



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0026962
(43) 공개일자 2019년03월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4164 (2006.01) A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4164 (2013.01)
A61K 31/565 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7006430(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년09월04일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7009154
원출원일자(국제) 2015년09월04일
심사청구일자 2017년04월04일
- (85) 번역문제출일자 2019년03월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/048681
- (87) 국제공개번호 WO 2016/037131
국제공개일자 2016년03월10일
- (30) 우선권주장
62/046,731 2014년09월05일 미국(US)
62/101,636 2015년01월09일 미국(US)
- (71) 출원인
심바이옴믹스 세리퓨틱스 엘엘씨
미국 뉴저지 뉴어크 록 스트리트 105 #409 (우: 07103)
- (72) 발명자
펜티키스, 헨렌 에스.
미국 21093 매리랜드 티모니움 워트혼 코트 507
팔링, 데이비드
미국 07028 뉴저지 글렌 리지 파크 애비뉴 85 유닛 403
브라운, 캐롤 제이.
미국 21042 매리랜드 엘리코트 시티 라크스프링 로우 4034
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

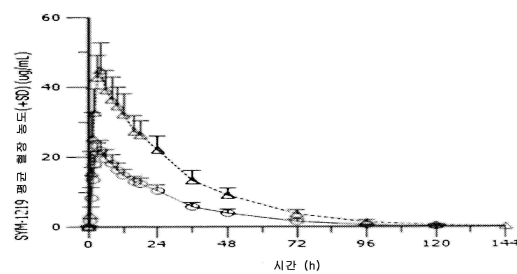
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 세균질증 치료에 사용하기 위한 세크니다졸

(57) 요약

구체예는 세크니다졸 제형 및 세균질증(BV)의 치료를 위한 세크니다졸 제형의 용도에 관한 것이다. 본원에 기술된 구체예는 대상체에 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸을 투여하는 것을 포함하여 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸은 경구 투여된다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸은 복수의 미세과립을 포함한다.

대표도



범례 —○— SYM-1219 1 그룹 -△- SYM-1219 2 그룹

(52) CPC특허분류

A61K 31/567 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/1676 (2013.01)

A61K 9/5078 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸을 대상체에 투여하는 것을 포함하여 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸이 경구 투여되는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸이 복수의 미세과립을 포함하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

복수의 미세과립 각각이 약 400 내지 약 841 미크론의 입자 크기 범위를 갖는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형이 당 구체(sugar sphere), 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트 NE30D(Eudragit NE30D), 탈크, 또는 이들의 조합물 중 적어도 하나를 추가로 포함하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸이 식품 물질 내로 혼합되거나, 교반되거나 다른 방식으로 통합될 수 있는 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

대상체가 암컷인 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

대상체가 수태한 암컷인 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

대상체가 지난 12개월 동안 3회 이상의 세균질증 감염/에피소드를 갖는 암컷인 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

대상체가 지난 12개월 동안 4회 이상의 세균질증 감염/에피소드를 갖는 암컷인 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

대상체가 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷인 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

대상체가 비정상 질 분비물, 양성 KOH 휘프(Whiff) 시험, 4.7 이상의 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과 "실타래상 세포"의 존재를 나타내는 암컷인 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

대상체가 확진된 세균질증을 갖는 암컷인 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

확진된 세균질증을 갖는 암컷이 질 샘플의 박테리아 분석에 대해 4 이상의 그람 염색 슬라이드 뉴젠트(Nugent) 스코어 및 4개의 암젤(Amsel) 기준 변수를 나타내는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

4개의 Amsel 기준 변수가 비정상 질 분비물, 양성 KOH Whiff 시험, 4.7 이상의 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과 실타래상 세포의 존재인 방법.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

대상체가 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷인 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이 4개의 Amsel 기준 변수를 나타내는 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

4개의 Amsel 기준 변수가 비정상 질 분비물, 양성 KOH Whiff 시험, 4.7 이상의 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과 실타래상 세포의 존재인 방법.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸이 단일 용량으로 투여되는 방법.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

단일 용량으로 투여되는 미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량이, 치료 후 임상 결과, 세균질증의 하

나 이상의 증상의 해소, 또는 이들의 조합을 달성하기 위해 대상체에 투여되어야 하는 유일한 용량인 방법.

청구항 21

제 1 항에 있어서,

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸이 2그램인 방법.

청구항 22

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량이 대상체에서 약 8 ng/ml 내지 약 11 ng/ml의 혈장 C_{max}를 나타내는 미세과립 제형의 세크니다졸의 양인 방법.

청구항 23

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량이 약 34.5 µg/ml 내지 약 58.3 µg/ml의 혈장 C_{max}를 나타내는 세크니다졸의 양인 방법.

청구항 24

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량이 약 17.4 µg/ml 내지 약 26.5 µg/ml의 혈장 C_{max}를 나타내는 세크니다졸의 양인 방법.

청구항 25

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량이 약 3시간 내지 약 4.055시간의 t_{max}를 나타내는 세크니다졸의 양인 방법.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량이 약 2시간 내지 약 6시간의 t_{max}를 나타내는 세크니다졸의 양인 방법.

청구항 27

제 1 항에 있어서,

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸이 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 및 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여되는 방법.

청구항 28

제 1 항에 있어서,

처리-후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

처리-후 임상 결과가 임상 결과 반응자를 나타내는 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

임상 결과 반응자가 치료-후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험 및 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체인 방법.

청구항 31

제 29 항에 있어서,

임상 결과 반응자가 치료-후 4 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체인 방법.

청구항 32

제 29 항에 있어서,

임상 결과 반응자가 치료-후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 4 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체인 방법.

청구항 33

제 1 항에 있어서,

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 대상체로의 투여가 세균질증의 치료에 사용되는 FDA-승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효과를 유도하는 방법.

청구항 34

제 1 항에 있어서,

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 대상체로의 투여가 세균질증의 치료에 사용되는 FDA-승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도하는 방법.

청구항 35

제 1 항에 있어서,

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸이 식품 물질내로 혼합되는 방법.

청구항 36

제 1 항에 있어서,

에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론 (NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

추가 화합물이 세크니다졸 미세과립 제형과 동일한 날에 투여되는 방법.

청구항 38

제 36 항에 있어서,

추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 상이한 날에 투여되는 방법.

청구항 39

제 36 항에 있어서,

세크니다졸 미세과립 제형이 추가 화합물의 피임 효능에 영향을 미치지 않는 방법.

청구항 40

제 1 항에 있어서,

대상체가 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상이 해소된 방법.

청구항 41

제 1 항에 있어서,

대상체가 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상이 완화된 방법.

청구항 42

세크니다졸, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미세과립 제형.

청구항 43

제 42 항에 있어서,

치료학적 유효량의 세크니다졸, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미세과립 제형.

청구항 44

제 42 항에 있어서,

미세과립 제형이 지연 방출 제형인 미세과립 제형.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

지연 방출 제형이 대상체에 투여될 경우 즉시 방출 세크니다졸 미세과립 제형의 변화보다 작은, 시간에 따른 세크니다졸 농도 변화를 특징으로 하는 세크니다졸 농도 프로파일을 제공하는 미세과립 제형.

청구항 46

제 42 항에 있어서,

미세과립 제형이 약 1g 내지 약 2g의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미세과립 제형.

청구항 47

제 42 항에 있어서,

미세과립 제형이 약 2g의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미세과립 제형.

청구항 48

제 42 항에 있어서,

미세과립 제형이 경구 투여에 적합한 미세과립 제형.

청구항 49

제 42 항에 있어서,

당 구체, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트 NE30D, 탈크, 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 미세과립 제형.

청구항 50

제 42 항에 있어서,

폴리에틸렌 글리콜 4000 및 유드라지트 NE30D를 추가로 포함하는 미세과립 제형.

청구항 51

제 42 항에 있어서,

미세과립 제형이 복수의 미세과립을 포함하는 미세과립 제형.

청구항 52

제 51 항에 있어서,

복수의 미세과립 각각이 약 350 내지 약 600 미크론의 입자 크기 범위를 갖는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 "세균질증 치료에 사용하기 위한 세크니다졸"의 제목으로 2014년 9월 5일 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/046,731호 및 "세균질증 치료에 사용하기 위한 세크니다졸"의 제목으로 2015년 1월 9일 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 62/101,636의 우선권의 이익을 청구하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다.

발명의 내용

[0003] 발명의 간략한 개요

[0004] 본원에 기술된 구체예는 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸은 경구 투여된다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 미크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 당 구체(sugar sphere), 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트(Eudragit) NE30D, 탈크, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 또는 이들의 조합물 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 당 구체, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트 NE30D, 탈크, 또는 이들의 조합물 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 요거트 및 푸딩을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0005] 일부 구체예에서, 대상체는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염/에피소드를 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염/에피소드를 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 약취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 비정상 질 분비물, 양성 KOH Whiff 시험, 4.7 또는 그 초과인 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과인 "실타래상 세포"의 존재 또는 이들의 임의의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 확진된 세균질증을 갖는 암컷은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 약취 또는 이들의 조합을 나타낸다. 일부 구체예에서, 대상체는 비정상 질 분비물, 양성 KOH Whiff 시험, 4.7 또는 그 초과인 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과인 "실타래상 세포"의 존재 또는 이들의 임의의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 확진된 세균질증을 갖는 암컷은 질 샘플의 박테리아 분석에 대해 4 또는 그 초과인 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어 및 4개의 Amsel 기준 변수를 나타낸다. 일부 구체예에서, 4개의 Amsel 기준 변수는 비정상 질 분비물, 양성 KOH Whiff 시험, 4.7 또는 그 초과인 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과인 실타래상 세포의 존재이다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 약취 또는 이들의 조합을 나타낸다. 일부 구체예에서, 대상체는 비정상 질 분비물, 양성 KOH Whiff 시험, 4.7 또는 그 초과인 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과인 "실타래상 세포"의 존재 또는 이들의 임의의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷은 4개의 Amsel 기준 변수를 나타낸다. 일부 구체예에서, 4개의 Amsel 기준 변수는 비정상 질 분비물, 양성 KOH Whiff 시험, 4.7 또는 그 초과인 질 유체 pH 및 총 상피 세포의 20% 초과인 실타래상 세포의

존재이다.

[0006]

일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸은 단일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 단일 용량으로 투여되는 미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량은 치료 후 임상 결과, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소, 또는 이들의 조합을 달성하기 위해 대상체에 투여되어야 하는 유일한 용량이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량은 2그램이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량은 대상체에서 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 미세과립 제형의 세크니다졸의 양이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량은 대상체에서 약 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 미세과립 제형의 세크니다졸의 양이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량은 약 3시간 내지 약 4.05시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸의 양이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형의 세크니다졸의 치료학적 유효량은 약 2시간 내지 약 6시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸의 양이다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸은 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 및 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여된다.

