

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 27 年 8 月 13 日 (2015.8.13)

【公表番号】特表 2014-518272 (P2014-518272A)

【公表日】平成 26 年 7 月 28 日 (2014.7.28)

【年通号数】公開・登録公報 2014-040

【出願番号】特願 2014-519052 (P2014-519052)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4164 (2006.01)

A 6 1 K 9/06 (2006.01)

A 6 1 P 15/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4164

A 6 1 K 9/06

A 6 1 P 15/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/38

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 6 月 26 日 (2015.6.26)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

B V に罹患する、および / または B V と診断された対象を治療する方法において使用するための組成物であって、前記組成物は、粘膜接着性水系ゲルを含み、前記粘膜接着性水系ゲルは、1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマーと、約 1 重量 % ~ 約 2 重量 % のメトロニダゾール (M T Z) と、水とを含み、単一適用において腔内適用される前記組成物の量は、約 6 0 m g ~ 約 1 0 0 m g の M T Z を含有する、組成物。

【請求項 2】

約 1 重量 % ~ 約 2 重量 % の M T Z 、約 1 重量 % ~ 約 3 重量 % の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、約 3 0 重量 % ~ 約 6 0 重量 % の前記 M T Z の溶媒系、および水を含む、粘膜接着性水系ゲルであって、ヒト死体の皮膚を用いて行われたインビトロフランツセル皮膚透過実験において、角質層および受容液内で測定された前記粘膜接着性水系ゲルからの M T Z の前記レベルが、濃度について正規化されるとき、M E T R O G E L V A G I N A L (登録商標) から測定される前記 M T Z レベルより、それぞれ少なくとも約 2 5 ~ 5 5 倍高く、少なくとも約 1 ~ 2 0 倍低い、粘膜接着性水系ゲル。

【請求項 3】

ヒト死体の皮膚を用いて行われたインビトロフランツセル皮膚透過実験において、角質層および受容液内で測定された前記粘膜接着性水系ゲルからの M T Z のレベルが、濃度に

ついて正規化されるとき、METROGEL VAGINAL（登録商標）から測定された前記MTZレベルより、それぞれ少なくとも約25～55倍高く、少なくとも約1～20倍低い、請求項1に記載の使用するための組成物。

【請求項4】

前記粘膜接着性水系ゲルが、制御されたせん断速度法、Bohlin CVO100レオメータ、および表11の前記レオメータ設定を使用して25で測定された約200,000 mPa～約400,000 mPaの範囲の粘度を有するか、または

前記粘膜接着性水系ゲルが、MG33PBのものの約±10%内の範囲の粘膜接着の程度を有するか、または

前記粘膜接着性水系ゲルが、約30重量%～約60重量%の水を含む、

請求項1に記載の使用するための組成物または請求項2に記載の粘膜接着性水系ゲル。

【請求項5】

前記粘膜接着性水系ゲルが、デキストリン、シクロデキストリン、ナイアシン、およびナイアシンアミド、ならびに随意に界面活性剤も実質的に含まないか、または

前記粘膜接着性水系ゲルが、少なくとも6ヶ月の期間、25で安定している、

請求項1に記載の使用するための組成物または請求項2に記載の粘膜接着性水系ゲル。

【請求項6】

前記粘膜接着性水系ゲルが、約1重量%～約3重量%の総粘膜接着性ゲル化ポリマー、および約40～45重量%の前記MTZの溶媒系を含み、

好ましくは、前記溶媒系が、25で少なくとも約20 mg/gの飽和MTZ溶解度を有する1つ以上の溶媒を含み、

前記溶媒系が、好ましくは、25で少なくとも約50 mg/gの飽和MTZ溶解度を有する1つ以上の溶媒、および随意に25で約20 mg/g～約25 mg/gの範囲の飽和MTZ溶解度を有する1つ以上の溶媒を含み、

