



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0022476
(43) 공개일자 2019년03월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01) A61K 47/42 (2017.01)
A61K 8/64 (2006.01) A61K 8/73 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01) A61P 17/16 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01) A61Q 17/04 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7032806
(22) 출원일자(국제) 2017년04월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/027275
(87) 국제공개번호 WO 2017/180788
국제공개일자 2017년10월19일
(30) 우선권주장
62/321,626 2016년04월12일 미국(US)
- (71) 출원인
일루스트리스 파마슈티컬즈 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 94303 팔로 알토 유닛 비 파비
안 웨이 4030
(72) 발명자
워 제이콥
미국 캘리포니아주 92625 코로나 델 마르 포인트
로마 드라이브 14
(74) 대리인
장훈

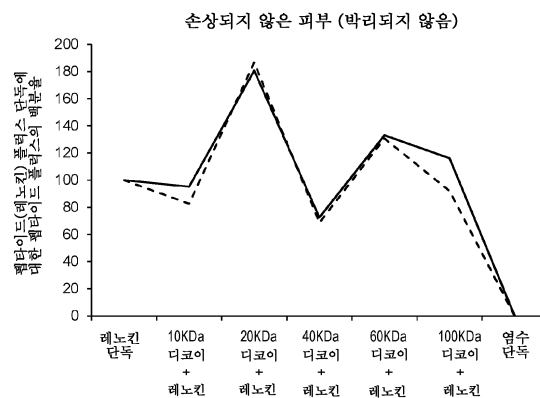
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 화합물의 국소 도포용 조성물

(57) 요약

활성제의 경피 전달용 조성물 및 이러한 조성물을 사용하는 방법이 본원에 기재된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 31/56 (2013.01)
A61K 31/60 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 47/42 (2013.01)
A61K 8/735 (2013.01)
A61P 17/14 (2018.01)
A61P 17/16 (2018.01)
A61P 17/18 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 활성제; 및

약 2,000 달톤 내지 약 60,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 세포외 기질 성분 또는 이의 단편 약 0.1 wt.% 내지 약 5.0 wt.%,

를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 디코이(decoy) 분자가 하이알루론산, 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴, 렉틴, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 콜라겐이 콜라겐 타입 I, 콜라겐 타입 II, 콜라겐 타입 III, 콜라겐 타입 IV, 콜라겐 타입 V, 원섬유 콜라겐, 비-원섬유 콜라겐, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 상기 세포외 기질 성분 또는 이의 단편을 포함하는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 약 0.1 wt.% 내지 약 25 wt.% 활성제를 포함하는, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 약 1 mg 내지 약 1000 mg 활성제를 포함하는, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 활성제가 진통제, 항균제, 항진균제, 마취제, 스테로이드, 레티놀, 가바펜틴, 프레가발린, 미노사이클린, 살리실레이트, 아세틸 살리실산, 사이클로스포린, 타크롤리무스 (FK506), 하이드로코르티손, 리도카인, 비마토프로스트, 보툴리눔 독소, 타달라필, 항체, 항체 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 희석제, 필러, 붕해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 용해제, 보존제, 착색제, 가소제, 담체, 부형제, 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적 첨가제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 비타민, 화장품 펩타이드, 오일 컨트롤 제제, 기타 스킨 케어 제제, 및 수화 조성물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화장품 첨가제를 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, UV 광자를 흡수하거나 반사하는 화합물을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조성물이 액체, 크림, 연고, 젤, 또는 에어로졸로서 제형화되는, 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 약 0.25 wt.% 내지 약 2.0 wt.%의 상기 디코이 분자를 포함하고, 여기서, 상기 활성제는 살리실레이트, 리도카인, 선블록, 레티놀, 비마토프로스트, 스테로이드, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 약 1.0 wt.% 내지 약 5.0 wt.%의 상기 디코이 분자를 포함하고, 여기서, 상기 활성제가 항생제, 항진균제, 생물제제, 항체, 거대분자 활성제, 펩타이드-계 치료제, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 14

하나 이상의 활성제, 및 약 2,000 달톤 내지 약 60,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 세포외 기질 성분 또는 이의 단편 약 0.25 wt.% 내지 약 10 wt.%를 포함하는 조성물을 대상자의 표면 조직에 도포함을 포함하는, 활성제의 전달 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 디코이 분자가 하이알루론산, 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴, 렉틴, 및 이의 단편 및 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 조성물이 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 상기 세포외 기질 성분 또는 이의 단편을 포함하는, 방법.

청구항 17

제13항에 있어서, 약 0.1 wt.% 내지 약 25 wt.% 활성제를 포함하는, 방법.

청구항 18

제13항에 있어서, 약 1 mg 내지 약 1000 mg 활성제를 포함하는, 방법.

청구항 19

제13항에 있어서, 상기 활성제가 진통제, 항균제, 항진균제, 마취제, 스테로이드, 레티놀, 가바펜틴, 프레가발린, 미노사이클린, 살리실레이트, 아세틸 살리실산, 사이클로스포린, 타크롤리무스 (FK506), 하이드로코르티손, 리도카인, 비마토프로스트, 보툴리눔 독소, 타달라필, 항체, 항체 단편으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2016년 4월 12일에 출원된 "화합물의 국소 도포용 조성물"이라는 표제의 미국 가출원 번호 62/321,626의 이권을 주장하고, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다.

배경 기술

[0003] 배경

[0004] 약물 투여의 국소 경로는 비경구 치료의 위험 및 불편을 피할 수 있고; 경구 치료와 관련된 다양한 흡수 및 대사를 피할 수 있고; 약물 투여는 연속적일 수 있고, 이에 의해 짧은 생물학적 반감기를 갖는 약리학적 활성제의 사용을 가능하게 하고; 다수 화합물과 관련된 위장관 자극을 피할 수 있고; 질환의 피부 발현을 전신 접근에 의한 것보다 보다 효과적으로 치료할 수 있기 때문에 바람직하다. 대부분 경피 및 경점막 전달 시스템은 비히클

의 침투-향상을 사용하여 침투를 성취한다. 이러한 화합물 또는 화합물의 혼합물은 "침투 향상제" 또는 "피부 향상제"로서 당해 기술에 공지되어 있다. 문헌에서 다수의 침투 향상제는 경피 흡수를 향상시키지만, 이들은 또한: 일부는 독성으로 간주되고; 일부는 피부를 자극하고; 일부는 연장된 사용시 피부 상에 얇아지는 (thinning) 효과가 있고; 대부분은 고분자량 약제 및 화장제를 전달할 수 없다는 특정한 결점을 갖는다. 명백하게, 광범위한 약제 및 화장제를 피부, 점막, 털, 손톱, 치아, 및 다양한 다른 표면에 또는 이를 통해 전달할 수 있는 안전하고 효과적인 경피 전달 조성물 및 시스템에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

- [0005] 간단한 요지
- [0006] 본 발명의 다양한 실시형태는 하나 이상의 활성제 및 약 2,000 달톤 내지 약 60,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 세포의 기질 성분 또는 이의 단편 약 0.1 wt.% 내지 약 5.0 wt.%를 포함하는 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 디코이(decoy) 분자는 하이알루론산, 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴, 렉틴, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있고, 특정 실시형태에서, 콜라겐은 콜라겐 타입 I, 콜라겐 타입 II, 콜라겐 타입 III, 콜라겐 타입 IV, 콜라겐 타입 V, 원섬유 콜라겐, 비-원섬유 콜라겐, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0007] 특정한 실시형태에서, 조성물은 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 세포의 기질 성분 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 약 0.1 wt.% 내지 약 25 wt.% 활성제를 포함할 수 있고, 일부 실시형태에서, 조성물은 약 1 mg 내지 약 1000 mg 활성제를 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 활성제는 진통제, 항균제, 항진균제, 마취제, 스테로이드, 레티놀, 가바펜틴, 프레가발린, 미노사이클린, 살리실레이트, 아세틸 살리실산, 사이클로스포린, 타크롤리무스 (FK506), 하이드로코르티손, 리도카인, 비마토프로스트, 보툴리눔 독소, 타달라필, 항체, 항체 단편 등 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0008] 실시형태의 조성물은 액체, 크림, 연고, 젤, 또는 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 희석제, 필러, 봉해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 용해제, 보존제, 착색제, 가소제, 담체, 부형제, 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 약제학적 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 비타민, 화장품 펩타이드, 오일 컨트롤 제제, 기타 스킨 케어 제제, 및 수화 조성물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 화장품 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 UV 광자를 흡수하거나 반사하는 화합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0009] 특정한 실시형태에서, 조성물은 약 0.25 wt.% 내지 약 2.0 wt.%의 디코이 분자를 포함할 수 있고, 여기서, 활성제는 살리실레이트, 리도카인, 선블록, 레티놀, 비마토프로스트, 스테로이드, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 조성물은 약 1.0 wt.% 내지 약 5.0 wt.%의 디코이 분자를 포함할 수 있고, 여기서, 활성제는 항생제, 항진균제, 생물제제, 항체, 거대분자 활성제, 펩타이드-계 치료제, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0010] 추가 실시형태는 하나 이상의 활성제 및 약 2,000 달톤 내지 약 60,000 달톤의 평균 분자량을 갖는 세포의 기질 성분 또는 이의 단편 약 0.25 wt.% 내지 약 10 wt.%를 포함하는 조성물을 대상자의 표면 조직에 도포하는 단계를 포함하는 활성제의 전달 방법을 포함한다. 특정한 실시형태에서, 디코이 분자는 하이알루론산, 콜라겐, 피브로넥틴, 엘라스틴, 렉틴, 및 이의 단편 및 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0011] 특정한 실시형태에서, 이러한 방법의 조성물은 약 1 mg 내지 약 1000 mg의 세포의 기질 성분 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 방법의 조성물은 약 0.1 wt.% 내지 약 25 wt.% 활성제를 포함할 수 있고, 일부 실시형태에서, 이러한 방법의 조성물은 약 1 mg 내지 약 1000 mg 활성제를 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 활성제는 진통제, 항균제, 항진균제, 마취제, 스테로이드, 레티놀, 가바펜틴, 프레가발린, 미노사이클린, 살리실레이트, 아세틸 살리실산, 사이클로스포린, 타크롤리무스 (FK506), 하이드로코르티손, 리도카인, 비마토프로스트, 보툴리눔 독소, 타달라필, 항체, 항체 단편 등 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 본 발명의 특성 및 이점을 완전히 이해하기 위해, 수반되는 도면과 관련된 하기 상세한 설명을 참조할 수 있다:

도 1a-1b는, 펩타이드 단독의 조성물로부터의 펩타이드 플럭스에 대한, 10,000 Da, 20,000 Da, 40,000 Da, 60,000 Da, 또는 100,000 Da의 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자를 포함하는 펩타이드 조성물을 위한 펩타이드 플럭스(flux)의 백분율을 나타내는 그래프이고, 여기서, 플럭스는 손상되지 않은 각질층을 갖는 피부(도 1a)에서 및 박리된 각질층을 갖는 피부(도 1b)에서 측정하고, 각 조성물을 이중으로(duplicate) 측정하였다(실선, 파선).

도 2는, 디코이 분자 없는 조성물에 대한, 살리실레이트 및, 소(5,000 Da 내지 10,000 Da), 소 내지 중(10,000 Da 내지 20,000 Da), 저 내지 중(20,000 Da 내지 30,000 Da), 및 중(30,000 Da 내지 40,000 Da)으로 지정된 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자의 조성물로부터 살리실레이트 플럭스의 증가 백분율을 나타내는 막대 그래프이다.

도 3은, 디코이 분자 없는 조성물에 대한, 하이드로코르티손 및, 극소(very small)(5,000 Da 내지 10,000 Da), 소(small)(10,000 Da 내지 20,000 Da), 중(mid)(30,000 Da 내지 40,000 Da), 및 대(large)(40,000 Da 내지 60,000 Da)로서 지정된 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자의 조성물로부터 하이드로코르티손 플럭스의 증가 백분율을 나타내는 막대 그래프이다.

도 4는 리도카인 및, 매우 극소(very very small)(2,000 Da 내지 5,000 Da), 극소(5,000 Da 내지 10,000 Da), 및 소(10,000 Da 내지 20,000 Da)로서 지정된 분자량을 갖는 엘라스틴 디코이 분자 및 디코이 분자 비함유의 국소 도포된 조성물로부터 돼지 피부에서 리도카인의 백분율을 나타내는 막대 그래프이다.

도 5는 디코이 비함유 조성물과 비교하여, 미노사이클린 및, 3,000 Da, 5,000 Da, 및 10,000 Da로서 지정된 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자를 포함하는 조성물로부터 돼지 피부에서 국소 도포된 미노사이클린의 백분율을 나타내는 막대 그래프이다.

도 6은 피부내 UVA 및 UVB 흡수를 나타내는 막대 그래프이고(4.0은 100%에 상응함), 여기서, 상기 막대는 시판되는 선스크린(Anthelios 60)에 첨가된 디코이 분자를 갖는 선스크린 조성물 및 시판되는 선스크린(Anthelios 60)에 상응한다.

도 7a-7b는 시판되는 선스크린(Anthelios 60) 단독(도 7a)을 위한 및 디코이 분자를 갖는 시판되는 선스크린(Anthelios 60)(도 7b)을 위한 파장(nm)의 함수로서 UV 흡수 그래프이다.

도 8은 시판되는 선스크린(Anthelios 60)(실선)을 위한 및 디코이 분자를 갖는 시판되는 선스크린(Anthelios 60)(파선)을 위한 파장(nm)의 함수로서 피부를 통한 백분율 UV 흡광도를 나타내는 그래프이다.

도 9는 가바펜틴 및 나트륨 하이알루로네이트의 국소 제형으로부터 및 가바펜틴 단독의 국소 제형으로부터 시험관내 돼지 피부 이식편 내로 전달된 조직 중 가바펜틴의 양(μg 가바펜틴/g 조직)을 나타내는 막대 그래프이다.

도 10은 pal-KTTKS 및 나트륨 하이알루로네이트의 국소 제형으로부터 및 pal-KTTKS 단독의 국소 제형으로부터 시험관내 돼지 피부 이식편 내로 전달된 조직 중 팔미토일-라이신-트레오닌-트레오닌-라이신-세린(pal-KTTKS)의 양(μg pal-KTTKS/50 mg 조직)을 나타내는 막대 그래프이다.

도 11은 엘라스틴의 디코이 분자가 살리실레이트 및 염수의 조성물과 비교하여 상기 조성물에 포함되는 경우, 돼지 점막 조직을 거쳐서 살리실레이트 전달의 증가 백분율을 나타내는 막대 그래프이다.

도 12는 항체 단독과 비교하여 항체 및 vv저(vvlow), v저(vlow) 및 v저(low)로서 지정된 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자로 이루어진 조성물로부터 항체 플럭스의 증가 백분율을 나타내는 막대 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

상세한 설명

[0014]

본원에 하기 다양한 양상이 보다 충분하게 기재될 것이다. 그러나, 이러한 양상은, 다수의 다양한 형태로 구체화될 수 있고, 본원에 열거된 실시형태에 제한되는 것으로 해석되어서는 안되고; 오히려, 이들 실시형태가 제공되고 이에 따라 이러한 개시내용은 철저하고 완전할 것이며, 당해 기술 분야의 숙련자에게 이의 범위를 완전히 전달할 것이다.

[0015]

여기서, 어떠한 값의 범위가 제공되면, 상기 범위의 상한 내지 하한 사이에 오는 값 각각, 및 지시된 범위 내의 임의의 다른 지시된 값 또는 사이에 오는 값이 개시 내용 내에 포함되는 것을 의도한다. 예를 들면, 1 μm 내지 8 μm 의 범위가 기재되면, 2 μm , 3 μm , 4 μm , 5 μm , 6 μm , 및 7 μm 또한 뿐만 아니라 1 μm 이상의 값의 범위 및

8 μm 이하의 값의 범위를 명시적으로 개시함을 의도한다.

