장애, 예를 들어 충치, 우식증, 치내 장애 및 치주 장애는 일반적으로 치아 경조직 내에서 세균에 의해 유발된다. 하나 이상의 상기 감염 부위에서 항생제의 침투를 강화하기 위해, 항생제가 경조직에 직접 침투할 수 있게 하거나 또는 상아질 세관, 치근관, 치근단 델타의 다양한 가지, 가쪽가지, 및/또는 골수관을 통하는 세관의 경로를 따라 진행할 수 있게 하는 침투 강화제를 발견해야 한다.

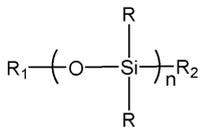
[0025] 본 발명의 목적은 선행 기술의 제약 조성물과 비교하여 이점을 갖는, 치과 장애의 치료를 위한 제약 조성물을 제공하는 것이다. 특히, 제약 조성물은 또한 경조직내 세균 감염, 예를 들어 치관 및 치근 덴틴내, 치근관 내부의 덴틴내, 치근의 첨단 부위내의 치근 시멘트내, 턱뼈의 및 치조골의 감염의 치료에 유용해야 한다.

[0026] 상기 목적은 특히 청구범위의 주체물질에 의해 달성된다.

[0027] 발명의 요약

[0028] 본 발명은 하기 화학식 I에 따른 실록산을 포함하는, 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 치과 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 바람직하게는 치아 복원 치료에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

[0029] <화학식 I>



[0030]

[0031] 상기 식에서,

[0032] R은 -C₁-C₆-알킬을 의미하고;

[0033] R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 -C₁-C₆-알킬을 의미하거나, 또는 함께 (2n)-원 고리를 형성하며;

[0034] n은 2 내지 8의 정수이다.

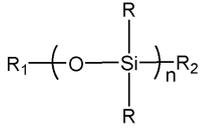
[0035] 놀랍게도, 약리학적으로 활성인 성분의 치아 경조직으로의 침투에 관한 문제는 약리학적으로 활성인 성분 및 실록산의 조합 사용에 의해 극복될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 실록산은 항생제가 경조직 내로 침투하여 세균 감염의 근원에서 직접적으로 그의 치료 효과를 발생시키는 것을 가능하게 하는 침투 강화제로서 역할을 한다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 침투 강화제 및 약리학적으로 활성인 성분의 이러한 조합 투여에 의해, 치과 장애를 갖는 환자가 겪는 고통은 신속하게 완화될 수 있고 치과 장애, 특히 치내 장애의 치료에 필요한 세션의 수는 감소될 수 있다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 게다가, 실록산 및 항생제의 조합은 인공 조직, 예를 들어 구타

페르카(gutta percha) 물질의 존재에 의해 접근이 복잡한 감염 조직의 치료에서도 효과적이라는 실험적 증거가 있다. 항생제는 실록산 침투 강화제와 조합되는 경우 경조직을 침투할 수 있을 뿐만 아니라, 항생제 이외의 약리학적으로 활성인 성분이 또한 동일 경로에 의해 치아 경조직 내로 도입될 수 있는 것으로 나타난다.

[0036] 발명의 상세한 설명

[0037] 본 발명에 따른 제약 조성물은 하기 화학식 I에 따른 실록산을 포함한다.

[0038] <화학식 I>



[0039]

[0040] 상기 식에서,

[0041] R은 -C₁-C₆-알킬, 바람직하게는 C₁-C₃-알킬, 더 바람직하게는 -CH₃을 의미하고;

[0042] R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 -C₁-C₆-알킬을 의미하거나, 또는 함께 (2n)-원 고리를 형성하며;

[0043] n은 2 내지 8의 정수이다.

[0044] 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 화합물은 선형 실록산이며, 즉, R₁ 및 R₂는 각각 서로 독립적으로 -C₁-C₆-알킬을 의미한다. 바람직하게는, R은 -CH₃ 또는 -CH₂CH₃이고/이거나 n은 2 내지 4의 정수, 바람직하게는 2, 3 또는 4이다.

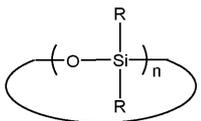
[0045] 바람직하게는, 선형 실록산은 헥사-C₁-C₆-알킬디실록산, 옥타-C₁-C₆-알킬트리실록산 및 데카-C₁-C₆-알킬테트라실록산으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 개별 알킬 잔기는 동일하거나 상이한 수의 탄소원자로 구성될 수 있고, 독립적으로 분지되거나 분지되지 않을 수 있다.

[0046] 선형 헥사-C₁-C₆-알킬디실록산의 바람직한 예는 헥사메틸디실록산, 1,1,3,3,3-펜타메틸-1-에틸디실록산, 1,1,3,3-테트라메틸-1,3-디에틸디실록산, 1,1,3,3,3-펜타메틸-1-프로필디실록산, 1,1,3,3-테트라메틸-1,3-디프로필디실록산, 1,1,3,3,3-펜타메틸-1-부틸디실록산 및 1,1,3,3-테트라메틸-1,3-디부틸디실록산을 포함한다.

[0047] 선형 옥타-C₁-C₆-알킬트리실록산의 바람직한 예는 옥타메틸트리실록산, 1,1,1,3,5,5,5-헵타메틸-3-에틸-트리실록산, 1,1,1,5,5,5,5-헥사메틸-3,3-디에틸-트리실록산, 1,1,3,3,5,5,5-헥사메틸-1,5-디에틸-트리실록산, 1,1,1,3,5,5,5-헵타메틸-3-프로필-트리실록산, 1,1,1,5,5,5,5-헥사메틸-3,3-디프로필-트리실록산 및 1,1,1,3,5,5,5-헵타메틸-3-부틸-트리실록산을 포함한다.

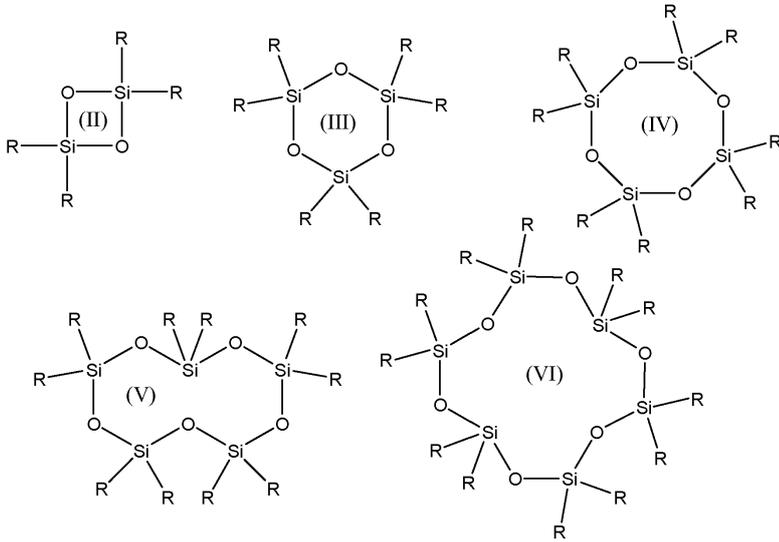
[0048] 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 화합물은 화학식 I'에 따른 환형 실록산이며, 즉 R₁ 및 R₂는 함께 (2n)-원 고리를 형성하고, n은 2 내지 8의 정수이다.