[0007]

일부 구체예는 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예는 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 치료-후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험 및 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 치료-후 4 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 치료-후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 4 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 대상체로의 투여는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인된 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효과를 유도한다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 대상체로의 투여는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA-승인된 약물보다 탁월한 효과를 유도한다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 대상체로의 투여는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인된 약물보다 더 높은 비율의 임상 치유를 유도한다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 대상체로의 투여는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인된 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 대상체로의 투여는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인된 약물보다 더욱 유리한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸은 식품 물질내로 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 요거트 및 푸딩을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0008]

일부 구체예는 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 동일한 날에 투여된다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 상이한 날에 투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 추가 화합물의 피임 효능에 영향을 미치지 않는다. 일부 구체예에서, 대상체는 투여 후 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소를 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 투여 후 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 갖는다.

[0009]

본 발명의 구체예는 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 미세과립 제형에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 지연 방출 제형이다. 일부 구체예에서, 지연 방출 제형은 대상체에 투여될 경우 즉시 방출 세크니다졸 미세과립 제형의 변화보다 작은, 시간에 따른 세크니다졸 농도 변화를 특징으로 하는 세크니다졸 농도 프로파일을 제공한다. 일부 구체예에서, 지연 방출 제형은 대상체에 투여될 경우 즉시 방출 세크니다졸 미세과립 제형의 것보다 큰 T_{max} 를 특징으로 하는 세크니다졸 농도 프로파일을 제공한다. 일부 구체예에서, 지연 방출 제형은 대상체에 투여될 경우 즉시 방출 세크니다졸 미세과립 제형의 것보다 큰 C_{max} 를 특징으로 하는 세크니다졸 농도 프로파일을 제공한다. 일부 구체예에서, 지연 방출 제형은 대상체에 투여될 경우 즉시 방출 세크니다졸 미세과립 제형의 것보다 큰 AUC를 특징으로 하는 세크니다졸 농도 프로파일을 제공한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 약 1g 내지 약 2g의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 약 2g의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 경구 투여에 적합하다. 일부 구체예는 당 구체, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트 NE30D, 탈크, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드 또는 이들의 임의의 조합물을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 당 구체, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트 NE30D, 탈크, 콜로이

트성 실리콘 디옥사이드 또는 이들의 조합물 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 일부 구체예에는 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 유드라지트 NE30D를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다.

도면의 간단한 설명

[0010]

도 1은 1g 용량 (원형 마커)과 2g 용량 (삼각형 마커)의 시간에 따른 평균 (\pm SD) SYM-1219 혈장 농도 (μ g/mL)를 예시한다.

도 2는 (1) 기간 1의 1일째에 EE2를 단독으로 투여한 경우 (원형 마커); 및 (2) 기간 2의 1일째에 EE2를 2그램의 미세과립 제형 SYM-1219와 함께 투여하는 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 군 B1에 대한 평균 (\pm SD) EE2 혈장 농도 (pg/mL)를 예시한다.

도 3은 (1) 기간 1의 1일째에 EE2를 단독으로 투여한 경우 (원형 마커); 및 (2) 기간 2의 1일째에 2그램의 미세과립 제형 SYM-1219를 투여하고, 기간 2의 2일째에 EE2를 투여한 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 군 B2에 대한 평균 (\pm SD) EE2 혈장 농도 (pg/mL)를 예시한다.

도 4는 (1) 기간 1의 1일째에 NET를 단독으로 투여한 경우 (원형 마커); 및 (2) 기간 2의 1일째에 NET에 이어 2그램의 미세과립 제형 SYM-1219를 투여한 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 군 B1에 대한 평균 (\pm SD) NET 혈장 농도 (ng/mL)를 예시한다.

도 5는 (1) 기간 1의 1일째에 NET를 단독으로 투여한 경우 (원형 마커); 및 (2) 기간 2의 1일째에 2그램의 미세과립 제형 SYM-1219를 투여하고 기간 2의 2일째에 NET를 투여한 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 군 B2에 대한 평균 (\pm SD) NET 혈장 농도 (ng/mL)를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011]

본 제형 및 방법이 기술되기 전에, 본 발명은 기술된 특정 공정, 화합물 또는 방법론에 제한되지 않는 것으로 이해해야 하는데, 이들은 변화될 수 있기 때문이다. 본 명세서에 사용된 용어는 단지 특정 버전 또는 구체예를 설명하기 위한 목적이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아님을 또한, 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 구체예의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법, 장치 및 재료가 이제 기술될 것이다. 본원에 언급된 모든 공개문헌은 그 전체가 참고로 포함된다.

[0012]

세크니다졸 [1-(2-하이드록시프로필)-2-메틸-5-니트로이미다졸 및 이의 약학적으로 허용되는 염; SYM-1219]은 5-니트로이미다졸 화합물이다. 이 문헌에 기술된 구체예는 세크니다졸 제형 및 세균질증의 치료를 위한 세크니다졸 제형의 용도에 관한 것이다.

[0013]

일부 구체예에서, 세크니다졸 제형은 세크니다졸 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 지연 방출 제형이다. 일부 구체예에서, 지연 방출 제형은 대상체에 투여될 경우 즉시 방출 세크니다졸 미세과립 제형의 변화보다 작은, 시간에 따른 세크니다졸 농도 변화를 특징으로 하는 세크니다졸 농도 프로파일을 제공한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 약 1g 내지 약 2g의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 약 2g의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 당 구체, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트 NE30D, 탈크, 및 콜로이드성 실리콘 디옥사이드로부터 선택된 성분 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 미세과립 제형은 당 구체, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 유드라지트 NE30D, 및 탈크로부터 선택된 성분 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 미세과립은 단위 용량으로 포장된다. 일부 구체예에서, 미세과립은 단일 단위 용량으로 포장된다. 일부 구체예에서, 미세과립은 산소 및 수분에 대한 장벽을 제공하는 방식으로 포장된다. 일부 구체예에서, 미세과립은 호일 파우치 또는 샷으로 포장된다. 일부 구체예에서, 호일 파우치 또는 샷은 산소 및 수분에 대한 장벽을 제공하는 폴리에스테르-직면 적층되거나 폴리에틸렌-메탈로센-라이닝된 알루미늄 호일 파우치 재료로 제조된다. 일부 구체예에서, 파우치 또는 샷은 비제한적으로, Fasson® Rapid-Roll® White Cosmetic Web 350 HB와 같은 재료로 제조된다.

- [0014] 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형을 제조하는 방법은 당 구체를 코팅하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 코팅은 4-단계 공정과 같은 공정이다. 일부 구체예에서, 상기 공정은 구체 상에 세크니다졸을 적층시키고, 폴리에틸렌 글리콜 4000으로 밀봉 코팅하고, 유드라지트 NE30D로 코팅하고, 경화시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 유드라지트로의 코팅은 지연 방출 제형을 제공한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형을 제조하는 방법은 탈크와의 블렌딩을 포함한다. 일부 구체예에서, 탈크와의 블렌딩은 세크니다졸 미세과립 제형의 유동성을 증가시킨다.
- [0015] 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형을 제조하는 방법은 당 구체를 코팅하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 코팅은 3-단계 공정과 같은 공정이다. 일부 구체예에서, 상기 공정은 구체 상에 세크니다졸을 적층시키고, 유드라지트 NE30D로 코팅하고, 경화시키는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 유드라지트로의 코팅은 지연 방출 제형을 제공한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형을 제조하는 방법은 탈크와의 블렌딩을 포함한다. 일부 구체예에서, 탈크와의 블렌딩은 세크니다졸 미세과립 제형의 유동성을 증가시킨다.
- [0016] 일부 구체예에서, 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.
- [0017] 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 추가의 기타 구체예에서, 대상체는 여성이다. 일부 구체예에서, 여성은 초경 후 청소년에서부터 폐경 전 여성에 이르는 연령이다. 일부 구체예에서, 대상체는 임신한 여성이다.
- [0018] 일부 구체예에서, 대상체는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 재발성 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷은 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트(saline wet mount)의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 및 양성 10% KOH Whiff 시험을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재 및 질 샘플의 박테리아 분석에 대한 사 (4) 또는 그 초과인 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어에 의해 확인된다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재 및 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다.
- [0019] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 대상체에 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에탄트론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품

물질의 양은 약 4-6 온스이다.

- [0020] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0021] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05 시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0022] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 대상체에 단일 용량의 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 및 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물을 대상체에 공동-투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 동일한 날에 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 상이한 날에 투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 추가 화합물의 피임 효능에 영향을 미치지 않는다.
- [0023] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예는 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형으로 처리한 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2 그램의 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2 그램의 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.
- [0024] 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 증증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내

에 발생한다.

[0025]

일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0026]

일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 미세과립 제형의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 미세과립 제형의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 다른 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 효과를 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 미세과립 제형의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물보다 더 높은 비율의 임상 치유를 유도한다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 치료 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 세균질증의 치료에 현재 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 약물과 비교하여 탁월한 효능을 유도한다. 예를 들어, 세크니다졸은 세균질증 치료를 위한 다른 FDA 승인 약물과 비교하여 치료 21-30일 후 높은 임상 치료율을 갖는 것으로 입증되었다 (2g의 단일 경구 용량 후 67.7%의 임상 치유) (Nuversa - 질 단독 적용 후 37%; Tindamax - 3일 경구 요법 후 35.6% 및 5일 경구 요법 후 51.3%; Clindesse - 질 단독 적용 후 41.0-53.45 임상 치유; Flagyl ER- 7일 경구 요법 후 61.1-62.2% 임상 치유; 및 Metrogel-Vaginal - 5일 질 요법 후 53.0% (모든 임상 치료율은 치료 후 21-30일이다)).

[0027]

일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 미세과립 제형의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 미세과립 제형의 세크니다졸은 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 다중 투여량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다. 예를 들어, 표 1에서 알 수 있듯이, 세크니다졸은 세균질증 치료를 위한 다른 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 갖는다.

[0028] 표 1 - 주요 부작용 비교

부작용	세크니다졸 2 그램 (n=72)	Flagyl ER (N=267)	Clindesse (n=368)	Metrogel- Vaginal (n=505)
두통	1%	18%	3%	5%
토기	1%	10%	1%	4%
복통	0%	4%	1%	보고되지 않음
설사	0%	4%	1%	1%
금속/이상한 맛	1%	9%	보고되지 않음	2%
진균류 감염	3%	보고되지 않음	14%	10%
외음부/질 자극	1%	보고되지 않음	3%	9%

[0029]

[0030]

일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체에서 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체에서 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체에서 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체에서 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다.

[0031]

일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체에서 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 세균질증의 치료는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체에서 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체에서 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 세균질증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다.

[0032]

일부 구체예에서, 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 세크니

다줄 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체의 성 파트너 중 적어도 하나에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체의 성 파트너 중 적어도 하나에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로의 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체의 적어도 하나의 성 파트너는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 용량이 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 용량이 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 다중 용량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다.

