



등록특허 10-2657458



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월12일  
(11) 등록번호 10-2657458  
(24) 등록일자 2024년04월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/18* (2017.01) *A61K 47/34* (2017.01)  
*A61P 25/04* (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/08* (2013.01)  
*A61K 31/165* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7015747
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월02일  
심사청구일자 2020년10월29일
- (85) 번역문제출일자 2019년05월31일
- (65) 공개번호 10-2019-0101368
- (43) 공개일자 2019년08월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/059628
- (87) 국제공개번호 WO 2018/085476  
국제공개일자 2018년05월11일
- (30) 우선권주장  
62/416,345 2016년11월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
JP2008521815 A  
KR1020150084996 A  
KR1020160094952 A  
US20050019436 A1\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
센트렉시온 테라퓨틱스 코포레이션  
미국 02109 매사추세츠주 보스턴 스트리트 200
- (72) 발명자  
오스토빅, 드라젠  
미국 94061 캘리포니아주 레드우드 시티 뉴웨이 스트리트 1222  
무쏘, 개리, 프레드  
미국 01748-1120 매사추세츠주 흑킨톤 프록터 스트리트 38
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 48 항

심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 안정한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형 및 이의 의학적 용도

**(57) 요약**

본 발명은 안정하고 수성이 캡사이신 주사 가능한 제형, 이러한 주사 가능한 제형을 함유하는 단위 용량, 의학 키트 및 통증, 예컨대, 골관절염 무릎 통증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위해서 이러한 주사 가능한 제형 및 단위 용량을 사용하는 방법을 제공한다. 안정한 수성이 캡사이신 주사 가능한 제형은 예를 들어, 캡사이신, 가용화제(예를 들어, (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르), 항산화제 및 물을 함유할 수 있다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 47/18* (2013.01)

*A61K 47/183* (2013.01)

*A61K 47/34* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*A61P 25/04* (2018.01)

*A61P 29/00* (2023.02)

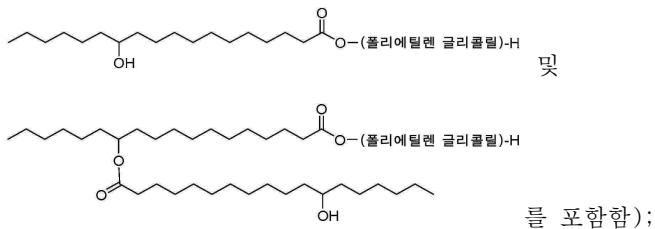
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- a. 0.03% (w/w) 내지 0.3% (w/w)의 캡사이신;
- b. 0.1% (w/w) 내지 3% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는



- c. 0.001% (w/w) 내지 2% (w/w)의 항산화제; 및
- d. 95% (w/w) 내지 99% (w/w)의 물을 포함하는, 통증의 치료를 위한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형 (aqueous, capsaicin injectable formulation).

#### 청구항 2

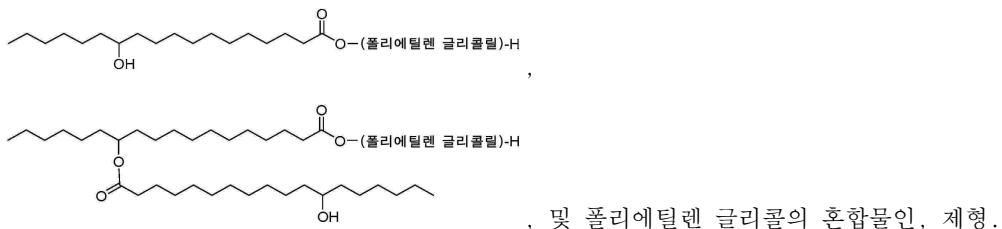
제1항에 있어서, 제형은 0.8% (w/w) 내지 1.2% (w/w)의 가용화제를 포함하는, 제형.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 제형은 97% (w/w) 내지 98% (w/w)의 물, 0.005% (w/w) 내지 0.1% (w/w)의 항산화제, 및 1% (w/w)의 가용화제를 포함하는, 제형.

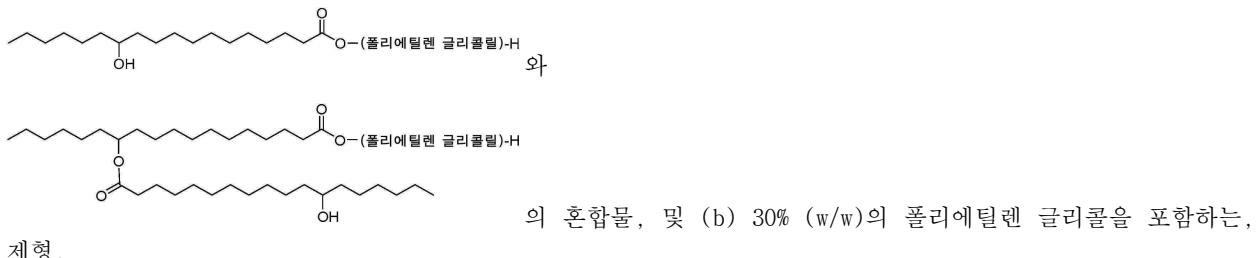
#### 청구항 4

제1항에 있어서, 가용화제는



#### 청구항 5

제2항에 있어서, 가용화제는 (a) 70% (w/w)의,



#### 청구항 6

제1항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 300 g/mol 내지 900 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

**청구항 7**

제4항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 500 g/mol 내지 800 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

**청구항 8**

제5항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 600 g/mol 내지 750 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 제형은 0.005% (w/w) 내지 0.1% (w/w)의 항산화제를 포함하며, 항산화제는 디부틸히드록시톨루엔인, 제형.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 0.001% (w/w) 내지 0.5% (w/w)의 킬레이팅제를 더 포함하는, 제형.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 킬레이팅제는 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염인, 제형.

**청구항 12**

제8항에 있어서, 제형은 97% (w/w) 내지 98% (w/w)의 물을 포함하는, 제형.

**청구항 13**

제5항에 있어서, 제형은 5 내지 6의 범위의 pH를 갖는, 제형.

**청구항 14**

제8항에 있어서, 제형은 5.5의 pH를 갖는, 제형.

**청구항 15**

제5항에 있어서, 제형은 0.03% (w/w) 내지 0.07% (w/w)의 캡사이신을 포함하는, 제형.

**청구항 16**

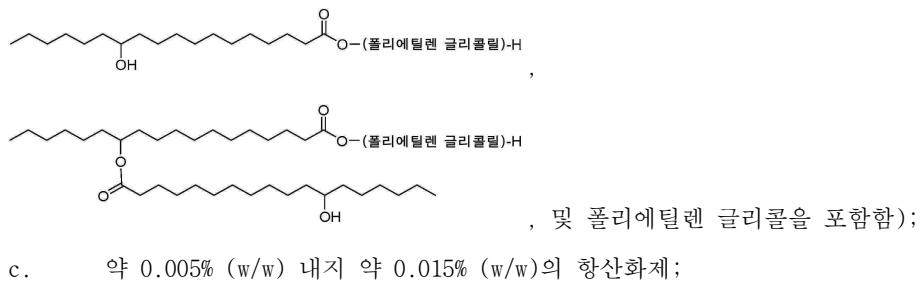
제8항에 있어서, 제형은 0.05% (w/w)의 캡사이신을 포함하는, 제형.

**청구항 17**

제8항에 있어서, 제형은 (i) 0.18% (w/w) 내지 0.25% (w/w)의 캡사이신, 및 (ii) 97% (w/w) 내지 98% (w/w)의 물을 포함하는, 제형.

**청구항 18**

- a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;
- b. 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는

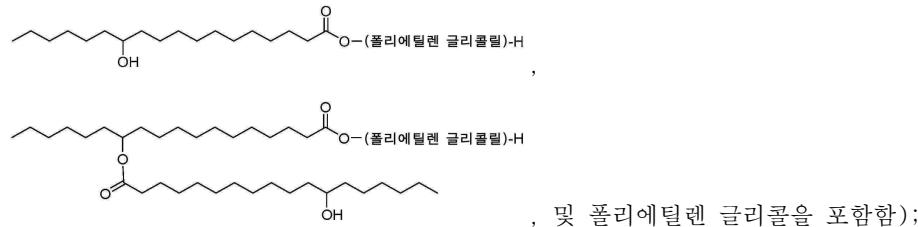


- d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 아세테이트;
- e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 퀼레이팅제;
- f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 등장성 변형제;
- g. 97% (w/w) 내지 98% (w/w)의 물을 포함하며;

약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖고, 용어 약은 언급된 값의 10% 이내를 의미하는, 통증의 치료를 위한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형.

#### 청구항 19

- a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;
- b. 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는

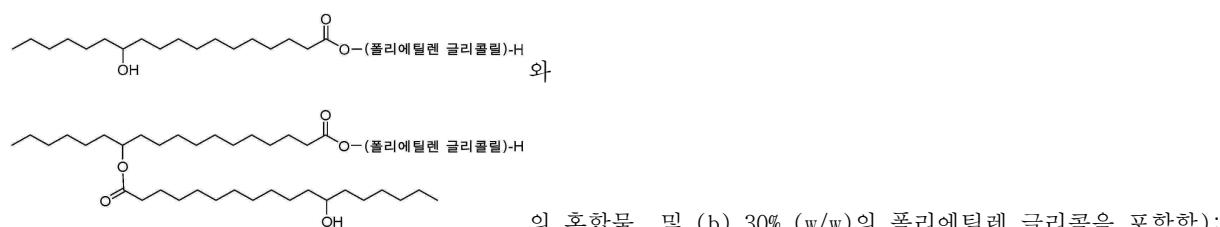


- c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;
- d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;
- e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
- f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;
- g. 97% (w/w) 내지 98% (w/w)의 물을 포함하며;

약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖고, 용어 약은 언급된 값의 10% 이내를 의미하는, 통증의 치료를 위한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형.

#### 청구항 20

- a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;
- b. 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제(여기서, 가용화제는 (a) 70% (w/w)의,

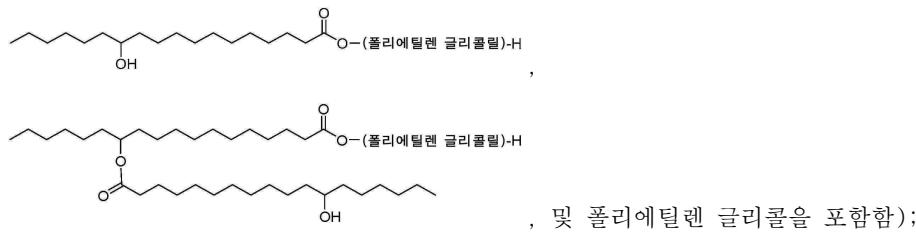


- c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;
- d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;
- e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
- f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;
- g. 97% (w/w) 내지 98% (w/w)의 물을 포함하며;

약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖고, 용어 약은 언급된 값의 10% 이내를 의미하는, 통증의 치료를 위한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형.

#### 청구항 21

- a. 약 0.05% (w/w)의 캡사이신;  
 b. 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는

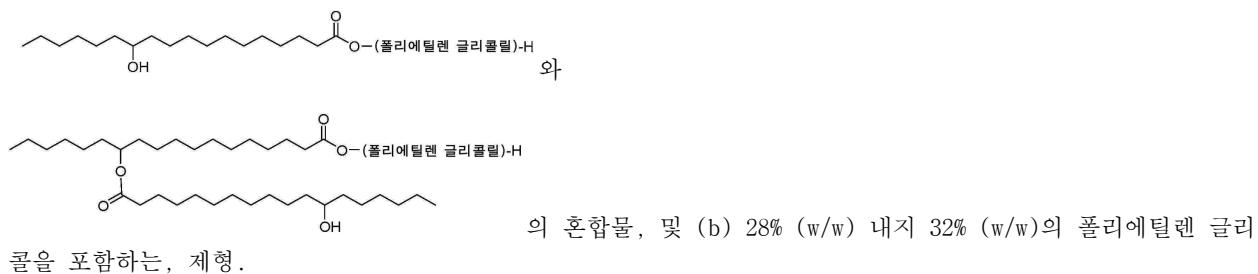


- c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;  
 d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;  
 e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;  
 f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;  
 g. 약 97% (w/w) 내지 약 98% (w/w)의 물을 포함하며;

약 5.5의 pH를 갖고, 용어 약은 언급된 값의 10% 이내를 의미하고, 제형에 포함된 성분의 합은 100% (w/w)을 초과하지 않는, 통증의 치료를 위한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 가용화제는 (a) 68% (w/w) 내지 72% (w/w)의,



#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 폴리소르베이트, 시클로덱스트린 또는 알코올을 함유하는, 제형.

#### 청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 어떠한 폴리소르베이트, 시클로덱스트린 또는 알코올도 함유하지 않는, 제형.

#### 청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 어떠한 시클로덱스트린, 셀룰로스, 또는 히알루론산도 함유하지 않는, 제형.

#### 청구항 26

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제 이외에, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 중합체, 올리고머-함유 작용제, 또는 캡사이신의 용해도를 개선시키는 작용제를 함유하는, 제형.

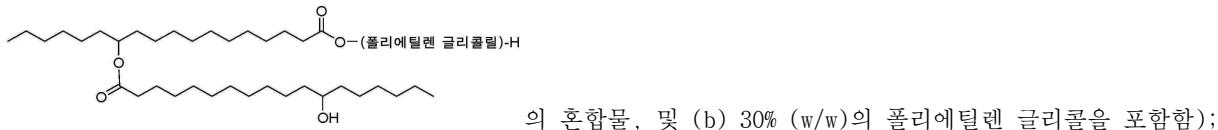
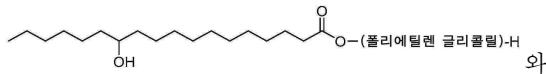
#### 청구항 27

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용화제 이외에, 제형은 어떠한 중합체, 올리고머-함유 작용제, 알코올, 시클로덱스트린, 선택적으로 치환된 페놀, 또는 캡사이신의 용해도를 개선시키는 작용제도 함유하

지 않는, 제형.

### 청구항 28

- a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;
- b. 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 가용화제(여기서, 가용화제는 (a) 70% (w/w)의,



의 혼합물, 및 (b) 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함함);

- c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 항산화제;
- d. 아세트산, 아세트산의 염, 또는 이의 혼합물을 포함하는 완충액;
- e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 킬레이팅제;
- f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 등장성 변형제;
- g. 약 97% (w/w) 내지 약 98% (w/w)의 물로 이루어지며;

약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖고, 용어 약은 언급된 값의 10% 이내를 의미하고, 제형에 포함된 성분의 합은 100% (w/w)을 초과하지 않는, 통증의 치료를 위한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형.

### 청구항 29

제28항에 있어서, 항산화제는 디부틸히드록시톨루엔이고, 킬레이팅제는 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염이고, 가용화제는 1% (w/w)의 양으로 존재하는, 제형.

### 청구항 30

제18항 내지 제22항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 300 g/mol 내지 900 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

### 청구항 31

제18항 내지 제22항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 600 g/mol 내지 750 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

### 청구항 32

제24항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 600 g/mol 내지 750 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

### 청구항 33

제25항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 600 g/mol 내지 750 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

### 청구항 34

제27항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴은 각각 독립적으로 600 g/mol 내지 750 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

### 청구항 35

제1항 내지 제22항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜릴은 660 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는, 제형.

**청구항 36**

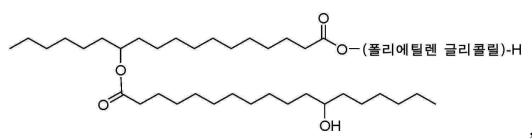
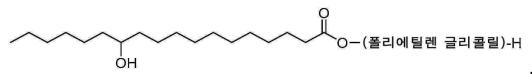
제1항 내지 제22항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 캡사이신은 적어도 97 중량%의 트랜스-캡사이신을 함유하는 시스 이성질체와 트랜스 이성질체의 혼합물인, 제형.

**청구항 37**

제1항 내지 제22항, 제28항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 제형은 270 mOsm/kg 내지 330 mOsm/kg의 범위의 오스몰농도를 갖는, 제형.

**청구항 38**

- a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;
- b. 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는



, 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이며, 폴리에틸렌 글리콜릴은

660 g/mol의 중량평균 분자량을 가짐);

- c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;
- d. 0.68% (w/w)의 아세트산나트륨, 또는 아세트산나트륨 및 아세트산의 혼합물;
- e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
- f. 0.6% (w/w)의 염화나트륨;
- g. 97% (w/w) 내지 97.635% (w/w)의 물을 포함하며;

5.5의 pH를 갖는, 통증의 치료를 위한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형.

**청구항 39**

제1항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 25°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.5% 미만이 분해되는, 제형.

**청구항 40**

제1항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 25°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.1% 미만이 분해되는, 제형.

**청구항 41**

제1항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 40°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.5% 미만이 분해되는, 제형.

**청구항 42**

제32항에 있어서, 40°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.5% 미만이 분해되는, 제형.

**청구항 43**

제33항에 있어서, 40°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.5% 미만이 분해되는, 제형.

**청구항 44**

제1항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제38항 중 어느 한 항의 제형을 포함하는 단위 투여 형태(unit dosage

form)로서, 여기서 단위 투여 형태는 2 mL의 부피를 갖고, 제형은 불활성 기체를 함유하는 용기 내에 밀봉된, 단위 투여 형태.

#### 청구항 45

제1항 내지 제22항, 제28항, 제29항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 통증 부위에 또는 통증의 위치 근처에 투여함으로써 통증을 치료하기 위한, 제형.

#### 청구항 46

제45항에 있어서, 통증은 관절 통증이며, 관절은 골관절염에 의해서 영향을 받은, 제형.

#### 청구항 47

제46항에 있어서, 관절 통증은 무릎 관절에서의 통증인, 제형.

#### 청구항 48

제47항에 있어서, 제형은 관절내 주사에 의해서 관절에 투여되고, 치료는 적어도 6개월 동안 상기 통증으로부터의 경감을 제공하는, 제형.

#### 청구항 49

삭제

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

#### 청구항 52

삭제

#### 청구항 53

삭제

#### 청구항 54

삭제

#### 청구항 55

삭제

#### 청구항 56

삭제

#### 청구항 57

삭제

#### 청구항 58

삭제

#### 청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 11월 2일 자로 출원된 미국 가특허 출원 시리얼 번호 제62/416,345호의 이익 및 우선권을 주장하며, 이의 내용은 전문이 참고로 포함된다.

#### 기술분야

[0004] 본 발명은 안정하고 수성인 캡사이신 주사 가능한 제형, 이러한 주사 가능한 제형을 함유하는 단위 용량, 의학 키트 및 통증, 예컨대, 골관절염 무릎 통증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위해서 이러한 주사 가능한 제형 및 단위 용량을 사용하는 방법을 제공한다.

### 배경 기술

[0005] 통증은 건강한 인간 및 동물이 조직 손상을 회피하고/거나 손상된 조직에 대한 추가 손상을 예방하는 것을 허용하는 보호 기전으로서 작용할 수 있다. 그러나, 통증이 이의 유용성을 초과하게 지속되는 다수의 예가 존재한다. 통증으로부터의 이러한 불필요한 고통은 대상체의 물리적 이동성, 정신 수행을 손상시킬 수 있고, 심지어는 우울증에 기여한다.

[0006] 다양한 유형의 통증의 원인을 연구하고, 환자가 경험하는 통증을 약화시키기 위한 약물을 개발하기 위해서 수년에 걸쳐서 실질적인 지원을 투입하여 왔다. 일반적인 통증-경감 의약의 예시적인 부류는 오피오이드, 비스테로이드 항염증제, 코르티코스테로이드, 및 중추 작용제, 예컨대, 항우울제, 항간질제, 프레가발린 및 가바펜틴을 포함한다. 캡사이신은 통증의 치료에서의 용도에 대해서 기술되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,962,532호; 제8,420,600호; 제8,367,733호; 및 제8,158,682호를 참고하기 바란다. 통증 경감을 위해서 캡사이신을 함유하는 특정 시판 생성물은 환자의 피부에 국소 도포하기 위해서 캡사이신을 크림으로(예를 들어, 캡자신(Capzasin)) 또는 패치로(예를 들어, 상표명 QUTENZA<sup>®</sup> 하의 캡사이신-함유 경피 패치) 제형화한다.

[0007] 캡사이신은 유기 용매 중에서 가용성이지만, 물 중에서는 불량하게 가용성이기 때문에, 환자에게 주사하기에 적합하고, 특정 시간 기간 동안 제형의 저장에 전형적으로 관련된 의료 시설에 약제학적 작용제를 전달하기 위한 전형적인 유통 경로에 사용하기에 적합한 안정성을 갖는 수성 제형 중에 용해된 캡사이신의 바람직한 양을 달성하기 위해서 새로운 제형이 요구된다. 본 발명은 상기 요구를 다루고, 다른 관련된 이점을 제공한다.

### 발명의 내용

[0008] 본 발명은 안정하고 수성인 캡사이신 주사 가능한 제형, 이러한 주사 가능한 제형을 함유하는 단위 용량, 의학 키트 및 통증, 예컨대, 골관절염 무릎 통증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위해서 이러한 주사 가능한 제형 및 단위 용량을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명은, 장쇄 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 장쇄 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 함유하는 가용화제(예컨대, 바스프에 의해서 상표명 콜리포(Kolliphor)<sup>®</sup> HS 15 하에 판매되는 12-히드록시스테아르산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 12-((12-히드록시

옥타데칸오일)옥시)옥타데칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물)가 목적하는 pH 범위에서 수성 매질 중에서 다른 시험된 가용화제보다 더 많은 양의 캡사이신을 가용화시킬 수 있지만, 환자에게 주사하기에 적합하고, 저장에 충분히 안정적인 제형을 생성시켰으며, 그것이 약제학적 작용제를 위한 전형적인 유통 경로에서 사용될 수 있다는 발견을 부분적으로 기초로 한다. 본 발명의 주사 가능한 제형의 추가로 예시적인 이익은 환자에게 투여하기에 적합한 안정한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 생성시키기 위해서 폴리소르베이트를 사용하는 것과 비교할 때 상기 언급된 가용화제에 의해서 다수의 이점이 제공된다는 것이다. 본 발명의 제형에서 사용되는 가용화제는 캡사이신과 우수하게 상용성이며, 이것은 저장에 대한 제형의 안정성을 개선시킨다. 이에 반해서, 폴리소르베이트, 예컨대, 폴리소르베이트 80는 페옥시드를 형성하는 더 큰 경향을 가질 수 있다. 이러한 페옥시드는 제형의 저장 동안 캡사이신의 손실을 초래하는, 캡사이신의 바람직하지 않은 산화를 유발할 수 있고, 불순물의 양 및 아이덴티티를 증가시킨다. 본 발명의 제형 중의 상기에 명시된 가용화제는 폴리소르베이트의 이러한 결점을 극복한다. 따라서, 제형은 환자에게 직접 주사하기에 적합한 수성 매질 중에 용해된 캡사이신의 증가된 양을 달성하고, 제형이 저장에 대해 안정성이라는 이익을 제공한다.

[0009] 캡사이신을 위한 상기에 기술된 안정한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은 주사 또는 다른 경로에 의해서 환자에게 투여하기 위해서 바닐로이드 수용체 효능제를 가용화시키기 위해서 보다 일반적으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 바닐로이드 수용체 효능제, 예컨대, 레시니페라톡신(resiniferatoxin)을 함유하는 안정한 수성의 주사 가능한 제형을 제공한다. 이러한 제형은 통증, 예컨대, 골관절염 무릎 통증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 단위 용량 형태, 의학 키트 및 방법에 사용될 수 있다.

[0010] 본 발명의 다양한 양태 및 구현예가 하기에 추가로 상세하게 기술되어 있다. 예를 들어, 본 발명의 일 양태는, 하기를 포함하는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 제공한다:

[0011] a. 약 0.03% (w/w) 내지 약 0.3% (w/w)의 캡사이신;

[0012] b. 약 0.1% (w/w) 내지 약 3% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, (ii) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 (iii)  $-OC(O)(C_{14}-C_{24})$  히드록시알킬 기에 의해서 치환된 ( $C_{15}-C_{25}$ ) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함);

[0013] c. 약 0.001% (w/w) 내지 약 2% (w/w)의 항산화제; 및

[0014] d. 적어도 92% (w/w)의 물.

[0015] 보다 구체적인 구현예는 예를 들어, 가용화제가 ( $C_{17}$ )히드록시알킬- $CO_2-$ (폴리에틸렌 글리콜릴)-H, ( $C_{17}$ )히드록시알킬- $CO_2-$ ( $C_{17}$ )알킬렌- $CO_2-$ (폴리에틸렌 글리콜릴)-H, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는, 제형을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 예를 들어, 저장에 대한 이의 안정성에 따라서 추가로 특징규명될 수 있고, 예컨대, 여기서 40°C에서 24주 동안 제형의 저장 시 캡사이신 중 1% 미만이 분해된다. 주사 가능한 제형의 추가적인 설명은 구체적인 예시적인 주사 가능한 제형과 함께, 상세한 설명에서 제공된다.

[0016] 본 발명의 또 다른 양태는 본 명세서에 기술된 제형, 예컨대, 표 1 내지 표 5 중 임의의 하나에서의 제형을 포함하는 단위 투여 형태를 제공한다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 단위 투여 형태의 부피에 따라서 추가로 특징 규명될 수 있고, 예컨대, 여기서 단위 투여 형태는 약 0.5 mL 내지 약 3 mL의 범위, 또는 보다 바람직하게는 약 2 mL의 부피를 갖는다.

[0017] 본 발명의 또 다른 양태는 환자의 통증을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 이 방법은 통증의 치료를 위해서 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 명세서에 기술된 제형, 예컨대, 표 1 내지 표 5 중 임의의 하나의 제형을, 통증 부위에 또는 통증의 위치 근처에 투여하는 것을 포함한다. 통증은 관절 통증일 수 있고, 예컨대, 여기서 관절은 무릎 관절, 고관절, 어깨 관절, 팔꿈치 관절, 손목 관절, 발목 관절, 또는 중족 관절이다. 특정 구현예에서, 관절은 골관절염에 의해서 영향을 받는다. 바람직한 구현예에서, 통증은 골관절염에 의해서 영향을 받은 무릎 관절에서의 통증이다. 다른 구현예에서, 통증은 연조직에서 또는 그 주위에서의 통증이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명은 안정하고 수성인 캡사이신 주사 가능한 제형, 이러한 주사 가능한 제형을 함유하는 단위 용량, 의학 키트 및 통증, 예컨대, 골관절염 무릎-관절 통증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위해서 이러한 주사 가능한 제형 및 단위 용량을 사용하는 방법을 제공한다. 본 발명은, 장쇄 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또

는 장쇄 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 함유하는 가용화제(예컨대, 바스프에 의해서 상표명 콜리포<sup>®</sup> HS 15 하에 판매되는 12-히드록시스테아르산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 12-((12-히드록시옥타데칸오일)옥시)옥타데칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물)가 목적하는 pH 범위에서 수성 매질 중에서 다른 시험된 가용화제보다 더 많은 양의 캡사이신을 가용화시킬 수 있지만, 환자에게 주사하기에 적합하고, 저장에 충분히 안정적인 제형을 생성시켰으며, 그것이 약제학적 작용제를 위한 전형적인 유통 경로에서 사용될 수 있다는 발견을 부분적으로 기초로 한다. 본 발명의 주사 가능한 제형의 추가로 예시적인 이익은 환자에게 투여하기에 적합한 안정한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 생성시키기 위해서 폴리소르베이트를 사용하는 것과 비교할 때 상기 언급된 가용화제에 의해서 다수의 이점이 제공된다는 것이다. 본 발명의 제형에서 사용되는 가용화제는 캡사이신과 우수하게 상용성이며, 이것은 저장에 대한 제형의 안정성을 개선시킨다. 이에 반해서, 폴리소르베이트, 예컨대, 폴리소르베이트 80는 페옥시드를 형성하는 더 큰 경향을 가질 수 있다. 이러한 페옥시드는 제형의 저장 동안 캡사이신의 순실을 초래하는, 캡사이신의 바람직하지 않은 산화를 유발할 수 있고, 불순물의 양 및 아이덴터티를 증가시킨다. 본 발명의 제형 중의 상기에 명시된 가용화제는 폴리소르베이트의 이러한 결점을 극복한다. 따라서, 제형은 환자에게 직접 주사하기에 적합한 수성 매질 중에 용해된 캡사이신의 증가된 양을 달성하고, 제형이 저장에 대해 안정성이라는 이익을 제공한다.

[0019] 캡사이신을 위한 상기에 기술된 안정한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은 주사 또는 다른 경로에 의해서 투여하기 위해서 바닐로이드 수용체 효능제를 가용화시키기 위해서 보다 일반적으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양태는 바닐로이드 수용체 효능제, 예컨대, 레시니페라톡신을 함유하는 안정한 수성의 주사 가능한 제형을 제공한다. 이러한 제형은 통증, 예컨대, 골관절염 무릎 통증을 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 단위 용량 형태, 의학 키트 및 방법에 사용될 수 있다.

[0020] 본 발명의 다양한 양태는 하기 섹션에 제시되어 있지만; 특정 한 섹션에 기술된 본 발명의 양태는 임의의 특정 섹션에 제한되지 않는다.

## I. 정의

[0022] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해서, 다수의 용어 및 구가 하기에 정의되어 있다.

