



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월17일

(11) 등록번호 10-1769010

(24) 등록일자 2017년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/045 (2006.01) A61K 31/125 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01) A61K 31/618 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7008331

(22) 출원일자(국제) 2012년09월10일

심사청구일자 2014년04월23일

(85) 번역문제출일자 2014년03월28일

(65) 공개번호 10-2014-0062094

(43) 공개일자 2014년05월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/054511

(87) 국제공개번호 WO 2013/036961

국제공개일자 2013년03월14일

(30) 우선권주장

61/533,120 2011년09월09일 미국(US)

61/642,942 2012년05월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20060100272 A1*

US07282224 B1

US20060148903 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

비쥬리 헬스 사이언스 엘엘씨

미합중국 브이에이 22033 페어팩스 스위트 400 페어레이크 서클 12500

(72) 발명자

벽스, 다니엘

미합중국, 캘리포니아 94030, 밀브레, 머치슨 드라이브 1325

버바라, 필립, 제이.

미합중국, 코네티컷 06119, 웨스트 하트포드, 폭스크로프트 로드 67

(74) 대리인

특허법인세진

전체 청구항 수 : 총 24 항

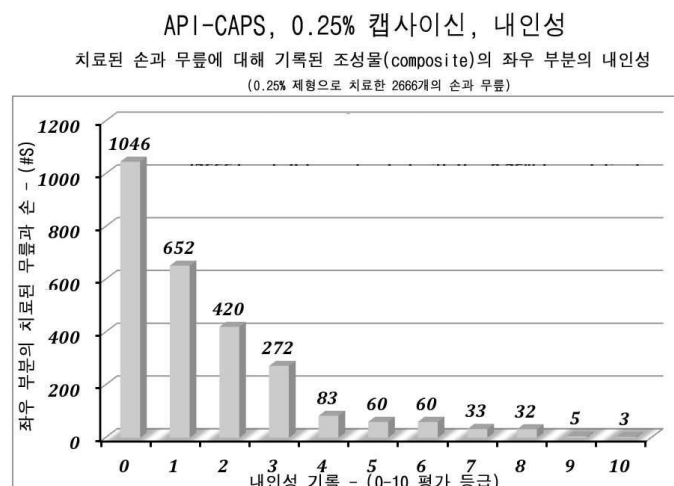
심사관 : 강덕희

(54) 발명의 명칭 TRPV1 선택적 작용제를 포함하는 통증 완화 조성물, 및 이의 제조방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 캡사이신노이드와 진통제 조성물을 포함하는 TRPV1 선택적 작용제 국소 조성물 및 제조 방법과 이러한 조성물로 통증 완화를 제공하고 다양한 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도4



명세서

청구범위

청구항 1

i) 2 내지 30 중량%의 캡사이시노이드, 및

ii) a) 국소 살리실레이트 및 b) TRPM8 작용제, TRPV3 작용제 및 페놀 중 적어도 하나를 포함하는 50 내지 95 중량%의 진통제를 포함하는 통증완화용 조성물로서,

상기 국소 살리실레이트는 상기 캡사이시노이드와 상기 TRPM8 작용제 또는 TRPV3 작용제를 가용화시키고,

상기 조성물은 포유동물에게 상기 캡사이시노이드를 국소적으로 투여하여 생성된 작열감, 자통감 또는 홍반을 제거하거나 또는 감소시키는 양의 진통제를 포함하고,

상기 캡사이시노이드는 캡사이신, 트랜스-캡사이신 및 노니바마이드로 이루어진 군에서 선택되고,

상기 국소 살리실레이트는 메틸 살리실레이트이고,

상기 TRPM8 작용제는 멘톨이고,

상기 TRPV3 작용제는 캄포어인, 통증완화용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 진통제는 국소 살리실레이트, TRPM8 작용제, 및 TRPV3 작용제를 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은 비수성 액체 용액인, 통증완화용 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 조성물은 알코올을 추가로 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 10

- i) 2 내지 30 중량%의 캡사이시노이드,
 - ii) 30 내지 70 중량%의 메틸 살리실레이트,
 - iii) 1 내지 20 중량%의 멘톨, 및
 - iv) 1 내지 20 중량%의 캄포어를 포함하고,
- 상기 메틸 살리실레이트, 멘톨, 및 캄포어의 혼합량의 중량 퍼센트는 조성물의 50%를 초과하고,
상기 i) 내지 iv) 성분들은 100 중량%까지 포함되는, 통증완화용 조성물.

청구항 11

- 제9항에 있어서,
- 상기 조성물은
- i) 2 내지 30 중량%의 캡사이시노이드,
 - ii) 30 내지 75 중량%의 메틸 살리실레이트와 에탄올,
 - iii) 1 내지 20 중량%의 멘톨, 및
 - iv) 1 내지 20 중량%의 캄포어를 포함하고,
- 상기 메틸 살리실레이트, 멘톨, 및 캄포어의 혼합량의 중량 퍼센트는 조성물의 50%를 초과하고,
상기 i) 내지 iv) 성분들은 100 중량%까지 포함되는, 통증완화용 조성물.

청구항 12

- 제9항에 있어서,
- 상기 조성물은
- 2 내지 30 중량%의 캡사이시노이드,
 - 40 내지 60 중량%의 메틸 살리실레이트,
 - 10 내지 25 중량% 에탄올,
 - 10 내지 20 중량%의 멘톨, 및
 - 10 내지 20 중량%의 캄포어를 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 13

- 제9항에 있어서,
- 상기 조성물은
- 2 내지 20 중량%의 캡사이시노이드,
 - 40 내지 60 중량%의 메틸 살리실레이트,
 - 10 내지 25 중량% 에탄올,
 - 10 내지 20 중량%의 멘톨,
 - 10 내지 20 중량%의 캄포어, 및
 - 0.5 내지 5 중량% 페놀을 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 14

- 제11항에 있어서,
- 상기 조성물은 글리세롤을 추가로 포함하고,

상기 i) 내지 iv) 성분들과 글리세롤은 100 중량%까지 포함되는, 통증완화용 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 조성물은 젤인, 통증완화용 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 조성물은 항염증제를 추가로 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 조성물은 계면활성제를 추가로 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 조성물은 비스테로이드성 항염제(NSAID)를 추가로 포함하고,

상기 비스테로이드성 항염제는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 디클로페낙, 베록사프로펜, 케토프로펜, 인도메타신 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 통증완화용 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 비스테로이드성 항염제는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 및 디클로페낙으로 이루어진 군에서 선택된 것인, 통증완화용 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 조성물은 냄새 저감제를 추가로 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

i) 2 내지 30 중량%의 캡사이신노이드,

ii) 메틸 살리실레이트와 에틸 알콜, 및

iii) 페놀을 포함하는 통증완화용 조성물로서,

상기 메틸 살리실레이트와 에틸 알콜은 상기 캡사이신노이드를 가용화시키고,

상기 메틸 살리실레이트 및 페놀의 혼합량의 중량 퍼센트는 조성물의 50%를 초과하고,

상기 i) 내지 iii) 성분들은 100 중량%까지 포함되고,

상기 캡사이신노이드는 캡사이신, 트랜스-캡사이신 및 노니바마이드로 이루어진 군에서 선택되는, 통증완화용 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 조성물은

2 내지 30 중량%의 캡사이시노이드 화합물,

30 내지 75 중량% 메틸 살리실레이트와 에틸 알콜,

0.5 내지 5 중량% 페놀을 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 25

2 내지 30 중량%의 캡사이시노이드, 및

국소 살리실레이트를 포함하는 70 내지 95 중량%의 진통제를 포함하는 통증완화용 조성물로서,

상기 국소 살리실레이트는 상기 캡사이시노이드를 가용화시키고,

상기 조성물은 포유동물에게 상기 캡사이시노이드를 국소적으로 투여하여 생성된 작열감, 자통감 또는 홍반을 제거하거나 또는 감소시키는 양의 진통제를 포함하고,

상기 캡사이시노이드는 캡사이신, 트랜스-캡사이신 및 노니바마이드로 이루어진 군에서 선택되고,

상기 국소 살리실레이트는 메틸 살리실레이트인, 통증완화용 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 진통제는 메틸 살리실레이트와 TRPM8 작용제를 포함하고,

상기 TRPM8 작용제는 멘톨인, 통증완화용 조성물.

청구항 27

제25항에 있어서,

상기 조성물은 비수성 액체 용액인, 통증완화용 조성물.

청구항 28

제25항에 있어서,

상기 진통제는 i) 메틸 살리실레이트과 ii) 멘톨, 캄포어 및 페놀 중 적어도 하나를 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 29

제25항에 있어서,

상기 조성물은 알콜을 추가로 포함하고,

상기 캡사이시노이드, 진통제 및 알콜은 100 중량%까지 포함되는, 통증완화용 조성물.

청구항 30

제27항에 있어서,

상기 조성물은 TRPV3 작용제를 추가로 포함하고,

상기 TRPV3 작용제는 캄포어이고,

상기 캡사이시노이드, 진통제 및 TRPV3 작용제는 100 중량%까지 포함되는, 통증완화용 조성물.

청구항 31

제27항에 있어서,

상기 캡사이신노이드는 캡사이신이고, 상기 진통제는 메틸 살리실레이트, 캄포어 및 멘톨을 포함하는, 통증완화용 조성물.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

발명의 설명

기술 분야

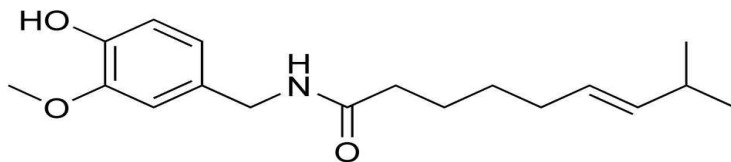
[0001] 본 출원은 2011년 9월 9일에 출원된 미국 가특허출원 제61/533,120호와 2012년 5월 4일에 출원된 미국 가특허출원 제61/642,942호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 출원들의 모든 내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0002] 기술분야

[0003] 본 발명은 캡사이신 등의 일시적 수용체 전위 바닐로이드 1(TRPV1; transient receptor potential vanilloid 1) 선택적 작용제(agonist)의 조성물들, 관련된 화합물들, 제조 방법들 및 통증 완화를 제공하는 방법들뿐 아니라, 다양한 의학적 질환을 치료하는 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 캡사이신



[0005]

[0006] 캡사이신은 칠리 페퍼를 포함하는 고추류(capsicum) 식물들의 주요 캡사이시노이드이다. 캡사이신은 통증을 진정시키는 것으로 생각되는 소직경 구심 신경 섬유들(small diameter afferent nerve fiber)(C 섬유들 및 A-델타 섬유들)에 선택적으로 작용하기 때문에, 통증의 완화에 오랫동안 사용된 매운 물질(pungent substance)이다. 동물 연구에서, 캡사이신은 칼슘과 나트륨이 투과할 수 있는 양이온 채널들을 개방함으로써 C 섬유 막 탈분극을 유발(trigger)시키는 것으로 보인다.

[0007] 캡사이신은 물질 P라는 화합물을 고갈시킴으로써 작동하는 것으로 알려졌으며, 물질 P는 신경 말단 섬유로부터, 신경전달물질로 작용하고 통증 지각(pain perception)을 촉진시키는 신경 펩티드(neuropeptide)이다. 그러나, 캡사이신은 또한 도포시 홍반(erythema) 및/또는 심한 작열감(intense burning sensation) 또는 자통감(stinging sensation)을 발생시킬 수 있다. 일부 사람들은 심한 작열 또는 자통을 견디지 못할 수 있다. 또한, 그것은 실제 통증 완화를 유발하기 위해, 그리고 심한 작열감을 중지시키기 위해 1일 또는 2일 이상 걸릴 수 있다. 홍반을 수반할 수 있는 심한 작열 통증의 초기에 이어서, 국소 캡사이신 도포는 다양한 유해 자극 또는 질병 상태들에 의해 발생된 통증에 감각이 없어지게 한다. 이론적으로, 뉴런들은 캡사이신에 의해 자극된 후에 정지하고(shut down), 따라서 작열 감각 및 다른 관련없는 감각들-통증 포함-이 중단된다. 처방전 없이 구입할 수 있는 대부분의 약들(over-the-counter product)에 존재하는 저농도의 캡사이신(0.075 퍼센트 이하)을 테스트하는 연구들의 결과들은 인상깊지 않았다. 많은 사람들이 작열감으로 고통받아서, 그들은 이 치료를 고수하지 않는다. 현재 처방전 없이 구입할 수 있는 캡사이신 약들은 많은 사람들에게 효과적이지 않다. 고투여량(high-dose)의 캡사이신 패치들이 개발되었지만, 그것들은 국부 또는 부분 마취가 필요하고, 따라서 의사의 감독하에

서 심각한 만성 통증을 치료하는데 적절할 뿐이다.

- [0008] 말초 조직들에서 통각수용체들을 둔감하게 하는 캡사이신의 능력때문에, 캡사이신의 잠재적인 진통 효과들은 다양한 임상 시험들에서 평가되었다. 그러나, 캡사이신 자체의 도포는 치료되는 신경병적(neuropathic) 통증과는 별도로 작열 통증 및 통각과민증(hyperalgesia)을 빈번하게 일으키기 때문에, 환자가 잘 따르지 않고 (compliance) 임상 시험 도중의 중도 포기율(drop-out rate)이 일반적으로 50 퍼센트를 초과했다. 캡사이신 사용에서 가장 빈번하게 직면한 부작용(adverse effect)은 특히 도포 1주차에, 도포 부위에서의 작열 통증이다. 이것은 블라인드 시험들을 불가능하게 할 수 있고, 33 내지 67% 범위의 중도 포기율로 이어질 수 있다(Watson CP et al. "A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia." *Clinical Therapeutics*. 15.3 (1993):510-26.). 복약 준수(compliance)에서의 또 하나의 인자는 치료 효과가 인지되기 전의 시간 지연(time delay)이다. 적어도 1주 또는 2주 동안, 매일 국소 도포가 요구될 수 있다.
- [0009] 많은 사람들은 심한 자통과 작열 통증 때문에 캡사이신의 예측된 진통 효과 전에 국소 캡사이신의 장기 치료를 중단한다. 대상포진 후 신경통(post-herpetic neuralgia)을 앓는 환자들 39명 중 26명(66.7%)이 0.025% 캡사이신 제제(capsaicin preparation)(Zostrix, Gen Derm, USA)의 치료를 견디지 못한 것으로 보고되었다. 0.075% 조제물(Zostrix-HP, Gen Derm, USA)의 경우, 대상포진 후 신경통 환자들 16명 중 5명(31.3%) 및 74명 중 45명(60.8%)이 장기간 국소 치료를 견디지 못했다(Peikert, A. et al., *Topical 0.025% capsaicin in chronic post-herpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long-term course*, *J. Neurol.* 238:452-456, 1991; Watanabe, A. et al., *Efficacy of capsaicin ointment (Zostrix) in the treatment of herpetic pain and postherpetic neuralgia*, *Pain Clinic* 15:709-713, 1994; Bernstein J. E. et al., *Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia*, *J. Am. Acad. Dermatol.* 21: 265-270, 1989; and Watson C. P. N. et al., *A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia*, *Clin. Ther.* 15:510-526, 1993.).
- [0010] 자발적 작열 통증과 통각 과민증은 캡사이신 도포 부위에서 말초 통각수용체의 강한 활성화와 일시적 감각(sensitization) 때문으로 여겨진다. 이러한 활성화와 감각은 탈감작(desensitization) 단계 이전에 발생하고, 발생된(produced) 작열 통증이 환자의 치료 내인성(tolerability)을 나쁘게 하기 때문에 국소적 캡사이신 사용에 장애가 된다.
- [0011] 캡사이신은 C 뉴런 엔딩들(ending)의 국소적인 저하를 일으킴으로써 통증을 완화시키는 것으로 여겨진다. 캡사이신의 활성화는, 그것이 바닐로이드 1, 또는 VR1으로 불리는 이온 채널에 결합되어 이온 채널을 활성화시킨다. 정상 환경(normal circumstances)에서, VR1 이온 채널이 활성화되는 경우, 짧은 시간 동안 개방되어, C 뉴런들은 뇌로 통증 신호를 전달하게 된다. 캡사이신이 VR1에 결합하여 VR1을 활성화시키는 경우, 이것은 통각(pain-sensing) 엔딩부들, 또는 C 뉴런의 말단부들을 저하시키는 세포간의 일련의 이벤트들(event)을 일으키고, 그로 인해 뉴런이 통증 신호들을 전달하는 것을 방해한다.
- [0012] 1997년에, 샌프란시스코, 캘리포니아 대학교의 다비드 줄리어스가 이끄는 연구팀은 캡사이신이 통증 막(membranes of pain)에 존재하는 TRPV1으로 알려진 단백질과 선택적으로 결합하는 것과 열 감지(heat sensing) 뉴런들 TRPV1이 열 활성화된(heat activated) 칼슘 채널이고, 이 채널은 37 내지 45°C(98.6 내지 113°F, 각각)에서 개방된다는 것을 증명했다. 캡사이신이 TRPV1에 결합하는 경우, 이 채널이 37°C(정상 인체 온도) 이하에서 개방되고, 이것은 캡사이신이 발열감(sensation of heat)과 관련되는 이유이다. 캡사이신에 의해 지속되는(prolonged) 이 뉴런들의 활성화는 시냅스전(presynaptic) 물질 P, 인체의 통증과 열에 대한 신경 전달물질들 중 하나를 고갈시킨다. TRPV1을 포함하지 않는 뉴런들은 영향을 받지 않는다. 이 결과는 화합물질이 작열감을 모방하는 것처럼 보인다; 신경들은 유입물(influx)에 압도되어(overwhelm), 연장된 시간 동안 통증을 전달할 수 없다. 캡사이신에 대해 만성 노출되어, 뉴런들은 신경 전달물질들을 고갈시키고, 이것은 통증 감각의 감소와 신경성 염증의 차단(blockade)으로 이어진다. 만약 캡사이신이 제거되면, 뉴런들은 복구된다.
- [0013] 캡사이신의 진통 효과가 통증 유발(pain-causing) 물질 P의 고갈(depletion)로 인한 것으로 생각되더라도, 최근 증거들은 통각 수용체 섬유들의 "기능 상실"의 과정이 그것의 진통 효과에 책임이 있다는 것을 시사한다(Anand P, Bley K. *Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch*. *Br J Anaesth.* 2011;107(4):490-502.).
- [0014] 인간들은 캡사이신을 포함하는 향신료의 식이원(dietary sources)과 다양한 의학적 징후들(medical indication)에 사용되는 국소 제제들에 오랫동안 노출되어 왔다. 이 방대한 경험은 캡사이신 노출의 중요한 또는 지속적

부작용들을 나타내지 않는다. 최근 무수초 감각 구심 신경 섬유들(unmyelinated sensory afferent nerve fibers)에 대한 캡사이신의 잠재적 치료 효과의 측정은 추가적인 약학적 개발을 위해 이 화합물을 진지하게 고려하게 한다.

[0015] 캡사이신은 잘 흡수되지 않는 경향이 있고, 처방전 없이 구입할 수 있는, 저투여량(low dose), 비살균(non-sterile) 크림 및 패치 형태의 국소 투여용으로 현재 판매되고 있다. 캡자신-P.RTM.(Capzasin-P.RTM.)(채텀; Chattem) 및 조스트릭스.RTM.(Zostrix.RTM.)(로들렌 실험실; Rodlen Laboratories)을 포함하는, 30개 이상의 상표들의 크림들과 패치들이 있다. 처방전 없이 구입할 수 있는 제제들은 처방전없이 널리 구입할 수 있고, 질환들, 예를 들어 골관절염(osteoarthritis), 대상포진(shingles, herpes zoster), 건선(psoriasis) 및 당뇨병성 말초신경병증(diabetic neuropathy)과 같은 가변적이고 종종 부적당한 결과를 갖는 통증을 완화하기 위해 소비자에 의해 국소적으로 사용될 수 있다.

[0016] 통증 완화뿐 아니라, 캡사이신은 피부 표면 위와 상피 층들 내의 자연 치유(natural healing)를 촉진하기 위해 인체의 혈류를 증가시킨다. 이것은 오염, 태양 및 겨울 날씨로 인한 상처들과 환경적 손상을 치유하는데 특히 중요하다. 캡사이신은 또한 막힌 피부 모공들과 머리 모낭들의 박테리아를 말살하는 강력한 항균제이다.

[0017] 국소 캡사이신은 여드름, 피부염, 습진, 건선 및 심지어 비듬을 포함하는 다양한 질환들을 대상으로 하는 피부와 두피 케어 제품에 사용되고 있다. 캡사이신이 국소적으로 도포되는 경우 가려움을 멈추게 할 수 있다. 의학계에서 소양증(pruritus)으로 알려진 가려움증은 많은 피부 질병의 증상이고, 원인이다. 사람은 더 가려워질수록, 그들은 더 긁게 되고 그들의 상태는 점점 악화된다. 불행하게도, 다수의 피부 및 두피 질환들은 아픈 피부의 만성 주기로 이어지는 가려움을 일으킨다. 벌레 물림에서 습진까지, 빠른 치유의 핵심은 가려움을 멈춰서 질환을 자연적으로 치유하는 것이고, 캡사이신은 이것을 효과적으로 할 수 있는 것으로 알려진 천연 물질이다.

[0018] 캡사이신 매개 효과(mediated effect)는 다음을 포함한다: (i) 말초 조직의 통각 수용체 활성화; (ii) 하나의 자극 양상들(stimulus modalities)에 대한 말초 통각 수용체의 궁극적 탈감작; (iii) 민감한 A-델타와 C-섬유 구심체들(afferents)의 세포 변성; (iv) 뉴론의 프로테아제의 활성화; (v) 축삭 수송(axonal transport) 차단; 및 (vi) 비-통각 수용체 섬유들의 수에 영향을 미치지 않으면서 통각 수용체 섬유들의 절대 수(absolute number)의 감소.

[0019] 캡사이신의 용도는 통증 질병들의 치료법으로 알려져 있다. 따라서, 캡사이신의 국소 제제들은 다양한 피부 질환들에 대한 국소 치료법으로서 사용되며, 피부 장애들은 통증과 가려움을 포함하고, 예를 들어 대상포진 후 신경통(postherpetic neuralgia), 당뇨병 신경병증(diabetic neuropathy), 소양증, 건선, 군발성 두통(cluster headache), 유방절제술 후 통증 증후군(postmastectomy pain syndrome), 비병증(rhinopathy), 구강점막염(oral mucositis), 피부 알레르기(cutaneous allergy), 배뇨근 반사이상(detrusor hyperreflexia), 허리 통증/혈뇨 증후군(loin pain/hematuria syndrome), 경부통(neck pain), 절단부 통증(amputation stump pain), 교감신경성 이영양증(reflex sympathetic dystrophy), 피부 종양과 류마티스 관절염, 골관절염을 포함하는 관절염으로 인한 통증, 당뇨병성 말초신경병증(diabetic neuropathy), 건선, 소양증(가려움증), 군발성 두통, 수술 후 통증(post-surgical pain), 구강통(oral pain), 및 부상으로 인한 통증, 기타 다른 것들에 의한 통증을 포함한다 (Martin Hautkappe et al., Review of the Effectiveness of Capsaicin for Painful Cutaneous Disorders and Neural Dysfunction, Clin. J. Pain, 14:97-106, 1998).

[0020] 캡사이신은 근육들과 관절들의 작은 고통(aches)과 통증들을 완화하기 위한 국소 연고들과 크림들에 사용된다. 캡사이신은 또한 등(back)에 도포될 수 있는 큰 접착성 밴드(large adhesive bandages)에 이용될 수 있다. 캡사이신의 농도는 일반적으로 0.025 중량% 내지 0.075 중량%이다. 캡사이신, 메틸 살리실레이트, 캄포어(camphor), 및 멘톨 함량을 갖는 캡사이신 제품의 부분적 리스트가 아래의 표 1에 나타난다.

표 1

[0021]

제품명	캡사이신 %	메틸 살리실레이트 %	캄포어 %	멘톨 %
아파놀 리니멘토 오브레로 (APANOL LINIMENTO OBRERO)	10%	27%	-	-
악산(Axane*)	0.025%	5%	2.5%	2.5
악세 브랜드 레드 플라워 오일(Axe Brand Red Flower Oil)	0.25%	60%	-	-
캡자신-P 및 캡자신-HP	0.035%	-	-	-

코랄라이트 국소 진통액(CORALITE TOPICAL ANALGESIC liquid)	0.025%	비활성	비활성	-
덴드라신 뉴로덴드라신 로션(DENDRACIN NEURODENDRACIN lotion)	0.025%	30%	-	10%
덴드라신 뉴로덴드라신 로션(DENDRACIN NEURODENDRACIN lotion)	0.0375%	30%	-	10%
닥터. 오 밤 크림(DR. OH BALM cream)	0.015%	-	3.5%	1%
엑소텐-C 로션(EXOTEN-C lotion)	0.002%	20%	-	10%
히트 페인 릴리버 위드 핸드스 오프 어플리케이터(Heet Pain Reliever with Hand's Off Applicator)	0.025%	18%	3.6%	-
아이시 핫 관절염 로션(ICY HOT ARTHRITIS lotion)	비활성	-	4%	16%
메디-덤 국소 통증 완화 크림(MEDI-DERM TOPICAL PAIN RELIEF cream)	0.035%	20%	-	5%
메드록스 연고(MEDROX ointment)	0.0375%	20%	-	5%
메드록스-RX 연고(MEDROX-RX ointment)	0.050%	20%	-	7%
(보르돈/이글) 근육 밤 연고((Bordon/Eagele)MUSCULAR BALM ointment)	0.15%	30%	-	13.5%
미오락신-D 겔(Myolaxin-D Gel)	0.075%	20%	5%	10%
올쏘-네식 위드 캡사이신 겔(ORTHONESIC WITH CAPSAICIN gel)	0.01%	-	0.2%	3/5%
오버타임 로션(OVERTIME lotion)	0.0375%	30%	-	10%
페인 릴리프롤 온 롤 온(PAIN RELIEFROLL ON ROLL ON)	0.03%	30%	4%	10%
테로신 로션(TEROCIN lotion)	0.025%	25%	-	10%
국소 통증 완화 크림(TOPICAL PAIN RELIEF cream)	0.035%	20%	-	5%
쏘텐-C 로션(XOTEN-C lotion)	0.002%	20%	-	10%
지크스 관절염 통증 완화 크림(ZIKS ARTHRITIS PAIN RELIEF cream)	0.025%	12%	-	1%
조스트릭스(Zostrix)	0.025%	-	-	-
조스트릭스-HP(Zostrix-HP)	0.075%	-	-	-

[0022] 잠재적으로 부작용들을 최소화하고 통증감소(analgesia)의 속도를 가속화하는 하나의 접근법은 부분 마취 하에서 큐텐자[®](Qutenza[®])(캡사이신) 8% 패치를 사용하여 더 고농도의 캡사이신을 국소적으로 도포하는 것이다. 큐텐자[®](캡사이신) 8% 패치의 도포는 복합 부위 통증 증후군 및 신경병증 통증의 경우 1 내지 8 주간 지속되는 서방성 통증감소(sustained analgesia)를 가능하게 한다(Robbins et al. Treatment of intractable pain with topical large-dose capsaicin: preliminary report. Anesth. Analg. 1998;86:579-583). 국소적 국부 마취제가 1% 국소 캡사이신과 함께 도포되는 경우, 이 병용치료(co-treatment) 접근법이 캡사이신에 의해 유도되는 통증을 막는데 충분하지 않았다고 표시한 건강한 환자들에게서는 캡사이신에 의해 발생하는 통증의 변화가 없음이 관찰되었다(Fuchs et al., Secondary hyperalgesia persists in capsaicin desensitized skin. Pain 2000; 84: 141.).

[0023] 진통제

[0024] 국소 진통제의 일차 용도는 통증, 예를 들어 관절염뿐 아니라 스포츠 부상들 또는 신체 활동에 의한 근육통(muscle ache) 및 통증과 연관된 통증을 완화시키는 것이다. 국소 통증 완화제들(reliever)의 하나의 이점은 통증 위치에 직접 도포할 수 있는 것이고, 따라서 신체 전체에 통증 완화제가 최소한으로 전신성 분포(minimal systemic distribution)된다. 이 국부적 도포 및 관련된 작용은 전신성 부작용들(side effect)에 대한 잠재력을 최소화한다. 또한, 경구 진통제는 소화되고, 위장관(gastrointestinal tract)에 흡수되고, 간의 초회 통과 대사(first pass metabolism)에서 견디고 신체 전체에 걸쳐 운반될 필요가 있지만, 국소 진통제들은 통증이 있는 부위에 직접 도포되기 때문에, 국소 진통제들의 통증 완화 작용은 대부분의 경구 제제들보다 더 빠르다.

[0025] 메틸 살리실레이트

[0026] 메틸 살리실레이트(윈터그린(wintergreen)의 오일 또는 윈터그린 오일)은 많은 식물 종들의 천연물이다. 그것을 생산하는 일부 식물들은 일반명(common name)에서 유래한, 윈터그린이라고 불린다. 메틸 살리실레이트는 진통제이다.

[0027] 메틸 살리실레이트는 다수의 처방전 없이 구입할 수 있는 통증-완화 연고들의 활성 성분이다. 메틸 살리실레이트는 살리실산이 그들의 공유된 근본적 화합물(root compound)이기 때문에 총괄하여 살리실레이트로 알려진 항염증 화합물질들의 그룹 중 하나이다. 아스피린-아세틸 그룹이 부착된 살리실산(따라서 그것의 공식 화학명은 아세틸살리실산)-은 가장 잘 알려진 살리실레이트이다.