[0049] <화학식 I'>



[0050]

[0051] 바람직하게는, 환형 실록산은 테트라-C₁-C₆-알킬시클로디실록산 (II), 헥사-C₁-C₆-알킬시클로트리실록산 (III), 옥타-C₁-C₆-알킬시클로테트라실록산 (IV), 데카-C₁-C₆-알킬시클로펜타실록산 (V) 및 도데카-C₁-C₆-알킬시클로헥사실록산 (VI)으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 개별 알킬 잔기는 동일하거나 상이한 수의 탄소원자로 구성될 수 있고 독립적으로 분지되거나 분지되지 않을 수 있는 것인, 즉 R이 독립적으로 -C₁-C₆-알킬, 바람직하게는 -메틸, -에틸 또는 -프로필인 화학식 (II), (III), (IV), (V) 및 (VI)에 따른 화합물이다.



[0052]

[0053] 특히 바람직한 구현예에서, 환형 실록산은 R이 -CH₃을 의미하고, R₁ 및 R₂는 함께 (2n)-원 고리를 형성하고, n은 3 내지 6의 정수, 바람직하게는 3, 4, 5 또는 6인 화학식 I에 따른 구조를 가지며; 특히 바람직한 것은 데카메틸시클로펜타실록산, 도데카메틸시클로헥사실록산, 및 특히 옥타메틸시클로테트라실록산이다.

[0054] 바람직하게는, 화학식 I에 따른 실록산은 40℃ 이하, 더 바람직하게는 35℃ 이하, 더욱 바람직하게는 30℃ 이하, 가장 바람직하게는 25℃ 이하, 및 특히 20℃ 이하의 융점을 갖는다.

[0055] 바람직하게는, 화학식 I에 따른 실록산은 주위 압력에서 250℃ 이하, 더 바람직하게는 235℃ 이하, 더욱 바람직하게는 220℃ 이하, 더욱 더 바람직하게는 200℃ 이하, 가장 바람직하게는 190℃ 이하, 및 특히 180℃ 이하의 비점을 갖는다.

[0056] 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 주위 압력에서 180±60℃, 더 바람직하게는 180±50℃, 더욱 바람직하게는 180±40℃, 더욱 더 바람직하게는 180±30℃, 가장 바람직하게는 180±20℃, 및 특히 180±10℃에서 비점을 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 150±60℃, 더 바람직하게는 150±50℃, 더욱 바람직하게는 150±40℃, 더욱 더 바람직하게는 150±30℃, 가장 바람직하게는 150±20℃, 및 특히 150±10℃의 비점을 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 120±60℃, 더 바람직하게는 120±50℃, 더욱 바람직하게는 120±40℃, 더욱 더 바람직하게는 120±30℃, 가장 바람직하게는 120±20℃, 및 특히 120±10℃의 비점을 갖는다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 90±60℃, 더 바람직하게는 90±50℃, 더욱 바람직하게는 90±40℃, 더욱 더 바람직하게는 90±30℃, 가장 바람직하게는 90±20℃, 및 특히 90±10℃의 비점을 갖는다.

[0057] 바람직하게는, 화학식 I에 따른 실록산은 450 g/mol 이하, 더 바람직하게는 425 g/mol 이하, 더욱 바람직하게는 400 g/mol 이하, 더욱 더 바람직하게는 375 g/mol 이하, 가장 바람직하게는 350 g/mol 이하, 및 특히 325 g/mol 또는 300 g/mol 이하의 분자량을 갖는다.

[0058] 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 370±50 g/mol, 더 바람직하게는 370±40 g/mol, 더욱 바람직하게는 370±30 g/mol, 가장 바람직하게는 370±20 g/mol, 및 특히 370±10 g/mol의 분자량을 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 245±50 g/mol, 더 바람직하게는 245±40 g/mol, 더욱 바람직하게는 245±30 g/mol, 가장 바람직하게는 245±20 g/mol, 및 특히 245±10 g/mol의 분자량을 갖는다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 220±50 g/mol, 더 바람직하게는 220±40 g/mol, 더욱 바람직하게는 220±30 g/mol, 가장 바람직하게는 220±20 g/mol, 및 특히 220±10 g/mol의 분자량을 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 295±50 g/mol, 더 바람직하게는 295±40 g/mol, 더욱 바람직하게는 295±30 g/mol, 가장 바람직하게는 295±20 g/mol, 및 특히 295±10 g/mol의 분자량을 갖는다.

[0059] 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 0.96±0.10 g/mL, 더 바람직하게는 0.96±0.08 g/mL, 더욱 바람직하게는 0.96±0.06 g/mL, 더욱 더 바람직하게는 0.96±0.04 g/mL, 가장 바람직하게는 0.96±0.02 g/mL, 및 특히 0.96±0.01 g/mL의 밀도를 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 0.92±0.10 g/mL, 더 바람직하게는 0.92±0.08 g/mL, 더욱 바람직하게는 0.92±0.06 g/mL, 더욱 더 바람직하게는 0.92±0.04 g/mL, 및 특히 0.92±0.02 g/mL의 밀도를 갖는다.

0.04 g/mL, 가장 바람직하게는 0.92±0.02 g/mL, 및 특히 0.92±0.01 g/mL의 밀도를 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 0.88±0.10 g/mL, 더 바람직하게는 0.88±0.08 g/mL, 더욱 바람직하게는 0.88±0.06 g/mL, 더욱 더 바람직하게는 0.88±0.04 g/mL, 가장 바람직하게는 0.88±0.02 g/mL, 및 특히 0.88±0.01 g/mL의 밀도를 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 0.84±0.10 g/mL, 더 바람직하게는 0.84±0.08 g/mL, 더욱 바람직하게는 0.84±0.06 g/mL, 더욱 더 바람직하게는 0.84±0.04 g/mL, 가장 바람직하게는 0.84±0.02 g/mL, 및 특히 0.84±0.01 g/mL의 밀도를 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 0.80±0.10 g/mL, 더 바람직하게는 0.80±0.08 g/mL, 더욱 바람직하게는 0.80±0.06 g/mL, 더욱 더 바람직하게는 0.80±0.04 g/mL, 가장 바람직하게는 0.80±0.02 g/mL, 및 특히 0.80±0.01 g/mL의 밀도를 갖는다. 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산은 0.76±0.10 g/mL, 더 바람직하게는 0.76±0.08 g/mL, 더욱 바람직하게는 0.76±0.06 g/mL, 더욱 더 바람직하게는 0.76±0.04 g/mL, 가장 바람직하게는 0.76±0.02 g/mL, 및 특히 0.76±0.01 g/mL의 밀도를 갖는다.