前記溶媒系が、好ましくは、1つ以上の低級芳香族アルコール、ならびに随意に1つ以上の低級脂肪族ジオールおよび/または約200～約400の範囲の分子量を有する1つ以上のポリオキシアルキレン（「低級ポリオキシアルキレン」）を含み、

前記溶媒系が、好ましくは、1つ以上の低級芳香族アルコール、1つ以上の低級脂肪族ジオール、および/または1つ以上の低級ポリオキシアルキレンを含むか、あるいは

前記1つ以上の低級芳香族アルコールが、好ましくは、ベンジルアルコール、2-メチルベンジルアルコール、フェノキシエタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択されるか、あるいは

前記1つ以上の低級アルキレンジオールが、好ましくは、エタン-1,2-ジオール（エチレングリコール）、プロパン-1,2-ジオール（プロピレングリコール）、およびそれらの混合物からなる群から選択されるか、あるいは

前記1つ以上の低級ポリオキシアルキレンが、好ましくは、ポリオキシエチレン（ポリエチレングリコール）、ポリオキシプロピレン（ポリプロピレングリコール）、およびそれらの混合物からなる群から選択されるか、あるいは

1つ以上の低級脂肪族ジオール、および前記1つ以上の低級ポリオキシアルキレンが、好ましくは、約1:1～約1:2の範囲の総低級脂肪族ジオール:総低級ポリオキシアルキレン重量比で前記溶媒系に含まれるか、あるいは

前記溶媒系が、好ましくは、約3.5重量%～約5重量%の総低級芳香族アルコール、および約9.5重量%～約95.5重量%の前記1つ以上の低級アルキレンジオールと前記1つ以上の低級ポリオキシアルキレンとの混合物を含み、

総低級アルキレンジオール:総低級ポリオキシアルキレンの前記重量比が、好ましくは、約1:1～約1:1.67の範囲であり、

前記溶媒系が、好ましくは、ベンジルアルコール、プロパン-1,2-ジオール、およびPEG 400からなるか、あるいは

前記溶媒系が、好ましくは、約3.5重量%～約5重量%のベンジルアルコール、および約9.5重量%～約96.5重量%のプロパン-1,2-ジオールとPEG 400との

混合物からなり、前記プロパン - 1 , 2 - ジオール : P E G 4 0 0 の前記重量比が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1 . 6 7 の範囲である、

請求項 1 に記載の使用するための組成物または請求項 2 に記載の粘膜接着性水系ゲル。

【請求項 7】

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 つ以上の保存剤をさらに含み、

前記 1 つ以上の保存剤が、好ましくは、4 - ヒドロキシ安息香酸のエステルであり、

前記 1 つ以上の保存剤が、好ましくは、メチル 4 - ヒドロキシベンゾエート、プロピル 4 - ヒドロキシベンゾエート、およびそれらの混合物からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の使用するための組成物または請求項 2 に記載の粘膜接着性水系ゲル。

【請求項 8】

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 p H 3 . 0 ~ 約 p H 5 . 0 の範囲、好ましくは約 p H 4 . 0 の p H を有する、請求項 1 に記載の使用するための組成物または請求項 2 に記載の粘膜接着性水系ゲル。

【請求項 9】

前記 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマーが、ヒドロキシエチルセルロース、カルボマー、ポリカルボフィル、およびそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用するための組成物または請求項 2 に記載の粘膜接着性水系ゲル。

【請求項 10】

単一適用で適用される前記量の組成物が、約 6 5 m g の M T Z を含有する、請求項 1 に記載の使用するための組成物。

【請求項 11】

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 1 重量 % ~ 約 1 . 5 重量 % の M T Z 、好ましくは、約 1 . 3 重量 % の M T Z を含み、