[0028] 메틸 살리실레이트를 포함하는 국소 진통제는 염증의 신호를 전달하고 통증을 일으키는 프로스타글란딘의 생산에 관련된 효소들을 차단함으로써 통증을 억제한다. 윈터그린 오일의 건강상의 이점은 진통제, 항류마티스제, 항경련제(anti spasmodic) 및 그것이 함유하는 수렴제(astringent) 특성에 있다. 오일은 메틸 살리실레이트 화합물로 통증을 완화한다고 하며, 이것은 치료되고 영향받을 신체 부위가 마비 감각을 느끼고 혈액 순환에 도움이 되고, 영향받을 부위를 따뜻하게 한다. 메틸 살리실레이트가 국소적인 통각 상실을 나타내는 작용 메카니즘은 완전히 알 수 없다. 최신 문헌은 메틸 살리실레이트가 TRPV1 채널들에 자극성과 억제성 작용 모두를 갖는다고 밝히며, 억제성 작용이 생체 내(in vivo) 사이클로옥시제나제의 억제와는 독립적으로 메틸 살리실레이트의 진통 효과들의 부분적 기초가 될 수 있는 것으로 시사한다. 또한, 메틸 살리실레이트-유도 인간 TRPV1 활성화는 캡사이신과는 별개(distict)의 채널 영역들에 의해 매개된다(Mol Pharmacol. 2009 Feb; 75(2):307-17. Epub 2008 Nov 5.).

[0029] 멘톨

[0030] 멘톨은 합성되거나 또는 페퍼민트 또는 기타 민트 오일들에서 얻어진 유기 화합물이다. 멘톨의 천연 형태((1)-멘톨)은 하나의 순수 입체이성질체로 존재하고 진통 효과들에 대해 선호되는 형태이다.

[0031] 피부에 저온 민감성(cold-sensitive) TRPM8 수용체들을 화학적으로 유발시키는 멘톨의 능력은 흡입, 섭취, 또는 피부에 도포하는 경우 유발되는 공지된 쿨링 감각의 원인이다. 멘톨은 κ -오피오이드 수용체들의 선택적 활성을 통해 매개되는 진통 효과를 갖는다. 일반적으로, 저온(cold)이 통증의 임계값을 감소시키므로, 얼음(ice)은 통증이 감소되도록 저온 반응(cold response)을 생성하기 위해 피부에 도포된다. 멘톨은 물리적 작용보다 저온 수용체들(cold receptor)에 대해 화학적 작용을 생성하므로, 저온 반응을 일으킨다. 파텔과 그의 동료들은 멘톨 배후(behind menthol)의 메카니즘들의 훌륭한 검토를 제공한다(Patel T, Ishiuj Y, Yosipovitch G. Menthol: a refreshing look at this ancient compound. J Am Acad Dermatol. 2007;57(5):873-878.).

[0032] 얼음과 유사하게, 3.5% 겔의 멘톨의 국소 도포는 도포 60 초 내에 35%까지 혈류를 감소시키고, 도포 10 분 후에 ~20% 감소를 유지한다(Olive JL, Hollis B, Mattson E, Topp R. Vascular conductance is reduced after menthol or cold application. Clin J Sport Med. 2010;20(5):372-376). 최근에, 토프와 그의 동료들은 하나의 림브(limb)에 도포한 후에 더 낮은 림브들에서의 감소된 혈류에 주목하고 국소 멘톨의 가능한 전신성(systemic) 메카니즘을 제안했다(Topp R, Winchester LJ, Schilero J, Jacks D. Effect of topical menthol on ipsilateral and contralateral superficial blood flow following a bout of maximum voluntary muscle contraction. Int J Sports Phys Ther. 2011;6(2):83-91.)

[0033] 연구들은 (1)-멘톨(페퍼민트 오일에서 유래된 천연 멘톨)이 통증 임계값을 증가시킬 수 있지만, (d)-멘톨(합성된 멘톨)이 임의의 진통 효과가 전혀 없다는 것을 보여준다.

[0034] 멘톨은 쿨링 감각을 유도하는 가장 전통적인 립인(rub-in) 제품들에서 활성 성분이다.

[0035] 캠포어

[0036] 캠포어는 국소 진통제로 제공되는 밤들(balm)과 바르는 약들(liniment)의 주요 활성 성분으로서 사용되는 천연 발생 화합물이다. 캠포어는 고 휘발성이고 피부를 통해 쉽게 흡수된다. 그것은 쿨링 감각(cool sensation)을 제공하고 특정 상황에서 순한(mild) 국부 마취제로서 작용할 수 있다. 캠포어는 피부를 통해 쉽게 흡수되고 멘톨과 유사한 쿨링감을 제공하고, 국부 마취 물질로서 작용할 수 있다. 활성 성분으로서 캠포어와 함께 항-가려움

제(anti-itch)와 쿨링 젤들이 있다.

[0037] 피부에 도포되는 경우, 캄포어는 신경 엔딩들의 감각이 없게 만들 수 있다. 그 후에 신경 엔딩들은 더이상 통증 감각을 전달하지 않는다. 캄포어는 TRPV3를 활성화하는 것으로 최근에 알려졌다, 또한 캄포어가 캄사이신보다 더 높은 농도를 요구하면서, 이형 발현된(heterologous expressed) TRPV1을 활성화한다는 것이 증명되었다. 캄포어-유도된 TRPV1의 탈감작과 TRPV1의 차단은 캄포어의 진통 효과의 기초가 될 수 있다.

[0038] 통증 완화를 위해 염좌와 아픈(sore) 근육과 관절을 캄포어 오일로 일반적으로 마사지하였고, 가장 선구적인 약 초학자들(most modern herbalists)은 이것이 순수 캄포어 오일의 최고 용도라는 것에 동의하였다. 캄포어는 염증 완화에(ease inflammation) 도움이 되는 것으로 나타났다. 국소적으로 도포되는 경우 쉽게 흡수되어, 관절염과 류마티스 관절 통증에 특히 효과적인 치료제가 된다.

[0039] **페놀**

[0040] 페놀은 인후염(sore throat) 로젠지들과 스프레이들뿐 아니라 국소적으로 도포되는 피부 엑스폴리양(exfoliant)의 국소 소독제(topical antiseptic agent)로서 상당히 널리 사용된다. 소량의 페놀은 예를 들어 구강 청결제, 인후염 로젠지, 점액 또는 점비액, 입술 포진 로션(cold sore lotion), 진통성 립(analgesic rub) 및 소독 로션에 일반적으로 사용되는 다수의 소비재(consumer product)에 존재한다. 페놀은 시판되는 경구 진통제 클로라셉틱(Chloraseptic) 스프레이와 카멕스(Carmex)의 활성 성분이다.

[0041] OTC 제품에 일반적으로 사용되는 캄포-페니크는 10.8% 캄포어, 유칼립투스 및 미네랄 오일과 혼합된 4.7% 페놀을 활성 성분으로 포함한다. 캄포어와 페놀의 조합은 마취 및 소독 특성(antiseptic property)들에 대한 예시로 언급된다.

[0042] **기타 천연 진통 성분들**

[0043] 메틸 살리실레이트, 멘톨, 캄포어 및 페놀뿐 아니라, 진통 및 다른 원하는 치료 특성들을 갖는 진통 특성들을 갖는 성분들은 유게놀(eugenol), 티몰(thymol)과 일부 에센셜 오일들을 포함한다.

[0044] 정향 오일(clove oil)과 일부 에센셜 오일들의 구성성분인, 유게놀은 진통제, 항-염증제, 및 항균제 효과를 갖는다. 또한, 이것은 착향제로 사용되고 구강 위생 제제들, 예를 들어 구강 청결제로 사용된다. 유게놀은 또한 통증 완화력을 증가시키기 위해 기타 통증 감소 제품들과 혼합할 수 있다.

[0045] 티몰은 중요한 항균, 항진균(antifungal), 소독, 진통 및 항산화 특성들을 함유하는 타임(thyme)과 오레가노(oregano) 식물들의 몇몇 종들에서 발견되는 에센셜 오일이다.

[0046] 표 2에 국소 도포용으로 시판되는 다수의 진통 조성물들과 이들의 몇몇 특정 조성물들을 나타내었다. 몇몇 진통 성분들의 분자 구조는 아래의 표에 나타내었다.

[0047] **표 2 - 피부용 진통 조성물들**

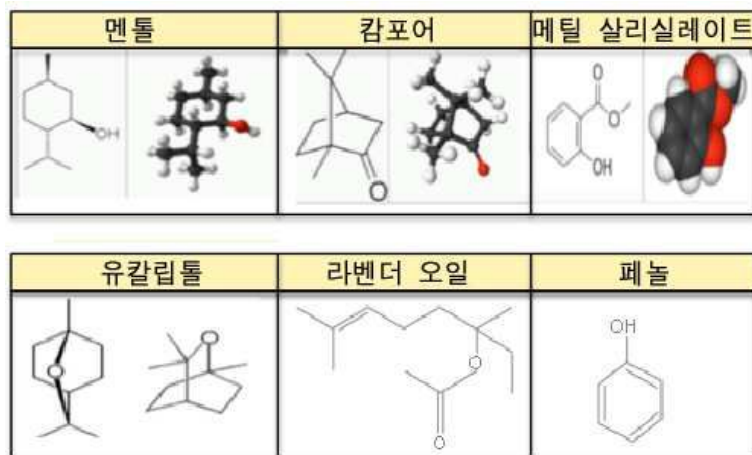
표 2

	화이트 플라워 오일	포 섬 의약용 오일(Po Sum on Medicated Oil)	온 오 (Koong Yic)(홍 호아 오일 (Hong Hoa oil))	우드 락 오 일(wood lock oil)	실링 오일 (Shilling Oil)	이글 랜드 의약용 오일	브 의 (Kwan Loong Oil)
캄포어	6			16	5		
멘톨 오일	15			10	16	14.5	16
메틸 살리실레이트	40		66	50	47	30	35
라벤더 오일	6				-		7
유칼립투스 오일	18				-		3
페퍼민트 오일	15	57.3					
티(tea) 오일		38.7					
드레곤 블루드(Dragon Blood)		2.07					

시나몬 오일		0.96	-				
리코리스(licorice)		-					
테레핀 오일 (turpentine oil)			22				
클로브 오일			-				
EtOH						13	
엽록소(chlorophyll)						-	
딜 오일(dill oil)					-		
미네랄 오일						-	39

[0049]

선택된 진통 성분들의 분자 구조



[0050]

[0051]

NSAIDs

[0052]

NSAIDs는 사이클로옥시제나제(COX) 효소들을 차단하여 통증, 염증, 및 발열을 감소시킨다. NSAIDs에 대한 약학적 이해는 계속 진화하지만, 대부분의 NSAIDs는 COX-1, COX-2, 및 COX-3으로 알려진, 3개의 상이한 COX 동질효소들(isoenzyme)을 차단한다고 현재 생각된다. COX-1은 산(acid)으로부터 위(stomach)의 라이닝(lining)을 보호한다. COX-2는 관절과 근육에서 발견되었고, 통증과 염증에 대해 효과들을 매개한다. COX-2를 차단함으로써, NSAIDs는 관절염, 요통, 작은 부상들, 및 연조직 류마티스를 앓는 환자들에서 위약(placebo)과 비교하여 통증을 감소시킨다. 그러나, COX-1 효소("비선택적 NSAIDs"라고도 불림)를 막는, NSAIDs는 또한 소화관 출혈을 일으킬 수 있다.

[0053]

임상 시험들은 국소 NSAIDs가 경구 NSAIDs보다 더 안전한 프로파일을 갖는 것을 증명했다. 국소 NSAIDs 사용의 이차적인 부작용들은 환자들의 약 10 내지 15%에서 발생하고 주로 피부(국소 NSAID를 도포하는 경우, 발진과 소양증)에 발생한다. 소화관의 약물 유해 반응들(adverse drug reaction)은 15% 발생 빈도로 보고된 경구 NSAIDs와 비교하면, 국소 NSAIDs의 경우 더 드물다(Hayneman, C. et al, *Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison, Drugs, pgs. 555-74, Sept, 2000.*).

[0054]

몇몇 국소 제형들은 NSAIDs, 주로 디클로페낙 염들과 캡사이신을 조합한다. 아래의 표는 몇몇 이 제형들의 리스트를 포함한다.

[0055] 캡사이신 & 디클로페낙 염들을 포함하는 국소 제형들

항목 번호	상표명	활성 성분들	회사
1	토팍 페스트 (Topac Fast)	겔; 국소용; 캡사이신 0.025%; 디클로페낙 나트륨 1%; 멘톨 5%; 메틸 살리실레이트 5%	아보트(Abbott)
2	보베란 퍼마겔 (Voveran Thermagel)	겔; 국소용; 캡사이신 0.025%; 디클로페낙 나트륨 1%; 멘톨 5%; 메틸 살리실레이트 5%	노바티스(novartis)
3	씨돌 겔(Xidol Gel)	겔; 국소용; 캡사이신 0.025%; 디클로페낙 디에틸아민 1.16%; 린시드 오일 3%; 멘톨 5%; 메틸 살리실레이트 10%	듀케어 콘셉트 (Dewcare Concept)
4	디클로막스 파 워(Diclomax Power)	겔; 국소용; 캡사이신 0.025%; 디클로페낙 디에틸아민 1.16%; 린시드 오일 3%; 멘톨 5%; 메틸 살리실레이트 10%	토렌트 파마슈티칼스(Torren t Pharmaceutical)
5	디벡스 겔 (Divexx Gel)	겔; 국소용; 캡사이신 0.022%; 디클로페낙 나트륨 1%; 멘톨 5%; 메틸 살리실레이트 10%	주벤투스 헬스케어(Zuventus healthcare)

[0056]

[0057] 미국특허 제4,424,205호는 진통 및 항자극(anti-irritant) 특성들을 갖는 다양한 하이드록시페닐아세트아마이드를 개시한다.

[0058] 미국특허 제4,486,450호는 캡사이신이 건선 피부에 약학적으로 허용가능한 담체(carrier) 중에서 국소적으로 도포되는 건선 피부를 치료하는 방법 및 조성물을 개시하며, 여기에서 캡사이신은 약 0.01 내지 약 1 중량%의 약학적으로 허용가능한 농도로 존재한다. 소량의 투여량에서 자외선에 치료된 건선 피부를 연속적으로(subsequent) 노출하는 것은 치료를 돕는다.

[0059] 미국특허 제4,997,853호는 캡사이신을 약학적으로 허용가능한 담체에 혼합시키는 표재성 통증 증후군(superficial pain syndrome)을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 개시하며, 그리고 이 조성물에 국부 마취제, 예를 들어 리도카인(lidocaine) 또는 벤조카인(benzocaine)을 추가한다. 그 다음, 마취제를 포함하는 조성물은 통증 부위에 도포된다. 변형된 치료는 환자가 캡사이신의 존재에 탈감작될 때까지 국부 마취제를 포함하는 조성물을 사용하는 초기치료와 국소 마취제가 없는 조성물을 사용하는 후속 치료를 포함한다.

[0060] 미국특허 제5,134,166호는 선택된 마취제, 국소 스테로이드 또는 항히스타민제와 조합된 용매 또는 현탁액에서 캡사이신을 사용하여 특정 알러지 관련 질환과 두통을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 개시한다.

[0061] 미국특허 제5,178,879호는 캡사이신, 물, 알콜 및 카복시폴리-메틸렌 유화제를 포함하는 국소 통증 완화에 유용한 투명(clear)하고, 수세성(water-washable)이고, 비기름성(non-greasy)인 겔들을 개시한다. 또한, 이 겔들을 제조하는 방법도 개시된다.

[0062] 미국특허 제5,560,910호는 광범위한 질병들에 의해 발생한 염증을 국소적으로 치료하는데 유용한 조성물들 및 방법들을 개시한다. 조성물들은 약학적으로 허용가능한 담체 중의 캡사이신과 조합된 단백질 분해 효소, 예를 들어 유효량의 브로멜린(bromelain)을 포함한다.

[0063] 미국특허 제5,910,512호는 수성(water-based) 국소 진통제와 도포 방법을 개시하며, 여기에서 진통제는 고추류, 고추 올레오레진(capsicum oleoresin) 및/또는 캡사이신을 포함한다. 이 진통제는 류마티스 관절염, 골관절염 등을 완화하기 위해 피부에 도포된다.

[0064] 미국특허 제5,962,532호는 캡사이신 조성물을 주입하는 것과 함께 마취제를 투여하는 것을 포함하는 통증을 완화시키는 방법을 개시한다.

[0065] 미국특허 제6,239,180호는 신경병증 통증을 치료하기 위해 약 5 중량% 이상 내지 약 10 중량%의 농도에서 캡사이신의 경피 도포를 개시한다. 마취제는 후속 캡사이신 도포의 작열 부작용들을 최소화하기 위해 초기에 투여된다.

[0066] 미국특허 제6,348,501호는 캡사이신과 진통제를 이용하여 관절염 증상들을 치료하는 로션과 이러한 제형들을 제

조하기 위한 방법을 개시한다.

- [0067] 미국특허 제6,573,302호는 다음을 포함하는 크림을 개시한다: 국소 담체(라벤더 오일, 미리스탈 미리스테이트(myristal myristate), 및 다른 보존제에 더하여 히페리쿰 페르포라툼(hypericum perforatum) 아르니카 몬타나(arnica montana) 카프르산(capric acid)으로 이루어진 군에서 선택된 멤버(member)를 포함); 및 0.01 내지 1.0 중량% 캡사이신; 2 내지 10 중량%의 캡슐화제(콜로이드 오트밀 수소화된 레시틴(colloidal oatmeal hydrogenated lecithin), 디포타슘 글리시리지네이트(dipotassium glycyrlhizinate) 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택됨); 아미노산의 에스테르; 최대 100 nm의 입자크기를 갖는 광 산란 성분; 및 히스티딘.
- [0068] 미국특허 제6,593,370호는 고통스러운 피부 질환들과 신경 기능장애(neural dysfunction)를 치료하기 위한 국소 캡사이신 제제를 개시한다. 이 제제는 캡사이신에 의해 발생한 작열 통증을 제거하거나 또는 상당히 개선하기 위한 유효량의 비이온성, 양쪽성 또는 양이온성 계면활성제를 포함한다.
- [0069] 미국특허출원 제2005/0090557호는 TRPV1 작용제, 예를 들어 캡사이신의 조성물들과 용매계(solvent system), 예를 들어 흡수 촉진제(penetration enhancer)에 관한 것이다.
- [0070] 미국특허출원 제2006/0100272호는 통증, 특히 신경병증 통증을 치료하기 위한 조성물들 및 방법들을 개시한다. 이 제형들은 캡사이시노이드 및 국부 마취제 및/또는 항-소양제(anti-pruritic agent)의 공융혼합물(eutectic mixture)이다.
- [0071] 미국특허출원 제2006/0148903호는 수술 부위에 투여량의 캡사이시노이드 겔 투여를 포함하는 수술 후 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0072] 미국특허 제7,282,224호는 캡사이신, 캡사이시노이드 또는 캡사이신 유사체를 포함하는 신경 억제 성분의 유효량을 포함하는 통증 완화 조성물을 개시하며, 이것은 다음의 것들 중 적어도 하나와 결합하여, 통증을 신호화하는 신경 엔딩들을 마비시키거나 억제한다: 관절과 근육들에서 직접적 통증을 감소시키고 추후 통증을 방해하도록 하는 유효량의 염증 조절 성분; 유효량의 쿨링 성분; 유효량의 발열(heat) 최소화 또는 차단 성분; 피부와 신경에 활성제의 향상된 흡수를 유발하는 유효량의 순환 증가 성분(circulation increasing component); 및 글루코사민 설페이트 또는 HCl, 진지버 오피시니알(zingiber officinale)(생강 뿌리) 추출물, 메틸 설풀닐메탄(MSM), 호장근 추출물(polygonum cuspidatum)을 포함하는 유효량의 관절 및/또는 근육용 보습(soothing)과 항-염증 복합제(complex).
- [0073] 미국특허 제7,632,519호는 다양한 TRPV1 작용제 화합물들(캡사이시노이드 및 이들과 관련된 에스테르)과 이들의 제형들을 개시한다.
- [0074] 미국특허 제7,771,760호는 캡사이시노이드, 캡사이시노이드를 가용화할 수 있는 용매, 및 캡사이시노이드 결정화 억제제를 포함하는 캡사이시노이드의 국소 오일들을 개시한다.
- [0075] 미국특허 제7,943,166호는 TRPV1 작용제의 약 10 %(w/v)부터 약 30 %(w/v)까지의 흡수 개선제의 방법 및 액체 용매 시스템에 관한 것이고, 여기에서 액체 제형의 단일 국소 도포는 적어도 이주 동안 통증을 완화시킨다.
- [0076] 미국특허 제7,943,666호는 캡사이신의 에스테르 유도체와 미리스톨레산의 에스테르 유도체의 제형들을 개시한다. 이 유도체들은 효소적 또는 화학적 가수 분해 후에 활성 모화합물(active parent compound)로 돌아갈 수 있다. 이 유도체들은 모화합물보다 피부에 고친유성, 지질 용해성(lipid solubility) 및 저자극성을 갖으므로, 크림과 연고 약학적 제형들을 포함하는 특정 약학적 제형으로 잘 혼합될 수 있다. 개시된 약학적 조성물들은 포유동물들의 생체 내(in vivo) 통증 관리에 유용하고 인간의 다양한 통증을 치료하는데 사용된다.
- [0077] 기술 분야의 발전에도 불구하고, 더 효과적인 통증 완화 캡사이신 제형들은 여전히 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0078] 본 발명의 목적은 치료 부위에서의 감각 손실(loss of sensation)없이 장기간 통증 완화를 제공하는 국소 통증 완화 조성물을 제공하는 것이다.
- [0079] 본 발명의 목적은 제제들의 TRPV1 선택적 작용제, 예를 들어 캡사이신과 기타 관련된 화합물들의 국소 조성물들을 제공하는 것이고, 이것은 국소 투여 후에 관찰된 TRPV1 선택적 작용제 화합물에 의해 발생한 초기 작열/자통

을 제거하거나 또는 상당히 개선하여, 초기 사용 및 장기간 사용 후에 제제를 견딜 수 있게 한다.

- [0080] 본 발명의 목적은 관절 통증, 건염(tendonitis)의 치료에 사용되고, 현재 시판되는 국소 제제들로 치료할 수 없는 국소적 신경병증 통증들의 특정 형태들에 사용되는, 캡사이신 제형들과 같은 국소 TRPV1 선택적 작용제 함유 조성물을 제공하고, 전신성 치료의 부작용들을 가지지 않는 것이다.
- [0081] 캡사이신의 사용과 관련된 일반적인 부작용없이 진통 효과를 발생시키는 치료 유효 농도의 조성물들, 예를 들어 캡사이신 또는 이들의 유사체를 포함하는 방법과 조성물들을 제공하는 이점이 있다.
- [0082] 따라서, 본 발명은 국소 도포 후에 발생하는 심한 작열감없이 지속된(prolonged) 통증 감소 효과를 얻는 고농도의 캡사이신 또는 캡사이신 유도체를 국소적으로 투여하는 방법들을 제공하는 것이다.
- [0083] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 관절과 근육들의 통증 또는 기타 의학적 질환들을 치료하기 위해, 캡사이신 또는 관련 화합물의 개선 특성을 보완하기 위한 진통제/항염증제를 포함하는 조성물들을 제공하는 것이고, 여기에서 진통제들은 캡사이신과 함께 편리하게(conveniently) 투여된다.
- [0084] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 안전하고 효과적이고 종래의 NSAIDS의 부작용을 갖지 않는, 통증과 염증을 국소적으로 치료하기 위한 조성물과 방법을 제공하는 것이다.
- [0085] 본 발명의 또 다른 목적은 조성물을 제조하기 위해 상대적으로 수(aqueous) 불용성인 TRPV1 선택적 작용제들(예를 들어, 캡사이신과 캡사이신 유도체들)의 상당한 농도를 가용화시키는 용매체들을 제공하는 것이고, 용매체들은 피부 층에 신속히 침투하는 진통 및 항염증 성분들을 포함하여, 상당한 농도의 캡사이신 국소 도포에 의해 발생하는 자통 및 작열 통증을 완화시킨다.
- [0086] 본 발명의 다른 목적들 및 이점들은 이후의 명세서를 검토하면 명백해질 것이다.

과제의 해결 수단

- [0087] 본 발명은 TRPV1 선택적 작용제를 포함하는 액체 용액(liquid solution) 조성물들 및 상기 TRPV1 선택적 작용제를 가용화할 수 있는 진통제에 관한 것이고, 여기에서 상기 조성물들이 국소적으로 도포되는 경우 상기 조성물은 기능성 통증 수용 신경 섬유(functional nociceptive nerve fiber)들의 밀도를 감소시킬 정도의 양의 TRPV1 선택적 작용제를 갖고, 상기 조성물은 TRPV1 특정 작용제의 국소 투여에 의해 생성되는 작열감 또는 흥반을 제거하거나 또는 감소시킬 정도로 충분한 양의 진통제를 갖는다. 하나의 실시형태에서, 기능성 통증 수용 신경 섬유들의 밀도를 감소시킬 정도의 TRPV1 선택적 작용제의 양은 국소 도포 후에 적어도 20%, 또는 적어도 50%이다.
- [0088] 또 다른 실시형태에서, 조성물에서 바닐로이드, 또는 유용한 실시형태에서 캡사이시노이드일 수 있는 TRPV1 선택적 작용제는 0.20 내지 30 중량%이다. 진통제는 메틸 살리실레이트, TRPM8 작용제(예를 들어, 멘톨, 이실린(icilin) 또는 유칼립톨), 및 TRPV3 작용제(예를 들어, 캄포어)로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상의 성분들이다. 하나의 실시형태에서, 진통제는 조성물의 50 중량% 이상이고 상기 TRPV1 선택적 작용제를 가용화할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 메틸 살리실레이트는 알콜, 예를 들어 에탄올에 의해 전체 또는 부분적으로 대체된다.
- [0089] 유용한 실시형태에서, 본 발명은 다음의 조성물을 기술한다:
- [0090] i) 0.075 내지 30 중량%의 TRPV1 선택적 작용제, 및
- [0091] ii) a) 국소 살리실레이트 및 b) 상기 TRPV1 선택적 작용제를 가용화할 수 있는 TRPV3 작용제 또는 TRPM8 작용제를 포함하는 50 내지 95 중량%의 진통제를 포함하고,
- [0092] 여기에서 상기 조성물이 국소적으로 도포되는 경우 상기 조성물은 기능성 통증 수용 신경 섬유들의 밀도를 감소시킬 정도의 양의 TRPV1을 갖고, 상기 조성물은 TRPV1 선택적 작용제의 국소 투여에 의해 생성된 작열감 및/또는 자통감 또는 흥반을 제거하거나 또는 감소시킬 정도의 양의 진통제를 갖는다.
- [0093] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 기술한다:
- [0094] 0.075 내지 30 중량%의 TRPV1 선택적 작용제, 및
- [0095] 상기 TRPV1 선택적 작용제를 가용화할 수 있는 70 내지 95 중량%의 진통제를 포함하고,
- [0096] 여기에서 상기 조성물이 국소적으로 도포되는 경우 상기 조성물은 기능성 통증 수용 신경 섬유들의 밀도를 감소시킬 정도의 양의 TRPV1을 갖고, 상기 조성물은 TRPV1 선택적 작용제의 국소 투여에 의해 생성된 작열감 및/또

는 자통갑 또는 흥반을 제거하거나 또는 감소시킬 정도의 양의 진통제를 갖고, 상기 조성물은 테레핀 오일(turpentine oil)을 포함하지 않는다.

[0097] 추가의 유용한 실시형태에서, 조성물은 다음을 포함한다:

[0098] 0.075 내지 30 중량%의 캡사이시노이드,

[0099] 30 내지 75 중량%의 메틸 살리실레이트 및/또는 에탄올,

[0100] 1 내지 20 중량%의 멘톨, 및

[0101] 1 내지 20 중량%의 캄포어.

[0102] 바람직하게는, 0.2 내지 30 중량% 또는 5 내지 20 중량%의 캡사이시노이드 화합물, 30 내지 70 중량%의 메틸 살리실레이트 및/또는 에탄올, 또는 40 내지 60 중량%의 메틸 살리실레이트 및 10 내지 25 중량% 에탄올; 1 내지 20 중량%, 보다 바람직하게는 10 내지 20 중량% 멘톨; 및 1 내지 20 중량%, 보다 바람직하게는 5 내지 15 중량%의 캄포어.

[0103] 또 다른 추가 실시형태에서, 조성물은 다음을 포함한다:

[0104] 캡사이시노이드,

[0105] 메틸 살리실레이트 및/또는 에탄올, 및

[0106] 페놀.

[0107] 바람직하게는, 조성물은 0.20 내지 30 중량%의 캡사이시노이드 화합물; 30 내지 75 중량%의 메틸 살리실레이트 및/또는 에탄올; 1 내지 20 중량%의 멘톨; 1 내지 20 중량%의 캄포어; 및 0.5 내지 5% 페놀.

[0108] 또 다른 실시형태(캡사이신 또는 관련된 화합물을 포함하지 않음)에서, 조성물은 다음을 포함한다:

[0109] 70 내지 95 중량%의 메틸 살리실레이트 및/또는 알콜 예를 들어 에틸 알콜,

[0110] 10 내지 20 중량% 멘톨,

[0111] 10 내지 20 중량% 캄포어, 및 선택적으로

[0112] 0.5 내지 5% 페놀.

[0113] 또한, 본 발명은 통증의 치료뿐 아니라 다양한 다른 의학 질환들의 치료를 위한 조성물을 제조 및 사용하는 방법들에 관한 것이다. 포유동물(예를 들어, 인간)의 통증을 치료하는 방법들은 본 발명의 조성물들을 국소적으로 투여하는 것을 포함하고, 포유동물의 선택된 부위의 진피와 표피에 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 포유 동물의 선택된 부위의 진피 및 표피에서 통각 수용 신경 섬유들의 밀도를 감소시키는 방법들, 예를 들어, 여기에서 기능성 통증 수용 신경 섬유들의 밀도는 조성물이 국소적으로 투여된 후에 적어도 20%, 30%, 40% 또는 50% 감소되는 것을 포함한다.