- [0060] 본 발명에 따른 제약 조성물은 바람직하게는 치과 장애의 예방 또는 치료에서 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 사용된다.
- [0061] 바람직한 구현예에서, 약리학적으로 활성인 성분은 항생제이다. 본 명세서의 목적상, 본원의 용어 "항생제"는 자연적으로 발생한 항생제뿐만 아니라 항균작용을 나타내는 합성 화합물을 포함한다.
- [0062] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약리학적으로 활성인 성분은 항생작용을 나타내고 그람-양성 및 그람-음성 미생물에 대한 항균 스펙트럼을 갖는다.
- [0063] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 약리학적으로 활성인 성분은 살균 항생제이다.
- [0064] 항생제는 페니실린계(penicillins), 예를 들어 아목시실린(amoxicillin), 암피실린(ampicillin), 메즐로실린(mezlocillin) 및 페니실린 자체, 세팔로스포린(cephalosporins), 예를 들어 세푸록심(cefuroxime), 세푸록심 악세틸(cefuroxime axetil), 세파드록실(cefadroxil), 세프라딘(cephradine) 및 세팔렉신(cephalexin)을 포함하는 베타-락탐(lactam) 군; 아미노글리코사이드(aminoglycosides), 예를 들어 파로모마이신(paromomycin) 및 네오마이신(neomycin); 및 다른 베타-락탐 항생제, 예를 들어 세파클로르(cefachlor), 세프타지딴(ceftazidime), 이미페넴(imipenem), 메로페넴(meropenem), 페넴(penems), 카르바페넴(carbapenems), 세프포독심 프록세틸(cefepodoxime proxetil), 세프트리아존(ceftriaxone) 및 세포시틴(cefepoxitin)의 군으로부터 선택될 수 있다. 항생제는 테트라시클린(tetracycline) 자체, 클로로테트라시클린(chlorotetracycline), 옥시테트라시클린(oxytetracycline), 데메클로시클린(demeclocyclin), 독시시클린(doxycyclin), 리메시클린(lymecyclin), 메클로시클린(meclocyclin), 메타시클린(methacyclin), 미노시클린(minocyclin), 롤리테트라시클린(rolitetracyclin) 및 티게시클린(tigecyclin)을 포함하는 테트라시클린 군; 바시트라신(bacitracin), 티로트리신(tyrothricin), 콜리스틴(colistin) 및 폴리마이신(polymyxin) B를 포함하는 폴리펩타이드 군; 에리트로마이신(erythromycin) 및 아지트로마이신(azithromycin)을 포함하는 매크롤리드(macrolides) 군; 클린다마이신(clindamycin)을 포함하는 린코사미드(lincosamides) 군; 파로모마이신, 카나마이신(kanamycin), 무피로신(mupirocin) 및 네오마이신을 포함하는 아미노글리코사이드 군; 오픈플록사신(ofloxacin), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 모ξι플록사신(moxifloxacin), 페플록사신(pefloxacin) 및 노르플록사신(norfloxacin)을 포함하는 플루오로퀴놀론 군; 리파마이신(rifamycins), 예를 들어 리팜피신(rifampicin); 및 니트로이미다졸(nitroimidazoles), 예를 들어 메트론이다졸(metronidazole); 및 그의 생리학상 허용되는 염으로부터 추가로 선택될 수 있다.
- [0065] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 약리학적으로 활성인 성분은 지라제 억제제, 특히 플루오로퀴놀론, 또는 그의 생리학상 허용되는 염이다.
- [0066] 바람직하게는, 플루오로퀴놀론은 클리나플록사신(clinafloxacin), 가티플록사신(gatifloxacin), 게미플록사신(gemifloxacin), 그레파플록사신(grepafloxacin), 레보플록사신(levofloxacin), 목시플록사신, 스파르플록사신(sparfloxacin), 토수플록사신(tosufloxacin), 트로바플록사신(trovafloxacin) 및 그의 생리학상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 바람직한 것은 목시플록사신 히드로클로라이드이다.
- [0067] 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 약리학적으로 활성인 성분은 테트라시클린, 예를 들어 독시시클린 및 미노시클린, 또는 그의 생리학상 허용되는 염이다.
- [0068] 바람직하게는, 항생제는 독시시클린, 미노시클린, 목시플록사신 및 그의 생리학상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0069] 약리학적으로 활성인 성분은 산 부가 염으로서 존재할 수 있으며, 그에 따라 상기 부가 염을 형성할 수 있는 염의 적합한 산이 사용될 수 있다. 적합한 산은 염산, 브롬화수소산, 메탄술폰산 및 툴루엔술폰산을 포함하지만 그에 한정되는 것은 아니다. 약리학적으로 활성인 성분이 하나 이상의 산성기, 예를 들어 카르복실기를 함유하는 경우, 상기 성분은 그의 중화된 형태, 바람직하게는 알칼리 금속염, 알칼리 토금속염, 암모늄염, 구아니디늄염 또는 은(silver)염으로 존재할 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따라, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물은, 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 사용되기 위한 것이다.
- [0071] 바람직하게는, 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산, 및/또는 약리학적으로 활성인 성분의 투여는 국소적 및/또는 국부적으로 진행된다.
- [0072] 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산, 및 약리학적으로 활성인 성분은 > 1:1, 더 바람직하게는 > 2:1, 더욱 바람직하게는 > 4:1, 더욱 더 바람직하게는 > 6:1, 더욱 바람직하게는 > 8:1, 가장 바람직하게는 > 10:1, 및 특히 > 15:1의 상대 몰비로 투여된다.
- [0073] 활성 성분은 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물 (본 명세서의 목적상 또한 "조합 제약 조성물"로서 지칭됨)내이거나 또는 별도의 제약 조성물 (본 명세서의 목적상 또한 "제2 제약 조성물"로서 지칭됨)내에 함유될 수 있다.
- [0074] 달리 명시되지 않은 경우, 일반적인 용어 "제약 조성물"은 두 가지 구현예, 즉 조합 제약 조합물뿐만 아니라 제 1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물을 각각 지칭한다.
- [0075] 바람직하게는, 조합 제약 조성물 및 제1 및/또는 제2 제약 조성물의 투여는 각각 국소적 및/또는 국부적으로 진행된다.
- [0076] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 약리학적으로 활성인 성분 및 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 둘 다 포함한다 (하기에서 또한 "조합 제약 조성물"로서 지칭됨).
- [0077] 바람직하게는, 조합 제약 조성물 내에서 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산의 함량은 조합 제약 조성물의 총 중량을 기준으로 0.1 중량% 이상, 더 바람직하게는 1 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 5 중량% 이상, 더욱 더 바람직하게는 10 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 25 중량% 이상, 가장 바람직하게는 50 중량% 이상 및 특히 75 중량% 이상이다.
- [0078] 바람직하게는, 조합 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 함량은 조합 제약 조성물의 총 중량에 기초하여 50 중량% 이하, 더 바람직하게는 40 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 30 중량% 이하, 더욱 더 바람직하게는 20 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 15 중량% 이하, 가장 바람직하게는 10 중량% 이하 및 특히 5 중량% 이하이다.
- [0079] 바람직한 구현예에서, 조합 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 0.01 mg/mL 내지 200 mg/mL, 더 바람직하게는 0.1 mg/mL 내지 150 mg/mL, 더욱 바람직하게는 1 mg/mL 내지 100 mg/mL, 더욱 더 바람직하게는 넉넉잡아 2 mg/mL 내지 80 mg/mL, 가장 바람직하게는 3 mg/mL 내지 60 mg/mL, 및 특히 5 mg/mL 내지 40 mg/mL의 범위 내이다.
- [0080] 다른 바람직한 구현예에서, 조합 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 100 mg/mL 이하, 더 바람직하게는 75 mg/mL 이하, 더욱 바람직하게는 50 mg/mL 이하, 더욱 더 바람직하게는 40 mg/mL 이하, 가장 바람직하게는 30 mg/mL 이하 및 특히 20 mg/mL 이하이다.
- [0081] 바람직한 구현예에서, 조합 제약 조성물 내에서 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산, 및 약리학적으로 활성인 성분의 상대 몰비는 바람직하게는 > 1:1, 더 바람직하게는 > 2:1, 더욱 바람직하게는 > 4:1, 더욱 더 바람직하게는 > 6:1, 더욱 바람직하게는 > 8:1, 가장 바람직하게는 > 10:1, 및 특히 > 15:1이다.
- [0082] 바람직한 구현예에서, 조합 제약 제제는 액체이다. 다른 바람직한 구현예에서, 조합 제약 제제는 젤라틴 점도를 갖는다.
- [0083] 바람직한 구현예에서, 조합 제약 조성물의 투여는 국소적 및/또는 국부적으로 진행된다.
- [0084] 본 발명의 추가의 측면은 본원에서 상기 및 하기한 조합 제약 조성물에 관한 것이다.