- [0016] 단수 형태 하나 및 상기("a," "an," 및 "the")는 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 하나의 "중합체" 언급은 단일 중합체 뿐만 아니라 2개 이상의 동일하거나 상이한 중합체를 포함하고; 하나의 "부형제" 언급은 단일 부형제 뿐만 아니라 2개 이상의 동일하거나 상이한 부형제 등을 포함한다.
- [0017] 본 발명의 개시내용의 조성물은 개시된 성분을 포함하거나, 개시된 성분으로 본질적으로 이루어지거나, 개시된 성분으로 이루어질 수 있다.
- [0018] 모든 백분율, 부 및 비는 국소 조성물의 총중량을 기초로 하고, 모든 제공된 측정은 달리 명시되지 않는 한 약 25°C에서 수행한다.
- [0019] 단어 "약"은, 수치 값 바로 앞에 있는 경우, 당해 값의 플러스 또는 마이너스 10%의 범위를 의미하고, 예를 들면, 개시내용의 정황에서 달리 지시하지 않는 한 "약 50"은 45 내지 55을 의미하고, "약 25,000"은 22,500 내지 27,500 등을 의미하거나, 이러한 해석과 일치하지 않는다. 예를 들면, 수치 값 목록, 예를 들면, "약 49, 약 50, 약 55, "약 50"은 선행 및 후속 값 사이의 간격(들)의 반 미만까지 확장된 범위를 의미하고, 예를 들면, 49.5 초과 내지 52.5 미만이다. 추가로, 구절 "약 소정 값 미만" 또는 "약 소정 값 초과"는 본원에 제공된 용어 "약"의 상기 정의의 관점에서 이해하여야 한다.
- [0020] 본원에 사용된 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 화합물(또한 관심 대상 제제로서도 언급됨) 또는 화합물(관심 대상 제제) 또는 조성물의 약제학적으로 허용되는 염을 대상자에게 직접적으로 투여함을 언급한다.
- [0021] 본원에 사용된 용어 "담체"는 담체, 부형제, 및 희석제를 포함하고, 약제학적, 화장용 또는 다른 제제를 각질층 또는 가시층과 같은 조직 층을 통해 운반 또는 수송하는 것에 관련된 액체 또는 고체 필러, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다.
- [0022] 용어 "장애"는 본 발명의 개시내용에 포함된 용어 질환, 상태, 또는 질병을 의미하는 것으로 사용되고, 달리 지시되지 않는 한, 용어 질환, 상태, 또는 질병을 상호교환하여 사용한다.
- [0023] 용어 "유효량" 및 "치료학적 유효량"은 본 발명의 개시내용에서 상호교환하여 사용하고, 대상자에게 투여되는 경우, 대상자에서 장애의 증상을 감소시킬 수 있는 화합물의 양을 언급한다. "유효량" 또는 "치료학적 유효량"을 포함하는 실제 양은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 장애의 중증도, 환자의 사이즈 및 건강 및 투여 경로를 포함하여 다수의 상태에 의존하여 가변적일 것이다. 숙련된 의학 종사자는 의학 기술에 공지된 방법을 사용하여 적합한 양을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0024] 구절 "약제학적으로 허용되는"은 -- 건전한 의학적 판단 범위 내에서 -- 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 및/또는 다른 포유동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 관심 대상 제제/화합물, 염, 조성물, 용량 형태(dosage form) 등이 합리적인 이득/위험 비에 적합하다는 것을 언급하기 위해 본원에 사용된다. 일부 양상에서, "약제학적으로 허용되는"은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 인지된 포유동물(예를 들면, 동물), 및 보다 특히 사람에서 사용하기 위한 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 열거된 것을 의미한다.
- [0025] 본원에 사용된 용어 "염"은 유리 산의 알칼리 금속 염을 형성하기 위해 그리고 유리 염기의 부가 염을 형성하기 위해 통상 사용되는 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 염의 성질은 중요하지 않고, 단 이는 약제학적으로 허용된다. 용어 "염"은 또한 부가 염의 용매화물, 예를 들면, 수화물, 뿐만 아니라 부가 염의 다형체를 포함한다. 적합한 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기산으로부터 또는 유기산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 카본산, 황산, 및 인산이다. 적합한 유기산은 카복실산 및 설폰산, 예를 들면 포름산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 메실산, 스테아르산, 살리실산, p-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 판토텐산, 톨루엔설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 설파닐산, 사이클로헥실아미노설폰산, 알렌산, 3-하이드록시부티르산, 갈락타르산 및 갈락투론산을 함유하는 지방족, 지환족, 방향족, 아릴지방족, 및 헤테로사이클릴로부터 선택될 수 있다.
- [0026] 용어 "환자" 및 "대상자"는 상호교환가능하고, 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 임의의 살아있는 유기체를 의미하기 위해 사용된다. 이와 같이 용어 "환자" 및 "대상자"는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 임의의 비-사람 포유동물, 영장류 또는 사람을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, "환자" 또는 "대상자"는 포유동물, 예

를 들면, 마우스, 래트, 다른 설치류, 래빗, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 영장류, 또는 사람이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상자는 성인, 어린이 또는 유아이다. 일부 실시형태에서, 환자 또는 대상자는 사람이다.

[0027] 용어 "치료함"은, 예를 들면, 피부 장애 또는 전신 상태를 치료하는 방법을 언급하면서 본원에 사용되고, 일반적으로 화합물 또는 조성물을 받지 않은 대상자에 비해 대상자에서 의학적 상태의 빈도를 감소시키고 의학적 상태의 개시를 지연시키는 화합물 또는 조성물의 투여를 포함한다. 이는 대상자의 상태를 개선시키거나 안정화시키기 위한 방식에서 증상, 임상 증상, 및 상태의 기저 병리를 역전, 감소, 또는 정지시킴을 포함할 수 있다.

[0028] 소정 범위에 따라서 또는 임의의 유사한 방식으로 주장할 수 있는, 그룹 내 임의의 하위-범위 또는 하위-범위의 조합을 포함하는 임의의 이러한 그룹의 개별적인 일원을 조건부로 또는 제외할 권한을 보유하여, 본 발명의 개시내용의 전체 측정 보다 작은 것을 임의의 이유로 주장할 수 있다. 추가로, 임의의 개별적인 치환체, 유사체, 화합물, 리간드, 구조, 또는 이의 그룹, 또는 주장된 그룹의 임의의 일원을 조건부로 또는 제외할 권한을 보유하여, 본 발명의 개시내용의 전체 측정 보다 작은 것을 임의의 이유로 주장할 수 있다. 본 발명의 개시내용 전반에서, 다양한 특허, 특허 출원 및 공보를 참조한다. 이들 특허, 특허 출원 및 공보의 개시 내용은 이의 전문이 본 발명의 개시일에 당해 기술 분야의 숙련가들에게 공지된 바와 같은 기술의 상태를 보다 완전하게 기술하기 위해 본 발명의 개시내용에 포함된다. 인용된 특허, 특허 출원 및 공보와 본 발명의 개시내용 사이의 불일치가 있으면 본 발명의 개시내용이 우선할 것이다.

[0029] 편의상, 명세서, 실시예 및 청구범위에 사용된 특정 용어를 여기에 수집한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 발명의 개시내용에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명의 개시내용이 속하는 기술 분야의 일반적 숙련가들이 공통으로 이해할 수 있는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0030] 본 발명의 다양한 실시형태는 조직의 재배열을 야기할 수 있는 활성제 및 디코이 분자를 포함하는 조성물을 지시하고, 상기 조성물은 접촉되어 일시적으로 세포-세포(즉, 세포간) 및 세포-골격 부착을 방해하여 활성제가 세포 층을 통해 통과하고 조직 전역에서 세포 내로 활성제의 수동 세포내 횡단하게 한다. 추가 실시형태는 조직을 활성제 및 디코이 분자를 포함하는 조성물과 접촉시켜 활성제를 투여하기 위한 방법을 포함한다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 소분자 약물, 거대 분자 약물, 생물체제, 항체, 키메라 항체, 펩타이드, 항산화제 등 및 이의 조합을 포함하는 임의의 활성제를 투여하기 위해 사용할 수 있다. 상기 조성물 및 방법은 또한 진단적 목적을 위해 그리고 다양한 조직을 통해 진단적 분자의 유동을 증대하기 위해 사용할 수 있다. 조성물은 피부, 점막, 눈, 귀, 비내, 구강내, 입술, 요도구, 질, 항문, 혀, 설소대, 털, 치아 등을 포함하는 임의의 표면 조직에 도포될 수 있다.

[0031] 특정 실시형태에서, 디코이 분자는 세포외 기질 성분 또는 이의 단편 또는 세포외 기질과 관련된 수용체일 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 디코이 분자는 하이알루론산, 엘라스틴, 콜라겐, 피브로넥틴, 렉틴 등 및 이의 조합일 수 있다.

[0032] 디코이 분자의 크기는 세포-세포 및 세포-골격 파괴에 영향을 줄 수 있다. 다양한 실시형태에서, 디코이 분자는 100,000 달톤("Da") 미만의 평균 분자량을 가질 수 있다. 특정한 실시형태에서, 디코이 분자는 약 2,000 Da 내지 약 60,000, 약 2,000 Da 내지 약 40,000 Da, 또는 약 5,000 Da 내지 약 40,000 Da의 평균 분자량을 가질 수 있다. 다른 실시형태에서, 디코이 분자는 약 2,000 Da 내지 약 5,000 Da ("극소" 크기), 약 5,000 Da 내지 약 10,000 Da ("소" 크기), 약 10,000 Da 내지 약 20,000 Da ("소-내지-중(small-to-mid)" 크기), 약 20,000 Da 내지 약 30,000 Da ("저-내지-중(low-to-mid)" 크기), 약 30,000 Da 내지 약 40,000 Da ("중" 크기), 약 40,000 Da 내지 약 60,000 Da ("대" 크기), 또는 약 60,000 Da 내지 약 100,000 Da ("극대(very large)" 크기)의 평균 분자량을 가질 수 있다. 디코이 분자가 일반적으로 세포외 기질 성분의 단편을 포함하기 때문에, 실시형태의 조성물은 상기 확인된 범위 중 어느 것 내 그리고 "평균 분자량" 밖인 디코이 분자를 포함할 수 있다. 예를 들면, 디코이 분자는 평균 분자량이 소-내지-중인 경우 대 및 극대인 또는 극소 및 소 개별적인 분자를 포함할 수 있다.

[0033] 조성물 중 디코이의 양은 파괴 깊이를 조절하여 세포-세포 및 세포-골격 파괴에 영향을 줄 수 있고, 이에 의해 활성제의 침투 깊이를 조절한다. 일반적으로, 다양한 실시형태의 조성물에 존재하는 디코이의 양은 약 0.1 wt.% 내지 약 10 wt.%, 및 특정한 실시형태에서, 이러한 조성물에서 디코이의 양은 약 0.1 wt.% 내지 약 2.0 wt.%, 약 0.25 wt.% 내지 약 3.0 wt.%, 약 0.5 wt.% 내지 약 5.0 wt.%, 약 0.75 wt.% 내지 약 7.5 wt.%, 또는 이들 예시 범위에 포함된 임의의 범위 또는 개별적인 농도일 수 있다. 상기 나타낸 바와 같이, 디코이 분자의 양은 활성제의 침투 깊이를 조절할 수 있다. 예를 들면, 조성물이 국소 투여되는 경우, 비교적 낮은 농도의 디

코이 분자, 예를 들면, 약 0.1 wt.% 내지 약 2.0 wt.% 또는 약 0.25 wt.% 내지 약 1.0 wt.%는, 표피를 거쳐, 예를 들면, 과립층을 통해 가시층 내로 활성제를 부분적으로 수송할 수 있다. 조성물이 국소 투여되는 경우, 더 높은 농도의 디코이 분자, 예를 들면, 약 0.5 wt.% 내지 약 5.0 wt.% 또는 약 0.5 wt.% 내지 약 3.0 wt.%는, 표피를 거쳐 기저막 기저 조직 층, 예를 들면, 진피, 피하, 및 혈류까지 활성제를 완전히 수송할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물 중 디코이 분자의 양은 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 900 mg, 약 1 mg 내지 약 800 mg, 약 1 mg 내지 약 700 mg, 약 1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 300 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 120 mg, 약 50 mg 내지 약 120 mg 또는 이들 값 중 임의의 2개 사이의 범위일 수 있다.

[0034] 디코이 분자의 농도는 활성제의 침투 깊이를 조절할 수 있기 때문에, 예를 들면, 표피를 표적화하는 활성제는, 더 낮은 농도의 디코이 분자, 예를 들면, 약 0.1 wt.% 내지 약 2.0 wt.% 또는 약 0.25 wt.% 내지 약 1.5 wt.%를 포함하는 조성물에 포함될 수 있고, 예를 들면, 진피 또는 피하조직을 표적화하는 활성제는 더 높은 농도의 디코이 분자, 예를 들면, 약 1.0 wt.% 내지 약 5.0 wt.% 또는 약 1.0 wt.% 내지 약 3.0 wt.%를 포함하는 조성물에 포함될 수 있다. 유사하게는, 활성제의 크기는 조성물의 제형에 영향을 줄 수 있다. 예를 들면, 큰 활성제, 예를 들면, 거대분자 치료학적 또는 생물학적/치료학적 펩타이드는, 유사한 농도가 진피로의 더 적은 치료제의 투여 또는 혈류를 통한 전신 투여를 가능하게 하지만, 표피에 투여하기 위해 더 높은 농도의 디코이 분자, 예를 들면, 약 0.5 wt.% 내지 약 5.0 wt.% 또는 약 0.5 wt.% 내지 약 3.0 wt.%를 필요로 할 수 있다.

[0035] 특정한 실시형태에서, 디코이 분자는 하이알루론산일 수 있다. 하이알루론산은 예를 들면, CD44, 하이알루론산-매개된 운동성을 위한 수용체(RHAMM), 및 세포간 부착 분자-1(ICAM-1)와 상호작용하는 것으로 공지되어 있다. CD44는 몸 전체에 광범위하게 분포되고, 하이알루론산과의 세포 상호작용을 매개한다. ICAM-1은 하이알루론산을 위한 물질대사 세포 표면 수용체이고, 하이알루론산의 ICAM-1로의 결합은 ICAM-1-매개된 염증성 활성화의 제어에 기여할 수 있다. 하이알루론산은 디삭카라이드의 중합체이다. 이론에 결부시키지 않고, 하이알루론산의 낮은 분자량 단편은 세포간 상호작용을 중단시켜 및/또는 세포 손상 반응을 촉발시켜 세포-세포 및 세포-골격 부착을 방해할 수 있고, 이는 하이알루론산 디코이 분자를 직접적으로 접촉하지 않은 세포 사이의 세포간 상호작용을 방해할 수 있다.

[0036] 일부 실시형태에서, 디코이 분자는 콜라겐일 수 있다. 콜라겐은 다양한 형태로 다수의 공급원으로부터 단리될 수 있다. 예시적인 콜라겐은 콜라겐 타입 I, 콜라겐 타입 II, 콜라겐 타입 III, 콜라겐 타입 IV, 또는 콜라겐 타입 V를 포함한다. 콜라겐은 또한 원섬유 콜라겐 또는 비-원섬유성 콜라겐일 수 있다. 낮은 분자량 콜라겐은, 예를 들면, 가수분해 등에 의해 만들어질 있고, 하이알루론산과 같이, 낮은 분자량 콜라겐은 세포간 상호작용을 중단시켜 및/또는 세포 손상 반응을 촉발시켜 세포-세포 및 세포-골격 부착을 방해할 수 있고, 이는 조직내 심부 세포 사이의 세포간 상호작용을 방해할 수 있다.

[0037] 특정 실시형태에서, 디코이 분자는 피브로넥틴일 수 있다. 피브로넥틴은 디설파이드 결합 쌍에 의해 연결된 2개의 거의 동일한 단량체로 이루어진 단백질 이량체이다. 피브로넥틴은 인테그린으로 지칭된 막-스패닝(membrane-spanning) 수용체 단백질 및 세포외 기질 성분, 예를 들면, 콜라겐, 섬유소, 및 헤파린 설페이트 프로테오글리칸에 결합된다. 하이알루론산 및 콜라겐과 같이, 피브로넥틴 단편은 세포간 상호작용을 중단시켜 및/또는 세포 손상 반응을 촉발시켜 세포-세포 및 세포-골격 부착을 방해할 수 있고, 이는 조직내 심부 세포 사이의 세포간 상호작용을 방해할 수 있다.

[0038] 일부 실시형태에서, 디코이 분자는 엘라스틴일 수 있다. 엘라스틴은 결합 조직에서 발견되는 단백질이고, 체내 다수 조직을 신장(stretching) 또는 수축 후 이의 형태를 재개할 수 있게 한다. 하이알루론산과 같이, 콜라겐, 및 피브로넥틴, 엘라스틴 단편은 세포간 상호작용을 중단시켜 및/또는 세포 손상 반응을 촉발시켜 세포-세포 및 세포-골격 부착을 방해할 수 있고, 이는 조직내 심부 세포 사이의 세포간 상호작용을 방해할 수 있다.

[0039] 다양한 실시형태의 조성물은 전신 또는 국소 전달용 제제를 포함하는 거의 모든 활성제를 포함할 수 있다. 활성제의 비-제한적인 예는 생물학적, 치료학적 펩타이드, 바이오미메틱 펩타이드, 및 소분자 및 거대 분자 진통제, 항진균제, 항균제, 마취 제제, 및 스테로이드를 포함한다.

[0040] 실시형태에 포함된 생물학적, 치료학적 펩타이드, 및 바이오미메틱 펩타이드는, 이에 제한되는 것은 아니지만,

보툴리눔 독소 및 키메라 또는 이의 유도체, 항체, 항체 단편, 항체의 유도체, 레줄린, CG-푸릴록스, CG-더마힐, CG케라민2, 프로하이린-β4, CG-TGP2, CG-EDP3, CG-IDP 등 및 이의 조합을 포함한다. 추가 예는 텔 성장 촉진을 위한 펩타이드에 관한 US2014/0309157 및 항산화제 활성을 갖는 펩타이드를 기술하는 2015/17601에서 발견할 수 있다.