[0114] 본 발명은 캡사이신에 반응하는 질환(capsaicin responsive condition), 예를 들어 신경병증 통증을 포함하는 통증, 염증성 통각과민증(inflammatory hyperalgia), 외음부통증(vulvodinia), 간질성 방광염(interstitial cystitis), 비염(rhinitis), 구강작열감증후군(burning mouth syndrome), 구강 점막염(oral mucositis), 헤르페스(herpes), 피부염(dermatitis), 소양증(pruritis), 이명(tinnitus), 건선(psoriasis), 또는 두통을 치료하는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 포유동물의 관절염 통증을 치료하는 것, 및 포유동물의 가려움증을 치료하는 방법을 포함한다. 일반적으로, 투여는 작용 부위에 국소적으로 도포된다.

[0115] 또한, 메틸 살리실레이트에 캡사이시노이드를 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 및 용액에 캄포어 및/또는 멘톨을 첨가하는 단계를 포함하는 캡사이시노이드 액체를 제형화하는 방법들, 및 캡사이신과 메틸 살리실레이트를 혼합하는 단계, 및 멘톨, 캄포어 및 페놀 중 하나 이상을 첨가하는 단계를 포함하는 캡사이신의 국소 제형을 제조하는 방법들을 포함한다.

[0116] 또한, 본 발명은 본 발명의 액체 제형을 포함하는 키트와 비-밀폐 도포 디바이스(non-occlusive applicator device)에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 키트는 잔류 작용제(residual agonist) 제거용 세척액(cleaning solution)을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0117] 도 1은 매일 1회, 60분 노출, 4일 연속하여 골관절염(osteoarthritic knee)을 치료한 후의, API-CAPS(0%, 2%, 5%, 10% 또는 20% 캡사이신)의 내인성(tolerability)을 나타낸다. 환자들은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도(Wong-Baker Faces Rating Scale)를 지침으로 하여, API-CAPS 도포 15, 30, 45 및 60 분 후에 내인성(작열감과 자통감)을 0 내지 10의 통증 지수(numeric rating scale)(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 평가하였다.
- 도 2는 매일 1회, 60분 노출, 4일 연속하여 골관절염을 치료한 후의, API-CAPS(0%, 2%, 5%, 10% 또는 20% 캡사이신)의 내인성의 플롯이다. 환자들은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, API-CAPS 도포 15, 30, 45 및 60 분 후에 내인성(작열감과 자통감)을 0 내지 10의 통증 지수(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 평가하였다.
- 도 3은 단기간 API-CAPS, 0.25% 캡사이신, 치료(매일 3회, 일주일에 5일 도포되는 2주간의 치료)의 개시 전에, 초기 골관절염 통증 수준으로부터 통증 감소의 퍼센트 연구의 결과를 나타낸다.
- 도 4는 하루에 3번, 일주일에 5일 도포되는 2주간의 치료 과정에 걸친 각각의 도포 후에, API-CAPS, 0.25% 캡사이신, 치료의 내인성을 보여주는 막대 도표 그래프이다. 환자들은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, API-CAPS 도포 15, 30, 45 및 60 분 후에 내인성(작열감)을 0 내지 10의 통증 지(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 평가하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0118] 본 발명은 주로 통증 치료에 사용되는, 조성물들, 일반적으로 TRPV1 선택적 작용제(즉, TRPV1에 대한 특정 작용제, 예를 들어 캡사이신이 하는 것과 같이 작용함), 예를 들어 캡사이신 또는 캡사이신 유도체/유사체의 액체 용액 약학적 제형들에 관한 것이다. 조성물들은 TRPV1 선택적 작용제의 투여에 의해 발생한 작열 또는 자통을 감소하거나 또는 제거하는 하나 이상의 진통제를 포함하며, 따라서 장기간 투여를 포함하여 TRPV1 선택적 작용제 제형 투여를 견딜 수 있게 한다. 본 출원은 국소 조성물을 포함하는 TRPV1 선택적 작용제가 인간의 통증 치료에 매우 효과적이고 하나 이상의 고농도의 국소 진통제(들), 예를 들어 메틸 살리실레이트, 캄포어, 멘톨 및 페놀을 투여하는 경우, 진통제가 없는 동일한 조성물보다 도포 부위에서 작열 통증을 상당히 감소시킨다는 것을 밝혔다. 베이스 비히클(base vehicle)이 선택되고 활성제가 비히클에 첨가되는 종래 제형화와는 달리, 본 발명의 제형들에서는, 활성제들, 진통제들이 그 비히클이거나 또는 1차 비히클(primary vehicle)이다. 본 발명의 제형의 진통 성분들은 일반적으로 제형의 50 중량%, 또는 60 중량%, 70 중량% 이상 또는 75 중량% 이상으로 이루어진다.
- [0119] 본 발명은 종래 기술의 캡사이신 제형들과 관련된 농도 의존적인 캡사이신의 부작용들(예를 들어, 작열 및 자통)과 같은 중증도(severity) 없이, 진통제로부터 즉각적인 통증 완화와 함께 TRPV1 선택적 작용제, 예를 들어 캡사이신에 의해 제공되는 오래 지속되는 통증 완화를 제공한다. 제형들은 몇 주 내지 몇 달의 기간 동안 질병 상태 및 중증도에 따라 통증 완화를 제공할 수 있다. 중요하게는, 본 발명의 제형들은 제형을 국소적으로 도포한 피부에서 감각을 유지한다.
- [0120] 국소 제형들, 특히 통증 치료용 제형들은 일반적으로 사용되는 경우보다 더 높은 수준의 TRPV1 선택적 작용제들, 예를 들어 캡사이신을 포함한다. 본 발명의 제형들은 종래 기술의 캡사이신 제형들과 관련된 불편함(discomfort) 및 작열을 갖지 않는다. TRPV1 선택적 작용제의 제형들은 항염증제, 항산화제 및 기타 첨가제들(이들은 통증 완화에 기여하고 병리학적 질환(pathological condition), 예를 들어 관절염 통증, 골관절염, 관절 질환들, 근육 통증, 신경병증 통증, 경부통 및 요통, 대상포진, 군발성 두통 및 기타 질병 또는 건강과 관련된 질환들의 치료학적 치료에 기여함)을 포함할 수 있다.
- [0121] 본 발명은 TRPV1 선택적 작용제 화합물, 예를 들어 캡사이신 또는 관련된 화합물들의 유의적인 양을 피부를 통해 전달하기 위한 약학적 국소 조성물들에 관한 것이다. TRPV1 선택적 작용제 화합물 외에도 조성물의 화합물들은 TRPV1 선택적 작용제 화합물의 투여와 관련된 작열감을 감소시키거나 또는 제거하는 것뿐 아니라, 상기 TRPV1 선택적 작용제 화합물의 피부 흡수를 개선시키기 위해 포함된다. 추가 성분들은 일반적으로 캄포어, 메틸 살리실레이트 및/또는 알콜, 및 멘톨 및 선택적으로 페놀이고, 이것들은 단순 요통(simple backache), 관절염, 좌상(strain), 타박상(bruise) 및 염좌(sprain)와 관련된 근육들과 관절들의 약한 고통과 통증의 일시적 완화에 일반적으로 안전하고 효과적이다.

[0122] 캡사이신 제제들에 이 성분들의 충분한 양을 혼합하는 것은 통증의 국소 치료용 혼합물을 형성해서 캡사이신에서 생성된 초기 작열/자통을 제거 또는 개선한다는 것을 밝혔다.

[0123] 이 성분들의 진통 특성들은 TRPV1 선택적 작용제 화합물, 예를 들어 캡사이신의 국소 도포 후 생성된 작열감/자통감을 감소시키는 것을 입증했다. 본 발명의 조성물들은 멘톨, 캄포어, 및 메틸 살리실레이트, 및 선택적으로 페놀의 상당한 양을 포함하고, 이것들은 또한 캡사이신의 국소 도포 후 생성된 작열감/자통감을 최소화하여 진통 특성을 개선시킨다. 기타 적절한/용화성(compatible)의 진통 오일, 예를 들어 페퍼민트 오일(멘톨도 포함), 유칼립투스 오일, 라벤더 오일 및 기타 진통 오일들은 국소 혼합물에 첨가될 수 있다. 또한, 피부의 생존 층들(viable layer)과 피하 조직들에 캡사이신을 흡수하는 것을 개선하는 성분이 추가될 수 있다.

[0124] 따라서, 본 발명은 특정 피부 질환들과 신경 기능장애와 관련된 통증을 감소시키기 위해 초기 및 장기간 또는 반복된 투여에서 효과적 양의 TRPV1 선택적 작용제, 예를 들어 캡사이신을 포함하는 국소 제제들을 제공한다.

[0125] 본 발명의 화합물들

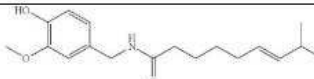
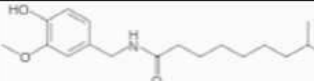
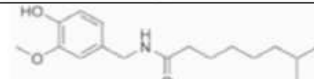
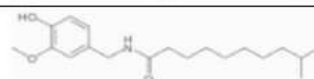
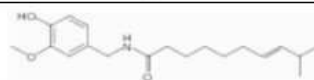
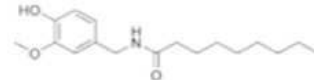
[0126] 본 발명의 제형들의 성분들은 아래에서 논의한다.

[0127] 캡사이시노이드, 캡사이신과 이것의 유사체들을 포함하는 TRPV1 선택적 화합물들

[0128] 본 발명에 따르면, 통증 완화 조성물은 치료 유효량의 신경 억제 성분-TRPV1 선택적 작용제-를 포함하고, 이것은 통증을 신호화하는 신경 엔딩들을 억제한다. TRPV1 선택적 작용제 성분은 일반적으로 바닐로이드, 캡사이시노이드이고, 보다 구체적으로 캡사이신, 노니바마이드(nonivamide) 또는 다른 캡사이신 유도체, 또는 이들의 혼합물이다.

[0129] 본 발명에 따른 TRPV1 선택적 작용제 화합물들은 천연 캡사이시노이드(캡사이신 올레오레진), 및 합성(노니바마이드) 형태들뿐 아니라, 캡사이신의 유도체들(유사체들)을 포함한다. 캡사이신은 화학명 N-(4-하이드록시-3-메톡시벤질)-8-메틸논-트랜스-6-엔아마이드(N-(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-8-methylnon-trans-6-enamide)로 알려져 있다. 캡사이신은 주성분이(main) 칠리 페퍼의 캡사이시노이드(일반적으로 69%)이고, 다음 성분으로 디하이드로캡사이신(일반적으로 22%)과 노르디하이드로캡사이신(norihydrocapsaicin)(일반적으로 7%)이다. 노니바마이드는 칠리 페퍼에서 미량(trace amounts) 발견된다.

[0130] 캡사이신& 캡사이시노이드 특성들

캡사이시노이드 명	약어	분자량(MW)	천연의 상대적 함량(Natural Relative Amount)	스코빌 열단위(Scoville Heat Units)	분자식	화학 구조
캡사이신	C	305	69%	16×10^5	$C_{15}H_{27}NO_3$	
디하이드로-캡사이신	DHC	307	22%	15×10^5	$C_{15}H_{29}NO_3$	
노르디하이드로-캡사이신	NDHC	293	7%	9.1×10^5	$C_{17}H_{27}NO_3$	
호모디하이드로-캡사이신	HDHC	321	1%	8.6×10^5	$C_{19}H_{31}NO_3$	
호모-캡사이신	HC	319	1%	8.6×10^5	$C_{19}H_{29}NO_3$	
노니바마이드	PAVA	293	0.25%	9.2×10^5	$C_{17}H_{27}NO_3$	

[0131]

⁽¹⁾Constant et al. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 425-426

- [0132]
- [0133] 상기에 기재된 바와 같이, 캡사이신과 몇몇 관련된 화합물들은 캡사이시노이드라고 불린다. 노니바마이드, n-노난산(n-nonanoic acid)의 바닐릴아마이드(vanillylamide)(또한, PAVA)는 캡사이시노이드의 상대적 매운맛(relative pungency)을 측정하는 표준 물질(reference substance)로 사용될 뿐 아니라, 매운맛을 부여하는 음식 첨가제로서 사용된다.
- [0134] 캡사이신과 디하이드로캡사이신은 함께 칠리 페퍼에서 발견되는 캡사이시노이드들의 최대 80 내지 90%를 구성한다. 상이한 캡사이시노이드 화합물들은 탄화수소 꼬리(tail)의 경미한 구조적 변형을 가짐으로, 신경 수용체들에 결합하는 능력과 혀(tongue), 입(mouth), 및 목(throat)의 수용체들의 층들에 침투하는 능력이 변한다.
- [0135] 캡사이시노이드는 구조적으로 유사하고, 긴 탄화수소 부분(즉, 탄소와 수소 원자들만 포함하는 부분)의 길이와, 탄화수소 부분에서 하나의 탄소-탄소 이중결합(탄소-탄소 이중 결합들)의 존재에 따라서만 변한다.
- [0136] 노니바마이드는 칠리페퍼에 존재하지만, 일반적으로 합성으로 제조된다. 노니바마이드는 캡사이신보다 열에 안정하다. 관절염과 근육 통증을 완화시키기 위해 상품화된 연고들은 종종 노니바마이드를 포함한다. 피부에 이 연고를 도포하는 것은 작열감에 대한 발열(warm)과 몇 시간 동안의 통증 완화를 발생시키는 특성을 갖는다.
- [0137] 알킬 체인이 약간 상이한 합성 캡사이신 유도체들과 천연적으로 발생한 캡사이신 모두는, 동일한 약물학적 효과(pharmacological effect)를 갖는다.
- [0138] 캡사이신은 실질적으로 물에 불용성이지만, 알콜, 메틸 살리실레이트, 에테르, 벤젠과 클로로포름에는 자발적으로 용해된다. 캡사이신은 친유성의 하얀 결정 분말; 녹는점 60 내지 65℃이다.
- [0139] 치료학적으로, 캡사이신은 국소 진통제로 사용된다. 천연과 합성의 캡사이신 형태들은 모두 상업적으로 이용가능하다.
- [0140] 캡사이시노이드와 캡사이신은 본 발명에 따라 도포 가능하다.
- [0141] 레시니페라톡신(resiniferatoxin; RTX)은 매우 강한 캡사이신 유사체이다. 기타 TRPV1 선택적 작용제들은 아난다마이드(anandamide)와 NADA를 포함한다. 다수의 추가 작용제들은 미국특허 제7,943,166호와 미국특허 제7,632,519호에 개시되어 있고, 각각의 특허들은 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다. 일부 캡사이신 유사체들은 미국특허 제5,962,532호에 개시되고, 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다.
- [0142] 본 발명의 제형들은 0.075 내지 30 중량%, 0.2 내지 30 중량%, 또는 2 내지 20 중량%, 2 내지 10 중량% 또는 5 내지 15 중량%의 캡사이신, 또는 관련된 화합물들을 일반적으로 포함한다. TRPV1 선택적 작용제들이 캡사이신과 다른 경우, 효능(potency)이 다양할 수 있기 때문에, 제형 중 작용제의 양은 본 명세서에서 캡사이신에 대해 기재된 중량% 범위에 따라 얻어진 결과와 동일한 결과를 얻는 양이다.
- [0143] **진통제 및 기타 성분들**
- [0144] 본 발명의 조성물들은 또한 진통제- 하나 이상의 진통제들을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "진통제(analgesic agent)"는 국소적으로 도포되는 경우 감각 손실없이 통증 또는 작열감을 감소시키는 화합물 또는 화합물들이다. 본 발명의 진통제들은 캡사이시노이드를 포함하지 않고 오피오이드를 포함하지 않는다. 또한, 진통제들은 제형들에 포함된 TRPV1 특정 작용제에 국소 국부 마취제, 예를 들어 리도카인(또는 프로카인, 아메토카인, 코카인 리도카인(리그노카인으로도 알려짐), 프릴로카인, 부피바카인, 레보부피바카인, 로피바카인, 메피바카인, 디부카인)를 포함하지 않는다. 이 카인(caine) 국부 마취제들은 부수적으로 캡사이신을 국소적 투여하는 경우 캡사이신의 작열 효과를 조절할 정도로 효과적이지 않다; 그것들은 캡사이신에 관한 작용의 시작이 더 느리다. 작열감을 감소시키기 위해, 이 카인 국부 마취제들은 캡사이신과 관련된 작열감 이전에 충분한 마취 작용을 이끌어 내기 위해 일반적으로 캡사이신보다 먼저 투여된다. 하나의 실시형태에서, 진통제는 테레빈 오일(turpentine oil)을 포함하지 않는다.
- [0145] 따라서, 진통 화합물들의 시스템이 다음의 기능을 할 수 있다는 것을 밝혔다: (1) 상대적으로 수불용성(aqueous insoluble)인 캡사이신 및 관련된 캡사이시노이드들과 TRPV1 선택적 작용제들을 상당한 농도로 가용화 하는 것

(solubilize); (2) 피부 표면 및 진피와 표피 하부에서 신속하게 침투시키는 것(penetrates); 및 (3) TRPV1(예를 들어, 캡사이신)의 국소 투여와 관련된 작열감과 자통감과 홍반을 감소 또는 제거하는 것(reduce or eliminate the burning and stinging sensation and erythema)(TRPV1 선택적 작용제의 투여 수시간 내지 수일 후에 발생할 수 있는 TRPV1 선택적 작용제(예를 들어 캡사이신)의 국소 투여와 관련된 온도 통각과민증(열에 대한 상승된 민감성)을 감소시키는 것을 포함함(reducing thermal hyperalgesia)). 본 발명은 부수적으로 캡사이신을 국소적 투여하는 경우 캡사이신의 작열 효과를 효과적으로 조절하기 위해 캡사이신에 대한 빠른 "작용의 시작(onset of action)"을 갖는 특정 국소 진통제(예를 들어, 메틸 살리실레이트, 멘톨, 캄포어, 및 페놀)의 사용을 포함한다. 화합물의 작용의 시작은 그것의 약물학적 특성들(일부 화합물은 아래의 표에 요약됨)과 연관된다.

성분들	분자량	오일 용해성	수 용해성	log O/W	녹는점 (°C)	작용의 시작
캡사이신	305.41	용해	불용해	3.327	62-65	중간 (moderate)
메틸 살리실레이트	152.15	알콜 혼합 (alcohol miscible)	조금 용해 (sparingly)	2.23	-9	빠름 (fast)
에틸 알콜	46.07	용해	혼합	-0.18	-114	빠름
페놀	94.11	용해	용해	10	43	빠름
멘톨	156.26	용해	용해되기 어려움 (slightly soluble)	2.66	42	빠름
캄포어	152.23	용해	용해되기 어려움	2.089	176	빠름
리도카인	234.34	용해	불용해	2.359	68	느림 (slow)
프틸로카인	220.31	용해	조금 용해	2.11	137	느림
벤조카인	165.19	용해	조금 용해	1.95	90	중간

[0146]

[0147]

빠른 작용의 시작을 갖는 선택된 국소 진통제들의 사용은 부수적으로 국소적으로 투여하는 경우 캡사이신의 작열 효과를 효과적으로 조절하지만, 캡사이신에 비해 더 즉각적인 통증 완화 또한 제공한다. 본 발명의 하나의 실시형태에서, 국소 진통제는 160 이하의 분자량(molecular weight)을 갖는다. 캡사이신은 이러한 빠른 작용 시작 국소 진통제들에 비해 더 장기간/오래 지속되는 통증의 완화를 제공한다.

[0148]

본 출원은 국소 TRPV1 선택적 작용제 함유 조성물들이, 국소 진통제들, 예를 들어 메틸 살리실레이트, 캄포어, 멘톨, 및 페놀과 결합되는 경우 도포 부위에서 상당히 약한 작열 통증을 갖고(진통제를 포함하지 않는 동일한 조성물과 비교하는 경우), 인간을 포함하여 포유동물들의 통증을 치료하는데 매우 효과적이라는 발견을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "국소적(topical)"은 신체의 정해진 부위에, 예를 들어 피부 표면 또는 점막의 정해진 부위에 조성물을 토여하는 것을 의미한다.

[0149]

본 발명의 진통제는 메틸 살리실레이트 및/또는 알콜(30 내지 75 중량%), TRPM8 작용제(예를 들어, 멘톨, 이실린 또는 유칼립톨), 및 TRPV3 작용제(예를 들어, 캄포어)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 물질들(agent)이다. 진통제(복수의 화합물들일 수 있음)는 TRPV1 선택적 작용제를 가용화시킬 수 있다. 본 발명의 제형들의 진통 성분들은 일반적으로 제형들의 50 중량% 이상이다.

[0150]

메틸 살리실레이트를 포함하는 국소 살리실레이트

[0151]

메틸 살리실레이트는 진통제와 항염증제로 작용할 수 있다. 메틸 살리실레이트를 생산하는 일부 식물들은 일반 명에서 유래한, 윈터그린으로 불린다. 에스퍼크림™(Aspercreme)의 활성 성분인, 트롤아민 살리실레이트는 국소 통증 조성물들에 사용될 수 있는 또 다른 살리실레이트이다. 메틸 살리실레이트 에스테르들이 또한 만들어졌다. 메틸 살리실레이트는 캡사이신노이드들을 용해하기 위한 용매로서 유용하게 사용될 수 있다는 것이 알려졌다.

[0152] 본 발명의 제형들은 일반적으로 30 내지 70 중량% 또는 40 내지 60 중량%의 메틸 살리실레이트를 포함한다.

[0153] **멘톨**

[0154] 멘톨은 합성되거나 또는 페퍼민트나 쿨링감을 제공하는 기타 민트 오일에서 얻어지는 유기 화합물이다. 유리하게, (1)-멘톨(페퍼민트 오일에서 유래된 천연 멘톨)은 진통 효과들을 위해 본 발명에서 사용된다. 대안적으로, 또 다른 일시적 수용체 전위 서브페밀리M8(transient receptor potential subfamilyM8; TRPM8) 작용제, 예를 들어 이실린 또는 유칼립톨이 사용될 수 있다.

[0155] 본 발명의 제형들은 1 내지 20 중량%, 10 내지 20 중량%의 멘톨을 포함한다.

[0156] **캄포어**

[0157] 캄포어는 피부를 통해 쉽게 흡수되고, 멘톨과 유사한 쿨링감을 제공하고, 경미한 국부 마취제로 작용한다. 캄포어는 천연적에서 발생한 화합물이다. 대안으로, 또 다른 일시적 수용체 전위 바닐로이드3(transient receptor potential vanilloid3; TRPV3) 작용제, 예를 들어 이실린 또는 유칼립톨이 사용될 수 있다.

[0158] 본 발명의 제형들은 1 내지 20 중량%, 10 내지 20 중량%, 또는 5 내지 15 중량%의 캄포어를 포함한다.

[0159] **페놀**

[0160] 페놀은 피부에 접촉시 시원하게 하고 무감각하게 해서, 효과적인 국소 진통제 성분이 된다. 또한, 페놀은 세균들(germ)을 죽이고 작은 피부 염증들에 감염 위험을 감소시킨다. 페놀은 여러 적용들로, 100년 넘게 의학적으로 사용되었다. 가려움증을 완화시키는 제제의 유효성을 개선할 수 있기 때문에, 페놀은 벌레 물림과 쏘임(sting), 화상, 및 기타 통증있고 가려운 피부 질환들의 완화를 위해 만들어진 제형들에 첨가된다.

[0161] 본 발명의 제형들은 0 내지 4.6%, 바람직하게는 1 내지 3%의 페놀을 포함할 수 있다.

[0162] 유게놀/클로브 오일 및 티몰/타임 오일 또는 에센셜 오일(표 2 또는 아래의 표 참조)은 페놀에 첨가되거나, 또는 페놀을 대신하여 첨가될 수 있다. 아래의 표는 천연 진통 성분들의 일부 특성들과 함께 이것들을 열거한 것이다.

천연 진통 성분들	기 능							
	진통	마취	소독	항진균	항균	발적	항염증	항소양증
멘톨 (민트 오일)	X		X		X	X	X	X
캄포어	X	X	X		X		X	X
원터그린 오일 (메틸 살리실레이트)	X		X		X	X	X	
페놀	X	X	X	X	X		X	X
유게놀/클로브 오일	X	X	X		X		X	X
티몰/타임 오일	X	X	X	X	X	X	X	X
유칼립투스 오일	X		X		X	X	X	X
페퍼민트 오일	X		X		X	X	X	X
라벤더 오일	X		X		X		X	X
티 트리 오일	X		X	X	X		X	X
테레빈 오일	X		X		X	X	X	X

[0163]

[0164] **알콜**

[0165] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 메틸 살리실레이트는 메틸 살리실레이트와 유사한 알콜, 예를 들어 에틸 알콜

또는 벤질 알콜로 대체되거나 또는 보충되며, 캡사이시노이드뿐 아니라, 멘톨과 캄포어를 가용화할 수 있다. 이로써 낮은 점성과 짧은 건조 시간을 갖는 조성물들이 된다. 메틸 살리실레이트가 에탄올로 대체되는 하나의 실시형태에서, 글리세롤이 조성물에 첨가될 수 있다.

[0166] **피부 침투를 개선시키는 계면활성제와 기타 물질들**

[0167] 바람직하게는 비이온성인 하나 이상의 계면활성제(들)(예를 들어, PS80, 소르비탄 에스테르(스펜스(Spans)), 폴록사머 등과 같은 폴리소르베이트)은 또한 진통제와 캡사이신 화합물들의 피부 흡수를 개선시키기 위해 본 발명에 따른 조성물에 첨가될 수 있다. 그것들은 국소 투여용으로 약학적으로 허용가능한 담체 성분들과의 혼합하여 캡사이신(또는 관련된 화합물들)에 의해 발생하는 초기 자통(stinging pain)을 개선할 수 있다. 의약품, 화장품 및 음식 재료에 사용되는 지방산 에스테르 비이온성 계면활성제는 생체 조직들(biological tissue)와의 친화성(compatibility)으로 인해 특히 유용하다.

[0168] 기타 침투제들(penetrating agent)은 프로필렌 글리콜, α 비사보올(α bisabolol), 및 피부 흡수를 개선시킬 수 있는 국소 제형 개발 분야에 알려진 기타 오일 용해성 유기 화합물들을 포함한다.

[0169] **항염증제들**

[0170] **에피게닌 & α 비사보올**

[0171] 염증과 관련된 관절들과 근육들의 염증, 종창(swelling), 발적(redness), 및/또는 통증을 감소시키거나 또는 완화시키는 염증 조절 성분의 유효량이 첨가될 수 있다(예를 들어, 에피게닌과 α 비사보올).

[0172] 에피게닌은 천연물 중에 가장 강하고 효과적인 항염증 및 항산화 특성들을 제공한다. 추가로 치료 효능(efficacy)을 강화시키기 위해 제형에 포함시킬 수 있다. 에피게닌은 광범위한 항염증 특성들을 갖고 통증(예를 들어, 물질 사이클로옥시제나제(COX)에 의해 발생하는 관절염)을 일으키는 화합물들의 생산을 차단하는 능력을 갖는다. 본 발명의 통증을 완화시키는 제형의 구성요소들(constituent)에서 캡사이신 혼합물에 에피게닌을 첨가하는 것은, 혼합물에 첨가된 다음 농축물을 형성하기 위해, 에피게닌을 상승된 온도에서 PS80에 첫번째로 용해시키는, 고온 계면활성제 기술을 사용하여 달성될 수 있다(미국특허출원 제2011/0311592호 A1 참조).

[0173] α 비사보올은 진통, 항자극, 항염증, 항진균 및 항균 특성들도 갖는 것으로 알려진 또 다른 강한 항염증 세스퀴테르펜(sesquiterpene)이다. α 비사보올은 또한 특정 분자들의 피부를 통한 흡수를 개선시킨다는 것이 입증되었다. α 비사보올은 피부 흡수를 개선시키기 위해 활성 성분들을 경피적으로 이동시키는 것을 돕는다(*R. Kadir and B. W. Barry. Alpha-Bisabolol, a Possible Safe Penetration Enhancer for Dermal and Transdermal Therapeutics. Int. J. Pharm. 70:87-94 (1991).*).

[0174] **NSAIDs/디클로페낙 나트륨**

[0175] 본 발명의 추가 실시형태들에서, 비-스테로이드 항염증제(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent; NSAID)는 TRPV-1 선택적 작용제 제형들과 병용투여된다. NSAID와 TRPV-1 선택적 작용제는 단일 조성물(국소 NSAID를 사용하는 경우)로 함께 투여되거나, 또는 별개의 조성물들(국소 또는 비국소 NSAID를 사용하는 경우)로 투여될 수 있다. NSAID는 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 TRPV-1 선택적 작용제 투여 전, 후에 또는 TRPV-1 선택적 작용제와 동시에 투여될 수 있다. 예를 들어, TRPV-1 선택적 작용제는 국소적으로 투여될 수 있지만, NSAID 물질은 경구, 국소적 또는 비경구적으로(parentally) 투여될 수 있다.

[0176] 본 발명의 제형들에서 보조제(adjunctive agent)로서 유용한 NSAIDs는 아스피린(아세틸살리실산), 이부프로펜, 나프록센, 디클로페낙, 베록사프로펜, 케토프로펜, 인도메타신 등과 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 "NSAID"는 메틸 살리실레이트를 포함하지 않는다.

[0177] 국소 제형에서 NSAID, 예를 들어 디클로페낙 염과 캡사이신의 조합은 두 개의 확립된 통증 완화제들을 조합하고, 이것들은 두 개의 상이한 작용 메카니즘들(MOAs)을 통해 작용한다: 즉, TRPV1 신경 비기능화제(defunctionalizer)와 강한(potent) COX-2 억제제. 용해도 연구들이 수행되었고(아래 참조) 제형들은 본 발명을 이용하여 TRPV1 선택적 작용제, 캡사이신과 함께 NSAID, 디클로페낙 나트륨을 포함하도록 제조되었다.