- [0085] 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산은 제약 조성물 (하기에서 또한 "제1 제약 조성물"로서 지칭됨)내에 함유되며, 반면 약리학적으로 활성인 성분은 제2의 별도의 제약 조성물 내에 함유된다.
- [0086] 바람직하게는, 제1 제약 조성물 내에서 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산의 함량은 제1 제약 조성물의 총 중량을 기준으로 75 중량% 이상, 더 바람직하게는 80 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 85 중량% 이상, 더욱 더 바람직하게는 90 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 95 중량% 이상, 가장 바람직하게는 97 중량% 이상 및 특히 98 중량%이다.
- [0087] 바람직하게는, 제2 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 함량은 조합 제약 조성물의 총 중량을 기준으로 50 중량% 이하, 더 바람직하게는 40 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 30 중량% 이하, 더욱 더 바람직하게는 20 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 15 중량% 이하, 가장 바람직하게는 10 중량% 이하 및 특히 5 중량% 이하이다.
- [0088] 바람직하게는, 제2 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 0.01 mg/mL 내지 200 mg/mL, 더 바람직하게는 0.1 mg/mL 내지 150 mg/mL, 더욱 바람직하게는 1 mg/mL 내지 120 mg/mL, 더욱 더 바람직하게는 넉넉잡아 5 mg/mL 내지 100 mg/mL, 가장 바람직하게는 10 mg/mL 내지 80 mg/mL, 및 특히 15 mg/mL 내지 60 mg/mL의 범위 내이다.
- [0089] 바람직하게는, 제2 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 50 ± 45 mg/mL, 더 바람직하게는 50 ± 40 mg/mL, 더욱 바람직하게는 50 ± 30 mg/mL, 더욱 더 바람직하게는 50 ± 20 mg/mL, 가장 바람직하게는 50 ± 10 mg/mL, 및 특히 50 ± 5 mg/mL의 범위 내이다. 바람직한 구현예에서, 제2 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 30 ± 25 mg/mL, 더 바람직하게는 30 ± 20 mg/mL, 더욱 바람직하게는 30 ± 15 mg/mL, 더욱 더 바람직하게는 30 ± 10 mg/mL, 및 가장 바람직하게는 30 ± 5 mg/mL의 범위 내이다. 다른 바람직한 구현예에서, 제2 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 바람직하게는 20 ± 15 mg/mL, 더 바람직하게는 20 ± 10 mg/mL, 및 가장 바람직하게는 20 ± 5 mg/mL의 범위 내이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 제2 제약 조성물 내에서 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 바람직하게는 15 ± 10 mg/mL, 더 바람직하게는 15 ± 7.5 mg/mL, 및 가장 바람직하게는 15 ± 5 mg/mL의 범위 내이다.
- [0090] 본 발명에 따른 제1 제약 조성물은 본 발명에 따른 제2 제약 조성물에 앞서, 그와 동시에 및/또는 그 다음에 투여될 수 있다. 제1 및 제2 제약 조성물을 소단위로 나누고 어떤 소단위를 다른 소단위에 앞서, 그와 동시에 및/또는 그 다음에 투여하는 것이 또한 가능하다. 예를 들어, 제1 제약 조성물은 두 개의 소단위로 나뉠 수 있고 제1 소단위가 초반에 투여된다. 그 후, 제2 제약 조성물이 투여된다. 그 후 제1 제약 조성물의 제2 소단위는 제2 제약 조성물과 동시에 또는 그 다음에 투여될 수 있다.
- [0091] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 조합 제약 조성물의 투여를 각각 본 발명에 따른 제1 및/또는 제2 제약 조성물의 투여에 앞서도록, 그와 동시에 및/또는 그 다음에 조합하는 투여 요법을 포함한다.
- [0092] 투여의 순서와는 관계없이, 둘 다, 즉 제1 및 제2 제약 조성물의 투여 사이의 기간의 길이는 바람직하게는 30분 이하, 더 바람직하게는 20분 이하, 더욱 바람직하게는 15분 이하, 더욱 더 바람직하게는 10분 이하, 더욱 바람직하게는 5분 이하, 가장 바람직하게는 3분 이하, 및 특히 2분 이하이다.
- [0093] 바람직하게는, (실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는) 제1 제약 조성물은 (약리학적으로 활성인 성분을 포함하는) 제2 제약 조성물의 적어도 일부에 앞서 및/또는 그와 동시에 투여된다. 제2 제약 조성물의 다른 부분은 제1 제약 조성물 전에 또는 치료 중의 임의의 다른 시간에 투여될 수 있다.
- [0094] 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제1 제약 조성물 및 약리학적으로 활성인 성분을 포함하는 제2의 별도의 제약 조성물은 키트내에 함유된다.
- [0095] 바람직한 구현예에서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물은 모두 액체이다.
- [0096] 다른 바람직한 구현예에서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물은 모두 젤라틴 제제이다.
- [0097] 또 다른 제약 조성물에서, 제1 제약 조성물은 젤라틴 제제이고 제2 제약 조성물은 액체이다.
- [0098] 특히 바람직한 구현예에서, 제1 제약 조성물은 액체이고 제2 제약 조성물은 젤라틴 제제이다.
- [0099] 약리학적으로 활성인 성분을 함유하는 제2 제약 조성물은 바람직하게는 용액, 젤, 현탁액, 에멀전, 리포솜 또는

미셀의 형태로 존재한다.