[0041] 진통제, 항진균제, 항균제, 및 마취 제제, 및 스테로이드의 비-제한적인 예는 가바펜틴, 프레가발린, 미노사이클린, 아세틸 살리실산, 사이클로스포린, 타크롤리무스(FK506), 비마토프로스트 및 다른 PGE2 저해제, 타달라필, 클린다마이신, 코르티손, 미녹시딜, 미녹시딜 설페이트, 니아신아미드, 메틸살리실레이트, 가바펜틴, 하이드로코르티손, 팔미토일-KTTKS 펩타이드, 페니토인, 비타민 B12, 사이클로벤자프린, 아나스트로졸, 리도카인, 레티노산, 레티닐 프로피오네이트, 미노사이클린, 게타마이신 설페이트, 비마토프로스트, 미녹시딜 설페이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 아스코르브산, 트라넥삼산, 살리실산 (나트륨 살리실레이트), 하이드로퀴논, 레노킨(Renokin)®, 톨프나프테이트, 클로트리마졸, 테르비나핀, 이소트레티노인, 트렌티노인, 코지산, 프레드니손, 섰스크린 활성제, 예를 들면, 호모살레이트, 옥티살레이트, 옥토크릴렌, 또는 아보벤존, 하이드로코르티손, 리도카인, 익세키주맙 탈츠, 아미노레불린산 (ALA), 바리시티닙, 토파시티닙, 아달리무맙, 시트로넬라 오일, 3(N-부틸-N-아세틸)아미노프로피온산 에틸 에스테르, 사레사이클린, D3 유사체, 칼시뉴린 저해제, 메클로레타민, 면역 항원, 이미퀴모드, 이부프로펜, 셀레코시브, 디클로페낙, 실테나필, 사이클로피록스, 사레사이클린, 에스트로겐, 공액 에스트로겐(PREMARIN®) 등 및 이의 조합을 포함한다.

[0042] 다양한 실시형태에서, 활성제는 다음 중 하나 이상일 수 있다: α-토코페롤, β-카로텐, 2-머캅토벤조티아졸, 아바카비르, 아바타셉트, 압식시맙, 아브로타눔, 압신티, 아카시아, 아캄프로세이트, 아카보스, 아세부톨롤, 아세프로마진 말레에이트, 아세타게식, 아세트아미노펜, 아세타졸라미드, 아세트산, 아세토하이드록삼산, 아세틸시스테인, 아세틸-티로신, 산성화 포스페이트 플루오라이드, 아시트레틴, 아클리디늄, 아코나이트, 아코니툼 나펠루스, 아크레모늄 세팔로스포름, 악타에아 스피카타, 아사이클로비르, 아달리무맙, 아다팔렌, 아데닌, 아데노신, 아도니스 버날리스, 아드레날린, 아에스쿨루스 히프, 아에투스사 시나폼, 아파티닙, 아폭솔라너, 아가리쿠스 무스카리우스, 아그누스 카스투스, 아일란투스 글란둘로수스, 아클로마이드, 알라닌, 알벤다졸, 알비글루타이드, 알부민 사람, 알부테롤, 알카프타딘, 알클로메타손, 알데스류킨, 알렌드로네이트, 알레트리스 파리노사, 알팔파, 알팔살론, 알펜타닐, 알푸조신, 알리코루맙, 알리스키렌 헤미푸마레이트, 알리트레티노인, 알란토인, 알로푸리놀, 알모트립탄, 알누스 글루티노사, 알로에, 알로세트론, 알프라졸람, 알프로스타딜, 알스토니아 콘스트릭타, 알테나리아 테누이스, 알트레노게스트, 알루미늄, 아만타딘, 암브레르그리스, 암브로시아 아르테미시아 에폴리아, 아미카신, 아밀로라이드, 아미노카프로산, 아미노히푸레이트, 아미노레불린산, 아미노펜타미드, 아미노필린, 아미노프로파진, 아미오다론, 아미트립틸린, 암로디핀, 암모니아, 아모바르비탈, 아목사핀, 아목시실린, 암페타민, 암포마이신, 암포테리신 B, 암피실린, 암프롤륨, 아밀 니트로숨, 아나갈리스 아르벤시스, 아나그렐라이드, 아나스트로졸, 무수물(Anhydrous), 아니둘라폰긴, 안트랄린, 아포모르핀, 아프라클로니딘, 아프라마이신, 아르가트로반, 아르겐툼 메탈리쿰, 아르기닌, 아리피프라졸, 아르모다피닐, 아르니카, 아르센아미드, 비소, 아르세니쿰, 아르테메테르, 아르티카인, 아사포에티다, 아사룸 유로파에움, 아스클레피아스 투베로스, 아스코르브산, 아세나파인 말레에이트, 아스파르트산, 아스피린, 아트라쿠름 베실레이트, 아트립플렉스 렌티포르미스, 아트로파 벨라도나, 아트로핀, 아타폴자이트, 아우레오바시둑 폴룰라리아 폴룰란스, 아우룸 브로마툼, 아우룸 이다툼, 아우룸 메탈리쿰, 아우룸 무리아티쿰, 아베나 사티바, 아비박담, 아빌라마이신, 아보벤조, 아보벤존, 악시티닙, 아자시티딘, 아자페론, 아자티오프린, 아젤라산, 아젤라스틴, 아지트로마이신, 아스트레오남, 바시트라신, 바클로펜, 바디아가, 발살라지드, 발사툼 페루비아눔, 밤버마이신, 바프티시아 틸크 토리아, 바륨, 바리타, 바실릭시맙, 베클로메타손, 벨라타셉트, 베나제프틸, 벤드로플루메티아지드, 벤토쿠아탐, 벤즈알코늄, 벤조카인, 벤조나테이트, 벤조페논, 벤조일 퍼옥사이드, 벤즈페타민, 벤즈트로핀, 벤질 알코올, 베라크탄트, 베타 카로텐, 베타-아미노프로피오니트릴, 베타메타손, 베타솔롤, 베타콜, 벡사로텐, 베즐로톡수맙, 비칼루타미드, 비시세이트, 비마토프로스트, 비오틴, 비사코딜, 비스무툼 메탈리쿰, 비스포를롤 푸마레이트, 비발리루딘, 블레오마이신, 보세프레비르, 볼데논, 보락스, 보리쿰 아시둑, 보수티닙, 보트리티스 시네레아, 보툴리눔 독소 타입 A, 보빈 소마토프로핀(소메트리보브 아연), 브리모니딘, 브린졸라미드, 브로달루맙, 브롬페낙, 브로민, 브로모크립틴, 부테소나이드, 불타비탈, 부메타나이드, 부피바카인, 부프레노르핀, 부퀴놀레이트, 부스피론, 부타바르비탈, 부타카인, 부탈비탈, 부탐벤, 부타미솔, 부테나핀, 부토르파놀, 부틸, 카바지탁셀, 카베르골린, 칼라둑 세귀눔, 칼라민, 칼카레아 아세티카, 칼카레아 아르세니시카, 칼카레아 카보니카, 칼카레아 카우스티카, 칼카레아 플로우르, 칼카레아 플루오리카, 칼카레아 이다타, 칼카레아 무리아티카, 칼카레아 옥살리카, 칼카레아 포스포리카, 칼카레아 실리케이트, 칼카레아 숄플루이카, 칼카레아 숄푸리카, 칼세리아 카보니카, 칼세리아 포스포리카, 칼시포트리엔, 칼시포트리엔, 칼시트리올, 칼슘, 칼게스트, 캄벤다졸, 캄포

르, 카나키누말, 칸데사르탄 실렉세틸, 칸타리디늄, 칸타리스, 카페시타빈, 카프로모렐린, 캅사이신, 캅시쿰, 카프토프릴, 카라미펜 에디실레이트, 카르바콜, 카르바독스, 카바마제핀, 카바미드, 카르비도파, 카보 아니말리스, 카보 베게타빌리스, 카볼리쿰 아시둠, 카보마이신, 탄소, 카보네이트 석회, 바륨의 카보네이트, 칼륨의 카보네이트, 나트륨의 카보네이트, 카보네움, 카보플라틴, 카보프로스트 트로메타민, 카복시메틸셀룰로스, 카르두스 마리아누스, 카르펜타닐 시트레이트, 카르이소프로돌, 카르니다졸, 카르프로펜, 카륨 카르비, 카르베딜롤, 카스카릴라, 카제인, 카스포핑긴, 카스타네아 베스카, 카스터에움, 카울로필룸, 카우스티쿰, 세드론, 세파클로르, 세파드록실, 세파졸린, 세프디니르, 세페핀, 세포탁심, 세포테탄, 세포베신, 세폭시틴, 세프로독심 프록세틸, 세프로질, 세프타롤린 포사밀, 세프타지딤, 세프티오프르, 세프트리악손, 세푸록심, 셀레콕시브, 센크리스 콘토르트릭스, 세팔란투스 옥시덴탈리스, 세팔렉신, 세파피린 B, 세리티닙, 세티리진, 세틸피리디늄, 세비렐린, 카에토름 글로보숨, 켈리도늄 마주스, 케노디올, 케노포덤 안텔민티쿰, 키마필라 움벨라타, 차이나 술푸리쿰, 킨초나 오피시날리스, 키니늄, 클로페디아놀, 클로랄, 클로라민, 클로람페니콜, 클로르사이클리진, 클로르디아제폭사이드, 클로르헥시딘, 염소, 클로리늄, 클로로부타놀, 클로로프로카인, 클로로퀸, 클로로티아지드, 클로록실레놀, 클로르페네신, 클로르페니라민, 클로르프로마진, 클로르프로파미드, 클로르테트라사이클린, 클로르탈리돈, 클로르족사존, 콜레칼시페롤, 콜레스테리늄, 콜레스티라민, 코리오고나도트로핀 알파, 용모막 고나도트로핀, 크롬, 크로뎀, 키모트립신, 시클로피록스, 시쿠타 비로사, 실라스타틴, 실로스타졸, 시메티딘, 시맥스 렉툴라리우스, 시미시푸가 라세모사, 시나, 시네라리아 마리티마, 시프로플록사신, 시사트라쿠름, 시스플라틴, 시스투스 카나덴시스, 시탈롤프람, 시트르산, 시트로마 마그네슘, 클라도스포룸 클라도스포리오이데스, 클라드리빈, 클라리트로마이신, 클라불라네이트, 클레마스틴, 클레마티스 에렉타, 클렌부테롤, 클리디늄, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로베타솔, 클로코르톨론, 클로드로네이트, 클로파라빈, 클로미펜, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로니딘, 클로피도그렐, 클로피돌, 클로프로스테놀, 클로라제페이트, 클로르술론, 클로트리마졸, 클록사실린, 클로자핀, 코발라민, 코발툼, 코비시스타트, 코카인, 코데인, 콜키신, 콜키시늄, 콜레스티폴, 콜리스티메테이트, 콜라게나제 산틸, 콜로이드 철 옥사이드, 콜로이드 황, 콜로신티스, 화합물 벤조인, 콘두란고, 코늄, 공액 에스트로젠, 콘발라리아 마잘리스, 코파이바 오피시날리스, 구리, 코르티코트로핀, 코르티손, 코신티로핀, 쿠우마포스, 크라타게우스 옥시칸타, 크레솔, 크리조티닙, 크로쿠스 사티부스, 크로몰린, 크로탈루스 호리두스, 크로타미톤, 크로톤 티글룸, 크립테코디늄 코니 DHA 오일, 쿠베바 오피시날리스, 쿠쿠르비타 시트룰루스, 쿨렉스 피페옌스, 구리, 쿠프룸, 쿠르볼라리아 이나에쿠알리스, 오징어 잉크, 시아노코발라민, 사이클라멘 유로파에움, 사이클리진, 사이클로벤자프린, 사이클로포스포미드, 사이클로세린, 사이클로스포린, 시프로헵타딘, 시스테인, 시타라빈, 시티오에이트, 다비가트란, 다브라페닙, 다카바진, 다클라타스비르, 다클리주맘, 다이콘, 달팜프리딘, 달테파린, 다나졸, 다노플록사신, 단트롤렌, 다파글리폴로진, 다프손, 다프토마이신, 다리페나신, 다사부비르, 다사티닙, 다투라 스트라모늄, 다우노루비신, 데시타빈, 데코퀴네이트, 데페라시록스, 데페록사민, 델라비르딘, 델피늄 스타피사그리아 시드, 텔심, 데메클로사이클린, 데라콕시브, 데스플루란, 데시프라민, 데시루딘, 데슬로라타딘, 데슬로렐린, 데스모프레신, 데소게스트렐, 데소나이드, 데속시메타손, 데속시코르티코스테론, 데스벤라팍신, 텍사메타손, 텍스메데토미딘, 텍스라족산, 텍스트란, 텍스트르메토르판, 텍스트로암페타민, 텍스트로스, 디아트리지오에이트, 디아제팜, 디아족사이드, 디베이직, 디부카인, 디클로로펜, 디클로르보스, 디크로메이트, 디클라주릴, 디클로페낙, 디클록사실린, 디사이클로민, 디다노신, 디에틸카바마진, 디에틸프로피온, 디플로라손, 디플록사신, 디플루니살, 디기탈리스 푸르푸레아, 디곡신, 디하이드로에르고타민, 디하이드로스트렙토마이신, 딜티아젬, 디멘하이드리네이트, 디메티콘, 디메틸, 디노프로스톤, 디오스코레아 빌로사, 디오스코레이늄, 디펜하이드라민, 디피페라진, 디프레노르핀, 디피리다몰, 딜로타파이드, 디소피라미드, 디설피람, 디티아자닌, 디발프로엑스, 도부타민, 도세탁셀, 도콘, 도코넥산트, 도코사놀, 도페닐라이드, 도그 에피텔리아, 도그 페넬, 돌라세트론, 돌리초스 프루리엔스, 돔페리돈, 도네페질, 도파민, 도라벡틴, 도르졸라미드, 독사프람, 독사조신, 독세핀, 독세르칼시페롤, 독소루비신, 독시사이클린, 드레크슬레아 헬민토스포룸, 드로나비롤, 드론다론, 드로페리돌, 드로세라 로툰디폴리아, 드로스피레논, D-티아민, 둘라글루타이드, 둘카마라, 둘록세틴, 두레졸, 두타스테라이드, 디클로닌, 에감술, 에키나세아 푸르푸레아, 에초티오페이트, 에코나졸, 에파비렌즈, 에피나코나졸, 에플로르니틴, 에프로토마이신, 엘랍스 코랄리누스, 엘바스비르, 엘레트립탄, 엘름 차이니즈, 엘름보파그 올라민, 엠부트라미드, 에메다스틴, 에모데프사이드, 엠파글리플로진, 엠트리시타빈, 에날라프틸라트, 엔부비르타이드, 에녹사파린, 엔로플록사신, 엔솔리졸, 엔타카폰, 엔테카비르, 엔잘루타미드, 에페드린, 에페드린, 에페드린, 에피코쿰 니그룸, 에피가에아 라펜스, 에피나스틴, 에피네프린, 에피페구스 버지니아나, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에플레레논, 에포프로스테놀, 에프리노백틴, 에프로사르탄, 에프시프란텔, 엠티피바타이드, 에퀸 티모사이트 먼역 글로불린, 에퀴세툼 아르벤스, 에퀴세툼 히에말레, 에르고칼시페롤, 에르고타민 타르트레이트, 에리게론 카나덴시스, 에르타페넴, 에리시툼 케이리, 에리트로마이신, 에스시탈로프람, 에슈, 에스물물, 에스메프라졸, 에스타졸람, 에스테르화, 에스트라디올, 에스트로젠, 에스트론, 에스트로피페이트, 에스