[0178] **냄새 저감 성분들**

[0179] 다수의 일반적으로 도포되는 진통제 제형들은 단순 요통(simple backache), 관절염, 염좌, 타박상과 좌상과 관련된 근육과 관절의 약한 고통과 통증들을 일시적으로 완화시키는데 사용되는, 에센셜 오일과 휘발성 방향족 화합물의 블렌드를 포함한다. 예: 활성 성분들로 이루어진 화이트 플라워 진통 밤:메틸 살리실레이트(윈터그린 오일) 40%, 멘톨 15%, 캄포어 6% 및 기타 성분들; 유칼립투스 오일 18%, 페퍼민트 오일 15%, 및 라벤더 오일 6%. 그러나, 화이트 플라워 진통 밤의 모든 성분들은 결합된 성분들이 강하고 예리한(penetrating) 매운맛, 냄새에 기여하는 그들의 특유의 냄새들로 알려져 있고, 이것은 다수의 사용자와 사용자와 접촉하는 다수의 사람들을 불쾌하게 한다. 또한, 이 휘발성 방향족 화합물 화합물들과 에센셜 오일의 인지된 냄새의 정도는 밀폐된 공간, 예를 들어 자동차, 버스, 비행기, 및 환기가 잘 안되는 방 등 내에서 종종 증가한다. 이 발명은 조합된 농도가 제형의 35 중량%를 종종 초과하는 앞에서 언급된 국소 진통 화합물들의 인지된 냄새들의 심각성을 감소시키는데 특히 이점이 있음을 교시한다.

[0180] 휘발성 국소 진통 화합물들, 예를 들어 메틸 살리실레이트, 캄포어 및 멘톨의 상당한 양들을 포함하는 제형들에 낮은 주변 증기압(low ambient vapor pressures)을 갖는 상대적으로 무취의(non-odiferous) 오일, 예를 들어 알로에 베라, 코코넛, 보리지(Borage) 및/또는 마카다미아 너트 오일을 포함하는 것은 이 강하고 예리한 매운맛 방향족 냄새의 감지를 상당히 감소시킨다. 이 효과는 상대적으로 고농도의 캡사이신을 갖는 제형들에 특히 유용하다.

[0181] **알로에 베라 오일**

[0182] 알로에 베라 오일의 알로에 베라는 비타민 C, E, 베타-카로틴, 및 B12, 미네랄들, 예를 들어 마그네슘, 구리, 크롬, 칼슘, 철과 칼륨, 필수아미노산들, 식물성 스테롤과 리그닌을 포함하기 때문에 피부 제제들에 사용되는 영양소가 풍부한 성분이다.

[0183] 알로에 베라는 항염증, 피부진정(emollient), 항진균, 항균과 항바이러스 특성이 풍부하여, 다수의 피부 질환들에 강한 치료제이다. 알로에 베라의 다양한 효소들은 종종 피부 질환에 수반되는 가려움증, 종창과 염증을 감소시킨다. 알로에 베라는 상처(wound), 화상, 데인 상처(scald) 및 심지어 일광화상을 치료하는데 사용된다. 식물 추출물은 순환을 개선하고 치유 과정을 촉진하는 동안 세균 감염에 대응한다. 알로에 베라는 세포 재생에 유용하다.

[0184] **코코넛 오일**

[0185] 코코넛 오일은 피부 질환, 예를 들어 습진, 건선, 주사(rosacea) 및 다양한 기타 피부 감염들의 치료에 유용하고; 건조함에 의한 피부의 가려움증과 박편(flaking)을 감소시키거나 또는 제거하는 것을 돕는다. 코코넛 오일은 건강한 피부에 필수적인 비타민 E뿐 아니라 중간 사슬 지방산들(medium chain fatty acid), 카프르산, 카프릴산, 카프로산과 라우르산을 포함한다.

[0186] 그것은 단독으로 또는 다른 오일들과 결합하여, 피부에 수분을 공급하고, 수분 크림과 오일과 아로마테라피 블랜드용 우수한 베이스 오일이다. 코코넛 오일의 항산화 특성들은 자유 라디칼의 형성을 막고 피부의 기본적 결합 조직(underlying connective tissue)를 강화하는 것뿐 아니라 과도한 태양 노출에 의한 손상을 제한함으로써, 나이와 관련된 주름 및 피부 처짐(sagging skin)을 지연시키는데 도움을 줄 수 있다.

[0187] **보리지 오일(Borage Oil)**

[0188] 보리지 오일의 국소 도포는 동물들과 인간들 모두에서의 염증성 질환들과 피부 질환들, 예를 들어 습진과 피부염을 방지하고 치료하는데 효과적인 것으로 나타났다. 필수 지방산은 식이에도 중요하지만, 또한 피부에 국소적으로 도포되는 경우에 중요한 역할을 한다. 보리지 오일은 감마-리놀렌산(GLA)로 불리는 필수 지방산의 가장 풍부한 것으로 알려진 근원(24%)이다. 이 고도 불포화(polyunsaturated)필수 지방산들은 구조 및 세포 막의 유연성에 필수적이고, 또한 표피 지질 장벽(epidermal lipid barrier)의 구조에 중요한 역할을 수행한다. 따라서, 이것들은 경피 수분 손실을 정상화시키는데 도움을 줄 수 있다. 보리지 오일은 점액(mucilage)에서 매우 높고,

또한 피롤리지딘 알카로이드(pyrrolizidine alkaloid)를 포함한다. 이 오일의 주요 구성성분은 비타민 C, 사포닌, 탄닌과 미네랄이다. 오일의 탄닌은 피부에 약한 모공수렴 효과(tightening effect)를 갖고, 오일은 건조한 피부에 수분과 부드러움(smoothness)을 회복시켜, 자극되고 손상된 피부를 진정시킨다. 보리지 오일은 또한 만성 피부 질환들, 예를 들어 습진과 아토피 피부염을 앓는 사람들에게 완화를 제공하는 것을 돕는다.

[0189] 마카다미아 너트 오일

[0190] 이 저자극성(hypoallergenic) "오일"은 고농도의 팔미톨레산, 18%, 올레산 60%, 리놀렌산 2.7%, 오메가-3와 오메가-6 3%를 포함한다. 마카다미아 너트 오일은 좋은(rich) 피부 감촉(skin feel)을 주는 효과적인 피부완화제이다. 오일은 여러 자연 치유 특성을 갖는다. 자극된 피부, 작은 상처들을 돕고, 상처의 착색을 감소시키는데 매우 성공적이라는 것이 다수 알려졌다.

[0191] 마카다미아 너트 오일의 안정성은 그것을 다수의 화장품에 적용되는 이상적 성분이 되게 한다. 마카다미아 너트 오일은 우수하고 알맞게 빠른 흡수 속도를 갖는 보호 오일로 알려져 있다. 마카다미아 너트 오일은 천연적으로 피부를 보호하고 윤기나게 하는 인간 피지와 동일한 방식으로 작용한다. 이 오일 재생 특성들은 손상된 피부를 대상으로 하는 제품에서 이것들이 양질의 성분들이 되게 한다.

[0192] 본 발명의 조성물들

[0193] 본 발명은 조성물들, 바람직하게는 TRPV1 선택적 작용제를 포함하는 액체 용액과 상기 TRPV1 선택적 작용제를 가용화시킬 수 있는 진통제에 관한 것이고, 여기에서 상기 조성물들이 국소적으로 도포되는 경우 상기 조성물은 기능성 통증 수용 신경 섬유들의 밀도를 감소시킬 정도로 상당한 양의 TRPV1 선택적 작용제를 갖고, 상기 조성물은 TRPV1 특정 작용제의 국소 투여에 의해 생성되는 작열감 및/또는 자통감 또는 홍반을 제거하거나 또는 감소시킬 정도로 충분한 양의 진통제를 갖는다. 본 발명의 액체 용액은 바람직하게는 비수용액이다. 만약 에탄올이 용액이라면, 물이 포함될 수 있다. 일반적으로 물은 5 중량% 미만, 또는 바람직하게는 2 중량% 미만이다. 본 발명의 조성물들에서, 불활성 성분들(inert ingredient)(즉, TRPV1 선택적 작용제, 및 진통제들 제외)은 일반적으로 조성물의 25 중량%, 10 중량% 또는 5 중량%를 포함한다.

[0194] TRPV1 선택적 작용제들, 진통제들, 및 본 발명의 약학적 조성물들에 사용하는데 적합한 첨가제들은 인간의 피부에 도포되는 경우 약학적으로 허용가능한 것, 즉 사용되는 수준에서 허용가능한 유독성을 갖는 것이다. 본 발명의 제형들의 모든 성분들은 USP 등급(usp grade)이다. 본 발명의 보다 바람직한 실시형태에서, 조성물들은 U.S. FDA의 GMP 규정들과 완전히 일치하게 제조되었다.

[0195] 하나의 실시형태에서, 국소 도포 후, 기능성 통증 수용 신경 섬유들의 밀도를 감소시킬 정도의 TRPV1 선택적 작용제의 양은 적어도 20%, 또는 적어도 50%이다. 또 다른 실시형태에서, 조성물에 TRPV1 선택적 작용제는 0.20 내지 30 중량%이다.

[0196] TRPV1 선택적 작용제는 바닐로이드일 수 있고, 또는 유용한 실시형태에서 캡사이신과 같은 캡사이시노이드일 수 있다.

[0197] TRPV1 선택적 작용제를 가용화하는 진통제는, 메틸 살리실레이트(30 내지 70 중량%), TRPM8 작용제(예를 들어, 멘톨, 이실린 또는 유칼립투스), 및 TRPV3 작용제(예를 들어 캄포어)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상이다. 진통제는 일반적으로 조성물의 50 중량%를 초과하고 상기 TRPV1 선택적 작용제를 가용화할 수 있다.

[0198] 본 발명의 조성물들의 유용한 성분들은 다음과 같다:

[0199] 캡사이신 또는 관련된 화합물,

[0200] 메틸 살리실레이트 및/또는 에탄올,

[0201] 멘톨,

[0202] 캄포어, 및 선택적으로

[0203] 페놀.

[0204] 진통/탈감작 성분들과 조합하는 경우, 국소 제제의 캡사이신(예를 들어, 트랜스-캡사이신)의 양은 0.075 내지

30 중량%, 0.2 내지 30 중량%, 1 내지 20 중량%, 예를 들어 1 중량%, 5 중량%, 10 중량%, 및 20 중량%일 수 있다.

[0205] 상기 효과를 달성하기 위한 진통 성분들의 양은 제제의 50 중량%를 초과하거나, 또는 제제의 60 내지 95 중량%이다.

[0206] 본 발명의 바람직한 제형들은 다음을 포함한다(중량비):

[0207] 메틸 살리실레이트 및/또는 에탄올 ~ 30 내지 75 중량%, 바람직하게는 40 내지 60 중량%

[0208] 멘톨, ~ 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 10 내지 20 중량%

[0209] 캄포어 ~ 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 5 내지 15 중량%, 및 선택적으로

[0210] 페놀 ~ 0 내지 4.6 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 2 중량%.

[0211] TRPV1 선택적 작용제를 제외하는 본 발명의 바람직한 실시형태는 다음을 포함한다:

[0212] 조성물은 다음을 포함한다:

[0213] 30 내지 75 중량%의 메틸 살리실레이트 및/또는 에탄올,

[0214] 1 내지 20 중량%의 멘톨,

[0215] 1 내지 20 중량%의 캄포어, 및

[0216] 선택적으로 페놀,

[0217] 여기에서 메틸 살리실레이트, 멘톨, 및 캄포어의 중량 퍼센트는 조성물의 50%를 초과한다.

[0218] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 조성물을 포함한다:

[0219] 캡사이시노이드,

[0220] 메틸 살리실레이트 및/또는 에틸 알콜, 및

[0221] 페놀,

[0222] 여기에서 메틸 살리실레이트 및 페놀의 중량 퍼센트는 조성물의 50%를 초과한다. 보다 구체적으로, 이 실시형태에서 조성물은 다음을 포함한다:

[0223] 0.075 내지 30 중량%의 캡사이시노이드 화합물,

[0224] 30 내지 75 중량%의 메틸 살리실레이트 및/또는 에틸 알콜,

[0225] 및

[0226] 0.5 내지 5%의 페놀.

[0227] * * *

[0228] 표 3, 3A, 및 3B는 제조된 노니바마이드와 캡사이신 제형들의 조성물들의 리스트를 포함한다.

[0229] 표 3 - 제조된 노니바마이드 제형들의 성분들

표 3

성분들	형태 1 중량 %	형태 2 중량 %	형태 3 중량 %	형태 4 중량 %	형태 5 중량 %	(16) 형태 6 중량 %	(16) 형태 7 중량 %	형태 8 중량 %	형태 9 중량 %	형태 10 중량 %	형태 11 중량 %	형태 12 중량 %	형태 13 중량 %	형태 14 중량 %	형태 15 중량 %	형태 16 중량 %
(1) 노니바마이드	0.2	1.8	4	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	0.2 5	0.2 5	5	10	15	1.8
(2) 메틸 살리실레이트	20	35	45	35	49. 2	55	55	55	55	55	45	45	50	50	50	50

(3) 멘톨	6	13	15	13	15	15	0	15	0	0	15	15	15	15	15	15
(4) 캄포어	3	6	8	9	11	0	10	0	10	0	10	10	11	11	10.5	11
(5) 페놀	0	0	0	1.5	2	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1.5	2
(6) α 비사보올 천연	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
(7) 하이드로 코르티손	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(8) 폴리소르베이트80	9.25	9.25	9.25	9.25	9.25	0	0	0	0	0	0	9.25	9.25	9.25	7.4	0
(9) 에피게닌	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0	0	0	0	0	0	0.75	0.75	0.75	0.6	0
(10) 에틸 알콜	0	0	0	0	10	20	20	20	20	20	10	10	0	0	0	0
(11) 글리세롤	0	0	0	0	0	8.2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(12) 프로필렌 글리콜	0	0	0	0	0	0	4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
잔량(Balance) :알로에 베라, 코코넛&마카다미아 너트 오일	(13) 59.8	(13) 33.2	(13) 17.0	(13) 28.7	0	0	0	(14) 8.2	(14) 13.2	(14) 23.2	(14) 17.75	(14) 7.75	(15) 6	(15) 1	0	(15) 20.2
총 합	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0231] 참조: ⁽¹⁾ *Nonivamide, Aversion Technologies Inc., CAS # 2444-46-4*

[0232] ⁽²⁾ *Methyl Salicylate, Spectrum Chemical, NF, CAS # 119-36-8*

[0233] ⁽³⁾ *L-Menthol, Crystal, Spectrum Chemical, USP, CAS # 2216-51-5*

[0234] ⁽⁴⁾ *Camphor, Synthetic, Spectrum Chemical, USP, CAS # 76-22-2*

[0235] ⁽⁵⁾ *Phenol, Liquefied (Carbolic Acid), USP, Spectrum Chemical, CAS # 108-95-2*

[0236] ⁽⁶⁾ *Alpha Bisabolol Natural (96%) from Alpha Aesar, CAS # 515-69-5*

[0237] ⁽⁷⁾ *Hydrocortisone, USP, Spectrum CAS 50-23-7*

[0238] ⁽⁸⁾ *Polysorbate 80, Super refined, Croda Inc., CAS # 9005-65-6*

[0239] ⁽⁹⁾ *Apigenin 98+%, Skyherb Technologies Co., Ltd, Lot # 0000418019*

[0240] ⁽¹⁰⁾ *Ethyl Alcohol, Graves Grain Alcohol, 190 Proof*

[0241] ⁽¹¹⁾ *Glycerin, Lotioncrafters, USP, CAS # 56-81-5*

[0242] ⁽¹²⁾ *Propylene Glycol,*

[0243] ⁽¹³⁾ *Aloe Vera Oil obtained from Spectrum Chemical, Product # A1612, CAS # 85507-69*

[0244] ⁽¹⁴⁾ *Coconut Oil, Nature's Way EfaGold Coconut Oil, Pure Extra Virgin*

[0245] ⁽¹⁵⁾ *Macadamia Nut Oil, CAS #128497-20-1, Lotioncrafters Lot # 1506-3187*

[0246] ⁽¹⁶⁾ *The shaded highlighted columns, Form 6 & 7, experienced phase separation*

[0247] 표 3A - 제조된 캡사이신 제형들의 성분들

성분들	형태 1A 중량%	형태 2A 중량%	형태 3A 중량%	형태 4A 중량%	형태 5A 중량%	형태 6A 중량%	형태 7A 중량%	형태 8A 중량%	형태 9A 중량%	형태 10A 중량%
⁽¹⁾ 캡사이신, 천연	0.25	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0
⁽²⁾ 트랜스-캡사이신	0	0	0.25	0.25	2.0	2.0	5.0	10.0	15.0	20
⁽³⁾ 메틸 살리실레이트	0	0	50	50	50	50	50	50	50	50
⁽⁴⁾ 멘톨	0	0	15	15	15	15	15	15	15	15
⁽⁵⁾ 캄포어	0	0	11	11	11	11	11	11	11	11
⁽⁶⁾ 페놀	0	0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
⁽⁷⁾ 폴리소르베이트 80	9.25	9.25	0	9.25	0	9.25	0	0	0	0
⁽⁸⁾ 아피게닌	0.75	0.75	0	0.75	0	0.75	0	0	0	0
⁽⁹⁾ 화이트 플라워 진통 밤	89.75	88.2	0	0	0	0	0	0	0	0
⁽¹⁰⁾ 마카다미아 너트 오일	0	0	22.25	12.25	20.50	10.50	17.50	12.50	7.50	2.50
총 합	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0248]

[0249] 참조: ⁽¹⁾ *Natural Capsaicin, Sigma Aldrich, Product # 360376, CAS # 404-86-4, 65% Capsaicin & 35% Dihydrocapsaicin*

[0250] ⁽²⁾ *Trans-Capsaicin, Aversion Technologies Inc., 95.7 % Trans-Capsaicin, Balance Cis-Capsaicin, Batch # 30111007N, USP 30*

[0251] ⁽³⁾ *Methyl Salicylate, Spectrum Chemical, (NF, CAS # 119-36-8)*

[0252] ⁽⁴⁾ *L-Menthol, Crystal, Spectrum Chemical, USP, CAS # 2216-51-5*

[0253] ⁽⁵⁾ *Camphor, Synthetic, Spectrum Chemical, USP, CAS # 76-22-2*

[0254] ⁽⁶⁾ *Phenol, Liquefied, USP, Spectrum Chemical, CAS # 108-95-2*

[0255] ⁽⁷⁾ *Polysorbate 80, Super refined, Croda Inc., CAS # 9005-65-6*

[0256] ⁽⁸⁾ *Apigenin 98+%, Skyherb Technologies Co., Ltd, Lot # 0000418019*

[0257] ⁽⁹⁾ *White Flower Analgesic Balm, Contains 40% Methyl Salicylate, 15% Menthol, 6% Camphor,*
 [0258] *18% Eucalyptus Oil, 15% Peppermint Oil, & 6% Lavender Oil*

[0259] ⁽¹⁰⁾ *Macadamia Nut Oil, Lotioncrafters Lot # 1506-3187*

표 3B - 제조된 에센셜 오일-프리 캡사이신 제형들의 성분들

성분들	형태 1B 중량%	형태 2B 중량%	형태 3B 중량%	형태 4B 중량%	(9) 형태 5B 중량%	(9) 형태 6B 중량%	형태 7B 중량%	형태 8B 중량%	형태 9B 중량%	형태 10B 중량%	형태 11B 중량%	형태 12B 중량%
⁽¹²⁾ 트랜스-캡사이신	0	0.25	2.0	5.0	0	5.0	0	0.25	2.0	5.0	10	0
⁽¹²⁾ 에틸 알콜	50	50	50	50	0	0	22.5	22.25	20.5	17.5	12.5	0
⁽¹³⁾ 메틸 살리실레이트	0	0	0	0	50	50	50	50	50	50	50	50
⁽¹⁴⁾ 멘톨	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
⁽¹⁵⁾ 캄포어	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
⁽¹⁶⁾ 페놀	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
⁽¹⁷⁾ 글리세린, USP	22.5	22.25	20.5	17.5	22.5	17.5	0	0	0	0	0	0
⁽¹⁸⁾ 미네랄 오일, USP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22.5
총 합	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

참조: ⁽¹⁾ *Trans-Capsaicin, Aversion Technologies Inc., 95.7 % Trans-Capsaicin,*

Balance Cis-Capsaicin, USP 30

⁽²⁾ *Ethyl Alcohol, Graves Grain Alcohol, 190 Proof*

⁽³⁾ *Methyl Salicylate, Spectrum Chemical, NF, CAS # 119-36-8*

⁽⁴⁾ *L-Menthol, Crystal, Spectrum Chemical, USP, CAS # 2216-51-5*

⁽⁵⁾ *Camphor, Synthetic, Spectrum Chemical, USP, CAS # 76-22-2*

⁽⁶⁾ *Phenol, Liquefied (Carbolic Acid), USP, Spectrum Chemical, CA 108-95-2*

⁽⁷⁾ *Glycerin, Lotioncrafters, USP, CAS # 56-81-5*

⁽⁸⁾ *Mineral Oil, USP Grade, CVS*

⁽⁹⁾ *The shaded highlighted columns, Form 5B & 6B, experienced phase separation*

다른 실시 형태들에서, 제형은 스프레이 또는 젤일 수 있다. 본 발명의 국소 조성물들은 상기 논의한 액체 제형들과 함께, 물과 계면활성제 또는 유화 시스템으로 제형화될 수 있다.

제형들을 제조하는 방법들

캡사이신, 노니바마이드, 캄포어 및 멘톨은 각각 60 내지 62℃, 54℃, 175 내지 177℃, 및 42 내지 45℃의 녹는 점을 가지므로, 실온에서 고체이다. 유의적으로는, 메틸 살리실레이트는 상대적으로 수불용성인 고체 캡사이신, 캄포어 및 멘톨 성분들에 대해 뛰어난(prime) 가용화제로서 작용한다. 메틸 살리실레이트는 실온에서 액체이고 (녹는점 -9℃를 갖음), 최대 75 중량%의 농도 수준을 가지면서 제형의 가장 고농축된 성분이다(표 3에 언급된 것처럼, 진통제 농도는 몇몇 제형들에 대해 50%를 초과함).

일련의 실험들의 용해도는 메틸 살리실레이트에서의 노니바마이드의 용해도 수준의 25 중량%를 초과하는 것으로 확인되었다. 주변 온도에서 30 중량% 노니바마이드/메틸 살리실레이트 용액에 노니바마이드 파우더의 첨가하는 것과 또한 10 시간 동안 -10℃까지 30 중량%의 노니바마이드/메틸 살리실레이트 용액을 냉각(cooling)하는 것은 노니바마이드의 침전을 일으키지 않으므로, 용매로서 메틸 살리실레이트를 유용하는 것을 나타낸다. 또한, 5℃에서 2주간 저장(storage) 후에 농축된 30 중량% 노니바마이드 용액으로부터 임의의 노니바마이드 침전에 대한 어떠한 증거도 없다. 유사한 결과들은 캡사이신의 경우에도 얻어졌다.

따라서, 메틸 살리실레이트는 다음에 대한 화합물의 혼합물의 주요 성분로서 작용한다: (1), 상대적으로 수불용

성 캡사이신, 관련된 캡사이시노이드 및 멘톨과 캄포어를 포함하는 기타 고체 성분들의 상당한 농도를 용해시키는 것; (2), 피부 표면 및 진피와 표피의 하부를 침투하는 것; 및 (3), 캡사이시노이드의 국소 투여와 관련된 작열감과 자통감(B&S)을 감소시키거나 또는 제거하는 것.

- [0277] 0.25 내지 10.0 중량%의 농도를 갖는 초기 캡사이신의 제형들은 아래의 실시예 1에서 설명한 바와 같이 화이트 플라워 진통 밤과 아피게닌/폴리소르베이트 80를 갖도록 제조된다. 화이트 플라워 진통 밤은 다음의 성분들로 이루어진다: 메틸 살리실레이트(윈터그린 오일) 40%, 멘톨 15%, 캄포어 6% 및 유칼립투스 오일 18%, 페퍼민트 오일 15%, 및 라벤더 오일 6%.
- [0278] 실시예 1은 1.8 중량%의 캡사이신, 0.75 중량%의 아피게닌&화이트 플라워 진통 밤 제형의 제형 2A(표 3A)의 제조를 기술한다.
- [0279] 실시예 2는 1.8 중량%의 노니바마이드 농축물(concentration)을 포함하는 제형 9(표 3)의 제조를 기술한다.
- [0280] 실시예 3은 1.8 중량%의 노니바마이드 농축물을 포함하는 제형 4(표 3)의 제조를 기술한다.
- [0281] 실시예 4는 0.25 중량%의 노니바마이드 농축물을 포함하는 제형 11(표 3)의 제조를 기술한다.
- [0282] 실시예 5는 5 중량%의 트랜스-캡사이신 농축물을 포함하는 제형 7A(표 3A)의 제조를 기술한다.
- [0283] 실시예 6은 2.0 중량%의 트랜스-캡사이신 농축물을 포함하는 제형 6A(표 3A)의 제조를 기술한다.
- [0284] 실시예 7은 2.0 중량%의 트랜스-캡사이신 농축물을 포함하는, 알콜계 제형인, 제형 3B(표 3B)의 제조를 기술한다.
- [0285] 실시예 8은 2.0 중량%의 에틸 알콜과 트랜스-캡사이신 농축물을 포함하는 제형 9B(표 3B)의 제조를 기술한다.
- [0286] 실시예 9는 제형들을 사용하는 방법들을 기술한다.
- [0287] 실시예 10은 노니바마이드와 트랜스-캡사이신 제형들의 인간 피부 테스트들을 기술한다.
- [0288] 실시예 11은 트랜스-캡사이신 0.25%와 2.0% 제형들을 갖고 어깨 통증을 치료하는 것을 기술한다.
- [0289] 실시예 12는 API-CAPS-001(무릎 골관절염을 앓는 환자에서 API-CAPS의 안정성 및 내인성에 대한 무작위(a randomized), 단일 맹검(single blind), 다중 투여 연구)를 기술한다.
- [0290] 실시예 13은 API-CAPS-004(성인 환자들의 손과 무릎의 골관절염 통증에 대해 0.25% API-CAPS 국소 치료)를 기술한다.
- [0291] 실시예 14는 API-CAPS-005(노인(elderly)의 골관절염으로 인한 통증에 대해 API-CAPS를 갖는 치료의 다중 투여량 케이스 연구들)를 기술한다.
- [0292] 실시예 15는 성분들 제거 비교(components elimination comparison)를 기술한다.
- [0293] 실시예 16은 API-CAPS-002, 집단(cohort) 1(0.25% API-CAPS(0.25 %w/w 트랜스 캡사이신, USP)&캡자신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신))을 기술한다.
- [0294] 실시예 17은 디클로페낙 용해도 연구들을 기술한다.

[0295] 제형들을 사용하는 방법들

[0296] 통증

- [0297] 상기에서 논의한 본 발명의 조성물들은 특정 부위(specific site)에서 통증을 감쇠시킴으로서 통증과 관련된 다양한 질환들을 치료하는데 사용될 수 있다. 제형들의 성분들은 일반적으로 부수적으로 투여될 수 있다. 치료되는 질환들의 예시는 침해성 통증(nociceptive pain)(무손상 뉴런의 경로(intact neuronal pathway)들을 가로질러 전달된 통증), 신경병증 통증(뉴런 구조들이 손상되어 발생한 통증), 신경 손상에 의한 통증(신경종(neuromas)과 반복된 신경종(neuromas in continuity)), 신경통에 의한 통증(신경들의 염증 및/또는 질병에 의해 유래된 통증), 근육통에 의한 통증(근육들의 염증 및/또는 질병에 의해 유래된 통증), 고통스러운 발통점들(trigger point)과 관련된 통증, 연조직들(soft tissue)에서의 종양들에 의한 통증, 신경전달물질-조절장애 증후군과 관련된 통증(정상 신경들에서 신호 전달과 관련된 신경전달물질 분자들의 양적/질적 중단(disruption)) 및 정형외과적(orthopedic) 질환들, 예를 들어 발, 무릎, 엉덩이, 척추, 어깨, 팔꿈치, 손, 머리 및 목의 질환

들과 관련된 통증을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0298] 신경병증 통증은 신경 스스로의 기형, 예를 들어 축삭과 수초(sheath)의 변성(degeneration)을 일반적으로 포함한다. 예를 들어, 특정 신경병증에서 미엘린(myelin) 수초의 세포들 및/또는 슈반(Schwann) 세포들은 축삭이 영향받지 않는 반면에, 제대로 기능하지 않고(dysfunctional), 퇴행할(degenerative) 수 있고, 죽을 수 있다. 대안으로, 특정 신경병증에서 축삭은 단지 방해받고, 축삭과 미엘린 수초의 세포들 및/또는 슈반 세포들이 특정 신경병증과 관련된다. 신경병증은 또한 그들이 발생하는 과정과 그들의 위치에 의해 구별될 수 있다(예를 들어, 척수에서 발생하고 외부로 확장함 또는 그 역의 경우(vice versa)). 신경들의 직접적 부상뿐 아니라 다수의 전신성 질병들은 AIDS/HIV, 대상포진, 매독(syphilis), 당뇨병, 및 다양한 자가면역 질병들을 포함하는 질환들을 제공할 수 있다. 신경병증 통증은 종종 작열, 또는 통증의 쏘시는 형태(shooting type), 또는 아린감(tingling) 또는 가려운 통증으로 기술될 수 있고, 그것의 강도가 지속되고(unrelenting) 초기 부상 또는 그것에 의해 유도된 질병의 진전보다 훨씬 더 쇠약해질(debilitating) 수 있다.