- [0100] 본 발명의 추가의 측면은 본원에서 상기 또는 하기한 바와 같은 제1 제약 조성물 및 본원에서 상기 또는 하기한 바와 같은 제2 제약 조성물을 제제 내에 공간상 서로 분리하여 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0101] 바람직한 구현예에서, 제1 제약 조성물 및 제2 제약 조성물의 투여는 국소적 및/또는 국부적으로 진행된다.
- [0102] 본 발명에 따른 제약 조성물, 즉 조합 제약 조성물 및 제1 및/또는 제2 제약 조성물은 각각, 바람직하게는 서로 독립적으로 용액, 겔, 현탁액, 에멀전이거나, 리포솜 또는 미셀의 형태이다.
- [0103] 용액의 예는 가용화제가 존재하는 수성 용액이다.
- [0104] 가용화제의 예는 염, 폴리올, 당알코올, 폴리글리콜 또는 공용매, 예를 들어 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 푸르푸랄, N,N-디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올, i-프로판올, n-프로판올 또는 아세톤이다.
- [0105] 수성 겔은 겔화제, 예를 들어 펙틴, 에틸렌 글리콜 모노메타크릴레이트 겔, 알긴산염, 히드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 히드록시에틸 셀룰로스, 폴리글리세릴 메타크릴레이트 또는 다당류의 첨가에 의해 제조될 수 있다. 다른 적합한 첨가제는 증점제, 예를 들어 셀룰로스, 알킬 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 한천-한천, 카르복시메틸 구아(guar) 및 셀룰로스 에테르 또는 굴수성(hydrotropic) 가용화제, 예를 들어 에틸렌디아민, 요소 또는 시클로텍스트린이다.
- [0106] 생약 형태는 또한 가용화제, 예를 들어 계면활성제, 또는 보존제를 함유할 수 있다. 가능한 현탁액 구성요소의 예는 트래거캔스, 셀룰로스, 습윤제, 글리콜, 폴리올, 뮤신 또는 셀룰로스 에테르이다. 가능한 에멀전 구성요소는 유화제, 예를 들어 폴리오르베이트, 계면활성제, 레시틴, 뮤신, 젤라틴 또는 카르복시메틸 셀룰로스이다.
- [0107] 다른 적합한 투여 형태는 약리학적으로 활성인 성분 및/또는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산, 및 임의로 다른 보조 물질로 함침된 불활성 담체 물질을 포함하는 치낭 삽입물을 포함하며, 용해에 의해 활성 성분을 점차적으로 방출시킨다. 치근 충전제 투여의 가능한 형태의 예는 탐폰, 탈지면 플러그 또는 발포 펠렛이다. 연조직 감염의 경우의 적용은 끈 또는 실 삽입물로 수행될 수 있다. 삼투 조절용 제약 물질 또는 보조 물질을 사용하는 것이 또한 가능하다. 약리학적으로 활성인 성분을 제제화하기 위한 다른 가능한 보조 물질은 항산화제, 킬레이트화제, 살균제, 분산제, 유화 안정제, 히드로콜로이드, 보존제, 가용화제, 습윤제, 제4 암모늄 화합물, 안정제, 현탁화제 또는 증점제이다. 상기 언급한 구성요소는 또한 서로 조합하여 사용될 수 있다.
- [0108] 적합한 안정한 젤라틴 제제는, 약리학적으로 활성인 성분 외에는, 폴리에테르, 변형된 셀룰로스 및 물로 구성된 것이다. 바람직한 겔 제제는 프로필렌 글리콜, 트윈(Tween) 20 용액 및 뮤크.(muc.) 히드록시에틸 셀룰로스를 함유하는 것이다.
- [0109] 특히 바람직한 조성물은 약리학적으로 활성인 성분을 0.001 내지 100 mg/ml의 양으로 및/또는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 100 내지 950 mg/mL의 양으로, 폴리프로필렌 글리콜을 5 내지 250 mg/ml의 양으로, 1% 트윈 20 용액을 5 내지 200 mg/ml의 양으로 및 뮤크. 히드록시에틸 셀룰로스를 1 g/ml까지 함유한다.
- [0110] 특히 바람직한 젤라틴 제제는 약리학적으로 활성인 성분을 1 내지 100 mg/ml의 양으로, 및/또는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 200 내지 950 mg/mL의 양으로 및/또는 프로필렌 글리콜을 50 내지 200 mg/ml의 양으로, 1% 트윈 20 용액을 3 내지 150 mg/ml의 양으로 및 뮤크. 히드록시 셀룰로스를 1 g/ml까지 함유한다.
- [0111] 바람직한 구현예에서, 조합 제약 조합물 및 제1 및/또는 제2 제약 조성물은 각각 개별 투여 단위로서 제공되며, 그렇게 투여된다.
- [0112] 다른 바람직한 구현예에서, 조합 제약 조합물 및 제1 및/또는 제2 제약 조성물은 각각 다중 투여 형태로서 제공되며, 그로부터 개별 투여 단위가 분리되어 투여된다. 개별 투여 단위는 바람직하게는 다중 투여 단위 형태로부터 피켓 또는 시린지에 의해 분리될 수 있다. 본 발명에 따른 다중 투여 형태에 대한 전형적인 예는 임의로 살균하여 셉텀(septum)으로 밀봉한 유리 용기이다. 상기 유리 용기는 환자에게 1회 투여시 의도되는 개별 투여 단위의 개별 부피를 훨씬 초과하는 부피의 제약 조합물을 함유한다. 예를 들어, 유리 용기가 10 ml의 부피를 함유하고 환자에게 1회 투여시 의도되는 개별 투여 단위의 양이 예를 들어 0.2 ml인 경우, 유리 용기는 50회 반복사용에 적합한 다중 투여 형태이다.