[0033] 일부 구체예는 조산의 발생률 및/또는 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 세균질증 감염은 대상체에서 조산 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 추가의 기타 구체예에서, 대상체는 임신한 여성이다.

[0034] 일부 구체예에서, 대상체는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 재발성 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷은 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 및 양성 10% KOH Whiff 시험을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재 및 질 샘플의 박테리아 분석에 대한 사 (4) 또는 그 초과인 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어에 의해 확인된다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재 및 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재에 의해 나타낸다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다.

- [0035] 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체에 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스, 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질의 양은 약 4-6 온스이다.
- [0036] 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0037] 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0038] 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 만삭 출산을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예는 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형으로 처리한 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2그램이 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2 그램의 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20 % 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.
- [0039] 일부 구체예에서, 대상체에서 조산 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0040] 일부 구체예에서, 대상체에서 조산 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0041] 일부 구체예는 대상체가 성 파트너에게 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 세균질증 감염은 성 파트너로의 HIV 전이 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체가 대상체의 성 파트너에게 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로의 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.

[0042] 일부 구체예에서, 대상체는 여성이다. 일부 구체예에서, 대상체는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 HIV를 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 재발성 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷은 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 신타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 신타래상 세포의 존재, 및 양성 10% KOH Whiff 시험을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 신타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 AmseI 기준 변수의 존재 및 질 샘플의 박테리아 분석에 대한 사 (4) 또는 그 초과인 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어에 의해 확인된다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 신타래상 세포의 존재 및 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 AmseI 기준 변수의 존재에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다.

[0043] 일부 구체예에서, 대상체의 성 파트너로 HIV를 전이시키는 대상체의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은

치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스, 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질의 양은 약 4-6 온스이다.

[0044] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에게 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0045] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에게 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0046] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에게 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 HIV 전이 부재를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에게 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV)를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예는 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형으로 처리한 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2그램 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2 그램의 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.

[0047] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에게 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부

구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0048]

일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에게 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법이 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0049]

일부 구체예는 대상체가 성 파트너로부터 HIV를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 세균질증 감염은 성 파트너로의 HIV 전이 위험은 물론 성 파트너로부터 HIV를 얻을 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.

[0050]

일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 추가의 기타 구체예에서, 대상체는 임신한 여성이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 HIV가 없는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 HIV 양성인 성 파트너를 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 기간 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 재발성 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷은 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 및 양성 10% KOH Whiff 시험을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재 및 질 샘플의 박테리아 분석에 대한 사 (4) 또는 그 초과인 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어에 의해 확인된다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재 및 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 대상체

는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다.

- [0051] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 HIV를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에탄트론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스, 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질의 양은 약 4-6 온스이다.
- [0052] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 HIV를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 약 34.5 μ g/ml 내지 약 58.3 μ g/ml의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 17.4 μ g/ml 내지 약 26.5 μ g/ml의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0053] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 HIV를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0054] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 HIV를 얻을 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 HIV 전이 부재를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너에게 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV)를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예는 치료-후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형으로 처리한 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로의 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2그램 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2 그램 단일 용량의 세크니다졸로의 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.
- [0055] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 HIV를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화

는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0056] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 HIV를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0057] 일부 구체예는 대상체가 성 파트너로부터 성매개감염 (STI)을 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 세균질증 감염은 성 파트너로부터 STI를 얻을 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, STI는 비제한적으로, 클라미디아, 임질, 트리코모나스증, HSV-2 및 HPV를 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로 HIV를 전이시킬 확률 및/또는 위험을 대상체에서 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 조산의 발생을 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.

[0058] 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 추가의 기타 구체예에서, 대상체는 임신한 여성이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 STI를 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 재발성 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷은 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 및 양성 10% KOH Whiff 시험을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재 및 질 샘플의 박테리아 분석에 대한 사 (4) 또는 그 초과인 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어에 의해 확인된다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재 및 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 대상체는

회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다.

- [0059] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 STI를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에탄드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스, 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질의 양은 약 4-6 온스이다.
- [0060] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 STI를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 약 34.5 μ g/ml 내지 약 58.3 μ g/ml의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 17.4 μ g/ml 내지 약 26.5 μ g/ml의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0061] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 STI를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0062] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 STI를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체에 의한 STI 획득 또는 STI 전이 부재를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 STI를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예에서는 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형으로 처리한 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로의 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2그램이 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2그램 단일 용량의 세크니다졸로의 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.
- [0063] 일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 STI를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의

하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0064]

일부 구체예에서, 대상체가 성 파트너로부터 STI를 얻을 확률 및/또는 위험을 감소시키는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0065]

일부 구체예는 세균질증의 재발을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 세균질증의 재발을 예방하는 방법은 이를 필요로 하는 대상체에 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 재발은 2그램의 단일 용량의 세크니다졸의 투여 후 감소된다. 일부 구체예에서, 세균질증의 재발은 다량의 2그램 용량의 세크니다졸의 투여 후 감소된다. 일부 구체예에서, 다중 용량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다. 일부 구체예는 세균질증의 재발을 예방하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상체에 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형은 단일 용량으로 투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸의 단일 용량은 단지 세균질증의 재발을 예방하는데 필요한 용량이다. 일부 구체예에서, 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형은 다중 용량으로서 투여된다. 일부 구체예에서, 다중 용량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다.

[0066]

일부 구체예에서, 세균질증의 재발 예방이 필요한 대상체에서 세균질증의 재발을 예방하는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.

[0067]

일부 구체예에서, 대상체는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 재발성 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 3회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷은 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성

10% KOH Whiff 시험 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과와 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과와 실타래상 세포의 존재, 및 양성 10% KOH Whiff 시험을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과와 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과와 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재 및 질 샘플의 박테리아 분석에 대한 사 (4) 또는 그 초과와 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어에 의해 확인된다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과와 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과와 실타래상 세포의 존재 및 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다.

[0068] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 다중 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 다중 용량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스, 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질의 양은 약 4-6 온스이다.

[0069] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 약 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 Cmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 세크니다졸 미세과립 제형의 다중 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 각 용량은 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 Cmax를 나타낸다. 일부 구체예에서, 다중 투여량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다. 일부 구체예에서, 다중 투여량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다.

[0070] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05 시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 tmax를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 세크니다졸 미세과립 제형의 다중 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 단일 용량은 약 3 시간 내지 약 4.05 시간의 tmax를 나타낸다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 재발 예방 방법은 세크니다졸 미세과립 제형의 다중 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 각 용량은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 tmax를 나타낸다. 일부 구체예에서, 다중 투여량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다.

[0071] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증 재발 예방 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예에서는 치료-후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 경구용 미세과립 제형으로 처리한 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세

포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로의 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2그램 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2 그램 단일 용량의 세크니다졸로의 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20 % 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.

[0072] 일부 구체예에서, 세균질증의 재발 예방 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 재발 예방 방법은 대상체로의 투여 후 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 완화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0073] 일부 구체예에서, 세균질증의 재발 예방 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 재발 예방 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0074] 일부 구체예에서, 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체의 성 파트너 중 적어도 하나에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체의 성 파트너 중 적어도 하나에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으

로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로의 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다. 일부 구체예에서, 대상체의 적어도 하나의 성 파트너는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 용량이 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 단일 용량이 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 다중 용량은 치료 기간 동안 소정의 간격으로 예컨대, 비제한적으로, 주 1회, 격주로, 매달, 2개월 마다 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1주일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 적어도 1개월일 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 기간은 약 6개월이다.

[0075] 일부 구체예는 질염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 질염은 트리코모나스증이다. 트리코모나스증은 원생 동물 트리코모나스 바지날리스(*Trichomonas vaginalis*)의 비노 생식기 감염이다. 이는 전 세계적으로 가장 일반적인 비-바이러스 성매개전염질환 (STD)이다. 여성이 남성보다 더 자주 영향을 받는다. 트리코모나스증은 세균질증 및 칸디다 외음질염과 함께 생식력이 있는 여성의 질 호소증상의 주요 3개 원인 중 하나이며, 남성에서 요도염의 원인이다; 그러나, 감염은 종종 무증상이다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 치료가 필요한 대상체에서 트리코모나스증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로의 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.

[0076] 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 추가의 기타 구체예에서, 대상체는 여성이다. 일부 구체예에서, 여성은 초경 후 청소년에서부터 폐경 전 여성에 이르는 연령이다. 일부 구체예에서, 대상체는 임신한 여성이다.

[0077] 일부 구체예에서, 대상체는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 무증상이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 트리코모나스증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 질트리코모나스의 진단은 실험실 검사 (비제한적으로, 습식 마운트상의 운동성 트리코모나드, 양성 배양, 다형핵 백혈구 증가, 양성 핵산 증폭 시험, 또는 양성 급성 항원, 핵산 프로브 평가 자궁경부 세포검사 또는 임의의 이들의 조합을 포함)에 의해 확인된다. 현미경검사 (예컨대, 비제한적으로, 다이아몬드 매질 상에서 배양)는 질 분비물 평가에서 주요 단계이며, 종종 트리코모나스증의 진단 평가에서의 첫 번째 단계이다. 현미경 검사는 편리하고 비용이 적다. 일부 구체예에서, 이어서 핵산 증폭 시험 (NAAT)이 비-진단 (또는 음성) 습식 마운트를 이용하여 대상체에 대해 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, NAAT가 이용불가능한 경우, 이어서 급속 진단 키트 또는 배양이 수행된다. 추가적인 실험실 검사는 비제한적으로, APTIMA 질트리코모나스 검정, APTIMA TV 검정 Amplicor 검정 (질/자궁경내막 면봉 또는 소변에서 T. 바지날리스를 검출하기 위해 변형된 C. 트라코마티스(*C. trachomatis*) 및 N. 고노르호에(*N. gonorrhoeae*)의 검출을 위한 PCR 검정); NuSwab VG 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 양성 핵산 프로브 평가는 비제한적으로, Affirm VP III 미생물 동정 시스템, 및 OSOM 트리코모나스 신속 평가를 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체는 트리코모나스증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 트리코모나스증은 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합의 존재에 의해 나타낸다.

[0078] 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증의 치료 방법은 대상체에 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포

함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물과 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스, 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질의 양은 약 4-6 온스이다.

[0079] 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증의 치료 방법은 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0080] 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증의 치료 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05 시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증의 치료 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0081] 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증의 치료 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량 및 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물을 대상체에 공동-투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 동일한 날에 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 상이한 날에 투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 추가 화합물의 피임 효능에 영향을 미치지 않는다.