前記組成物が、好ましくは、1 日 1 回、1 ~ 5 日の期間適用されるか、または

前記組成物が、好ましくは、1 日 1 回、1 日の期間適用されるか、または

前記組成物が、好ましくは、1 日 1 回、5 日の期間適用される、

請求項 1 に記載の使用するための組成物。

【請求項 12】

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 1 . 3 重量 % の M T Z 、約 2 重量 % のポリカルボフィル A A - 1 、約 2 重量 % のベンジルアルコール、約 1 5 重量 % のプロパン - 1 , 2 - ジオール、約 2 5 重量 % の P E G 4 0 0 、約 0 . 0 2 重量 % のメチル 4 - ヒドロキシベンゾエート、および約 0 . 0 8 重量 % のプロピル 4 - ヒドロキシベンゾエートを含む、請求項 1 に記載の使用するための組成物または請求項 2 に記載の粘膜接着性水系ゲル。

【請求項 13】

前記水系ゲルが、1 つ以上の粘膜接着性ポリマー、約 1 . 3 重量 % の M T Z 、および水を含み、前記組成物が、

(a) ヒト死体の皮膚を用いて行われたインビトロフランツセル皮膚透過実験において、角質層および受溶液内で測定された前記粘膜接着性水系ゲルからの M T Z のレベルが、濃度について正規化されるとき、M E T R O G E L V A G I N A L (登録商標) から測定された前記 M T Z レベルより、それぞれ少なくとも約 2 5 ~ 5 5 倍高く、少なくとも約 1 ~ 2 0 倍低い、

(b) 制御されたせん断速度法、B o h l i n C V O 1 0 0 レオメータ、および表 1 の前記レオメータ設定を使用して 2 5 で測定された約 2 0 0 , 0 0 0 m P a ~ 約 4 0 0 , 0 0 0 m P a の範囲の粘度、

(c) M G 3 3 P B のものの約 $\pm 1 0$ % 内の範囲の粘膜接着の程度、

(d) 約 3 0 重量 % ~ 約 6 0 重量 % の水を含む、

(e) デキストリン、シクロデキストリン、ナイアシン、およびナイシニアミド、ならびに随意に界面活性剤も実質的に含まない、

(f) 2 5 で少なくとも 6 ヶ月の期間安定している、

(g) 約 1 重量 % ~ 約 3 重量 % の総粘膜接着性ポリマー、および約 4 0 重量 % ~ 4 5 重

量 % の前記 M T Z の溶媒系を含む、
の群から選択される 1 つ以上の特徴または特性を有し、前記組成物が、好ましくは、治療的治癒を達成するために十分な適用回数適用される、請求項 1 に記載の使用するための組成物。

【請求項 1 4】

約 1 . 3 重量 % の M T Z、約 1 重量 % ~ 約 3 重量 % の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、好ましくは約 2 重量 % の総粘膜接着性ゲル化ポリマー、および約 4 0 重量 % ~ 約 4 5 重量 % の前記 M T Z の溶媒系を含む、粘膜接着性水性ゲルであって、前記溶媒系が、ペンジルアルコール、プロパン - 1 , 2 - ジオール、および P E G 4 0 0 を含み、前記粘膜接着性水性ゲルが、約 2 5 ~ 約 4 0 の範囲内の温度で保存されるとき、1 8 ヶ月の期間の間安定しており、

前記 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマーが、好ましくは、架橋アクリル酸ポリマーおよびセルロースポリマーからなる群から選択され、

前記架橋アクリル酸ポリマーが、好ましくは、カルボマーおよびポリカルボフィルからなる群から選択されるか、または

前記セルロースポリマーが、好ましくは、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される、

請求項 2 に記載の 粘膜接着性水性ゲル。

【請求項 1 5】

腔内適用に適した高用量の粘膜接着性 M T Z 水系ゲルの単位用量形態であって、腔内適用に適した容器に充填された約 6 5 m g ~ 約 1 0 0 m g の M T Z を含有する、請求項 2 によるゲルをある量含み、好ましくは、約 6 5 m g の M T Z を含有する、前記ゲルをある量含む、単位用量形態。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 9】