[0023] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 단수 표현은 "하나 이상"을 의미하고, 그 문맥이 부적절하지 않는 한 복수를 포함한다.

[0024] 용어 "약"은 언급된 값의 10% 이내를 의미한다. 특정 구현예에서, 값은 언급된 값의 8%, 6%, 4%, 2% 또는 1% 이내일 수 있다.

[0025] 용어 "알킬"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 포화 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대, 본 명세서에서 각각 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬, 및 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬이라고 지칭되는 1 내지 12개, 1 내지 10개, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 기를 지칭한다. 예시적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-1-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-디메틸-1-부틸, 3,3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0026] 용어 "히드록시알킬"은 1 또는 2개의 히드록실 기에 의해서 치환된 알킬 기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 히드록시알킬은 단지 1개의 히드록실 기에 의해서 치환된 알킬 기이다.

[0027] 용어 "히드록시알칸산"은 (i) 하나의 -CO<sub>2</sub>H 기, 및 (ii) 1개 또는 2개의 히드록실 기에 의해서 치환된 포화 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭한다.

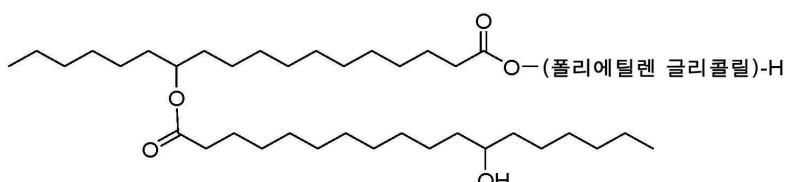
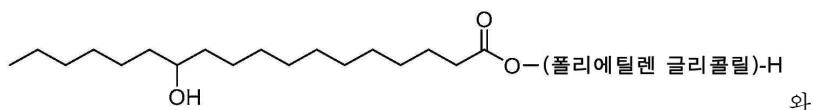
[0028] 용어 "알켄일"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 선형 또는 분지형 탄화수소, 예컨대, 본 명세서에서 각각 C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>알켄일, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>알켄일, 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>알켄일이라고 지칭되는 2 내지 12개, 2 내지 10개, 또는 2 내지 6개의 탄소 원자의 선형 또는 분지형 기를 지칭한다. 예시적인 알켄일기는 비닐, 알릴, 부텐일, 펜텐일, 헥센일, 부타디엔일, 펜타디엔일, 헥사디엔일, 2-에틸헥센일, 2-프로필-2-부텐일, 4-(2-메틸-3-부텐)-펜텐일 등을 포함한다.

[0029] 용어 "히드록시알켄일"은 1 또는 2개의 히드록실 기에 의해서 치환된 알켄일 기를 지칭한다. 특정 구현예에서, 히드록시알켄일은 단지 1개의 히드록실 기에 의해서 치환된 알켄일 기이다.

[0030] 용어 "히드록시알켄산"은 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 선형 또는 분지형 탄화수소를 지칭하고, 여기서 탄화수소는 (i) 하나의  $-CO_2H$  기, 및 (ii) 1개 또는 2개의 히드록실 기에 의해서 치환된다.

[0031] 용어 "폴리에틸렌 글리콜릴"은 폴리에틸렌 글리콜의 라디칼을 지칭한다. 폴리에틸렌 글리콜릴은 더 큰 분자의 부분인 화학 단편이다. 폴리에틸렌 글리콜릴이 분자의 잔여부에 하나의 위치에 결합되는 경우, 폴리에틸렌 글리콜릴은 모노-라디칼, 예컨대,  $-(CH_2CH_2O)x-H$ 이고, 식 중, x는 1을 초과하는 정수이다. 폴리에틸렌 글리콜릴이 분자의 2개의 단편을 연결하는 문자 내의 성분으로서 사용된 경우, 폴리에틸렌 글리콜릴은 폴리에틸렌 글리콜릴의 각각의 종결부에 부착점을 갖는 디라디칼이고, 이것은  $-(CH_2CH_2O)x-$ 로서 도시될 수 있고, 식 중, x는 1을 초과하는 정수이다. 특정 구현예에서, x는 약 5 내지 약 100, 약 5 내지 약 50, 약 5 내지 약 25, 약 5 내지 약 15, 약 10 내지 약 50, 약 10 내지 약 30, 또는 약 10 내지 약 20이다. 특정 구현예에서, x는 약 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 또는 19이다. 특정 바람직한 구현예에서, x는 약 15이다.

[0032] 마크로골(Macrogol) 15 히드록시스테아레이트는 CAS 등록 번호 70142-34-6을 가지며, (a) 약 70% (w/w)의,



[0034] [0034]의 혼합물, 및 (b) 약 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 갖고; 이것은 바스프(BASF)에 의해서 콜리포<sup>®</sup> HS 15로서 시판 및 판매된다.

[0035] 본 개시의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있고, 따라서, 입체이성질체, 예컨대, 기하 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 용어 "입체이성질체"는 본 명세서에서 사용되는 경우 모든 기하 이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 이러한 화합물은 입체적 탄소 원자 주변의 치환기의 입체배열에 따라서 상징 "R" 또는 "S"에 의해서 지정될 수 있다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다. 입체이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체의 혼합물은 명명법에서 "(±)"라고 지정될 수 있지만, 당업자는 암묵적으로 키랄 중심을 나타낼 수 있다는 것을 인식할 것이다. 화학 구조, 예를 들어, 일반 화학 구조의 도식적 도시는 달리 제시되지 않는 한, 명시된 화합물의 모든 입체이성질체 형태를 포함하는 것으로 이해된다.

[0036] 본 발명의 화합물의 개별 입체이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 합성에 의해서, 또는 라세미체 혼합물을 제조한 후 당업자에게 널리 공지된 분할(resolution) 방법에 의해서 제조될 수 있다. 이러한 분할 방법은 (1) 거울상이성질체의 혼합물을 키랄 보조제에 부착하고, 생성된 부분입체이성질체의 혼합물을 재결정화 또는 크로마토그래피에 의해서 분리하고, 보조제로부터 광학적으로 순수한 생성물을 해방시키는 것, (2) 광학 활성 분할제를 사용하여 염을 형성하는 것, 또는 (3) 광학 거울상이성질체의 혼합물을 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서 직접 분리하는 것에 의해서 예시된다. 입체이성질체 혼합물은 또한 널리 공지된 방법, 예컨대, 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 키랄 염 착물로서의 화합물의 결정화 또는 키랄 용매 중에서의 화합물의 결정화에 의해서 이의 성분 입체이성질체로 분할될 수 있다. 특정 입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해서 입체이성질체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매를 사용하여 선택적으로 수득될 수 있다.

[0037] 기하 이성질체가 또한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 상징  $\text{Z}=\text{E}$ 은 본 명세서에 기술된 바와 같이 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 나타낸다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합 주변의 치환기의 배열 또는 카보사이클릭 고리 주변의 치환기의 배열로부터 생성된 다양한 기하 이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주변의 치환기는 "Z" 또는 "E" 입체배열인 것으로 지정되며, 여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라서 사용된다. 달리 명시되지 않는 한, 이중 결합을 나타낸 구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 둘 모두를 포함한다.

- [0038] 탄소-탄소 이중 결합 주변의 치환기는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"라고 지칭될 수 있고, 여기서 "시스"는 이중 결합의 동일한 면 상의 치환기를 나타내고, "트랜스"는 이중 결합의 반대 면 상의 치환기를 나타낸다. 카보사이클릭 고리의 주변의 치환기의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"라고 지정된다. 용어 "시스"는 고리의 평면의 동일한 면 상의 치환기를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리의 평면의 반대 면 상의 치환기를 나타낸다. 치환기가 고리의 평면의 동일한 면 및 반대 면 둘 모두에 배치된 화합물의 혼합물을 "시스/트랜스"라고 지정된다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 발명의 방법에 의해서 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 뮤린, 유인원, 말, 소, 돼지, 개, 고양이 등), 보다 바람직하게는 인간이다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 이로운 또는 바람직한 결과를 달성하기에 충분한 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 1회 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있고, 특정 제형 또는 투여 경로에 제한되도록 의도되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는"은 임의의 효과, 예를 들어, 질환, 질병, 장애 등의 개선을 초래하는 경감, 감소, 조정, 개선 또는 제거, 또는 이의 증상의 개선을 포함한다.
- [0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 대상체에게 투여 시, 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기산 또는 유기산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 산의 예는 염화수소산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 틀루엔-*p*-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 다른 산, 예컨대, 옥살산은 그 자체로는 약제학적으로 허용 가능하지 않지만, 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 수득하는 데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.
- [0042] 염기의 예는 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속(예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아 및 화학식  $NW_3$ 의 화합물(식 중, W는  $C_{1-4}$  알킬임) 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0043] 염의 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노네이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 페티네이트, 퍼설페이트, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등. 염의 다른 예는 적합한 양이온, 예컨대,  $Na^+$ ,  $NH_4^+$  및  $NW_4^+$ (식 중, W는  $C_{1-4}$  알킬 기임)과 겹파운딩된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다.
- [0044] 치료 용도를 위해서, 본 발명의 화합물의 염은 약제학적으로 허용 가능한 것으로 고려된다. 그러나, 약제학적으로 허용 가능하지 않은 산 및 염기의 염이 또한 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다.
- [0045] 본 설명 전체에서, 조성물 및 키트가 특정 성분을 갖는, 포함하는 또는 함유하는 것으로 기술되어 있거나, 공정 및 방법이 특정 단계를 갖는, 포함하는 또한 함유하는 것으로 기술되어 있는 경우, 추가로, 언급된 성분으로 본 질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 본 발명의 조성물 및 키트가 존재하고, 언급된 가공 단계로 본 질적으로 이루어지거나 또는 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재하는 것으로 고려된다.
- [0046] 일반적인 물질로서, 백분율을 명시하는 조성물은 달리 명시되지 않는 한 중량 기준이다. 추가로, 변수에 정의가 동반되지 않으면, 변수의 이전 정의가 우선시된다.
- [0047] II. 수성의 주사 가능한 제형
- [0048] 본 발명의 일 양태는 수성의 주사 가능한 제형을 제공한다. 제형은, 이것이 저장에 안정적이고, 환자에게 주사 를 통해서 직접 주사될 수 있는 이익을 제공한다. 제형은 수성 매질 중에서 바닐로이드 수용체 효능제의 목적하는 더 높은 농도를 달성하기 위해서 가용화제를 함유한다. 제형은 환자에게 주사에 의해서 캡사이신을 투여하기

에 특히 유용하다.

[0049] 상기에 제시된 바와 같이, 본 발명은, 장쇄 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 장쇄 히드록시 알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 함유하는 가용화제(예컨대, 바스프에 의해서 상표명 콜리포<sup>®</sup> HS 15 하에 판매되는 12-히드록시스테아르산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 12-((12-히드록시옥타데칸오일)옥시)옥타데칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물)가 목적하는 pH 범위에서 수성 매질 중에서 다른 시험된 가용화제보다 더 많은 양의 캡사이신을 가용화시킬 수 있지만, 환자에게 주사하기에 적합하고, 저장에 충분히 안정적인 제형을 생성시켰으며, 그것이 약제학적 작용제를 위한 전형적인 유통 경로에서 사용될 수 있다는 발견을 부분적으로 기초로 한다. 본 발명의 주사 가능한 제형의 추가로 예시적인 이익은 환자에게 투여하기에 적합한 안정한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 생성시키기 위해서 폴리소르베이트를 사용하는 것과 비교할 때 상기 언급된 가용화제에 의해서 다수의 이점이 제공된다는 것이다. 본 발명의 제형에서 사용되는 가용화제는 캡사이신과 우수하게 상용성이며, 이것은 저장에 대한 제형의 안정성을 개선시킨다. 이에 반해서, 폴리소르베이트, 예컨대, 폴리소르베이트 80는 퍼옥시드를 형성하는 더 큰 경향을 가질 수 있다. 이러한 퍼옥시드는 제형의 저장 동안 캡사이신의 손실을 초래하는, 캡사이신의 바람직하지 않은 산화를 유발할 수 있고, 불순물의 양 및 아이덴티티를 증가시킨다. 본 발명의 제형 중의 상기에 명시된 가용화제는 폴리소르베이트의 이러한 결점을 극복한다. 추가로, 본 발명의 제형에 사용되는 가용화제는, 환자에게 투여되는 경우 히스타민의 방출을 초래하는 폴리소르베이트, 예컨대, 폴리소르베이트 80의 부정적인 부작용을 극복한다. 따라서, 본 발명의 제형에 사용하기 위한 본 명세서에 기술된 특정 가용화제는 다수의 이익을 부여한다.

[0050] 수성의 주사 가능한 제형의 추가적인 특징은 하기에 기술되어 있다.

[0051] 본 발명의 일 양태는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 제공하며, 여기서 이 제형은 하기를 포함한다:

[0052] a. 약 0.03% (w/w) 내지 약 0.3% (w/w)의 캡사이신;

[0053] b. 약 0.1% (w/w) 내지 약 3% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, (ii) (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 (iii) -OC(O)(C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>) 히드록시알킬 기에 의해서 치환된 (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함);

[0054] c. 약 0.001% (w/w) 내지 약 2% (w/w)의 항산화제; 및

[0055] d. 적어도 92% (w/w)의 물.

[0056] 본 발명의 또 다른 양태는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 제공하며, 여기서 이 제형은 하기를 포함한다:

[0057] a. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 캡사이신;

[0058] b. 약 0.01% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, (ii) (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 (iii) -OC(O)(C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>) 히드록시알킬 기에 의해서 치환된 (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함); 및

[0059] c. 물.

[0060] 본 발명의 또 다른 양태는 수성의 바닐로이드 수용체 효능제 주사 가능한 제형을 제공하며, 여기서 이 제형은 하기를 포함한다:

[0061] a. 바닐로이드 수용체 효능제(예를 들어, 약 0.001% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 바닐로이드 수용체 효능제);

[0062] b. 약 0.01% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, (ii) (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 (iii) -OC(O)(C<sub>14</sub>-C<sub>24</sub>) 히드록시알킬 기에 의해서 치환된 (C<sub>15</sub>-C<sub>25</sub>) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함); 및

[0063] c. 물.

[0064] 본 발명의 또 다른 양태는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 제공하며, 여기서 이 제형은 하기를 포함한다:

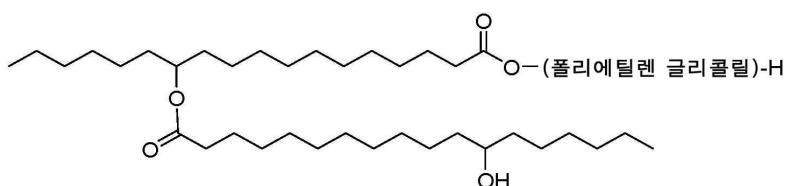
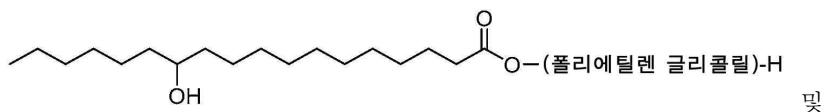
[0065] a. 약 0.03% (w/w) 내지 약 0.3% (w/w)의 캡사이신;

- [0066] b. 약 0.1% (w/w) 내지 약 3% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, (ii) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 (iii)  $-OC(O)(C_{14}-C_{24})$  히드록시알킬 기에 의해서 치환된 ( $C_{15}-C_{25}$ ) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함); 및
- [0067] c. 적어도 92% (w/w)의 물.
- [0068] 본 발명의 또 다른 양태는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 제공하며, 여기서 이 제형은 하기를 포함한다:
- [0069] a. 약 0.03% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 캡사이신;
- [0070] b. 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 또는 (ii)  $-OC(O)(C_{14}-C_{24})$  히드록시알킬 기에 의해서 치환된 ( $C_{15}-C_{25}$ ) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르; 및
- [0071] c. 적어도 92% (w/w)의 물.
- [0072] 수성의 주사 가능한 제형의 예시적인 성분 및 특징은 하기에 보다 상세하게 기술되어 있다.
- [0073] 가용화제의 양
- [0074] 제형은 제형 중의 가용화제의 양에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 가용화제를 포함한다. 특정 다른 구현예에서, 제형은 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제를 포함한다. 특정 다른 구현예에서, 제형은 약 1% (w/w)의 가용화제를 포함한다. 특정 다른 구현예에서, 제형은 약 1.5% (w/w) 내지 약 2.5% (w/w)의 가용화제를 포함한다. 특정 다른 구현예에서, 제형은 약 2% (w/w)의 가용화제를 포함한다.
- [0075] 가용화제의 아이덴티티
- [0076] 제형은 제형 중의 가용화제의 아이덴티티에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 가용화제는 (i) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 또는 (ii) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H 및 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -( $C_{14}-C_{24}$ ) 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H를 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H, ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -( $C_{14}-C_{24}$ ) 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -( $C_{14}-C_{24}$ ) 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 20% (w/w) 내지 약 40% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의, ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -( $C_{14}-C_{24}$ ) 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H, ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -( $C_{14}-C_{24}$ ) 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -( $C_{14}-C_{24}$ ) 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 20% (w/w) 내지 약 40% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의, ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{14}-C_{24}$ ) 히드록시알킬- $CO_2$ -( $C_{14}-C_{24}$ ) 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이다.
- [0077] 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) ( $C_{15}-C_{25}$ ) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 및 (b)  $-OC(O)(C_{14}-C_{24})$  히드록시알킬 기에 의해서 치환된 ( $C_{15}-C_{25}$ ) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함하고, (a) 대 (b)의 몰비는 10:1 내지 1:10, 5:1 내지 1:5, 2:1 내지 1:2, 10:1 내지 5:1, 5:1 내지 2:1, 2:1 내지 1:1, 1:1 내지 1:2, 1:2 내지 1:5, 1:5 내지 1:10의 범위이거나, 또는 10:1 초과, 또는 1:1 미만이다.

[0078] 보다 구체적인 구현예에서, 가용화제는 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H 및 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{17})$ 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H를 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H, ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{17})$ 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{17})$ 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 20% (w/w) 내지 약 40% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의, ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{17})$ 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{17})$ 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 20% (w/w) 내지 약 40% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이다. 특정 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의, ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H와 ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{17})$ 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 혼합물, 및 (b) 약 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이다.

[0079] 특정 구현예에서, 제형에서 (a) ( $C_{14}$ - $C_{24}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H 대 (b) ( $C_{14}$ - $C_{24}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{14}$ - $C_{24}$ )알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 몰비는 10:1 내지 1:10, 5:1 내지 1:5, 2:1 내지 1:2, 10:1 내지 5:1, 5:1 내지 2:1, 2:1 내지 1:1, 1:1 내지 1:2, 1:2 내지 1:5, 1:5 내지 1:10의 범위이거나, 또는 10:1 초과, 또는 1:1 미만이다. 특정 구현예에서, 제형에서 (a) ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H 대 (b) ( $C_{17}$ )하드록시알킬- $CO_2$ - $(C_{17})$ 알킬렌- $CO_2$ -(폴리에틸렌 글리콜릴)-H의 몰비는 10:1 내지 1:10, 5:1 내지 1:5, 2:1 내지 1:2, 10:1 내지 5:1, 5:1 내지 2:1, 2:1 내지 1:1, 1:1 내지 1:2, 1:2 내지 1:5, 1:5 내지 1:10의 범위이거나, 또는 10:1 초과, 또는 1:1 미만이다.

[0080] 보다 구체적인 구현예에서 가용화제는

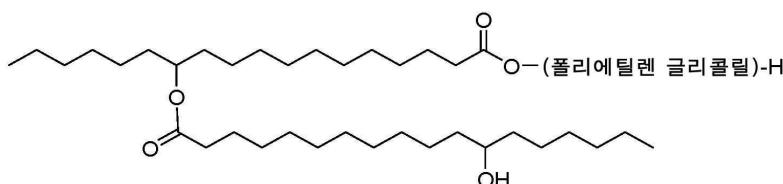
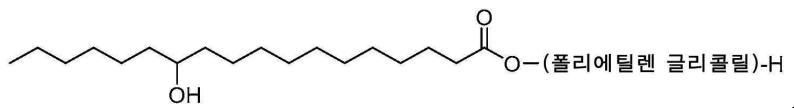


[0082]

를 포함한다.

[0083]

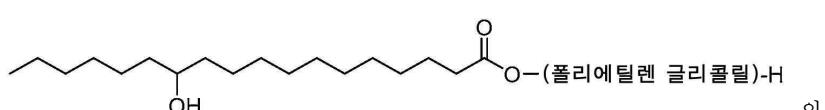
또 다른 보다 구체적인 구현예에서, 가용화제는



[0084]

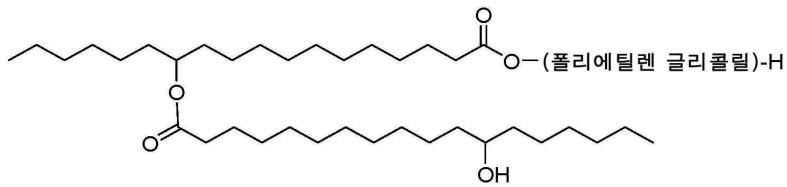
, 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이다.

특정 다른 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의,



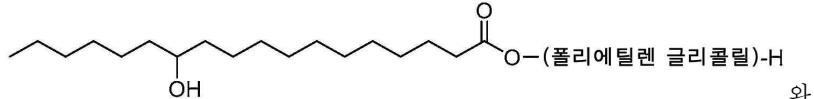
[0085]

와



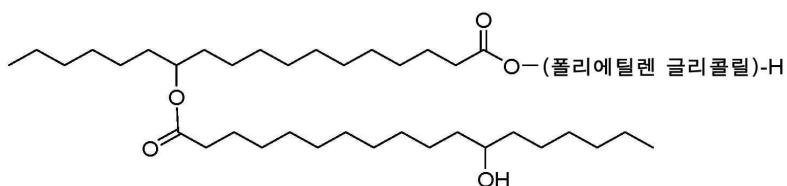
[0086]

에틸렌 글리콜을 포함한다. 특정 다른 구현예에서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의,



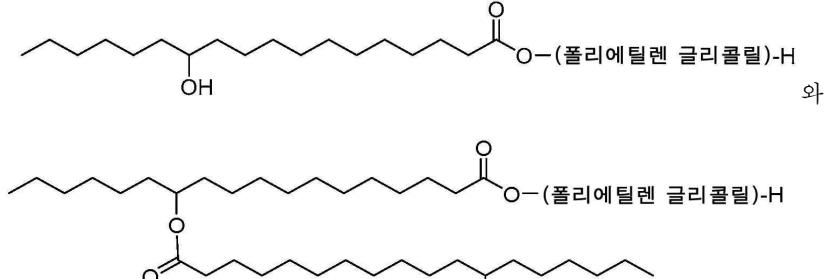
[0087]

와



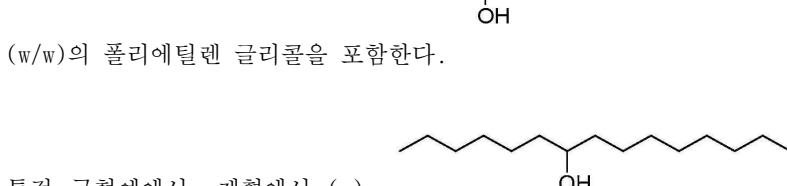
[0088]

에틸렌 글리콜의 혼합물이다. 특정 다른 구현예에서, 가용화제는 (a) 68% (w/w) 내지 72% (w/w)의,



[0089]

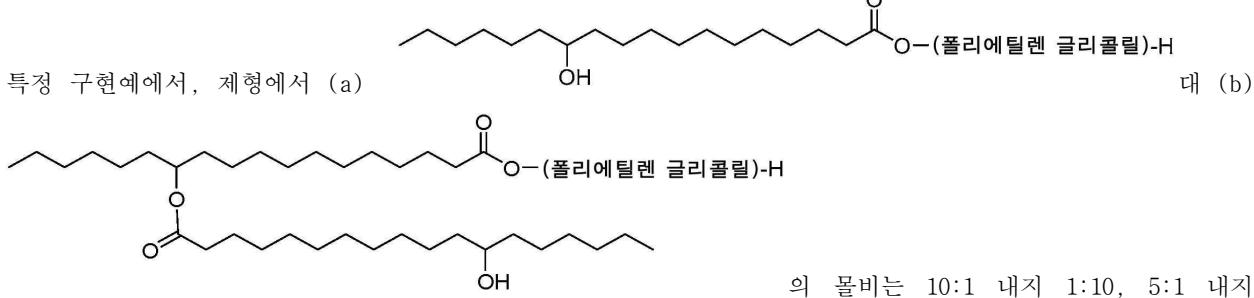
와



[0090]

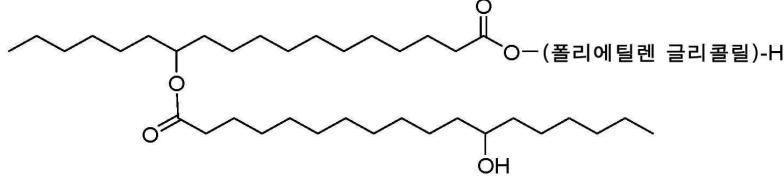
의 혼합물, 및 (b) 28% (w/w) 내지 32%

(w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.



특정 구현예에서, 제형에서 (a)

대 (b)



의 몰비는 10:1 내지 1:10, 5:1 내지 1:5, 2:1 내지 1:2, 10:1 내지 5:1, 5:1 내지 2:1, 2:1 내지 1:1, 1:1 내지 1:2, 1:2 내지 1:5, 1:5 내지 1:10의 범위이거나, 또는 10:1 초과, 또는 1:1 미만이다.

[0092]

상기 가용화제는 임의의 폴리에틸렌 글리콜릴 성분의 중량평균 분자량에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 100 g/mol 내지 약 3000 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 200 g/mol 내지 약 1500 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 200 g/mol 내지 약 1000 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 300 g/mol 내지 약 900 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 500 g/mol 내지 약 800 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 600 g/mol 내지 약 750 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 600 g/mol 내지 약 700 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 100 g/mol 내지 약 300 g/mol, 약 300 g/mol 내지 약 500 g/mol, 약 500 g/mol 내지 약 1000 g/mol, 약 1000 g/mol 내지 약 1500 g/mol, 약 1500 g/mol 내지 약 2000 g/mol, 또는 약 2000 g/mol 내지 약 2500 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다.

[0093] 상기 가용화제는 임의의 폴리에틸렌 글리콜 성분의 중량평균 분자량에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 100 g/mol 내지 약 3000 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 g/mol 내지 약 1500 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 g/mol 내지 약 1000 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 g/mol 내지 약 900 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 500 g/mol 내지 약 800 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 600 g/mol 내지 약 750 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 600 g/mol 내지 약 700 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 100 g/mol 내지 약 300 g/mol, 약 300 g/mol 내지 약 500 g/mol, 약 500 g/mol 내지 약 1000 g/mol, 약 1000 g/mol 내지 약 1500 g/mol, 약 1500 g/mol 내지 약 2000 g/mol, 또는 약 2000 g/mol 내지 약 2500 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다.

[0094] 또 다른 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 100 g/mol 내지 약 3000 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 200 g/mol 내지 약 1500 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 200 g/mol 내지 약 1000 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 300 g/mol 내지 약 900 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 500 g/mol 내지 약 800 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 600 g/mol 내지 약 750 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 600 g/mol 내지 약 700 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 임의의 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜릴 각각은 독립적으로 약 100 g/mol 내지 약 300 g/mol, 약 300 g/mol 내지 약 500 g/mol, 약 500 g/mol 내지 약 1000 g/mol, 약 1000 g/mol 내지 약 1500 g/mol, 약 1500 g/mol 내지 약 2000 g/mol, 또는 약 2000 g/mol 내지 약 2500 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다.

#### 항산화제

[0095] 항산화제는 제형 중의 항산화제에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 항산화제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.01% (w/w)의 항산화제를 포함한다. 특정 구현예에서, 항산화제는 유기 화합물이다. 특정 구현예에서, 항산화제는 치환된 폐놀이다. 특정 구현예에서, 항산화제는 폐놀계 항산화제이다. 특정 구현예에서, 항산화제는 디부틸히드록시톨루엔이다.

#### 킬레이팅제(chelating agent)

[0096] 제형은 킬레이팅제를 선택적으로 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 킬레이팅제를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 킬레이팅제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 킬레이팅제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.025% (w/w)의 킬레이팅제를 포함한다.

[0099] 예시적인 킬레이팅제는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산, 소르비톨, 타르타르산, 인산, 상기의 염 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 킬레이팅제는 적어도 2개의 카르복실산 기를 함유하는 지방족 아민 화합물이다. 특정 구현예에서, 킬레이팅제는 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염이다.

[0100] 특정 구현예에서, 킬레이팅제는 금속 이온 킬레이팅제이다.

[0101] 특정 구현예에서, 항산화제 및 킬레이팅제(예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염)의 조합물이 수성 캡사이신 제형의 안정성을 증가시킬 수 있다.

#### 완충액

[0103] 제형은 완충액을 선택적으로 추가로 포함할 수 있다. 완충액은 시간 경과에 걸친 제형의 pH 변화를 감소시키는 것을 돋고, 개선된 약물 안정성을 제공할 수 있다. 예시적인 완충액은 중탄산나트륨, 시트르산나트륨,

시트르산, 인산나트륨, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 완충액은 아세테이트염, 포스페이트염, 시트레이트염; 상기의 상응하는 산; 및 이들의 조합물 또는 혼합물이다.