[0082] 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증을 치료하는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 무증상의 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 경구 미세과립 제형으로 처리 후 정상 질 분비물, 정상 질 pH, 정상적인 실험실 검사 결과 (비제한적으로, 습식 마운트 상의 운동성 트리코모나드의 부재, 음성 배양, 정상 다형핵 백혈구, 음성 핵산 증폭 시험, 음성 급성 항원, 음성의 핵산 프로브 평가, 음성의 급속 진단 키트 또는 배양, 음성 자궁경부 세포검사, 또는 이들의 임의의 조합 포함)을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 화농성 약취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합이 없는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.

[0083] 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 치료 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비제한적으로, 화농성 약취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체

로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0084] 일부 구체예에서, 트리코모나스증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 트리코모나스증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 트리코모나스증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비제한적으로, 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0085] 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 미세과립 제형의 세크니다졸로의 트리코모나스증의 치료는 트리코모나스증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 트리코모나스증의 치료에 현재 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 트리코모나스증의 치료는 세균질증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 효능을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 치료 동안 단일 용량을 필요로 하는 트리코모나스증의 치료에 사용되는 FDA 약물과 비교하여 탁월한 효능을 유도한다.

[0086] 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 트리코모나스증의 치료는 트리코모나스증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 치료 동안 다중 용량을 필요로 하는 트리코모나스증의 치료에 사용되는 FDA 승인 약물과 비교하여 예상보다 우수한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸로의 트리코모나스증의 치료는 트리코모나스증 치료에 사용된 FDA 승인 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 유도한다. 일부 구체예에서, 2그램의 단일 용량의 세크니다졸은 치료 동안 단일 용량을 필요로 하는 트리코모나스증의 치료에 사용되는 FDA 승인된 약물과 비교하여 탁월한 안전성 프로파일을 유도한다.

[0087] 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 치료가 필요한 대상체에서 트리코모나스증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체의 성 파트너 중 적어도 하나에 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.

[0088] 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 추가의 기타 구체예에서, 대상체는 여성이다. 일부 구체예에서, 인간 여성은 초경 후 청소년에서부터 폐경 전 여성에 이르는 연령이다. 일부 구체예에서, 대상체는 임신한 여성이다. 일부 구체예에서, 대상체의 적어도 하나의 성 파트너는 수컷 또는 암컷일 수 있다.

[0089] 일부 구체예에서, 세균질증 및/또는 트리코모나스증의 치료가 필요한 대상체에서 세균질증 및/또는 트리코모나스증을 치료하는 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을

대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 경구 투여에 적합할 수 있다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 복수의 미세과립을 포함한다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립은 백색 내지 회백색이다. 일부 구체예에서, 복수의 미세과립 각각은 약 400 내지 약 841 마이크론의 입자 크기 범위를 갖는다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 식품 물질내로 혼합되거나, 교반되거나 또는 다른 방식으로 통합될 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 반고체 또는 연질 식품일 수 있다. 일부 구체예에서, 식품 물질은 사과 소스, 푸딩, 요거트 또는 기타 등등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 식품 물질 내로 세크니다졸 미세과립 제형의 통합은 맛 차폐 기능을 갖는다.

[0090] 일부 구체예에서, 대상체는 인간이다. 추가의 기타 구체예에서, 대상체는 여성이다. 일부 구체예에서, 인간 여성은 초경 후 청소년에서부터 폐경 전 여성에 이르는 연령이다. 일부 구체예에서, 대상체는 임신한 여성이다.

[0091] 일부 구체예에서, 대상체는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 다른 건강한 수태한 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 재발성 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 재발성 세균질증을 갖는 대상체는 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 대상체는 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 빈번한 세균질증 감염을 갖는 암컷은 12개월 기간 내에 4회 또는 그 초과인 세균질증 감염을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 및 양성 10% KOH Whiff 시험을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 세균질증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재, 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재 및 질 샘플의 박테리아 분석에 대한 사 (4) 또는 그 초과인 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어에 의해 확인된다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 세균질증은 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 4.7 또는 그 초과인 질 pH, 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 초과인 실타래상 세포의 존재 및 양성 10% KOH Whiff 시험으로부터 선택된 네 (4)개의 Amsel 기준 변수의 존재에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 대상체는 회백색 (유백색 또는 회색)의 얇고 균질한 질 분비물, 악취 또는 이들의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 성교통, 성교 후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합을 나타내는 암컷이다. 일부 구체예에서, 대상체는 무증상이다. 일부 구체예에서, 대상체는 확진된 트리코모나스증을 갖는 암컷이다. 일부 구체예에서, 질트리코모나스의 진단은 실험실 검사 (비제한적으로, 습식 마운트상의 운동성 트리코모나드, 양성 배양, 다형핵 백혈구 증가, 양성 핵산 증폭 시험, 또는 양성 급성 항원, 핵산 프로브 평가 자궁경부 세포검사 또는 임의의 이들의 조합을 포함)에 의해 확인된다. 현미경검사 (예컨대, 비제한적으로, 다이아몬드 매질 상에서 배양)는 질 분비물 평가에서 주요 단계이며, 종종 트리코모나스증의 진단 평가에서의 첫 번째 단계이다. 현미경 검사는 편리하고 비용이 적다. 일부 구체예에서, 이어서 핵산 증폭 시험 (NAAT)이 비-진단 (또는 음성) 습식 마운트를 이용하여 대상체에 대해 수행될 수 있다. 일부 구체예에서, NAAT가 이용불가능한 경우, 이어서 급속 진단 키트 또는 배양이 수행된다. 추가적인 실험실 평가는 비제한적으로, APTIMA 질트리코모나스 검정, APTIMA TV 검정 Amplicor 검정 (질/자궁경내막 면봉 또는 소변에서 T. 바지날리스를 검출하기 위해 변형된 C. 트라코마티스 및 N. 고노르호에의 검출을 위한 PCR 검정); NuSwab VG 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 양성인 신속한 항원, 핵산 프로브 평가는 비제한적으로, Affirm VP III 미생물 동정 시스템, 및 OSOM 트리코모나스 신속 평가를 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체는 트리코모나스증을 갖는 것으로 의심되는 암컷이다. 일부 구체예에서, 의심되는 트리코모나스증은 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교 후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합의 존재에 의해 나타난다. 일부 구체예에서, 대상체는 세균질

증 및/또는 트리코모나스증 둘 모두를 갖는 것으로 의심된다. 일부 구체예에서, 세균질증 및/또는 트리코모나스증의 진단은 확인되지 않는다.

[0092] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증 및/또는 트리코모나스증의 치료 방법은 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 반고체 또는 연질 식품 물질, 예컨대, 비제한적으로, 사과 소스 요거트 및 푸딩에 혼합된다. 일부 구체예에서, 식품 물질의 양은 약 4-6 온스이다.

[0093] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증 및/또는 트리코모나스증의 치료 방법은 약 34.5 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 58.3 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 17.4 $\mu\text{g/ml}$ 내지 약 26.5 $\mu\text{g/ml}$ 의 혈장 C_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0094] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증 및/또는 트리코모나스증의 치료 방법은 약 3 시간 내지 약 4.05 시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증의 치료 방법은 약 2 시간 내지 약 6 시간의 t_{max} 를 나타내는 세크니다졸 미세과립 제형의 단일 용량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다.

[0095] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증 및/또는 트리코모나스증의 치료 방법은 단일 용량의 치료학적 유효량의 미세과립 제형의 세크니다졸 및 에티닐 에스트라디올(EE2), 노르에틴드론(NET) 또는 이들의 조합물로부터 선택된 추가 화합물을 대상체에 공동-투여하는 것을 포함하며, 세크니다졸은 약 1g 내지 약 2g의 미세과립 제형을 포함한다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 동일한 날에 공동-투여된다. 일부 구체예에서, 추가 화합물은 세크니다졸 미세과립 제형과 상이한 날에 투여된다. 일부 구체예에서, 세크니다졸 미세과립 제형은 추가 화합물의 피임 효능에 영향을 미치지 않는다.

[0096] 일부 구체예에서, 대상체에서 세균질증 및/또는 트리코모나스증을 치료하는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예는 치료-후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 임상 치유의 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자로서 규정된다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 미세과립 제형으로의 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 질 염류 습식 마운트의 현미경 검사에서 총 상피 세포의 20% 또는 그 미만의 실타래상 세포를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2그램 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는다. 추가의 기타 구체예에서, 임상 결과 반응자는 2 그램 단일 용량의 세크니다졸로 처리 후 정상 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 전체 상피 세포의 20% 미만의 실타래상 세포, 및 사 (4) 미만의 그람 염색 슬라이드 Nugent 스코어를 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증을 치료하는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 무증상의 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 경구 미세과립 제형으로의 처리 후 정상 질 분비물, 정상 질 pH, 정상적인 실험실 검사 결과 (비제한적으로, 습식 마운트 상의 운동성 트리코모나드의 부재, 음성 배양, 정상 다형핵 백혈구, 음성 핵산 증폭 시험, 음성의 급성 항원, 음성의 핵산 프로브 평가, 음성의 급속 진단 키트 또는 배양, 음성 자궁 경부 세포검사, 또는 이들의 임의의 조합 포함)을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내

지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합이 없는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24 시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.

[0097]

일부 구체예에서, 세균질증 및/또는 트리코모나스증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 3일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 완화는 하나 이상의 증상의 중증도를 감소시키는 것을 나타낸다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 완화는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 대상체에서 트리코모나스증을 치료하는 방법은 치료 후 임상 결과를 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 치료 후 임상 결과는 임상 결과 반응자를 나타낸다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 무증상의 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 약 1 내지 약 2 그램의 세크니다졸을 포함하는 경구 미세과립 제형으로의 처리 후 정상 질 분비물, 정상 질 pH, 정상적인 실험실 검사 결과 (비제한적으로, 습식 마운트 상의 운동성 트리코모나드의 부재, 음성 배양, 정상 다형핵 백혈구, 음성 핵산 증폭 시험, 음성의 급성 항원, 음성의 핵산 프로브 평가, 음성의 급속 진단 키트 또는 배양, 음성 자궁경부 세포검사, 또는 이들의 임의의 조합 포함)을 갖는 대상체이다. 일부 구체예에서, 임상 결과 반응자는 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합이 없는 대상체이다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 24시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 48시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 72시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 96시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 120시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 168시간 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 7 내지 약 10일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 11 내지 약 20일 후 관찰가능하다. 일부 구체예에서, 치료-후 임상 결과는 투여 후 약 21 내지 약 30일 후 관찰가능하다.