細菌性膣炎（「B V」）を治療するために現在用いられるものより高い濃度で、粘膜接着性水系ゲル媒体中のメトロニダゾール（「M T Z」）を製剤することは、意外にも M E T R O G E L V A G I N A L（登録商標）等の現在の腔内 B V 治療の短所のいくつかを克服する治療をもたらすことが発見された。例えば、以下で詳述されるように、約 1 ~ 2 重量 %（「重量 %」）の M T Z を含む「高用量」粘膜接着性 M T Z 水系ゲルは、意外にも予想される M T Z の局所濃度より著しく高い濃度を送達し、著しく高い局所濃度の M T Z は、ヒト死体皮膚を用いて行ったインビトロ皮膚透過実験において、M E T R O G E L V A G I N A L（登録商標）に類似する 0 . 7 5 重量 % M T Z ゲルにより送達される。B V に罹患する、および / またはそれを診断する女性を治療するために使用されるとき、1 . 3 重量 % M T Z を含む高用量粘膜接着性水系ゲルの一実施形態は、M E T R O G E L V A G I N A L（登録商標）と比較して、優れた結果をもたらした。例えば、1 日 1 回、3 日間適用されるとき、本開示の 1 . 3 重量 % 高用量 M T Z ゲルにより達成された有用性は、現在使用可能な F D A 認可の 0 . 7 5 重量 % M T Z ゲルにより、それらの標準的な 5 日間の治療レジメンに従って治療された女性において達成されるものとほぼ同一であった。非常に意外なことに、本開示の高用量 1 . 3 重量 % M T Z ゲルの単一適用は、1 日 1 回、5 日の期間適用される 0 . 7 5 重量 % M T Z ゲルの経過と同様に効果的であることが認められた。はるかに少ない総 M T Z への曝露で B V の有効な治療を提供し、有害かつさらに危険な副作用のリスクを低減するため、この発見は重要である。

本発明は、例えば、以下を提供する：

（項目 1）

B Vに罹患する、および／またはB Vと診断された対象を治療する方法であって、1つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマーと、約1重量%～約2重量%のメトロニダゾール(M T Z)と、水とを含む粘膜接着性水系ゲルを前記対象に腔内適用することを含み、単一適用において適用される前記粘膜接着性水系ゲルの量は、約60mg～約100mgのM T Zを含有する、方法。

(項目2)

ヒト死体の皮膚を用いて行われたインビトロフランクセル皮膚透過実験において、角質層および受容液内で測定された前記粘膜接着性水系ゲルからのM T Zのレベルが、濃度について正規化されるとき、M E T R O G E L V A G I N A L (登録商標)から測定された前記M T Zレベルより、それぞれ少なくとも約25～55倍高く、少なくとも約1～20倍低い、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記粘膜接着性水系ゲルが、制御されたせん断速度法、B o h l i n C V O 1 0 0 レオメータ、および表11の前記レオメータ設定を使用して25 で測定された約200,000mPa～約400,000mPaの範囲の粘度を有する、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記粘膜接着性水系ゲルが、M G 3 3 P Bのものの約±10%内の範囲の粘膜接着の程度を有する、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約30重量%～約60重量%の水を含む、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記粘膜接着性水系ゲルが、デキストリン、シクロデキストリン、ナイアシン、およびナイアシンアミド、ならびに随意に界面活性剤も実質的に含まない、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記粘膜接着性水系ゲルが、少なくとも6ヶ月の期間、25 で安定している、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約1重量%～約3重量%の総粘膜接着性ゲル化ポリマー、および約40～45重量%の前記M T Zの溶媒系を含む、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記溶媒系が、25 で少なくとも約20mg/gの飽和M T Z溶解度を有する1つ以上の溶媒を含む、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記溶媒系が、25 で少なくとも約50mg/gの飽和M T Z溶解度を有する1つ以上の溶媒、および随意に25 で約20mg/g～約25mg/gの範囲の飽和M T Z溶解度を有する1つ以上の溶媒を含む、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記溶媒系が、1つ以上の低級芳香族アルコール、ならびに随意に1つ以上の低級脂肪族ジオールおよび／または約200～約400の範囲の分子量を有する1つ以上のポリオキシアルキレン(「低級ポリオキシアルキレン」)を含む、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記溶媒系が、1つ以上の低級芳香族アルコール、1つ以上の低級脂肪族ジオール、および／または1つ以上の低級ポリオキシアルキレンを含む、項目11に記載の方法。