[0299] 통증 검출과 관련된 수용체들은 유해 자극용 통각수용체-수용체들로 언급된 충분한 양이다. 이 통각수용체들(nociceptor)은 피부 통증을 검출하기 위해 피부 아래에서 끝나는 자유 신경 엔딩들이다. 통각수용체들은 또한 체성통(somatic pain)의 검출을 위한 힘줄들과 관절들, 및 내장통(visceral pain)을 검출하는 신체 기관들에 위치한다. 통증 수용체들은 피부에 매우 많으므로, 여기에서 통증 검출은 잘 나타나고, 통증의 근원의 위치를 쉽게 알아낼 수 있다. 힘줄, 관절, 및 신체 기관들에서 통증 수용체들은 적다. 따라서, 통증의 근원을 쉽게 알 수 없다. 명백하게, 통각수용체들의 수는 또한 통증을 느낀 기간에 영향을 받는다. 체성통과 내장통이 더 오랜 지속 기간을 갖는 반면에, 피부 통증은 일반적으로 짧은 기간을 갖지만, 새로운 영향(impact)을 받는 경우 재활성화될 수 있다. 대부분 모든 신체 조직은 통증수용체들을 갖고 있다는 것을 아는 것이 중요하다. 상기에서 설명한 바와 같이, 통증이 주요 경고 기능을 한다는 것은 중요한 사실이다. 침해성 통증은 바람직하게는 수술 후 통증, 군발성 두통, 치통, 수술 통증, 심각한 화상에 의한 통증, 산후 통증, 협심증, 비뇨생식기(genitor-urinary tract) 통증, 스포츠 부상과 관련된 통증(건염(tendonitis), 점액낭염(bursitis), 등) 및 관절 퇴행(joint degeneration)과 방광염과 관련된 통증을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0300] 본 발명의 조성물들의 국소 제제들은 통증과 가려움증, 예를 들어 대상포진 후 신경통, 당뇨병 신경병증, 건선, 군발성 두통, 유방절제술 후 통증 증후군(postmastectomy pain syndrome), 비병증, 구강점막염, 피부 알레르기, 배뇨근 반사이상(detrusor hyperreflexia), 허리 통증/혈뇨 증후군(loin pain/hematuria syndrome), 경부통(neck pain), 절단부 통증(amputation stump pain), 교감신경성 이영양증(reflex sympathetic dystrophy), 피부 종양과 류마티스 관절염, 골관절염을 포함하는 관절염으로 인한 통증, 당뇨병성 말초신경병증(diabetic neuropathy), 건선, 소양증(가려움증), 군발성, 두통, 수술 후 통증, 구강통, 및 부상, 기타 다른 것들에 의한 통증을 수반하는 다양한 피부 질환을 위한 국소 치료제로서의 용도가 발견된다. 제형들은 근육과 관절의 가려움증과 통증을 완화하는데 사용될 수 있다.

[0301] 본 명세서에서 사용된 "치료학적 유효량(therapeutically effective amount)"은 임상적으로 원하는 결과, 예를 들어 생물학적 또는 화학적 반응, 또는 질병 또는 질환의 증상의 감소 또는 제거, 예를 들어 통증의 감소 또는 제거를 발생시키는 물질의 양 또는 투여량과 관련된다.

[0302] **투여(Administration)**

[0303] **국소(Topical)**

[0304] 본 발명의 조성물은 치료받을 부위 위에 문지름으로서 국소적으로 사용될 수 있다. 일반적인 사용 방법은 제형이 사라질 때까지, 전체 부위 위에 제형을 문지르고 매일 약 1 내지 3 또는 4회 사용하는 것이다. 추가로, 사용되는 제형의 양은 각각의 연속 도포에 의하여 점차 증가될 수 있다. 국소 투여는 1일 내지 7일간, 몇 주간, 또는 몇 달간 지속될 수 있다.

[0305] 특정 실시형태들에서, 별개 부위(discrete site)에서 TRPV1 선택적 작용제, 예를 들어 캡사이신의 제형들의 투여는 최소 약 48시간 내지 약 16주 동안 통증 약화 또는 통증 완화를 제공한다.

[0306] 몇몇 방법들은 피부 표면에 캡사이신 제형들을 분포시키기 위해(dispensing) 이용할 수 있다. 제형을 포함하는 TRPV1 선택적 작용제는 도포 패드, 탈지면(swab), 또는 박막에 제형을 도포하기 위한 기타 디바이스, 예를 들어 롤러 보틀(roller bottle), 펠트 팁(felt tip) 또는 스펀지 팁 도포제(applicator)를 포함하는 물리적 수단에

의해 도포될 수 있다.

[0307] 롤러 보틀

[0308] 액체 제형에 대해, 용기(dispenser)는 피부에 유체 액적(fluid droplet) 도포를 용이하게 하기 위해 수축(constriction)된 보틀(bottle)을 포함할 수 있다. 액체 제형들을 포함하는 캡사이신은 스펀지 또는 '롤 온(roll on)' 도포기를 갖는 튜브 및/또는 보틀이 특히 유용하다.

[0309] 롤 온 보틀들(롤러 보틀이라고도 함)은 특히 유용하다. 롤 온 보틀은 피부 표면 위에 유체의 분재를 매우 단순화한다. 손가락으로 문지르거나 또는 Q-팁 도포가 필요없다. 피부에 롤러 볼(roller ball)을 움직여서 피부에 유체를 문지른다.

[0310] 롤 온 보틀은 플라스틱, 유리 또는 메탈 롤 온 볼과 유리 또는 적절한 플라스틱 하우징(housing)을 갖는다. 롤이 회전하면서, 용액을 얻어 피부 표면에 도포한다. 롤 온 보틀의 뚜껑들은 내부에 특별한 링을 포함할 수 있다. 뚜껑이 완전히 닫힌 경우 이 링은 볼을 누른다. 볼에 압력을 가하여 제품의 누출을 방지한다.

[0311] 보틀을 충전한 후에, 롤 온 하우징과 볼을 보틀의 입구에 맞춘다. 롤 온 하우징과 볼은 보틀 입구로 하우징을 누름으로서 맞춰진다.

[0312] 제형이 도포되는 위치를 정확하게 제어하는 것이 중요하다. 롤러-볼은 눈, 콘택트 렌즈, 연한 피부(tender skin), 옷 등과 접촉을 피하기 위해 제형이 도포되는 더 정확히 제어된 위치를 제공한다. 신체에 캡사이신 용액의 막(film)을 바르는데 손가락 도포가 필요하지 않기 때문에, "롤 온 보틀"은 입술 및/또는 눈의 작열 발생 가능성을 최소화한다.

[0313] 롤 온 보틀의 구성은 TRPV1 선택적 작용제 조성물을 얇고 균질한 막으로 도포할 수 있게 한다. 일반적으로, 얇은 막 제형의 도포는 도포 후에 피부의 표면으로 빨리 흡수된다. 여러 실시형태들에서, 대체로 막이 완전히 사라지는 것(disappearance)은 도포 후 15분 내, 보다 일반적으로 10분 내, 또는 일부 실시형태들에서, 심지어 도포 후 5분 내 완료된다.

[0314] 비강 내(intranasal)

[0315] 비강 내에 사용되는 경우, 캡사이신은 비강 부위(nasosnasal area)를 자극한다. 그러나, 이 부위는 반복 사용 후에 자극에 탈감작화된다. 비루(rhinorrhea), 재채기(sneezing), 및 울혈(congestion)의 원인이 되는 신경 엔딩들은 캡사이신이 비강 점막에 도포되는 경우 탈감작된다. 캡사이신의 사용은 울혈, 비루, 재채기, 또는 이 증상들의 조합을 갖는 환자를 대상으로 하였다. 임상 연구들은 비강 기도 저항성의 60% 감소를 밝혀냈다. 대부분 환자들에게서, 유효성이 4달 이상 지속되었다.

[0316] 키트(Kit)

[0317] 본 발명은 또한 액체 TRPV1 선택적 작용제 조성물을 포함하는 키트와, 비-밀폐 도포 디바이스를 포함한다. 키트는 또한 잔류 TRPV1 선택적 작용제의 제거용 세척액, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.

[0318] 다음의 비 제한적인 실시예들을 주의깊게 고려한 후에, 본 발명이 더 잘 이해될 것이다.

[0319] 실시예들

[0320] 실시예 1

[0321] 1.8 중량% 캡사이신, 0.75 중량% 아피게닌&화이트 플라워 진통 밤 제형 100g의 제조

[0322] 제형 2A, 표 3A

[0323] 단계 I - 아피게닌/폴리소르베이트80(PS80) 농축물의 제조

[0324] 성분들은 다음을 포함한다:

[0325] · 9.25g의 슈퍼 리파인드(Super Refined) PS80, CRODA사 CAS # 9005-65-6

[0326] · 0.75g의 아피게닌 파우더, 스카이허브 테크놀로지사(Skyherbs Technologies Co.), Lot # 0000418019

[0327] 과정:

[0328] 1. 슈퍼 리파인드 PS80 9.25g을 50cc "파이렉스(Pyrex)" 비커에 첨가한다.

[0329] 2. PS80에 아피게닌 파우더 0.75g을 첨가한다.

[0330] 3. ~275℃를 약간 초과하는 온도까지 PS80/아피게닌 혼합물을 가열한다. 아피게닌이 ~275℃에서 완전히 용해되는 경우 어두워지는 혼합물이 약 200℃에서 밝은 갈색/적색(brown/reddish color)으로 되는 것이 관찰될 것이다.

[0331] 4. 아피게닌/PS80 용액을 따로 두고 100℃ 미만으로 냉각시킨다.

[0332] 단계 II - 선택된 성분들의 액체 용액의 제조

[0333] 성분들:

[0334] · 88.2g의 화이트 플라워 진통 밤

[0335] · 1.8g의 캡사이신, 네추럴(Natural), 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), CAS # 404-86-4

[0336] 과정:

[0337] 1. ~200cc 비커의 "용기 중량(tare weight)"을 측정하고 88.2g의 화이트 플라워 진통 밤을 첨가한다

[0338] 2. 1.8g의 캡사이신, 네추럴을 단계 1의 혼합물에 첨가한다. 캡사이신 파우더의 용해를 촉진하기 위해 약 40 내지 50℃까지 혼합물을 가열한다.(주의: 파우더의 핸들링시에 안전 조치를 준수.)

[0339] 3. 캡사이신의 용해를 촉진하기 위해 교반하는 동안 상기 혼합물을 ~40℃ 내지 50℃까지 가열한다.

[0340] 4. 단계 3의 용액 혼합물을 실온까지 냉각한다.

[0341] 단계 III - 단계 I & II 용액 혼합물을 혼합한 후 원심분리

[0342] 성분들은 다음을 포함한다:

[0343] · 단계 I의 용액 혼합물

[0344] · 단계 II의 용액 혼합물.

[0345] 과정:

[0346] 1. 단계 I의 아피게닌/PS80 용액을 단계 II의 용액에 혼합물에 첨가하고 혼합된 혼합물을 완전히 교반한다.

[0347] 2. 단계 1의 용액 혼합물을 30분 동안 3,100 RPM 고정 속력을 갖는 마이크로원심분리기(6개의 15ml 원심분리 튜브(centrifuge tube)용 슬롯들을 갖는 써모 피셔 모델(Thermo Fischer Model) 004480 F 마이크로원심분리기)에서 30분 동안 원심분리시킬 준비를 한다. 단계 1의 용액 혼합물을 원심분리기 내에 있는 15ml 원심분리 튜브들에 균일하게 분배한다. 그 다음 원심분리기의 타이머를 회전 공정을 작동시키는 30분으로 설정한다.

[0348] 3. 단계 2의 원심분리 공정의 결과로, 각각의 원심분리 튜브의 상층액(supernatant liquid)을 200ml 파이렉스 비커에 따른다.

[0349] 4. 단계 3의 혼합물은 후속 패키징을 위하여 준비된다.

[0350] 실시예 2

[0351] 1.8% 노니바마이드/아피게닌 제형 100g의 제조

[0352] 형태 9, 표 3

[0353] 단계 I - 선택된 성분들과 캡사이신의 액체 용액의 제조

[0354] 성분:

[0355] · 55g의 NF 등급(grade) 메틸 살리실레이트, 스펙트럼 케미칼(Spectrum Chemical), CAS # 119-36-8

[0356] · 10g의 USP 등급 캄포어, 스펙트럼 케미칼, CAS # 76-22-2

[0357] · 1.8g의 노니바마이드, 어벌전 테크놀로지사(Aversion Technologies CO.); 보이(Bowie), MD, CAS # 2444-46-4

[0358] · 20g의 에틸 알콜, 그라브 그레인 알콜(Graves grain alcohol), 190 프루프(Proof)

[0359] 과정:

[0360] 1. ~200cc 비커의 "용기 중량"을 측정하고 55g의 NF 등급 메틸 살리실레이트를 첨가한다.

[0361] 2. USP 등급 캄포어 플레이크(flake) 10g을 단계 1의 혼합물에 첨가한다. 캄포어 플레이크의 용해를 촉진하기 위해 ~40℃까지 혼합물을 교반하면서 가열한다.

[0362] 3. 1.8g의 노니바마이드를 단계 2의 혼합물에 첨가한다. 노니바마이드 파우더의 용해를 촉진하기 위해 ~40 내지 50℃까지 혼합물을 가열한다.(주의: 파우더의 핸들링시에 안전 조치를 준수.)

[0363] 4. 단계 3의 용액 혼합물을 실온까지 냉각시키고 20g의 에틸 알콜을 첨가한다.

[0364] 단계 II - 단계 I의 액체 용액에 기타 성분들의 첨가

[0365] 성분들은 다음을 포함한다:

[0366] · 단계 I의 용액 혼합물

[0367] · 13.2g의 코코넛 오일, 네이처스 웨이 에파골드(Nature's Way EfaGold) 코코넛 오일, 퓨어 엑스트라 버진 (Pure Extra Virgin)

[0368] 과정:

[0369] 1. 13.2g의 알로에 베라 오일을 단계 I의 혼합물에 첨가하고 최종 용액 혼합물을 완전히 교반한다. 이 혼합물은 후속 패키징을 위해 준비된다.

[0370] 실시예 3

[0371] 1.8% 노니바마이드/아피게닌 제형 100g의 제조

[0372] 형태 4, 표 3

[0373] 단계 I - 아피게닌/폴리소르베이트80(PS80) 농축물의 제조

[0374] 성분들은 다음을 포함한다:

[0375] · 9.25g의 슈퍼 리파인드 PS80, 크로다사(CRODA, Inc.) CAS # 9005-65-6

[0376] · 0.75g의 아피게닌 파우더, 스카이허브 테크놀로지사, Lot # 0000418019

- [0377] **과정:**
- [0378] 1. 9.25g의 슈퍼 리파인드 PS80을 50cc "파이렉스" 비커에 첨가한다.
- [0379] 2. 0.75g의 아피게닌 파우더를 PS80에 첨가한다.
- [0380] 3. ~275℃를 약간 초과하는 온도까지 PS80/아피게닌 혼합물을 가열한다. 아피게닌이 ~275℃에서 완전히 용해되는 경우 어두워지는 혼합물이 약 200℃에서 밝은 갈색/적색으로 되는 것이 관찰될 것이다.
- [0381] 4. 아피게닌/PS80 용액을 따로 두고 100℃ 미만으로 냉각시킨다.
- [0382] **단계 II - 선택된 성분들과 노니바마이드 혼합물의 제조**
- [0383] **성분들:**
- [0384] · 35g의 NF 등급 메틸 살리실레이트, 스펙트럼 케미칼, CAS # 119-36-8
- [0385] · 13g의 USP 등급 멘톨, 스펙트럼 케미칼, CAS # 2216-51-5
- [0386] · 9g의 USP 등급 캄포어, 스펙트럼 케미칼, CAS # 76-22-2
- [0387] · 1.8g의 노니바마이드, 어벌전 테크놀로지사; 보이, MD, CAS # 2444-46-4
- [0388] **과정:**
- [0389] 1. ~200cc 비커의 "용기 중량"을 측정하고 35g의 NF 등급 메틸 살리실레이트를 첨가한다.
- [0390] 2. 13g의 USP 등급 멘톨 크리스탈을 메틸 살리실레이트(단계 1)에 첨가한다.
- [0391] 3. 9g의 USP 등급 캄포어 플레이크를 단계 2의 혼합물에 첨가한다. 멘톨과 캄포어의 용해를 촉진하기 위해 교반하면서 ~40℃까지 혼합물을 가열한다.
- [0392] 4. 1.8g의 노니바마이드를 단계 3의 혼합물에 첨가한다. 노니바마이드 파우더의 용해를 촉진하기 위해 ~40 내지 50℃까지 가열한다.(주의: 파우더의 핸들링시에 안전 조치를 준수.)
- [0393] **단계 III - 단계 I & II 용액 혼합물을 혼합한 후 원심분리**
- [0394] **성분들은 다음을 포함한다:**
- [0395] · 단계 I의 용액 혼합물
- [0396] · 단계 II의 용액 혼합물.
- [0397] **과정:**
- [0398] 1. 단계 I의 아피게닌/PS80 용액을 단계 II의 용액에 혼합물에 첨가하고 혼합된 혼합물을 완전히 교반한다.
- [0399] 2. 단계 1의 용액 혼합물을 30분 동안 3,100 RPM 고정 속력을 갖는 마이크로원심분리기(6개의 15ml 원심분리 튜브용 슬롯들을 갖는 씨모 피셔 모델 004480 F 마이크로원심분리기)에서 30분 동안 원심분리시킬 준비를 한다. 단계 1의 용액 혼합물을 원심분리기 내에 있는 15ml 원심분리 튜브들에 균일하게 분배한다. 그 다음 원심분리기의 타이머를 회전 공정을 작동시키는 30분으로 설정한다.
- [0400] 3. 단계 2의 원심분리 공정의 결과로, 각각의 원심분리 튜브의 상층액을 200ml 파이렉스 비커에 따른다.
- [0401] **단계 IV - 단계 III의 상층액에 기타 성분들의 첨가**
- [0402] **성분들은 다음을 포함한다:**
- [0403] · 단계 III의 용액 혼합물
- [0404] · 1g의 알파 비사보올 네추럴, 알로하 에이사, CAS # 515-69-5

[0405] · 1.5g의 액화 페놀 USP 등급, 스펙트럼 케미칼, CAS # 108-95-2

[0406] · 28.7g의 알로에 베라 오일, 스펙트럼 케미칼, 상품 # A1612, CAS # 85507-69

[0407] **과정:**

[0408] 1. 1g의 알과 비사보올 네추럴을 단계 III의 용액 혼합물에 첨가한다.

[0409] 2. 1.5g의 액화된 페놀 USP 등급을 단계 1의 용액 혼합물에 첨가하고 최종 용액 혼합물을 교반한다.

[0410] 3. 28.7g의 알로에 베라 오일을 단계 2의 혼합물에 첨가하고 최종 용액 혼합물을 완전히 교반한다.

[0411] 4. 단계 3의 혼합물은 후속 패키징을 위하여 준비된다.

[0412] **실시예 4**

[0413] **0.25% 노니바마이드/아피게닌 제형 100g의 제조**

[0414] **형태 11, 표 3**

[0415] **단계 I - 선택된 성분들과 캡사이신의 액체 용액의 제조**

[0416] **성분들:**

[0417] · 45g의 NF 등급 메틸 살리실레이트, 스펙트럼 케미칼, CAS # 119-36-8

[0418] · 15g의 USP 등급 멘톨, 스펙트럼 케미칼, CAS # 2216-51-5

[0419] · 10g의 USP 등급 캄포어, 스펙트럼 케미칼, CAS # 76-22-2

[0420] · 2g의 액화 페놀 USP 등급, 스펙트럼 케미칼, CAS # 108-95-2

[0421] · 1.8g의 노니바마이드, 어벌전 테크놀로지사; 보이, MD, CAS # 2444-46-4

[0422] · 10g의 에틸 알콜, 그라브 그레이인 알콜, 190 프루프

[0423] **과정:**

[0424] 1. ~200cc 비커의 "용기 중량"을 측정하고, 45g의 NF 등급 메틸 살리실레이트를 첨가한다

[0425] 2. 15g의 USP 등급 멘톨 플레이크를 단계 1의 혼합물에 첨가한다.

[0426] 3. 10g의 USP 등급 캄포어 플레이크를 단계 2의 혼합물에 첨가한다. 멘톨과 캄포어의 용해를 촉진하기 위해 교반하면서 ~40℃까지 혼합물을 가열한다.

[0427] 4. 2g의 USP 등급 액화된 페놀을 단계 3의 혼합물에 첨가한다.

[0428] 5. 1.8g의 노니바마이드를 단계 4의 혼합물에 첨가한다. 노니바마이드 파우더의 용해를 촉진하기 위해 ~40 내지 50℃까지 가열한다.(주의: 파우더의 핸들링시에 안전 조치를 준수.)

[0429] 6. 단계 5의 용액 혼합물을 실온까지 냉각시키고 20g의 에틸 알콜을 첨가한다.

[0430] **단계 II - 단계 I의 액체 용액에 기타 성분들의 첨가**

[0431] **성분들은 다음을 포함한다:**

[0432] · 단계 I의 용액 혼합물

[0433] · 17.75g의 코코넛 오일, 네이처스 웨이 에파골드 코코넛 오일, 퓨어 엑스트라 버진

[0434] **과정:**

[0435] 1. 17.75g의 알로에 베라 오일을 단계 I의 혼합물에 첨가하고 최종 용액 혼합물을 완전히 교반한다. 혼합물은

후속 패키징을 위하여 준비된다.

[0436] 실시예 5

[0437] 5.0% 트랜스-캡사이신 제형 100g의 제조

[0438] 형태 7A, 표 3A

[0439] 단계 I - 5.0% 캡사이신 제형을 제조하기 위한 성분들의 블렌딩

[0440] 성분들:

[0441] · 50.0g의 메틸 살리실레이트, 스펙트럼 케미칼, NF, CAS # 119-36-8

[0442] · 15.0g의 멘톨, 크리스탈, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 2216-51-5

[0443] · 11.0g의 캄포어, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 76-22-2

[0444] · 1.5g의 액화된 페놀, 스펙트럼 케미칼, CAS # 108-95-2

[0445] · 5.0g의 트랜스-캡사이신 파우더, 어벌전 테크놀로지, 보이, MD, USP 30

[0446] · 17.5g의 마카다미아 너트 오일, 로션크래프트스(Lotioncrafters) Lot # 1506-3187

[0447] 과정:

[0448] 1. 50.0g의 NF 등급 메틸 살리실레이트를 250cc "파이렉스" 비커에 첨가한다.

[0449] 2. 15.0g의 USP 등급 멘톨 크리스탈을 단계 1의 메틸 살리실레이트에 첨가한다.

[0450] 3. 11.0g의 캄포어 플레이크를 단계 2의 혼합물에 첨가한다.

[0451] 4. 고체 멘톨과 캄포어의 용해를 촉진하기 위해 교반하면서 ~ 50℃ 내지 60℃까지 상기 혼합물을 가열한다.

[0452] 5. 트랜스-캡사이신을 용해시키기 위해 부드럽게 교반하면서 5.0g의 트랜스-캡사이신을 단계 5의 가열된 혼합물에 첨가한다.

[0453] 6. 단계 5의 용액을 ~30℃ 내지 35℃까지 냉각시키고 그 다음 1.5g의 액화된 페놀을 용액에 첨가한다.

[0454] 7. 17.5g의 마카다미아 너트 오일을 단계 6의 용액에 첨가하고 완전히 교반한다.

[0455] 8. 혼합물을 따로 두고 주위 온도까지 냉각시킨다.

[0456] 9. 단계 8의 혼합물은 후속 패키징을 위하여 준비된다.

[0457] 실시예 6

[0458] 2.0% 트랜스-캡사이신/아피게닌 100g의 제조

[0459] 형태 6A, 표 3A

[0460] 성분들은 다음을 포함한다:

[0461] · 9.25g의 슈퍼 리파인드 PS80, 크로다사, CAS # 9005-65-6

[0462] · 0.75g의 아피게닌 파우더, 스카이허브 테크놀로지사, Lot # 0000418019

[0463] 과정:

[0464] 1. 9.25g의 고순도의(highly purified) PS80을 50cc "파이렉스" 비커에 첨가한다.

[0465] 2. 0.75g의 아피게닌 파우더를 PS80에 첨가한다.

[0466] 3. ~275℃를 약간 초과하는 온도까지 PS80/아피게닌 혼합물을 가열한다. 아피게닌이 ~275℃에서 완전히 용해되는 경우 어두워지는 혼합물이 약 200℃에서 밝은 갈색/적색으로 되는 것이 관찰될 것이다.

[0467] 4. 아피게닌/PS80 용액을 따로 두고 100℃ 미만으로 냉각시킨다.

[0468] 단계 II - 5.0% 캡사이신 제형을 제조하기 위한 성분들의 블렌딩

[0469] 성분들:

[0470] · 50.0g의 메틸 살리실레이트, 스펙트럼 케미칼, NF, 119-36-8

[0471] · 15.0g의 멘톨, 크리스탈, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 2216-51-5

[0472] · 11.0g의 캄포어, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 76-22-2

[0473] · 1.5g의 액화된 페놀, 스펙트럼 케미칼, CAS # 108-95-2

[0474] · 5.0g의 트랜스-캡사이신 파우더, 파우더, 어벌전 테크놀로지, 보이, MD, USP 30

[0475] · 17.5g의 마카다미아 너트 오일, 로션크레프터스 Lot # 1506-3187

[0476] · 단계 1의 10.0g의 아피게닌/폴리소르베이트80 농축물

[0477] 과정:

[0478] 1. 50.0g의 NF 등급 메틸 살리실레이트를 250cc "파이렉스" 비커에 첨가한다.

[0479] 2. 15.0g의 USP 등급 멘톨 크리스탈을 단계 1의 메틸 살리실레이트에 첨가한다.

[0480] 3. 11.0g의 캄포어 플레이크를 단계 2의 혼합물에 첨가한다.

[0481] 4. 고체 멘톨과 캄포어의 용해를 촉진하기 위해 교반하면서 ~ 50℃ 내지 60℃까지 상기 혼합물을 가열한다.

[0482] 5. 트랜스-캡사이신을 용해시키기 위해 부드럽게 교반하면서 5.0g의 트랜스-캡사이신을 단계 4의 가열된 혼합물에 첨가한다.

[0483] 6. 단계 5의 용액을 ~30℃ 내지 35℃까지 냉각시키고 그 다음 1.5g의 액화된 페놀을 용액에 첨가한다.

[0484] 7. 17.5g의 마카다미아 너트 오일을 단계 6의 용액에 첨가하고 완전히 교반한다.

[0485] 8. 단계 I의 아피게닌/폴리소르베이트 농축물 10g을 단계 7의 용액에 첨가하고 완전히 교반한다.

[0486] 9. 단계 8의 혼합물을 따로 두고 주위 온도까지 냉각시킨다.

[0487] 10. 단계 9의 혼합물은 후속 패키징을 위하여 준비된다.

[0488] 실시예 7

[0489] 2.0% 트랜스-캡사이신/50% 에틸 알콜/20.5% 글리세린 제형 100g의 제조

[0490] 형태 3B, 표 3B

[0491] 단계 I - 5.0% 캡사이신 제형을 제조하기 위한 성분들의 블렌딩

[0492] 성분들:

[0493] · 50.0g의 에틸 알콜, 그라브 그레이인 알콜, 190 프루프

[0494] · 15.0g의 멘톨, 크리스탈, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 2216-51-5

[0495] · 11.0g의 캄포어, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 76-22-2

[0496] · 1.5g의 액화된 페놀, 스펙트럼 케미칼, CAS # 108-95-2

[0497] · 2.0g의 트랜스-캡사이신 파우더, 파우더, 어벌전 테크놀로지, 보이, MD, USP 30

[0498] · 20.5g의 글리세린, 로션크레프트스, USP CAS # 56-81-5

[0499] **과정:**

[0500] 1. 50.0g의 에틸 알콜을 250cc "파이렉스" 비커에 첨가한다.

[0501] 2. 15.0g의 USP 등급 멘톨 크리스탈을 단계 1의 메틸 살리실레이트에 첨가한다.

[0502] 3. 11.0g의 캄포어 플레이크를 단계 2의 혼합물에 첨가한다.

[0503] 4. 고체 멘톨과 캄포어의 용해를 촉진하기 위해 교반하면서 ~ 40℃ 내지 50℃까지 상기 혼합물을 가열한다.

[0504] 5. 트랜스-캡사이신을 용해시키기 위해 부드럽게 교반하면서 2.0g의 트랜스-캡사이신을 단계 5의 가열된 혼합물에 첨가한다.

[0505] 6. 단계 5의 용액을 ~30℃ 내지 35℃까지 냉각시키고 그 다음 1.5g의 페놀을 용액에 첨가한다.

[0506] 7. 20.5g의 글리세린을 단계 6의 용액에 첨가하고 완전히 교반한다.

[0507] 8. 혼합물을 따로 두고 주위 온도까지 냉각시킨다.

[0508] 9. 단계 8의 혼합물은 후속 패키징을 위하여 준비된다.

[0509] **실시예 8**

[0510] **2.0% 트랜스-캡사이신/50% 메틸 살리실레이트/20.5% 에틸 알콜 제형 100g의 제조**

[0511] **형태 9B, 표 3B**

[0512] **단계 I - 5.0% 캡사이신 제형을 제조하기 위한 성분들의 블렌딩**

[0513] **성분들:**

[0514] · 50.0g의 메틸 살리실레이트, 스펙트럼 케미칼, NF, CAS # 119-36-8

[0515] · 15.0g의 멘톨, 크리스탈, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 2216-51-5

[0516] · 11.0g의 캄포어, 스펙트럼 케미칼, USP, CAS # 76-22-2

[0517] · 1.5g의 액화된 페놀, 스펙트럼 케미칼, CAS # 108-95-2

[0518] · 2.0g의 트랜스-캡사이신 파우더, 파우더, 어벌전 테크놀로지, 보이, MD, USP 30

[0519] · 20.5g의 에틸 알콜, 그라브 그레이인 알콜, 190 프루프

[0520] **과정:**

[0521] 1. 50.0g의 메틸 살리실레이트를 250cc "파이렉스" 비커에 첨가한다.

[0522] 2. 15.0g의 USP 등급 멘톨 크리스탈을 단계 1의 메틸 살리실레이트에 첨가한다.

[0523] 3. 11.0g의 캄포어 플레이크를 단계 2의 혼합물에 첨가한다.