[0098]

일부 구체예에서, 세균질증 및/또는 트리코모나스증 치료 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 세균질증 치료 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 세균질증의 하나 이상의 증상을 해소하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비정상 질 악취, 비정상 질 분비물 또는 이들의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균질증

의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 세균 질증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증 치료 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증을 치료하는 방법은 대상체로의 투여 후 최대 약 7일 이내에 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소를 추가로 포함한다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 증상은 비제한적으로, 화농성 악취 분비물 (화상, 소양증, 배뇨 장애, 빈뇨, 하복부 통증과 관련됨), 또는 성교통, 성교후 작열성 출혈, 성교통, 배뇨 장애, 황록색의 얇은 거품이 있는 배출물, 외음부 질 홍반 (외음부 및 질 점막의 홍반), 점출혈, 요도염, 방광염, 화농성 질염, 박리성 염증성 질염, 위축성 질염, 부식성 편평 태선, 상승된 질 pH (약 5.0 내지 약 6.0), 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 24 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 투여 후 약 48 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 72 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 96 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 120 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 168 시간 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 7 내지 약 10일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 11 내지 약 20일 내에 발생한다. 일부 구체예에서, 트리코모나스증의 하나 이상의 증상의 해소는 대상체로의 투여 후 약 21 내지 약 30일 내에 발생한다.

[0099] 사용된 방법 및 재료를 예시하는 본 발명 및 구체예는 하기 비제한적 실시예를 참조로 추가로 이해될 수 있다.

[0100] 실시예

[0101] 실시예 1

[0102] 본 연구는 SYM-1219 즉, 세균질증 (BV)을 갖는 여성의 치료를 위해 개발된 5-니트로이미다졸에 대한 1g 또는 2g 용량의 새로운 미세과립 제형 (표 2에 도시된 제형)의 안전성 및 약물동태 (PK)를 평가하였다.

[0103] 표 2: SYM-1219 약물 제품의 조성

성분	기능	품질 기준	정량, mg/1g 용량	정량, mg/2g 용량
세크니다졸	활성 성분	제조사 사양	1000.00	2000.00
당 구체 (크기 35-40 메쉬)	불활성 코어	NF	940.00	1880.00
포비돈 (Plasdone K-29 / 32)	분산 및 결합	USP	100.82	201.63
폴리에틸렌 글리콜 4000	밀폐 코팅	NF	41.50	83.00
유드라지트 NE30D (에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 코폴리머	지연 방출 코팅	NF	138.30	273.60
탈크	점착 방지제	USP	138.30	273.60
총			2365.00	4730.00

[0104]

[0105] 방법: 18-65세의 건강한 여성 대상체 28명 (14 명/그룹)을 무작위로 나누어 4oz.의 사과 소스에 혼합된 1 또는 2 그램의 어느 하나의 SYM-1219의 단일 경구 용량을 투여하였다. 연속 혈액 샘플을 168시간에 걸쳐 수집하여 SYM-1219 혈장 농도를 측정하였다. 비-구획 분석을 수행하고, 각 처리군의 PK 변수를 보고하였다. 부작용, 생체

신호, ECG 및 실험실 검사를 기록하여 안전성을 평가하였다.

[0106] 결과: 모든 대상체 (N = 28)는 연구를 완료하였고 PK 및 안전성에 대해 평가되었다. 하기 표 2는 금식한 건강한 여성 대상체에 본 실시예에 기술된 방법에 따라 투여된 SYM-1219 (1g 또는 2g)의 혈장 약물동태를 기재한다. 하기 표 4는 금식한 건강한 여성 대상체에 본 실시예에 기재된 방법에 따라 투여된 SYM-1219 (1g 또는 2g)의 소변 약물동태를 기재한다. 도 1은 시간에 따른 1g 용량 (원형 마커)과 2g 용량 (삼각형 마커)의 평균 (+ SD) SYM-1219 혈장 농도 ($\mu\text{g/mL}$)를 예시한다.

[0107] SYM-1219의 PK는 낮은 CV% 추정치에 의해 입증된 바와 같이 개체간에 일관되었다. 평균 최대 농도는 1g 용량에 있어서 22.6 mcg/mL 및 2g 용량에 있어서는 45.4 mcg/mL이며, 두 용량 군 모두에서 대략 4시간째에 달성되었다. 노출량 (AUC_{inf})은 1g 용량의 경우 619mcg * hr/mL이었고 2g 용량의 경우 1331mcg * hr/mL였다. SYM-1219의 약물동태는 1g과 2g의 용량을 비교할 때 용량에 비례한다. 개체 간 변동성은 C_{max} 및 AUC에 있어서 낮았다 (< 20% CV). 비변화된 SYM-1219의 요로 배설은 투여된 용량의 13.6% (1g 용량) 및 15.3% (2g 용량)를 차지한다. 소변으로 배설되는 양은 투여량에 비례하여 증가하였다. 신장 클리어런스는 1g 및 2g 투여 후 유사하였으며, 신장 클리어런스는 정상적인 신장 기능을 갖는 건강한 대상체에서 전형적으로 발견되는 단지 적은 비율 (즉, <5%)의 사구체 여과율이다.

[0108] SYM-1219는 안전하고 내약성이 우수하다. 가장 흔한 부작용은 두통과 메스꺼움이다. 모든 부작용은 가벼웠으며 후유증 없이 해소되었다. 생체 신호, ECG 또는 실험실 변수에는 유의한 변화가 없었다.

[0109] 표 3: 단식한 건강한 여성 대상체로의 단일 용량 경구 투여 후 SYM-1219의 혈장 약물동태 (파트 A)

[0110] 약물동태학적 군집

변수	SYM-1219 1그램 (N=14)	SYM-1219 2그램 (N=14)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		
n	14	14
평균 (SD)	22.62 (2.871)	45.43 (7.642)
%CV	12.69	16.82
기하 평균 (SD)	22.45 (2.938)	44.84 (7.467)
중앙값	22.75	45.05
Min, Max	17.4, 26.5	34.5, 58.3
T_{max} (h)		
n	14	14
중앙값	3.060	4.000
Min, Max	2.00, 6.00	3.00, 4.05
AUC_{0-t} ($\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$)		
n	14	14
평균 (SD)	609.66 (96.685)	1322.40 (230.256)
%CV	15.86	17.41
기하 평균 (SD)	602.94 (92.067)	1305.35 (214.383)
중앙값	587.42	1290.41
Min, Max	487.6, 832.5	1048.5, 1899.5
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{h} \cdot \mu\text{g/mL}$)		
n	14	14
평균 (SD)	618.89 (98.093)	1331.63 (230.159)
%CV	15.85	17.28
기하 평균 (SD)	612.09 (93.248)	1314.74 (214.081)
중앙값	595.25	1299.10
Min, Max	498.5, 847.0	1055.1, 1911.9
$t_{1/2}$ (h)		
n	14	14
평균 (SD)	17.05 (1.611)	16.86 (2.649)
중앙값	16.79	17.13
Min, Max	14.7, 20.4	11.3, 20.4
λ_z (1/h)		
n	14	14
평균 (SD)	0.04099 (0.003757)	0.04220 (0.007544)
중앙값	0.04129	0.04047
Min, Max	0.0339, 0.0471	0.0340, 0.0613
출처: 표 14.1.2.4, 목록 16.2.1.11.2		

[0111]

표 4: 단식한 건강한 여성 대상체로의 단일 용량 경구 투여 후 SYM-1219의 소변 약물동태 (파트 A)

약물동태학적 군집

변수	SYM-1219 1그램 (N=14)	SYM-1219 2그램 (N=14)
Ae₀₋₁₆₈ (g)		
n	14	14
평균 (SD)	0.136 (0.0238)	0.306 (0.0711)
%CV	17.478	23.234
기하 평균 (SD)	0.134 (0.0241)	0.300 (0.0602)
중앙값	0.140	0.299
Min, Max	0.10, 0.18	0.22, 0.52
CLr (mL/min)		
n	14	14
평균 (SD)	3.742 (0.8255)	3.935 (1.0568)
%CV	22.060	26.859
기하 평균 (SD)	3.650 (0.8701)	3.801 (1.0532)
중앙값	3.965	3.962
Min, Max	2.37, 4.89	2.23, 6.19
%FE		
n	14	14
평균 (SD)	13.602 (2.3773)	15.300 (3.5549)
%CV	17.478	23.234
기하 평균 (SD)	13.403 (2.4100)	14.991 (3.0081)
중앙값	13.981	14.943
Min, Max	10.19, 17.56	11.03, 26.20
출처: 표 14.1.2.5, 목록 16.2.1.12.1		

결론: 본 연구는 5-니트로이미다졸 즉, SYM-1219의 새로운 미세과립 제형의 1g 및 2g 용량의 단일 용량 PK를 특징으로 한다. SYM-1219는 안전하고 내약성이 우수하다. 대상체 간의 변동성이 적은 일관된 PK 및 결과적인 노출로 인해 이는 유망한 새로운 치료 옵션이 된다. 진행중인 연구는 BV를 갖는 여성의 치료를 위한 SYM-1219의 안전성과 효능을 추가로 평가할 것이다.

실시예 2

배경: 본 연구는 에티닐 에스트라디올(EE2) 및 노르에티드론(NET)의 약물동태(PK)에 대한, 세균질증을 갖는 여성을 치료하기 위한 개발에서 새로운 미세과립 제형의 5-니트로이미다졸로서 SYM-1219의 2g 단일 용량의 효과를 평가하였다.

방법: 18-65세의 건강한 여성 대상체 오십사 (54) 명에 EE2/NET를 단독으로 그리고 조합하여 투여하였으며, 이때 SYM-1219 + EE2/NET를 1일째에 공동-투여하거나 (군 B1; N=27), 1일째는 SYM-1219 및 2일째는 EE2/NET를 투여하였다 (군 B2; N=27). 연속 혈액 샘플을 추출하여 EE2/NET의 혈장 농도를 측정하였다. 비-구획 분석을 수행하고, 각 처리군의 PK 변수를 보고하였다. 부작용, 생체 신호, ECG 및 표준 실험실 검사를 기록하여 안전성을 평가하였다.