[0104] 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 완충액을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 완충액은 500 g/mol 미만의 분자량을 갖는 카르복실산 화합물, 이의 염 또는 이의 혼합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 완충액은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알칸산, 이의 염 또는 이의 혼합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 완충액은 아세트산, 아세트산의 염 또는 이의 혼합물을 포함한다. 특정 구현예에서, 완충액은 알칼리 금속 아세테이트와 아세트산의 혼합물이다. 특정 구현예에서, 완충액은 아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물이다.

[0105] 특정 구현예에서, 제형은 약 0.1% (w/w) 내지 약 1.0% (w/w)의 완충액을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.5% (w/w) 내지 약 0.8% (w/w)의 완충액을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.7% (w/w)의 완충액을 포함한다. 완충액의 양은 제형 중의 완충액의 몰농도에 따라서 대안적으로 특정규명될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 약 10mM 내지 약 100 mM의 완충액을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 25mM 내지 약 75 mM의 완충액을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 50 mM의 완충액(이것은 바람직하게는 알칼리 금속 아세테이트와 아세트산의 혼합물, 예컨대, 아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물)을 포함한다.

#### オス몰농도

[0107] 제형은 제형의オス몰농도에 따라서 추가로 특정규명될 수 있다. 전형적인 체액의オス몰농도 또는オス몰농도 근처의オス몰농도를 갖는 제형은 등장성이라고 지칭된다. 전형적인 체액의オス몰농도를 초과하는オス몰농도를 갖는 제형은 고장성(hypertonic)이라고 지칭된다. 전형적인 체액의オス몰농도보다 낮은オス몰농도를 갖는 제형은 저장성(hypotonic)이라고 지칭된다.

[0108] 제형의オス몰농도는 등장성 변형제를 포함시킴으로써 선택적으로 조정될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 등장성 변형제를 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.01% (w/w) 내지 약 5% (w/w)의 등장성 변형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.1% (w/w) 내지 약 2% (w/w)의 등장성 변형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 등장성 변형제를 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.6% (w/w)의 등장성 변형제(이것은 바람직하게는 알칼리 금속 할라이드, 예컨대, 염화나트륨임)를 포함한다.

[0109] 특정 구현예에서, 등장성 변형제는 알칼리 금속 염이다. 특정 구현예에서, 등장성 변형제는 염화나트륨이다. 특정 구현예에서, 등장성 변형제는 단당류이다. 특정 구현예에서, 등장성 변형제는 텍스트로스이다.

[0110] 제형은オス몰농도 역치 또는 범위에 따라서 특정규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 적어도 200 mOsm/kg, 220 mOsm/kg, 240 mOsm/kg, 260 mOsm/kg, 280 mOsm/kg, 300 mOsm/kg, 325 mOsm/kg, 350 mOsm/kg, 375 mOsm/kg, 400 mOsm/kg, 425 mOsm/kg, 450 mOsm/kg, 500 mOsm/kg, 600 mOsm/kg, 700 mOsm/kg, 800 mOsm/kg, 900 mOsm/kg, 또는 1000 mOsm/kg의オス몰농도를 가질 수 있다. 특정 구현예에서, 제형은 적어도 240 mOsm/kg의オス몰농도를 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 적어도 270 mOsm/kg의オス몰농도를 갖는다.

[0111] 특정 구현예에서, 제형은 약 200 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 약 240 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg, 약 240 mOsm/kg 내지 약 340 mOsm/kg, 약 270 mOsm/kg 내지 약 340 mOsm/kg, 약 270 mOsm/kg 내지 약 330 mOsm/kg, 약 270 mOsm/kg 내지 약 310 mOsm/kg, 약 290 mOsm/kg 내지 약 330 mOsm/kg, 약 280 mOsm/kg 내지 약 300 mOsm/kg, 또는 약 300 mOsm/kg 내지 약 320 mOsm/kg의 범위의オス몰농도를 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 약 240 mOsm/kg 내지 약 340 mOsm/kg의 범위의オス몰농도를 갖는다. 특정 다른 구현예에서, 제형은 약 270 mOsm/kg 내지 약 330 mOsm/kg의 범위의オス몰농도를 갖는다.

[0112] 특정 구현예에서, 제형은 약 200 mOsm/kg, 약 220 mOsm/kg, 약 240 mOsm/kg, 약 250 mOsm/kg, 약 260 mOsm/kg, 약 270 mOsm/kg, 약 280 mOsm/kg, 약 290 mOsm/kg, 약 300 mOsm/kg, 약 310 mOsm/kg, 약 320 mOsm/kg, 약 330 mOsm/kg, 약 340 mOsm/kg, 약 350 mOsm/kg, 약 360 mOsm/kg, 약 370 mOsm/kg, 또는 약 380 mOsm/kg의オス몰농도를 갖는다. 바람직한 구현예에서, 제형은 약 290 mOsm/kg의オス몰농도를 갖는다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 제형은 약 310 mOsm/kg의オス몰농도를 갖는다.

#### 물의 양

[0114] 제형은 제형 중의 물의 양에 따라서 추가로 특정규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 적어도 95% (w/w)의 물을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 적어도 97% (w/w)의 물을 포함한다. 특정 구현예에서, 제

형은 약 95% (w/w) 내지 약 99% (w/w)의 물을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 97% (w/w) 내지 약 98% (w/w)의 물을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 93% (w/w) 내지 약 96% (w/w)의 물을 포함한다.

#### [0115] 제형의 pH

제형은 제형의 pH에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 약 4 내지 약 7의 범위의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 약 5.0 내지 약 5.2, 약 5.2 내지 약 5.4, 약 5.4 내지 약 5.6, 또는 약 5.6 내지 약 5.8의 범위의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 약 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8 또는 5.9의 pH를 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 약 5.5의 pH를 갖는다.

#### [0117] 바닐로이드 수용체 효능제

바닐로이드 수용체 효능제를 함유하는 제형의 경우, 제형은 바닐로이드 수용체 효능제의 양 및 아이덴티티에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 약 0.001% (w/w) 내지 약 5% (w/w), 약 0.001% (w/w) 내지 약 1% (w/w), 또는 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 바닐로이드 수용체 효능제를 포함한다. 예시적인 바닐로이드 수용체 효능제는, 예를 들어, 캡사이신, 레시니페라톡신, N-바닐릴노난아미드, N-바닐릴설폰아미드, N-바닐릴우레아, N-바닐릴카바메이트, N-[(치환된 페닐)메틸]알킬아미드, 메틸렌 치환된 N-[(치환된 페닐)메틸]알칸아미드, N-[(치환된 페닐)메틸]-시스-모노포화된 알켄아미드, N-[(치환된 페닐)메틸]이불포화된 아미드, 3-히드록시아세트아닐리드, 히드록시페닐아세트아미드, 슈도캡사이신, 디히드로캡사이신, 노르디히드로캡사이신 아난드아미드, 피페린, 진저론, 와르부르가날, 폴리고디알, 아프라모디알, 신나모디알, 신나모스몰리드, 신나몰리드, 이소벨러랄, 스칼라라디알, 안시스트로디알, 베타-아카리디알, 메룰리디알 및 스쿠티게랄을 포함한다.

#### [0119] 캡사이신

캡사이신은 화학명 N-[(4-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]-8-메틸논-6-엔아미드를 갖고, 탄소-탄소 이중 결합의 존재로 인해서 시스 이성질체와 트랜스 이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 제형은 환자에게 투여되는 캡사이신의 이성질체 순도에 따라서 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 캡사이신은 적어도 95 중량%의 트랜스-캡사이신을 함유하는 시스-캡사이신과 트랜스-캡사이신의 혼합물이다. 특정 구현예에서, 캡사이신은 적어도 97 중량%의 트랜스-캡사이신을 함유하는 시스-캡사이신과 트랜스-캡사이신의 혼합물이다. 특정 구현예에서, 캡사이신은 적어도 98 중량%의 트랜스-캡사이신을 함유하는 시스-캡사이신과 트랜스-캡사이신의 혼합물이다. 특정 구현예에서, 캡사이신은 적어도 99 중량%의 트랜스-캡사이신을 함유하는 시스-캡사이신과 트랜스-캡사이신의 혼합물이다. 특정 다른 구현예에서, 캡사이신은 적어도 95 중량%의 시스-캡사이신을 함유하는 시스-캡사이신과 트랜스-캡사이신의 혼합물이다. 따라서, 캡사이신을 함유하는 본 명세서에 기술된 제형은 캡사이신의 이성질체 순도에 따라서 특징규명될 수 있다.

캡사이신의 이성질체 순도는 또한 트랜스 이성질체 대 시스 이성질체의 몰비에 따라서 표현될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 캡사이신은 트랜스 이성질체와 시스 이성질체의 혼합물로서 제공되고, 여기서 트랜스:시스 이성질체의 비는 적어도 10:1이다. 특정 구현예에서, 트랜스:시스 이성질체의 비는 적어도 15:1이다. 특정 구현예에서, 캡사이신은 트랜스 이성질체로 본질적으로 이루어진다.

제형은 제형 중의 캡사이신의 양에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 약 0.03% (w/w) 내지 약 0.15% (w/w)의 캡사이신을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.03% (w/w) 내지 약 0.07% (w/w)의 캡사이신을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.03% (w/w)의 캡사이신, 0.03% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 캡사이신, 0.05% (w/w) 내지 약 0.07% (w/w)의 캡사이신, 0.07% (w/w) 내지 약 0.09% (w/w)의 캡사이신, 0.09% (w/w) 내지 약 0.11% (w/w)의 캡사이신, 또는 0.11% (w/w) 내지 약 0.13% (w/w)의 캡사이신을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.05% (w/w)의 캡사이신을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.08% (w/w) 내지 약 0.12% (w/w)의 캡사이신을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.12% (w/w) 내지 약 0.15% (w/w)의 캡사이신, 약 0.15% (w/w) 내지 약 0.18% (w/w)의 캡사이신, 약 0.18% (w/w) 내지 약 0.21% (w/w)의 캡사이신, 약 0.21% (w/w) 내지 약 0.25% (w/w)의 캡사이신, 또는 약 0.25% (w/w) 내지 약 0.3% (w/w)의 캡사이신을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 약 0.1% (w/w)의 캡사이신을 포함한다.

#### [0123] 추가적인 통증-경감제

제형은 선택적으로 추가의 통증-경감제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 카인 알칼로이

드를 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 카인 알칼로이드는 리도카인, 디부카인, 부피바카인, 로피바카인, 에티도카인, 테트라카인, 프로카인, 클로로카인, 프릴로카인, 메피바카인, 크실로카인, 2-클로로프로카인 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 제형은 리도카인을 추가로 포함하며, 예컨대, 여기서 리도카인은 제형의 약 0.5% (w/w), 1.0% (w/w), 2.0% (w/w), 3.0% (w/w) 또는 4.0% (w/w)의 양으로, 또는 제형의 약 0.5% (w/w) 내지 약 2.0% (w/w), 또는 약 2.0% (w/w) 내지 약 4.0% (w/w) 범위의 양으로 존재한다.

#### [0125] 제형의 멸균도

제형은 제형의 멸균도 및 제형을 멸균시키는 데 사용되는 절차에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 약  $10^{-1}$  내지  $10^{-3}$ , 약  $10^{-3}$  내지 약  $10^{-4}$ , 약  $10^{-4}$  내지 약  $10^{-5}$ , 약  $10^{-5}$  내지 약  $10^{-6}$ , 또는 약  $10^{-6}$  내지 약  $10^{-7}$ 의 멸균도 보장 수준, 또는  $10^{-7}$ 보다 더 멸균도인 멸균도 보장 수준을 갖는다. 특정 구현예에서, 멸균도 보장 수준은 약  $10^{-3}$ , 약  $10^{-4}$ , 약  $10^{-5}$ , 또는 약  $10^{-6}$ 보다 더 멸균도인 멸균도 보장 수준이다.

[0127] 제형의 멸균도를 개선시키는 하나의 방법은 제형을 멸균 필터를 통해서 통과시키는 것이다. 이러한 필터는 0.2 마이크로미터의 멸균 필터일 수 있다.

[0128] 대안적으로, 제형은 주변 온도 초과까지 가열됨으로써 멸균에 적용될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형은 제형이 주변 온도 초과까지 가열됨으로써 멸균에 적용된 특징에 의해서 특징규명될 수 있다. 특정 구현예에서, 제형은 제형이 약 100°C 내지 약 135°C의 범위의 온도까지 가열됨으로써 멸균에 적용된 특징에 의해서 특징 규명될 수 있다. 특정 구현예에서, 제형은 약 120°C 내지 약 125°C의 범위의 온도까지 가열됨으로써 멸균에 적용되었다. 특정 구현예에서, 제형은 약 6 내지 약 10의 범위의  $F_0$ -값을 달성하는 멸균 조건에 적용되었다. 특정 구현예에서, 제형은 약 8의  $F_0$ -값을 달성하는 멸균 조건에 적용되었다. 특정 구현예에서, 제형은 약 20 내지 약 30의 범위의  $F_0$ -값을 달성하는 멸균 조건에 적용되었다. 특정 구현예에서, 제형은 약 25의  $F_0$ -값을 달성하는 멸균 조건에 적용되었다.

#### [0129] 예시적인 제형

[0130] 특정 구현예에서, 제형은 하기 표 1의 제형 중 하나이다.

[표 1]

번호	제형
1	<p>하기를 포함하고, 약 3 내지 약 8의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.03% (w/w) 내지 약 0.3% (w/w)의 캡사이신;</li> <li>b. 약 0.1% (w/w) 내지 약 3% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) (<math>C_{15}-C_{25}</math>) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, (ii) (<math>C_{15}-C_{25}</math>) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르 또는 (iii) – <math>OC(O)(C_{14}-C_{24})</math> 히드록시알킬 기에 의해서 치환된 (<math>C_{15}-C_{25}</math>) 알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함);</li> <li>c. 약 0.001% (w/w) 내지 약 2% (w/w)의 항산화제; 및</li> <li>d. 적어도 92% (w/w)의 물.</li> </ul>
2	<p>하기를 포함하고, 약 4 내지 약 7의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;</li> <li>b. 약 0.7% (w/w) 내지 약 1.3% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) (<math>C_{15}-C_{25}</math>) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 또는 (ii)</li> </ul>

[0132]

번호	제형
	(C <sub>15</sub> -C <sub>25</sub> ) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함); c. 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 항산화제; 및 d. 적어도 92% (w/w)의 물.
3	하기를 포함하고, 약 4 내지 약 7의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형: a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 트랜스-캡사이신; b. 약 0.7% (w/w) 내지 약 1.3% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (a) 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의, (C <sub>17</sub> )히드록시알킬-CO <sub>2</sub> -(폴리에틸렌 글리콜)-H 와 (C <sub>17</sub> )히드록시알킬-CO <sub>2</sub> -(C <sub>17</sub> )알킬렌-CO <sub>2</sub> -(폴리에틸렌 글리콜)-H 의 혼합물, 및 (b) 약 20% (w/w) 내지 약 40% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 포함함); c. 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 항산화제; 및 d. 적어도 95% (w/w)의 물.
4	하기를 포함하고, 약 4 내지 약 7의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형: a. 약 0.08% (w/w) 내지 약 0.12% (w/w)의 캡사이신; b. 약 1.8% (w/w) 내지 약 2.2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (i) (C <sub>15</sub> -C <sub>25</sub> ) 히드록시알칸산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 또는 (ii) (C <sub>15</sub> -C <sub>25</sub> ) 히드록시알켄산의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 포함함); c. 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 항산화제; 및 d. 적어도 93% (w/w)의 물.

[0133]

번호	제형
	d. 적어도 93% (w/w)의 물.
5	하기를 포함하고, 약 4 내지 약 7의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형: a. 약 0.08% (w/w) 내지 약 0.12% (w/w)의 캡사이신; b. 약 1.8% (w/w) 내지 약 2.2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 (a) 약 60% (w/w) 내지 약 80% (w/w)의 (C <sub>17</sub> )히드록시알킬-CO <sub>2</sub> -(폴리에틸렌 글리콜)-H 와 (C <sub>17</sub> )히드록시알킬-CO <sub>2</sub> -(C <sub>17</sub> )알킬렌-CO <sub>2</sub> -(폴리에틸렌 글리콜)-H 의 혼합물, 및 (b) 약 20% (w/w) 내지 약 40% (w/w) 폴리에틸렌 글리콜을 포함함); c. 약 0.001% (w/w) 내지 약 0.1% (w/w)의 항산화제; 및 d. 적어도 93% (w/w)의 물.

[0134]

예시적인 보다 구체적인 제형은 하기 표 2 및 표 3에 제공되어 있다.

[0136]

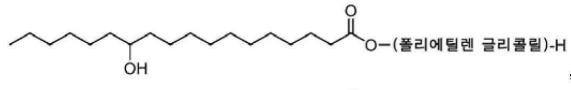
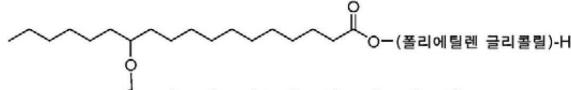
[표 2]

번호	제형
1	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;</li> <li>b. 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</li> </ul> <p style="text-align: center;"></p> <p>,</p>

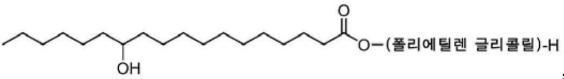
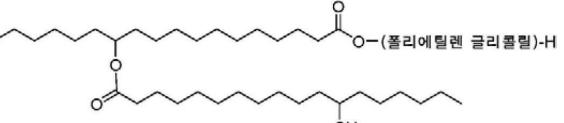
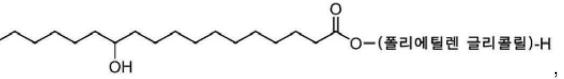
[0137]

번호	제형
	<p style="text-align: center;"></p> <p>, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함함);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 항산화제;</li> <li>d. 약 0.3% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 아세테이트;</li> <li>e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 퀼레이팅제;</li> <li>f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 등장성 변형제;</li> <li>g. 적어도 95% (w/w)의 물.</li> </ul>
2	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;</li> <li>b. 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</li> </ul> <p style="text-align: center;"></p> <p>,</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함함);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</li> <li>d. 약 0.3% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;</li> </ul>

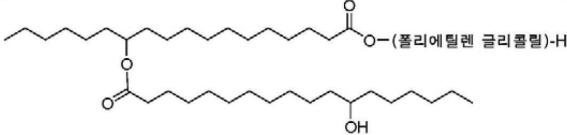
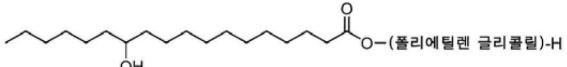
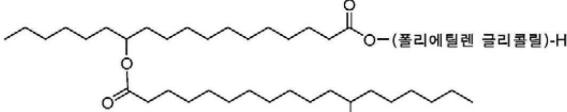
[0138]

번호	제형
	<p>e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</p> <p>f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;</p> <p>g. 적어도 95% (w/w)의 물.</p>
3	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 약 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</p> <p>b. 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p>    , 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함함); <p>c. 약 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</p> <p>d. 약 0.5% (w/w) 내지 약 0.8% (w/w)의 아세트산나트륨;</p> <p>e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</p> <p>f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;</p> <p>g. 적어도 95% (w/w)의 물.</p>
4	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 약 0.08% (w/w) 내지 약 0.12% (w/w)의 캡사이신;</p>

[0139]

번호	제형
	<p>b. 약 1.5% (w/w) 내지 약 2.5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는    </p> <p>, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함함);</p> <p>c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 항산화제;</p> <p>d. 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 카르복실레이트 화합물;</p> <p>e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 퀼레이팅제;</p> <p>f. 약 2% (w/w) 내지 약 4% (w/w)의 등장성 변형제;</p> <p>g. 적어도 93% (w/w)의 물.</p>
5	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 약 0.08% (w/w) 내지 약 0.12% (w/w)의 캡사이신;</p> <p>b. 약 1.8% (w/w) 내지 약 2.2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는  </p>

[0140]

번호	제형
	<p style="text-align: center;">            , 및 폴리에틸렌          글리콜을 포함함);       </p> <p>c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 항산화제;</p> <p>d. 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 카르복실레이트 화합물;</p> <p>e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 퀼레이팅제;</p> <p>f. 약 2% (w/w) 내지 약 4% (w/w)의 등장성 변형제;</p> <p>g. 적어도 93% (w/w)의 물.</p>
6	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 약 0.1% (w/w)의 캡사이신;</p> <p>b. 약 2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p> <p style="text-align: center;">               글리콜을 포함함);       </p> <p>c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 항산화제;</p> <p>d. 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 카르복실레이트</p>

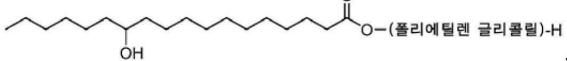
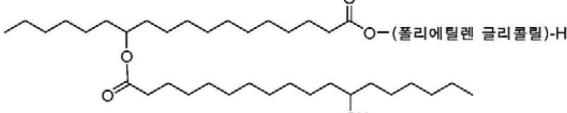
[0141]

번호	제형
	<p>화합물;</p> <p>e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.5% (w/w)의 퀼레이팅제;</p> <p>f. 약 2.5% (w/w) 내지 약 3.5% (w/w)의 등장성 변형제;</p> <p>g. 적어도 93% (w/w)의 물.</p>

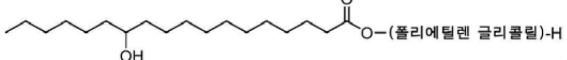
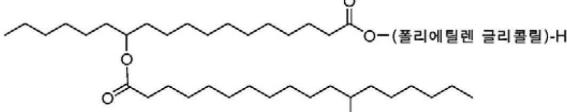
[0142]

[0143]

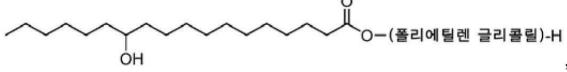
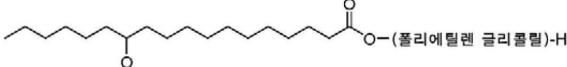
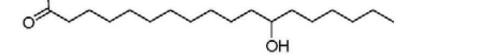
[표 3]

번호	제형
1	<p>하기를 포함하는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.1% (w/w)의 캡사이신;</li> <li>b. 약 2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는                및 폴리에틸렌            글리콜을 포함함);</li> <li>c. 약 0.01% (w/w)의 향산화제;</li> <li>d. 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 시트레이트 염;</li> <li>e. 약 0.1% (w/w)의 칼레이팅제;</li> <li>f. 약 3% (w/w)의 등장성 변형제; 및</li> <li>g. 적어도 93% (w/w) 물.</li> </ul>
2	하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.1% (w/w)의 캡사이신;</li> </ul>

[0144]

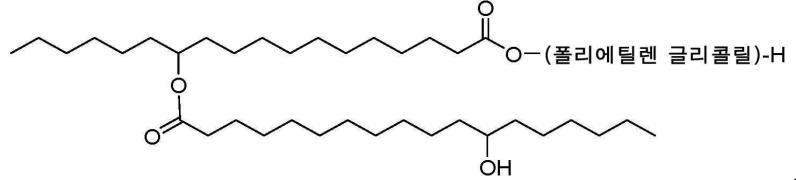
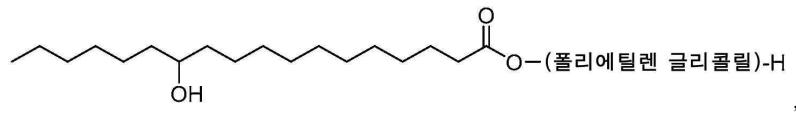
번호	제형
	<p>b. 약 2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는                및 폴리에틸렌            글리콜을 포함함);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. 약 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</li> <li>d. 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 디소듐 시트레이트 염;</li> <li>e. 약 0.1% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</li> <li>f. 약 3% (w/w)의 덱스트로스;</li> <li>g. 적어도 93% (w/w)의 물.</li> </ul>

[0145]

번호	제형
3	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.1% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</li> <li>b. 약 2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</li> </ul>    <p>, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함함);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. 약 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</li> <li>d. 약 0.1% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 디소듐 시트레이트 염;</li> <li>e. 약 0.1% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</li> <li>f. 약 3% (w/w)의 덱스트로스;</li> <li>g. 적어도 93% (w/w)의 물.</li> </ul>

[0146]

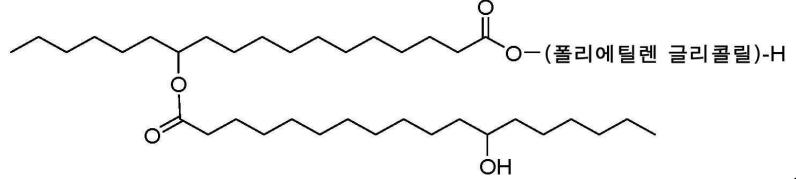
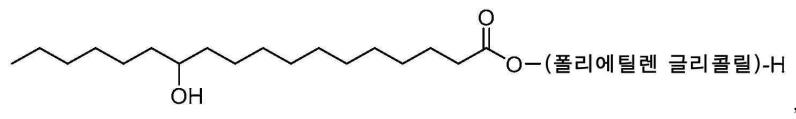
[0147] 추가의 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은 (a) 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신; (b) 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는



, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함함); (c) 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 항산화제; (d) 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 아세테이트; (e) 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 퀼레이팅제; (f) 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 등장성 변형제; 및 (g) 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하고; 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는다.

[0148]

[0148] 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은 (a) 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신; (b) 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는



, 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함함); (c) 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔; (d) 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨; (e) 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염; (f) 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨; (g) 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하고; 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는다.

[0149]

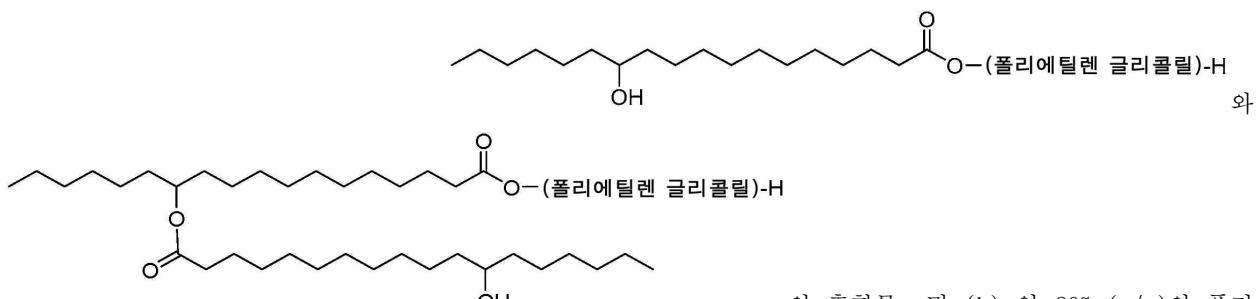
[0149] 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은

[0150]

a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;

[0151]

b. 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제(여기서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의,



[0153] c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;

[0154] d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;

[0155] e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;

[0156] f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;

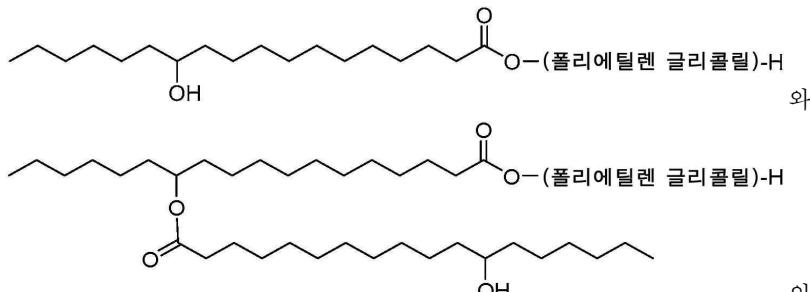
[0157] g. 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하며;

[0158] 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는다.

[0159] 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은

[0160] a. 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신;

[0161] b. 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제(여기서, 가용화제는 (a) 약 70% (w/w)의,



[0163] c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;

[0164] d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;

[0165] e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;

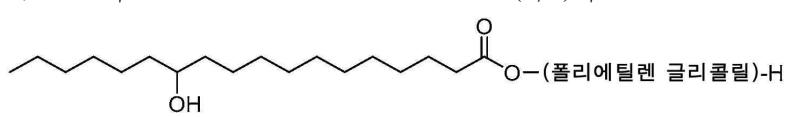
[0166] f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;

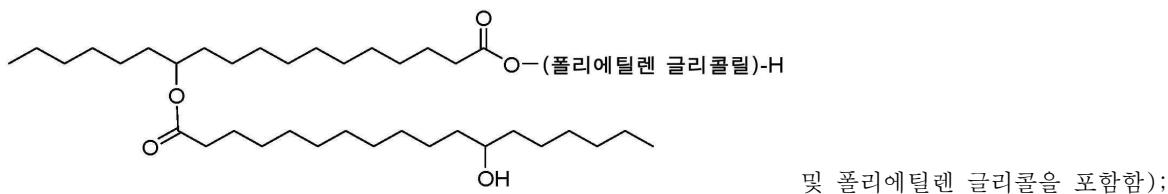
[0167] g. 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하며;

[0168] 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는다.