[0524] 4. 고체 멘톨과 캄포어의 용해를 촉진하기 위해 교반하면서 ~ 40℃ 내지 50℃까지 상기 혼합물을 가열한다.

[0525] 5. 트랜스-캡사이신을 용해시키기 위해 부드럽게 교반하면서 2.0g의 트랜스-캡사이신을 단계 5의 가열된 혼합물에 첨가한다.

[0526] 6. 단계 5의 용액을 ~30℃ 내지 35℃까지 냉각시키고 그 다음 1.5g의 페놀을 용액에 첨가한다.

[0527] 7. 17.5g의 에틸 알콜을 단계 6의 용액에 첨가하고 완전히 교반한다.

[0528] 8. 혼합물을 따로 두고 주위 온도까지 냉각시킨다.

- [0529] 9. 단계 8의 혼합물은 후속 패키징을 위하여 준비된다.
- [0530] 실시예 9
- [0531] 천연 캡사이신, 노니바마이드 및 트랜스-캡사이신 제형의 인간 피부 테스트
- [0532] 1차 테스트 - OTC "캡자신"과 노니바마이드
- [0533] 정상 건강 상태의 성인 남성과 여성을 다음의 제형들에 따라 테스트했다:
- [0534] 제형 # 1. 0.15% 천연 캡사이신을 포함하는 OTC "캡자신"(롤-온 용기)
- [0535] 제형 # 2. OTC "캡자신" 0.10 천연 캡사이신(크림)
- [0536] 제형 # 3. **0.25% 노니바마이드** 농축물, 제형 12, 표 3(45% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 10% 캄포어, 9.25% PS80, 0.75% 아피게닌, 10% 에틸 알콜, 7.75% 코코넛 오일)
- [0537] 제형 # 4. **1.8% 노니바마이드** 농축물, 제형 4, 표 3(35% 메틸 살리실레이트, 13% 멘톨, 9% 캄포어, 9.25% PS80, 0.75% 아피게닌, 1.5% 페놀, 1% 알파 비사보올, 28.7% 알로에 베라 오일)
- [0538] 환자들은 오른쪽 팔뚝의 윗부분(topside)(등쪽(dorsal))에 상기 제형을 도포하였다.
- [0539] **30분** 후, 환자 A가 제형 #1에서 최고 S&B를 보고한 반면에, 환자 B는 제형 #2에서 최고 S&B를 보고하였다. 환자 A와 B는 제형 #3과 #4에 대해 처음 30분 시간 동안 S&B를 보고하지 않았다.
- [0540] **60분** 후, 환자 A가 제형 #1에서 최고 S&B를 보고한 반면에, 환자 B는 제형 #2에서 최고 S&B를 보고하였다. 환자 A와 B는 제형 #3과 #4에 대해 처음 60분 시간 동안 S&B를 보고하지 않았다.
- [0541] **90분** 후, 환자 A가 제형 #1에서 최고 S&B를 보고한 반면에, 환자 B는 제형 #2에서 최고 S&B를 보고하였다. 90분 후, 환자 A는 제형 #1에서 S&B와 함께 피부 발적을 보고하였고 제형 #4에서 S&B가 없는 피부 발적을 보고하였다. 90분 후, 환자 B는 피부 발적을 기록하지 않았다. 90분 후, 환자 A는 알콜을 문질러서 모든 제형을 씻어냈다. 24시간 후에 샤워하는 동안, 환자 A는 제형 #1에서 일부 S&B를 여전히 느꼈다.
- [0542] 환자 A와 B 모두는, 최고 S&B를 10으로 하는 1 내지 10의 평가 등급(scale)을 사용하였고, 제형 #1과 #2에 대해 처음 90분 동안 상기 시험에서 2 내지 3의 최고 등급(level)을 보고하였다. 환자 A와 B 모두는 제형 #3과 #4에 대해 처음 90분 동안, S&B를 기록하지 않았다.
- [0543] 환자 B는 **12시간** 후에 제형을 전혀 씻어내지 않았고 제형 #1과 #2에서 S&B를 여전히 일부 느꼈다. 환자 B는 12시간 후에 3 등급으로 제형 #1과 #2에서 일부 S&B를 여전히 느꼈다.
- [0544] **24시간** 후, 환자 A는 2 등급으로 제형 #1에서 일부 S&B를 여전히 느꼈다. 24시간 후, 환자 A와 B 모두는 #3과 #4에 대해 S&B를 기록하지 않았다.
- [0545] 2차 테스트 - 5%, 10% 및 15%에서 트랜스-캡사이신
- [0546] (제형 7A, 8A 및 9A 표 3A)
- [0547] 정상 건강 상태의 일부 성인 남성과 여성 환자(A와 B)는 또한 다음의 트랜스-캡사이신 제형들(여기에서 "캡사이신"이라 함)으로 테스트하였다.
- [0548] 1. **5% 캡사이신** 농도(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 17.5% 마카다미아 넛 오일, 1.5% 페놀)
- [0549] 2. **10% 캡사이신** 농도(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 12.5% 마카다미아 넛 오일, 1.5% 페놀)
- [0550] 3. **15% 캡사이신** 농도(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 7.5% 마카다미아 넛 오일, 1.5% 페놀)
- [0551] 각각의 환자는 왼쪽 팔뚝의 윗부분(등쪽)에 상기 제형을 도포하였다. "자통감&작열감"(S&B)은 0 내지 10 평가 등급으로 평가되었다. 홍반(발적) 관찰은 0 내지 5의 평가 등급(0은 홍반이 발생하지 않음)으로 평가되었다.

[0552] **10분 후:**

[0553] 환자 A는 다음과 같이 보고하였다:

[0554] 5% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B(자통과 작열)

[0555] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0556] 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B

[0557] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 홍반

[0558] 환자 B는 다음과 같이 보고하였다:

[0559] 5% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0560] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0561] 15% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0562] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 홍반

[0563] **20분 후:**

[0564] 환자 A는 다음과 같이 보고하였다:

[0565] 5% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B

[0566] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0567] 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B

[0568] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 홍반

[0569] 10%와 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 홍반

[0570] 환자 B는 다음과 같이 보고하였다:

[0571] 5% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0572] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0573] 15% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0574] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 홍반

[0575] **30분 후:**

[0576] 환자 A는 다음과 같이 보고하였다:

[0577] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B

[0578] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0579] 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B

[0580] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 홍반

[0581] 10%와 15% 캡사이신 농도의 경우 2의 홍반

[0582] 환자 B는 다음과 같이 보고하였다:

[0583] 5% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

[0584] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B

- [0585] 15% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B
- [0586] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 흥반

[0587] **40분 후:**

- [0588] 환자 A는 다음과 같이 보고하였다:
- [0589] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0590] 10% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B
- [0591] 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B
- [0592] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 흥반
- [0593] 10%와 15% 캡사이신 농도의 경우 2의 흥반
- [0594] 환자 B는 다음과 같이 보고하였다:
- [0595] 5% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B
- [0596] 10% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B
- [0597] 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B
- [0598] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 흥반

[0599] **50분 후:**

- [0600] 환자 A는 다음과 같이 보고하였다:
- [0601] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0602] 10% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0603] 15% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0604] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 흥반
- [0605] 10%와 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 흥반
- [0606] 환자 B는 다음과 같이 보고하였다:
- [0607] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0608] 10% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0609] 15% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0610] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 흥반

[0611] **90분 후:**

- [0612] 환자 A는 다음과 같이 보고하였다:
- [0613] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0614] 10% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B
- [0615] 15% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0616] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 흥반
- [0617] 10%와 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 흥반

- [0618] 환자 B는 다음과 같이 보고하였다:
- [0619] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0620] 10% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0621] 15% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 S&B
- [0622] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 홍반
- [0623] **150분 후:**
- [0624] 환자 A는 다음과 같이 보고하였다:
- [0625] 5% 캡사이신 농도의 경우 1의 S&B
- [0626] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B
- [0627] 15% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B
- [0628] 5% 캡사이신 농도의 경우 0(영)의 홍반
- [0629] 10%와 15% 캡사이신 농도의 경우 1의 홍반
- [0630] 환자 B는 다음과 같이 보고하였다:
- [0631] 5% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B
- [0632] 10% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B
- [0633] 15% 캡사이신 농도의 경우 2의 S&B
- [0634] 세 가지 캡사이신 농도 모두의 경우 0(영)의 홍반
- [0635] 150분 후: 잔류 제형들은 비누와 차가운 물을 이용하여 피부에서 씻어내었다.
- [0636] **실시에 10**
- [0637] **노니바마이드와 트랜스-캡사이신 제형들의 인간 피부 테스트**
- [0638] **노니바마이드 제형(제형 13, 표 3)**
- [0639] **5% 노니바마이드**
- [0640] 비누와 물로 씻어내기 전 90분 동안, 정상 건강 상태를 갖는 50세 남성에게 5.0% 노니바마이드 용액(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 9.25% PS80, .75% 아피게닌, 6% 마카다미아 너트 오일, 2% 페놀, 1% 알파 비사보올)의 단일 국소 도포제를 도포하였다.
- [0641] 롤러-볼 보틀을 수차례 지나가게 하여 이루어지는 제형의 단일 도포는 환자의 왼쪽 팔의 윗부분으로 팔꿈치 관절의 20cm 위쪽인 환자 팔 피부의 50cm² 면적(7cm x 7cm)에 이루어진다. 자통감과 작열감(S&B)은 0 내지 10의 평가 등급으로 평가되었다. 홍반(발적)은 0 내지 5(0은 홍반 발생없음)의 평가 등급으로 평가되었다.
- [0642] 환자는 1차 도포 20분 경과 후 경미하나 견딜 수 있는 작열감의 점진적 징후(gradual onset)를 관찰하였다. 2.5(0 내지 10의 평가 등급)로 평가된 최고 자극(S&B)은 20 분 후에 관찰되었다. 이 2.5 자극 등급은 40분 마크(mark)까지 20분 정도 지속되었다. 40분 마크에서 60분 마크까지, 환자는 60분 마크에서 자극 등급이 1.5(0 내지 10의 평가 등급)으로 기록하여 자극이 점진적으로 감소되는 것을 관찰하였다. 완전한 자극의 중단은 80분 마크에서 발생하였다. 환자의 의견에 따르면, 자극의 모든 등급들은 국소 사용에서 "견딜 수 있는(tolerable)" 등급 내에 양호한 것으로 여겨졌다.

[0643] 또한, 전체 50cm² 도포 면적에서 적색화(홍반)와 적색화의 이후 중단은 최초 도포 90분에 걸쳐 관찰되었다. 환자는 5분 후 1(0 내지 5의 평가 등급)로 기록된 적색화를 관찰하였고, 10분 후에 2의 기록, 그리고 15분 후에 3의 기록을 관찰하였다. 3의 기록이 최고로 관찰되었고 40분 마크까지 25분 동안 이 수준에서 지속되었다. 적색화는 40분 마크 이후로 점진적으로 줄어들었고 도포 70분 후에 완전히 사라졌다. 적색화는 균일하였고, 얼룩이나 다른 형태의 다른 효과(inconsistent effect)가 관찰되지 않았다. 20분 마크에 따라, 적색화 부위는 50cm² 도포 면적을 넘어 모든 방향으로 1.5cm 확장하여 72cm²의 총 적색화 면적을 포함한다. 이것은 제형이 피부 표면을 따라 원래 도포 부위에서 바깥쪽으로 퍼지기 때문으로 여겨진다.

[0644] **피날곤(Finalgon) - 유럽 OTC 제품 (0.4% 노니바마이드)**

[0645] 비교 목적으로, 환자는 0.4% 농도의 노니바마이드를 포함하는 피날곤(Finalgon)으로 불리는 유럽 OTC 노니바마이드 제품을 도포하였다. 0.4% 피날곤의 도포에서, 환자(정상 건강 상태의 50세 남성)는 본 발명의 5.0% 노니바마이드를 도포한 경우 발생하는 것보다 상당히 더 큰, 상대적으로 강한 작열감을 관찰하였다. 환자는 도포 30분 후에 피날곤에서 유도된 작열감을 5 내지 6(0 내지 10의 동일한 평가 등급)으로 평가하였다. 또한, 본 발명의 5.0% 노니바마이드 제형에 비하여 피날곤 도포 부위에서 더 심각한 형태의 홍반을 겪었다. 환자는 도포 30분 후에 피날곤에서 유도된 작열감을 4(홍반 평가에 사용된 것과 동일한 0 내지 5의 평가 등급)로 평가하였다. 환자는 S&B와 홍반이 도포 30분 후에 "견딜 수 없다(intolerable)"고 여기고 피날곤을 이 때 씻어냈다.

[0646] **트랜스-캡사이신 제형들**

[0647] **5% 트랜스-캡사이신 제형 7A, 표 3A**

[0648] 씻어내기 전 120분 동안, 정상 건강 상태의 50세 남성은 5% 트랜스-캡사이신(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 17.5% 마카다미아 너트 오일, 1.5% 페놀) 용액의 단일 국소 도포제를 도포하였다.

[0649] 10ml 롤러-볼 보틀을 통한 제형의 도포는 환자의 오른쪽 팔의 아랫부분으로 팔꿈치 관절의 20cm 아래쪽(복부 쪽)인 팔 피부의 50cm²(7cm x 7cm) 면적(상대적으로 피부에 민감한 부위)에 수행된다. 롤러-볼을 수차례 지나가게 하여 전체 50cm² 도포 부위를 덮도록 한다.

[0650] 환자는 1차 도포 20분 경과 후 순하지만(mild) 견딜 수 있는 작열감의 점진적 징후(gradual onset)를 관찰하였다. 이 자극은 2분 후 1로, 5분 후 2로, 20분 후 3으로 관찰되고 평가되었다(0 내지 10의 평가 등급). 3으로 평가된 최고 자극은 20분 후에 관찰되었다. 3 자극으로 평가된 자극은 30분 마크까지 10분 정도만 지속되었다. 자극 등급은 40분 마크까지 2 등급으로 감소되었다. 40분 마크에서 80분 마크까지, 환자는 자극의 점진적 감소를 관찰하였고, 이것은 이 기간에 걸쳐 2 등급에서 0.5 등급(0 내지 10 평가 등급)으로 감소되는 것이 관찰되었다. 자극의 완전한 중단은 120분 마크 후에 발생하였다. 환자의 의견에 따르면, 자극의 모든 등급들은 국소 사용에서 "견딜 수 있는(tolerable)" 등급 내로 양호한 것으로 인정되었다.

[0651] 또한, 전체 50cm² 도포 면적에서 적색화(홍반)와 적색화의 이후 중단은 최초 도포 90분 이후에 관찰되었다. 환자는 10분 후 1(0 내지 5의 평가 등급) 등급으로 평가된 적색화를 관찰하였고, 20분 후에 1.5 등급, 그리고 30분 후에 2 등급을 관찰하였다. 이 2 등급의 적색화는 30분 마크부터 60분 마크까지 발생되고 지속된 최고 등급이다. 적색화는 60분 마크 이후로 점진적으로 줄어들었고 도포 120분 후에 완전히 사라졌다. 적색화는 균일하였고, 얼룩이나 다른 형태의 다른 효과가 관찰되지 않았다. 제형이 피부 표면을 따라 원래 도포 부위에서 바깥쪽으로 퍼지기 때문에, 20분 마크까지 적색화 부위는 50cm² 도포 면적을 넘어 모든 방향으로 1.5cm 확장하여 72cm²의 총 적색화 면적을 포함한다.

[0652] 20분 후에, 도포된 피부 부위는 접촉에 더 민감해진다. 접촉에 대한 민감성은 60분 이후에 감소한다.

[0653] **0.1%와 0.15% OTC 제품 트랜스-캡사이신 제형들**

[0654] **1차 테스트:**

[0655] 비교 목적으로, 환자(50세 남성)는 활성 성분으로 캡사이신을 각각 포함하는 2개의 U.S. OTC 제품들을 사전에 도포하였었다. 이 2개의 OTC 제품들은 캡자신-HP(CAPZASIN-HP)(0.1% 캡사이신 포함)과 켈러트 조인트 케어

(GELLERT Joint Care)(캡사이신 0.17% 포함)이었다. 제품들은 모두 크림이고, 환자의 왼쪽 팔의 안쪽(배쪽) 부분(상대적으로 민감한 피부 부위)에 도포되었다. 0.1% 캡자신-HP와 0.17% 겔러트 조인트 케어의 도포는 환자에게 5.0% 트랜스-캡사이신의 도포시 관찰된 것과 동일한 정도의 작열감을 발생시킨다. 0.1% 캡자신-HP와 겔러트 조인트 케어에 대해 작열감은 도포 30분 후에 각각 2.5와 3(5% 트랜스-캡사이신 제형의 작열/S&B 평가에 사용된 것과 동일한 0 내지 10의 평가 등급)으로 평가되었다. 환자는 국소 사용시 U.S. OTC 제품들 모두에서 작열 자극이 "강하지만(intense)" 여전히 "견딜수 있는" 등급 내에 있다고 여겼다. 경미한 홍반이 U.S. OTC 제품들 모두에서 관찰되었다. 환자는 도포 30분 후에 두 경우 모두 홍반을 1 등급(홍반 측정시 사용한 것과 동일한 0 내지 5의 평가 등급)으로 평가하였다.

[0656] 2차 테스트:

[0657] 환자는 동일한 시간에 피부의 다른 부위에, 상기에서 테스트된 동일한 2개의 OTC 제품들을 다시 도포하였다. 캡자신-HP(0.1% 캡사이신 포함)과 겔러트 조인트 케어((캡사이신 0.17% 포함)는 모두 크림이고 환자의 왼쪽 하퇴(lower leg)의 안쪽(배쪽) 부분에 도포하였다. 20분 후, 캡자신-HP와 겔러트 조인트 케어는 각각 1과 2 등급(5% 트랜스-캡사이신 제형의 작열/S&B 평가에 사용된 것과 동일한 0 내지 10의 평가 등급)의 작열감을 느꼈다. 30분 후, 각각은 1.5와 2.5 등급으로 작열을 느꼈다(각각에 대해 관측된 최고치). 30분 마크에서 90분 마크까지, 모든 OTC 제품들은 두 제품 모두에서 90분 마크에서 관찰되지 않을 정도로 작열감이 점진적으로 줄어드는 것이 나타났다. 다리는 어두워지고(tanned) 홍반이 발견되지 않았다(0 등급).

[0658] 10% 트랜스-캡사이신 제형 8A, 표 3A

[0659] 씻어내기 전 120분 동안, 정상 건강 상태의 50세 남성은 10% 트랜스-캡사이신(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 12.5% 마카다미아 너트 오일, 1.5% 페놀) 용액의 단일 국소 도포제를 도포하였다.

[0660] 10mg 롤러-볼 보틀을 통한 제형의 도포는 환자의 오른쪽 팔의 아랫부분으로 팔꿈치 관절의 20cm 아래쪽인, 환자의 팔 피부의 50cm²(7cm x 7cm) 면적에 초기 투여량을 달성하기 위해 수행된다. 롤러-볼 보틀을 수차례 지나가게 하여 전체 20cm² 도포 부위를 덮도록 한다.

[0661] 환자는 도포 1분 후에 미약한 가려움을 관찰하였다. 환자는 처음 20분에 걸쳐서 2의 작열 등급(0 내지 10의 평가 등급)까지 작열감의 점진적 증가가 20분 마크에서 관찰되는 것을 알았다. 작열감은 30분 마크까지 10분 동안 2 등급을 유지했다. 40분 마크에서, 작열감 등급은 2.5로 증가하였고, 이것은 60분 마크까지 20분 동안 남아 있었다. 최고 자극은 2.5 등급(0 내지 10의 평가 등급)이었다. 90분 마크에서, 작열감은 2 등급으로 떨어졌다. 이 시점 이후에, 환자는 자극의 점진적 감소를 관찰하였다. 작열감 등급은 120분 마크까지는 1 등급(0 내지 10의 평가 등급)으로 감소하였다. 180분 마크에서, 환자는 0.5 등급 이하를 느꼈다. 환자의 의견에 따르면, 자극의 모든 등급들은 국소 사용에서 "견딜 수 있는(tolerable)" 등급 내에 양호한 것으로 여겨졌다.

[0662] 또한, 전체 50cm² 도포 면적에서 적색화(홍반)와 적색화의 이후 증단은 최초 도포 180분 이후에 관찰되었다. 환자는 10분 후 0.5(0 내지 5의 평가 등급) 등급로 평가된 적색화를 관찰하였고, 20분 후에 1.5 등급, 30분 후에 2.5 등급 그리고 60분 후 3 등급의 적색화를 관찰하였다. 이 3 등급의 적색화는 최고 등급이다. 60분 마크 이후, 적색화는 점진적으로 줄어들었고 도포 180분 후에 완전히 사라졌다. 적색화는 균일하였고, 얼룩이나 다른 형태의 다른 효과가 관찰되지 않았다.

[0663] 20분 마크까지, 적색화 부위는 50cm² 도포 면적을 넘어 모든 방향으로 1.5cm 확장하여 72cm²의 총 적색화 면적을 포함한다.

[0664] 이 부위는 15분 마크 후에 접촉에 민감해진다. 이 민감성은 증가하다가 결국 시간이 흐르면 진정되고 이러한 강도(intensity)는 홍반의 관찰 결과와 일치한다.

[0665] 에탄올과 메틸 살리실레이트를 갖는 10% 트랜스-캡사이신 제형

[0666] 제형 11B, 표 3B

[0667] 도포 부위에서 잔류 제형을 씻어내기 전 80분 동안, 정상 건강 상태의 50세 남성은 10% 트랜스-캡사이신(50% 메

틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 1.5% 페놀, 12.5% 에틸 알콜) 용액의 단일 국소 도포제를 도포하였다.

[0668] 액체 제형은 10ml 롤러-볼 보틀을 통해 왼쪽 어깨 피부의 50cm²(7cm x 7cm) 면적에 도포되었다. 제형은 거의 즉시 흡수되었고, 제형이 도포된 피부 부위는 1분 후에 거의 건조되었고, 2분 후에 완전히 건조되었다.

[0669] 도포 1분 후에, 환자는 도포 부위에 경미한 가려움을 느꼈다. 환자는 처음 10분에 걸쳐 작열감의 점진적 증가를 느꼈다. 0 내지 10의 평가 등급에서, 환자는 10분 마크에서 1의 작열(S&B) 등급을 나타냈다. 작열감은 다음 40분 동안(즉, 10 내지 50분 마크) 1 등급으로 비교적 변함없이 유지되었다. 60분 마크에서, 작열감은 0.5 등급으로 떨어졌다. 80분 마크에서, 환자는 자극이 사라지는 것을 느꼈고, 기록을 끝냈다. 환자는 최고 자극(S&B)이 1.0 등급(0 내지 10의 평가 등급)이고, 환자의 의견에 따르면, 자극의 모든 등급들은 국소 사용에서 "견딜 수 있는" 등급 내에서 양호하고 거의 알아차릴 수 없다는 것을 나타냈다.

[0670] 또한, 전체 50cm² 도포 면적의 최소 적색화(홍반)는 도포 후 80분의 시간에 걸쳐 관찰되었다. 환자는 5분 후 0.5의 적색화 등급(0 내지 5의 평가 등급)을 나타내었고, 이것은 10분 후 1.0, 20분 후 1.5로 점진적으로 증가하였다. 이 1.5의 적색화 등급은 관찰된 최고 등급이다. 60분 마크에서, 적색화는 0.5 등급으로 감소하였고 도포 80분 후 기록이 끝나는 때 0.5로 지속되었다. 적색화는 균일하였고, 얼룩이 관찰되지 않았다. 환자는 홍반이 도포 부위를 넘어서 퍼지지 않는 것을 관찰하였다.

[0671] 실시예 11

[0672] 트랜스-캡사이신 0.25%와 2.0% 제형들을 갖는 어깨 통증의 치료

[0673] 제형들 3A와 5A, 표 3A

[0674] 정상 건강 상태의 57세 남성이 어깨 통증 치료를 위해 0.25% 트랜스-캡사이신(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 22.25% 마카다미아 넛 오일, 1.5% 페놀) 용액과 2.0% 트랜스-캡사이신 용액(50% 메틸 살리실레이트, 15% 멘톨, 11% 캄포어, 20.5% 마카다미아 넛 오일, 1.5% 페놀)의 다중 국소 도포제들을 도포하였다. 10ml 롤러-볼 보틀을 통한 제형의 도포는 오른쪽 어깨에 하루에 2번 도포되었다. 도포 면적은 피부의 ~40cm²(5cm x 8cm)이다.

[0675] 0.25% 트랜스-캡사이신 용액은 처음에는 2일 동안 하루에 2번 도포되었다. 환자는 제형의 4번의 국소 도포 후 어느 때에도 발적(홍반)과 자통 또는 작열을 느끼지 않았다. 환자는 상당한 어깨 통증의 완화를 기록하였지만, 잠재된 효능의 증가를 위해 더 고농도의 트랜스-캡사이신을 사용하는 것을 선택하였다.

[0676] 2.0% 트랜스-캡사이신 용액은 3일 동안 하루에 2번 도포되었다. 환자는 제형의 6번의 국소 도포 후 어느 때에도 발적(홍반)을 느끼지 않았다. 작열과 자통의 등급들은 견딜 수 있는 것으로 보고되었다. 작열과 자통은 투여 직후(처음 1시간)에는 느껴지지 않았다. 2번의 중간 정도의(moderate) 작열이 느껴졌다: 첫 번째는, 2일째에 뜨거운 물로 샤워하는 동안이고, 두 번째는 3일째 밤에 잠자는 동안. 두 경우 모두 작열 등급은 견딜 수 있는 수준이었다. 환자는 상당한 어깨 통증의 완화와 오른쪽 팔을 사용하는 능력과 가동성(mobility)의 개선을 보고하였다.

[0677] 실시예 12

[0678] API-CAPS-001: 무릎 골관절염을 앓는 환자에서 API-CAPS의 안정성 및 내인성의 무작위, 단일 맹검, 다중 투여 연구

[0679] 가정/연구 목적

[0680] 신규한 API-CAPS 조성물은, 제형이 골관절염과 관련된 통증의 국소 치료에서 통증 완화와 개선된 관절 가동성을 제공하는 반면에, 국소 도포 후에 캡사이신의 작열 효과가 견딜 수 있는 수준까지 최소화되는 효과가 기대된다. 목적은 무릎 골관절염으로 인한 통증의 치료를 위해 국소적으로 도포되는 경우 API-CAPS의 효능, 가동성 개선과 내인성(tolerability)을 평가하는 것이다. API-CAPS의 5개의 농도(0%, 2%, 5%, 10%와 20% w/w 트랜스-캡사이신, USP)가 본 연구에서 사용되었다.

[0681] API-CAPS 제형 조성물들

성분들	0% (중량%)	2% (중량%)	5% (중량%)	10% (중량%)	20% (중량%)
트랜스-캡사이신	0.0	2.0	5.0	10	20
에틸 알콜	22.5	20.5	17.5	12.5	2.5
메틸 살리실레이트	50	50	50	50	50
멘톨	15	15	15	15	15
캄포어	11	11	11	11	11
페놀	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
총 합	100	100	100	100	100

[0682]

[0683] 연구 설계

[0684] 캡사이신으로 인한 만성 통증 완화는 투여량 의존적이고 일시적인 것으로 공지되어 있다. 국소 캡사이신은 예민할 수 있는 피부(potential acute skin)를 제외하고 투여 부위에서 작열감을 잘 견딜 수 있고, 작열감은 다중 도포되고 시간에 따라 줄어든다. 현재 시판되는 캡사이신 제품들은 급성 부작용(acute side effect)에 의해 제한될 수 있다. API-CAPS 제형들은 캡사이신의 잠재적 피부 작열감을 최소화하고 국소 통증 치료에 효과가 있도록 제조하였다.

[0685] 이것은 1기(phase 1), 무작위, 단일 맹검, 다중 투여, 무릎 골관절염으로 인한 통증을 갖는 성인 환자들의 연구이고, 2개의 조사 센터(investigational center)에서 수행되었다. 각 환자들의 무릎들(환자 당 2개의 무릎)은 1:5의 비율로 별개로 무작위로 지정되어, API-CAPS의 5개 농도(0%, 2%, 5%, 10% 또는 20% 캡사이신) 중 하나를 도포하였고, 각각의 무릎은 개별적으로 치료되었다. 연구 약물(medication)은 연속 4일 동안 조사 연구 센터에서 훈련된 현장 직원(site staff)에 의해 각 무릎의 피부에 독립적으로 하루에 1번 도포되었다. 도포 부위와 관련된 피부는 API-CPAS가 도포된 후 60분 동안 노출 상태(uncovered)를 유지하였다. 60분 후에, 피부의 표면으로부터 임의의 잔류 제형을 제거하기 위해 훈련된 사람에 의해 그 부위를 닦았다. 환자들이 스스로 용액을 도포하거나 또는 집에서 약물을 사용하는 것이 허용되지 않았다. 환자들은 그들의 최종 API-CAPS 치료 후 24시간까지 어떤 형태의 열(뜨거운 물, 격렬한 운동, 태양 직사광, 전기담요(heating pad), 등)에 치료된 피부가 노출되는 것을 피하도록 지시받았다. 또한 환자들은 어떠한 국소 물질도 치료받은 피부 부위에 도포하지 말고 이 시간 동안 도포 부위에 밀착된 옷을 입는 것을 피하도록 지시받았다. 만약 환자가 실험실을 떠난 후에 연구 약품으로 인해 견딜 수 없는 통증 또는 심각한 자극을 느끼면, 차가운 물, 얼음, 또는 냉찜질(cold pack)을 하는 것이 허용되었고 또한 통증을 완화시키기 위해 경구 통증 약물을 투여하는 것이 허용되었다. 모든 평가들은 연구 장소에서 수행되었다. 각각의 환자들은 사전 동의 양식(Informed Consent Form)에 서명하였고 임의의 연구 과정이 수행되기 전에 모든 질문에 응답하였다.