결과: 51명 (B1은 N = 26 및 B2는 N = 25)의 대상체로 연구를 완료하였다. 도 2는 기간 1의 1일째에 EE2를 단독으로 투여한 경우(원형 마커) 및 기간 2의 1일째에 EE2를 2그램의 미세과립 제형 SYM-1219와 함께 투여하는 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 평균 (+SD) EE2 혈장 농도 (pg/mL)를 예시한다 (군 B1). 도 3은 (1) 기간 1의 1일째에 EE2를 단독으로 투여한 경우(원형 마커); 및 (2) 기간 2의 1일째에 2그램의 미세과립 제형 SYM-1219를 투여하고, 기간 2의 2일째에 EE2를 투여한 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 평균 (+SD) EE2 혈장 농도 (pg/mL)를 예시한다 (군 B2). 도 4는 (1) 기간 1의 1일째에 NET를 단독으로 투여한 경우 (원형 마커); 및 (2) 기간 2의 1일째에 NET에 이어 2그램의 미세과립 제형의 SYM-1219를 투여한 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 평균 (+SD) net 혈장 농도 (ng/mL)를 예시한다 (군 1). 도 5는 (1) 기간 1의 1일째에 NET를 단독으로 투여한 경우 (원형 마커); 및 (2) 기간 2의 1일째에 2그램의 미세과립 제형의 SYM-1219를 투여하고 기간 2의 2일째에 NET를 투여한 경우 (삼각형 마커)의 시간에 따른 평균 (+SD) NET 혈장 수준 (ng/mL)을 예시한다 (군 B2). 하기 표 4는 (1) EE2/NET를 기간 1의 1일째에 투여하고, (2) EE2/NET 및 이어서 SYM-1219를 기간 2의 1일째에 투여한 군 1에 있어서; 그리고, (1) EE2/NET를 기간 1의 1일에 투여하고, (2) 2g 미세과립 제형의 SYM-1219를 기간 2의 1일째에 투여하고 EE2/NET를 기간 2의 2일째에 투여한 군 B2에 대한 NET 혈장 약물동태학적 변수의 개요이

다. 하기 표 5는 (1) EE2/NET를 기간 1의 1일째에 투여하고, (2) EE2/NET에 이어서 SYM-1219 2그램을 기간 2의 1일째에 투여한 군 B1; 및 (1) EE2/NET를 기간 1의 1일째에 투여하고, (2) 2그램의 SYM-1219의 미세과립제형을 기간 2의 1일째에 투여하고 2일째에는 EE2/NET를 투여한 군 B2에 있어서, EE2 혈장 약물동태학적 변수 C_{max} , AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 상대 생체이용률의 백분율의 개요이다. 하기 표 6은 (1) EE2/NET를 기간 1의 1일째에 투여하고, (2) EE2/NET에 이어서 SYM-1219 2그램을 기간 2의 1일째에 투여한 군 B1; 및 (1) EE2/NET를 기간 1의 1일째에 투여하고, (2) 2그램의 SYM-1219의 미세과립제형을 기간 2의 1일째에 투여하고 2일째에는 EE2/NET를 투여한 군 B2에 있어서 NET 혈장 약물동태학적 변수 C_{max} , AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 상대 생체이용률의 백분율의 개요이다.

[0120] 표 5: 기간 및 치료별 NET 혈장 약물동태학적 변수의 개요 - 약물동태학적 군집 (파트 B)

변수	군 B1 ^a (N = 26)		군 B2 ^a (N = 25)	
	기간 1	기간 2	기간 1	기간 2
C_{max} (ng/mL)				
n	26	26	25	25
평균 (SD)	9.18 (5.148)	10.07 (4.394)	9.63 (5.419)	10.69 (5.169)
%CV	56.07	43.62	56.25	48.34
중앙값	8.00	9.45	8.16	9.39
Min, Max	2.7, 23.0	4.3, 20.7	3.6, 22.7	4.8, 28.6
T_{max} (h)				
n	26	26	25	25
중앙값	1.000	1.000	1.000	1.000
Min, Max	1.00, 4.00	0.50, 4.00	0.50, 2.08	0.25, 2.00
AUC_{0-t} (h*ng/mL)				
n	26	26	25	25
평균 (SD)	49.37 (34.588)	53.45 (24.132)	61.35 (56.872)	61.16 (40.799)
%CV	70.06	45.15	92.70	66.70
중앙값	38.67	48.94	41.66	44.53
Min, Max	16.7, 151.0	17.6, 117.6	17.4, 261.5	22.9, 185.9
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)				
n	26	26	25	25
평균 (SD)	57.79 (43.184)	62.39 (29.937)	74.98 (81.529)	71.53 (51.804)
%CV	74.72	47.98	108.73	72.42
중앙값	45.33	54.33	47.35	51.59
Min, Max	18.0, 196.9	20.2, 144.5	20.3, 397.1	26.2, 224.6
$t_{1/2}$ (h)				
n	26	26	25	25
평균 (SD)	9.60 (2.826)	9.60 (2.922)	10.04 (2.829)	9.51 (2.430)
중앙값	8.71	9.12	9.29	9.19
Min, Max	6.2, 17.8	5.1, 16.4	6.8, 17.3	6.1, 16.6
λ_z (1/h)				
n	26	26	25	25
평균 (SD)	0.07709 (0.018293)	0.07886 (0.023816)	0.07369 (0.017781)	0.07685 (0.016908)
중앙값	0.07966	0.07642	0.07458	0.07539
Min, Max	0.0389, 0.1125	0.0422, 0.1366	0.0401, 0.1022	0.0418, 0.1146
a: 군 B1 = 기간 1의 1일째에 EE2/NET, 이어서 기간 2의 1일째에 EE2/NET 다음에 SYM-1219 2그램. 군 B2 = 기간 1의 1일째에 EE2/NET, 이어서 기간 2의 1일째에 SYM-121- 및 2일째에 EE2/NET. 출처: 표 14.2.2.13; 목록 16.2.2.12.4 - 16.2.2.12.6				

[0121]

[0122]

표 6: 치료에 의한 EE2 혈장 약동학적 변수 C_{max} , AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 상대적 생체이용률의 개요 (파트 B)

변수 처리	기간	n	평균 (% CV)	기하 LS 평균 (SE) ^b	비율 %: 100 * 테스트/기준 ^c	
					기하 LS평균 비율 % (SE) ^b	90% C.I. ^b
C _{max} (pg/mL)						
군 B1 ^a	기간 2	26	59.88 (42.19)	55.38 (2.728)	71.07 (4.951)	(63.09, 80.05)
	기간 1	26	80.63 (26.84)	77.92 (3.839)		
군 B2 ^a	기간 2	25	92.60 (34.77)	87.16 (2.369)	104.96 (4.034)	(98.28, 112.09)
	기간 1	25	89.12 (36.36)	83.04 (2.257)		
AUC _{0-t} (h*pg/mL)						
군 B1 ^a	기간 2	26	615.55 (31.20)	590.74 (11.892)	94.26 (2.683)	(89.78, 98.95)
	기간 1	26	643.67 (23.85)	626.75 (12.617)		
군 B2 ^a	기간 2	25	668.63 (26.22)	643.74 (10.529)	99.04 (2.291)	(95.20, 103.04)
	기간 1	25	680.48 (28.91)	649.96 (10.631)		
AUC _{0-∞} (h*pg/mL)						
군 B1 ^a	기간 2	25	954.35 (28.75)	924.75 (28.869)	105.37 (4.565)	(97.84, 113.48)
	기간 1	26	911.11 (29.39)	877.60 (26.363)		
군 B2 ^a	기간 2	25	937.42 (33.60)	882.24 (23.866)	93.32 (3.570)	(87.41, 99.63)
	기간 1	25	994.55 (28.91)	945.39 (25.575)		
a: 군 B1 = 기간 1의 1일째에 EE2/NET, 이어서 기간 2의 1일째에 EE2/NET 다음에 SYM-1219 2그램. 군 B2 = 기간 1의 1일째에 EE2/NET, 이어서 기간 2의 1일째에 SYM-1219 2그램 및 2일째에 EE2/NET.						
b: 효과 처리 (기간 1: EE2/NET 단독, 기간 2: SYM-1219와 조합된 EE2/NET) 및 대상을 이용한 log-변환 결과에 대한 ANOVA 모델로부터.						
c: 평가는 기간 2 [1일째에 EE2/NET 이어서 SYM-1219 2그램 (군 B2) 또는 1일째에 SYM-1219 2그램 및 2일째에 EE2/NET (군 B2)]이며; 기준은 기간 1 (EE2/NET 단독) 이다.						
출처: 표 14.2.2.15						

[0123]

[0124] 표 7: 치료에 의한 NET 혈장 약동학적 변수 C_{max} , AUC_{0-t} 및 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 상대적 생체이용률의 개요 (파트 B)

변수 처리	기간	n	평균 (% CV)	기하 LS평균 (SE) ^b	비율 %: 100 * 테스트/기준 ^c	
					기하 LS평균 비율 % (SE) ^b	90% C.I. ^b
C _{max} (ng/mL)						
군 B1 ^a	기간 2	26	10.07 (43.62)	9.16 (0.455)	113.18 (7.958)	(100.37, 127.63)
	기간 1	26	9.18 (56.07)	8.09 (0.402)		
군 B2 ^a	기간 2	25	10.69 (48.34)	9.74 (0.483)	116.46 (8.178)	(103.27, 131.32)
	기간 1	25	9.63 (56.25)	8.36 (0.415)		
AUC _{0-t} (h*ng/mL)						
군 B1 ^a	기간 2	26	53.45 (45.15)	48.72 (1.738)	115.52 (5.828)	(105.99, 125.92)
	기간 1	26	49.37 (70.06)	42.17 (1.504)		
군 B2 ^a	기간 2	25	61.16 (66.70)	51.94 (1.361)	110.78 (4.104)	(103.97, 118.03)
	기간 1	25	61.35 (92.70)	46.88 (1.228)		
AUC _{0-∞} (h*ng/mL)						
군 B1 ^a	기간 2	26	62.39 (47.98)	56.42 (2.070)	116.27 (6.032)	(106.41, 127.04)
	기간 1	26	57.79 (74.72)	48.53 (1.780)		
군 B2 ^a	기간 2	25	71.53 (72.42)	59.95 (1.640)	108.75 (4.207)	(101.78, 116.19)
	기간 1	25	74.98 (108.73)	55.13 (1.508)		

a: 군 B1 = 기간 1의 1일째에 EE2/NET, 이어서 기간 2의 1일째에 EE2/NET 다음에 SYM-1219 2그램.
군 B2 = 기간 1의 1일째에 EE2/NET, 이어서 기간 2의 1일째에 SYM-1219 2그램 및 2일째에 EE2/NET.

b: 효과 처리 (기간 1: EE2/NET 단독, 기간 2: SYM-1219와 조합된 EE2/NET) 및 대상을 이용한 log-변환 결과에 대한 ANOVA 모델로부터

c: 평가는 기간 2 [1일째에 EE2/NET 이어서 SYM-1219 2그램 (군 B2) 또는 1일째에 SYM-1219 2그램 및 2일째에 EE2/NET (군 B2)]이며;
기준은 기간 1 (EE2 / NET 단독) 이다.

출처: 표 14.2.2.16

[0125]

[0126] EE2 C_{max} 는 군 B1에 있어서 29% (90% CI 63.09, 80.05) 감소되었다; EE2 AUC의 변화는 보이지 않았다. 군 B2에 있어서 EE2 PK는 변경되지 않았다. 군 B1에 있어서 NET C_{max} 와 AUC는 약간 증가하였다(13%). 군 B2에 있어서 NET C_{max} 는 16% 증가하였다; NET AUC는 변경되지 않았다. SYM-1219를 EE2/NET 투여 직후 투여할 경우 AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$ 에 영향을 미치지 않았다 (80-125% 내의 90% CI). SYM-1219 투여 후 1일째에 EE2/NET를 투여할 경우, EE2 C_{max} , AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 SYM-1219의 효과는 없었다 (80-125% 내에서 90% CI).