조피클론, 에타크린산, 에탐부톨, 에티닐 에스트라디올, 에티온아미드, 에토파베이트, 에토숙시마이드, 에틸 알코올, 에틸이소부트라진, 에티노디올, 에티드로네이트, 에토돌락, 에토미데이트, 에토노게스트렐, 에토포사이드, 에토르핀, 유게니아 잠보사, 유게놀, 유포르비아 라티리스, 에베올리무스, 엑세메스탄, 엑세나타이드, 아리사에마 트리필룸 뿌리의 추출물, 아리스톨로키아 클레마티티스의 추출물, 아리조나 애쉬의 추출물, 아리조나 사이프레스의 추출물, 바프티시아 틱토토리아 뿌리의 추출물, 코랄룸 루브룸의 추출물, 아비에스 카나덴시스의 추출물, 아브루스 프레카토리우스 시드의 추출물, 아나카르둠 옥시덴테일의 추출물, 아나카르둠 오리엔테일의 추출물, 아나미르타 코쿨루스 시드의 추출물, 아르테미시아 시나 프레-플로워링 탐의 추출물, 아르테미시아 불가리스의 추출물, 아룸 트리필룸의 추출물, 애쉬 아리조나의 추출물, 애쉬 화이트의 추출물, 아스파라거스의 추출물, 아스펜의 추출물, 아스퍼길루스 푸미가투스 추출물, 아스퍼길루스 니거의 추출물, 오스트리안 파인 비프우드의 추출물, 아보카도의 추출물, 아자디라크타 인디카의 추출물, 바히아 그라스의 추출물, 발드 사이프레스의 추출물, 바베리의 추출물, 보리 식품의 추출물, 베이베리 왁스 마이르틀의 추출물, 비 베놈의 추출물, 비치의 추출물, 소의 추출물, 벨라도나 리프의 추출물, 벨리스의 추출물, 버베리스 아쿠아리우스의 추출물, 버베리스 아퀴폴룸의 추출물, 버베리스 벌그의 추출물, 버베리스 불가리스의 추출물, 버뮤다 그라스의 추출물, 베틀라 알바의 추출물, 버치 블랙의 추출물, 버치 리버 레드 추출물, 버치 화이트의 추출물, 쓴맛 오이의 추출물, 블랙 코호쉬의 추출물, 블랙 리드의 추출물, 블랙 로쿠스트의 추출물, 블랙 페퍼의 추출물, 블랙 폴렌 월넛의 추출물, 블랙 월로우의 추출물, 블라타 아메리카나의 추출물, 블라타 오리엔탈리스의 추출물, 블라텔라 게르마니카의 추출물, 블루그라스 일년생의 추출물, 복스 엘더 애쉬 리프 메이플의 추출물, 브라질 너트의 추출물, 브로콜리의 추출물, 브롬 그라스의 추출물, 브리오니아의 추출물, 부크위트의 추출물, 부쉬마스터 스네이크 베놈의 추출물, 버터컵의 추출물, 양배추의 추출물, 각투스 그란디폴로루스의 추출물, 카드룸 솔푸리쿰의 추출물, 카페인의 추출물, 칼시토인 새민의 추출물, 칼렌듈라의 추출물, 캘리포니아 라이브 오크 코스트의 추출물, 캘리포니아 페퍼 트리의 추출물, 캘리포니아 월넛 블랙 폴렌의 추출물, 칼로멜의 추출물, 칼로트로피스 기간티의 추출물, 칸디다 알비칸스의 추출물, 칸디다 파라프실로시스의 추출물, 칸탈로우프의 추출물, 케어레스워드의 추출물, 당근의 추출물, 캐스터 버치의 추출물, 캐스터 에키의 추출물, 캐스터 오일의 추출물, 고양이 털의 추출물, 고양이 펠트의 추출물, 캐틀 에피텔리움의 추출물, 세아노투스 아메리카너스의 추출물, 시더 엘름의 추출물, 시더 마운틴의 추출물, 시더 레드 추출물, 샬러리의 추출물, 카모마일 식물의 추출물, 카스테트리의 추출물, 체리의 추출물, 닭고기의 추출물, 차이니즈 엘름의 추출물, 치오난투스 비르기니카의 추출물, 신초나의 추출물, 시나몬의 추출물, 시트룰루스 콜로신티스 프루트의 추출물, 클람의 추출물, 클립 모스의 추출물, 콜 타르의 추출물, 코쿨루스 각티의 추출물, 코쿨루스 인디쿠스의 추출물, 콕클레부르의 추출물, 코코아 빈 홀 빈 초콜릿의 추출물, 코코아 버터의 추출물, 코코넛의 추출물, 코드피쉬의 추출물, 코페아의 추출물, 콜린소니아 카나덴시스의 추출물, 콜린소니아 카나덴시스 뿌리의 추출물, 콜로이드 오토밀의 추출물, 컴프리 식물의 추출물, 컴프리 뿌리의 추출물, 커먼 무그위트의 추출물, 커먼 사계브루쉬의 추출물, 커먼 워우드 일년생의 추출물, 코늄 마쿨라툼의 추출물, 코랄 스네이크(미크루루스 폴비우스) 면역 글로불린 안티베닌(에퀸)의 추출물, 옥수수의 추출물, 코튼 린터스의 추출물, 코튼시드의 추출물, 코튼우드 이스턴 커먼의 추출물, 코튼우드 프레몬트의 추출물, 코튼우드 웨스턴의 추출물, 게의 추출물, 크랩프 바크의 추출물, 오이의 추출물, 오징어의 추출물, 사이프레스 아리조나의 추출물, 사이프레스 발드의 추출물, 데이지의 추출물, 단텔리온의 추출물, 다프네 인디카의 추출물, 다프네 메세레움 바크의 추출물, 데들리 나이트셰이드의 추출물, 독 사우어 쉽 소렐의 추출물, 독 엘로우의 추출물, 이스턴 코튼우드 커먼의 추출물, 에키나세아 안구스타폴리아의 추출물, 에키나세아 안구스티폴리아의 추출물, 에그 화이트의 추출물, 난황의 추출물, 엘름 아메리칸의 추출물, 엘름 시더의 추출물, 엘로투주암의 추출물, 잉글리쉬 플랜타인의 추출물, 잉글리쉬 월넛의 추출물, 잉글리쉬 월넛 폴렌의 추출물, 유칼립투스의 추출물, 유칼립투스 오일의 추출물, 유파토룸 퍼폴리아툼의 추출물, 유파토룸 퍼폴리아툼 플라워링 탐의 추출물, 유파토룸 프루프레움의 추출물, 유프라시아의 추출물, 유럽 엘더의 추출물, 팔스 래그워드 부르의 추출물, 도다리의 추출물, 프레그란트 수막의 추출물, 프락시누스 아메리카나의 추출물, 프레몬트 코튼우드의 추출물, 프레쉬워터 스폰지의 추출물, 데이지, 푸쿠스 베시쿨로수스의 추출물, 갈피미아 글라우카 플라워링 탐의 추출물, 가든 루의 추출물, 갈릭의 추출물, 겔세뎀 섀페르비렌스의 추출물, 겔세뎀 섀페르비렌스 뿌리의 추출물, 제라늄 마쿨라툼의 추출물, 저먼 코크로치의 추출물, 생강의 추출물, 징코 빌로바의 추출물, 산양유의 추출물, 골덴로드의 추출물, 골덴실의 추출물, 고퍼 식물의 추출물, 그레이프프루트의 추출물, 그라파이트의 추출물, 그린 커피의 추출물, 그린 피 잉글리쉬의 추출물, 기니아 피그 에피텔리아의 추출물, 핵베리의 추출물, 하젤넛 폴렌의 추출물, 헬로더마 호리돔 베놈의 추출물, 헤모글로빈 글루타머-200 (보빈)의 추출물, 꿀벌의 추출물, 감로의 추출물, 홉의 추출물, 홀스 체스트넛의 추출물, 홀스 에피텔리아의 추출물, 홀스테일의 추출물, 인디안 코랄의 추출물, 이페각의 추출물, 이페각 뿌리의 추출물, 이르기니아 라이브 오크의 추출물, 이리스 게르마니카 뿌리의 추출물, 이탈리아 라이 그라스의 추출물, 잘라파의 추출물, 존슨 그라스의 추출물, 유글란스 레기아의 추출물,

주니퍼 웨스턴의 추출물, 주니퍼루스 코무니스의 추출물, 주니퍼루스 사비나 리피 트위그의 추출물, 주니퍼루스 버지니아나의 추출물, 라체시스 무타의 추출물, 양의 추출물, 리마 빈의 추출물, 랍스터의 추출물, 로쿠스트 블랙 논 스탁의 추출물, 루스 위트 스무트의 추출물, 마그놀리아 그란디폴로라의 추출물, 메이플 레드 추출물, 메이플 슈가의 추출물, 마킹 너트의 추출물, 마르셀더 버위드의 추출물, 마르셀더 러프의 추출물, 마트리카리아 레쿠티타의 추출물, 메도우 페스큐 그라스 표준의 추출물, 멜라류카 폴렌의 추출물, 멜틸로투스 오피시날리스의 추출물, 멜리사 오피시날리스의 추출물, 멕시코 티의 추출물, 마그네시아유의 추출물, 밀크 티스틀의 추출물, 진지 우유의 추출물, 마운틴 아르니카의 추출물, 마운틴 시더의 추출물, 마운틴 타바코의 추출물, 마우스 에피텔리아의 추출물, 마우스 에피텔리움의 추출물, 무코르 시르시넬로이데스 F. 루시타니쿠스의 추출물, 무코르 플룸베우스의 추출물, 무코르 라세모수스의 추출물, 무그워트 커먼의 추출물, 멀베리 레드 추출물, 멀베리 화이트의 추출물, 겨자씨의 추출물, 오크 캘리포니아 라이브 코스트의 추출물, 오크 레드 추출물, 오크 버지니아 라이브의 추출물, 오크 화이트의 추출물, 오프 그레인의 추출물, 오프 스트로우의 추출물, 오프 와일드 폴렌의 추출물, 오프밀의 추출물, 오프스트로우의 추출물, 겨자씨유의 추출물, 울드 발삼의 추출물, 올레안더의 추출물, 올리브의 추출물, 올리브 폴렌의 추출물, 양파의 추출물, 오렌지의 추출물, 오차드 그라스의 추출물, 오리스 뿌리의 추출물, 굴의 추출물, 팜 킨 코코 팜의 추출물, 패니쉬 플라이의 추출물, 파슬리의 추출물, 파시플로라 인카르나타의 추출물, 파리플로라 인카르나타 탐의 추출물, 패션 플라워의 추출물, 복숭아의 추출물, 땅콩의 추출물, 배의 추출물, 폐칸의 추출물, 폐칸 폴렌의 추출물, 펙틴의 추출물, 페퍼 트리 캘리포니아의 추출물, 페리플라네타 아메리카나의 추출물, 피세아 마리아나 레진의 추출물, 피그워드 러프 레드 루트의 추출물, 피그워드 스피니의 추출물, 파인 오스트리안 비프우드의 추출물, 파인 화이트의 추출물, 파인 엘로우의 추출물, 파인애플의 추출물, 핀토 빈 키드니 빈의 추출물, 피누스 람베르티아나의 추출물, 피누스 실베스트리스의 추출물, 피스타치오 너트의 추출물, 플란타고 메이저의 추출물, 플란타고 시드의 추출물, 플랜타인 잉글리쉬의 추출물, 자두의 추출물, 포이슨 험복의 추출물, 포이슨 아이비의 추출물, 포이슨 너트의 추출물, 포이슨 오크의 추출물, 폰기아 오피시날리스 스킨레톤의 추출물, 포플라 화이트의 추출물, 폐지의 추출물, 포트 마리골드의 추출물, 프레리 세이지의 추출물, 프실툼의 추출물, 퓨어 플린트의 추출물, 퍼플 콘 플라워의 추출물, 체크 그라스의 추출물, 케브라초의 추출물, 킨 팜 코코 팜의 추출물, 케르쿠스 글란덤 스피리투스 추출물, 래빗의 추출물, 래빗 에피텔리움의 추출물, 래그워드 폴스 부르의 추출물, 래그워드 쇼트의 추출물, 래그워드 슬렌더의 추출물, 래그워드 사우던의 추출물, 래그워드 톨 자이언트의 추출물, 래그워드 웨스턴의 추출물, 란시드 비프의 추출물, 라논쿨루스 불보수스의 추출물, 로우 오피스 김의 추출물, 레드 시더의 추출물, 레드 메이플의 추출물, 레드 멀베리의 추출물, 레드 오크의 추출물, 레드 오니언의 추출물, 레드톱 그라스의 추출물, 람누스 프란굴라의 추출물, 로도덴드론 아우레움 리프, 로도덴드론 크리스산툼의 추출물, 로도토틸라 루브라의 추출물, 루바르브의 추출물, 리버 버치 레드 추출물, 로비니아 슈도아카시아의 추출물, 러프 마르셀더의 추출물, 러프 피그워드의 추출물, 러프 피그워드 레드 루트의 추출물, 루백스의 추출물, 러시아 티스틀의 추출물, 루타의 추출물, 호밀의 추출물, 라이 그라스의 추출물, 라이 그라스 이탈리아의 추출물, 세이지 프레리의 추출물, 세이지브러쉬 커먼의 추출물, 연어의 추출물, 숏 그라스의 추출물, 살비아 오피시날리스의 추출물, 삼부쿠스의 추출물, 산 귀나리아 카나덴시스 추출물, 사포나리아 오피시날리스 루트의 추출물, 쇼에노카울론 오피시날 시드의 추출물, 세네시오의 추출물, 센나의 추출물, 세피아의 추출물, 세륨 고나도트로핀의 추출물, 참깨 시드의 추출물, 샤그바크 히코리의 추출물, 쇼트 래그워드 폴렌 알레르겐 추출물의 추출물, 새우의 추출물, 슬렌더 래그워드의 추출물, 솔라늄의 추출물, 솔리다고 비르가우레아의 추출물, 솔리다고 비르가우레아 플라워링 탐의 추출물, 사우어 독 쉽 소텔의 추출물, 사우던 래그워드, 대두의 추출물, 대두 오일의 추출물, 시금치의 추출물, 스피니 피그워드의 추출물, 스폰지아 오피시날리스 스킨레톤의 추출물, 스쿼시의 추출물, St 이그나티우스 빈의 추출물, St 존스 워트의 추출물, 스템필름 솔라니의 추출물, 스텝잉 네틀의 추출물, 딸기의 추출물, 스트링 빈 그린 빈의 추출물, 스트리치노스 이그나티 시드의 추출물, 스트리치노스 녹스-보미카 시드의 추출물, 슈가 메이플의 추출물, 스위트콘의 추출물, 스위트 포테이토의 추출물, 스위트 버날 그라스 표준의 추출물, 스위트검의 추출물, 스위트검 논 스탁의 추출물, 시카모어 아메리칸의 추출물, 심피툼의 추출물, 타렌톨라 쿠벤시스의 추출물, 타렌톨라 히스파나의 추출물, 투야 OCC의 추출물, 담배 잎의 추출물, 토마토의 추출물, 참치의 추출물, 칠면조 고기의 추출물, 투르펜틴의 추출물, 투르펜틴 오일의 추출물, 우바 우르시의 추출물, 발레리안의 추출물, 바닐라의 추출물, 식물성 차콜의 추출물, 벨벳 그라스의 추출물, 베라트룸 알BUM의 추출물, 베라트룸 알BUM 뿌리의 추출물, 베라트룸 비라이드의 추출물, 버바스쿰 타프수스의 추출물, 베베나 하스타타의 추출물, 비부르늄 오폴루스의 추출물, 비부르늄 오폴루스 뿌리의 추출물, 바이올라 오도라타의 추출물, 바이올라 트리칼라의 추출물, 월넛 블랙 폴렌의 추출물, 월넛 캘리포니아 블랙 폴렌의 추출물, 월넛 잉글리쉬 폴렌의 추출물, 워터헹프의 추출물, 수박의 추출물, 웨스턴 코튼우드의 추출물, 웨스턴 주니퍼의 추출물, 웨스턴 래그워드의 추출물, 워트 폴렌의 추출물, 워트 스무트의 추출물, 화이트 알더의 추출물, 화이트 애쉬의 추출물, 화이트 버