[0686] 연구 데이터

[0687] 30명의 환자들이 이 연구에 등록하고 치료받았다. 등록된 30명의 환자 중, 9명은 프로토콜 당 총 4번의 도포를 완료하지 못했다. 이 9명의 환자들 중: 5명은 부작용(Adverse Event)과 관련되어 연구를 중단하였고 4명은 불특정(unnamed) 이유들로 돌아갔다. 기침(coughing)으로 이루어진 부작용들은 본 연구와 관련하여 "아마도(possibly)" 또는 "가능할 수 있는(probably)" 것으로 생각되는데 한쪽 또는 양쪽 위치에서 환기가 잘 되지 않는 동일한 작은 대기실에서 다수의 환자들의 양 무릎을 제형으로 치료하였기 때문이다. 1명의 환자, MTR은 작열 통증에 대해 경구 약물을 사용한 것으로 기록하였다. 모든 부작용은 해결되었다.

[0688] 골관절염(OA) 통증의 평가: 골관절염(OA) 통증의 수준은 각 도포 전에 모든 환자들에게 평가(기록)되었고 훈련된 전문가에 의해 기록되었다. 여기에서 활용된 데이터는 각 환자의 두 무릎에 대한 초기 치료 이전과 5개 중 1개의 API-CAPS 제형들의 4번 도포 이전에 기록된 골관절염(OA) 통증 평가이다. 활용된 평가는 4번 도포를 받는 21명의 환자들과 각각 2번 및 3번 도포받는 2명(총 23명의 환자)을 포함하였다. 환자들은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(numeric rating scale)(0=통증없음; 10=상상할 수

있는 최악의 통증)로 그들의 관절에서 현재 골관절염(OA) 통증을 평가하였다. 또한, 환자들은 골관절염(OA) 통증이 2차, 3차 및 4차 도포 이전보다 "더 좋음(Better)", "동일함(Same)" 또는 "더 나쁨(Worse)"인지 여부를 대답하였다.

[0689] 내인성 평가(Tolerability Assessment)(현재 피부 작열감): 피부에 대한 작열감은 각각의 도포 후 모든 환자에 대해 평가(기록)되었고, 훈련된 전문가에 의해 기록되었다. 여기에서 활용된 데이터는 각 환자의 두 무릎에 5개 중 1개의 API-CAPS 제형들을 각각 도포하고 15, 30, 45 및 60분 후에 기록한 작열감에 대한 평가이다. 활용된 내인성 평가는 4번 도포를 받는 21명의 환자들과 각각 2번 및 3번 도포받는 2명(총 23명의 환자)을 포함하였다. 각 시간 간격에서 환자들은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 현재 작열감을 평가하였다.

[0690] 가동성 평가(개선된 관절 가동성): 치료받은 관절의 가동성은 각 도포 전에 모든 환자들에게 평가(기록)되었고 훈련된 전문가에 의해 기록되었다. 여기에서 활용된 데이터는 각 환자의 두 무릎에 5개 중 1개의 API-CAPS 제형들을 각각 도포하기 이전에 기록된 가동성 평가이다. 활용된 평가들은 4번 도포를 받는 21명의 환자들과 각각 2번 및 3번 도포받는 2명(총 23명의 환자)을 포함하였다. 환자들은 그들의 "관절 사용 능력"이 2차, 3차 및 4차 도포 이전의 치료 전 수준보다 "더 좋음", "동일함" 또는 "더 나쁨"인지 여부를 대답하였다.

[0691] 결과들

[0692] API-CAPS 치료의 효능

[0693] 단기간 치료의 개시 전에 골관절염(OA) 통증의 개선 퍼센트의 요약은 다음의 표에 나타난다.

[0694] 캡사이신 농도의 기능으로서의 통증 감소

[0695] (1차 방문부터 연구가 끝나고 후속(follow-up) 방문까지의 통증 감소에 기초함)

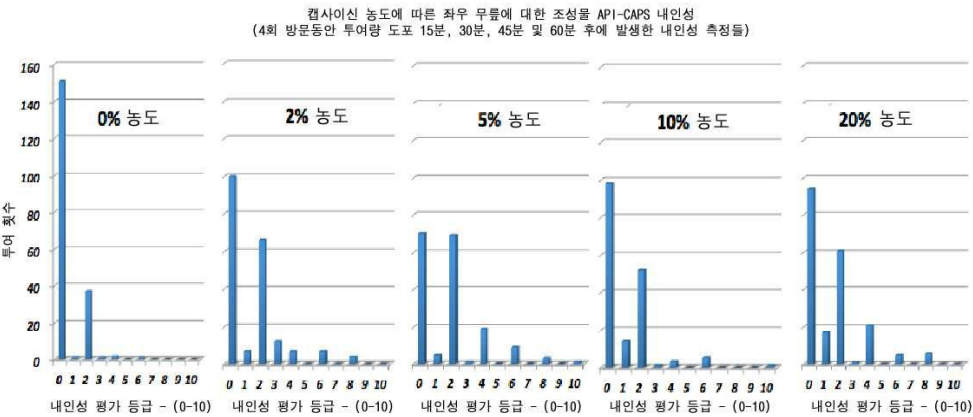
캡사이신 농도 (중량 %)	치료받은 무릎의 수	통증 감소 (%)
0	12	100
2	8	100
5	8	100
10	10	88 ^(a)
20	8	100

[0696] 주의: ⁽¹⁾ 한 명의 환자는 양쪽 무릎에서 40% 통증 감소 수준을 경험함

[0698] API-CAPS 치료의 내인성

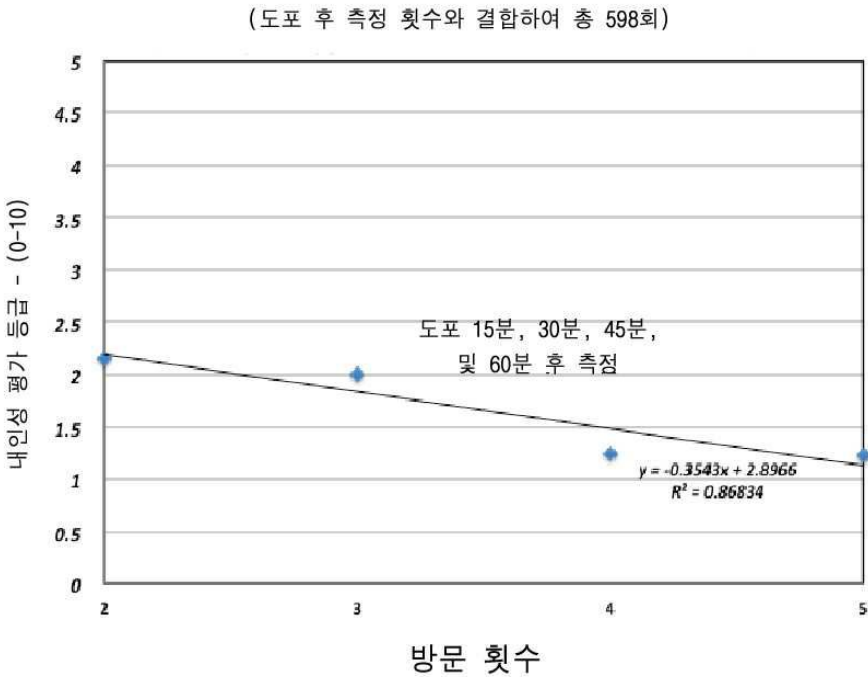
[0699] 0%, 2%, 5%, 10%, 및 20% 캡사이신 농도에 대해 좌우 무릎에 대한 결합된 API-CAPS 내인성은 도 1에 나타난다. 내인성 기록들(reading)은 골관절염 통증의 치료에 대해 "견딜 수 있는" 치료의 범위 내로 양호한 것으로 생각된다.

도 1 - API-CAPS 내인성 요약



각 도포 15분, 30분, 45분 및 60분 후의 4일 치료 코스에 따른 API-CAPS 치료 내인성의 요약은 도 2에 나타난다.

도 2 - 환자 방문에 따른 조성물 작열&자통 통증 등급(score)



결론

골관절염 통증의 국소 API-CAPS 치료는 매우 효과적이었다. 골관절염(OA) 통증은 극적으로 감소하였다. 4차 투여 전에 골관절염 통증의 개선율은 단기간 치료 코스의 시작 전에 초기 골관절염 통증 수준에 비하여 45% 초과 내지 100%의 범위이었다. 연구가 끝난 후 후속 방문에서 골관절염 통증의 개선 퍼센트는 88% 내지 100% 범위이었다. 동일한 환자에게 상이한 캡사이신 농도로 왼쪽 대 오른쪽 대측성의 무릎의 치료에 대한 반응을 비교하는 경우, 증가된 캡사이신 농도에 따라 더 효과적으로 골관절염 통증이 완화되는 경향을 보였다. 환자들의 골관절염(OA) 통증이 2차, 3차 및 4차 도포 전에 "더 좋음", "동일함" 또는 "더 나쁨"인지 여부에 대해 대답하였을 때, 환자들은 123명 중 122명이 "더 좋음"으로, 1명이 "더 나쁨"으로 응답하였다.

본 연구의 국소 API-CAPS 치료는 상기 그래프들에서 증명된 바와 같이 높은 내인성이 있는 것이 입증되었다. 5개 중 1개의 API-CAPS 제형들의 각 농도 수준에서, 환자들은 통증이 없거나 또는 내인성의 범위 내에 있다고 압

도적으로 작열감을 기록하였다. 내인성 기록은 1차 도포 후 평균 2.2이고, 4차 도포 후에 평균 1.3이었고, 시간이 흐름에 따라 낮아지는 경향을 보였다. 국소 캡사이신 내인성에 대한 문헌(literature)은 상이한 사람들이 상이한 양의 캡사이신에 대해 잠재적이고 일시적인 작열감을 감지하고 이 감각은 1회 노출에서 다음 노출까지 변할 수 있다는 것을 명확하게 교시한다. 이것은 우리 결론에 대한 증거이다. 본 연구에서, 캡사이신 내인성은 일반적으로 투여량(캡사이신-농도)에 의존적이었고; 20% 캡사이신 농도에서 더 많은 빈도로 6 이상을 기록한 내인성 값들을 갖고, 작열감과 자통감의 빈도는 반복 치료 후에 감소되었다. 20% 아래의 캡사이신 농도에서, 내인성 기록들은 일반적으로 0 내지 6이고, 골관절염 통증의 치료에 대해 "견딜 수 있는" 치료로 간주되는 범위 내로 양호한 것으로 여겨진다.

[0706] 실시예 13

[0707] API-CAPS-004: 성인 환자들의 손과 무릎의 골관절염 통증을 위한 0.25% API-CAPS 국소 치료

[0708] 가정/연구 목적

[0709] 신규한 API-CAPS 조성물의 효과는 국소 도포 후에 캡사이신의 작열 효과를 참을 수 있는 수준까지 최소화하면서, 제형이 골관절염과 관련된 통증의 국소 치료에서 통증 완화 및 개선된 관절 가동성을 제공하는 것이다. 목적은 손과 무릎의 골관절염으로 인한 통증의 치료를 위해 국소적으로 도포되는 경우 0.25% API-CAPS의 효능, 가동성 개선과 내인성을 평가하는 것이었다.

[0710] API-CAPS 제형 조성물

성 분	0.25% (중량%)
트랜스-캡사이신	0.25
에틸 알콜	22.25
메틸 살리실레이트	50
멘톨	15
캄포어	11
페놀	1.5
총 합	100

[0712] 연구 설계

[0713] 캡사이신으로 인한 만성 통증 완화는 투여량 의존적이고 일시적인 것으로 공지되어 있다. 국소 캡사이신은 예민할 수 있는 피부(potential acute skin)를 제외하고 투여 부위에서 작열감을 잘 견딜 수 있고, 작열감은 다중 도포되고 시간에 따라 줄어든다. 현재 시판되는 캡사이신 제품들은 급성 부작용(acute side effect)에 의해 제한될 수 있다. API-CAPS 제형들은 캡사이신의 잠재적 피부 작열감을 최소화하고 국소 통증 치료에 효과가 있도록 제조하였다.

[0714] 이것은 손과 무릎 골관절염으로 인한 통증을 갖는 성인 환자들의 다중 투여 연구이고, 2개의 조사 센터(investigational center)에서 수행되었다. API-CAPS는 훈련된 현장 직원에 의해 통증있는(afflicted) 손 또는 무릎의 피부에 2주 동안, 하루에 3회, 일주일에 5일 도포되었다. 도포 부위의 피부는 API-CPAS가 도포된 후 60분 동안 노출 상태(uncovered)를 유지하였다. 60분 후에, 피부의 표면으로부터 임의의 잔류 제형을 제거하기 위해 훈련된 사람에 의해 그 부위를 닦았다. 환자들은 그들의 24시간 동안 어떤 형태의 열(뜨거운 물, 격렬한 운동, 태양 직사광 등)에 치료된 피부가 노출되는 것을 피하도록 지시받았다. 또한 환자들은 어떠한 국소 물질도 치료받은 피부 부위에 도포하지 말고 이 시간 동안 도포 부위에 밀착된 옷을 입는 것을 피하도록 지시받았다. 만약 환자가 실험실을 떠난 후에 연구 약품으로 인해 견딜 수 없는 통증 또는 심각한 자극을 느끼면, 차가운

물, 얼음, 또는 냉찜질(cold pack)을 하는 것이 허용되었다. 모든 평가들은 연구 장소에서 수행되었다. 각각의 환자들은 사전 동의 양식(Informed Consent Form)에 서명하였고 임의의 연구 과정이 수행되기 전에 모든 질문에 응답하였다. 환자들은 용액을 스스로 도포하거나 집에서 약물을 투여하는 것이 허용되지 않았다.

[0715] 연구 데이터

[0716] 61명의 환자들이 이 연구에 등록하고 치료받았다. 57명의 환자가 연구를 완료하였다. 등록된 61명의 환자 중, 4명은 개인적 이유로 돌아갔다. 치료와 관련된 부작용은 보고되지 않았다.

[0717] 골관절염(OA) 통증의 평가: 골관절염(OA) 통증의 수준은 각 도포 전에 모든 환자들에게 평가(기록)되었고 훈련된 전문가에 의해 기록되었다. 관절염 통증은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(numeric rating scale)(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 기록되었다. 만약 환자가 양쪽에 통증을 갖는 경우, 양쪽이 치료되었고 각 부분(오른쪽과 왼쪽)에 대한 데이터가 독립적으로 수집되었다. 초기 OA 통증 등급 데이터는 1일차 또는 2일차에 수집되었다. 통증 등급에 대해 기록된 첫번째 수치는 연구의 마지막에 얻은 통증 감소 퍼센트의 후속 분석(subsequent analysis)에 사용되었다.

[0718] 내인성 평가(현재 피부 작열감): 피부에 대한 작열감은 API-CAPS 치료 전과 피부 부위를 씻어내기 전(약물 도포 60분 후)에 모든 환자에 대해 평가(기록)되었고, 훈련된 전문가에 의해 기록되었다. 환자들은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 현재 작열감을 기록하였다.

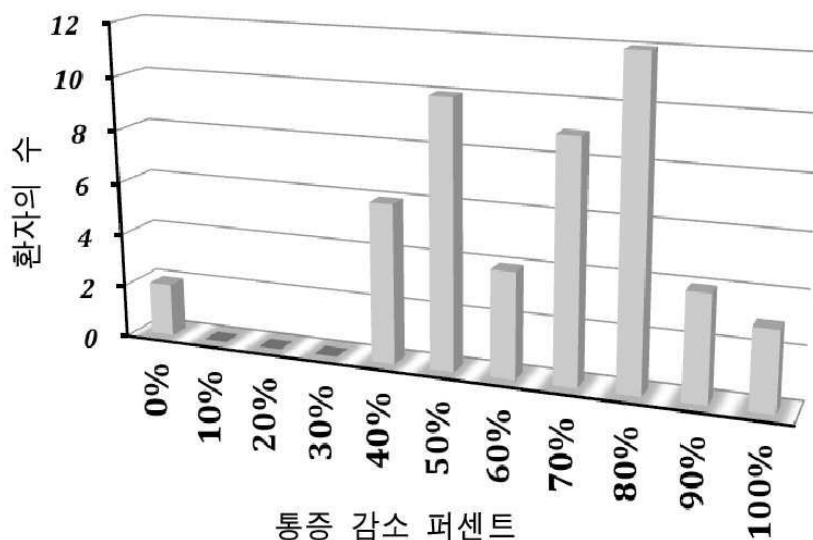
[0719] 가동성 평가(개선된 관절 가동성): 치료받은 관절의 가동성은 각 도포 전에 모든 환자들에게 평가(기록)되었고 훈련된 전문가에 의해 기록되었다. 환자들은 그들의 "관절 사용 능력"이 치료 시작 전의 치료 전 수준보다 "더 좋음", "동일함" 또는 "더 나쁨"인지 여부를 대답하였다.

[0720] 결과들

[0721] API-CAPS 치료의 효과

[0722] 도 3은 단기간 치료(하루에 3회, 일주일에 5일 도포된 2주간의 치료)를 받은 골관절염(OA) 통증의 개선 퍼센트를 연구 마지막에 요약한 것을 나타낸다.

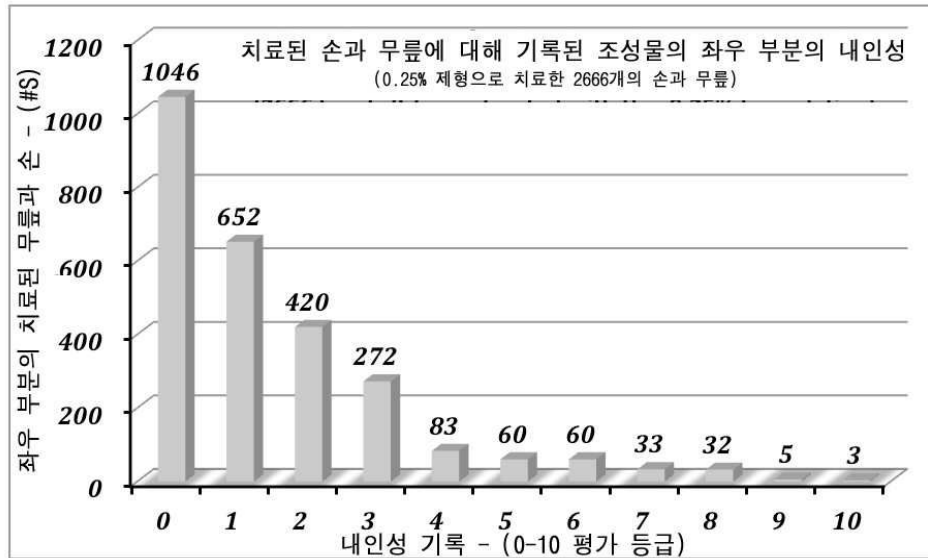
[0723] 도 3 - API-CAPS 효능 데이터의 요약



[0725] **API-CAPS 치료의 내인성**

[0726] 하루에 3회, 일주일에 5회 도포되는 2주 치료 코스에 걸친 각각의 도포 후에 API-CAPS 치료의 내인성 요약은 표 4에 나타낸다.

[0727] **도 4 - API-CAPS 내인성 데이터의 요약**



[0728]

[0729] **결론**

[0730] 국소 API-CAPS 치료는 상기 그래프에서 증명된 바와 같이 골관절염 통증에 매우 효과적이다. 연구의 마지막에 골관절염 통증의 개선율은 이 단기 치료의 개시 이전의 초기 골관절염 통증 등급에 비해 0% 내지 100% 범위이었다; 거의 모든 환자들이 40%를 초과하는 통증 감소를 달성하였음.

[0731] 본 연구의 국소 API-CAPS 치료는 상기 그래프에서 증명된 바와 같이 높은 내인성을 갖는 것으로 입증됐다. 국소 캡사이신 내인성에 대한 문헌은 상이한 사람들이 상이한 양의 캡사이신에 대해 잠재적이고 일시적인 작열감을 감지하고 이 감각은 1회 노출에서 다음 노출까지 변할 수 있다는 것을 명확하게 교시한다. 이것은 우리 결론에 대한 증거이다. 본 연구에서, 캡사이신 내인성은 일반적으로 우수하였다; 대부분의 환자들이 작열감을 기록하지 않았고 6 이하의 우수한(preponderance) 내인성 값들을 갖는다. 이 내인성 값들은 골관절염 통증의 치료에 대해 "견딜 수 있는" 치료로 간주되는 범위 내에서 양호한 것으로 여겨진다.

[0732] 본 연구에서 국소 API-CAPS 치료는 또한 가동성을 개선시키는 것으로 입증되었고, 이것은 아마(presumably) 골관절염(OA) 통증의 극적인 감소 때문일 것이다. 환자들의 가동성이 각 도포 전에 "더 좋음", "동일함" 또는 "더 나쁨"인지 여부에 대해 대답하였을 때, 환자들은 2313명의 경우 "더 좋음", 50명의 경우 "동일함", 오직 1명의 경우 "더 나쁨"으로 응답하였다.

[0733] **실시예 14**

[0734] API-CAPS-005: 노인(elderly)의 골관절염으로 인한 통증에 대해 API-CAPS로의 치료에 대한 다중 투여량 케이스 연구

[0735] 가정/연구 목적

[0736] 신규한 API-CAPS 조성물은, 국소 도포 후에 캡사이신의 작열 효과가 견딜 수 있는 수준까지 최소화되는 효과가 기대되며, 제형이 골관절염과 관련된 통증의 국소 치료에서 효능을 제공한다. 목적은 노인의 무릎 골관절염으로 인한 통증의 치료를 위해 국소적으로 도포되는 경우 API-CAPS의 효능과 내인성을 평가하는 것이다. API-CAPS의 3개의 농도(2%, 5%, 및 10% w/w 트랜스-캡사이신, USP)가 본 연구에서 조사자들에게 사용되었다.

[0737] API-CAPS 제형 조성물들

성분	2% (중량%)	5% (중량%)	10% (중량%)
트랜스-캡사이신	2.0	5.0	10
에틸 알콜	20.5	17.5	12.5
메틸 살리실레이트	50	50	50
멘톨	15	15	15
캄포어	11	11	11
페놀	1.5	1.5	1.5
총 합	100	100	100

[0739] 연구 설계

[0740] 캡사이신으로 인한 만성 통증 완화는 투여량 의존적이고 일시적인 것으로 공지되어 있다. 국소 캡사이신은 예민할 수 있는 피부(potential acute skin)를 제외하고 투여 부위에서 작열감을 잘 견딜 수 있고, 작열감은 다중 도포되고 시간에 따라 줄어든다. 현재 시판되는 캡사이신 제품들은 급성 부작용(acute side effect)에 의해 제한될 수 있다. API-CAPS 제형들은 캡사이신의 잠재적 피부 작열감을 최소화하도록 제조하였다.

[0741] 연구원들(investigator)은 API-CAPS로 치료로 효과가 있었고 표준 지원 자격(standard eligibility criteria)를 충족한 8명의 환자를 확인하였다. 각 환자는 API-CAPS 치료 받기 전에 사전 동의 양식(Informed Consent Form)에 서명하였다. 각 환자에 대해, 하나의 관절을 일반적으로 매일 1회 도포로, API-CAPS의 동일한 강도로 5회 치료하였다. API-CAPS는 매번 동일한 관절에 도포되었고, 그 농도가 증가하거나 감소되지 않았다. 임상가는 API-CAPS를 투여하였다. 도포 부위와 관련된 피부는 API-CAPS가 도포된 후 60분 동안 노출 상태(uncovered)를 유지하였다. 60분 후에, 피부의 표면으로부터 임의의 잔류 제형을 제거하기 위해 훈련된 사람에 의해 그 부위를 닦았다. 환자들은 스스로 용액을 도포하거나 또는 집에서 약물을 사용하는 것이 허용되지 않았다. 환자들은 그들의 최종 API-CAPS 치료 24시간 후까지 어떤 형태의 열(뜨거운 물, 격렬한 운동, 태양 직사광, 전기담요(heating pad), 등)에 치료된 피부가 노출되는 것을 피하도록 지시받았다. 또한 환자들은 어떠한 국소 물질도 치료받은 피부 부위에 도포하지 말고 이 시간 동안 도포 부위에 밀착된 옷을 입는 것을 피하도록 지시받았다. 만약 환자가 실험실을 떠난 후에 연구 약품으로 인해 견딜 수 없는 통증 또는 심각한 자극을 느끼면, 차가운 물, 얼음, 또는 냉찜질(cold pack)을 하는 것이 허용되었고 또한 통증을 완화시키기 위해 경구 통증 약물을 투여하는 것이 허용되었다.

[0742] 연구원들은 치료를 위한 적절한 농도(2%, 5%, 및 10% API-CAPS)를 결정하기 위해 각각의 8명의 환자와 상의하였다. 연구원들은 골관절염 통증의 중증도, 피부 작열감(잠재적 부작용)을 견딜 수 있는 환자의 능력, 및 약물이 도포될 피부 부위(표적 피부 부위)를 고려하였다. 10% 농도는 다른 선택의 여지가 없는, 장기간 만성 골관절염을 앓는 환자에게 가장 적절한 것으로 여겨졌다. 골관절염(OA) 통증의 기록: 각각의 약물 치료 전에, 환자들은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(numeric rating scale)(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 관절의 골관절염으로 인한 현재 통증을 기록하였다.

[0743] 내인성 평가(현재 피부 작열감): 피부에 대한 작열감은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(0=통증없음; 10=상상할 수 있는 최악의 통증)로 치료 전, API-CAPS 도포 30분 후, 및 도포 60분 후에 환자에 의해 평가되었다.

[0744] 결과

[0745] API-CAPS 치료의 효능

[0746] 본 연구의 처음(1차 치료 전)과 연구의 마지막에 8명의 환자들 각각에 대한 골관절염 통증의 측정은 다음 표에 요약되었다.

[0747] API-CAPS를 투여한 통증 등급의 감소 %

캡사이신 농도 (%)	2	2	5	5	5	5	10	10
환자 이니셜	MDC	VE	AV	DJ	ES	MR	AAR	CD
처음 통증 등급 (0-10 평가 등급)	3	4	6	7	7	10	6	10
마지막 통증 등급 (0-10 평가 등급)	2	0	4	0	4	4	0	3
통증 등급의 변화	1	4	2	7	3	6	6	7
통증 등급 감소 (%)	33	100	33	100	43	60	100	70

[0748]

[0749] 평균 내인성 점수(0-10 평가 등급)

환자 그룹 (모든 환자)	치료 시간 - (분)		
	0	30	60
모든 환자들	NA	3.35	3.07
2일 내지 6일	1.24	3.41	3.31
1일	0.00	3.00	2.38
2일	0.50	0.25	0.75
4일	3.00	3.50	4.13
5일	0.67	6.25	5.14
6일	0.00	4.00	2.00

[0750]

[0751] 결론

[0752] 골관절염 통증의 국소 API-CAPS 치료는 매우 효과적이었다; 연구의 마지막에 골관절염 통증의 개선 퍼센트는 이 단기 치료 코스의 개시 이전의 초기 골관절염 통증 등급의 33% 내지 100% 범위였다.

[0753] 국소 캡사이신 내인성에 대한 문헌(literature)은 상이한 사람들이 상이한 양의 캡사이신에 대해 잠재적이고 일시적인 작열감을 감지하고 이 감각은 1회 노출에서 다음 노출까지 변할 수 있다는 것을 명확하게 교시한다. 이것은 우리 결론에 대한 증거이다. 본 연구에 참여한 8명의 환자들 중 6명(75%)은 일반적으로 "참을 수 있는"(6 이하) 것으로 여겨지는 등급들에서 작열감을 느꼈다. 그러나, 8명의 환자들 중 2명(25%)은 연구 동안 여러 기록 시점(reading point)에서 9 또는 10으로 높은 개개인의 내인성을 기록(reading)하였다. 두 환자의 극단적인 경우는 5% 농도로 도포시 발생하였다. 내인성 데이터 세트와 관련된(into the tolerability data set) 이 고 민감성 환자들의 평균 내인성 기록은 전체적으로 내인성 평균치를 상당히 증가시켰다. 내인성의 중간 값들은 0 내

지 6의 범위에서 기록되었고 골관절염 통증의 치료에 대해 "견딜 수 있는" 치료의 범위 내에서 양호한 것으로 생각되었다.

[0754] 실시예 15

[0755] 성분들 제거 비교

[0756] 멘톨 캄포어와 페놀을 포함하는 본 발명의 실시형태에 따라 하나 이상의 개별 성분들을 제거하여 캡사이신 작열감의 차이를 분석하도록, 설계된 시험을 2명에게 실시하였다. 1번 환자(50세 건강한 남성)는 허벅지 위 피부의 6개의 별개 부위에 6개의 별개의 캡사이신 제형들을 도포하였다(다리 당 3개). 각 도포 부위는 대략 20cm²(5cm x 4cm) 면적이었다.

[0757] 2번 환자(39세 건강한 여성)은 그녀의 왼쪽 내부 팔(팔꿈치 관절의 내부로 접히는 부분의 위쪽과 아래쪽)의 피부의 6개의 별개 부위에 6개의 별개 캡사이신 제형들을 동일하게(the same) 도포하였다. 각 도포 부위는 대략 8 cm²(2cm x 4cm) 면적이었다. 양 부위들은 상대적으로 민감한 피부 부위로 여겨지고 가능한 많이 작열감의 차이를 구별하기 위해 이와 같이 선택하였다. 도포된 제형들은 아래에 기술된다:

[0758] 도포된 제형들

	10% MA		멘톨 제거		캄포어 제거		페놀 제거		페놀, 캄포어, 멘톨 제거, 마카다미아 넷 오일 보유		페놀, 캄포어, 멘톨 제거, EtOH 보유	
	1번 환자	2번 환자	1번 환자	2번 환자	1번 환자	2번 환자	1번 환자	2번 환자	1번 환자	2번 환자	1번 환자	2번 환자
캡사이신	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
메틸 살리실레이트	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
에틸 알콜	12.5	12.5	32.5	32.5	28.5	28.5	19	19	0	0	45	45
멘톨	15	15	0	0	15	15	0	0	0	0	0	0
캄포어	11	11	11	11	0	0	15	15	0	0	0	0
페놀	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	11	11	0	0	0	0
마카다미아 넷 오일	0	0	0	0	0	0	0	0	45	45	0	0

[0759]

[0760] 6개의 제형들 중 3개는 본 발명의 조성물들을 구성하는 화합물들의 다양한 결합 중에서 하나의 단일 성분을 각각(멘톨, 캄포어 또는 페놀) 제거하였다. 다른 2개의 제형들은 멘톨, 캄포어 및 페놀의 세개의 화합물을 제외하는 변형들이다. 도포된 6번째 제형은 제거된 활성 성분이 없는 10% 캡사이신 제형이다. 6개의 제형들은 서로 2분 이내에 각 환자에게 모두 도포되었다. 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 및 120의 시간 증가에서, 작열감의 등급들은 모든 도포 부위들에서 측정되었고 1 내지 10의 평가 등급으로 기록되었다. 도포 부위 간의 상대적 비교는 제형들의 동시 도포에 의해 크게 용이해졌다. 각 도포 부위는 각 시간 간격에서 작열감에 대해 1 내지 10의 평가 등급으로 기록하였다.