[0127] EE2/NET와 SYM-1219의 동시 공동-투여는 EE2 흡수율을 감소시키나 EE2 흡수 정도는 감소시키지 않은 것으로 보인다. SYM-1219 후 1일째에 EE2/NET의 투여는 EE2 흡수에 영향을 미치지 않는 것으로 보인다.

[0128] SYM-1219를 EE2/NET 투여 직후 투여했을 때 NET C_{max} , AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$ 는 13-16% 증가하였으며, 90% CI의 상위 값은 125%를 약간 상회했다. SYM-1219 투여 후 1일째에 EE2/NET를 투여했을 때 NET C_{max} , AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$ 는 9-16% 증가하였다. C_{max} 에 대한 90% CI의 NET 상위 값은 131%이며, AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$ 에 대한 SYM-1219의 효과는 없었다 (80-125% 내의 90% CI).

[0129] EE2/NET 및 SYM-1219의 동시 공동-투여는 NET 흡수율 및 NET 흡수 정도를 약간 (13-16%) 증가시킬 수 있다. SYM-1219 후 1일째에 EE2/NET의 투여는 NET 흡수율을 약간 (16%) 증가시킬 수 있으나, NET 흡수 정도는 증가시키지 않는다.

[0130] SYM-1219는 단독으로 또는 EE2/NET와 조합되어 취해질 경우 안전하고 내약성이 우수하다. 가장 흔한 부작용은 두통과 메스꺼움이다. 모든 부작용은 가벼웠으며 후유증 없이 해소되었다. 생체 신호, ECG 또는 실험실 변수에서 유의한 변화가 없었다. SYM-1219와 EE2/NET의 병용 투여는 피임약 효능에 영향을 미치는 것으로 예상되지 않는다.

[0131] 결론: 이러한 연구는 SYM-1219와 EE2/NET의 공동-투여의 PK를 특징규명 하였다. SYM-1219 및 EE2/NET를 동일 날에 공동-투여할 경우, EE2 노출에서 작은 임상학적으로 유의하지 않은 감소가 관찰되었다. SYM-1219 및

EE2/NET 투여량을 하루씩 시차를 둘 때 EE2 노출 변화는 보이지 않았다. 처리군 어느 것에도 NET에 대한 약물 노출 감소가 입증되지 않았다. 이러한 생체내 데이터는 EE2/NET에 대한 피임 효율이 SYM-1219 투여에 의해 변경되지 않을 것임이 나타난다. 이는 EE2 및 NET의 농도가 저하될 수 있으며, 피임 효능은 SYM-1219의 공동-투여에 의해 해로운 영향을 받을 수 있음을 나타내는 시험관내 대사 데이터의 견지에서 볼때 놀라웠다.

[0132] 실시예 3

[0133] 본 연구는 세균질증을 갖는 여성의 치료를 위한 SYM-1219의 효과 및 안전성을 평가하기 위한 페이스 2의 다중심이며 유망한 이중 맹검 위약-제어된 연구(a Phase 2, multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled study)였다. 본 연구는 위약군 대비 21일 내지 30일에서 조정된 치료의향 분석(Modified Intent-to-Treat) (mITT) 군집에서 일차 종말점 임상 치유를 갖는 중추적인 세균질증 시험에 대한 FDA 지침에 따라 설계되었다 (알파 = 0.05에서 양면 시험). 하기 Amsel 기준을 나타내는 대상체를 연구를 위해 모집하였다: 전형적인 배출물의 존재, 양성 KOH Whiff 시험 4.7 또는 그 초과, 질 유체 pH, 및 현미경 검사에서 "실타래상 세포"(박테리아가 부착된 상피 세포)의 존재. 표 8은 2그램 단일-용량의 SYM-1219는 위약과 비교하여 세균질증에 효과적임을 보여준다.

[0134] 표 8: 조정된 치료의향 군집 (mITT)에 의한 임상 결과 반응자 비율의 개요

	SYM-1219 2그램 (N=62) n (%)	위약 (N=62) n (%)
임상 결과 반응자 ^a	42 (67.7)	11 (17.7)
비-반응자	20 (32.3)	51 (82.3)
P-값 ^b	<0.001	
반응자 비율에 있어서 95% 정확한 이항 C.I.	54.7, 79.1	9.2, 29.5
a: 임상 결과 반응자는 TOC/EOS에서 하기 3개 모두를 갖는 대상체로서 규정된다: 정상적인 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 실타래상 세포 <20%.		
b: BV 계층에 대해 수정된 CMH 검사로부터의 P-값 대 위약 (지난 12개월에서 ≤3 또는 >3 에피소드)		

[0135]

[0136] 표 9에서 볼 수 있듯이, 2그램 SM-1219의 단일 용량은 놀랍게도 내약성이 우수하다.

[0137] 표 9: 처리 안전성 군집에 의한 치료-응급 부작용의 개요

시스템 기관 부류 바람직한 용어		SYM-1219 2그램 (N=72)	위약 (N=72)
임의의 부작용			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	14(19.4)	7 (9.7)
	사건, [n]	19	7
감염 및 침습			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	5 (6.9)	6 (8.3)
	사건, [n]	7	6
외음부 진균 감염	대상체 ^a , [n (%)]	2 (2.8)	1 (1.4)
	사건, [n]	2	1
칸디다 감염	대상체 ^a , [n (%)]	0	0
	사건, [n]	0	1
클라미디아 감염	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
진균류 감염	대상체 ^a , [n (%)]	0	1 (1.4)
	사건, [n]	0	1
임질	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
치아 농양	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	1 (1.4)
	사건, [n]	1	1
치아 감염	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
요로 감염	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
상기도 감염	대상체 ^a , [n (%)]	0	2 (2.8)
	사건, [n]	0	2
급성 부비동염	대상체 ^a , [n (%)]	0	1 (1.4)
	사건, [n]	0	1
신경계 장애			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	3 (4.2)	0
	사건, [n]	3	0

[0138]

두통	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
현기증	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
미각장애	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
생식계 및 유방 질환			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	2 (2.8)	0
	사건, [n]	3	0
질 분비물	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
질 악취	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
외음부 소양증	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
조사			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	2	0
증가된 알라닌 아미노트랜스퍼라제	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
증가된 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
신장 및 비뇨기 질환			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
착색뇨	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
위장 장애			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
토기	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0

[0139]

상해, 증독 및 절차상 합병증			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
열 화상	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
호흡기, 흉부 및 중격동 장애			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
입인두 통증	대상체 ^a , [n (%)]	1 (1.4)	0
	사건, [n]	1	0
수술 및 의료 절차			
전체	대상체 ^a , [n (%)]	0	1 (1.4)
	사건, [n]	0	1
발치	대상체 ^a , [n (%)]	0	1 (1.4)
	사건, [n]	0	1
a: 여러 가지 부작용을 경험한 대상체는 주어진 세포 내에서만 단지 1회 카운팅된다.			

표 10: 세균질증 계층 및 치료 조정된 치료 의향 군집 (mITT)에 의한 임상 결과 반응자 비율의 개요

	SYM-1219 2그램 (N=62) n (%)	위약 (N=62) n (%)
지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 에피소드		
임상 결과 반응자 ^a	30 (73.2)	10 (23.3)
비-반응자	11 (26.8)	33 (76.7)
P-값 ^b	<0.001	
반응자 비율에 있어서 95% 정확한 이항 C.I.	57.1, 85.8	11.8, 38.6
지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과에 에피소드		
임상 결과 반응자 ^a	12 (57.1)	1 (5.3)
비-반응자	9 (42.9)	18 (94.7)
P-값 ^b	<0.001	
반응자 비율에 있어서 95% 정확한 이항 C.I.	34.0, 78.2	0.1, 26.0
a: 임상 결과 반응자는 TOC/EOS에서 하기 3개 모두를 갖는 대상체로서 규정된다: 정상적인 질 분비물, 음성 KOH Whiff 시험, 및 실타래상 세포 <20%.		
b: CHM 검사로부터의 P-값 대 위약		
출처: 목록 16.2.1.6		

2그램 단일 용량의 SYM-219는 지난 12개월 동안 3회 또는 그 미만의 세균질증 감염/에피소드를 갖는 대상체 뿐만 아니라 지난 12개월 동안 4회 또는 그 초과에 세균질증 감염/에피소드를 갖는 대상체에서 세균질증 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다 (표 10 참조).

실시예 3:

mITT 군집에서, (1) 정상/이슈가 아님, (2) 가벼운 비정상, (3) 보통의 비정상, (4) 심한 비정상 및 (5) 매우 심한 비정상으로 구성된 5포인트 등급에 대한 시간 스탬프 처리한 전화 다이어리 설문지(time stamped telephone diary questionnaire)를 이용하여, 질 분비물에 대해 3-5로 보고된 2g 용량에 대한 여성의 비율은 표 11에서 확인할 수 있는 바와 같이 1일의 59%에서 3일의 30%로 (~48시간) 및 7일의 14%로 감소되었다. 질 분비물에 대해 4-5로 보고된 2g 용량에 대한 여성의 비율은 표 11에서 확인할 수 있는 바와 같이 1일에 36%로부터 3일에 11%로 (~48시간) 및 7일에 0%로 감소되었다. 질 악취에 대해 3-5로 보고된 2g 용량에 대한 여성의 비율은

표 11에서 확인할 수 있는 바와 같이 1일에 66%로부터 3일에 20%로 (~48시간) 및 7일에 9%로 감소되었다. 질 악취에 대해 4-5로 보고된 2g 용량에 대한 여성의 비율은 표 11에서 확인할 수 있는 바와 같이 1일에 38%로부터 3일에 9%로 (~48시간) 및 7일에 0%로 감소되었다.