[0169] 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은

[0170] a. 약 0.05% (w/w)의 캡사이신;

[0171] b. 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서, 가용화제는  




[0172] c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;

[0173] d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;

[0174] e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;

[0175] f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;

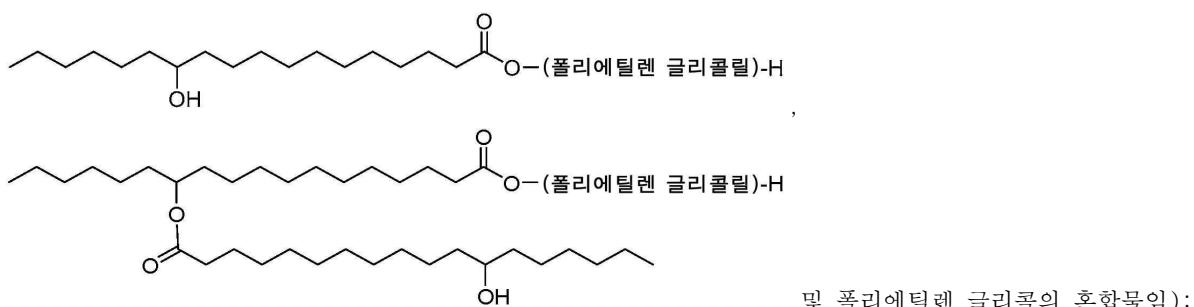
[0176] g. 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하며;

[0177] 약 5.5의 pH를 갖는다.

[0178] 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은

[0179] a. 약 0.05% (w/w)의 캡사이신;

[0180] b. 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는



[0181] c. 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;

[0182] d. 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨;

[0183] e. 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;

[0184] f. 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨;

[0185] g. 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하며;

[0186] 약 5.5의 pH를 갖는다.

[0187] 상기 제형 각각은 폴리에틸렌 글리콜 성분(들)의 중량평균 분자량에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 g/mol 내지 약 1500 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 g/mol 내지 약 1000 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 g/mol 내지 약 900 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 500 g/mol 내지 약 800 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 600 g/mol 내지 약 700 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 약 100 g/mol 내지 약 300 g/mol, 약 300 g/mol 내지 약 500 g/mol, 약 500 g/mol 내지 약 1000 g/mol, 약 1000 g/mol 내지 약 1500 g/mol, 약 1500 g/mol 내지 약 2000 g/mol, 또는 약 2000 g/mol 내지 약 2500 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다.

[0188] 추가로, 상기 제형 각각은 임의의 폴리에틸렌 글리콜릴 성분의 중량평균 분자량에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 100 g/mol 내지 약 3000 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 200 g/mol 내지 약 1500 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 200 g/mol 내지 약 1000 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 300 g/mol 내지 약 900 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 500 g/mol 내지 약 800 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다.

특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 600 g/mol 내지 약 750 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 600 g/mol 내지 약 700 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 갖는다. 특정 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 100 g/mol 내지 약 300 g/mol, 약 300 g/mol 내지 약 500 g/mol, 약 500 g/mol 내지 약 1000 g/mol, 약 1000 g/mol 내지 약 1500 g/mol, 약 1500 g/mol 내지 약 2000 g/mol, 또는 약 2000 g/mol 내지 약 2500 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는다.

[0189]

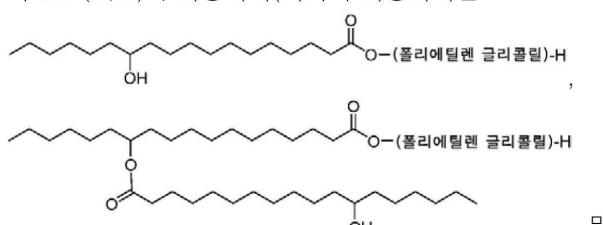
추가의 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은 (a) 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신; (b) 약 0.5% (w/w) 내지 약 1.5% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 마크로골 15 히드록시스테아레이트를 포함함); (c) 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 항산화제; (d) 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 알칼리 금속 아세테이트; (e) 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 퀼레이팅제; (f) 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 등장성 변형제; 및 (g) 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하고; 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 갖는다. 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은 (a) 약 0.04% (w/w) 내지 약 0.06% (w/w)의 캡사이신; (b) 약 0.8% (w/w) 내지 약 1.2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 마크로골 15 히드록시스테아레이트를 포함함); (c) 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔; (d) 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨; (e) 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염; (f) 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨; (g) 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하고; 약 5 내지 약 6의 범위의 pH를 가지며; 여기서 제형은 멸균 절차(예를 들어, 주변 온도 초과까지 가열하는 멸균(예를 들어, 오토클레이브 멸균)에 적용되었다. 다른 구현예에서, 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형은 (a) 약 0.05% (w/w)의 캡사이신; (b) 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는 마크로골 15 히드록시스테아레이트를 포함함); (c) 약 0.005% (w/w) 내지 약 0.015% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔; (d) 약 0.2% (w/w) 내지 약 1% (w/w)의 아세트산나트륨; (e) 약 0.01% (w/w) 내지 약 0.05% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염; (f) 약 0.3% (w/w) 내지 약 0.9% (w/w)의 염화나트륨; (g) 적어도 96% (w/w)의 물을 포함하고; 약 5.5의 pH를 가지며; 여기서 선택적으로 제형은 멸균 절차(예를 들어, 주변 온도 초과까지 가열하는 멸균(예를 들어, 오토클레이브 멸균))에 적용되었다.

[0190]

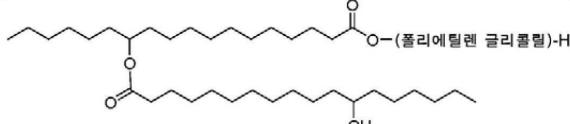
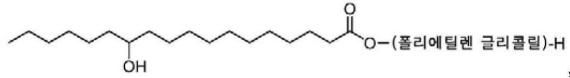
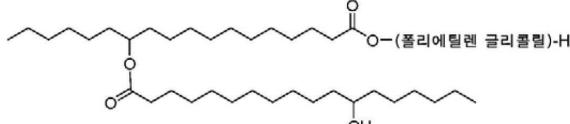
예시적인 보다 구체적인 제형은 하기 표 4 및 표 5에 제공되어 있다.

[0191]

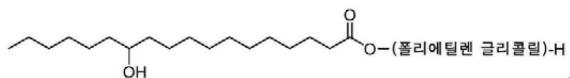
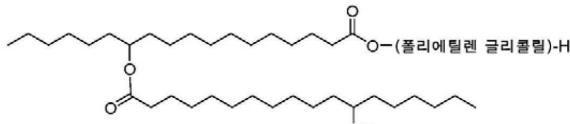
[표 4]

번호	제형
1	<p>하기를 포함하고, 약 5.5 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 약 0.05%(w/w)의 트랜스-캡사이신;</p> <p>b. 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p>  <p>, 및</p> <p>폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 폴리에틸렌 글리콜은 약 660 g/mol 의 중량평균 분자량을 가짐);</p> <p>c. 약 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</p> <p>d. 약 0.68% (w/w)의 아세트산나트륨 또는 아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물;</p> <p>e. 약 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</p> <p>f. 약 0.6% (w/w)의 염화나트륨;</p> <p>g. 적어도 97% (w/w)의 물.</p>
2	<p>하기를 포함하고, 5.5 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</p> <p>b. 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p> 

[0192]

번호	제형
	<p style="text-align: center;">            , 및          폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol 의 중량평균 분자량을 가짐);       </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</li> <li>d. 0.68% (w/w)의 아세트산나트륨 또는 아세트산나트륨 및 아세트산의 혼합물;</li> <li>e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</li> <li>f. 0.6% (w/w)의 염화나트륨;</li> <li>g. 적어도 97% (w/w)의 물.</li> </ul>
3	<p>하기를 포함하고, 약 5.5 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 약 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</li> <li>b. 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</li> </ul> <p style="text-align: center;">            ,       </p> <p style="text-align: center;">            , 및          폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌글리콜은 약 660 g/mol 의 중량평균 분자량을 가짐);       </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. 약 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</li> <li>d. 약 0.34% (w/w)의 아세트산나트륨 또는 아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물;</li> </ul>

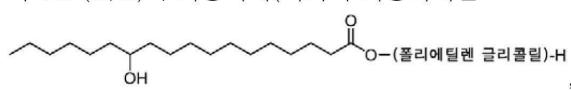
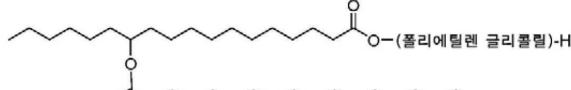
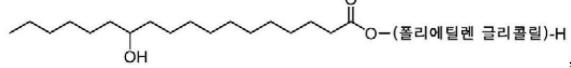
[0193]

번호	제형
	<ul style="list-style-type: none"> <li>e. 약 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</li> <li>f. 약 0.75% (w/w)의 염화나트륨;</li> <li>g. 적어도 97% (w/w)의 물.</li> </ul>
4	<p>하기를 포함하고, 5.5 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</li> <li>b. 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</li> </ul> <p style="text-align: center;">            ,       </p> <p style="text-align: center;">            , 및          폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol 의 중량평균 분자량을 가짐);       </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</li> <li>d. 0.34% (w/w)의 아세트산나트륨 또는 아세트산나트륨 및 아세트산의 혼합물;</li> <li>e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</li> <li>f. 0.75% (w/w)의 염화나트륨;</li> <li>g. 적어도 97% (w/w)의 물.</li> </ul>

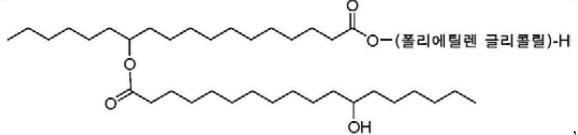
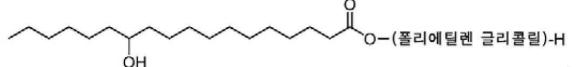
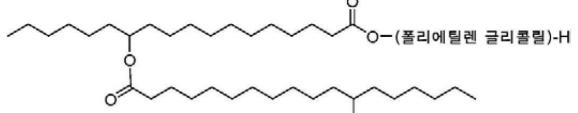
[0194]

[0195]

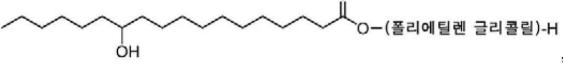
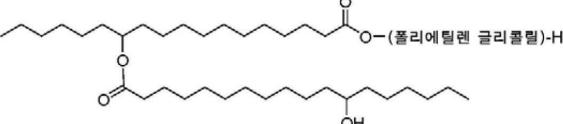
[표 5]

번호	제형
1	<p>하기를 포함하고, 약 5.5 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 약 0.05%(w/w)의 트랜스-캡사이신;</p> <p>b. 약 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p>   <p>, 및</p> <p>폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌글리콜은 약 660 g/mol 의 중량평균 분자량을 가짐);</p> <p>c. 약 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</p> <p>d. 약 0.22% (w/w)의 시트르산나트륨 또는 시트르산나트륨과 시트르산의 혼합물;</p> <p>e. 약 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</p> <p>f. 약 0.8% (w/w)의 염화나트륨;</p> <p>g. 적어도 97% (w/w)의 물.</p>
2	<p>하기를 포함하고, 5.5 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</p> <p>b. 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p> 

[0196]

번호	제형
	<p style="text-align: center;">            , 및          폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은          약 660 g/mol 의 중량평균 분자량을 가짐);          c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;          d. 0.22% (w/w)의 시트르산나트륨 또는 시트르산나트륨과          시트르산의 혼합물;          e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;          f. 0.8% (w/w)의 염화나트륨;          g. 적어도 97% (w/w)의 물.       </p>
3	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 약 1% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</p> <p>b. 약 2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p> <p style="text-align: center;">     , 및          폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜은 약          660 g/mol 의 중량평균 분자량을 가짐);  <p>c. 약 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</p> <p>d. 약 20 mM 의 시트르산나트륨 또는 시트르산나트륨과 시트르산의 혼합물;</p> </p>

[0197]

번호	제형
	<p>e. 약 0.1% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</p> <p>f. 약 3.15% (w/w)의 덱스트로스;</p> <p>g. 적어도 93% (w/w)의 물.</p>
4	<p>하기를 포함하고, 약 5 내지 약 6의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:</p> <p>a. 1% (w/w)의 트랜스-캡사이신;</p> <p>b. 2% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는</p>   <p>, 및</p> <p>폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가짐);</p> <p>c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;</p> <p>d. 약 20 mM의 시트르산나트륨 또는 시트르산나트륨과 시트르산의 혼합물;</p> <p>e. 0.1% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;</p> <p>f. 3.15% (w/w)의 덱스트로스;</p> <p>g. 적어도 93% (w/w)의 물.</p>

[0198]

[0199] 특정 구현예에서, 제형은 상기 표 1 내지 표 5에 기술된 제형 중 하나이고, 여기서 제형은 약 240 mOsm/kg 내지 약 340 mOsm/kg의 범위의 오스몰농도를 갖는다. 특정 구현예에서, 제형은 상기 표 1 내지 표 5에 기술된 제형 중 하나이고, 여기서 제형은 약 270 mOsm/kg 내지 약 330 mOsm/kg의 범위의 오스몰농도를 갖는다.

[0200]

#### 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형의 안정성

[0201]

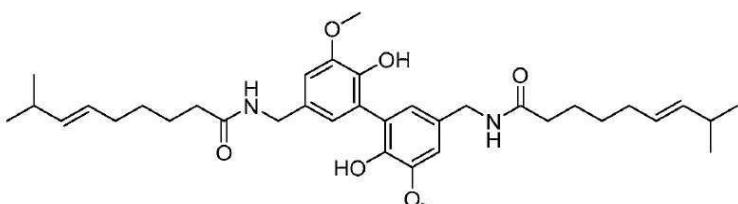
캡사이신을 함유하는 제형은 저장 시 제형의 안정성에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 25°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 1% 미만이 분해되는 특징에 의해서 특징규명된다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.5% 미만이 분해된다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.1% 미만이 분해된다. 특정 다른 구현예에서, 40°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 1% 미만이 분해된다. 특정 다른 구현예에서, 40°C에서 24주 동안 저장 시 캡사이신 중 0.5% 미만이 분해된다.

[0202]

#### 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형 중의 캡사이신-이량체의 양

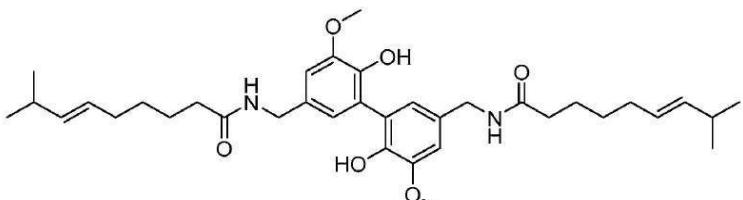
[0203]

캡사이신을 함유하는 제형은 제형 중의 임의의 불순물의 양, 예컨대, 하기 화학식을 갖는 캡사이신-이량체의 양에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다:



[0204]

[0205] 따라서, 특정 구현예에서, 제형은, 그것이 3% (w/w) 미만의 하기 구조식을 갖는 캡사이신-이량체를 함유하는 특징에 의해서 특징규명된다:

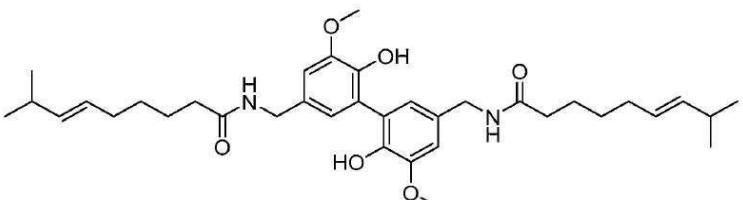


[0206]

특정 다른 구현예에서, 제형은 2% (w/w) 미만의 캡사이신-이량체를 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 제형은 1% (w/w) 미만의 캡사이신-이량체를 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 제형은 0.6% (w/w) 미만의 캡사이신-이량체를 함유한다.

[0208]

특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 3% (w/w) 미만의 하기 구조식을 갖는 캡사이신-이량체를 함유한다:



[0209]

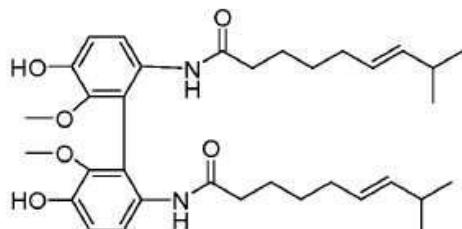
특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 2% (w/w) 미만의 캡사이신-이량체를 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 1% (w/w) 미만의 캡사이신-이량체를 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.6% (w/w) 미만의 캡사이신-이량체를 함유한다.

[0211]

수성의 캡사이신 주사 가능한 제형 중의 치환된 1,1'-바이페닐 화합물의 양

[0212]

캡사이신을 함유하는 제형은 하기 구조식을 갖는 치환된 1,1'-바이페닐 화합물의 양에 따라서 추가로 특징규명 될 수 있다:



[0213]

특정 구현예에서, 제형은 2% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이페닐 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 1% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이페닐 화합물을 함유한다.

[0215]

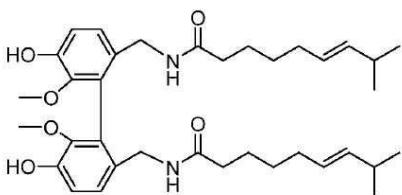
특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 3% (w/w) 미만의 상기에 언급된 치환된 1,1'-바이페닐 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 2% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이페닐 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 1% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이페닐 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.6% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이페닐 화합물을 함유한다.

[0216]

수성의 캡사이신 주사 가능한 제형 중의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물의 양

[0217]

캡사이신을 함유하는 제형은 하기 구조식을 갖는 치환된 1,1'-바이벤질 화합물의 양에 따라서 추가로 특징규명 될 수 있다:



[0218]

[0219] 특정 구현예에서, 제형은 2% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 1% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.05% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다.

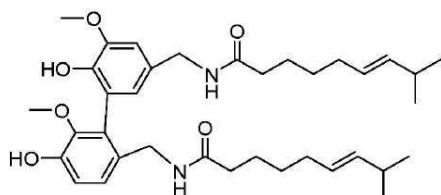
[0220]

특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 2% (w/w) 미만의 상기에 언급된 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 1% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다.

#### 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형 중의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물의 양

[0222]

캡사이신을 함유하는 제형은 하기 구조식을 갖는 치환된 1,2'-바이벤질 화합물의 양에 따라서 추가로 특징규명 될 수 있다:



[0223]

[0224] 특정 구현예에서, 제형은 2% (w/w) 미만의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 1% (w/w) 미만의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.05% (w/w) 미만의 치환된 1,1'-바이벤질 화합물을 함유한다.

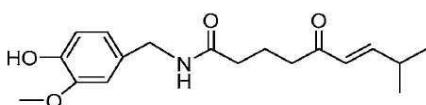
[0225]

특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 2% (w/w) 미만의 상기에 언급된 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 1% (w/w) 미만의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 치환된 1,2'-바이벤질 화합물을 함유한다.

#### 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형 중의 5-옥소-캡사이신의 양

[0227]

캡사이신을 함유하는 제형은 하기 구조식을 갖는 5-옥소-캡사이신의 양에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다:



[0228]

[0229] 특정 구현예에서, 제형은 2% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 1% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.05% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다.

[0230]

특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 2% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 12주 동안 저장 시, 제형은 1% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다. 특정 다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다. 특정

다른 구현예에서, 25°C에서 24주 동안 저장 시, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 5-옥소-캡사이신을 함유한다.

[0231] 주사 가능한 제형 중의 미립자 물질의 양

본 명세서에서 제형은 제형 중에 존재하는 미립자 물질의 양에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 6000개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 3000, 2000, 1000, 750, 500, 400, 300, 200 또는 100개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 1500개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 1000개 미만의 입자를 함유한다.

추가로, 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 1000개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 750, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 75, 50, 40, 30, 25, 20, 15 또는 10개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 600개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 15개 미만의 입자를 함유한다.

추가로, 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 6000개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 3000, 2000, 1000, 750, 500, 400, 300, 200 또는 100개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 1500개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 10  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 1000개 미만의 입자를 함유한다.

추가로, 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 1000개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 750, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 75, 50, 40, 30, 25, 20, 15 또는 10개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 600개 미만의 입자를 함유한다. 특정 구현예에서, 25°C 및 60% 상대 습도에서 3개월의 기간 동안 저장된 제형의 2 mL 분취물은 25  $\mu\text{m}$  이상의 평균 직경을 갖는 15개 미만의 입자를 함유한다.

[0236] 주사 가능한 제형 중의 선택적인 다른 성분의 양

본 명세서에서 제형은 선택적인 다른 성분의 양에 따라서 추가로 특징규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 폴리소르베이트(예를 들어, 폴리소라블(polysorbable) 20 또는 폴리소르베이트 80)를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 어떠한 폴리소르베이트도 함유하지 않는다. 특정 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 폴리소르베이트, 시클로텍스트린 또는 알코올을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 어떠한 폴리소르베이트, 시클로텍스트린 또는 알코올도 함유하지 않는다.

또 다른 구현예에서, 상기 가용화제 이외에, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 중합체, 올리고머-함유 작용제, 또는 캡사이신의 용해도를 개선시키는 작용제를 함유한다. 또 다른 구현예에서, 상기 가용화제 이외에, 제형은 어떠한 중합체, 올리고머-함유 작용제, 또는 캡사이신의 용해도를 개선시키는 작용제도 함유하지 않는다. 또 다른 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 시클로텍스트린, 셀룰로스, 알코올(예를 들어, 멘톨) 또는 히알루론산을 함유한다. 또 다른 구현예에서, 제형은 어떠한 시클로텍스트린, 셀룰로스, 알코올(예를 들어, 멘톨) 또는 히알루론산도 함유하지 않는다.

특정 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 인지질, 다당류, 단백질 중합체, 셀룰로스, 소르비탄 에스테르 또는 히스티딘을 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 어떠한 인지질, 다당류, 단백질 중합체, 셀룰로스, 소르비탄 에스테르 또는 히스티딘도 함유하지 않는다. 특정 구현예에서, 제형은 0.1% (w/w) 미만의 임의의 폴리비닐피롤리돈 중합체를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 어떠한 폴리비닐피롤리돈 중합체도 함유하지 않는다.

특정 구현예에서, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 임의의 폴리알킬렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜) 중합체를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.3% (w/w), 0.25% (w/w), 0.2% (w/w), 0.15% (w/w), 0.1% (w/w),

0.05% (w/w) 0.01% (w/w) 미만의 임의의 폴리알킬렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜) 중합체를 함유한다.

[0241] 특정 구현예에서, 제형은 0.5% (w/w) 미만의 임의의 계면활성제를 함유한다. 특정 구현예에서, 제형은 0.3% (w/w), 0.25% (w/w), 0.2% (w/w), 0.15% (w/w), 0.1% (w/w), 0.05% (w/w) 0.01% (w/w) 미만의 임의의 계면활성제를 함유한다. 특정 구현예에서, 계면활성제로서 자격을 얻은 제형의 설명에서 명명되는 제형의 임의의 성분을 제외하고, 제형은 계면활성제인 어떠한 다른 작용제도 함유하지 않는다.

### III. 단위 투여 형태

[0243] 본 발명은 본 명세서, 예컨대 표 1 내지 표 5 중 어느 하나에 기술된 제형을 포함하는 단위 투여 형태를 제공한다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 단위 투여 형태의 부피에 의해서 특징규명될 수 있고, 예컨대, 여기서 단위 투여 형태는 약 0.5 mL 내지 약 3 mL의 범위의 부피를 갖는다. 특정 구현예에서, 단위 투여 형태는 약 1.8 mL 내지 약 2.2 mL의 범위의 부피를 갖는다. 특정 다른 구현예에서, 단위 투여 형태는 약 2 mL의 부피를 갖는다.

[0244] 특정 구현예에서, 단위 투여 형태는 제형이 불활성 기체(예컨대, 질소 기체)를 함유하는 용기 내에 밀봉된 특징에 의해서 특징규명된다.

[0245] 특정 구현예에서, 단위 투여 형태는 단위 투여 형태를 수용한 용기의 아이덴티티에 의해서 특징규명되고, 예컨대, 여기서 단위 투여 형태는 주사기에 존재한다.

### IV. 치료 응용

[0247] 본 발명은 환자의 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 통증의 치료를 위해서 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 명세서에 기술된 제형, 예컨대, 표 1 내지 표 5 중 임의의 하나의 제형을, 통증 부위에 또는 통증의 위치 근처에 투여하는 것을 포함한다.

[0248] 본 발명은 환자의 통증을 치료하는 방법을 제공하며, 여기서 이 방법은 통증의 치료를 위해서 이를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 명세서에 기술된 제형, 예컨대, 표 1 내지 표 5 중 임의의 하나의 제형을 투여하는 것을 포함한다.

[0249] 본 발명의 또 다른 양태는 약제의 제조에서의 본 명세서에 기술된 제형(예컨대, 표 1 내지 표 5 중 임의의 하나에서의 제형)의 용도를 제공한다. 약제는 환자의 통증을 치료하기 위한 것일 수 있다.

#### 통증의 유형

[0251] 다양한 유형의 통증이 본 명세서에 기술된 제형을 사용하여 치료되는 것으로 고려된다. 치료를 위한 통증의 예시적인 유형은 신경 손상(예를 들어, 신경종 또는 연속성이 있는 신경종(neuroma in continuity))으로 인한 통증, 종양(예를 들어, 연조직에서의 종양)으로 인한 통증, 통증 유발점(painful trigger point)과 연관된 통증, 염증으로 인한 통증 및 조직에 대한 부상으로 인한 통증을 포함한다. 특정 구현예에서, 통증은 신경병증, 종양 또는 염증으로 인한 것이다. 다른 구현예에서, 통증은 연조직의 염증으로 인한 것이다. 다른 구현예에서, 통증은 관절, 힘줄, 신경 또는 근육의 염증으로 인한 것이다. 다른 구현예에서, 통증은 통증 유발점 또는 조직 부상과 연관된다. 다른 구현예에서, 통증은 내장 통증이다. 또 다른 구현예에서, 통증은 대사 질병(예를 들어, 당뇨병, 혈색소증 또는 월슨병), 혈액 질병(예를 들어, 겹상 적혈구 질병), 응고장애(예를 들어, 혈우병 A/B 및/또는 인자 VII 결핍), 물질의 조직 내에서의 비정상적인 침착(예를 들어, 아밀로이드 또는 지질영양이상증)으로 인한 것이다. 또 다른 구현예에서, 통증은 국지적인 조직 구조에서의 변화, 예컨대, 흉터, 비정상적인 치유, 치유의 결핍 또는 조직 내 또는 조직 상의 압력으로 인한 것이다.

[0252] 치료를 위한 통증의 유형의 보다 구체적인 설명은 하기에 제공되어 있다.

[0253] 특정 구현예에서, 통증은 건염, 근육통(즉, 근육의 질병 및/또는 염증으로부터 유래한 통증), 염증과 연관된 골 및 관절 통증, 부상으로 인한 골 또는 관절 통증, 또는 퇴행성 질병, 류마티즘성 관절염, 골관절염, 또는 다른 관절염 질환과 연관된 관절염으로 인한 골 또는 관절 통증으로 인한 것이다. 또 다른 구현예에서, 통증은 윤활낭염(bursitis), 염좌, 골절, 수술, 인대 염증 또는 인대 손상으로 인한 것이다.

[0254] 특정 구현예에서, 통증은 종양으로 인한 것이다. 종양으로 인한 통증은 전이성 종양으로 인한 통증일 수 있다. 특정 구현예에서, 종양은 유방, 신장, 뇌, 결장, 결장직장 조직, 전립선, 자궁경부, 자궁, 폐 또는 골에서 발생할 수 있다. 특정 다른 구현예에서, 종양은 유방, 신장, 뇌, 결장, 결장직장 조직, 전립선, 자궁경부, 자궁 또는 폐에서 발생할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 종양은 폐부, 근육, 난소, 위, 혈관, 연골, 부비강(sinus), 식도, 눈, 췌장, 간, 쓸개, 고환, 림프절, 방광 또는 신경에서 발생할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 통증은 액체

종양으로 인한 것이다. 종양은 예를 들어, 그것이 악성인지 양성인지에 의해서 추가로 특정규명될 수 있다.

[0255] 특정 구현예에서, 치료하고자 하는 통증은 내장 통증이다. 특정 다른 구현예에서, 치료하고자 하는 통증은 통각 수용(nociceptive) 통증(즉, 온전한 뉴론 경로를 통해서 전달되는 통증), 신경성 통증(즉, 신경 구조에 대한 손상에 의해서 유발되는 통증), 신경 손상(즉, 신경종 또는 연속성이 있는 신경종)으로부터의 통증, 신경통으로부터의 통증(즉, 신경의 질병 및/또는 염증으로부터 유발되는 통증), 신경전달물질-조절장애 증후군(즉, 정상 신경에서의 신호 전달과 연관된 신경전달물질 분자의 양/질의 파괴)과 연관된 통증, 또는 정형외과적 장애, 예컨대, 발, 무릎, 고관절, 척추, 어깨, 팔꿈치, 손, 머리 또는 목의 질환과 연관된 통증이다. 또 다른 구현예에서, 치료하고자 하는 통증은 치료적 개입(예를 들어, 화학요법, 방사선, 독소)으로부터의 통증 또는 물질의 조직 침착(예를 들어, 아밀로이드, 지질영양이상증, 또는 결정 침착 질병)과 연관된 통증이다.