(項目13)

前記溶媒系が、1つ以上の低級芳香族アルコール、1つ以上の低級脂肪族ジオール、および1つ以上の低級ポリオキシアルキレンを含む、項目12に記載の方法。

(項目14)

前記1つ以上の低級芳香族アルコールが、ベンジルアルコール、2-メチルベンジルア

ルコール、フェノキシエタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 11 に記載の方法。

(項目 15)

前記 1 つ以上の低級アルキレンジオールが、エタン - 1, 2 - ジオール (エチレングリコール)、プロパン - 1, 2 - ジオール (プロピレングリコール)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 11 に記載の方法。

(項目 16)

前記 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンが、ポリオキシエチレン (ポリエチレングリコール)、ポリオキシプロピレン (ポリプロピレングリコール)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 11 に記載の方法。

(項目 17)

1 つ以上の低級脂肪族ジオール、および前記 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンが、約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 の範囲の総低級脂肪族ジオール : 総低級ポリオキシアルキレン重量比で前記溶媒系に含まれる、項目 11 に記載の方法。

(項目 18)

前記溶媒系が、約 3.5 重量% ~ 約 5 重量% の総低級芳香族アルコール、および約 9.5 重量% ~ 約 95.5 重量% の前記 1 つ以上の低級アルキレンジオールと前記 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンとの混合物を含む、項目 11 に記載の方法。

(項目 19)

総低級アルキレンジオール : 総低級ポリオキシアルキレンの前記重量比が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1.67 の範囲である、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記溶媒系が、ベンジルアルコール、プロパン - 1, 2 - ジオール、および PEG 400 からなる、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記溶媒系が、約 3.5 重量% ~ 約 5 重量% のベンジルアルコール、および約 9.5 重量% ~ 約 96.5 重量% のプロパン - 1, 2 - ジオールと PEG 400 との混合物からなり、前記プロパン - 1, 2 - ジオール : PEG 400 の前記重量比が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1.67 の範囲である、項目 11 に記載の方法。

(項目 22)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 つ以上の保存剤をさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 23)

前記 1 つ以上の保存剤が、4 - ヒドロキシ安息香酸のエステルである、項目 1 に記載の方法。

(項目 24)

前記 1 つ以上の保存剤が、メチル 4 - ヒドロキシベンゾエート、プロピル 4 - ヒドロキシベンゾエート、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 23 に記載の方法。

(項目 25)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 pH 3.0 ~ 約 pH 5.0 の範囲の pH を有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 26)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 pH 4.0 の pH を有する、項目 25 に記載の方法。

(項目 27)

前記 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマーが、ヒドロキシエチルセルロース、カルボマー、ポリカルボフィル、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 1 に記載の方法。

(項目 28)

単一適用で適用される前記量の粘膜接着性水系ゲルが、約 65 mg の MTZ を含有する、項目 1 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 1 重量 % ~ 約 1 . 5 重量 % の M T Z を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、1 ~ 5 日の期間適用される、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、1 日の期間適用される、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、5 日の期間適用される、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 1 . 3 重量 % の M T Z を含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、1 ~ 5 日の期間適用される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、1 日の期間適用される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、5 日の期間適用される、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 1 . 3 重量 % の M T Z 、約 2 重量 % のポリカルボフィル A A - 1 、約 2 重量 % のベンジルアルコール、約 1 5 重量 % のプロパン - 1 , 2 - ジオール、約 2 5 重量 % の P E G 4 0 0 、約 0 . 0 2 重量 % のメチル 4 - ヒドロキシベンゾエート、および約 0 . 0 8 重量 % のプロピル 4 - ヒドロキシベンゾエートを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 3 8)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、1 ~ 5 日の期間適用される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、1 日の期間適用される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 日 1 回、5 日の期間適用される、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 1)