치의 추출물, 화이트 시더의 추출물, 화이트 멀베리의 추출물, 화이트 오크의 추출물, 비소의 화이트 옥사이드의 추출물, 화이트 페트콜라툼의 추출물, 화이트 페트콜라툼 광유의 추출물, 화이트 파인의 추출물, 화이트 포플라의 추출물, 화이트 포테이트의 추출물, 화이트 시드레스 그레이프의 추출물, 홀 아르니카 식물의 추출물, 홀 에그의 추출물, 홀 위트 위트 그레이인의 추출물, 와일드 홉스의 추출물, 와일드 라벤더의 추출물, 와일드 폴렌 오토의 추출물, 월로우 블랙의 추출물, 윈드 플라워의 추출물, 위치 하젤의 추출물, 우드 크레오소트의 추출물, 우디 나이트셰이드의 추출물, 윈시드의 추출물, 윈우드 커먼 일년생의 추출물, 와이에티아 헬레니오이데스의 추출물, 와이에티아 헬레니오이데스 뿌리의 추출물, 이스트 사카로마이세스 세레비시아에의 추출물, 엘로우독의 추출물, 엘로우 자스민의 추출물, 엘로우 파인의 추출물, 프로토르토니아 각티의 추출물, 에조가빈, 파고피룸 에스쿨렌툼, 팜시클로비르, 파모티딘, 팜푸르, 페반텔, 펠 타우리, 펠바메이트, 펠로디핀, 펜벤다졸, 페노피브레이트, 페노피브르산, 페놀도팜, 페노프로펜, 펜프로스타렌, 펜타닐, 철, 철 푸마레이트 파이어 안트, 철 푸마레이트 피쉬 베리, 페소테로딘, 펙소페나딘, 피브리노젠, 피쿠스 텔리기오사, 필릭스 마스, 피나스테라이드, 핑골리모드, 피로콕시브, 플라본, 플레카이나이드, 플로르베타피르, 플로르페니콜, 플루코나졸, 플루시토신, 플루다라빈, 플루데옥시글루코스, 플루드로코르티손, 플루마제닐, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루닉신, 플루오시노나이드, 플루오레스세인, 플루오라이드, 플루오로메톨론, 플루오로우라실, 플루옥세틴, 플루옥시메스테론, 플루페나진, 플루프로스테놀, 플루랄라니, 플루란드레놀라이드, 플루라제팜, 플루르비프로펜, 플루타미드, 플루티카손, 플루바스타틴, 플루복사민, 포에니쿨룸 불가르, 엽산, 폴리트로핀, 포메피줄, 포름알데하이드, 포르말린, 포름산, 포르미카 루파, 포르모테콜, 포사프레피탄트 디메글루민, 포스카르넷, 포스포마이신 트로메타민, 포시노프릴, 포스페니토인, 프로바트립탄, 폴베스트란트, 푸라졸리돈, 푸로세마이드, 푸사륨, 가바펜틴, 가보베네이트, 가보디아미드, 가도테리돌, 가도베르세타미드, 갈란타민, 갈란투스 니발리스, 갈리쿰 아시둠, 갈륨, 감보기아, 가미트로마이신, 간시클로비르, 가니텔릭스, 카티플록사신, 가우이페네신, 가울테리아 프로콰벤, 게피티닙, 젤라틴, 겐시타빈, 겐피브로질, 겐타마이신, 겐티아나 퀴케폴로라, 글라티라마, 글레프트로페론, 글리메피라이드, 글리피자이드, 글로노이눔, 글루카곤, 글루코노락톤, 글루탐산, 글루타티온, 글리부라이드, 글리세린, 글리신, 글리코피롤레이트, 글리시리자 글라브라, 그나팔륨, 골덴실 뿌리, 고나도렐린, 고나도렐린 아세테이트, 고나도트로핀 방출 인자 - 디프테리아 독소이드 콘주게이트, 고세렐린, 고시폼 헤르바세움, 그라미시딘, 그라니세트론, 그라피프란트, 그라티올라 오피시날리스, 그라조프레비르, 그리세오폴빈, 구아코, 구아페네신, 구아이아콜, 구아이아콕, 구아이페네신, 구아이펜신, 구안파신, 하에모필루스 b 콘주게이트 백신(메닝고코칼 단백질 콘주게이트), 하네만스 카우스티쿰, 할시노나이드, 할로베타솔, 할로푸기논, 할로페리돌, 할로탄, 할록손, 하마멜리스, 헤데오마 폴레기오이데스, 헤클라 라바, 헬리안투스 안누스, 헬리옥스, 헬륨, 헬레보루스 포에티두스, 헬레보루스 니거, 헬민트무코르, 헬로니아스 디오이카, 헴 철 폴리펩타이드, 헨반, 헤파르, 헤파린, 헤파타하이드레이트, 헤파실린, 헤파스타치, 헥사클로로펜, 헥사미노레불리네이트, 히스타민, 히스티딘, 호마트로핀, 호모살레이트, 사람 인슐린, 사람 유두종바이러스 9-발렌트 백신, 사람 유두종바이러스 콕리발렌트(타입 6, 11, 16, 18) 백신, 사람 레콤비난트, 사람 Rho(D) 면역 글로불린, 후물루스 루폴루스, 하이알루로네이트, 하이알루로니다제, 하이도르코르티손, 하이드랄라진, 하이드란게아 아르보레스센스, 하이드라시티스 카나덴시스, 하이드로클로라이드, 하이드로클로로티아지드, 하이드로코돈, 하이드로코르티손, 하이드로코틸 아시아티카, 하이드로플루오르산, 수소, 수소화 팜 커넬 오일, 하이드로모르폰, 하이드로퀴논, 수화물 (Hydrous), 하이드록소코발라민, 하이드록시클로로퀸, 하이드록시에틸, 하이드록시우레아, 하이드록시진, 하이그로마이신 B, 하리오스시아민, 하리오스시아무스 니거, 하이페리쿰, 하이프로멜로스, 이반드로네이트, 이베리스 아마라, 이부프로펜, 이부틸라이드, 이치티올륨, 이코텍스트린, 이코사펜트, 이다루비신, 이다루시주맙, 이포스파미드, 이그나티아 아마라, 이그나티우스 빈, 이리스 베르시콜로르, 일로페리돈, 이마티닙, 이미다클로프리드, 이미도카르브, 이미페넴, 이미프라민, 이미퀴모드, 면역 글로불린 (사람), 순수하지 않은 갈슘, 인코보틀리눔독시나, 인다카테롤, 인다파미드, 인디고, 인디나비르, 인듐, 인도메타신, 인플렉시맙, 인플루엔자 바이러스 백신, 인플루엔지눔, 인게놀, 인슐린, 인터페론, 요오다이드 탱크쳐, 요오드화 카제인, 요오드, 이오디파미드 메글루민, 이오듐, 이오덕사놀, 요오도클로르하이드록시퀸, 이오핵솔, 이오파미들, 이오타라메이트, 이오베르솔, 이페카쿠안하, 이필리주맙, 이프라트로프, 이르베사르탄, 이리듐, 이리노테칸, 테낙스, 이리스 버시콜로르, 철, 이사부코나조늄, 이소듐, 이소플루프레돈, 이소플루란, 이소류신, 이소메테프텐, 이소니아지드, 이소프로파미드, 이소프로필 알코올, 이소프로테놀, 이소소르바이드, 이소트레티노인, 이스라디핀, 이트라코나졸, 이버멕틴, 익사베필론, 익세키주맙, 자카란다 카로바, 자코바에아 마르티마, 유스티카 아드하토다, 칼리 아르세니코슘, 칼리 아르세니쿰, 칼리 버크로메이트, 칼리 버크로메이트 카라야 검 바소라, 칼리 버크로메이트 켄터키 블루그라스 (준) 표준화, 칼리 버크로메이트 코키아 파이어부쉬, 칼리 버크로메이트 크라메리아 라파세아 뿌리, 버크로메이트 레몬, 칼리 버크로메이트 레오파드즈 베인, 칼리 버크로메이트 레투스, 칼리 비크로미쿰, 칼리 브로마툼, 칼리 카보네이트, 칼리 카보니쿰, 칼리 이다툼, 칼리 무리아티쿰, 칼리 무리아티쿰, 실리세아, 칼리

니트리움, 칼리 포스포리움, 칼리 포스포리움, 칼리 술푸리움, 칼리 포스포리움, 마그네시아 포스포리카, 나트륨 포스포리움, 칼리 설프, 칼리 술푸리움, 칼미아 라티폴리아, 카나마이신 설페이트, 카포크, 케타민, 케타민, 케토코나졸, 케토프로펜, 케토롤락, 케토티펜, 케토티펜, 크레오소름, 라베탈롤, 라크 카니움, 라크 데폴로라툼, 라크 펠리눔, 라크 바시눔, 라크산테스 틴크토리야, 라코사미드, 락트산, 락티움 아시둠, 락투카 비로사, 락툴로스, 라이들로마이신, 라툼 알BUM, 라미부딘, 라모트리진, 라놀린, 란레오타이드, 란소프라졸, 라파티닙, 라피스 알부스, 라파 메이저, 라살로시드, 라타노프로스트, 라티루스 사티부스, 라트로벡투스 마크탄스, 라우르산, 라우로세라수스, 락사티브, L-시스테인, 납, 레시틴, 레둠, 레둠 팔루스트르, 레둠 팔루스트르 트위그, 레플루노마이드, 램나 마이너, 램탄드라 비르기니카, 레시누라드, 레트로졸, 류신, 류코보린, 류프롤라이드, 레발부테롤, 레바미솔, 레베티라세탐, 레보부놀롤, 레보카르니틴, 레보도파, 레보플록사신, 레보류코보린, 레보메폴레이트, 레보밀나시프란, 레보노르데프린, 레보노르게스트렐, 레보르파놀, 레보티록신, 레볼로스, 리도카인, 릴륨 티그리눔, 리나글로타이드, 리나글립틴, 린코마이신, 린단, 리네줄리드, 리놀렌산, 리오티로닌, 리라글루타이드, 리시노프릴, 리튬, 릭시세나타이드, 로바리아 폴모나리아, 로벨리아 인플라타, 로독스아미드 트로메타민, 로페라미드, 로피나비르, 로라타딘, 로라제팜, 로사르탄, 로테프레드놀, 로바스타틴, 록사핀, 루비프로스톤, 루페누론, 루파 오페르쿨라타, 루골스, 롤리코나졸, 루메판트린, 루프로스티올, 루테인, 리코포듐, 리코푸스 비르기니쿠스, 라이신, 리타 베시카토리아, 마이크로크리스탈린, 마두라마이신 암모늄, 마그 포스, 마그네슘, 말라티온, 망간, 만가눔, 만니톨, 마프롤리딘 하이드로클로라이드, 마라비록, 마르보플록사신, 마로피탄트, 막스자이드, 메벤다졸, 메브로페닌, 메카밀아민, 메카세르민, 메클로레타민, 메클리진, 메클로페나메이트, 메데토미딘, 메드록시프로게스테론, 메페남산, 메플로퀸, 메게스트롤 아세테이트, 멜라르소민, 멜라토인, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜록시감, 멜팔란, 메만틴, 멘타 피페리타, 멘톨, 메니안테스 트리폴리아타, 메펜졸레이트, 메페리딘, 메피티스 메피티카, 메피바카인 H, 메폴리주맵, 메프로바메이트, 메라디메이트, 머캅토프린, 머큐리우스 코로시부스, 머큐리우스 둘시스, 머큐리우스 이다투스 플라부스, 머큐리우스 이다투스 루버, 머큐리우스 솔루빌리스, 머큐로우스, 머큐리, 메로페넴, 메르티아타이드, 메살아민, 메스나, 메스콰이트, 메탁살론, 메트포르민, 메타돈, 메탐페타민, 메타줄라미드, 메텐아민, 메티마졸, 메티오닌, 메토카바몰, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜-에포에틴 베타, 메트스코폴라민, 메트숙시마이드, 메티클로티아지드, 메틸살리실레이트, 메틸도파, 메틸렌 블루, 메틸에르고노빈 말레에이트, 메틸페니데이트, 메틸프레드니솔, 메틸프레드니솔론, 메틸살리실레이트, 메틸테스토스테론, 메토클로프라미드, 메톨라존, 메토프롤롤, 메토세르페이트, 메트로니다졸, 메실레틴, 메세레움, 미볼레론, 미카폰진, 미코나졸, 미다줄람, 미글리톨, 미글루스타트, 밀베마이신 옥심, 밀레폴륨, 밀나시프란, 밀리논, 미노사이클린, 미녹시딜, 미라베그론, 미르타자핀, 미소프로스톨, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 미바쿠름, 모다피닐, 모엑시프릴, 몰리브데늄, 모메타손 푸로에이트, 모넨신, 모노베이지, 모노하이드레이트, 몬테루카스트, 모란텔, 모르핀, 모루에이트, 모스쿠스, 목시렉틴, 목시플록사신, 무피로신, 무렉스 푸르푸레아, 무리아티움 아시둠, 마이코페닐릭, 마이갈, 마이리카 세리페라, 미리스티카 세비퍼, 미리스틸, 나빌론, 나부멘톤, 나돌롤, 나파렐린, 나프실린, 나프니핀, 나자 트리푸디안스, 날부핀, 날로르핀, 날록세골, 날록손, 날드렉손, 난드롤론, 나파줄린, 나프탈리눔, 나프록센, 나라신, 나라트립탄, 포스 넷백, 나타마이신, 나테글리나이드, 나트륨, 네비볼롤, 네시투무맵, 네도크로밀, 네파조돈, 넬라라빈, 네오마이신, 네오스티그민, 네파페낙, 네퀴네이트, 뉴로스포라 인터메디아, 중성 나트륨 플루오라이드, 네비라핀, 니아신, 니카바진, 니카르디핀, 니콜롬, 니코틴, 니페디핀, 니그로스포라, 닐로티닙, 닐루타미드, 니모디핀, 닌테다닙, 니솔디핀, 니텐피람, 질산, 니트로푸란토인, 니트로푸라존, 질소, 니트로글리세린, 니트로마이드, 아산화질소, 니볼루맵, 니자티딘, 노렐게스트로민, 노레피네프린, 노레틴드론, 노르게스티메이트, 노르게스토메트, 노르게스트렐, 노르트립틸린, 노보비오신, 녹스 모스카타, 녹스 보미카, 니스타틴, 오시뮴 산크툼, 오시트녹세이트, 오시트살레이트, 오클라시티닙, 옥티녹세이트, 옥티살레이트, 옥토벤존, 옥토크릴렌, 옥트레오타이드, 오에난트 크로카타, 오파투무맵, 오픈록사신, 올란자핀, 올라파립, 올라라투맵, 올레에이트 나트륨, 올메사르탄 메독스밀, 올로다테롤, 올라파타딘, 올살라진, 옴비타스비르, 오메프라졸, 오나보툴리눔독시나, 온단세트론, 오노스모뎀 버지니아눔, 오포리눔, 오포, 오피티아 불가리스, 오르비플록사신, 오르고테인, 오를리스타트, 오르메토프람, 오르페나드린 시트레이트, 오셀타미비르 포스페이트, 오시머티닙, 오스뮴 메탈리움, 오바 토스타, 오빈 디곡신 이분 Fab, 옥사실린, 옥살리움 아시둠, 옥살리플라틴, 옥산드롤론, 옥사프로진, 옥사제팜, 옥스카르바제핀, 옥스크티녹세이트, 옥시벤다졸, 옥시코나졸, 알루미늄의 옥사이드, 옥시벤존, 옥시부티닌, 옥시코돈, 산소, 옥시메타줄린, 옥시모르폰, 옥시퀴놀린, 옥시테트라사이클린, 옥시토신, 파클리탁셀, 파디메이트 0, 파에로니아 오피시날리스, 팔보시클리브, 팔리페리돈, 팔라뎀 메탈리움, 파마브롬, 파미드로네이트, 판크렐리파스, 판쿠로늄, 파노비노스타트, 판토프라졸, 판토텐산, 파파베린, 파라피눔, 파레이라 브라바, 파리카시톨, 파리스 콰드리폴리아, 파리타프레비르, 파록세틴, 파시레오타이드, 파조파닙, Peg-3350, 페가스파르가스, 페그보비그라스티, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파2b, 페그비소만트, 펄브롤리주맵, 페메트렉세드, 펜시

클로비르, 페니실라민, 페니실린 G, 페니실린 V, 페니실리움 크리스게눔, 페니실리움 글라브룸, 페니실리움 로
 퀘포르티, 펜타발렌트, 펜타조신, 펜토바르비탈, 펜토스타틴, 펜독시필린, 퍼플루트렌, 퍼골라이드 메실레이트,
 페린도프릴 에르부민, 퍼메트린, 퍼페나진, 페트콜라툼, 페트콜레움, 페트로셀리눔, 펠란드름 아쿠아티쿰, 페나
 조피리딘, 펜디메트라진, 페넬진, 페니라민 말레에이트, 페노바르비탈, 페놀, 페노티아진, 페녹시벤즈아민, 페
 노자피리딘, 펜테르민, 펜트올라민, 페니케프린, 페닐 살리실레이트, 페닐알라닌, 페닐벤즈이미다졸 실손산, 페
 닐부타존, 페닐에프린, 페닐프로판올라민, 페닐톨록사민, 페니토인, 포마 헤르바룸, 인, 포스메트, 철의 포스페
 이트, 인산화 카보하이드레이트, 인산, 인, 피살리스 알케켄지, 피소스티그마 베네노숨, 피톨라카 아메리카나
 뿌리, 피톨라카 데칸드라, 피토나디온, 피크르산, 피크리쿰 아시둠, 필로카르파인 하이드로클로라이드, 필로카
 르푸스, 피메클로리무스, 피모벤단, 핀돌롤, 피오글리타존, 피페라실린, 피페라진, 피페로닐, 피를리마이신, 피
 록시캄, 뇌하수체 황체형성 호르몬, 픽스 리퀴다, 플라티눔, 플레탁사포르, 플룸봄, 포도필록스, 포도필륨, 포
 도필륨 레진, 폴록살렌, 폴리에틸렌, 폴리믹신, 폴리옥시에틸렌, 폴리포르스 피니콜라, 폴리소르베이트 80, 폴
 리설페이트 글리코사미노글리칸, 폴리비닐 알코올, 포나주릴, 포락탄트 알파, 돼지, 포사코나졸, 칼륨, 포토스
 포에티두스, 포비돈, 프라도폴록사신, 프랄리독심 클로라이드, 프라미팩솔, 프람린타이드, 프람옥신, 프라수그
 렐, 프라바스타인, 프라지칸텔, 프라조신, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레가발린, 프틸로
 카인, 프리마퀸, 프리미돈, 프리베트, 프로베네시드, 프로카인아미드, 프로클로르페라진, 프로게스테론, 프로구
 아닐, 프롤린, 프로마진, 프로메타진, 프로파페논, 프로피오프로마진, 프로포폴, 프로록시펜, 프로프라놀롤, 프
 로필렌, 프로필헥세딘, 프로필티오우라실, 프로스타린, 프로트립틸린, 프로비돈 요오드, 프루누스 스피노사,
 슈도에페드린, 풀롤라리아 풀롤란스, 폴사틸라, 피란텔, 피라진아미드, 피레트룸, 피리도스티그민, 피리독신,
 피틸아민, 피리메타민, 피리티온 아연, 피로게눔, 콰시아 아마라, 퀘티아핀, 퀴나프릴, 퀴니딘, 라마크포사딘,
 라베프라졸, 라세피네프린, 라크토파인, 라듬, 랄록시펜, 랄테그라비르, 라미프릴, 라무시루맵, 라니티딘, 라파
 누스 사티부스, 라사클린, 라스부리케이스, 라탄히아, 라우올피아세르펜티나, 레콤비난트, 레가데노손, 레파글
 리나이드, 레세르핀, 레소르시눔, 레타파몰린, 레움 오피시날, 로듬, 루스글라브라, 라이스, 리바비린, 리보시
 클리브, 리보플라빈, 리시누스코무니스, 리파부틴, 리팜핀, 리파펜틴, 릴루졸, 리마보톨리눔톡신비, 리만타딘,
 리맥솔론, 리세드로네이트, 리스페리돈, 리토나비르, 리바스티그민, 리자트립탄, 로베나콕시브, 로베니딘, 로비
 닐, 로쿠로눔, 로플루밀라스트, 로미피딘, 로피니롤, 로피바카인, 로시글리타존 말레에이트, 로수바스타틴
 칼슘, 록사르손, 루벨라, 루비둠, 루, 사바딜라, 사발 세르롤라타, 사비나, 사카로마이세스 세레비시아에, 사카
 룸 락티스, 사쿠비트릴, 살리실산, 살리실아미드, 염수, 살리노마이신, 살릭스 니그라, 살메테롤, 살살레이트,
 사마름 SM 153 렉시드로남, 산토니눔, 사퀴나비르 메실레이트, 사크로락티쿰 아시둠사르그라모스탐, 사로클라툼
 스트릭툼, 사롤라너, 사르라세니아 푸르푸레아, 사르사파릴라, 삭사글립틴, 시조키텍툼 다 오일, 스코팔라민,
 스코폴라민, 스크로폴라리아 노도사, 스쿠텔라리아 라테리플로라, 세칼 코르누툼, 세코바르비탈, 세쿠키누맵,
 셀라벡틴, 셀란, 셀레글린, 셀레늄, 셀레노메티오닌, 셈두라마이신, 세노시테스, 세린, 세르타코나졸, 세르트랄
 린, 세벨라머 카보네이트, 세보플루란, 상어간유, 실테나필, 실리카, 실리콘, 은, 시메티콘, 심바스타틴, 시나
 피스 니그라, 신칼라이드, 시네카테킨스, 시롤리무스, 시타글립틴, 스카톨룸, 나트륨, 솔레노프시스 인빅타, 소
 마트로핀, 소니데깅, 소르비톨, 소탈롤, 스펙티노마이신, 스피겔리아, 스피노사드, 스피로로락톤, 스폰지아 토
 스타, 주석, 스타노졸롤, 스타피사그리아, 전분, 스타부딘, 스텔라리아 메디아, 스틱타 폴모나리아, 스틱타마타
 마이디스, 스트라모늄, 스트렙토마이신, 스트렙토조신, 스트론튬, 스트로판투스 히스피두스, 석시닐콜린, 수크
 랄페이트, 수펜타닐, 수감마텍스, 술박탐, 술코나졸, 설파브로모메타진, 설파세트아미드, 설파클로르피리다진,
 설파디아진, 설파디메톡신, 설파에톡시피리다진, 설파메라진, 설파메타진, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파닐아
 미드, 설파니트란, 설파퀴녹살린, 설파살라진, 설피속사졸, 설포믹신, 황(Sulfur), 술린다, 안티몬의 설파이드,
 황(Sulphur), 수마트립탄, 수마트립탄, 석시네이트, 숯불, 수니티닙 말레이트, 수보렉산트, 사이지지움 잠볼라
 닐, 타바쿰, 타바쿰 톨 래그위드 자이언트, 타크롤리무스, 타달라필, 활석, 탈리글루세라스 알파, 타목시펜 시
 트레이트, 탐솔로신 하이드로클로라이드, 탄아세툼 불가르, 탄산(Tannic Acid), 타펜타돌, 타락사쿰 오피시날리
 스, 타르타레메트릭, 타르타리쿰 아시둠, 타우린, 타바보롤, 타자로텐, 타조박탐, 타조박탐, 테크네튬, 텔비부
 딘, 텔리트로마이신, 텔루륨 메탈리쿰, 텔미사르탄, 테마제팜, 테모졸로마이드, 템시롤리무스, 테노포비르 디이
 소프록실 푸마레이트, 테폭살린, 테라조신, 테르비나핀, 테르부탈린, 테르코나졸, 테레빈티나, 테리파라타이드,
 테스토스테론, 테타누스, 테트라카인, 테트라사이클린, 테트라플루오로보레이트, 테트라하이드로졸린, 테트라키
 스, 테우크룸 마름, 탈륨, 탈루스, 타스폴 아우레움, 테아 시넨시스, 테늄 클로실레이트, 테오필린, 테리디온,
 티아벤다졸, 티알바르비톤, 티아민, 티아민, 티아마이달, 티오펜탈, 티오리다진, 티오시나미눔, 티오스트렙톤,
 티오테파, 티오틱센, 트라스피 부르사-파스토리스, 트레오닌, 트롬빈 사람, 티몰, 티무스 세르필륨,
 티로이디눔, 티아가빈, 티아몰린, 티카그렐로르, 티카르실린, 티클로피딘, 티게사이클린, 티디피로신,
 티레타민, 티리아 유로파에아, 티미코신, 티루드로네이트, 티몰롤 말레에이트, 벤조인의 텅크처, 티니다졸, 티