[0256] 통각수용 통증의 예시적인 유형은 예를 들어, 수술 후 통증, 균발성 두통, 치아 통증, 수술 통증, 중증 화상으로부터 유발되는 통증, 산후 통증, 협심증, 비뇨생식관 통증, 운동 부상(예를 들어, 건염 또는 윤활낭염)과 연관된 통증, 관절 변성(joint degeneration)으로 인한 통증, 및 전립선염 또는 방광염으로 인한 통증을 포함한다. 특정 구현예에서, 통증은 방광 통증이다. 통각수용 통증의 추가적인 유형은 예를 들어, 만성 두통(예를 들어, 균발성 두통), 임의의 위치의 흉터로부터의 통증, 외상적 부상과 연관된 통증, 전립선염으로 인한 통증, 쓸개 통증, 및 하기 중 하나 이상으로 인한 통증을 포함한다: 좌상, 염좌, 골절, 탈구, 근육통 또는 조직 손상.

[0257] 예시적인 신경병증은 예를 들어, 감각 기능의 가변적인 장애가 동반된 급성 상행 운동 마비의 증후군; 아급성 감각운동 마비의 증후군; 만성 감각운동 다발신경병증의 후천적 형태의 증후군; 유전적 만성 다발신경병증의 결정된 형태의 증후군; 반복성 또는 재발성 다발신경병증의 증후군; 및 단일신경병증 또는 다발성 신경병증의 증후군을 포함한다. 급성 상행 운동 마비의 예시적인 증후군은 급성 특발성 다발신경염, 랜드리-길랭-바레 증후군 (Landry-Guillain-Barre Syndrome), 급성 면역-매개된 다발신경염, 감염성 단핵구증 다발신경염, 간염 다발신경염, 디프테리아성 다발신경병증, 포르피린성다발신경병증, 독성 다발신경병증(예를 들어, 탈ansom), 급성 측색돌기 다발신경병증, 급성 범자율신경계 신경병증, 백신성(vaccinogenic), 세로젠성(serogenic), 부종양성(paraneoplastic), 대사성, 독성, 화학치료제, 방사선, 침윤성 신경병증, 및 다발동맥염(polyarteritic) 및 루푸스 다발신경병증을 포함한다.

[0258] 아급성 감각운동 마비의 예시적인 증후군은 결핍 상태(예를 들어, 각기병, 펠라그라, 및 비타민 B12); 중금속/산업 용매 중독(예를 들어, 비소 또는 납); 약물 사용 또는 과다 복용(예를 들어, 이소나이아지드, 디설파람, 백금계 화학요법(예를 들어, 시스플라틴), 빈크리스틴, 탁솔 또는 클로람페니콜 과다 복용); 요독성 다발신경병증; 대사질환(예를 들어, 당뇨병); 침윤성(예를 들어, 아밀로이드, 결정, 금속, 또는 지질영양이상증); 사르코이드증; 허혈성 신경병증 및 말초 혈관 질병; AIDS; 및 방사선(방사선요법)을 포함한다.

[0259] 만성 감각운동의 예시적인 증후군은 암종, 골수종 및 다른 악성종양; 파라단백혈증; 요독증; 각기병(대개 아급성), 당뇨병, 갑상선 기능 저하증/갑상선 기능 항진증; 류마티스성 및 결합 조직 질병; 아밀로이드증; 한센병; 라임병 및 패혈증을 포함한다.

[0260] 예시적인 유전성 만성 다발신경병증은 우성 훼손성 감각 신경병증(dominant mutilating sensory neuropathy)(성인); 열성 훼손성 감각(recessive mutilating sensory neuropathy)(유아); 통증에 대한 선천적 둔감성; 척수소뇌 변성; 릴리 데이 증후군(Riley Day Syndrome); 보편 무감각증 증후군(Universal Anesthesia Syndrome); 대사 장애가 동반된 다발신경병증; 및 혼합된 감각운동-자율신경계 유형 다발신경병증을 포함한다.

[0261] 예시적인 반복성/재발성 다발신경병증은 특발성 다발신경염; 포르피린증; 만성 염증성 다발신경근병증; 단발성 신경염 다발성(mononeuritis multiplex); 각기병/약물 과다 복용; 레프섬병(refsum disease) 및 탄지에르병(tangier disease)을 포함한다.

[0262] 예시적인 단발성/다발성 신경병증은 압력 마비; 외상적 신경병증(예를 들어, 조사(irradiation) 또는 전기적 부상); 혈청; 백신성(예를 들어, 광견병, 천연두); 대상포진; 신생물성 침투; 한센병; 디프테리아성 창상 감염(diphtheritic wound infection); 이동성(migrant) 감각 신경병증; 대상포진; 및 대상포진 후 신경통을 포함한다.

[0263] 신경전달물질-조절장애 통증 증후군은 예를 들어, 전신 증후군(generalized syndrome), 국지화 증후군, 두개 안면 통증(craniofascial pain), 혈관 질병, 직장 통증, 회음 통증, 외성기 통증, 만성 부위 통증 증후군, 및 다리/발의 국지 증후군을 포함한다.

- [0264] 예시적인 전신 증후군은 잘린 사지(stump) 통증, 각열통, 반사성 교감신경성 이영양증, 섬유근육통 또는 국소 및/또는 미만성 근막 통증(diffuse myofascial pain) 및 화상을 포함한다. 예시적인 국지화 증후군은 삼차신경 신경통; 급성 대상포진; 범자율신경계 신경통; 무릎 신경통(롬세이 헌트 증후군(Ramsay Hunt Syndrome)); 설인 신경통; 미주 신경 신경통 및 후두부 신경통을 포함한다. 두개안면 통증은 턱관절 통증을 포함한다. 후두하(suboccipital) 및 경추 근골격 장애는 경추를 포함하는 근막 증후군, 경추 염좌 과신전(sprain cervical hyperextension)(편타증(whiplash)); 융쇄유돌근; 승모근; 및 경돌설골근 프로세스 증후군(stylohyoid process syndrome)(이글스 증후군(Eagle's syndrome))을 포함한다. 혈관 질병은 레이노병(Raynaud's disease); 레이노 현상; 동상; 얼음 박힘(erythema pernio)(동창); 말단 청색증 및 망상 피반을 포함한다. 직장, 희음 및 외성기 통증은 장골하복 신경통; 장골서혜 신경; 음부대퇴 신경 및 고환 통증을 포함한다. 다리/발의 국지 증후군은 외측 피신경 신경병증(대퇴 신경통); 폐쇄근 신경통; 대퇴부 신경통; 좌골 신경통; 발의 자간 신경통(자간 중족골통(Morton's metatarsalgia) 또는 신경종); 주사 신경병증 및 동통성 다리 및 움직이는 발가락 증후군(painful legs and moving toes)을 포함한다.
- [0265] 특정 구현예에서, 통증은 만성 포스트-헤르니오래파(post-herniorrhaphy), 자간 신경종, 유방절제술, 정중흉골 절개술, 정형외과적 장애, 윤활낭염, 건염, 인대 부상, 반월 부상, 등/목 통증, 중골 골극, 또는 개복 또는 복강경 담낭적출술로 인한 것이다.
- [0266] 본 명세서에 기술된 제형을 사용하는 치료를 위해서 고려되는 통증을 유발할 수 있는 예시적인 정형외과적 장애는 예를 들어, 무릎, 어깨, 등, 고관절, 척추, 팔꿈치, 발, 손의 장애 및 특정 부위 또는 신체 공간에서의 통증에 관련된 다른 장애를 포함한다. 이러한 위치에 영향을 미치는 정형외과적 장애는 예를 들어, 윤활낭염, 건염, 인대 통증, 늑연골염, 골관절염, 및 류마티즘성 관절염(또는 다른 염증성 또는 자가면역 질병)을 포함한다. 윤활낭염은 종종 예를 들어, 어깨(견봉하 또는 세모근하 윤활낭염)를 포함한 다수의 상이한 위치에서 일어난다. 다른 부위는 주두(광부 팔꿈치(miners' elbow)), 슬개골전(prepatellar)(가정부 무릎(house maid's knee)) 또는 슬개골상(suprapatellar), 후접골점액(아킬레스(Achilles)), 고관절의 장골치골(장요근), 골반의 안세린(내측하(medial inferior), 경골면(tibial plateau), 좌골(재단사 또는 미싱사 엉덩이(tailor's or weaver's bottom))), 넓다리뼈의 더 큰 전자, 및 제1 중족골두(건막류)를 포함한다. 윤활낭염은 외상, 만성 과용, 염증성 관절염(예를 들어, 통풍, 가통풍, 및 류마티즘성 관절염, 다른 염증성 질병[면역/유전적]), 또는 급성 또는 만성 감염(예를 들어, 화농성 유기체(pyogenic organism), 특히 스타필로코쿠스 아우레우스(Staphylococcus aureus); 결핵 유기체), 뿐만 아니라 감염후 류마티스성 질병(예를 들어, 만성 라임병 및 감염 후 관절염)에 의해서 유발될 수 있다. 발의 정형외과적 장애는 예를 들어, 뼈가시(heel spurs), 티눈, 건막류, 신경종(예를 들어, 모顿 신경종(Morton's neuroma)), 발의 관절염(예를 들어, 골관절염), 추상족지증, 발목 염좌, 발목 또는 중족 또는 종자골 또는 발가락의 골절 또는 족저 근막염 및 아킬레스건에 대한 손상을 포함한다. 특정 구현예에서, 통증은 건막류로 인한 것이다.
- [0267] 손의 정형외과적 장애는 예를 들어, 관절염, 손목 터널 증후군, 결절낭종, 힘줄 문제, 예컨대, 외측 상과염(lateral epicondylitis), 내측 상과염(medial epicondylitis), 회전근개 건염, 드 쿼비안 건막염(De Quervian's tenosynovitis) 및 방아쇠 수지/방아쇠 염지를 포함한다. 다른 정형외과적 장애는 예를 들어, 파제트병(Paget's disease), 척추측만증, 연조직 부상, 예컨대, 타박상, 염좌 및 좌상, 장골 골절, 단골 골절, 소골 골절 및 다양한 다른 스포츠 또는 외상적 부상(이들 중 일부는 슬개골 건염, 요추 좌상, 및 경추 좌상을 포함한다).
- [0268] 특정 구현예에서, 통증은 만성 통증이다. 특정 구현예에서, 통증은 급성 통증이다.
- [0269] 특정 구현예에서, 통증은 관절의 캡슐, 퇴행성 디스크 또는 병변(예를 들어, 낭종)으로부터 일어난다.
- [0270] 또 다른 구현예에서, 통증은 참고로 포함된 미국 특허 제5,962,532호 및 제8,420,600호에 기술된 통증의 유형 중 하나 이상이다.
- [0271] 관절 통증
- [0272] 치료를 위한 통증은 관절, 예컨대, 무릎, 팔꿈치, 고관절, 흉쇄골, 턱관절, 어깨, 척추, 손목, 발목, 손의 관절, 및 발의 관절로 이루어진 군으로부터 선택된 관절로부터의 통증일 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 통증은 관절 통증이다. 특정 구현예에서, 통증은 무릎 관절, 고관절, 어깨 관절, 흉골 자루부(sterno-manubrial) 관절, 견봉쇄골 관절, 악관절, 팔꿈치 관절, 손목 관절, 발목 관절, 후관절, 또는 중족 관절 내의 통증이다. 특정 구현예에서, 통증은 무릎 관절, 고관절, 어깨 관절, 팔꿈치 관절, 손목 관절, 발목 관절 또는 중족 관절 내

의 통증이다. 특정 구현예에서, 관절 통증은 무릎 관절 내의 통증이다. 특정 다른 구현예에서, 관절 통증은 손목 관절 또는 발목 관절 내의 통증이다.

[0273] 특정 구현예에서, 환자는 관절의 염증성, 외상성, 외상 후, 수술 후, 자가면역, 유전적 또는 선천적 결함을 앓고 있다. 특정 구현예에서, 환자는 관절의 염증성, 자가면역, 유전적 또는 선천적 결함을 앓고 있다. 특정 구현예에서, 환자는 관절의 골관절염을 앓고 있다. 특정 다른 구현예에서, 환자는 관절의 류마티즘성 관절염을 앓고 있다.

[0274] 특정 구현예에서, 관절은 무릎, 고관절, 손목-손허리 관절, 중족 관절, 발목, 견봉쇄골 관절, 손목, 팔꿈치, 손가락 관절, 척추 관절 또는 악관절로부터 선택된 골관절염 관절이다. 특정 구현예에서, 관절은 골관절염 무릎 관절이다.

[0275] 바람직한 구현예에서, 치료하고자 하는 통증은 골관절염에 의해서 영향을 받은 무릎 관절 내의 관절 통증이다.

[0276] 특정 다른 구현예에서, 관절은 퇴행성 디스크 관절이다. 예시적인 디스크 관절은 요추 관절, 흉곽 관절 또는 경추 관절을 포함한다.

#### 투여 경로

[0278] 제형은 주사에 의한 투여에 최적이지만, 제형은 당해 분야의 의사가 안전하고 적절하다고 간주하는 의학적으로 허용되는 투여 경로 중 임의의 것에 의해서 투여될 수 있다. 예시적인 투여 경로는 관절 내 주사, 신경 또는 신경 부근의 조직 내 주사 및 척추관 내의 주사를 포함한다. 특정 구현예에서, 투여는 환자의 통증 부위에 또는 그 근처에 제형을 주사하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 투여는 관절내 주사 또는 척추강내 주사이다. 특정 구현예에서, 투여는 관절내 주사이다. 특정 구현예에서, 투여는 척추강내 주사이다. 특정 구현예에서, 투여는 경막외 주사이다. 특정 구현예에서, 투여는 척추, 예컨대, 척추 디스크 내로의 주사이다.

[0279] 치료 방법의 또 다른 구현예에서, 투여는 관절 통증을 치료하기 위해서 제형을 관절 내로 주사하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 투여는 제형을 관절의 관절내 공간 내로 주사하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 투여는 무릎 관절 통증을 치료하기 위해서 제형을 무릎 관절의 관절내 공간 내에 주사하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 방법은 상기 제형을 주사하기 전에, 선택적으로는 주사한 후에 상기 관절을 냉각시키는 것을 포함한다.

[0280] 또 다른 구현예에서, 투여는 제형을 환자에게 척추강내 주사하는 것을 포함한다.

[0281] 특정 바람직한 구현예에서, 투여는 관절 통증을 치료하기 위해서 제형을 관절 내에 주사하는 것을 포함한다. 다른 바람직한 구현예에서, 제형은 관절내 주사에 의해서 관절에 투여된다. 추가의 다른 바람직한 구현예에서, 투여는 인간에서 무릎 관절 통증, 예컨대, 골관절염 무릎 관절 통증을 치료하기 위해서 제형을 무릎 관절의 관절 내 공간 내에 주사하는 것을 포함한다.

[0282] 또 다른 구현예에서, 제형은 피하 전달, 척추강내 전달, 근육내 전달, 폐 전달, 국소 전달(예를 들어, 젤, 연고, 로션 또는 경피), 경구 전달(예를 들어, 지연 방출형 제형) 또는 낭내(intra-vesicular) 전달(예를 들어, 방광으로의 전달을 위함))에 의해서 투여된다.

#### 캡사이신의 초기 통각과민(hyperalgesic effect) 효과의 감쇠

[0284] 마취제는 제형 중의 캡사이신의 투여에 의해서 유발되는 임의의 초기 통각과민 효과를 약화시키기 위해서 환자에게 투여될 수 있다. 마취제는 캡사이신이 투여될 부위에 직접, 또는 캡사이신이 투여될 부위에서 마취를 유발하는 원격 부위에 투여될 수 있다. 예를 들어, 캡사이신이 허리로부터 하부에 위치된 부위에서 투여될 환자에게 경막외 국부 마취가 제공될 수 있다.

[0285] 특정 구현예에서, 마취제는 카인 알칼로이드이다. 예시적인 카인 알칼로이드는 리도카인, 디부카인, 부피바카인, 로피바카인, 에티도카인, 테트라카인, 프로카인, 클로로카인, 프릴로카인, 메피바카인, 크실로카인, 2-클로로프로카인 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0286] 국소 마취제의 용량은 국부 마취제가 투여되는 부위뿐만 아니라 투여될 마취제에 좌우될 것이다. 예를 들어, 국소 마취제가 국부 블록(regional block)(예를 들어, 부피바카인) 용액 약 1 mL 내지 최대 약 30 mL의 범위일 수 있다. 다른 구현예에서, 마취제(예를 들어, 리도카인) 0.25% 내지 5%를 함유하는 최대 5 mg/kg의 용액의 용량이 예컨대, 통증 부위 또는 통증 부위 부근 영역에 대한 투여에 의해서, 신경 블록으로서 투여될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 국소

마취제의 용량은 0.25% 내지 5%의 마취제 용액 약 0.5 mL 내지 약 60 mL 범위일 수 있다.

[0287] 특정 구현예에서, 마취제는 근위, 국부, 체강 또는 신경축 블록으로서 투여된다. 대안적으로, 전신 마취제(또는 진정제)를 사용하여 캡사이신의 투여에 의해서 유발되는 임의의 초기 통각과민 효과를 약화시킬 수 있다.

[0288] 특정 다른 구현예에서, 캡사이신 주사로 인한 임의의 초기 통증은 경구로 투여되는 오피오이드의 사용에 의해서 또는 대안적인 전신 경로(예를 들어, 정맥내 또는 피하)에 의해서 약화될 수 있다.

[0289] 따라서, 일 양태에서, 통증을 치료하기 위한 치료 방법은 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형과 동시에 또는 그 이전에, 캡사이신의 임의의 초기 통각과민 효과를 약화시키기에 유효한 양으로 그러한 위치에 마취제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 마취제는 전신 마취제이다. 특정 구현예에서, 마취제는 국소 마취제이다. 특정 구현예에서, 국소 마취제는 카인 알칼로이드이다. 특정 구현예에서, 국소 마취제는 리도카인 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0290] 캡사이신-함유 제형의 투여에 의해서 유발되는 임의의 초기 통각과민 효과를 약화시키는 데 사용될 수 있는 절차 및 작용제의 추가적인 설명은 참고로 포함된 미국 특허 제5,962,532호에 기술되어 있다.

#### 치료를 위한 환자

[0292] 방법은 치료하고자 하는 환자에 따라서 추가로 특정규명될 수 있다. 따라서, 특정 구현예에서, 환자는 성인 인간이다. 다른 구현예에서, 환자는 개이다.

#### 통증 경험 기간

[0294] 방법은 제공된 통증 경험 기간에 따라서 추가로 특정규명될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 방법은 적어도 3개월의 기간 동안 상기 통증으로부터의 경감을 제공한다. 다른 구현예에서, 방법은 적어도 6개월의 기간 동안 상기 통증으로부터의 경감을 제공한다. 다른 구현예에서, 방법은 약 1개월 내지 약 9개월, 약 3개월 내지 약 9개월, 약 3개월 내지 약 7개월, 또는 약 3개월 내지 약 6개월의 기간 동안 상기 통증으로부터의 경감을 제공한다.

#### 환자에게 투여되는 캡사이신의 용량

[0296] 환자에게 투여되는 캡사이신의 용량은 예를 들어, 치료하고자 하는 통증의 유형에 좌우될 수 있고, 당업자에게 공지된 용량-선택 절차에 따라서 선택될 수 있다. 특정 구현예에서, 단일 투여로서 환자에게 투여되는 캡사이신의 용량은 약 1  $\mu$ g 내지 약 5000  $\mu$ g, 약 250  $\mu$ g 내지 약 2000  $\mu$ g, 또는 500  $\mu$ g 내지 약 1000  $\mu$ g이다. 특정 구현예에서, 투여는 통증 부위에 또는 그 부근에 약 1  $\mu$ g 내지 약 5000  $\mu$ g의 양의 캡사이신의 단일 용량을 주사하는 것이다. 특정 구현예에서, 투여는 통증 부위에 또는 그 부근에 약 250  $\mu$ g 내지 약 2000  $\mu$ g의 양의 캡사이신의 단일 용량을 주사하는 것이다. 특정 구현예에서, 투여는 통증 부위에 또는 그 부근에 약 500  $\mu$ g 내지 약 1000  $\mu$ g의 양의 캡사이신의 단일 용량을 주사하는 것이다. 특정 구현예에서, 투여는 통증 부위에 또는 그 부근에 약 1000  $\mu$ g의 양의 캡사이신의 단일 용량을 주사하는 것이다.

#### V. 의학적 응용에서의 사용을 위한 키트

[0298] 본 발명의 또 다른 양태는 장애를 치료하기 위한 키트를 제공한다. 키트는 i) 통증, 예컨대, 골관절염 무릎 관절 통증을 치료하기 위한 설명서; 및 ii) 본 명세서에 기술된 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형, 예컨대, 표 1 내지 표 5에 기술된 제형 중 하나를 포함한다.

[0299] 상기 설명은 본 발명의 다수의 양태 및 구현예를 기술한다. 본 특허 출원은 양태 및 구현예의 모든 조합 및 순열을 구체적으로 고려한다.

#### 실시예

[0301] 이제 일반적으로 기술되는 본 발명은, 본 발명의 특정 양태 및 구현예를 단지 설명하려는 목적으로 포함되고, 본 발명을 제한하고자 함이 아닌, 하기 실시예가 참고로 보다 용이하게 이해될 것이다.

#### 실시예 1 - 가용화제를 함유하는 다수의 수성 제형의 캡사이신 용해도의 분석

[0303] 다수의 수성 제형을 제조하고 분석하여 용해된 캡사이신의 양을 결정하였다. 제형은 수성 매질 중에 용해된 캡사이신의 양을 증가시키기 위해서 상이한 가용화제를 함유하였다. 실험 절차 및 결과를 하기에 기술한다.

#### 파트 I - 다수의 수성 제형 중의 캡사이신 용해도의 분석

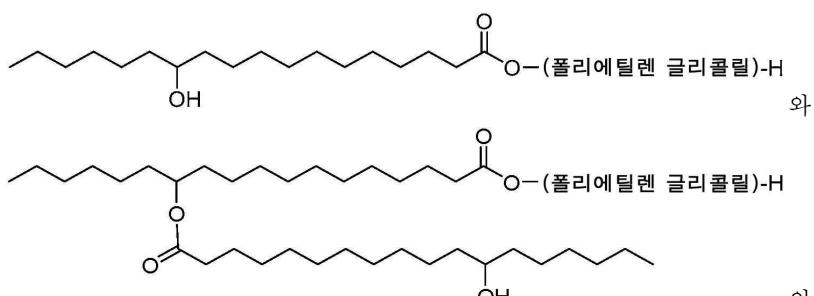
[0305] 하기에 추가로 정의된 바와 같이 캡사이신, 및 트윈(Tween) 20, 트윈 80, 콜리포 ELP, 콜리포 HS 15, 콜리돈(Kollidon) 12 PF, 및 콜리돈 17 PF로부터 선택된 가용화제를 함유하는 수성 제형을 제조하였다. 실험 절차 및 결과를 하기에 기술한다.

[0306] 실험 절차

[0307] 캡사이신의 평형 용해도를 일련의 수성 용액 중에서 결정하였다. 6종의 상이한 비히클을 각각 3종의 상이한 농도로 제조하였다. 트윈 20 용액을 0.2% 내지 10% (*w/v*)의 범위로 제조하였다. 트윈 80 용액을 0.2% 내지 1.0% (*w/v*)의 범위로 제조하였다. 콜리포 ELP 및 콜리포 HS 15 용액 둘 모두를 5% 내지 20% (*w/v*)의 범위로 제조하였다. 콜리돈 12 PF 용액을 2.5% 내지 10% (*w/v*)의 범위로 제조하였다. 콜리돈 17 PF 용액 0.5% 내지 2.0% (*w/v*)의 범위로 제조하였다.

[0308] 각각의 시험 용액의 경우, 20 내지 30 mg의 양의 캡사이신을 마이크로 원심분리 투브에 첨가하였다. 1.5 mL의 부피의 적절한 시험 비히클을 각각에 첨가하여 혼탁액을 생성하였다. 뚜껑을 닫은 투브를 주변 온도에서 실험실 회전기 상에서 혼합하였다. 샘플 제조 대략 48시간 후에, 투브를 회전기로부터 제거하고, 원심분리하여 용액으로부터 고형물 상을 분리하였다. 상청액의 분취물을 각각의 샘플로부터 꺼내고, 필요에 따라 HPLC 분석을 위해서 흐석시켜 캡사이신의 용액 농도를 결정하였다. 상청액의 pH를 제조 48시간 후에 측정하고, 고형물 및 상청액의 외관을 관찰하였다.

[0309] 문헌에 보고된 바와 같이, 트윈 20은 폴리소르베이트 20이라고도 공지되어 있는데, 이것은 화학명 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트이다. 트윈 80은 폴리소르베이트 80이라고도 공지되어 있는데, 이것은 화학명 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트이다. 콜리포 ELP는 CAS 등록 번호 61791-12-6이고, 화학명 폴리옥실-35-피마자유 하에 바스프에 의해서 판매되고, 콜리포™ ELP로서 바스프에 의해서 시판되는 조성물이고; 이 조성물은 피마자유와 에틸렌 옥시드를 1:35의 몰비로 반응시킴으로써 제조된다. 콜리포 HS 15는 CAS 등록 번호 70142-34-6이고, (a) 약 70% (*w/w*)의,



[0310]

의 혼합물, 및 (b) 약 30% (*w/w*)의 폴리에틸렌 글리콜릴을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가지며; 이것은 바스프에 의해서 콜리포® HS 15로서 판매 및 시판된다. 콜리돈 12 PF는 바스프에 의해서 명칭 콜리돈® 12 PF 하에 판매되는, 2,000 내지 3,000 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈이다. 콜리돈 17 PF는 바스프에 의해서 명칭 콜리돈® 17 PF 하에 판매되는, 7,000 내지 11,000 g/mol의 범위의 중량평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈이다.

[0311] 결과

[0312] 상기 분석으로부터의 결과를 표 6에 제공한다. 콜리돈 12 PF 또는 콜리돈 17 PF를 함유하는 것을 제외한 모든 시험 용액의 경우, 캡사이신의 관찰된 농도는 계면활성제 농도의 증가와 정합하게 증가되었다. 콜리돈 12 PF 및 콜리돈 17 PF를 제외하고, 상이한 가용화제 각각으로부터의 적어도 하나의 시험 용액은 1 mg/캡사이신 mL의 캡사이신의 최소 표적 농도에 도달하였다. 콜리돈 12 PF 및 콜리돈 17 PF 용액 둘 모두는, 모든 농도에서, 1 mg/캡사이신 mL의 최소 표적 농도에 도달하지 못했다. 캡사이신의 최고 농도는 20% 농도의 콜리포 ELP{c(캡사이신) = 13.0 mg/mL} 및 20% 콜리포 HS 15{c(캡사이신) = 12.2 mg/mL} 용액에서 관찰되었다.

[0313] 시험 용액의 상청액에서의 관찰된 pH-값은 pH = 3.88 내지 pH = 7.27이었다. 액체 상청액 및 잔류하는 고형물 둘 모두의 외관은 투명하고, 초기 용액 제제에서와 같은 것으로 관찰되었다. 잔류하는 고형물을 갖는 모든 샘플의 경우, 고형물은 백색으로 보였고, 이의 출발 점조도(consistency)와의 차이가 인식 가능하지 않았다.

[0314] 20% 콜리포 ELP를 함유하는 샘플의 원심분리 후, 어떠한 고형물 잔류물도 검출될 수 없었는데, 이는, 이 비히클

중에서 캡사이신에 대한 평형 용해도가 도달되지 않았고, 관찰된  $c$ (캡사이신) = 13.0 mg/mL보다 더 높다는 것을 의미한다. 20% 콜리포 HS 비히클의 경우, 원심분리로부터의 펠릿화된 고형물의 양은 검출 한계치였다.

[0315] [표 6]

샘플 (중량 백분율의 양)	관찰된 [캡사이신] (mg/mL)	pH (48 시간에 서)	외관 펠릿	외관 상청액
트원 20 (0.2%)	0.146	6.78	백색	투명함
트원 20 (2%)	1.11	6.16	백색	투명함
트원 20 (10%)	5.39	6.03	백색	투명함
트원 80 (0.2%)	0.233	6.45	백색	투명함
트원 80 (0.5%)	0.245	7.27	백색	투명함
트원 80 (1.0%)	1.00	7.03	백색	투명함
콜리포 ELP (5%)	4.20	5.61	백색	투명함
콜리포 ELP (10%)	8.14	5.21	백색	투명함
콜리포 ELP (20%)	13.0	4.70	없음	투명함
콜리포 HS 15 (5%)	3.81	6.65	백색	투명함
콜리포 HS 15 (10%)	7.18	6.97	백색	투명함
콜리포 HS 15 (20%)	12.2	7.01	백색	투명함
콜리돈 12 (2.5%)	0.276	4.22	백색	투명함
콜리돈 12 (5%)	0.624	4.00	백색	투명함
콜리돈 12 (10%)	0.378	3.88	백색	투명함
콜리돈 17 (0.5%)	0.150	5.75	백색	투명함
콜리돈 17 (1.0%)	0.247	4.66	백색	투명함
콜리돈 17 (2.0%)	0.199	4.20	백색	투명함

[0316]

#### 파트 II - 시클로덱스트린 용액 중의 캡사이신 용해도

캡사이신, 및 히드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린 및 캡티솔 (즉, 나트륨 설포부틸 에테르  $\beta$ -시클로덱스트린)로부터 선택된 가용화제를 함유하는 수성 제형을 제조하였다. 실험 절차 및 결과를 하기에 기술한다.