単一適用で適用される前記量の粘膜接着性水系ゲルが、約 6 5 m g の M T Z を含有する、項目 3 7 に記載の方法。

(項目 4 2)

B V に罹患する、および / またはそれを診断された対象を治療する方法であって、臨床的治療を達成するために十分な適用回数、ある量の水系ゲルを前記対象に腔内適用することを含み、前記水系ゲルが、1 つ以上の粘膜接着性ポリマー、約 1 . 3 重量 % の M T Z 、および水を含み、

(a) ヒト死体の皮膚を用いて行われたインビトロフランツセル皮膚透過実験において、角質層および受容液内で測定された前記粘膜接着性水系ゲルからの M T Z のレベルが、濃度について正規化されるとき、M E T R O G E L V A G I N A L (登録商標) から測定された前記 M T Z レベルより、それぞれ少なくとも約 2 5 ~ 5 5 倍高く、少なくとも約

1 ~ 20 倍低い、

(b) 制御されたせん断速度法、Bohlin CVO100 レオメータ、および表 1 の前記レオメータ設定を使用して 25 で測定された約 200, 000 mPa ~ 約 400, 000 mPa の範囲の粘度、

(c) MG33PB のものの約 ± 10 % 内の範囲の粘膜接着の程度、

(d) 約 30 重量% ~ 約 60 重量% の水を含む、

(e) デキストリン、シクロデキストリン、ナイアシン、およびナイシニアミド、ならびに随意に界面活性剤も実質的に含まない、

(f) 25 で少なくとも 6 ヶ月の期間安定している、

(g) 約 1 重量% ~ 約 3 重量% の総粘膜接着性ポリマー、および約 40 重量% ~ 45 重量% の前記 MTZ の溶媒系を含む、

の群から選択される 1 つ以上の特徴または特性を有する、方法。

(項目 43)

ある量の前記水系ゲルが、治療的治癒を達成するために十分な適用回数適用される、項目 42 に記載の方法。

(項目 44)

約 1 重量% ~ 約 2 重量% の MTZ、約 1 重量% ~ 約 3 重量% の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、約 30 重量% ~ 約 60 重量% の前記 MTZ の溶媒系、および水を含む、粘膜接着性水系ゲルであって、ヒト死体の皮膚を用いて行われたインビトロフランクフルト皮膚透過実験において、角質層および受容液内で測定された前記粘膜接着性水系ゲルからの MTZ の前記レベルが、濃度について正規化されるとき、METROGEL VAGINAL (登録商標) から測定される前記 MTZ レベルより、それぞれ少なくとも約 25 ~ 55 倍高く、少なくとも約 1 ~ 20 倍低い、粘膜接着性水系ゲル。

(項目 45)

約 1 重量% ~ 約 2 重量% の MTZ、約 1 重量% ~ 約 3 重量% の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、約 30 重量% ~ 約 60 重量% の前記 MTZ の溶媒系、および水を含み、前記制御されたせん断速度法、Bohlin CVO100 レオメータ、および表 1 の前記レオメータ設定を使用して、25 で測定された約 200, 000 mPa ~ 約 400, 000 mPa の範囲の粘度を有する、粘膜接着性水系ゲル。

(項目 46)

約 1 重量% ~ 約 2 重量% の MTZ、約 1 重量% ~ 約 3 重量% の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、約 30 重量% ~ 約 60 重量% の前記 MTZ の溶媒系、および水を含み、MG33PB のものの約 ± 10 % 内の範囲の粘膜接着の程度を有する、粘膜接着性水系ゲル。

。

(項目 47)