오코나졸, 티오프로닌, 티옥시다졸, 티프라나비르, 티타늄, 티자니딘, TI 201, 토브라마이신, 토세라닙, 토코페릴 산, 석시네이트, 토파시티닙, 톨라자미드, 톨라졸린, 톨부타미드, 톨카폰, 톨메틴, 톨나프테이트, 톨테로딘, 톨루엔, 토피라메이트, 토포테칸, 토레미펜, 토르세마이드, 독시코텐드론푸베스센스리프, 트라마돌, 트라메티닙, 트란돌라프릴, 트라넥삼산, 트라닐시프로민, 트라보프로스트, 트라조돈, 트렌볼론, 트레티노인, 트리암시놀론, 트리암테렌, 트리아졸람, 트리베이직, 트리카이에트리클로르폰, 트리클로르메티아지, 트리클로로아세트산, 트리코피톤, 트리클로카르반, 트리클로산, 트리엔틴, 트리플루오페라진, 트리폴름, 프라텐스, 트리폴름, 레펜, 트리헥시페니딜, 트릴로스탄, 트리메프라진, 트리메타디온, 트리메토프림, 트리켈렌나민, 트리폴리딘, 트롤라민, 트로메타민, 트로피카미드, 트로스폼, 트립신, 트립토판, 톨라트로마이신, 티로신, 티발로신, 티로신, 우메클리디늄, 운데실렌산, 우라늄 니트리움, 우레아, 우르소디올, 우르티카 우렌스, 우스틸라고 마이디스, 발라사이클로비르, 발간시클로비르 H, 발린, 발프로에이트, 발프로산, 발사르탄, 반코마이신, 반데타닙, 바르데나필, 바레니클린, 바소프레신, 베쿠로늄 B, 베네토클락스, 벤라팍신, 빌란테롤, 빌라조돈, 빈카 마이너, 빈크리스틴, 빈노렐빈, 버지니아마이신, 비스쿰 알BUM, 비타민 A, 비타민 B6, 비타민 C, 비타민 D, 비타민 D3, 비타민 E, 보라팍사르, 보리코나졸, 보리노스타트, Wal-Zan, Wal-Zyr, 와파린, 크산톡실롬 프락시네움, X선, 자일라진, 요힘빈, 요힘비늄, 자피르루카스트, 잘레플론, 자나미비르, 자바라, 제라놀, 지도부딘, 질류톤, 질파테롤, 아연, 진기버 오피시날, 지프라스돈, 지브-아플리베르셉트, 조알렌, 졸라제팜, 졸레드론산, 졸미트립탄, 졸피뎀, 조니사미드.

[0043]

일부 실시형태에서, 활성제는 수의학적 용도를 위한 것일 수 있다. 이러한 제제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 2-머캅토벤조티아졸, 아세프로마진 말레에이트, 아세타졸라미드 나트륨, 아세틸살리실산, 아콕소라너, 아클로마이드, 알벤다졸, 알부테롤 설페이트, 알파살론, 알트레노게스트, 아미카신 설페이트, 아미노펜타미드 수소 설페이트, 아미노프로파진 푸마레이트, 아미트라즈, 암모늄 클로라이드, 아목시실린 트리하이드레이트, 암포마이신 칼슘, 암피실린 무수물, 암피실린 나트륨, 암피실린 트리하이드레이트, 암프롤름, 아프라마이신 설페이트, 아르센아미드 나트륨, 아티파메졸 하이드로클로라이드, 아트로핀, 아타폴자이트, 아빌라마이신, 아자페론, 바시트라신 메틸렌 디살리실레이트, 바시트라신 아연, 발삼 페루 오일, 밤버마이신, 베타-아미노프로피오니트릴, 베타메타손 발레레이트, 베타메타손 아세테이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 나트륨 포스페이트, 베타메타손 발레레이트, 비스무트 서브카보네이트, 볼테논 운데실레네이트, 보빈 소마토프로핀(소메트리보브 아연), 부나미딘 하이드로클로라이드, 부피바카인, 부프레노르핀, 부퀴놀레이트, 부타카인 설페이트, 부타미솔 하이드로클로라이드, 부토르파놀 타르트레이트, 캄벤다졸, 카프로모렐린, 카라미펜 에디실레이트, 카르바독스, 카보마이신, 이산화탄소, 카르펜타닐 시트레이트, 카르니다졸, 카르프로펜, 캐스터 오일, 세파드록실, 세포베신 나트륨, 세프포독심 프록세틸, 세프티오프르 결정성 유리 산, 세프티오프르 하이드로클로라이드, 세프티오프르 나트륨, 세팔렉신, 세파피린 벤자틴, 세파피린 나트륨, 클로랄 하이드레이트, 클로라민-t 트리하이드레이트, 클로람페니콜, 클로람페니콜 파미테이트, 클로르헥시딘 아세테이트, 클로르헥시딘 하이드로클로라이드, 클로로부타놀, 클로로퀸 포스페이트, 클로로티아지드, 클로르펜신 카바메이트, 클로르테트라사이클린, 클로르테트라사이클린 비설페이트, 클로르테트라사이클린 칼슘 착물, 클로르테트라사이클린 하이드로클로라이드, 움모막 고나도트로핀, 키모트립신, 시트르산, 클라불라네이트 칼슘, 클렌부테롤 하이드로클로라이드, 클린다마이신 하이드로클로라이드, 클로드로네이트, 클로미프라민 하이드로클로라이드, 클로피돌, 클로프로스테놀 나트륨, 클로르솔론, 클로트리마졸, 클록사실린 벤자틴, 클록사실린 나트륨, 콜리스티메테이트 나트륨, 콜로이드 철 옥사이드, 구리 나프테네이트, 코르티코트로핀, 쿠마포스, 구리 글리시네이트, 사이클로스포린, 사이클로스포린 경구 용액, 시티오에이트, 다노플록사신, 데코퀴네이트, 데라콕시브, 데슬로렐린 아세테이트, 데속시코르티코스테론 피발레이트, 데토미딘 하이드로클로라이드, 텍사메타손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 텍사메타손-21-이소니코티네이트, 텍스메데토미딘, 텍스메데토미딘 하이드로클로라이드, 텍스트로스, 디아트리지오에이트 메글루민, 디아트리지오에이트 나트륨, 디부카인 하이드로클로라이드, 디클로로펜, 디클로르보스, 디클라주릴, 디클로페낙 나트륨, 디클록사실린 나트륨 모노하이드레이트, 디에틸카바마진 시트레이트, 디플록사신 하이드로클로라이드, 디하이드로스트렙토마이신 설페이트, 디메틸 설펝사이드, 디노프로스트 트로메타민, 디피페라진 설페이트, 디프레노르핀 하이드로클로라이드, 디를로타파이드, 디티아잔인 요오다이드, 돔페리돈, 도라맥틴, 독사프람 하이드로클로라이드, 독시사이클린 하이드레이트, 독실아민 석시네이트, 드로페리돌, 에프로토마이신, 엠부르타미드, 에모데프사이드, 에날라프릴 말레에이트, 엔로플록사신, 에프리노맥틴, 에프시프란텔, 에리트로마이신, 에리트로마이신 포스페이트, 에리트로마이신 티오시아네이트, 에스트라디올, 에스트라디올 벤조에이트, 에스트라디올 발레레이트, 에스트리올, 에토파베이트, 에틸이소부트라진 하이드로클로라이드, 에토돌락, 에토르핀 하이드로클로라이드, 팜푸르, 페반텔, 펜벤다졸, 펜프로스탈렌, 펜타닐, 펜타닐 시트레이트, 펜티온, 피로콕시브, 플로르페니콜, 플루메타손, 플루메타손 아세테이트, 플루닉신 메글루민, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루

옥세틴 하이드로클로라이드, 플루프로스테놀 나트륨, 플루라라너, 여포 자극 호르몬, 포르말린, 푸라졸리돈, 푸로세마이드, 가미트로마이신, 젤라틴, 게타마이신 설페이트, 게타마이신 설페이트 usp, 글레프토펜, 글리신, 글리코피롤레이트, 고나도렐린 아세테이트, 고나도렐린 디아세테이트 테트라하이드레이트, 고나도렐린 하이드로클로라이드, 고나도트로핀 방출 인자 - 디프테리아 독소이드 콘쥬게이트, 그라피프란트, 그리세오폴빈, 구아이페네신, 할로푸기논 하이드로브로마이드, 할로탄, 할록손, 헬륨, 헤모글로빈 글루타머-200 (보닌), 헤타실린 칼륨, 하이알루로네이트 나트륨, 하이드로클로라이드, 하이드로클로로티아지드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세포네이트, 하이드로코르티손 아세테이트, 수소 퍼옥사이드, 하이그로마이신 b, 이미다클로프리드, 이미도카르브 디프로피오네이트, 요오드화 카제인, 요오도클로르하이드록시퀴, 철 텍스트란 착물, 이소플루프레돈 아세테이트, 이소플루란, 이소프로파미드 요오다이드, 이트라코나졸, 이버멕틴, 카나마이신 설페이트, 케타민, 케타민 하이드로클로라이드, 케토프로펜, 라이들로마이신 프로피오네이트 칼륨, 라살로시드, 라살로시드 나트륨, 레바미솔, 레바미솔 하이드로클로라이드, 레바미솔 포스페이트, 레바미솔 레시네이트, 레보타록신 나트륨, 리도카인, 린코마이신, 린코마이신 하이드로클로라이드, 린코마이신 하이드로클로라이드 모노하이드레이트, 리오티로닌 나트륨, 루페누론, 루프로스티올, 마두라마이신 암모늄, 마그네슘 설페이트, 마르보플록사신, 마로피탄트, 메벤다졸, 메클로페남산, 메테토미딘, 의학용 에어(medical air), 메게스트롤 아세테이트, 멜라르소민 디하이드로클로라이드, 멜라토인, 멜렌게스트롤 아세테이트, 멜록시감, 메피바카인 하이드로클로라이드, 메텐아민 만델레이트, 메토카바몰, 메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메토세르페이트 하이드로클로라이드, 미볼레론, 미코나졸 니트레이트, 밀베마이신 옥심, 모메타손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트 무수물, 모메타손 푸로에이트 모노하이드레이트, 모넨신, 모넨신 나트륨, 모넨신 usp, 모란텔 타르트레이트, 목시택틴, 무피로신, 미리스틸-감마-피콜리늄 클로라이드, 날로르핀 하이드로클로라이드, 날트렉손 하이드로클로라이드, 나프록센, 나라신, n-부틸 클로라이드, n-부틸스코폴암모늄 브로마이드, 네오마이신, 네오마이신 파미테이트, 네오마이신 설페이트, 네오스티그민 메틸설페이트, 네퀴네이트, nf, 니카바진, 니텐피람, 니트로푸라존, 질소, 니트로마이드, 아산화질소, 노르게스토메트, 노보비오신, 노보비오신 나트륨, 니스타틴, 오클라시티닙, 올레에이트 나트륨, 오메프라졸, opafp-ghc2 rdna 컨스트럭트, 오르비플록사신, 오르코테인, 오르메토프림, 옥스펜다졸, 옥시벤다졸, 산소, 옥시테트라사이클린, 옥시테트라사이클린(모노알킬 트리메틸 암모늄 염), 옥시테트라사이클린 디하이드레이트, 옥시테트라사이클린 하이드로클로라이드, 옥시토신, 페그보비그라스탐, 페니실린 g 벤자틴, 페니실린 g 칼륨, 페니실린 g 프로카인, 페니실린 v 칼륨, 펜타조신 락테이트, 펜토바르비탈, 펜토바르비탈 나트륨, 퍼골라이드 메실레이트, 페노티아진, 페닐부타존, 페닐프로판올라민 하이드로클로라이드, 페니토인 나트륨, 포스메트, 피모벤단, 피페라진 시트레이트, 피페라진 디하이드로클로라이드, 피페라진 하이드로클로라이드, 피페라진 모노하이드로클로라이드, 피페라진 포스페이트, 피페라진-탄소 디설파이드 착물, 피를리마이신 하이드로클로라이드, 뇌하수체 황체형성 호르몬, 폴록살렌, 폴리믹신 b 설페이트, 폴리옥시에틸렌 23 라우릴 에테르, 폴리설페이트화 글리코사미노글리칸, 포나주릴, 돼지 인슐린 아연, 돼지 뇌하수체-유도 여포 자극 호르몬, 포사코나졸, 칼륨, 칼륨 시트레이트, 칼륨 포스페이트, 프라도플록사신, 프탈리독심 클로라이드, 프라지판텔, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 프레드니솔론 나트륨 석시네이트, 프레드니솔론 3차 부틸아세테이트, 프레드니손, 프리미돈, 프로클로르페라진 디말레에이트, 프로클로르페라진 에디실레이트, 프로클로르페라진 말레에이트, 프로게스테론, 프로마진 하이드로클로라이드, 프로파라카인 하이드로클로라이드, 프로피오프로마진 하이드로클로라이드, 프로포폴, 프로스타린, 피란텔 파모에이트, 피란텔 타르트레이트, 피릴아민 말레에이트, 피리메타민, 라바크포사딘, 라크토파민 하이드로클로라이드, 로베나콕시브, 로베니딘 하이드로클로라이드, 로미피딘 하이드로클로라이드, 록사르손, 살리노마이신 나트륨, 사롤라너, 세코바르비탈 나트륨, 셀라맥틴, 셀레길린 하이드로클로라이드, 셀레늄 디설파이드, 섴두라마이신 나트륨, 섴두라마이신 나트륨 바이오매스, 세륨 고나도트로핀, 세보플루란, 은 설파디아진, 나트륨 클로라이드, 나트륨 셀레나이트, 나트륨 설파클로로피라진 모노하이드레이트, 나트륨 설파클로로피리다진, 나트륨 설파메타진, 스펙티노마이신, 스펙티노마이신 디하이드로클로라이드 펜타하이드레이트, 스펙티노마이신 하이드로클로라이드 펜타하이드레이트, 스펙티노마이신 설페이트 테트라하이드레이트, 스피노사드, 스타노졸롤, 스트렙토마이신 설페이트, 설파브로모메타진 나트륨, 설파클로로피리다진, 설파디아진, 설파디아진 나트륨, 설파디메톡신, 설파에톡시피리다진, 설파메라진, 설파메타진, 설파메타진 비설페이트, 설파메티졸, 설파니트란, 설파퀴놀살린, 설파퀴놀살린 나트륨, 설파속사졸, 설파포믹신, 테폭살린, 테르비나핀, 테스토스테론 프로피오네이트, 테트라카인 하이드로클로라이드, 테트라사이클린, 테트라사이클린 하이드로클로라이드, 테트라사이클린 포스페이트, 테늄 클로실레이트, 티아벤다졸, 티알바르비톤 나트륨, 티아마일 나트륨, 티오펜탈 나트륨, 티오스트렙톤, 갑상선 자극 호르몬, 티아몰린, 티아몰린 수소 푸마레이트, 티카르실린 디나트륨, 티디피로신, 티레타민 하이드로클로라이드, 티르미코신 포스페이트, 티르루도네이트 디나트륨, 티옥시다졸, 토세라립 포스페이트, 톨라졸린 하이드로클로라이드, 톨나프테이트, 톨루엔, 트렌볼론 아세테이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리카인

메탄설포네이트, 트리클로르폰, 트리클로르메티아지드, 트리플루프로마진 하이드로클로라이드, 트릴로스탄, 트림에프라진 타르트레이트, 트림토프림, 트렐렌나민 하이드로클로라이드, 트립토텐린 아세테이트, 트립신, 툴라트로마이신, 티로신, 티로신 포스페이트, 티로신 타르트레이트, 티발로신, 티발로신 타르트레이트, 클로트리마졸, 버지니아마이신, 비타민 E, 자일라진, 자일라진 하이드로클로라이드, 요힘빈 하이드로클로라이드, 제라놀, 질과테를, 질과테를 하이드로클로라이드, 아연 글루코네이트, 조알렌, 및 졸라제팜 하이드로클로라이드를 포함한다.