[0761] 홍반 적색화는 또한 모든 6개의 도포 부위에서 동일한 시간 증가에 대해 기록되었다(눈으로 측정). 도포 부위들 간의 상대적 비교는 제형들의 동시 도포에 의해 용이해졌다. 각 시간 증가에서, 홍반은 1 내지 5의 평가 등급으로 기록되었다.

[0762] 작열감 결과들

[0763] 1번 환자

투여 후 시간 (분)	제형					
	10% Cap MA	5% CAP MA 멘톨제거	5% CAP MA 캠포어 제거	5% CAP MA 페놀 제거	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, 마카다미아 넛 오일 보유	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, EtOH 보유
5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5
10	0.5	1.0	1.0	1.5	1.5	1.5
15	0.5	1.0	1.5	1.5	2.0	2.0
20	1.0	1.5	1.5	2.0	2.5	3.0
30	1.5	2.0	1.5	2.0	3.0	3.5
45	1.5	2.5	2.0	2.0	3.5	3.5
60	1.0	2.5	2.0	2.0	3.0	3.0
75	1.0	2.5	2.0	2.5	2.5	2.5
90	1.0	2.5	2.0	2.5	2.5	2.5
120	1.0	2.5	2.0	2.5	2.5	2.0

[0764]

[0765] 2번 환자

투여 후 시간 (분)	제형					
	10% Cap MA	5% CAP MA 멘톨제거	5% CAP MA 캠포어 제거	5% CAP MA 페놀 제거	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, 마카다미아 넛 오일 보유	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, EtOH 보유
5	0.0	0.5	0.0	0.5	0.0	0.0
10	0.0	1.0	0.0	2.0	0.0	0.5
15	0.0	2.0	1.0	2.0	0.0	1.0
20	0.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.5
30	0.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.5
45	0.0	2.5	0.0	1.0	1.0	1.0
60	0.0	2.5	0.0	1.0	1.0	0.0
75	0.0	2.5	0.0	0.0	2.0	0.0
90	0.0	2.5	0.0	0.0	2.0	0.0
120	0.0	2.5	0.0	0.0	1.0	0.0

[0766]

[0767] 홍반 결과들

[0768] 1번 환자

투여 후 시간 (분)	제형					
	10% Cap MA	5% CAP MA 멘톨제거	5% CAP MA 캠포어 제거	5% CAP MA 페놀 제거	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, 마카다미아 넛 오일 보유	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, EtOH 보유
5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5
10	0.5	1.0	1.0	1.5	1.5	1.5
15	0.5	1.0	1.5	1.5	2.0	2.0
20	1.0	1.5	1.5	2.0	2.5	3.0
30	1.5	2.0	1.5	2.0	3.0	3.5
45	1.5	2.5	2.0	2.0	3.5	3.5
60	1.0	2.5	2.0	2.0	3.0	3.0
75	1.0	2.5	2.0	2.5	2.5	2.5
90	1.0	2.5	2.0	2.5	2.5	2.5
120	1.0	2.5	2.0	2.5	2.5	2.0

[0769]

[0770] 2번 환자

투여 후 시간 (분)	제형					
	10% Cap MA	5% CAP MA 멘톨제거	5% CAP MA 캠포어 제거	5% CAP MA 페놀 제거	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, 마카다미아 넛 오일 보유	5% CAP 페놀, 캠포어, 멘톨 제거, EtOH 보유
5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	0.5	2.0	0.5	1.0	0.5	0.5
15	0.5	2.5	0.5	1.0	0.5	1.0
20	0.0	2.5	0.5	2.0	1.0	1.0
30	0.0	2.5	0.5	2.0	1.0	0.5
45	0.0	2.5	1.0	2.0	2.0	0.0
60	0.0	2.5	1.0	2.0	2.0	0.0
75	0.0	2.5	0.0	1.0	2.0	0.0
90	0.0	2.5	0.0	0.0	2.0	0.0
120	0.0	2.5	0.0	0.0	1.0	0.0

[0771]

[0772] 실시예 16

[0773] API-CAPS-002, 집단(cohort) 1: 0.25% API-CAPS(0.25 %w/w 트랜스-캡사이신, USP) & 캡자신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신)

[0774] 가정/연구 목적

[0775] 신규한 API-CAPS 조성물은 국소 도포 후에 캡사이신의 작열 효과가 견딜 수 있는 수준까지 최소화되는 효과가 기대된다. 본 연구의 목적은 캡자신 HP 골관절염 통증 완화 크림(0.1% 캡사이신)과 비교하여 0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)의 내인성을 평가하는 것이다.

[0776] API-CAPS 제형 조성물

성분	0.25 (중량 %)
트랜스-캡사이신	0.25
에틸 알콜	22.25
메틸 살리실레이트	50
멘톨	15
캄포어	11
페놀	1.5
총 합	100

[0777]

[0778] 연구 설계

[0779] 이것은 단일 연구 센터에서 수행된 12명의 건강한 성인 지원자의 단일 맹검, 단일 투여, 처방전 없이 구입할 수 있는 약들(OTC) 마케팅 연구이다. 테스트 물질들은 캡사이신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신)과 비교하여 0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)로 이루어진다. 이 두 테스트 물질들은 임의의 연구 과정이 수행되기 전에 모든 질문에 대답한 후 환자가 사전 동의 양식에 서명한 후, 현장 직원에 의해 환자의 등의 대측성 부위에 도포되었다. 스크리닝 과정들은 연구 참여 적격을 확립하였고 이것은 통계학(demographic), 신장, 몸무게, 활력 징후, 병력, 간단한 신체검사(선택), 및 포함 기준과 배제 기준의 평가를 포함한다.

[0780] 환자들은 저녁 전 또는 치료일 아침에 샤워하거나 목욕하도록 지시받았다. 테스트 물질이 도포된 두 개의 대측성 부위 각각은 49cm²(7cm x 7cm)이다; 환자의 등의 좌우 견갑골(shoulder blade)의 아래. 테스트 물질들은 등의 한쪽 부위 또는 다른쪽 부위(우측 또는 좌측)에 임의로 도포되었다.

[0781] 환자들은 투여전, 투여 1분 후, 및 투여 후 2시간 동안 15분 간격으로 내인성을 평가하였다. 내인성은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(0은 감각 없음이고 10은 매우 심한 작열, 예를 들어 상상할 수 없는 통증)로 피부 작열감의 환자 평가에 의해 측정되었다.

[0782] 피부 자극(피부적 평가)는 투여 전과 투여 30분, 1시간, 2시간 후, 0 내지 7의 기록 평가 등급(0은 자극의 증거 없음이고 7은 테스트 부위를 넘어서 퍼진 강한 반응)을 사용하여 훈련된 임상 평가사에 의해 평가되었다. 동일한 평가사가 환자의 모든 평가를 수행하였다.

[0783] 투여 2시간 후 평가 완료 이후에, 현장 직원은 임의의 잔류 제품을 제거하기 위해 환자의 등을 닦아주었고, 환자들은 24시간 동안 그들의 등을 어떤 형태의 열(뜨거운 물, 격렬한 운동, 태양 직사광, 등)에 치료된 피부가 노출되는 것을 피하도록 지시받았다. 환자들은 병원에서 떠났고, 만약 그들이 테스트 물질과 관련될 수 있는 어떤 부작용을 경험하면 연구 직원에게 연락하도록 지시받았다.

[0784] 결과

[0785] 주관적 평가(Subjective Assessment)(작열)

	0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)	캡자신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신)
N =	12	12
평균	0.11	0.10
표준 편차	0.21	0.20
중앙값	0.00	0.00
범위	0.00 - 0.70	0.00 - 0.50
대응표본 t 검정 (paired t test)	P = 0.9279	

[0786]

[0787] 피부 평가(Dermatologic Evaluation)

	0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)	캡자신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신)
N =	12	12
평균	0.33	0.31
표준 편차	0.22	0.50
중앙값	0.25	0.00
범위	0.00 - 0.75	0.00 - 1.5
대응표본 t 검정	P = 0.8977	

[0788]

[0789] 결론

[0790] 0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)와 캡자신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신)는 비슷하고($p > 0.05$), 잠재적인 캡사이신 유도 작열에 대해 매우 내인성이 있고, 또한 비슷하고($p > 0.05$) 잠재적인 피부 자극에 매우 내인성이 있다.

[0791] API-CAPS-002, 집단 2: 0.25% API-CAPS(0.25 %w/w 트랜스-캡사이신, USP) & 캡자신 비혼합형(no-mass) 도포제 (0.15% 캡사이신)

[0792] 가정/연구 목적

[0793] 신규한 API-CAPS 비히클은 국소 도포 후에 0.25% 캡사이신의 작열 효과가 견딜 수 있는 수준까지 최소화되는 효과가 기대된다. 본 연구의 목적은 캡자신 비혼합형 도포제(0.15% 캡사이신)과 비교하여 0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)의 내인성을 평가하는 것이었다.

[0794] API-CAPS 제형 조성물

성분	0.25 (Wt. %)
트랜스-캡사이신	0.25
에틸 알콜	22.25
메틸 살리실레이트	50
멘톨	15
캄포어	11
페놀	1.5
총 합	100

[0795]

[0796] 연구 설계

[0797] 이것은 단일 연구 센터에서 수행된 12명의 건강한 성인 지원자의 단일 맹검, 단일 투여, 처방전 없이 구입할 수 있는 약들(OTC) 마케팅 연구이다. 테스트 물질들은 캡사이신 비혼합형 도포제(0.15% 캡사이신)과 비교하여 0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)로 이루어진다. 이 두 테스트 물질들은 임의의 연구 과정이 수행되기 전에 모든 질문에 대답한 후 환자가 사전 동의 양식에 서명한 후, 현장 직원에 의해 환자의 등의 대측성 부위에 도포되었다. 스크리닝 과정들은 연구 참여 적격을 확립하였고 이것은 통계학, 신장, 몸무게, 활력 징후, 병력, 간단한 신체검사(선택), 및 포함 기준과 배제 기준의 평가를 포함한다.

[0798] 환자들은 치료 전 저녁 또는 치료일 아침에 샤워하거나 목욕하도록 지시받았다. 테스트 물질이 도포된 두 대측성 부위 각각은 49cm²(7cm x 7cm)이다; 환자의 등의 좌우 견갑골(shoulder blade)의 아래. 테스트 물질들은 등의 한쪽 부위 또는 다른쪽 부위(우측 또는 좌측)에 임의로 도포되었다.

[0799] 환자들은 투여전, 투여 1분 후, 및 투여 후 2시간 동안 15분 간격으로 내인성을 평가하였다. 내인성은 왕-베이커의 안면 통증 단계 척도를 지침으로 하여, 0 내지 10의 통증 지수(0은 감각 없음이고 10은 매우 심한 작열, 즉 상상할 수 없는 통증)로 피부 작열감의 환자 평가에 의해 측정되었다.

[0800] 피부 자극(피부적 평가)는 투여 전과 투여 30분, 1시간, 2시간 후 0 내지 7의 기록 평가 등급(0은 자극의 증거 없음이고 7은 테스트 부위를 넘어서 퍼진 강한 반응)을 사용하여 훈련된 임상 평가사에 의해 평가되었다. 동일한 평가사가 환자의 모든 평가를 수행하였다.

[0801] 투여 2시간 후 평가 완료 이후에, 현장 직원은 임의의 잔류 제품을 제거하기 위해 환자의 등을 닦아주었고, 환자들은 24시간 동안 그들의 등을 어떤 형태의 열(뜨거운 물, 격렬한 운동, 태양 직사광, 등)에 치료된 피부가 노출되는 것을 피하도록 지시받았다. 환자들은 병원에서 떠났고, 만약 그들이 테스트 물질과 관련될 수 있는 어떤 부작용을 경험하면 연구 직원에게 연락하도록 지시받았다.

[0802] 결과

[0803] 주관적 평가(작열)

	0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)	캡자신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신)
N =	12	12
평균	0.55	0.01
표준 편차	0.94	0.03
중앙값	0.2	0.00
범위	0.00 - 3.40	0.00 - 0.10
대응표본 t 검정	P = 0.0739	

[0804]

[0805] 피부 평가

	0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)	캡자신 HP 관절염 통증 완화 진통 크림(0.1% 캡사이신)
N =	12	12
평균	0.21	0.00
표준 편차	0.28	0.00
중앙값	0.13	0.00
범위	0.00 - 0.75	0.00 - 0.00
대응표본 t 검정	P = 0.0172	

[0806]

[0807] 결론

[0808] 0.25% API-CAPS(0.25% w/w 트랜스-캡사이신, USP)와 캡자신 비혼합형 도포제(0.15% 캡사이신)는 비슷하고($p > 0.05$) 잠재적인 캡사이신 유도 작열에 매우 내인성이 있고, 또한 비슷하고($p > 0.05$) 잠재적인 피부 자극에 매우 내인성이 있다.

[0809] 실시예 17

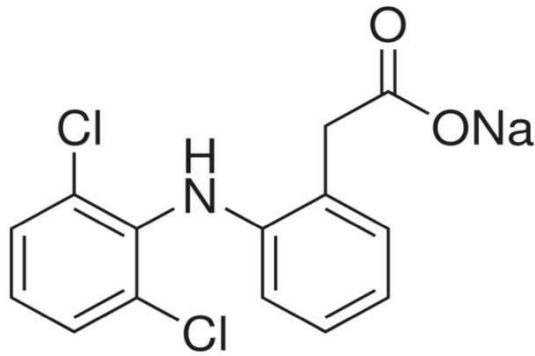
[0810] 디클로페낙 용해도 연구

[0811] 실험적 용해도 과정들과 결과들

[0812] 모든 용해도 샘플들은 20g의 샘플 크기로 제조되었다. 각 테스트 샘플들의 성분들은 0.01g에 근접한 무게로 측정되었다. 20g 샘플들은 50cc 파이렉스 유리 비커에 혼합되었다.

[0813] 모든 용해도 연구들은 시그마 알드리치(St. Louis, MO.)에서 입수한 "디클로페낙 나트륨 염(Diclofenac Sodium Salt)"으로 수행되었다(CAS # 15307-79-6; Sigma-Aldrich Catalog No. D6899; Lot # BCBB7312; M.P. 275-277°C).

[0814] 디클로페낙 나트륨의 분자 구조는 아래에 나타낸다:



[0815]

[0816]

[0817]

성분들은 75°F 내지 80°F 범위의 주위 온도에서 완전히 혼합되었다.

실온에서 적거나 무시할 수 있는 디클로페낙 나트륨의 용해도를 나타내는 용매들은 디클로페낙 나트륨의 용해도가 상승된 온도에 영향을 받는지 여부를 측정하기 위해 약 35°C로 가열된다. 그러나, ~35°C의 상승된 온도 수준은 이 혼합물들에서 디클로페낙 나트륨을 증가시킴에 있어 중대한 영향을 미치지 않았고, 여기에서 디클로페낙 용해도 수준은 "부분 용해(sparingly soluble)되는 것에서 불용해(insoluble)되는 것"이었다.

샘플 번호	용매 / 용매 혼합물	디클로페낙 나트륨 용해도
1	98 wt.% ⁽¹⁾ 메틸 살리실레이트, 2wt.% ⁽⁹⁾ 디클로페낙 나트륨	조금 용해 / 불용해
2	50 wt.% ⁽¹⁾ 메틸 살리실레이트, 15wt.% ⁽²⁾ 멘톨, 11 wt.% ⁽³⁾ 캄포어, 1.5wt.% ⁽⁴⁾ 페놀, 20.5wt.% ⁽⁵⁾ 마카다미아 넛 오일, 2wt.% ⁽⁹⁾ 디클로페낙 나트륨	조금 용해 / 불용해
3	98 wt.% ⁽⁶⁾ 에틸 알콜, 2wt.% ⁽⁹⁾ 디클로페낙 나트륨	⁽¹⁰⁾ 완전 용해
4	98 wt.% ⁽⁷⁾ 트랜스큐톨 (Transcutol), 2wt.% 디클로페낙 나트륨	⁽¹⁰⁾ 완전 용해
5	88 wt.% 메틸 살리실레이트, 10 wt.% 에틸 알콜, 2 wt.% ⁽⁹⁾ 디클로페낙 나트륨	⁽¹⁰⁾ 완전 용해
6	50 wt.% 메틸 살리실레이트, 15 wt.% 멘톨, 11 wt.% 캄포어, 1.5 wt.% 페놀, 18.5 wt.% 마카다미아 넛 오일, 2 wt.% ⁽⁹⁾ 디클로페낙 나트륨	조금 용해 / 불용해
7	50 wt.% 메틸 살리실레이트, 15 wt.% 멘톨, 11 wt.% 캄포어, 1.5 wt.% 페놀, 18.5 wt.% 에틸 알콜, 2 wt.% ⁽⁵⁾ 캡사이신, 2wt.% ⁽⁹⁾ 디클로페낙 나트륨	⁽¹⁰⁾ 완전 용해
8	50 wt.% 메틸 살리실레이트, 15 wt.% 멘톨, 11 wt.% 캄포어, 1.5 wt.% 페놀, 10.5 wt.% 에틸 알콜, 2 wt.% ⁽⁵⁾ 캡사이신, 2wt.% ⁽⁹⁾ 디클로페낙 나트륨	⁽¹⁰⁾ 완전 용해

[0818]

[0819] 참조: ⁽¹⁾ Methyl Salicylate, Spectrum Chemical, NF, CAS # 119-36-8

[0820] ⁽²⁾ L-Menthol, Crystal, Spectrum Chemical, USP, CAS # 2216-51-5

[0821] ⁽³⁾ Camphor, Synthetic, Spectrum Chemical, USP, CAS # 76-22-2

[0822] ⁽⁴⁾ Phenol, Liquefied (Carbolic Acid), USP, Spectrum Chemical, CA 108-95-2

[0823] ⁽⁵⁾ Macadamia Nut Oil, Lotioncrafters Lot # 1506-3187, CAS #128497-20-1

[0824] ⁽⁶⁾ Ethyl Alcohol, Graves Grain Alcohol, 190 Proof

[0825] ⁽⁷⁾ Transcutol™, (Ethoxydiglycol), Lotioncrafters, Lot# CAS # 111-90-0

[0826] ⁽⁸⁾ Trans-Capsaicin, Aversion Technologies Inc., 95.7 % Trans-Capsaicin, Balance Cis-Capsaicin, USP 30, CAS # 404-86-4

[0827] ⁽⁹⁾ Diclofenac Sodium, Lot # BCBB7312, Sigma-Aldrich Catalog No. D6899, CAS # 15307-79-6

[0828] ⁽¹⁰⁾ 샘플들 3,4,5 및 7은 16cc 파이렉스 비알(vial)에 넣어 밀봉하고 48시간 동안 ~5°F로 유지되는 냉동고에 보관한다. 어떠한 침전물이 형성된 시각적 증거는 없었다. 또한, 대기조건에서 5일이 지난 후에도 침전물의 시각적 증거가 발견되지 않았다. 모든 용액들은 전체적으로 투명하였고, 모든 혼합물들은 완전히 혼합되었다.

[0829] 아래의 표는 7개의 완전히 혼합된 조성물들 및 제조된 투명한 디클로페낙 나트륨과 캡사이신 액체 용액들을 포함한다.

[0830] 혼합된 액체 용액 조성물

성분	샘플 번호						
	1 (중량%)	2 (중량%)	3 (중량%)	4 (중량%)	5 (중량%)	6 (중량%)	7 (중량%)
⁽¹⁾ 캡사이신	0	2	2	0.25	2	5	10
⁽²⁾ 디클로페낙 나트륨	2	2	2	1.5	1.5	1.5	1.5
⁽³⁾ 메틸 살리실레이트	0	50	50	50	50	50	50
⁽⁴⁾ 멘톨	0	15	15	15	15	15	15
⁽⁵⁾ 캄포어	0	11	11	11	11	11	11
⁽⁶⁾ 페놀	0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
⁽⁷⁾ 에틸 알콜	20	0	18.5	20.75	19	16	11
⁽⁸⁾ 마카다미아 넛 오일	78	10.5	0	0	0	0	0
⁽⁹⁾ 트랜스 큐틀	0	8	0	0	0	0	0

[0831]참조: ⁽¹⁾ Trans-Capsaicin, Aversion Technologies Inc., 95.7 % Trans-Capsaicin, Balance Cis-Capsaicin, USP 30, CAS # 404-86-4

[0832] ⁽²⁾ Diclofenac Sodium, Sigma-Aldrich Catalog No.D6899; Lot # BCBB7312, CAS # 15307-79-6

[0833] ⁽³⁾ Methyl Salicylate, Spectrum Chemical, NF, CAS # 119-36-8

[0834] ⁽⁴⁾ L-Menthol, Crystal, Spectrum Chemical, USP, CAS # 2216-51-5

[0835] ⁽⁵⁾ Camphor, Synthetic, Spectrum Chemical, USP, CAS # 76-22-2

[0836] ⁽⁶⁾ Phenol, Liquefied (Carbolic Acid), USP, Spectrum Chemical, CA 108-95-2

[0837] ⁽⁷⁾ Ethyl Alcohol, Graves Grain Alcohol, 190 Proof

[0838] ⁽⁸⁾ Macadamia Nut Oil, , Lotioncrafters Lot # 1506-3187, CAS #128497-20-1

[0839] ⁽⁹⁾ Transcutol, (Ethoxydiglycol),Lotioncrafters, Lot# Lot# 034A00429324-3426,CAS #111-90-0)

[0840]알콜들(에틸 알콜 및/또는 에톡시디글리콜)은 캡사이신 비히클들의 오일계 성분들 내에서 디클로페낙 염들이 용해도에 영향을 주기 위해 필요하다는 것이 증명되었다. 중요하게는, 상기 표의 샘플 5에서 나타난 바와 같이, 10%의 에틸 알콜의 함량은 88% 메틸 살리실레이트를 함유하는 액체 용액 내의 2% 디클로페낙 나트륨의 완전 용

액(complete solution)을 만든다. 이 2% 디클로페낙 나트륨 용액의 총 용해성/혼화성은 48시간 동안 5°F(-15℃)에 노출된 후에 측정되었다. 10 중량%를 초과하는 에틸 알콜 농도를 갖는 제형들은 더 고농도의 디클로페낙 염을 용해시킨다.

[0842] 상기에서 언급한 용해도 실험들의 결과를 기초로 하면, 에틸 알콜 캡사이신 비히클은 2 중량% 미만 농도의 디클로페낙 나트륨 염들을 가지면서 완전한 용해성/혼화성을 유지시킬 수 있다.

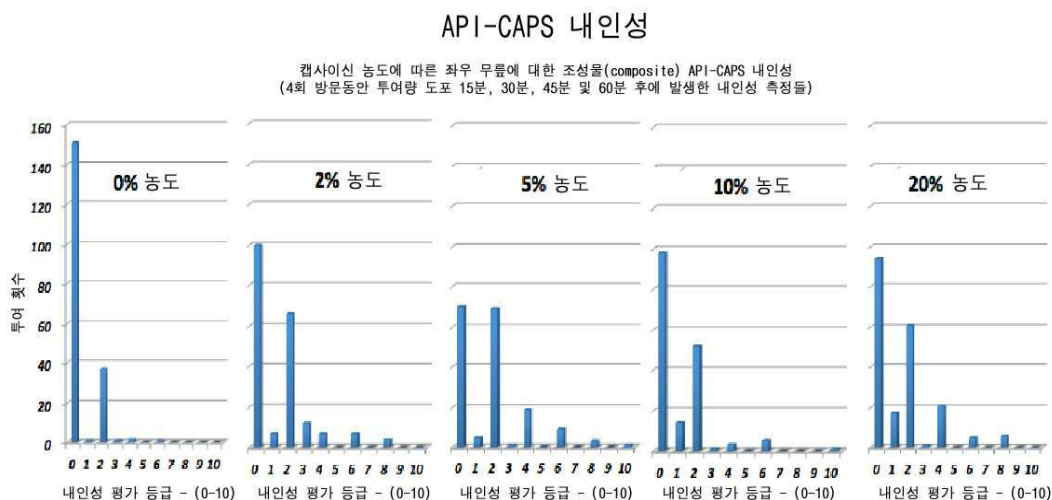
[0843] 본 발명은 예시적인 실시형태와 관련하여 기술되었지만, 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형이 가능하고 성분들을 균등물로 치환할 수 있는 것으로 당업자에게 이해될 것이다. 또한, 다수의 변형들은 그것의 중요 범위를 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명이 교시하는 특정 상황 또는 물질을 조정할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 수행을 고려한 최고의 상태로 개시된 특정 실시형태로 제한되는 것이 아니라, 첨부된 청구항들의 범위 내에 속하는 모든 실시형태들을 포함할 것이다.

[0844] * * *

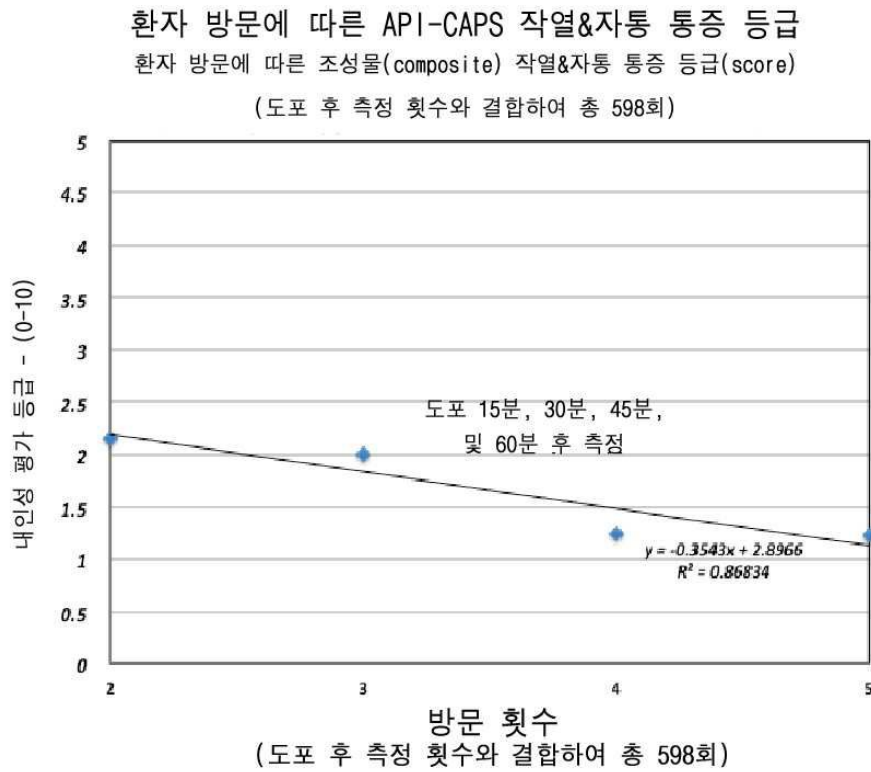
[0845] 본 명세서에서 인용된 모든 문서들과 기타 정보 출처들은 전체가 참조로서 본 명세서에 포함될 것이다.

도면

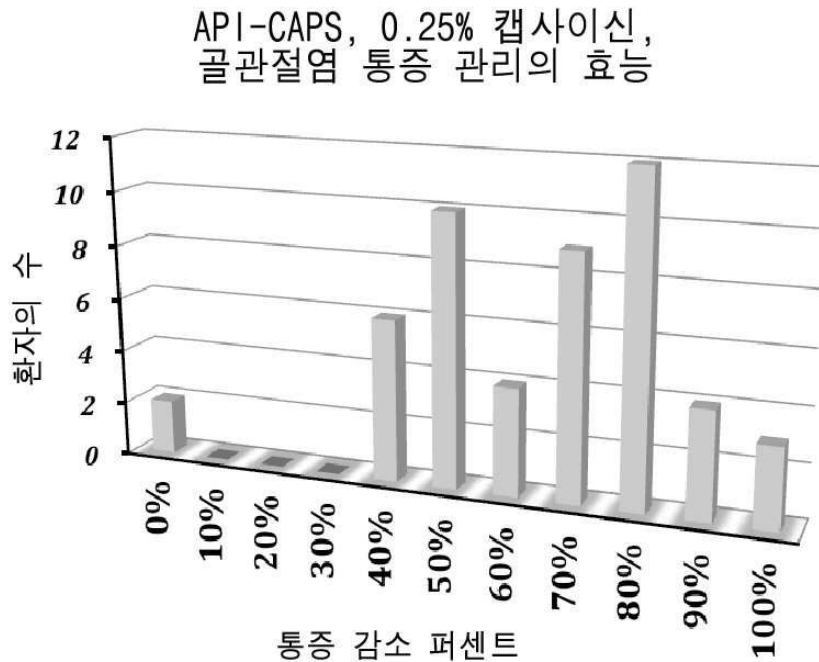
도면1



도면2



도면3



도면4

API-CAPS, 0.25% 캡사이신, 내인성

치료된 손과 무릎에 대해 기록된 조성물(composite)의 좌우 부분의 내인성
(0.25% 제형으로 치료한 2666개의 손과 무릎)