#### 실험 절차

[0319] 각각의 시클로덱스트린 용액의 경우, 약 20 내지 30 mg의 양의 캡사이신을 각각의 시클로덱스트린 용액 1.5 mL 중에 혼탁시켰다. 뚜껑을 닫은 투브를 주변 온도에서 실험실 회전기 상에서 혼합하였다. 샘플 제조 대략 48시간 후에, 투브를 회전기로부터 제거하고, 원심분리하여 용액으로부터 고형물 상을 분리하였다. 상청액의 분취물을 각각의 샘플로부터 끄내고, 필요에 따라 HPLC 분석을 위해서 회석시켜 캡사이신의 용액 농도를 결정하였고, 이를 참조 표준품에 대해서 정량하였다. 상청액의 pH를 측정하고, 상청액 및 고형물 둘 모두의 외관을 48시간에 관찰하였다.

#### 결과

[0320] 상기 분석으로부터의 결과를 표 7에 제공한다. 시험된 시클로덱스트린 둘 모두의 경우, 모든 용액 농도에서, 적어도 2 mg/캡사이신 mL가 관찰되었다. 히드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린은 모든 용액 농도에 대해서 캡티솔보다 약간 더 높은 캡사이신 농도를 가졌다. 용액의 pH는 7.00 내지 7.94 범위였다. 각각의 샘플의 액체 부분은 투명하였고, 이의 본래 상태로부터 변화되지 않은 것으로 보였다. 각각의 샘플의 고체 부분은 백색의 과립이었고, 시클로덱스트린 용액의 첨가 이전과 같아 보였다. 시클로덱스트린 둘 모두의 25% 용액은 매우 적은 잔류하는 고체를 가졌다.

[0323]

[표 7]

샘플	피크 면적 (mAU)	관찰된 [캡사이신], mg/mL	외관 펠릿	외관 상청액	pH (48 시간에서)
5% 히드록시프로필- β-시클로덱스트린	4247905	2.39	백색	투명함	7.32
10% 히드록시프로필- β-시클로덱스트린	7891725	4.45	백색	투명함	7.44
25% 히드록시프로필- β-시클로덱스트린	20541037	11.6	백색	투명함	7.00
5% 캡티솔	3734548	2.10	백색	투명함	7.94
10% 캡티솔	6561988	3.70	백색	투명함	7.65
25% 캡티솔	14660216	8.26	백색	투명함	7.23

[0324]

**파트 III - 추가 수성 용액 중의 캡사이신 용해도**

[0325]

캡사이신 및 첨가제를 함유하는 수성 제형을 제조하였다. 캡사이신의 용해도를 또한 탈이온수 중에서 분석하였다. 실험 절차 및 결과를 하기에 기술한다.

[0326]

실험 절차

[0327]

6종의 용액 각각의 경우, 약 20 내지 30 mg의 양의 캡사이신을 6개의 마이크로 원심분리튜브 각각에 첨가하였다. 1.5 mL의 부피의 적절한 용액을 각각에 첨가하여 혼탁액을 생성하였다. 뚜껑을 닫은 튜브를 주변 온도에서 실험실 회전기 상에서 혼합하였다. 샘플 제조 대략 7일 후에, 튜브를 회전기로부터 제거하고, 원심분리하여 용액으로부터 고형물 상을 분리하였다. 상청액의 분취물을 각각의 샘플로부터 꺼내고, 필요에 따라 HPLC 분석을 위해서 회석시켜 캡사이신의 용액 농도를 결정하였고, 이를 참조 표준품에 대해서 정량하였다. 상청액의 pH-값을 측정하고, 상청액 및 펠릿화된 고형물 둘 모두의 외관을 관찰하였다.

[0328]

결과

[0329]

상기 분석으로부터의 결과를 표 8에 제공한다. 탈이온수 중에서 캡사이신의 최저 농도가 관찰되었고,  $c(\text{캡사이신}) = 7.6 \mu\text{g/mL}$ 인 반면, 수성 2.5% 글리세롤 중의 캡사이신의 용해도는 캡사이신의 최고 관찰 농도를 초래하였고,  $c(\text{캡사이신}) = 38 \mu\text{g/mL}$ 였다.

[0330]

[표 8]

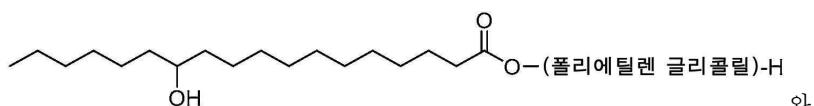
샘플	피크 면적 (mAU)	관찰된 [캡사이신], mg/mL	외관 펠릿	외관 상청액	pH (7 일에서)
물	135565	0.008	백색	투명함	4.53
5% 만니톨	381253	0.021	백색	투명함	5.53
5% 만니톨, 0.1M pH 5 시트레이트	513817	0.020	백색	투명함	4.73
5% 만니톨, 0.1M pH 6 시트레이트	378148	0.021	백색	투명함	5.86
5% 만니톨, 0.1M pH 5 아세테이트	484164	0.027	백색	투명함	5.25
물 중의 2.5% 글리세롤	682320	0.038	백색	투명함	6.47

[0331]

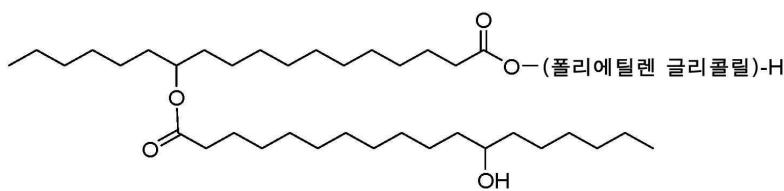
실시예 2 - 예시적인 제형의 안정성 분석

[0332]

하기 표 9에서의 수성 제형을 5°C, 25°C, 40°C, 및/또는 60°C에서 저장하고, 그 다음 분석학적으로 분석함으로써 안정성 분석에 적용하여, 제형 중의 캡사이신 및/또는 불순물의 양을 결정하였다. 결과를 하기에 제공한다. 약어 BHT는 디부틸히드록시톨루엔을 지칭한다. 약어 "EDTA"는 에틸렌디아민테트라아세트산을 지칭한다. 콜리포 HS-15는 CAS 등록 번호 70142-34-6이고, (a) 약 70% (w/w)의,



[0333]



의 혼합물, 및 (b) 약 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가지며; 이것은 바스프에 의해서 콜리포<sup>®</sup> HS 15로서 판매 및 시판된다. 구 "용기당 평균 입자"는, 용기(용기는 분석하고자 하는 수성 제형 대략 1.5 mL를 보유함) 내에서 관찰되는 입자의 평균 수를 지칭한다.

[표 9]

용액 1A:	용액 1P:
1 mg/ml 캡사이신 2% 콜리포 HS-15 20mM 시트레이트 완충액 0.1% 디소듐 EDTA 0.01% BHT 0.625% NaCl 충분한 양의 물	2% 콜리포 HS-15 20mM 시트레이트 완충액 0.1% 디소듐 EDTA 0.01% BHT 0.625% NaCl 충분한 양의 물
용액 2A:	용액 3A:
2 mg/캡사이신 mL 4% 콜리포 HS-15 20mM 시트레이트 완충액 0.1% 디소듐 EDTA 0.01% BHT 0.625% NaCl 충분한 양의 물	1 mg/캡사이신 mL 2% 콜리포 HS-15 0.1% 디소듐 EDTA 0.01% BHT 3.15% 덱스트로스 충분한 양의 물
용액 3P:	용액 4A:
2% 콜리포 HS-15 20mM 시트레이트 완충액 0.1% 디소듐 EDTA 0.01% BHT 3.15% 덱스트로스 충분한 양의 물	2 mg/캡사이신 mL 4% 콜리포 HS-15 20mM 시트레이트 완충액 0.1% 디소듐 EDTA 0.01% BHT 3.15% 덱스트로스 충분한 양의 물

[0337]

표 1A. 5°C에서 용액 1A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 5°C	용액 1A 속성	용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분	
(개월)	외관	pH	10.000 μm	25.000 μm	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.0	873 (0.003%)	1856 (0.005%)	1842 (0.005%)	1031 (0.003%)	1751 (0.005%)	5490 (0.016%)	30126 (0.087%)	3442938 2 (99.794%)	28100 (0.081%)
1 <sup>2</sup>														
3 <sup>2</sup>														
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.0	N/A	N/A	1864 (0.005%)	N/A	N/A	N/A	N/A	3391391 7 (99.87%)	8866 (0.026%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0338]

표 2A. 25°C에서 용액 1A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 25°C	용액 1A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 μm	25.000 μm	농도, HPLC (ng/ml) 1)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	19.40	1.10	1.0	N/A	1858 (0.005%)	1834 (0.005%)	886 (0.003%)	2919 (0.008%)	7432 (0.021%)	32759 (0.095%)	34570267 (99.795%)	23242 (0.067%)
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.0	678 (0.002%)	1881 (0.005%)	1844 (0.006%)	1073 (0.003%)	1538 (0.004%)	5778 (0.017%)	30665 (0.089%)	34565985 (99.852%)	7828 (0.023%)
3 <sup>6</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	N/A	2151 (0.007%)	4995 (0.016%)	1642 (0.004%)	2491 (0.008%)	4649 (0.015%)	35711 (0.113%)	31442165 (99.631%)	21338 (0.068%)
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	40.60	1.30	1.0	N/A	1759 (0.005%)	1914 (0.006%)	N/A	N/A	N/A	N/A	33979632 (99.871%)	6676 (0.020%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

표 2A-1. 25°C 및 t = 3개월에서 용액 1A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크
7.9분에서의 피크	15.3분에서의 피크
14113 (0.045%)	6702 (0.021%)
	4917 (0.014%)

[0340]

표 3A. 40°C에서 용액 1A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 40°C	용액 1A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 μm	25.000 μm	농도, HPLC (ng/ml) 1)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	45.80	2.00	1.0	N/A	1923 (0.005%)	1856 (0.005%)	985 (0.003%)	2006 (0.006%)	6269 (0.018%)	30643 (0.088%)	34576418 (99.852%)	7561 (0.022%)
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.0	677 (0.002%)	2146 (0.006%)	1898 (0.005%)	928 (0.003%)	1871 (0.005%)	5730 (0.016%)	30312 (0.087%)	34727820 (99.843%)	11056 (0.032%)
3 <sup>6</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	1591 (0.005%)	3347 (0.011%)	4381 (0.016%)	1668 (0.005%)	2218 (0.007%)	4523 (0.015%)	32761 (0.106%)	30846401 (99.642%)	17222 (0.056%)
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	66.70	1.70	1.0	N/A	10294 (0.030%)	1654 (0.005%)	N/A	N/A	N/A	29082 (0.085%)	33990190 (99.841%)	5366 (0.016%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0341]

표 3A-1. 40°C 및 t = 3 개월에서 용액 1A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크
7.9분에서의 피크	15.3분에서의 피크
13886 (0.045%)	5885 (0.019%)

[0342]

표 3A-2. 40°C 및 t = 6 개월에서 용액 1A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=6m 추가 피크
7.9분에서의 피크	--
3717 (0.011%)	--

[0343]

표 4A. 60 °C에서 용액 1A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 60 °C	용액 1A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{m}$	25.000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.0	656 (0.002%)	2174 (0.006%)	2035 (0.006%)	1391 (0.004%)	2705 (0.008%)	6913 (0.020%)	29898 (0.087%)	3434864 3 (99.849%)	6216 (0.018%)
1 <sup>1</sup>	탁한, 이어서 5분 후에 투명해짐	5.5			1.0	892 (0.003%)	3336 (0.01%)	627 (0.002%)	853 (0.002%)	1705 (0.005%)	4910 (0.014%)	30368 (0.087%)	3469897 3 (99.829%)	11505 (0.038%)
3														
6														

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0344]

표 5A. 5°C에서 용액 1P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 5°C	용액 1P 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{m}$	25.000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.2			0	527 (100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1														
3														
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.2			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0345]

표 5A-1. 5°C 및 t = 1 개월에서 용액 1P 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크
39.8분에서의 피크	-
7691 (91.462%)	-

표 6A. 25°C에서 용액 1P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 25°C	용액 1P 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{m}$	25.000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.3	15.70	0.60	0	693 (100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.3			0	697 (100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.3			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	22037 (34.748%)	N/A	21266 (33.532%)
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.3	33.70	1.10	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0347]

표 6A-1. 25°C 및 t = 3 개월에서 용액 1P 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크
7.9분에서의 피크	15.3분에서의 피크
11261 (17.756%)	8856 (13.964%)

[0348]

표 7A. 40°C에서 용액 1P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 40°C	용액 1P 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{M}$	25.000 $\mu\text{M}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이 신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.3	26.00	1.20	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.3			0	570 (100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3 <sup>3</sup>	투명하고 무색임	5.3			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	20712 (40.96%)	N/A	18573 (36.72%)
6 <sup>4</sup>	투명하고 무색임	5.3	64.60	3.20	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0349]

표 7A-1. 40°C 및 t = 3 개월에서 용액 1P 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크
7.9분에서의 피크	34.4분에서의 피크
9574 (18.933%)	1708 (0.061%)

[0350]

표 8A. 60°C에서 용액 1P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 60 °C	용액 1P 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{M}$	25.000 $\mu\text{M}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이 신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>5</sup>	투명하고 무색임	5.2			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1 <sup>6</sup>	탁한, 이어서 5분 후에 투명해짐	5.3			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3														
6														

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0351]

표 9A. 5°C에서 용액 2A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 5°C	용액 2A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{M}$	25.000 $\mu\text{M}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이 신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>7</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	2079 (0.003%)	4943 (0.008%)	4018 (0.006%)	2496 (0.004%)	4587 (0.007%)	13424 (0.022%)	60045 (0.096%)	6210978 4 (99.808%)	26991 (0.043%)
1														
3														
6 <sup>8</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	N/A	5008 (0.003%)	6050 (0.010%)	2337 (0.004%)	4423 (0.007%)	N/A	52022 (0.087%)	5953795 1 (99.897%)	11323 (0.013%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0352]

표 10A. 25°C에서 용액 2A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 25°C	용액 2A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 μm	25.000 μm	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.6	16.60	0.40	1.7	1857 (0.003%)	4780 (0.003%)	4327 (0.004%)	2490 (0.004%)	5098 (0.008%)	13402 (0.021%)	60901 (0.098%)	6215630 7 (99.819%)	6972 (0.008%)
1 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	2868 (0.005%)	6146 (0.010%)	6318 (0.010%)	2434 (0.004%)	4829 (0.008%)	12911 (0.021%)	60510 (0.097%)	6223458 5 (99.804%)	6741 (0.011%)
3 <sup>3</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.6	2901 (0.005%)	6621 (0.012%)	12531 (0.023%)	3404 (0.005%)	5277 (0.010%)	10081 (0.019%)	56265 (0.104%)	5400776 4 (99.608%)	24506 (0.043%)
6 <sup>4</sup>	투명하고 무색임	5.5	38.00	1.00	1.7	N/A	6247 (0.010%)	6786 (0.011%)	1771 (0.003%)	N/A	N/A	N/A	5978400 9 (99.828%)	5665 (0.008%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0353]

표 10A-1. 25°C 및 t = 1 개월에서 용액 2A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크
18.8분에서의 피크	36.6분에서의 피크
6874 (0.0117%)	1581 (0.003%)

[0354]

표 10A-2. 25 °C 및 t = 3 개월에서 용액 2A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크
7.2분에서의 피크	7.9분에서의 피크
3084 (0.005%)	15264 (0.028%)
	13630 (0.025%)

[0355]

표 11A. 40°C에서 용액 2A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 40°C	용액 2A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 μm	25.000 μm	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.6	10.90	0.80	1.7	2010 (0.003%)	5711 (0.009%)	4450 (0.007%)	2426 (0.004%)	5381 (0.009%)	15241 (0.024%)	60560 (0.097%)	6219785 3 (99.834%)	6605 (0.011%)
1 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.6			1.7	2747 (0.004%)	6962 (0.011%)	5969 (0.010%)	2691 (0.004%)	4826 (0.008%)	12928 (0.021%)	60894 (0.098%)	6220380 0 (99.815%)	12505 (0.02%)
3 <sup>3</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.6	3635 (0.006%)	8560 (0.016%)	10998 (0.020%)	2844 (0.004%)	4836 (0.009%)	13765 (0.025%)	60708 (0.112%)	5981801 2 (99.639%)	31825 (0.059%)
6 <sup>4</sup>	투명하고 무색임	5.5	46.00	1.80	1.7	2453 (0.004%)	13974 (0.023%)	6867 (0.011%)	1818 (0.003%)	N/A	N/A	50941 (0.085%)	5977124 9 (99.816%)	4219 (0.007%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0356]

표 11A-1. 40°C 및 t = 1 개월에서 용액 2A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크
5.0분에서의 피크	5.9분에서의 피크
2084 (0.003%)	1503 (0.002%)
	940 (0.002%)

[0357]

표 11A-2. 40 °C 및 t = 3 개월에서 용액 2A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크			
5.7 분에서의 피크	7.2 분에서의 피크	7.9 분에서의 피크	16.7 분에서의 피크	38.3 분에서의 피크
3988 (0.007%)	3616 (0.004%)	13288 (0.025%)	9899 (0.018%)	3566 (0.004%)

[0358]

표 11A-3. 40 °C 및 t = 6 개월에서 용액 2A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크			
5.7 분에서의 피크	7.2 분에서의 피크	7.9 분에서의 피크	16.7 분에서의 피크	38.3 분에서의 피크
6021 (0.010%)	N/A	N/A	N/A	3566 (0.004%)

[0359]

표 12A. 60°C에서 용액 2A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 60 °C	용액 2A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10,000 μm	25,000 μm	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이 신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	1667 (0.003%)	6124 (0.010%)	4951 (0.008%)	2328 (0.004%)	5116 (0.008%)	13236 (0.021%)	59443 (0.096%)	6166745 6 (99.837%)	7725 (0.013%)
1 <sup>1</sup>	탁한, 이어서 5분 후에 투명해짐	5.6			1.7	2898 (0.005%)	3180 (0.005%)	3313 (0.005%)	2788 (0.004%)	4,565 (0.007%)	12218 (0.020%)	61038 (0.098%)	6230623 4 (99.768%)	8570 (0.014%)
3														
6														

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

표 12A-1. 60°C 및 t = 1 개월에서 용액 2A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크						
5.0 분에서의 피크	5.1 분에서의 피크	5.56 분에서의 피크	5.9 분에서의 피크	6.9 분에서의 피크	7.4 분에서의 피크	9.0 분에서의 피크	
3173 (0.005%)	1574 (0.003%)	9340 (0.015%)	8799 (0.014%)	2986 (0.005%)	4115 (0.007%)	732 (0.001%)	

[0361]

표 13A. 5°C에서 용액 3A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 5°C	용액 3A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10,000 μm	25,000 μm	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이 신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	N/A (N/A)	2228 (0.007%)	1921 (0.006%)	879 (0.003%)	2539 (0.007%)	5549 (0.016%)	27041 (0.080%)	3386838 3 (99.800%)	27763 (0.082%)
1														
3														
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	N/A	2341 (0.007%)	2163 (0.006%)	N/A	N/A	N/A	N/A	3324340 4 (99.865%)	8292 (0.025%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0362]

표 14A. 25°C에서 용액 3A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 25°C	용액 3A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{m}$	25.000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	24.10	0.60	1.0	978 (0.003%)	2398 (0.007%)	1865 (0.005%)	1091 (0.003%)	1958 (0.006%)	5624 (0.016%)	28586 (0.094%)	3414123 9 (99.837%)	13128 (0.038%)
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	987 (0.003%)	2880 (0.008%)	2776 (0.004%)	1286 (0.004%)	2786 (0.008%)	7128 (0.021%)	29003 (0.085%)	3394015 6 (99.829%)	7013 (0.021%)
3 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	N/A	3139 (0.010%)	5626 (0.012%)	N/A	2484 (0.008%)	4551 (0.015%)	32787 (0.106%)	3086293 5 (99.646%)	21336 (0.069%)
6 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5	36.50	1.00	0.9	N/A	2917 (0.009%)	2113 (0.006%)	N/A	N/A	N/A	N/A	3338466 3 (99.881%)	3199 (0.010%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0363]

표 14A-1. 25°C 및 t = 1 개월에서 용액 3A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크	
4.4분에서의 피크	5.0분에서의 피크	39.8분에서의 피크
987 (0.003%)	3934 (0.012%)	244 (0.001%)

[0364]

표 14A-2. 40 °C 및 t = 3 개월에서 용액 3A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크	
7.9분에서의 피크	15.3분에서의 피크	36.8분에서의 피크
14151 (0.046%)	6463 (0.021%)	6734 (0.022%)

[0365]

표 15A. 40°C에서 용액 3A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 40°C	용액 3A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{m}$	25.000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	22.00	1.00	0.9	855 (0.003%)	2876 (0.008%)	2098 (0.006%)	1006 (0.003%)	2701 (0.008%)	7437 (0.022%)	29878 (0.088%)	3400721 6 (99.841%)	7294 (0.080%)
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	730 (0.002%)	2941 (0.009%)	1604 (0.005%)	931 (0.003%)	1592 (0.005%)	5306 (0.016%)	29304 (0.086%)	3392690 3 (99.839%)	10987 (0.032%)
3 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	6789 (0.023%)	5125 (0.017%)	13881 (0.045%)	N/A	2261 (0.007%)	5441 (0.018%)	31138 (0.101%)	3059936 0 (99.561%)	21509 (0.056%)
6 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5	57.90	1.50	0.9	N/A	8800 (0.026%)	N/A	N/A	N/A	N/A	26116 (0.078%)	3337927 2 (99.791%)	6201 (0.019%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0366]

표 15A-1. 40°C 및 t = 1 개월에서 용액 3A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크
3.1분에서의 피크	-
1365 (0.004%)	-

[0367]

표 15A-2. 40 °C 및 t = 3 개월에서 용액 3A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크				
4.8분에서의 피크	5.7분에서의 피크	7.2분에서의 피크	8.1분에서의 피크	16.7분에서의 피크	36.8분에서의 피크
7856 (0.023%)	2711 (0.008%)	2788 (0.008%)	3786 (0.012%)	4299 (0.014%)	6734 (0.022%)

[0368]

표 15A-3. 40 °C 및 t = 6 개월에서 용액 3A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=6m 추가 피크
5.7분에서의 피크	--
4261 (0.013%)	--

[0369]

표 16A. 60°C에서 용액 3A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 60 °C	용액 3A 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10,000 μm	25,000 μm	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0.9	960 (0.003%)	3048 (0.009%)	2309 (0.007%)	1379 (0.004%)	1731 (0.005%)	5375 (0.016%)	29049 (0.087%)	3352963 3 (99.846%)	7715 (0.023%)
1 <sup>1</sup>	탁한, 이어서 5분 후에 투명해짐	5.6			0.9	2403 (0.007%)	3683 (0.011%)	N/A	1961 (0.006%)	1447 (0.004%)	3041 (0.009%)	29174 (0.085%)	3393282 3 (99.249%)	10919 (0.032%)
3														
6														

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

표 16A-1. 60°C 및 t = 1 개월에서 용액 3A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크									
3.1분에서의 피크	3.9분에서의 피크	5.1분에서의 피크	5.56분에서의 피크	5.9분에서의 피크	6.9분에서의 피크	7.4분에서의 피크	9.0분에서의 피크	25.7분에서의 피크		
163418 (0.478%)	2403 (0.007%)	1015 (0.003%)	7846 (0.023%)	5022 (0.015%)	2962 (0.009%)	3107 (0.009%)	3314 (0.010%)	14985 (0.044%)		

[0371]

표 17A. 5°C에서 용액 3P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 5°C	용액 3P 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10,000 μm	25,000 μm	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0	609 (100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1														
3														
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0372]

표 18A. 25°C에서 용액 3P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 25°C	용액 3P 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{m}$	25.000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이 신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	18.90	1.20	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0 (100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5			0	N/A	N/A	11254 (22.927% )	N/A	N/A	N/A	20892 (42.562% )	N/A	16940 (34.511% )
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	42.90	2.20	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0373]

표 19A. 40°C에서 용액 3P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 40°C	용액 3P 속성		용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %									
(개월)	외관	pH	10.000 $\mu\text{m}$	25.000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이 신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	17.10	0.80	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			0 (51.041% )	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
3 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5			0	N/A	N/A	9421 (12.884% )	N/A	N/A	N/A	22140 (30.279% )	N/A	25435 (34.785% )
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	49.50	1.70	0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	4955 (11.855% )

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0374]

표 19A-1. 40°C 및 t = 1 개월에서 용액 3P 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크
3.1분에서의 피크	-
1529 (48.959%)	-

[0375]

표 19A-2. 40 °C 및 t = 3 개월에서 용액 3P 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크
22.8분에서의 피크	-
14492 (19.819%)	-

[0376]

표 19A-3. 40 °C 및 t = 6 개월에서 용액 3P 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=6m 추가 피크
33.8분에서의 피크	--
3722 (8.905%)	--

[0377]

표 20A. 60°C에서 용액 3P 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 60 °C	용액 3P 속성	용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %										
(개월)	외관	pH	10,000 $\mu\text{m}$	25,000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>i</sup>	투명하고 무색임	5.5			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
1 <sup>i</sup>	탁한, 이어서 5분 후에 투명해짐	5.5			0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	10919 (0.032%)	
3														
6														

<sup>i</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0378]

표 20A-1. 60°C 및 t = 1 개월에서 용액 3P 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=6m 추가 피크
3.1분에서의 피크	-
190906 (93.021%)	-

[0379]

표 21A. 5°C에서 용액 4A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 5°C	용액 3A 속성	용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %										
(개월)	외관	pH	10,000 $\mu\text{m}$	25,000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>i</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	1436 (0.002%)	4012 (0.006%)	4102 (0.007%)	2436 (0.004%)	5104 (0.008%)	13313 (0.021%)	61130 (0.098%)	61955043 (99.811%)	25823 (0.042%)
1														
3														
6 <sup>i</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	N/A	4220 (0.007%)	5189 (0.009%)	1915 (0.008%)	N/A	N/A	59398 (0.100%)	59297216 (99.829%)	7233 (0.012%)

<sup>i</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0380]

표 22A. 25°C에서 용액 4A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 25°C	용액 3A 속성	용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %										
(개월)	외관	pH	10,000 $\mu\text{m}$	25,000 $\mu\text{m}$	농도, HPLC (mg/ml)	피크 1, 4.4 분	피크 2, 5.6 분	피크 3, 8.4 분	피크 4, 9.1 분	피크 5, 13.6 분	피크 6, 16.8 분	피크 7, 20.5 분	캡사이신 20.9 분	피크 8, 37.7 분
0 <sup>i</sup>	투명하고 무색임	5.5	19.60	0.80	1.7	1609 (0.003%)	4274 (0.007%)	4316 (0.007%)	2568 (0.004%)	4916 (0.008%)	13545 (0.022%)	62372 (0.100%)	62035143 (99.836%)	8603 (0.014%)
1 <sup>i</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	2691 (0.004%)	4756 (0.008%)	5615 (0.009%)	2490 (0.004%)	4918 (0.008%)	12873 (0.021%)	61607 (0.098%)	61851541 (99.813%)	18960 (0.031%)
3 <sup>i</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.6	2867 (0.004%)	5164 (0.010%)	11833 (0.025%)	3338 (0.005%)	5333 (0.010%)	9917 (0.019%)	62318 (0.116%)	5339537 (99.867%)	24907 (0.046%)
6 <sup>i</sup>	투명하고 무색임	5.5	31.80	2.90	1.7	N/A	4892 (0.008%)	6113 (0.010%)	2011 (0.008%)	N/A	N/A	54274 (0.091%)	59415139 (99.836%)	5796 (0.010%)

<sup>i</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>i</sup> HPLC12 상에서 수행됨

[0381]

표 22A-1. 25°C 및 t = 1 개월에서 용액 4A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크
36.6분에서의 피크	-
880 (0.001%)	-

[0382]

표 22A-2. 25 °C 및 t = 3 개월에서 용액 4A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크			
7.2분에서의 피크	7.9분에서의 피크	8.8분에서의 피크	15.3분에서의 피크	36.8분에서의 피크
2566 (0.004%)	13469 (0.025%)	3338 (0.005%)	13647 (0.025%)	11556 (0.022%)

[0383]

표 23A. 40°C에서 용액 4A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 40°C	용액 3A 속성	용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %	피크 1, 4.4분	피크 2, 5.6분	피크 3, 8.4분	피크 4, 9.1분	피크 5, 13.6분	피크 6, 16.8분	피크 7, 20.5분	캡사이신 20.9분	피크 8, 37.7분	
(개월)	외관	pH	10,000 μm	25,000 μm	농도, HPLC (mg/ml)									
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.6	73.00	14.00	1.7	1396 (0.002%)	4399 (0.007%)	4249 (0.007%)	2491 (0.004%)	5032 (0.008%)	13525 (0.022%)	60955 (0.098%)	6180871 4 (99.843%)	4932 (0.008%)
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	1444 (0.002%)	6005 (0.010%)	5383 (0.003%)	2371 (0.004%)	4766 (0.008%)	14950 (0.024%)	64181 (0.103%)	6191162 9 (99.814%)	12508 (0.020%)
3 <sup>2</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.6	9735 (0.018%)	8725 (0.016%)	12070 (0.023%)	3279 (0.005%)	5247 (0.010%)	13313 (0.025%)	60741 (0.113%)	5334331 1 (99.557%)	30494 (0.057%)
6 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5	64.10	3.40	1.7	2344 (0.004%)	16305 (0.027%)	3594 (0.006%)	3534 (0.006%)	N/A	N/A	26386 (0.044%)	5946624 0 (99.792%)	5071 (0.008%)

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨<sup>2</sup> HPLC12 상에서 수행됨

표 23A-1. 40°C 및 t = 1 개월에서 용액 4A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1m 추가 피크
5.9분에서의 피크	36.6분에서의 피크
1982 (0.003%)	1001 (0.002%)

[0385]

표 23A-2. 40°C 및 t = 3 개월에서 용액 4A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=3m 추가 피크							
4.8분에서의 피크	4.9분에서의 피크	5.5분에서의 피크	5.7분에서의 피크	6.7분에서의 피크	7.2분에서의 피크	7.9분에서의 피크	16.7분에서의 피크	38.3분에서의 피크
5243 (0.009%)	2166 (0.004%)	2835 (0.005%)	5989 (0.011%)	3727 (0.007%)	10449 (0.019%)	18748 (0.035%)	9702 (0.018%)	7206 (0.014%)

[0386]

표 23A-3. 40°C 및 t = 6 개월에서 용액 4A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=6m 추가 피크	
5.7분에서의 피크	33.9분에서의 피크	39.8분에서의 피크
9446 (0.016%)	2487 (0.004%)	2507 (0.004%)

[0387]

표 24A. 60°C에서 용액 4A 제형에 대한 결과의 요약

시험 시간, 60 °C	용액 3A 속성	용기당 평균 입자	용기당 평균 입자	HPLC 순도, 면적 %	피크 1, 4.4분	피크 2, 5.6분	피크 3, 8.4분	피크 4, 9.1분	피크 5, 13.6분	피크 6, 16.8분	피크 7, 20.5분	캡사이신 20.9분	피크 8, 37.7분	
(개월)	외관	pH	10,000 μm	25,000 μm	농도, HPLC (mg/ml)									
0 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.5			1.7	1381 (0.002%)	4731 (0.008%)	4848 (0.008%)	2488 (0.004%)	5365 (0.009%)	12924 (0.021%)	60663 (0.098%)	6156742 4 (99.828%)	8644 (0.014%)
1 <sup>1</sup>	투명하고 무색임	5.6			1.7	6290 (0.010%)	9546 (0.015%)	1982 (0.003%)	4376 (0.007%)	4675 (0.008%)	9876 (0.016%)	61931 (0.100%)	6170695 1 (99.391%)	11857 (0.013%)
3														
6														

<sup>1</sup> HPLC10 상에서 수행됨

[0388]

표 24A-1. 60°C 및 t = 1 개월에서 용액 4A 제형에 대한 추가 피크

HPLC 순도, 면적 %	T=1h 추가 피크												
3.1분에 서의 피크	3.9분 에서의 피크	5.0분 에서의 피크	5.1분 에서의 피크	5.56분에 서의 피크	5.9분 에서의 피크	6.9분에 서의 피크	7.4분에 서의 피크	9.0분에 서의 피크	18.8분 에서의 피크	25.7분 에서의 피크	34.3분 에서의 피크		
158505 (0.255%)	5348 (0.009%)	6645 (0.011%)	5154 (0.008%)	15935 (0.026%)	11537 (0.013%)	7720 (0.012%)	8282 (0.013%)	6672 (0.011%)	9415 (0.015%)	21701 (0.035%)	3589 (0.006%)	808 (0.001%)	5264 (0.008%)

[0389]

실시예 3 - 추가의 예시적인 캡사이신 수성 제형의 제조

[0391]

3종의 추가의 예시적인 안정한 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 제조하였다. 실험 절차 및 결과를 하기에 제공한다.