[0044] 다양한 실시형태의 조성물은 상기 확인된 활성제 중 어느 것 또는 이의 조합을 유효량으로 포함할 수 있다. 예를 들면, 국소 투여를 위한 이러한 조성물, 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 용액, 분말, 유체 에멀전, 유체 현탁액, 고체, 반-고체, 연고, 페이스트, 크림, 젤 및 젤리, 폼(foam), 또는 에어로졸은 약 0.01 wt.% 내지 약 50 wt.% 활성제 또는 일부 실시형태에서, 약 0.1 wt.% 내지 약 25 wt.% 활성제, 또는 이들 예시 범위에 포함된 임의의 양을 포함할 수 있다. 당해 기술 분야의 일반적인 숙련가는 상기 확인된 활성제와 관련된 공지된 인자를 기초로 한 용량을 결정할 수 있다. 일부 실시형태에서, 치료학적 유효량은 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 900 mg, 약 1 mg 내지 약 800 mg, 약 1 mg 내지 약 700 mg, 약 1 mg 내지 약 600 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 400 mg, 약 1 mg 내지 약 300 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 약 1000 mg, 약 300 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 300 mg, 약 50 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 120 mg, 약 50 mg 내지 약 120 mg 또는 이들 값 중 임의의 2개 사이의 범위일 수 있다.

[0045] 본 발명에 포함되는 조성물의 구체적인 예는 약 0.1 wt.% 내지 약 2.0 wt.%의 약 2,000 Da 내지 약 60,000의 평균 분자량을 갖는 디코이 분자, 및 활성제, 예를 들면, 살리실레이트, 리도카인, 선블록, 레티놀, 비마토프로스트, 다양한 스테로이드, 및 유사한 크기의 활성제 및 이의 조합을 함유하는 조성물을 포함한다. 본 발명에 포함되는 조성물의 다른 예는 약 0.5 wt.% 내지 약 5.0 wt.%의 약 2,000 Da 내지 약 60,000의 평균 분자량을 갖는 디코이 분자, 및 하나 이상의 활성제, 예를 들면, 항생제, 항진균제, 생물제제, 항체, 거대분자 활성제, 펩타이드-계 치료제, 및 유사한 크기의 활성제 및 이의 조합을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0046] 일부 실시형태에서, 상기한 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 희석제, 필터, 봉해제, 결합제, 윤활제, 계면활성제, 소수성 비히클, 수용성 비히클, 유화제, 완충제, 습윤제, 보습제, 용해제, 보존제, 착색제, 가소제, 담체, 부형제 등 및 이의 조합을 추가로 포함할 수 있다. 당해 기술 분야의 일반적인 숙련가는, 예를 들면, 실시형태의 조성물 및 제형 중 이러한 성분의 양을 결정할 때 안내를 위한 다양한 약리학적 참고문헌을 참고할 수 있다[참조: Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979) and Goodman & Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6th Edition, MacMillan Publishing Co, New York (1980)].

[0047] 일부 실시형태에서, 상기한 조성물은 액체로서 제형화될 수 있다. 국소 투여용 액체 용량 형태는 희석제, 예를 들면, 알코올, 글리콜, 유지, 물 등을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 또한 습윤 제제 또는 유화제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 실시형태의 조성물은 수중유(oil-in-water) 또는 유중수(water-in-oil) 에멀전으로 제형화될 수 있다. 크림은 수성 상이 오일 상에 분산된 유중수(w/o) 에멀전, 또는 오일이 수성 기재에 분산된 수중유(o/w) 에멀전일 수 있다. 연고는 일반적으로 보다 더 점성인 수중유 크림을 언급한다. 전통적인 연고 기재(즉, 담체)는 탄화수소(페트롤라툼, 밀랍 등) 식물성 오일, 지방 알코올(콜레스테롤, 라놀린, 울알코올, 스테아릴 알코올 등) 또는 실리콘을 포함한다. 불용성 고체, 예를 들면, 전분, 아연 옥사이드, 칼슘 카보네이트, 또는 활석을 또한 연고 및 크림에서 사용할 수 있다. 상기한 조성물의 젤 형태는 다량의 수성 또는 수성-알코올성 액체를 중합체 또는 콜로이드 고체 입자의 네트워크 중에 포획하여 형성될 수 있다. 이러한 중합체 또는 콜로이드(겔화 또는 증점 제제)는 전형적으로 10% w/w 미만의 농도로 존재하고, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 펙틴, 트라가칸트, 카라진, 한천, 점토, 알루미늄 실리케이트, 카보머 등을 포함한다.

[0048] 피부 수화를 돕는 에몰리언트 또는 윤활성 비히클을 또한 사용할 수 있다. 사람 피부에 사용하기 위한 수화 조성물 제조용 적합한 기재 또는 비히클의 예는 페트롤라툼, 페트롤라툼 플러스 휘발성 실리콘, 라놀린, 콜드 크림(USP), 및 친수성 연고(USP)이다.

[0049] 특정한 실시형태에서, 상기한 조성물은 에어로졸로서 제형화될 수 있고, 여기서, 조성물은 추진제, 예를 들면,

디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적합한 가스, 및 공용매, 예를 들면, 에탄올, 아세톤, 헥사데실 알코올 등 및 이의 조합에 용해된다.

[0050] 특정 실시형태에서, 다양한 실시형태의 조성물은 피부 외관을 개선시키기 위해 제형화될 수 있고, 추가로 첨가제, 예를 들면, 비타민, 화장용 펩타이드, 오일 컨트롤 제제, 및 기타 스킨 케어 제제를 포함할 수 있다.

[0051] 비타민은, 예를 들면, 비타민 D, 비타민 K, 비타민 B(니아신아미드, 니코틴산, C₁₋₁₈ 니코틴산 에스테르, 및 니코티닐 알코올; B6 화합물, 예를 들면, 피록시딘; 및 B5 화합물, 예를 들면, 판테놀, 또는 "pro-B5"을 포함함), 비타민 A(레티노이드, 예를 들면, 레티닐 프로피오네이트, 카로테노이드, 및 다른 화합물을 포함함), 비타민 E(토코페롤 소르베이트, 토코페롤 아세테이트, 토코페롤의 다른 에스테르), 비타민 C(지방산의 아스코르빌 에스테르, 및 아스코르브산 유도체, 예를 들면, 아스코르빌 글루코사이드, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 나트륨 아스코르빌 포스페이트, 및 아스코르빌 소르베이트를 포함함), 및 이의 모든 천연 및/또는 합성 유사체, 및 이의 조합을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 조성물은 약 0.0001 wt.% 내지 약 50 wt.%, 약 0.001 wt.% 내지 약 10 wt.%, 약 0.01 wt.% 내지 약 5 wt.%, 또는 약 0.1 wt.% 내지 약 1 wt.%, 또는 임의의 개별적인 농도 또는 범위의 조성물에 포함된 각각의 비타민을 포함할 수 있다.

[0052] 펩타이드는 디-, 트리-, 테트라-, 펜타-, 및 헥사-펩타이드, 이들의 염, 이성체, 유도체, 및 이의 혼합물을 포함한다. 유용한 펩타이드 유도체의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 콩 단백질로부터 유도된 펩타이드, 팔미토일-라이신-트레오닌(pal-KT) 및 팔미토일-라이신-트레오닌-트레오닌-라이신-세린 (MATRIXYL®) 팔미토일-글리신-글루타민-프롤린-아르기닌(RIGIN®), (이들 세개는 Sederma, France에서 시판됨), 및 Cu-히스티딘-글리신-글리신(Cu-HGG, IAMIN®으로서 또한 공지됨), 및 천연 발생 및 합성된 이의 유도체, 및 이의 조합을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 조성물은 약 1×10^{-7} wt.% 내지 약 20 wt.%, 약 1×10^{-6} wt.% 내지 약 10 wt.%, 및 약 1×10^{-5} wt.% 내지 약 5 wt.%, 또는 임의의 개별적인 농도 또는 범위의 조성물 중 포함된 각 펩타이드를 포함할 수 있다.

[0053] 오일 컨트롤 제제는 피부 유지, 또는 피지 생성을 조절하기 위한, 및 지성 피부의 외관을 개선하기 위한 유용한 화합물을 포함한다. 오일 컨트롤 제제의 예는, 예를 들면, 살리실산, 디하이드로아세트산, 벤조일 퍼옥사이드, 비타민 B3(예를 들면, 니아신아미드) 등, 이들의 이성체, 에스테르, 염 및 유도체, 및 이의 혼합물을 포함한다. 이러한 실시형태의 조성물은 약 0.0001 wt.% 내지 약 15 wt.%, 약 0.01 wt.% 내지 약 10 wt.%, 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%, 및 약 0.2 wt.% 내지 약 2 wt.%, 또는 임의의 개별적인 농도 또는 범위의 조성물에 포함된 각 오일 컨트롤 제제를 포함할 수 있다.

[0054] 기타 스킨 케어 제제는 레티놀, 스테로이드, 선블록, 살리실레이트, 미노사이클린, 항진균제, 펩타이드, 항체, 리도카인 등 및 이의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 기타 스킨 케어 제제는, 예를 들면, N-아실 페닐알라닌, N-아실 티로신 등, 이들의 D 및 L 이성체를 포함하는 이들의 이성체, 염, 유도체, 및 이의 혼합물을 포함하는 N-아실 아미노 산 화합물을 포함한다. 적합한 N-아실 아미노 산의 예는 N-운데실레오닐-L-페닐알라닌은 상표명 SEPIWHITE® 하에 시판된다. 추가 스킨 케어 제제는 US 공보 번호 2007/0020220A1에 개시되고, 여기서, 성분/성분(components/ingredients)은 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0055] 상기한 실시형태의 조성물은 공지된 국소 활성제의 농도(strength)를 향상시켜 치료학적 유효량을 성취하는데 요구되는 필요한 용량을 감소시킬 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 활성제 및 디코이 분자를 포함하는 조성물의 농도는 표준 국소 제형에 전달된 활성제와 대략적으로 동일하거나 활성제보다 약 80% 또는 90% 초과일 수 있다. 다른 실시형태에서, 활성제 및 디코이 분자를 포함하는 조성물의 농도는 활성제와 대략적으로 동일하거나 활성제보다 약 75% 초과, 약 1.0% 내지 약 80% 초과, 약 1.0% 내지 약 75% 초과, 약 1.0% 내지 약 50% 초과, 약 1.0% 내지 약 25% 초과, 약 2.0% 내지 약 80% 초과, 약 2.0% 내지 약 75% 초과, 약 2.0% 내지 약 50% 초과, 약 2.0% 내지 약 25% 초과, 약 5.0% 내지 약 50% 초과, 약 5.0% 내지 약 25% 초과, 또는 이들 예시 범위에 포함된 임의의 범위 또는 개별적인 농도일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 조성물은 표준 용량과 동일하거나 표준 용량보다 적어도 약 75% 적은, 표준 용량과 동일하거나 표준 용량보다 약 50% 적은, 표준 용량과 동일하거나 표준 용량보다 약 25% 더 적은, 표준 용량과 동일하거나 표준 용량보다 약 10% 더 적은, 표준 용량보다 약 1.0% 내지 약 75% 적은, 표준 용량보다 약 1.0% 내지 약 50% 더 적은, 표준 용량보다 약 1.0% 내지 약 25% 더 적은, 표준 용량보다 약 1.0% 내지 약 10% 더 적은, 표준 용량보다 약 2.0% 내지 약 75% 더 적은, 표준 용량보다 약 2.0% 내지 약 50% 더 적은, 표준 용량보다 약 2.0% 내지 약 25% 더 적은, 표준 용량보다 약 2.0% 내지 약 10% 더 적은, 또는 이러한 예시 범위에 포함되는 임의의 범위 또는 개별적인 값인 투여된 용량으로 공지된

국소 투여된 활성제의 치료학적 당량을 제공할 수 있다.

- [0056] 광범위한 방법은 상기한 제형을 제조하는데 사용할 수 있다. 일반적으로, 제형을 본원에 기재된 제형의 성분을 함께, 약제학적으로 허용되는 조성물을 제공하기에 충분한 온도에서 및 시간 동안 배합하여 제조할 수 있다. 예를 들면, 일부 실시형태에서, 상기 조성물의 조성 성분을 선택된 담체 또는 비히클 중에, 치료될 상태가 완화 또는 개선되도록 하는 효과적인 농도에서, 용해, 현탁, 분산 또는 그렇지 않으면 혼합할 수 있다.
- [0057] 추가 실시형태는 상기한 조성물을 포함하는 디바이스를 지시한다. 예를 들면, 이러한 조성물 및 제형은 봉대 상 코팅되거나, 생물접착제와 혼합되거나, 상처 드레싱에 포함될 수 있다.
- [0058] 추가의 실시형태는 활성제의 전달 방법을 포함한다. 일부 실시형태는 활성제 및 디코이 분자를 표면 조직에 공-투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 이러한 방법은 대상자의 표면 조직에 활성제 및 디코이 분자를 포함하는 상기한 것들과 같은 조성물 또는 제형을 도포하는 단계를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 디코이 분자는 활성제의 국소 투여 전에 표면 조직에 도포될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 디코이 분자를 포함하는 조성물 함유 와이프(wipe)는 디코이 분자를 표면 조직에 도포하고, 이어서, 활성제를 표면 조직에 국소 투여하는 단계로 사용할 수 있다. 또한 다른 실시형태에서, 활성제를 표면 조직에 도포하고, 이어서, 디코이 분자를 표면 조직에 도포할 수 있다.
- [0059] 상기 나타낸 바와 같이, "표면 조직"은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 피부, 점막, 눈, 귀, 비내, 구강내, 입술, 요도구, 질, 항문, 혀, 설소대, 털, 치아 등의 임의의 표면 조직을 포함한다. 이러한 실시형태의 방법은, 예를 들면, 표면 조직을 도포 위치에서 청소하는 등의 다양한 추가 단계를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 조성물은 표면 조직에 매일 1회 이상 도포될 수 있고, 도포는 적어도 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 8개월 또는 12개월 기간 동안 수행될 수 있다.
- [0060] 이러한 실시형태의 방법은 거의 모든 상태를 치료하기 위해 사용할 수 있다. 예를 들면, 상기 실시형태의 방법은 여드름, 국부 통증 완화, 국부 진균 또는 박테리아 감염, 피부 압, 농양, 연조직염 등을 포함하는 다양한 피부 상태의 치료를 위해 사용할 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 방법은, 예를 들면, 피부 두께, 탄력, 탄력성, 부드러움, 색조, 질감, 밝기, 선명도, 윤곽, 단단함(firmness), 긴장감, 유연함, 변색, 피부 병변 등 및 이의 조합을 개선시키기 위한 다양한 화장용 치료의 투여를 위해 사용할 수 있다. 추가 실시형태의 방법은 예를 들면, 털 또는 치아의 색 또는 강도를 향상시키기 위해 사용할 수 있다. 또한 다른 실시형태에서, 본 발명의 방법은 예를 들면, 만성 통증 완화, 압, 떨림, 만성 질병 등 및 이의 조합인 다수의 전신 상태를 치료하기 위해 활성제를 투여하기 위해 사용할 수 있고, 여기서, 활성제의 경피 전달이 바람직하다.
- [0061] 실시예
- [0062] 본 발명은 이의 특정 바람직한 실시형태를 참조하여 상당히 상세하게 기술되지만, 다른 버전이 가능하다. 따라서 첨부된 청구범위의 취지 및 범위는 명세서 및 명세서에 포함된 바람직한 버전에 제한되지 않아야 한다. 본 발명의 다양한 양상은 하기 비-제한적인 실시예를 참조하여 예시될 것이다.
- [0063] 실시예 1
- [0064] 하이알루론산 및 바이오미메틱 펩타이드
- [0065] 털 성장을 촉진시키는 펩타이드의 혼합물을 함유하는 조성물을 제조하였다. 상표명 Renokin®하에 시판되는 펩타이드는, 데카펩타이드-10, 올리고펩타이드-54 (CG-Nokkin), 데카펩타이드-18, 아세틸 데카펩타이드-3, 및 올리고펩타이드-42를 포함한다. 펩타이드 조성물을 펩타이드를 염수 중에 10,000 달톤, 20,000 달톤, 40,000 달톤, 60,000 달톤, 또는 100,000 달톤의 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자와 함께 혼합하여 제조하였다. 대조군 제형은 펩타이드 단독으로 및 염수 단독으로 이루어졌다.
- [0066] 도 1a는 손상되지 않은 각질층을 갖는 피부를 사용하여 수행된 연구에 대한 결과를 나타낸다. 이는 부분적으로 수동적인 결합을 입증하고, 수용체 매개된 항상 패턴이 존재하고, 바이오달 특이적 향상이 존재하고; 비특이적 물질 향상이 크기가 증가됨에 따라 증가할 것이고, 이에 따라, 향상된 침투 효과가 특이적이다. 점진적으로 더 큰 분자량의 첨가는 이익을 역전시키고, 심지어 죽은 피부가 존재한다.
- [0067] 도 1b는 테이프 박리 방법을 사용하여 박리된 각질층을 갖는 피부를 사용하여 수행된 연구에 대한 결과를 나타낸다. 이는 수용체가 각질층 없는 생존가능한 피부 층을 통한 항상 패턴을 매개하고(즉, 물 항상 효과가 거의 없음), 특이적 향상이 MW에 기초하여 존재함을 입증하고; 더 큰 MW는 향상을 폐지시킬 뿐만 아니라 심부 표피

및 진피 침투까지 장벽이 존재하는 생존가능한 피부 층에 세포를 통한 침투를 지연시킨다.