- [0113] 바람직한 구현예에서, 다중 투여 단위 형태는 젤라틴 제제 또는 액체이며, 이는 바람직하게는 용기, 특히 유리 용기 내에 함유된다.
- [0114] 바람직하게는, 다중 투여 단위 형태는 2 이상, 더 바람직하게는 5 이상, 더욱 바람직하게는 10 이상, 더욱 더 바람직하게는 15 이상, 가장 바람직하게는 20 이상, 및 특히 25 개별 투여 단위를 함유한다.
- [0115] 바람직한 구현예에서, 개별 투여 단위는 0.3 ± 0.25 mL, 더 바람직하게는 0.3 ± 0.2 mL, 더욱 바람직하게는 0.3 ± 0.15 mL, 더욱 더 바람직하게는 0.3 ± 0.1 mL, 더욱 바람직하게는 0.3 ± 0.075 mL, 가장 바람직하게는 0.3 ± 0.05 mL, 및 특히 0.3 ± 0.025 mL의 부피를 갖는다.
- [0116] 다른 바람직한 구현예에서, 개별 투여 단위는 0.2 ± 0.175 mL, 더 바람직하게는 0.2 ± 0.15 mL, 더욱 바람직하게는 0.2 ± 0.125 mL, 더욱 더 바람직하게는 0.2 ± 0.1 mL, 더욱 바람직하게는 0.2 ± 0.075 mL, 가장 바람직하게는 0.2 ± 0.05 mL, 및 특히 0.2 ± 0.025 mL의 부피를 갖는다.
- [0117] 또 다른 바람직한 구현예에서, 개별 투여 단위는 0.1 ± 0.09 mL, 더 바람직하게는 0.1 ± 0.08 mL, 더욱 바람직하게는 0.1 ± 0.07 mL, 더욱 더 바람직하게는 0.1 ± 0.06 mL, 더욱 바람직하게는 0.1 ± 0.05 mL, 가장 바람직하게는 0.1 ± 0.04 mL, 및 특히 0.1 ± 0.02 mL의 부피를 갖는다.
- [0118] 개별 투여 단위에 함유되는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산의 양은 0.001 mL 이상, 더 바람직하게는 0.005 mL 이상, 더욱 바람직하게는 0.01 mL 이상, 더욱 더 바람직하게는 0.025 mL 이상, 더욱 바람직하게는 0.05 mL 이상, 가장 바람직하게는 0.075 mL 이상, 및 특히 0.1 mL 이상이다. 바람직한 구현예에서, 개별 투여 단위에 함유되는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산의 양은 0.2 ± 0.175 mL, 더 바람직하게는 0.2 ± 0.15 mL, 더욱 바람직하게는 0.2 ± 0.1 mL, 더욱 더 바람직하게는 0.2 ± 0.075 mL, 가장 바람직하게는 0.2 ± 0.05 mL, 및 특히 0.2 ± 0.025 mL이다. 다른 바람직한 구현예에서, 개별 투여 단위에 함유되는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산의 양은 0.25 ± 0.2 mL, 더 바람직하게는 0.25 ± 0.175 mL, 더욱 바람직하게는 0.25 ± 0.15 mL, 더욱 더 바람직하게는 0.25 ± 0.1 mL, 가장 바람직하게는 0.25 ± 0.075 mL, 및 특히 0.25 ± 0.05 mL이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 개별 투여 단위에 함유되는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산의 양은 0.3 ± 0.25 mL, 더 바람직하게는 0.3 ± 0.20 mL, 더욱 바람직하게는 0.3 ± 0.15 mL, 더욱 더 바람직하게는 0.3 ± 0.1 mL, 및 가장 바람직하게는 0.3 ± 0.05 mL이다.
- [0119] 본 발명에 따라, 약리학적으로 활성인 성분은 제약 조성물과 조합하여 치료 유효량으로 투여된다. 치료 유효량을 구성하는 양은 화합물의 특성, 치료받을 상태, 상기 상태의 중증도 및 치료받을 환자에 따라 다르다.
- [0120] 바람직하게는, 약리학적으로 활성인 성분의 투여량은 0.01 mg 내지 100 mg의 범위 내, 더 바람직하게는 0.1 mg 내지 50 mg의 범위 내, 더욱 바람직하게는 0.25 mg 내지 40 mg의 범위 내, 더욱 더 바람직하게는 0.5 mg 내지 30 mg의 범위 내, 가장 바람직하게는 1 mg 내지 20 mg의 범위 내, 및 특히 2 mg 내지 15 mg의 범위 내이다.
- [0121] 바람직한 구현예에서, 약리학적으로 활성인 성분의 투여량은 바람직하게는 10 ± 9 mg, 더 바람직하게는 10 ± 8 mg, 더욱 바람직하게는 10 ± 7 mg, 더욱 더 바람직하게는 10 ± 6 mg, 가장 바람직하게는 10 ± 4 mg, 및 특히 10 ± 2 mg의 범위 내이다.
- [0122] 다른 바람직한 구현예에서, 약리학적으로 활성인 성분의 투여량은 바람직하게는 6 ± 5 mg, 더 바람직하게는 6 ± 4 mg, 더욱 바람직하게는 6 ± 3 mg, 더욱 더 바람직하게는 6 ± 2 mg, 가장 바람직하게는 6 ± 1.5 mg, 및 특히 6 ± 1 mg의 범위 내이다.
- [0123] 또 다른 바람직한 구현예에서, 약리학적으로 활성인 성분의 투여량은 바람직하게는 4 ± 3.5 mg, 더 바람직하게는 4 ± 3 mg, 더욱 바람직하게는 4 ± 2.5 mg, 더욱 더 바람직하게는 4 ± 2 mg, 가장 바람직하게는 4 ± 1.5 mg, 및 특히 4 ± 1 mg의 범위 내이다.
- [0124] 발명의 추가의 측면은 본원에서 상기 또는 하기한 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 본원에서 상기 또는 하기한 약리학적으로 활성인 성분과 조합하여 포함하는 제약 투여 형태에 관한 것이다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 제약 투여 형태는 본 발명에 따른 조합 제약 조성물을 포함한다.
- [0125] 본 발명에 따른 제약 조성물은 바람직하게는 치아 복원 치료에서, 치과 장애의 예방 또는 치료를 위한 것이다. 활성 성분은 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물 (조합 제약 조성물)내, 또는 제2 제약 조성물 내에 함유될 수 있다.