約 1 重量% ~ 約 2 重量% の MTZ、約 1 重量% ~ 約 3 重量% の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、約 30 重量% ~ 約 60 重量% の前記 MTZ の溶媒系、および 30 重量% ~ 約 60 重量% の水を含む、粘膜接着性水系ゲル。

(項目 48)

約 1 重量% ~ 約 2 重量% の MTZ、約 1 重量% ~ 約 3 重量% の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、約 30 重量% ~ 約 60 重量% の前記 MTZ の溶媒系、および水を含み、デキストリン、シクロデキストリン、ナイアシン、およびナイシニアミドを実質的に含まない、粘膜接着性水系ゲル。

(項目 49)

約 1 重量% ~ 約 2 重量% の MTZ、約 1 重量% ~ 約 3 重量% の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、約 30 重量% ~ 約 60 重量% の前記 MTZ の溶媒系、および水を含み、約 25 で少なくとも 6 ヶ月の期間安定している、粘膜接着性水系ゲル。

(項目 50)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 1 重量% ~ 約 3 重量% の総粘膜接着性ゲル化ポリマー、および約 40 重量% ~ 45 重量% の前記 MTZ の溶媒系を含む、項目 44 に記載のゲル。

(項目 5 1)

前記溶媒系が、25 で少なくとも約 20 mg / g の飽和 M T Z 溶解度を有する 1 つ以上の溶媒を含む、項目 5 0 に記載のゲル。

(項目 5 2)

前記溶媒系が、25 で少なくとも約 50 mg / g の飽和 M T Z 溶解度を有する 1 つ以上の溶媒、および随意に、25 で約 20 mg / g ~ 約 25 mg / g の範囲内の飽和 M T Z 溶解度を有する 1 つ以上の溶媒を含む、項目 5 1 に記載のゲル。

(項目 5 3)

前記溶媒系が、1 つ以上の低級芳香族アルコール、および随意に 1 つ以上の低級脂肪族ジオール、および / または約 200 ~ 約 400 の範囲の分子量を有する 1 つ以上のポリオキシアルキレン (「低級ポリオキシアルキレン」) を含む、項目 5 2 に記載のゲル。

(項目 5 4)

前記溶媒系が、1 つ以上の低級芳香族アルコール、1 つ以上の低級脂肪族ジオール、および / または 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンを含む、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 5 5)

前記溶媒系が、1 つ以上の低級芳香族アルコール、1 つ以上の低級脂肪族ジオール、および 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンを含む、項目 5 4 に記載のゲル。

(項目 5 6)

前記 1 つ以上の低級芳香族アルコールが、ベンジルアルコール、2 - メチルベンジルアルコール、フェノキシエタノール、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 5 7)

前記 1 つ以上の低級アルキレンジオールが、エタン - 1 , 2 - ジオール (エチレングリコール)、プロパン - 1 , 2 - ジオール (プロピレングリコール)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 5 8)

前記 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンが、ポリオキシエチレン (ポリエチレングリコール)、ポリオキシプロピレン (ポリプロピレングリコール)、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 5 9)

1 つ以上の低級脂肪族ジオールおよび前記 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンが、約 1 : 1 ~ 約 1 : 2 の範囲の総低級脂肪族ジオール : 総ポリオキシアルキレン重量比で溶媒系に含まれる、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 6 0)

前記溶媒系が、約 3 . 5 重量 % ~ 約 5 重量 % の総低級芳香族アルコール、および約 9 . 5 重量 % ~ 約 9 5 . 5 重量 % の前記 1 つ以上の低級アルキレンジオールと前記 1 つ以上の低級ポリオキシアルキレンとの混合物を含む、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 6 1)

総低級アルキレンジオール : 総低級ポリオキシアルキレンの前記重量比が、約 1 : 1 . 6 7 である、項目 6 0 に記載のゲル。

(項目 6 2)