[0392]

파트 I - 제1 예시적인 추가 제형의 제조

[0393]

하기 표에 열거된 제형을 하기 절차에 의해서 제조하였다:

[0394]

(a) 용기에 물 900 mL를 넣음;

[0395]

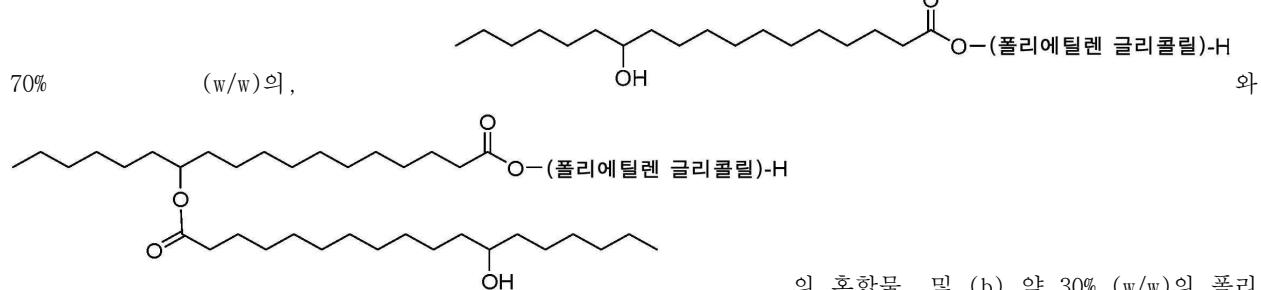
(b) 6.80 그램의 아세트산나트륨을 물을 함유하는 용기에 첨가함;

[0396]

(c) 1N HCl을 첨가함으로써 용액을 pH 5.5로 조정함;

[0397]

(d) 10.0 그램의 콜리포 HS 15를 용액에 첨가함[콜리포 HS 15는 CAS 등록 번호 70142-34-6이고, (a) 약



에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가지며; 이것은 바스프에 의해서 콜리포® HS 15로서 판매 및 시판됨];

[0398]

(e) 0.10 그램의 디부틸히드록시톨루엔을 용액에 첨가하고, 용액을 적어도 2시간 동안 에이징시킴;

[0399]

(f) 0.25 그램의 에틸렌디아민테트라아세트산 테트라나트륨 염을 용액에 첨가함;

[0400]

(g) 0.50 그램의 트랜스-캡사이신을 용액에 첨가하고, 트랜스-캡사이신이 용해될 때까지 용액을 에이징시킴;

[0401]

(h) 6.0 그램의 NaCl을 용액에 첨가함;

[0402]

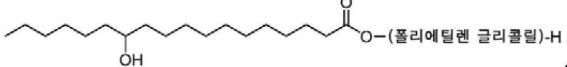
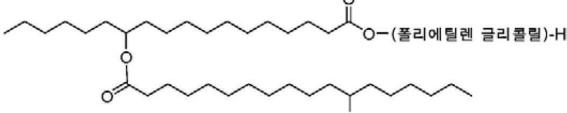
(i) 필요에 따라 1N HCl 또는 1N NaOH를 첨가함으로써 용액의 pH를 pH = 5.5로 조정함;

[0403]

(j) 용액의 부피가 1 리터에 도달하도록 충분한 양의 물을 사용함; 및

[0404]

(k) 용액을 멸균 여과함.

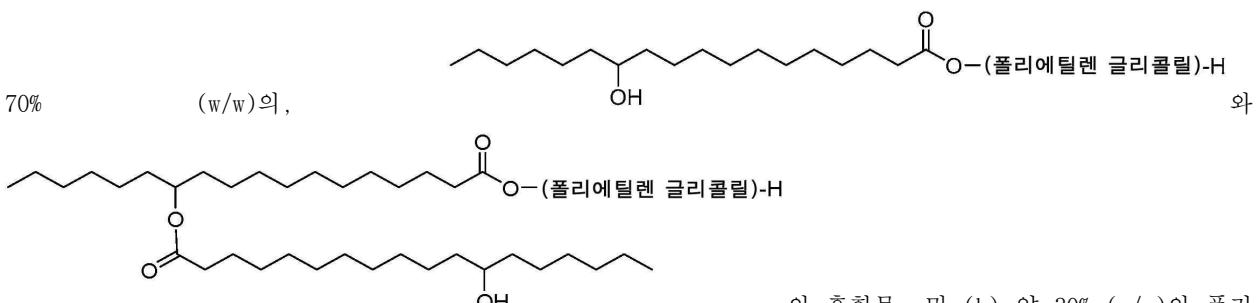
제형
하기를 포함하고, 5.5의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:
a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;
b. 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는
  , 및
폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가짐);
c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;
d. 0.68% (w/w)의 아세트산나트륨 또는 아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물;
e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
f. 0.6% (w/w)의 염화나트륨;
g. 충분한 양의 물(즉, 적어도 97.6% (w/w)).

[0405]

[0406] 파트 II - 제2 예시적인 추가 제형의 제조

[0407] 하기 표에 열거된 제형을 하기 절차에 의해서 제조하였다:

- [0408] (a) 용기에 물 900 mL를 넣음;
- [0409] (b) 3.40 그램의 아세트산나트륨을 물을 함유하는 용기에 첨가함;
- [0410] (c) 1N HCl을 첨가함으로써 용액을 pH 5.5로 조정함;
- [0411] (d) 10.0 그램의 콜리포 HS 15를 용액에 첨가함[콜리포 HS 15는 CAS 등록 번호 70142-34-6이고, (a) 약



에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가지며; 이것은 바스프에 의해서 콜리포<sup>®</sup> HS 15로서 판매 및 시판됨];

[0412]

(e) 0.10 그램의 디부틸히드록시톨루엔을 용액에 첨가하고, 용액을 적어도 2시간 동안 에이징시킴;

[0413]

(f) 0.25 그램의 에틸렌디아민테트라아세트산 테트라나트륨 염을 용액에 첨가함;

[0414]

(g) 0.50 그램의 트랜스-캡사이신을 용액에 첨가하고, 트랜스-캡사이신이 용해될 때까지 용액을 에이징시킴;

[0415]

(h) 7.5 그램의 NaCl을 용액에 첨가함;

[0416]

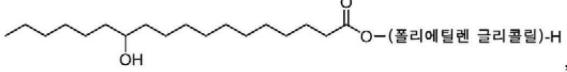
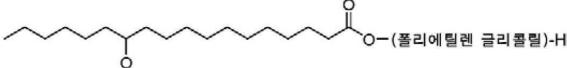
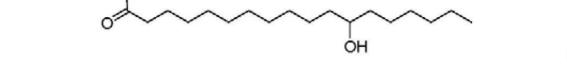
(i) 필요에 따라 1N HCl 또는 1N NaOH를 첨가함으로써 용액의 pH를 pH = 5.5로 조정함;

[0417]

(j) 용액의 부피가 1 리터에 도달하도록 충분한 양의 물을 사용함; 및

[0418]

(k) 용액을 멸균 여과함.

제형
하기를 포함하고, 5.5의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:
a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;
b. 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는
  
폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가짐);
c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;
d. 0.34% (w/w)의 아세트산나트륨 또는 아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물;
e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
f. 0.75% (w/w)의 염화나트륨;
g. 충분한 양의 물(즉, 적어도 97.8% (w/w)).

[0419]

## 파트 III - 제3 예시적인 추가 제형의 제조

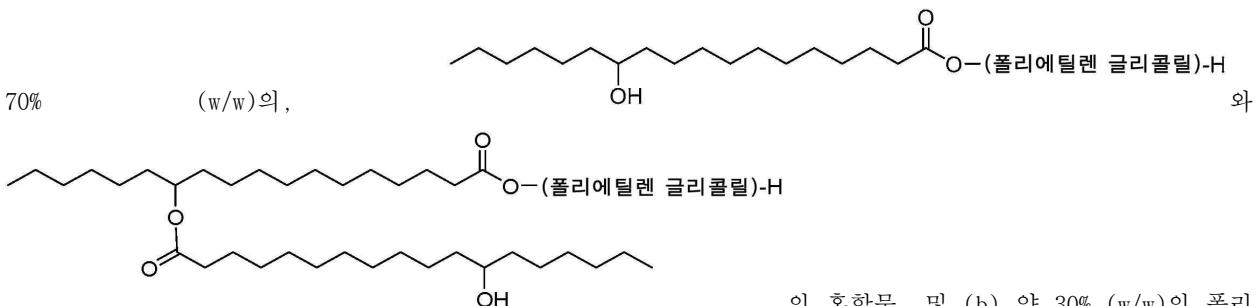
하기 표에 열거된 제형을 하기 절차에 의해서 제조하였다:

[0420] (a) 용기에 물 900 mL를 넣음;

[0421] (b) 2.2 그램의 트리소듐 시트레이트 이수화물을 물을 함유하는 용기에 첨가함;

[0422] (c) 1N HCl을 첨가함으로써 용액을 pH 5.5로 조정함;

[0423] (d) 10.0 그램의 콜리포 HS 15를 용액에 첨가함[콜리포 HS 15는 CAS 등록 번호 70142-34-6이고, (a) 약

에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가지며; 이것은 바스프에 의해서 콜리포<sup>®</sup> HS 15로서 판매 및 시판됨];

[0424] (e) 0.10 그램의 디부틸히드록시톨루エン을 용액에 첨가하고, 용액을 적어도 2시간 동안 에이징시킴;

[0425] (f) 0.25 그램의 에틸렌디아민테트라아세트산 테트라나트륨 염을 용액에 첨가함;

[0426] (g) 0.50 그램의 트랜스-캡사이신을 용액에 첨가하고, 트랜스-캡사이신이 용해될 때까지 용액을 에이징시킴;

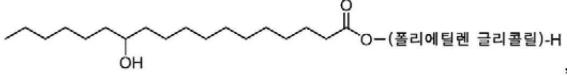
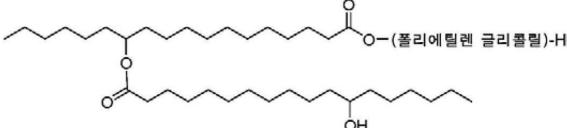
[0427] (h) 8.0 그램의 NaCl을 용액에 첨가함;

[0428] (i) 필요에 따라 1N HCl 또는 1N NaOH를 첨가함으로써 용액의 pH를 pH = 5.5로 조정함;

[0429] (j) 용액의 부피가 1 리터에 도달하도록 충분한 양의 물을 사용함; 및

[0432]

(k) 용액을 멸균 여과함.

제형
하기를 포함하고, 5.5의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:
a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;
b. 1% (w/w)의 가용화제(여기서 가용화제는
 
, 및
폴리에틸렌 글리콜의 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가짐);
c. 0.01% (w/w)의 디부틸히드록시톨루엔;
d. 0.22% (w/w)의 시트르산나트륨 또는 시트르산나트륨과 시트르산의 혼합물;
e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
f. 0.8% (w/w)의 염화나트륨;
g. 충분한 양의 물(즉, 97.9% (w/w)의 물).

[0433]

실시예 4 - 가용화제를 함유하는 다수의 수성 제형 중의 캡사이신 용해도의 분석

[0435]

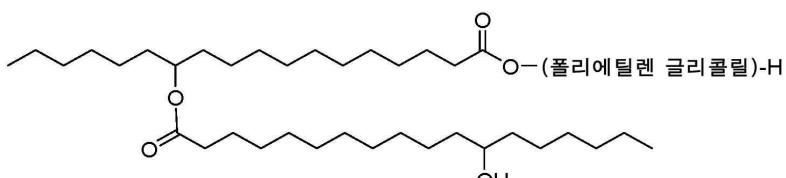
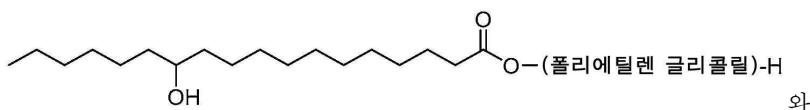
다수의 수성 제형을 제조하고 분석하여 용해된 캡사이신의 양을 결정하였다. 제형은 수성 매질 중에 용해된 캡사이신의 양을 증가시키기 위해서 가용화제 콜리포 HS 15의 다양한 양을 함유하였다. 실험 절차 및 결과를 하기 위해 기술한다.

[0436]

실험 절차

[0437]

캡사이신의 평형 용해도를 일련의 수성 용액 중에서 결정하였다. 8종의 상이한 용액을 하기 표 10에 기술된 바와 같이 제조하고, 용해된 캡사이신의 양을 결정하였다. 8종의 용액 모두는 5.5의 pH를 갖는다. 콜리포 HS 15는 CAS 등록 번호 70142-34-6이고, (a) 약 70% (w/w)의,



[0438]

에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가지며; 이것은 바스프에 의해서 콜리포<sup>®</sup> HS 15로서 판매 및 시판된다.

[0440]

[표 10]

번호	콜리포 HS 15 의 양 (w/v)	관찰된 용해된 캡사이신 (mg/mL)	다른 성분 (w/v)
1	1%	0.958	0.9% NaCl, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.
2	2%	1.68	0.9% NaCl, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.
3	4%	2.47	0.9% NaCl, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.
4	5%	3.76	0.9% NaCl, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.
5	1%	1.05	5% 덱스트로스, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.
6	2%	1.70	5% 덱스트로스, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.
7	4%	2.67	5% 덱스트로스, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.
8	5%	3.78	5% 덱스트로스, 0.1% EDTA, 0.01% 부틸화된 히드록시톨루엔, 및 20mM 시트레이트 완충액.

[0441]

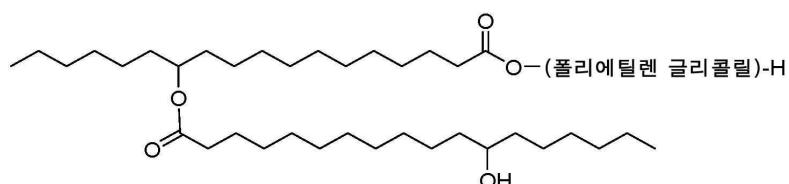
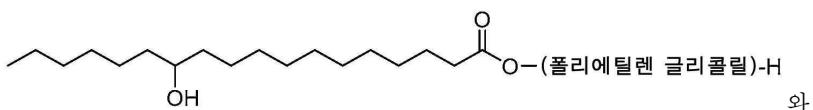
실시예 5 - 예시적인 제형에 대한 26개월 안정성 분석

[0442]

하기 표 11의 제형을 하기에 명시된 조건(즉, 60% 상대 습도에서 25°C 또는 75% 상대 습도에서 40°C)에서 이십육(26)개월 동안 저장하고, 그 다음 분석학적으로 분석함으로써 안정성 분석에 적용하여 제형 중의 트랜스-캡사이신 및 임의의 검출 가능한 불순물의 양을 결정하였다. 결과를 하기 표 12 내지 15에 제공한다.

[0443]

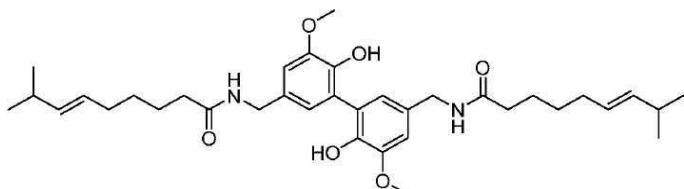
약어 BHT는 디부틸히드록시톨루엔을 지칭한다. 약어 "EDTA"는 에틸렌디아민테트라아세트산을 지칭한다. 약어 "ND"는 검출되지 않음을 지칭한다. 콜리포 HS-15는 CAS 등록 번호 70142-34-6이고, (a) 약 70% (w/w)의



[0444]

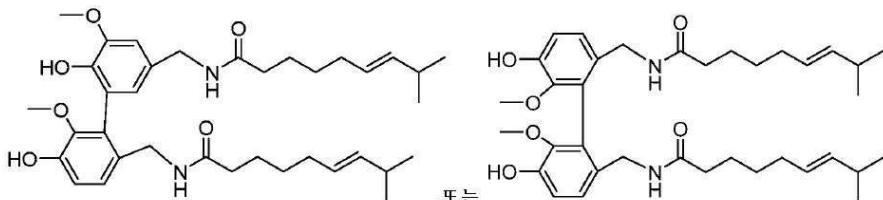
에틸렌 글리콜을 함유하는 혼합물이고; 여기서 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 가지며; 이것은 바스프에 의해서 콜리포® HS 15로서 판매 및 시판된다. 구 "용기당 평균 입자"는, 용기(용기는 분석

하고자 하는 수성 제형 대략 1.5 mL를 보유함) 내에서 관찰되는 입자의 평균 수를 지칭한다. 이량체 1 불순물은 하기 화학 구조식을 갖는다:



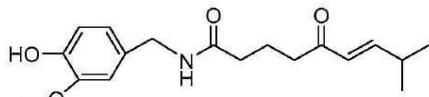
[0447]

이량체 2 불순물은 하기 화학 구조식 중 하나를 갖는 것으로 여겨진다:



[0449]

5-옥소-캡사이신은 하기 화학 구조식을 갖는다:



[0451]

[표 11]

제형 1A	제형 2A
1 mg/mL 트랜스-캡사이신	2 mg/mL 트랜스-캡사이신
2% (wt/wt) 콜리포 HS-15	4% (wt/wt) 콜리포 HS-15
20mM 시트레이트 완충액	20mM 시트레이트 완충액
0.1% (wt/wt) 디소듐 EDTA	0.1% (wt/wt) 디소듐 EDTA
0.01% (wt/wt) BHT	0.01% (wt/wt) BHT
0.625% (wt/wt) NaCl	0.625% (wt/wt) NaCl
충분한 양의 물	충분한 양의 물

[0453]

[0454]

[표 12]

25°C / 60% 상대 습도에서 26 개월 동안 제형 1A 를 저장한 결과의 요약

분석 특징	시간 = 0 개월에서 관찰된 결과	시간 = 26 개월에서 관찰된 결과
외관	투명하고 무색임	투명하고 무색임
용액의 pH	5.5	5.35
용기당 10 µM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	19.4	583
용기당 25 µM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	1.1	235
HPLC 분석에 의해서 결정된 바와 같은 트랜스-캡사이신의 농도(mg/mL)	1.0	0.99
BHT 의 농도(mg/mL)	시험되지 않음	0.0108
HPLC 에 의한 순도 분석		
분석물	HPLC 플롯의 면적 백분율에 따른 검출된 양(면적%)	
HPLC 플롯에서 RRT 0.27 에서의 불순물	0.01	ND
5-옥소-캡사이신	0.01	0.06
HPLC 플롯에서 RRT 0.80 에서의 불순물	0.02	0.06
시스-캡사이신	0.01	0.08
트랜스-캡사이신	99.80	99.8
이랑체 1 불순물	0.02	ND
이랑체 2 불순물	ND	ND

[0455]

[0456]

[표 13]

## 40°C / 75% 상대 습도에서 26 개월 동안 제형 1A를 저장한 결과의 요약

분석 특징	시간 = 0 개월에서 관찰된 결과	시간 = 26 개월에서 관찰된 결과
외관	투명하고 무색임	약간 불투명함, 가시적인 입자 없음
용액의 pH	5.5	5.40
용기당 10 μM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	45.8	583
용기당 25 μM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	2.0	235
HPLC 분석에 의해서 결정된 바와 같은 트랜스-캡사이신의 농도(mg/mL)	1.0	1.0
BHT의 농도(mg/mL)	시험되지 않음	0.0108
HPLC에 의한 순도 분석		
분석물	HPLC 플롯의 면적 백분율에 따른 검출된 양(면적%)	
HPLC 플롯에서 RRT 0.27에서의 불순물	0.01	ND
5-옥소-캡사이신	0.01	0.06
HPLC 플롯에서 RRT 0.80에서의 불순물	0.02	0.06
시스-캡사이신	0.01	0.09
트랜스-캡사이신	99.80	99.75
이량체 1 불순물	0.02	0.02
이량체 2 불순물	ND	0.01

[0457]

[0458]

[표 14]

25°C / 60% 상대 습도에서 26 개월 동안 제형 2A를 저장한 결과의 요약

분석 특징	시간 = 0 개월에서 관찰된 결과	시간 = 26 개월에서 관찰된 결과
외관	투명하고 무색임	투명하고 무색임
용액의 pH	5.6	5.41
용기당 10 µM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	16.6	759
용기당 25 µM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	0.4	611
HPLC 분석에 의해서 결정된 바와 같은 트랜스-캡사이신의 농도(mg/mL)	1.7	1.7
BHT의 농도(mg/mL)	시험되지 않음	0.010
HPLC에 의한 순도 분석		
분석물	HPLC 플롯의 면적 백분율에 따른 검출된 양(면적%)	
HPLC 플롯에서 RRT 0.27에서의 불순물	0.01	ND
5-옥소-캡사이신	0.01	0.04
HPLC 플롯에서 RRT 0.80에서의 불순물	0.02	0.07
시스-캡사이신	0.10	0.09
트랜스-캡사이신	99.82	99.79
이량체 1 불순물	0.003	0.01
이량체 2 불순물	ND	ND

[0459]

[0460]

[표 15]

## 40°C / 75% 상대 습도에서 26 개월 동안 제형 2A 를 저장한 결과의 요약

분석 특징	시간 = 0 개월에서 관찰된 결과	시간 = 26 개월에서 관찰된 결과
외관	투명하고 무색임	약간 불투명함, 가시적인 입자 없음
용액의 pH	5.6	5.40
용기당 10 µM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	10.9	3471
용기당 25 µM 이상의 크기를 갖는 입자의 평균 수	0.8	458
HPLC 분석에 의해서 결정된 바와 같은 트랜스-캡사이신의 농도(mg/mL)	1.7	1.7
BHT 의 농도(mg/mL)	시험되지 않음	0.010
HPLC에 의한 순도 분석		
분석물	HPLC 플롯의 면적 백분율에 따른 검출된 양(면적%)	
HPLC 플롯에서 RRT 0.27에서의 불순물	0.006	ND
5-옥소-캡사이신	0.005	0.03
HPLC 플롯에서 RRT 0.80에서의 불순물	0.018	0.07
시스-캡사이신	0.088	0.09
트랜스-캡사이신	99.83	99.71
이량체 1 불순물	0.01	0.08
이량체 2 불순물	ND	0.02

[0461]

실시예 6 - 추가의 예시적인 캡사이신 수성 제형의 제조

[0463]

하기 표에서 캡사이신 제형 1이라고 표지된 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형을 제조하였다. 실험 절차를 하기 예 제공한다.

캡사이신 제형 1
하기를 함유하고, 5.5 의 pH 를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형: a. 0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신; b. 1% (w/w)의 마크로골 15 히드록시스테아레이트; c. 0.01% (w/w)의 디부틸화된 히드록시톨루엔; d. 아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물인 완충액 50mM; e. 0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염; f. 0.6% (w/w)의 염화나트륨; g. 충분한 양의 물(즉, 약 97.6% (w/w)).

[0464]

실험 절차

[0466]

부틸화된 히드록시톨루엔(BHT) 및 마크로골 15 히드록시스테아레이트를 첨가하고, (용해를 용이하게 하기 위해 서) 약간 가온시키고, 이어서 용해될 때까지 혼합하여 BHT/마크로골 용액을 제공한다.

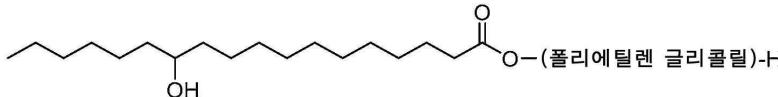
[0467]

별도의 용기에서, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)을 주사용수(WFI) 중에 용해시킨다. 생성된 EDTA/WFI 용액을 혼합하면서 BHT/ 마크로골 용액에 첨가한다. 생성된 용액을 트랜스-캡사이신에 첨가하고, 생성된 혼합물을

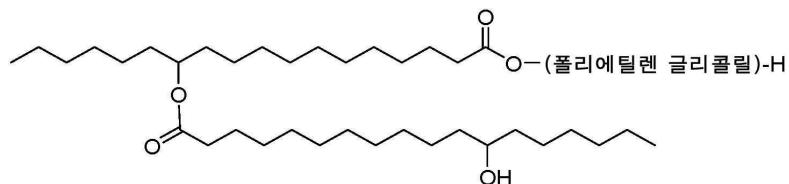
균일한 용액이 달성될 때까지 최소 4시간 동안 혼합한다(이하 "캡사이신 용액").

[0468] 별도의 용기에서, 아세트산나트륨 삼수화물 및 염화나트륨을 WFI 중에 용해시키고, 용액의 pH를 약 5.5의 pH로 조정한다. 이 용액에 필요한 양의 캡사이신 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 WFI를 사용하여 중량을 조정한다. pH를 측정하고, 필요에 따라 염화수소산을 사용하여 조정하여 pH 5.5 ± 0.05를 달성한다. 생성된 용액을 혼합하여 균질성을 보장한다. 이어서, 용액을 운전성에 대해서 사용 전 및 사용 후에 시험된 2개의 0.2 마이크로미터 멜균 필터를 통해서 무균 여과시킴으로써, 캡사이신 제형 1을 제공한다.

[0469] 마크로골 15 히드록시스테아레이트는 CAS 등록 번호 70142-34-6을 가지며, (a) 약 70% (w/w)의,



[0470] 와



[0471] 의 혼합물, 및 (b) 약 30% (w/w)의 폴리에틸렌 글리콜릴은 약 660 g/mol의 중량평균 분자량을 갖고; 이것은 바스프(BASF)에 대해서 콜리포® HS 15로서 시판 및 판매된다.

#### 실시예 7 - 토끼에게 투여 시의 예시적인 캡사이신 제형에 대한 독성의 평가

캡사이신 제형 A의 분취물을 토끼에서의 독성 평가에 적용하였다. 실험 절차 및 결과를 하기에 제공한다.