- [0126] 바람직하게는, 치과 장애는 치근관 및 치근단주위 조직의 감염, 치주 질환 및 치성 또는 구강 연조직 감염을 포함하는, 인간 또는 동물의 구강 부위에서 세균에 의해 유발된 질환, 특히 치수염 및 덴틴 상처로부터 선택된다.
- [0127] 특히 바람직한 구현예에서, 치과 장애는 충치, 우식증, 치내 장애 및 치주 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0128] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 약리학적으로 활성인 성분은 인간 및 동물의 구강 부위에서 세균에 의해 유발된 질환의 예방 또는 치료에서, 특히 치근관 및 치근단주위 조직의 감염, 치주 질환 및 치성 또는 구강 연조직 감염을 포함하는 치수염의 예방 또는 치료에서 및 덴틴 상처의 예방 또는 치료에서 유의한 작용을 나타내는 항생제이다.
- [0129] 특히 바람직한 구현예에서, 치과 장애는 치내 질환이고, 즉 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물 및 약리학적으로 활성인 성분은 치내 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0130] 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물, 및/또는 약리학적으로 활성인 성분은 다른 항-감염제, 예를 들어 항균성, 항진균성 또는 항바이러스성 물질과 조합하여 사용하기 위한 것이다. 상기 다른 항-감염제는 본 발명에 따른 제약 조성물 내에 함유되거나 별도의 제약 조성물의 형태로 제공될 수 있다.
- [0131] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 제약 조성물은 치근관 세정액과 조합하여 사용하기 위한 것이다. 치근관 세정액(irrigant)은 바람직하게는 과산화수소, 하이포아염소산나트륨, 클로르헥시딘 글루코네이트, 세트리미드, 에틸렌디아민테트라아세트산, 프라미세틴 술페이트, 독시시클린, 미노시클린, 목시플록사신 또는 임의의 다른 항생제로부터 선택된다.
- [0132] 바람직하게는, 치내 치료는 하기 단계를 포함하여 수행된다.
- [0133] a) 감염된 치수는 기계적으로, 예를 들어 신경 바늘에 의해 제거되고/되거나;
- [0134] b) 관 내강은 넓혀지고 감염된 관 벽은 제거되고/되거나;
- [0135] c) 치근관은 치근관 세정액을 포함하는 용액으로 플러싱되고/되거나;
- [0136] d) 치근관은 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제1 제약 조성물로, 특히 주사에 의해 치료되고/되거나;
- [0137] e) 치근관은 약리학적으로 활성인 성분을 함유하는 제2 제약 조성물로 치료되고/되거나;
- [0138] f) 치근관은 치관 부위에서 먼저 탈지면 플러그로 봉쇄된 다음 인산 아연 시멘트로 봉쇄되어 주변부를 밀봉한다.
- [0139] 대안으로, 단계 d) 및 e)는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산, 및 약리학적으로 활성인 성분을 모두 함유하는 제약 조성물을 사용하는 하나의 단계로 수행될 수 있다. 상기 절차 후에 환자는 바람직하게는 4-6일 동안 방치된다. 치아가 무취이며 충격에 대해 무감각한 것으로 시험되는 경우, 치근관은 바람직하게는 엔도메타손 및 구타 페르카로 확실히 채워진다. 그렇지 않으면 단계 c), d), e) 및/또는 f)는 반복되어야 한다.
- [0140] 다른 바람직한 구현예에서, 치과 장애는 덴틴 상처, 예를 들어 덴틴 표면의 조직표본이 예를 들어 충전, 인레이, 온레이, 크라운 또는 브릿지를 받은 후에 발생한 질환이다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조합물은 이장재료(re liner)가 인레이, 온레이, 크라운 또는 브릿지의 토대 상에 및/또는 내에 놓이기 전에 항생작용으로 덴틴 표면에 국부적 축적부위(depot)를 형성하기 위해 적용된다. 이것은 바람직하게는 충치의 표면상 뿐만 아니라, 상아질 세관 내 잔여 병원균의 효과적인 파괴를 야기한다.
- [0141] 다른 바람직한 구현예에서, 치과 장애는 치주 질환이다. 이 적용의 경우, 약리학적으로 활성인 성분의 용액 또는 젤라틴 제제로 함유된 실 또는 소위 조각(chips)이 바람직하게는 치은낭 내에 삽입된다. 대안으로, 약리학적으로 활성인 성분은 치아 및 치은을 덮는 약제 담체 내에 놓일 수 있다. 약리학적으로 활성인 성분의 적용 이전에, 중에 또는 이후에, 화학식 I에 따른 실록산을 포함하는 제약 조성물은 진술한 두 가지 방법 중 하나에 의해 치은낭 내로 도입된다. 대안으로, 약리학적으로 활성인 성분, 및/또는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물은 인대내 주사를 통해 치은낭 내로 도입된다.
- [0142] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조합물은 치근 충전제가 존재하는 치아에 영향을 주는 치과 장애

의 치료 (2차 치근 치료)에서, 특히 존재하는 치근 충전제를 제거하려는 시도가 적어도 부분적으로 실패하는 경우에 사용하기 위한 것이다.

- [0143] 바람직하게는, 본 발명에 따른 조합물은 약리학적으로 활성인 성분의 조직 침투를 향상시킨다. 바람직하게는, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산은 약리학적으로 활성인 성분의 감염 조직으로의, 예를 들어 상아질 세관, 치수의 가쪽가지, 치근단 델타의 가지 또는 골수관을 통한 운반을 촉진한다. 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물의 투여는 연조직 및/또는 경조직 내로 약리학적으로 활성인 성분의 침투를 향상시킨다.
- [0144] 다른 바람직한 구현예에서, 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물의 투여는 충전 물질, 예를 들어 구타 페르카를 적어도 부분적으로 함유하는 치근관 내로 약리학적으로 활성인 성분의 침투를 향상시킨다.
- [0145] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조합물은 치관 및 치근 덴틴내, 치근관 내부의 덴틴내 및 치근의 침단 부위내의 치근 시멘트내 감염을 포함하는, 경조직내 세균에 의해 유발된 질환의 국부 및/또는 국소 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0146] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 조합물은 치수내, 치주 조직내, 잇몸 점막내, 치조 점막내, 구순 및 구강 점막내, 구개 점막내 및 성대문 주위내 감염을 포함하는, 연조직내 세균 감염의 국부 및/또는 국소 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0147] 바람직한 구현예에서, 약리학적으로 활성인 성분을 사용하는 치료의 수는 그것이 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물과 조합하여 사용되는 경우에 감소될 수 있다. 바람직하게는, 환자는 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산을 포함하는 제약 조성물, 및 약리학적으로 활성인 성분의 조합물이 적용되는 1개의 또는 2개의 세션 후에 통증이 없다.
- [0148] 특히 바람직한 구현예에서,
- [0149] - 화학식 I에 따른 실록산은 옥타메틸시클로테트라실록산, 데카메틸시클로펜타실록산 및 데카메틸시클로헥사실록산으로부터 선택되고/되거나;
- [0150] - 화학식 I에 따른 실록산은 250°C 이하의 비점을 갖고/갖거나;
- [0151] - 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산의 제약 조성물 내 함량은 0.2±0.175 mL 이고/이거나;
- [0152] - 약리학적으로 활성인 성분은 플루오로퀴놀론 및 테트라시클린으로 이루어진 군으로부터 선택된 항생제이고/이거나;
- [0153] - 약리학적으로 활성인 성분의 투여량은 0.1 mg 내지 50 mg의 범위 내이고/이거나;
- [0154] - 약리학적으로 활성인 성분의 농도는 0.1 mg/mL 내지 150 mg/mL의 범위 내이고/이거나;
- [0155] - 약리학적으로 활성인 성분은 수성 용액 또는 젤라틴 제제의 형태로 투여되고/되거나;
- [0156] - 제약 조성물 및 약리학적으로 활성인 성분의 투여는 국소적 및/또는 국부적으로 진행되고/되거나;
- [0157] - 조성물은 약리학적으로 활성인 성분을 화학식 I에 따른 실록산, 바람직하게는 옥타메틸시클로테트라실록산과 조합하여 포함하거나, 또는 약리학적으로 활성인 성분은 제2의 별도의 제약 조성물 중에 함유되고/되거나;
- [0158] - 조성물의 투여는 약리학적으로 활성인 성분의 경조직으로의 침투를 향상시킨다.
- [0159] **실시예**
- [0160] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되지 않는다.
- [0161] **실시예 1:**
- [0162] 첫 번째 실험에서, 목시플록사신 및 옥타메틸시클로테트라실록산의 조합물이 치내 치료 (치근관 치료) 동안 6명의 무작위로 선택된 환자 (본 발명의 실시예 I-1 내지 I-6)의 괴저성 치수에 적용되었다. 절차는 하기와 같이 수행되었다:
- [0163] - 치근관은 기계적으로 치료되었고;