前記溶媒系が、ベンジルアルコール、プロパン - 1 , 2 - ジオール、および P E G 400 からなる、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 6 3)

前記溶媒系が、約 3 . 5 重量 % ~ 約 5 重量 % のベンジルアルコール、および約 9 . 5 重量 % ~ 約 9 6 . 5 重量 % のプロパン - 1 , 2 - ジオールと P E G 400 との混合物からなり、前記プロパン - 1 , 2 - ジオール : P E G 400 の前記重量比が、約 1 : 1 . 6 7 ~ 約 1 : 1 の範囲である、項目 5 3 に記載のゲル。

(項目 6 4)

前記粘膜接着性水系ゲルが、1 つ以上の保存剤をさらに含む、項目 4 4 に記載のゲル。

(項目 6 5)

前記 1 つ以上の保存剤が、4 - ヒドロキシ安息香酸 (パラベン) のエステルである、項目 6 4 に記載のゲル。

(項目 6 6)

前記 1 つ以上の保存剤が、メチル 4 - ヒドロキシベンゾエート (メチルパラベン) 、プロピル 4 - ヒドロキシベンゾエート (プロピルパラベン) 、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 6 5 に記載のゲル。

(項目 6 7)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 pH 3 . 0 ~ 約 pH 5 . 0 の範囲内の pH を有する、項目 4 4 に記載のゲル。

(項目 6 8)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 pH 4 . 0 の pH を有する、項目 6 7 に記載のゲル。

(項目 6 9)

前記 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマーが、ヒドロキシエチルセルロース、カルボマー、ポリカルボフィル、およびそれらの混合物からなる群から選択される、項目 4 4 に記載のゲル。

(項目 7 0)

前記粘膜接着性水系ゲルが、約 1 . 3 重量 % の M T Z 、約 2 重量 % のポリカルボフィル A A - 1 、約 2 重量 % のベンジルアルコール、約 1 5 重量 % のプロパン - 1 , 2 - ジオール、約 2 5 重量 % の P E G 4 0 0 、約 0 . 0 2 重量 % のメチル 4 - ヒドロキシベンゾエート、および約 0 . 0 8 重量 % のプロピル 4 - ヒドロキシベンゾエートを含む、項目 4 4 に記載のゲル。

(項目 7 1)

約 1 . 3 重量 % の M T Z 、約 1 重量 % ~ 約 3 重量 % の 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマー、および約 4 0 重量 % ~ 約 4 5 重量 % の前記 M T Z の溶媒系を含む、粘膜接着性水性ゲルであって、前記溶媒系が、ベンジルアルコール、プロパン - 1 , 2 - ジオール、および P E G 4 0 0 を含み、前記粘膜接着性水性ゲルが、約 2 5 ~ 約 4 0 の範囲内の温度で保存されるとき、1 8 ヶ月の期間の間安定している、粘膜接着性水性ゲル。

(項目 7 2)

前記 1 つ以上の粘膜接着性ゲル化ポリマーが、架橋アクリル酸ポリマーおよびセルロースポリマーからなる群から選択される、項目 7 1 に記載のゲル。

(項目 7 3)

前記架橋アクリル酸ポリマーが、カルボマーおよびポリカルボフィルからなる群から選択される、項目 7 2 に記載のゲル。

(項目 7 4)

前記セルロースポリマーが、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選択される、項目 7 2 に記載のゲル。

(項目 7 5)

約 2 重量 % の総粘膜接着性ゲル化ポリマーを含む、項目 7 1 に記載のゲル。

(項目 7 6)

腔内適用に適した高用量の粘膜接着性 M T Z 水系ゲルの単位用量形態であって、腔内適用に適した容器に充填された約 6 5 m g ~ 約 1 0 0 m g の M T Z を含有する、項目 4 5 によるゲルをある量含む、単位用量形態。

(項目 7 7)

約 6 5 m g の M T Z を含有する、前記ゲルをある量含む、項目 7 6 に記載の単位用量形態。