#### 파트 I - 토끼에서의 독성 분석을 위한 실험 절차

캡사이신 제형 A의 분취물을 토끼에 대한 관절내 주사를 통해서 단일 용량으로 투여하고, 분석을 수행하여 독성의 증거에 대해서 확인하였다. 캡사이신 제형 A를 캡사이신 제형 1에 대해서 상기에 기술된 절차를 기초로 제조하고, 캡사이신 제형 A의 설명을 하기 표에 제공한다.

캡사이신 제형 A	
하기를 함유하고, 5.5의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:	
a.	0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;
b.	1% (w/w)의 마크로골 15 히드록시스테아레이트;
c.	0.01% (w/w)의 디부틸화된 히드록시톨루엔;
d.	아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물인 완충액 50mM;
e.	0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
f.	0.6% (w/w)의 염화나트륨;
g.	충분한 양의 물(즉, 약 97.6% (w/w)).

[0476]

절차적으로, 13마리의 수컷 및 14마리의 암컷 뉴질랜드 백색 토끼를 코밴스 리서치 프로덕츠, 인크. (Covance Research Products, Inc.) (미국 웨슬레이아주 텐버 소재)로부터 제공받았다. 동물을 시작 전에 14일 동안 시험 설비에서 순응시켰다. 투여 시작 시에, 동물은 6 내지 7개월령이었고, 체중은 수컷의 경우 3060 g 내지 3587 g 범위였고, 암컷의 경우 2923 내지 3527 g 범위였다. 연구에서 사용되지 않은 동물은 연구 공간으로부터 제거하였다. 수컷을 플라스틱 바닥이 없는 스테인리스강 케이지에 개별적으로 넣었다. 가능한 경우, 암컷을 플라스틱 바닥이 있는, 스테인리스강 케이지에 짹을 이루어 넣었다. 동물을 투여 단계 이전 동안 그리고 행동 이유로 인해서 개별적으로 넣었다(도착 시 암컷은 짹을 이루어 수용됨). 물을 자유식으로(ad libitum) 제공하였다. 수령 시에, 동물에게 서티파이드 래빗 다이어트(Certified Rabbit Diet) #5325(PMI 뉴트리션 인터내셔널 서티파이드 랙다이어트(PMI Nutrition International Certified LabDiet)<sup>®</sup>)를 도착 후 첫 주 동안에는 1일 1회 증가하는 양으로, 그 다음에는 순응 시까지 대략 150 g/일 제공하였다. 동물을 연구 종결 시까지 서티파이드 래빗 다이어트 #5325, 대략 150 g/일을 유지시켰다.

[0478]

수컷 및 암컷 뉴질랜드 백색 토끼를 3개의 군에 배정하고, 캡사이신 제형 A의 용량을 하기 표에 제시된 바와 같

이 투여하였다.

군	동물의 번호		트랜스- 캡사이신의 용량(mg)	용량 부피(mL)	용량 중의 캡사이신의 농도(mg/mL)
	수컷	암컷			
1 (대조군)	4	4	0	0.6	0
2	4	4	0.1	0.2	0.5
3	4	4	0.3	0.6	0.5

[0479]

[0480]

동물에게 1일에 관절내 주사를 통해서 우측 슬관절 내로 시험 물품(즉, 캡사이신 제형 A 또는 위약)의 단일 용량을 투여하였다. 투여 이후에 4주의 관찰 기간이 이어졌다. 비히를 대조군 물품(즉, 위약)은, 캡사이신을 함유하지 않은 것을 제외하고는 캡사이신 제형 A와 동일하였다. 시험 물품의 주사 이전에, 동물을 세보플루란을 사용한 가스 마취를 통해서 진정시켰다. 가스를 노즈 콘(nose cone)을 사용하여 지정된 테크니션에 의해서 투여하였다. 마취 이후에 그러나 관절내 주사 이전에, 3회 이상 클로르헥시딘으로 문지르고, 각각의 문지름 사이에 멀균수로 닦아서 주사 부위를 무균성으로 만들었다. 동물에게 1 mg/kg의 미다졸람 및 0.6 mg/kg의 멜록시캄 SR을 가스 마취 전에 피하로 투여하였다. 자극적이지 않은 안연고를 두 눈에 도포하고, 우측 슬관절의 텔을 깎았다. 기술적 문지름을 허용하기 위해서 동물을 등 횡와위로 배치하고, 다리를 고정시켰다. 3회 클로르헥시딘으로 문지르고, 각각의 문지름 사이에 멀균수로 닦아서 관절천자 부위를 무균성으로 만들었다. 관절을 배치하기 전에 우측 슬관절을 한 손으로 대략 90° 각도로 구부렸다. 슬개골을 배치하고, 관절천자에 적절한 부위를 멀균 글러브를 낀 손으로 촉진하였다. 25 G x 5/8 인치 바늘(시험 물품에 따라서 25 G 내지 23 G)을 사용하여 슬개골의 근위 면과 슬관절의 후면 상의 경골 조면 사이의 관절 중간에 넣었다. 바늘을 대략 7 내지 10 mm의 깊이로 과간(intercondylar) 공간을 향하게 하고, 적절한 부피(최대 0.6 mL)의 시험 물품을 전달하였다. 이어서 슬관절을 수 회 구부렸다. 이어서, 동물을 온수 순환 블랭킷 상에 놓고, 자극적이지 않은 안연고를 회복 동안 도포하였다. 부프레놀핀 SR(0.2 mg/kg)을 회복 동안 피하(SQ) 주사를 통해서 견갑골 사이에 투여하였다. 동물을 회복 동안 통증 및 불편함에 대해서 모니터링하고, 완전한 회복 이후에 그의 본래 케이지로 옮겼다. 필요한 경우 엘리자베스 칼라(Elizabethan collar)를 투여 부위를 물어뜯는 동물에게 써웠다. 동물의 추가 통증 관리를 수의학 스탠드에 의해서 모니터링하였다.

[0481]

독성 평가는 사망률, 임상적 관찰(정성적인 음식 소비), 체중, 신체 검사, 및 임상 및 해부학적 병리학을 기초로 하였다. 혈액 샘플을 독성동태학 평가를 위해서 수집하였다. 특히, 혈액 샘플(대략 0.5 mL)을 동물의 경정맥 또는 내측 후이개 동맥(medial auricular ear artery)을 통해서 투여 단계 1일에 수집하였다. 샘플을 일반적으로 투여 전 및 투여 후 대략 15 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 및 24시간에 수집하였다. 동물을 샘플 수집을 위해서 굽기지 않았다. 혈액을 항응고제로서 칼륨(K2) EDTA를 함유하는튜브에 수집하였다. 샘플을 원심분리 이전 및 이후에 급랭된 크리오랙(cryorack) 상에서 유지시켰다. 샘플을 수집 1시간 이내에 일반적으로 원심분리하였다. 혈장을 수거하고, -60°C 내지 -80°C의 범위의 온도로 유지되도록 설정된 냉동고에 저장할 때까지 드라이아이스 상에 놓았다. 샘플을 분석을 위해서 실험실로 드라이아이스 상에서 옮길 때까지 저장하였다. 혈장 샘플을 캡사이신 함량에 대해서 분석하였다. 독성동태학 분석을 수행하였는데, 이것은 Cmax, 용량 정규화 최대 농도(DN Cmax), Tmax, 시간 0에서 마지막 측정 가능한 농도의 시간까지의 곡선 하 면적(선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산), 0에서 24시간까지의 곡선 하 면적(선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산), 및 제거 반감기를 포함하였다. 투여일에, 대략 투여 1, 4, 및 8시간 후에, 각각의 동물에 대해서 케이지면 관찰을 수행하였다. 투여 후 관찰 시작 시간은 각각의 동물에 대한 투여 완결 시간을 기초로 하였다. 비정상적인 발견 또는 정상의 암시를 기록하였다. 체중을 투여 단계 이전 동안 그리고 투여 단계 1, 8, 15 및 22일에 2회 기록하였다. 정성적인 음식 소비를 투여 이전 단계 및 투여 단계 동안 하루에 한번(동물 도착일 제외) 기록하고; 비정상적인 발견을 기록하였다. 신체 검사를 투여 단계 이전 동안 1회 투여 1주차에 1회 수행하고; 동물을 수의사/기술 스탠드에 의해서 조사하였다.

[0482]

투여 단계 29일에, 모든 동물을 펜토바르비탈 나트륨으로 마취시키고, 방혈시키고, 부검하였다. 동물을 최종 절차 이전에 굽기지 않았다. 최종 체중을 기록하였다. 시체의 외부 특징부; 외부 체구(external body orifice); 복부, 흉부 및 두개강; 기관; 및 조직의 육안 검사를 수행하였다. 기관 중량을 예정된 희생 시에 기록하였다. 골수 스미어(smear)(2개의 슬라이드)를 예정된 희생 시에 각각의 동물의 넓다리뼈로부터의 제조하였다. 모든 동물은 예정된 부검일까지 생존하였다.

[0483]

각각의 동물의 무릎으로부터의 윤활액을 세포학적 조사를 위해서 예정된 희생 시에 수집하였다. 윤활액의 수집

동안 연구-특이적 절차를 따랐으며, 이는 하기와 같았다. 동물을 펜토바르비탈 나트륨으로 마취시키고, 등 횡와 위로 놓았다. 필요한 경우 털을 깎았다. 무릎을 이소프로필 알코올로 닦고, 피부를 잘라내어 관절을 노출시켰다. 넙다리뼈 및 정강이뼈가 정렬되도록 하고, 무릎을 선형으로 유지시키면서, 무릎을 대략 90° 각도로 제2 리스트레이너(restrainer)에 의해서 배치시켰다. 23 G x 3/4 인치 x 7 인치(0.6 x 19mm x 178mm) 바늘을 주사기에 부착하였다. 유흘액을 우측 넙다리정강이 관절로부터 수집하였다. 슬개골을 위치시키고, 촉진하였는데, 그 이유는 관절이 슬개골의 근위 면과 후면 상의 경골 조면 사이의 중간에 위치하기 때문이었다. 바늘을 과간 공간을 향해서 약간의 각도로 전진시켰다. 관절낭(capsule joint)에 도입될 때 주사기를 대략 2 mL까지 당겼다. 유흘액을 함유하는 막 내로 도입될 때까지 주사기 바늘을 전진시켰는데, 이는 유흘액이 튜빙에 도입되는 것을 허용하였다. 주사기 내로 샘플이 끌려들어가는 방지하기 위해서 주사기의 제거 이전에 주사기로부터 압력을 방출하였다. 이어서, 샘플을 바이알에 넣고, 50 μL 피펫 팁의 피스톨(pistol)을 사용하고, 튜빙을 통해서 밀어냄으로써 튜빙에서 샘플을 제거하였다. 샘플을, 2개의 유흘액 스미어가 제조될 때까지 젖은 얼음 상에 놓고, 이어서 중량을 기록하였다. 남아있는 유체를 -60°C 내지 -80°C의 범위의 온도에서 유지되도록 설정된 냉동고에 저장하였다. 샘플을 세포학적 조사에 적용하였다.

#### [0484] 파트 II - 토끼에서의 독성 분석 결과

토끼의 슬관절에 대한 관절내 주사를 통해서 투여 단계 1일에 1회 캡사이신 제형 A를 투여함으로써 최대 0.3 mg 용량의 트랜스-캡사이신을 투여하는 것에서 기인되는 어떠한 유의한 국소 또는 전신 부작용도 관찰되지 않았다. 캡사이신 제형 A 투여의 관찰된 효과는 (i) 0.1 mg 또는 0.3 mg의 용량의 트랜스-캡사이신이 투여된 대부분의 동물의 유흘액 중에서 호중구(이호성) 및 단핵 세포의 약간 증가된 수, 및 (ii) 0.3 mg의 용량의 트랜스-캡사이신이 투여된 수컷에서, 최소한으로 감소된 일부민 농도로 인한, 최소한으로 감소된 총 단백질 농도, 및 (iii) 슬관절의 유흘막에서의 최소한으로 증가된 점액성 물질로 제한되었지만, 이러한 발견은 부정적이라고 간주되지 않았다. 캡사이신 제형 A의 투여로 인해서, 어떠한 혈액학 또는 응고에 대한 효과도 식별되지 않았다. 캡사이신 제형 A의 투여로 인해서, 육안 관찰 또는 기관 중량에서 어떠한 차이도 관찰되지 않았다. 캡사이신 제형 A의 투여로 인해서, 신체 검사 동안 어떠한 이상도 관찰되지 않았다.

[0486] 이러한 실험으로부터의 결과를 기초로, 0.3 mg 트랜스-캡사이신의 고용량 수준은 무독성량(no observed adverse effect level: NOAEL)이다. 캡사이신 제형 A의 형태로 투여된 0.3 mg의 트랜스-캡사이신 용량 수준에서, 1일에 트랜스-캡사이신에 대한 조합된(수컷 및 암컷) 평균 Cmax 및 AUC<sub>0-24</sub> 값은 각각 37.9 ng/mL 및 27.8 ng · h/mL였다.

#### [0487] 실시예 8 - 개에게 투여 시의 예시적인 캡사이신 제형에 대한 독성의 평가

[0488] 캡사이신 제형 A의 분취물을 순혈종 비글 개에서의 독성 평가에 적용하였다. 실험 절차 및 결과를 하기에 제공한다.

#### [0489] 파트 I - 순혈종 비글 개에서의 독성 분석을 위한 실험 절차

[0490] 시험 물품(즉, 위약(대조군) 또는 캡사이신 제형 A)의 분취물을 개에 대한 관절내 주사를 통해서 단일 용량으로 투여하고, 분석을 수행하여 독성의 증거에 대해서 확인하였다. 캡사이신 제형 A를 캡사이신 제형 1에 대해서 상기에 기술된 절차를 기초로 제조하고, 캡사이신 제형 A의 설명을 하기 표에 제공한다.

캡사이신 제형 A	
하기를 함유하고, 5.5의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:	
a.	0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;
b.	1% (w/w)의 마크로골 15 하드록시스테아레이트;
c.	0.01% (w/w)의 디부틸화된 히드록시톨루엔;
d.	아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물인 완충액 50mM;
e.	0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
f.	0.6% (w/w)의 염화나트륨;
g.	충분한 양의 물(즉, 약 97.6% (w/w)).

[0491]

[0492] 절차적으로, 수컷 및 암컷 순혈종 비글 개를 코밴스 리서치 프로덕츠, 인크(미국 버지니아주 컴버랜드 소재)로부터 제공받았다. 동물을 시작 전에 20일(수컷) 및 24일(암컷) 동안 시험 설비에서 순응시켰다. 투여 시작

시에, 동물은 7 내지 8개월령이었고, 체중은 수컷의 경우 7.4 내지 11.8 kg 범위였고, 암컷의 경우 6.5 내지 9.2 kg이었다. 연구에 사용되지 않는 동물은 스톡 집단에 두었다. 동물을 텐더풋(Tenderfoot)<sup>®</sup> 마루가 있는 스테인리스강 케이지에 넣었다. 투여 단계 이전의 부분 동안, 연구-관련 절차를 위해서 또는 음식 소비의 개별 평가를 위해서 개별적으로 가두지 않는 한, 동물을 성별에 의해서 사회적으로 가두었다. 물을 자유식으로 제공하였다. 동물에게 서티파이드 캐닌 다이어트(Certified Canine Diet) #5007(PMI 뉴트리션 인터내셔널 서티파이드 랙다이어트<sup>®</sup>)를 제공하였고; 그것을, 달리 명시되지 않는 한, 매일 4 내지 5시간 동안 제공하였다. 투여일에 각각의 공간에 대한 투여의 완결 이후에 또는 투여하지 않은 경우 예상된 투여 시작 시와 대략 동시( $\pm 2$ 시간)에 사료를 제공하였다. 순응 목적을 위해서, 동물은 도착한 날 및 도착한 다음 날에 4 내지 5시간 이상 동안 사료에 접근하였다. 암컷의 경우 투여 단계 16일에 시작하여, 1마리의 동물(군 3 암컷)에게 일 단위로 1회 캔에 담긴 음식을 제공하였다.

[0493] 수컷 및 암컷 개를 군에 배정하고, 시험 물품(즉, 위약(대조군)) 또는 캡사이신 제형 A)의 용량을 하기 표에 제시된 바와 같이 투여하였다.

군	동물의 번호		캡사이신의 용량 (mg)	용량 부피(mL)	용량 중의 캡사이신의 농도(mg/mL)
	수컷	암컷			
1 (대조군)	4	4	0	2	0
2	4	4	0.1	0.2	0.5
3	4	4	0.3	0.6	0.5
4	4	4	1	2	0.5

[0494] [0495] 동물에게 1일에 관절내 주사를 통해서 슬관절 내로 시험 물품(즉, 위약(대조군)) 또는 캡사이신 제형 A)의 단일 용량을 투여하였다. 투여 이후에 4주의 관찰 기간이 이어졌다. 비히를 대조군 물품(즉, 위약)은, 캡사이신을 함유하지 않은 것을 제외하고는 캡사이신 제형 A와 동일하였다. 시험 물품의 주사 이전에, 동물을 투여 전에 밤새 기간 동안 굶겼다. 추가로, 투여 시작 이전에, 투여 단계의 1일에 우측 슬관절에 리도카인을 관절내 주사하여 동물을 사전처리하였다. 동물을 리도카인의 투여를 위해서 마취시켰고, 이것은 각각의 군에 대해서 하기와 같이 투여되었다:

군	리도카인 부피 (mL)	리도카인 농도
1 (대조군)	0.5	4%
2	2.0	1%
3	1.5	1%
4	0.5	4%

[0496] [0497] 투여의 완결 이후에 사료를 다시 가져다 주었다.

[0498] 독성 평가는 사망률, 임상적 관찰, 체중, 음식 소비, 심전도 검사(ECG), 유후액 수집과 임상 및 해부학적 병리학을 기초로 하였다. 혈액 샘플(대략 2.0 mL)을 경정맥 또는 요측피정맥(cephalic vein)을 통해서 투여 단계 1 일에 수집하였다(프로토콜 편차(Protocol Deviations) 참고). 샘플을 투여 전 및 투여 후 대략 15 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 및 24시간에 수집하였다. 다른 연구 절차를 위해서 굶기지 않는 한, 동물을 샘플 수집을 위해서 굶기지 않았다. 혈액을 항응고제로서 칼륨(K2) EDTA를 함유하는 튜브에 수집하였다. 샘플을 급랭된 크리오락 상에 유지시키고, 수집 1시간 이내에 원심분리하였다. 혈장을 수거하고, 2개의 대략적인 분취물로 나누고, 드라이아이스 상에 놓고, 이어서 옮길 때까지, -60°C 내지 -80°C의 범위의 온도로 유지되도록 설정된 냉동고에 저장하였다. 분취물 1을 분석을 위해서 시험 실험실로 드라이아이스 상에서 옮겼고, 분취물 2를 시험 설비에서의 백업으로서 보유하였다. 혈장 샘플을 캡사이신에 대해서 분석하였다. 독성동태학 분석을 수행하였는데, 이것은 Cmax, 용량 정규화 최대 농도(DN Cmax), Tmax, 시간 0에서 마지막 측정 가능한 농도의 시간까지의 곡선 하 면적(선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산), 0에서 24시간까지의 곡선 하 면적(선형 사다리꼴 공식을 사용하여 계산), 및 제거 반감기를 포함하였다. 상세한 관찰을 수행한 날을 제외하고는, 투여 이전 및 투여 이후에 일 단위로 1회

각각의 동물에 대해서 케이지면 관찰을 수행하였다. 비정상적인 발견을 기록하였다. 투여 단계 이전 및 투여 단계 1, 8, 15, 22, 및 28일 동안 각각의 동물에 대해서 수컷의 경우 3회, 암컷의 경우 4회 상세한 관찰을 수행하였다. 예정된 희생일에 각각의 동물(모든 살아남은 동물)에 대해서 상세한 관찰치를 또한 수집하였다. 비정상적인 발견 또는 정상의 암시를 기록하였다. 예상치 못한 관찰치를 기록하였다. 투여일에, 대략 투여 1, 4, 및 8시간 후에, 각각의 동물에 대해서 케이지면 관찰을 수행하였다. 각각의 동물에 대해서 투여 후 관찰 시작 시간은 각각의 동물에 대한 투여 완결 시간을 기초로 하였다. 비정상적인 발견 또는 정상의 암시를 기록하였다. 투여 단계 이전 및 투여 단계 1, 8, 15, 22, 28(암컷의 경우에만) 및 29일(수컷의 경우에만) 동안 수컷의 경우 3회, 암컷의 경우 4회 체중을 기록하였다. 정량적인 음식 소비를 4주까지는 주 단위로(다른 연구 절차를 위해서 굽기지 않는 한) 그리고 투여 단계 22일에서 28일까지 기록하였다. 투여 심전도(ECG)를 투여 단계 이전 동안 1회 기록하였고, 투여 단계 4주 동안 1회 기록하였다. 심전도는 8개의 리드를 사용하여 기록하였다. 혈액학, 응고 및 임상 화학을 위한 혈액 샘플을 굽긴 동물로부터 경정맥 또는 요측피정맥을 통해서 수집하였다. 혈액 샘플을 투여 단계 이전 동안 2회 수집하고, 투여 2일 및 예정된 희생일에 수집하였다. 소변검사를 위한 소변 샘플을 밤새 굽긴 동물로부터의 혈액 수집 이전에 밤새 기간 동안 수집하여 급랭시켰다. 소변 샘플을 투여 단계 이전 동안 1회 수집하고, 투여 2일 및 예정된 희생일에 수집하였다. 유후액을 예정된 희생일에 모든 동물의 무릎으로부터 수집하였다.

[0499] 투여 단계 29일에, 밤새 굽긴 모든 동물을 펜토바르비탈 나트륨으로 마취시키고, 방혈시키고, 부검하였다. 희생된 동물에 대해서 최종 체중을 기록하였다. 시체의 외부 특징부; 외부 체구(external body orifice); 복부, 흉부 및 두개강; 기관; 및 조직의 육안 검사를 수행하였다. 기관 중량을 예정된 희생 시에 기록하였다. 짹을 이룬 기관은 함께 칭량하였다. 골수 스미어(2개의 슬라이드)를 예정된 희생 시에 각각의 동물의 흉골로부터의 제조하였다.

## 파트 II - 개에서의 독성 분석 결과

[0501] 개의 슬관절에 대한 관절내 주사를 통해서 투여 단계 1일에 1회 캡사이신 제형 A를 사용하여 최대 1 mg 용량의 트랜스-캡사이신을 투여하는 것에서 기인되는 어떠한 유의한 국소 또는 전신 부작용도 관찰되지 않았다. 캡사이신 제형 A 투여의 관찰된 효과는 (i) 주사된 슬관절의 유후액에서 반응성 단핵 세포의 약간 증가된 수, 및 (ii) 유후액의 경미한 내지 약간의 비대/비후 및 침식/궤양 및 경미한 출혈 및 변성, 및 (iii) 캡사이신 제형 A를 사용한 트랜스-캡사이신 1 mg 용량이 투여된 1마리의 암컷의 유후액에서의 경미한 탈색으로 제한되었다. 캡사이신 제형 A의 투여로 기인되는 어떠한 체중 또는 체중 증가의 변화도 관찰되지 않았다. 캡사이신 제형 A의 투여로 기인되는 어떠한 음식 소모에 대한 변화도 관찰되지 않았다. 캡사이신 제형 A를 통해서 트랜스-캡사이신 0.1, 0.3 또는 1 mg이 투여된 동물에서 투여 단계 23일(수컷) 또는 25일(암컷)에 PR 간격, QRS 기간, QT 간격, 수정된 QT(QTc) 간격 또는 심박수에서 어떠한 시험 물품 관련 변화도 관찰되지 않았다. 캡사이신 제형 A에서 기인된 어떠한 비정상적인 ECG 과형 또는 부정맥도 ECG의 정성적인 평가 동안 관찰되지 않았다. 캡사이신 제형 A의 투여에 기인된 어떠한 혈액학, 임상 화학 및 응고 또는 소변분석에 대한 효과도 식별되지 않았다. 증가된 절대 호중구 및/또는 단핵구 계수치로 인한 총 백혈구 계수치의 경미한 증가 내지 약간의 증가, 및 경미하게 증가된 피브리노겐 농도가 대조군을 포함한 모든 군의 대부분의 동물에서 2일에 관찰되었고, 연구 절차에 대해서 부차적인 것으로 간주되었다. 캡사이신 제형 A에서 기인된 기관 중량 파라미터에 대한 어떠한 효과도 관찰되지 않았다.

[0502] 이러한 결과를 기초로, 캡사이신 제형 A를 통해서 투여된 1 mg의 트랜스-캡사이신의 고용량 수준은 무독성량 (NOAEL)이다. 캡사이신 제형 A의 형태로 투여된 1 mg의 트랜스-캡사이신 용량 수준에서, 1일에 트랜스-캡사이신에 대한 조합된(수컷 및 암컷) 평균 Cmax 및 AUC<sub>0-24</sub> 값은 각각 9.21 ng/mL 및 21.7 ng · h/mL였다.

## 실시예 9 - 예시적인 캡사이신 제형의 오토클레이브 스텁 멸균

[0504] 캡사이신 제형 A의 분취물을 용기에 넣고, 오토클레이브 스텁 멸균에 적용하였다. 캡사이신 제형 A를 캡사이신 제형 1에 대해서 상기에 기술된 절차를 기초로 제조하고, 캡사이신 제형 A의 설명을 하기 표에 제공한다.

캡사이신 제형 A	
하기를 함유하고, 5.5의 pH를 갖는 수성의 캡사이신 주사 가능한 제형:	
a.	0.05% (w/w)의 트랜스-캡사이신;
b.	1% (w/w)의 마크로골 15 하드록시스테아레이트;
c.	0.01% (w/w)의 디부틸화된 히드록시톨루엔;
d.	아세트산나트륨과 아세트산의 혼합물인 완충액 50mM;
e.	0.025% (w/w)의 에틸렌디아민테트라아세트산 또는 이의 염;
f.	0.6% (w/w)의 염화나트륨;
g.	충분한 양의 물(즉, 약 97.6% (w/w)).

[0505]

[0506] 실험 절차 및 결과를 하기에 제공한다.

#### 파트 I - 8.8 내지 8.9의 범위의 $F_0$ -값을 제공하는 멸균 과정에 대한 실험 절차

[0508] 캡사이신 제형 A의 분취물을 밀봉된 용기에 넣었다. 이어서, 캡사이신 제형 A를 함유하는 밀봉된 용기를 오토클레이브에 넣고, 멸균 조건에 적용하여 8.8 내지 8.9의 범위의  $F_0$ -값을 달성하였다. 멸균 조건은 오토클레이브의 멸균 챔버를 121.7°C 내지 122.0°C의 범위의 온도 및 약 3.4 barr의 압력까지 가열하고, 상기 조건에서 약 7분의 기간 동안 유지시키고, 이어서 오토클레이브 챔버를 주변 온도 및 압력으로 복귀시키는 것을 포함한다. 그 후, 멸균된 캡사이신 제형 A의 분취물을 HPLC에 의해서 분석하고, HPLC 크로마토그램을 멸균 절차를 겪지 않은 캡사이신 제형 A의 분취물의 HPLC 크로마토그램과 비교하였다.

#### 파트 II - 결과

[0510] 상기 멸균에 적용된 캡사이신 제형 A의 분취물의 HPLC 분석은, 멸균 절차로 인해서 캡사이신이 유의하게 손실되지 않았다는 것을 나타내었다. 캡사이신 제형 A는 멸균 조건에 대해서 안정한 것을 발견하였다.

#### 파트 III - 25.7 내지 26.1의 범위의 $F_0$ -값을 제공하는 멸균 과정에 대한 실험 절차

[0512] 캡사이신 제형 A의 분취물을 밀봉된 용기에 넣었다. 이어서, 캡사이신 제형 A를 함유하는 밀봉된 용기를 오토클레이브에 넣고, 멸균 조건에 적용하여 25.7 내지 26.1의 범위의  $F_0$ -값을 달성하였다. 멸균 조건은 오토클레이브의 멸균 챔버를 121.0°C 내지 123.0°C의 범위의 온도 및 약 3.4 barr의 압력까지 가열하고, 상기 조건에서 약 22분의 기간 동안 유지시키고, 이어서 오토클레이브 챔버를 주변 온도 및 압력으로 복귀시키는 것을 포함한다. 그 후, 멸균된 캡사이신 제형 A의 분취물을 HPLC에 의해서 분석하였다.

#### 파트 IV - 결과

[0514] 상기 멸균에 적용된 캡사이신 제형 A의 분취물의 HPLC 분석은, 멸균 절차로 인해서 캡사이신이 유의하게 손실되지 않았다는 것을 나타내었다. 캡사이신 제형 A는 멸균 조건에 대해서 안정한 것을 발견하였다.

#### 참고문헌의 포함

[0516] 본 명세서에 언급된 특허 문헌 및 과학 논문 각각의 모든 개시내용은 모든 목적을 위해서 참고로 포함된다.

#### 등가물

[0518] 본 발명은 본 발명의 사상 및 본질적인 특징으로부터 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 포함될 수 있다. 따라서 상기 구현에는 본 명세서에 기술된 본 발명을 제한하는 것이 아니라 모든 면에서 설명인 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해서 나타나며, 청구범위의 등가물의 의미 및 범위에 포함되는 모든 변화는 본 발명에 포함되도록 의도된다.