[0146] 표 11 - 전화 다이어리 설문지의 결과

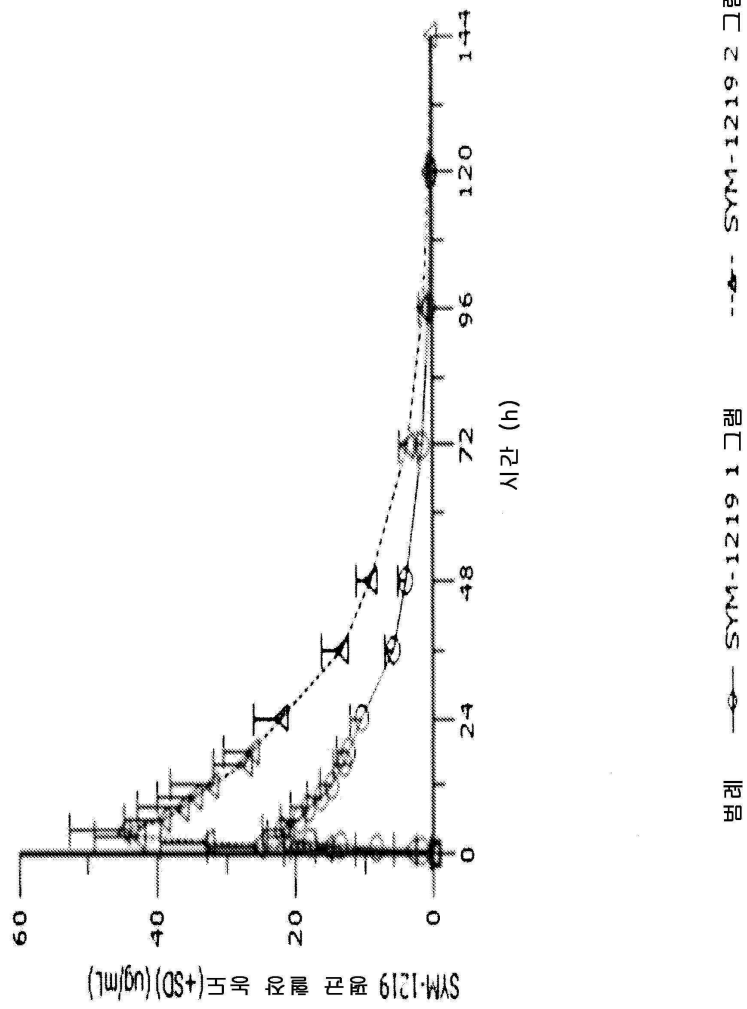
mITT	포인트	일															
		1		2		3		4		5		6		7		EOS	
2g - 분비물	1	6	10%	9	17%	13	24%	19	35%	21	43%	22	47%	24	55%	36	68%
	2	18	31%	20	38%	25	46%	22	40%	17	35%	15	32%	14	32%	9	17%
	3	13	22%	15	29%	10	19%	8	15%	4	8%	7	15%	6	14%	4	8%
	4	17	29%	3	6%	3	6%	5	9%	6	12%	2	4%	0	0%	3	6%
	5	4	7%	5	10%	3	6%	1	2%	1	2%	1	2%	0	0%	1	2%
	총	58		52		54		55		49		47		44		53	
2g - 악취	1	8	14%	10	19%	20	37%	27	49%	28	58%	29	62%	33	75%	36	69%
	2	12	21%	23	44%	23	43%	18	33%	12	25%	12	26%	7	16%	7	13%
	3	16	28%	10	19%	6	11%	6	11%	5	10%	5	11%	4	9%	9	17%
	4	17	29%	8	15%	4	7%	4	7%	3	6%	1	2%	0	0%	0	0%
	5	5	9%	1	2%	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	총	58		52		54		55		48		47		44		52	

[0147]

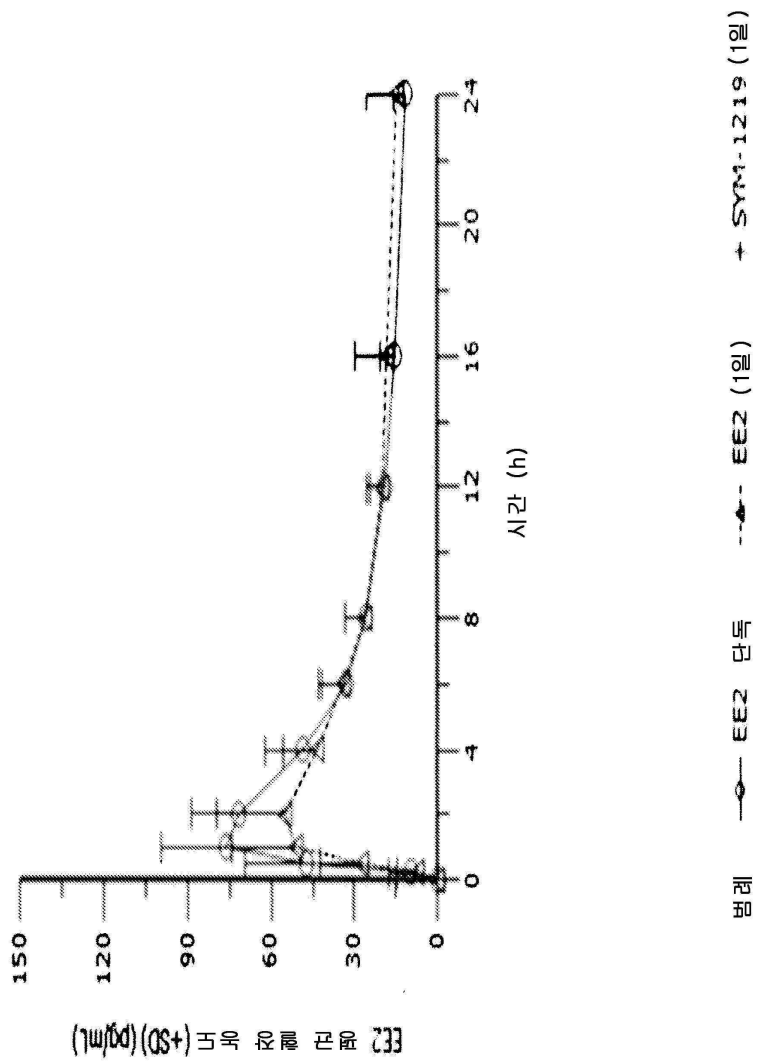
[0148] 본 발명의 예시적 구체예가 특정하게 기술되었지만, 본 발명의 사상 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 기타 변형이 당업자에게 자명할 것이며 당업자에 의해 용이하게 이루어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 구체예의 범위는 제시된 실시예 및 기술로 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 그보다는 본 발명은, 당업자에 의해 등가물로서 취급될 모든 특징들을 포함하는 본원에 기술된 구체예에 존재하는 특허 가능한 신규성의 특징 모두를 포함하는 것으로서 구성된다.

도면

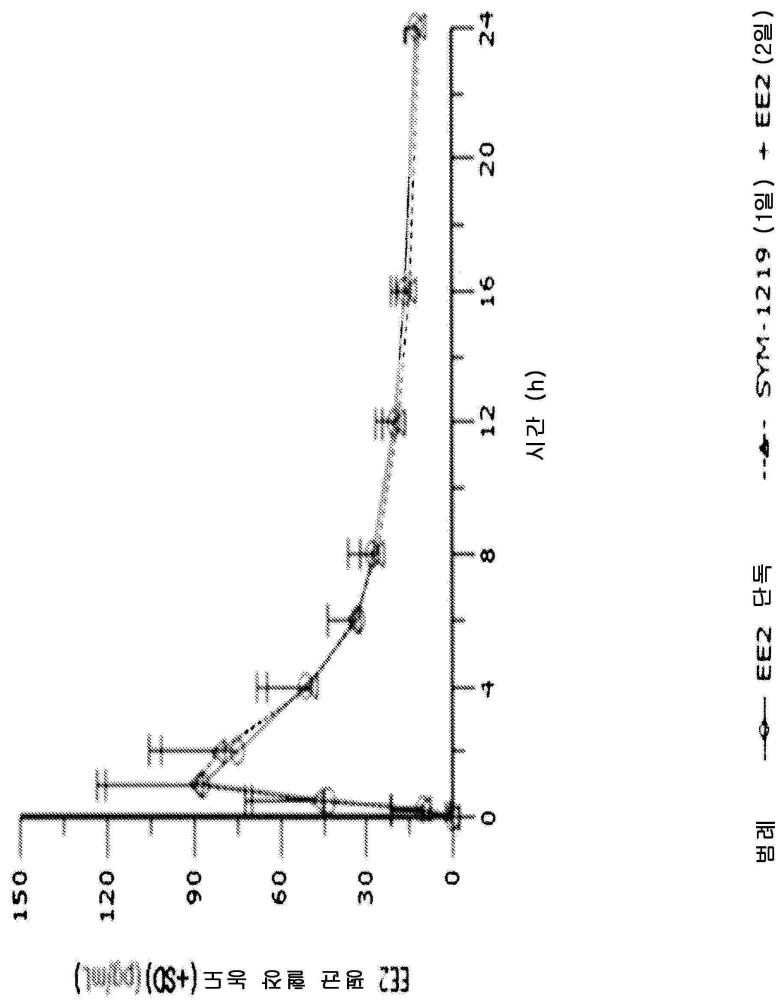
도면1



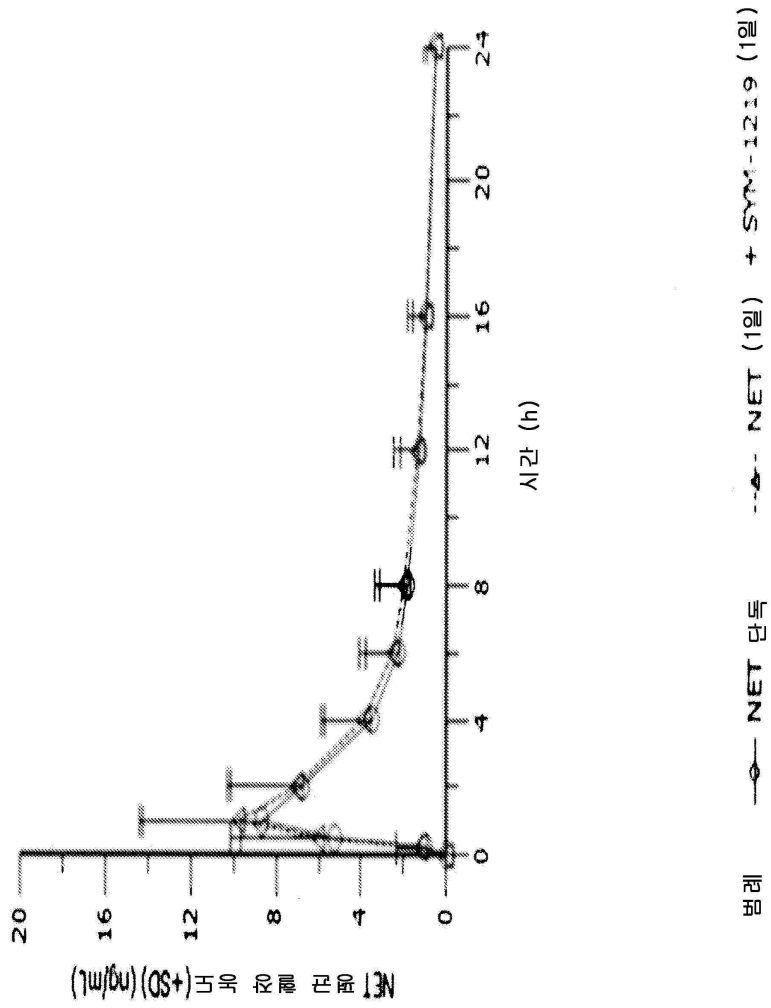
도면2



도면3



도면4



도면5