- [0164] - 기계적 치료 동안 및 이후에 치근관은 엔도-피펫(endo-pipette)에 의해 아발록스(Avalox)[®] 수액 (상업적으로 이용가능한 목시플록사신 용액)으로 플러싱되었고, 이의 과량은 페이퍼 포인트로 제거되었고;
- [0165] - 치근관은 엔도피펫에 의해 옥타메틸시클로테트라실록산 (98%, 대략 0.25 mL)로 플러싱되었고, 이의 과량은 페이퍼 포인트로 제거되었고;
- [0166] - 목시플록사신 히드로클로라이드 겔 (20 mg/mL 목시플록사신; 대략 0.25 mL)을 렌툴로 스파이럴(lentulo spiral)을 사용하여 치근관 내에 도입하였다.
- [0167] 상기 절차의 말기에, 치근은 일시적으로 채워지고 환자는 적어도 5일 동안 방치되었다. 다음 세션 동안, 옥타메틸시클로테트라실록산 및 목시플록사신을 사용하는 치료를 이전 세션에 따라 반복하였다. 치아가 무취이며 충격에 대해 무감각한 것으로 시험되는 경우, 치근은 엔도메타손 및 구타 페르카 물질로 영구적으로 채워졌다. 그러나, 충격 및/또는 구취 시험을 통과하지 못한 경우, 양쪽 기준이 만족될 때까지 옥타메틸시클로테트라실록산 및 목시플록사신을 사용하는 치료가 하나 이상의 추가 세션 동안 반복되었다.
- [0168] 따라서, 비교 연구가 수행되었는데, 여기서 하기를 제외하면 동일한 치근 치료 요법이 4명의 무작위로 선택된 환자의 피저성 치수에 적용되었다:
- [0169] 제1 세션에서 목시플록사신은 옥타메틸시클로테트라실록산의 사용 없이 적용되었다. 다음 세션 동안, 목시플록사신 및 옥타메틸시클로테트라실록산의 둘 다는 제1 연구에 따라 적용되었다.
- [0170] 제1 연구 (본 발명의 실시예 I-1 내지 I-6) 및 제2 연구 (본 발명의 실시예 C-7 내지 C-10)의 결과는 아래 표에 최대한으로 요약하였다.

	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	C-1	C-2	C-3	C-4
감염된 치아의 위치	45	18	13	37	44	25	16	11	46	36
<u>제1 세션</u>										
옥타메틸시클로테트라실록산 적용	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
충격 감도 시험	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+
<u>제2 세션</u>										
옥타메틸시클로테트라실록산 적용	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
충격 감도 시험	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
<u>제3 세션</u>										
옥타메틸시클로테트라실록산 적용	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+
충격 감도 시험	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<u>제4 세션</u>										
옥타메틸시클로테트라실록산 적용	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
충격 감도 시험	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
세션 내 무통증	2	2	2	2	3	3	2	3	3	4

- [0171]
- [0172] 상기 결과는 제1 세션에서 목시플록사신 및 옥타메틸시클로테트라실록산의 조합물이 직접 적용된 경우에, 대부분의 환자는 단지 하나의 세션 후에 통증이 없었고 치근관은 제2 세션에서 채워질 수 있었음을 입증한다 (본 발명의 실시예 I-1, I-2, I-3 및 I-4 참조). 나머지 환자는 목시플록사신 및 옥타메틸시클로테트라실록산을 이용한 두 번의 치료 후에 통증이 없었다 (I-5 및 I-6).
- [0173] 제1 세션에서 옥타메틸시클로테트라실록산 없이 목시플록사신이 적용되고 제2 세션에서 둘의 조합물이 처음 사용된 모든 다른 경우에서, 환자 중 한 명은 하나의 세션 (C-1) 뒤에 통증이 없었고, 두 명의 환자는 두 세션 (C-2 및 C-3) 뒤에 통증이 없었으며, 한 명은 세 세션 (C-4) 후에 없었다.
- [0174] 본 발명의 실시예 (I-1 내지 I-6)의 비교 실시예 (C-1 내지 C-2)에 대한 비교는, 치근 치료 요법의 평균 기간이 하나의 세션으로 목시플록사신 및 옥타메틸시클로테트라실록산을 조합한 적용을 통해 짧아지고, 대부분의 환자는 상기 조합물을 이용하는 단일 치료 후에 통증이 없음을 보여준다.
- [0175] 실시예 2:
- [0176] 치근 치료 실패 후 2차 치근 치료:

- [0177] 환자는 15번 치아에서 교합 불편이 그 전의 한 달 동안 꾸준히 증가해왔음을 보고하였다.
- [0178] 임상 진단:
- [0179] 15번 치아는 치근관 치료를 8년 전에 받았고 그 후 구타 페르카로 채워졌다. 그러나, 관 충전이 관내로 충분히 깊게 이루어지지 않았고 따라서 치근 말단 (꼭대기)의 대략 2 mm가 충전되지 않고 남아있었다. 치근관으로부터 촬영한 엑스선 사진은 어떠한 문제도 드러내지 않았다.
- [0180] 치료 과정:
- [0181] 2차 치내 치료는 치아 환부의 천공술로 시작되었다. 경화된 구타 페르카 물질을 트리 오토 ZX(Tri Auto ZX) 도구 (모리타사 (Morita)) 및 티타늄 줄로 완전하게 제거하려는 시도는 엑스선 사진에 의해 드러난 바와 같이 단지 부분적으로만 성공적이었다. 목시플록사신 히드로클로라이드 겔 (50 mg/ml)의 3일간의 관 삽입은 교합 불편을 완화하지 않았다. 그러나, 목시플록사신 히드로클로라이드 겔 (50 mg/ml)의 다른 관 삽입이, 이번에는 옥타 메틸시클로테트라실록산 (98%, 대략 0.25 mL)을 이용하는 예비치료 후에 도입되었다. 환자는 3일 뒤에 통증이 없음을 보고하였다.