[0068] 펩타이드 단독의 조성물로부터의 펩타이드의 플럭스에 대한 펩타이드 플럭스의 백분율을 시험 조성물 각각에 대해 나타낸다. 각 조성물을 2회 시험하고, 첫번째 연구는 실선으로 나타내고, 두번째 연구는 파선으로 나타내었다. 300,000 Da 이하의 분자량을 갖는 하이알루론산이 피부를 침투할 수 있는 것으로 공지되어 있다[참조: Essendoubi, M, et al, Skin Res. and Tech, 22:55-62 (2016)]. 도 1a-1b에서 데이터는, 약 40,000 Da 미만의 하이알루론산 분자를 사용하는 펩타이드의 전달이 40,000 Da 초과인 하이알루론산 분자에 대한 것과 다른 전달 경로를 통하고, 어떠한 전달 경로도 수화 효과에 전혀 관련되지 않는다는 것을 나타낸다. 각질층이 피부 상에 존재하는 경우(도 1a), 펩타이드 전달에서 피크는 20,000 Da 및 60,000 Da의 하이알루론산을 갖는 조성물로부터 관찰된다. 각질층이 피부로부터 박리된 경우(도 1b), 60,000 Da 하이알루론산 디코이 분자를 사용하여 성취된 피크는 관찰되지 않고, 이는 피부의 수화로 인한 피부 침투의 향상이 디코이 분자량이 증가됨에 따라 증가될 수 있기 때문에, 펩타이드 전달이 수화 효과 단독으로 인한 것이 아님을 입증한다. 추가로, 100,000 Da 하이알루론산이 각질층을 침투한다는 것이 공지되어 있기 때문에[참조: Essendoubi, 2016], 본 발명의 조성물로부터 관찰된 전달이 수화로 인한 것이라면, 각질층을 갖는 피부 및 각질층을 갖지 않는 피부를 통한 100,000 Da 하이알루론산 디코이 분자를 갖는 조성물로부터 펩타이드 전달을 관찰하는 것이 예상될 수 있다. 도 1b는 100,000 Da 하이알루론산 디코이 분자를 갖는 조성물이 분자량 하이알루론산을 갖는 조성물보다 적은 펩타이드 전달을 제공하였음을 나타낸다. 40,000 Da 이하의 디코이 분자를 갖는 조성물이, 디코이 분자 없는 조성물로부터의 전달에 비해, 펩타이드의 전달을 향상시켰다(도 1a).

[0069] 실시예 2

[0070] 하이알루론산 및 살리실레이트

[0071] 1% 살리실레이트 및 1%의 다음 4가지 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조하였다: 소(5,000 Da 내지 10,000 Da), 소 내지 중(10,000 Da 내지 20,000 Da), 저 내지 중(20,000 Da 내지 30,000 Da), 및 중(30,000 Da 내지 40,000 Da). 살리실레이트 단독을 함유하는 대조군 제형을 또한 제조하였다. 조성물을 확산 세포의 구획을 분리하는 피부와 함께 프란츠 확산 세포(Franz diffusion cell)에 위치시켰다. 확산 세포의 수용기 측에서 살리실레이트의 농도를 고정 시간 후 측정하였고, 결과를 도 2에 나타낸다.

[0072] 10,000 Da 내지 20,000 Da 하이알루론산의 디코이를 갖는 조성물은, 살리실레이트 단독의 조성물로부터의 살리실레이트의 플럭스와 비교하여, 27% 더 높은 살리실레이트의 플럭스를 성취하였다. 20,000 Da 내지 30,000 Da 디코이 분자는, 살리실레이트 단독의 조성물로부터의 살리실레이트의 플럭스와 비교하여, 살리실레이트 피부 플럭스를 약 5% 증가시켰다.

[0073] 실시예 3

[0074] 하이알루론산 및 스테로이드

[0075] 1% 하이드로코르티손 및 1%의 다음 4가지 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조하였다: 소(5,000 Da 내지 10,000 Da), 소 내지 중(10,000 Da 내지 20,000 Da), 저 내지 중(20,000 Da 내지 30,000 Da), 및 중(30,000 Da 내지 40,000 Da). 하이드로코르티손 단독을 함유하는 대조군 제형을 또한 제조하였다. 조성물을 확산 세포의 구획을 분리하는 피부와 함께 프란츠 확산 세포에 위치시켰다. 확산 세포의 수용기 측에서 살리실레이트의 농도를 고정 시간 후 측정하였고, 결과를 도 3에 나타낸다.

[0076] 하이알루론산 디코이 분자를 갖는 조성물은 피부를 통한 하이드로코르티손의 전달을 증가시키고, 20,000 Da 내지 30,000 Da의 중간-크기 디코이는, 디코이 분자 결핍 조성물로부터의 하이드로코르티손의 플럭스와 비교하여, 하이드로코르티손 플럭스의 325% 증가를 제공하였다. 약 10,000 Da 내지 20,000 Da의 분자량을 갖는 소-내지-중-크기 디코이 분자는, 디코이 분자 없는 조성물로부터 하이드로코르티손의 플럭스와 비교하여, 살리실레이트 피부 플럭스 약 250%를 증가시켰다.

[0077] 실시예 4

[0078] 엘라스틴 및 리도카인

[0079] 피부를 통한 리도카인 전달을 엘라스틴 디코이 분자 함유 조성물을 사용하여 평가하였다. 1 wt.% 리도카인 및 0.5 wt.% 엘라스틴의 디코이를 염수 중 함유하는 조성물을 3개의 분자량으로 제조하였다: 아주 극소(2,000 Da 내지 5,000 Da), 극소(5,000 Da 내지 10,000 Da), 및 소(10,000 Da 내지 20,000 Da).

- [0080] 생존가능한 돼지 피부를 입수하고, 중간-진피 이식편(0.045-0.055 유닛)을 제조하였다. 이식편을 경피적 플렉스 디바이스에 배치시켰다. 디바이스에서 유동을 가장 낮은 설정으로 유지시키고, 모든 수용체 유체를 각각 복제를 위해 수집하였다(n=8 시험 제형 각각 및 대조군 제형에 대해). 플렉스를 12 내지 20시간 동안 도포된 샘플과 함께 지속하고, 공여(donor) 피부 표면에 남아있었다. 각 세포(각 챔버)에 대한 피부를 세척하고, 이어서, 균질화하였다. 정화된 균질 용액 및 샘플을 통한 유동을 리도카인 함량에 대해 분광계를 사용하여 검정하였다. 12 내지 20시간 침투 기간 후, 피부 중 리도카인의 농도를 측정하였다. 결과를 도포된 리도카인의 백분율로서 도 4에 나타낸다.
- [0081] 디코이 분자 없는 리도카인 제형은 3% 침투를 성취하였다. 소분자량(10,000 Da 내지 20,000 Da)을 갖는 엘라스틴 디코이 분자의 첨가는 피부 침투를 약 7배(침투의 유의한 개선, $p=0.0001$)까지 향상시켰다.
- [0082] 실시예 5
- [0083] 하이알루론산 및 미노사이클린
- [0084] 경구 미노사이클린 HCl은 매우 효과적이지만, 이독성 및 발생하는 내성에 의해 제한된다. 대다수의 의사는 경구에 대해 국소 미노사이클린을 사용할 것이다. 그러나, 국소 도포는 현재 경구보다 덜 효과적인데, 그 이유는 미노사이클린이 효과적으로 피부를 통과하지 못하기 때문이다. 결과적으로, 더 높은 농도가 사용되어야 하고, 이들은 피부 및 텍스타일을 변색시킨다.
- [0085] 미노사이클린의 돼지 피부로의 시험관내 전달을 측정하고, 염수 중 미노사이클린의 조성물(즉, 디코이 분자 없음)로부터의 미노사이클린의 전달과 비교하였다. 1 wt.% 미노사이클린 및 1%의 다음 3가지 분자량을 갖는 하이알루론산의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조하였다: 10,000 Da 평균, 20,000 Da 평균, 및 30,000 Da 평균. 염수 중 1 wt % 미노사이클린을 함유하는 대조군 제형을 또한 제조하였다.
- [0086] 도 5는 연구의 결과를 나타내고, 여기서, 미노사이클린 및 나트륨 하이알루로네이트의 국소 제형으로부터 돼지 피부 이식편으로 전달되는 조직 중 미노사이클린의 양, μg 미노사이클린/g 조직을, 점선으로 채운 막대에 의해 나타내고, 나트륨 하이알루로네이트 없는 미노사이클린의 국소 제형으로부터의 양은 흰색으로 채운 막대로 나타낸다. 미노사이클린은 낮은 나티브(native) 침투를 갖지만, 폴리섕카라이드-계 디코이는 침투를 유의하게 향상시켰다($p=0.0004$). 이들 결과는 디코이-매개된 전략이 높은 침투의 국소 미노사이클린을 수득할 수 있다는 것을 확인한다. 낮은 분자량을 갖는 디코이 분자는 미노사이클린의 매우 낮은 기저 침투를 경구보다 더 높은 조직 농도를 성취할 수 있는 수준까지 증가시킨 동시에 변색 및 전신 부작용을 피하였다. 미노사이클린을 디코이 분자와 함께 함유하는 국소 조성물은 피부 구조 감염 또는 장애, 예를 들면, 연조직염을 치료 또는 개선하기 위해 사용할 수 있다.
- [0087] 실시예 6
- [0088] UVA/UVB 선으로부터 피부의 보호를 위한 조성물
- [0089] 선블록을 위해 사용된 현재 화학적 제제는 두꺼운 베이스, 화장용으로 비적합성, 및 짧은 기간으로 인해 불량한 순응성을 갖는다. 기존 제제의 기능을 향상시켜, (더 우수한 순응성을 유도하기 위한) 문지름에 대한 저항성, 및/또는 더욱 목적하는 제형 느낌 및 다른 제품과의 사용성을 갖는 더 효과적인 선블록을 개발할 수 있다.
- [0090] 이러한 연구에서, UV-A 및/또는 UV-B 노출로부터 피부를 보호하기 위한 조성물을 제조하고, 시험하였다. 공여 세포에서 그룹은 다음을 포함한다: A) 염수로 1:10 스파이크된 Laroche Posay Anthelios 60 선블록(n=10 복제), 또는 B) 1% 분자량 10,000의 나트륨 하이알루로네이트로 1:10 스파이크된 염수 중 Laroche Posay Anthelios 60 선블록("향상된 Anthelios 60")(n=10 복제). 유동을 가장 낮은 설정으로 유지시키고, 모든 수용체 유체를 각각 복제를 위해 수집하였다. 플렉스를 12 내지 20시간 동안 도포된 샘플과 함께 지속하고, 공여 표면에 남아있었다. 각 세포(각 챔버)에 대한 피부를 세척하고, 이어서, 펀치(punch) 생검하고, 96 웰 플레이트 내로 위치시키고, 전체 범위 UV 스펙트럼에서 사용하였다. 그룹당 UV 흡광도는 각 그룹에 대한 파장 및 적합한 파장으로부터 측정된 UVA 및 UVB 값에 의해 측정되었다. 결과를 도 6, 7a-7b, 및 8에 나타낸다.
- [0091] 도 6에 도시된 바와 같이, UV 흡광도 자체를 갖지 않는 향상제의 첨가는, UVA($P=0.001$) 및 UVB($P=0.001$) 둘 다를 통해, UV 차단 제제의 시판되는 믹스의 성능을 통계학적으로 유의하게 증가시켰다. 그룹별 개별적인 파장 결과를 도 8에 나타내고, 각 그룹으로부터의 하나의 대표적인 스펙트럼을 도 7a 및 7b에 나타낸다.
- [0092] 디코이 분자가 존재 및 부재하는 조성물을 시험하여 피부에서 UV 흡수를 측정하였다. 도 6은 피부에서 UVA 및 UVB의 흡수를 나타내는 막대 그래프 (4.0는 100%에 상응한다)이고, 여기서, 점선으로 채운 막대는 디코이 분자

를 갖는 선스크린 조성물에 상응하고, 단색의 흰 막대는 선스크린 단독이다.

- [0093] 도 7a-7b는 시판되는 선스크린(Anthelios 60)(도 7a)을 위한 및 디코이 분자를 갖는 시판되는 선스크린(Anthelios 60), 향상된 Anthelios 60(도 7b)을 위한 파장(nm)의 함수로서 UV 흡수 그래프이다.
- [0094] 도 8은 시판되는 선스크린(Anthelios 60) (실선)를 위한 및 디코이 분자를 갖는 시판되는 선스크린(Anthelios 60), 향상된 Anthelios 60(파선)을 위한 파장(nm)의 함수로서 피부를 통한 백분율 UV 흡광도를 나타내는 그래프이다.
- [0095] 실시예 7
- [0096] 하이알루론산 및 가바펜틴
- [0097] 하이알루론산과 함께 가바펜틴의 피부 내로 시험관내 전달을 돼지 피부 이식편을 사용하여 측정하고, 염수 중 가바펜틴의 조성물(디코이 분자 없음)로부터의 가바펜틴의 전달을 비교하였다. 공여 세포에서 그룹은 다음으로 이루어졌다: A) 염수 중 1% 가바펜틴(n=8 복제), B) 염수 중 1% 가바펜틴 플러스 1% 3,000 Da의 나트륨 하이알루로네이트 디코이(n=8 복제) 또는 C) 염수 단독(n=8 복제).
- [0098] 생존가능한 돼지 피부를 가공하여 중간-진피 이식편(0.045-0.055 유닛)을 제조하고, 이식편을 경피적 플렉스 디바이스에 배치시켰다. 디바이스에서 유동을 가장 낮은 설정으로 유지시키고, 모든 수용체 유체를 각각 복제를 위해 수집하였다(n=8 시험 제형 각각 및 대조군 제형에 대해). 플렉스를 12 내지 20시간 동안 도포된 샘플과 함께 지속하고, 공여 피부 표면에 남아있었다. 각 세포(각 챔버)에 대한 피부를 세척하고, 이어서, UPLC-질량 분광계 방법을 사용하는 피부 샘플 내에 가바펜틴 함량의 검정에서 사용하였다. 간단히, 조직을 밤새 0.5 mL의 탈이온수 중 50% 아세트니트릴에서 55°C에서 교반하에 배양하였다. 칼리브레이션 표준 및 조직 추출 용매 샘플을 분석 전에 탈이온수 중에 10x 희석하였다. 희석된 표준 및 샘플을 1 μ L 주입 용적에서 분석하였다. 농도를 조직 중 가바펜틴의 μ g/g로서 보고하였다.
- [0099] 도 9는 연구의 결과를 나타내고, 여기서, 가바펜틴 및 나트륨 하이알루로네이트의 국소 제형 및 나트륨 하이알루로네이트 없는 가바펜틴의 제형으로부터 전달된 돼지 피부 이식편으로 전달된 조직 중 가바펜틴의 양, μ g 가바펜틴/g 조직을, 나타낸다. 가바펜틴 단독은 염수 보다 유의한 침투를 획득하지 않지만(p=0.99) 디코이 존재 하에 가바펜틴은 둘 다의 염수(p=0.018) 및 가바펜틴 단독(p=0.013) 보다 유의한 침투를 성취하였다. 특히, 가바펜틴 단독은 조직 1그램당 0.09 μ g의 가바펜틴 조직 수준을 획득한 반면, 디코이 분자가 첨가된 가바펜틴은 조직 1그램당 174.01 μ g의 가바펜틴의 조직 수준을 획득하였다. 따라서, 디코이 분자의 첨가는 제제의 피부로의 전달에서 1,900 배 증가를 획득하고, 가바펜틴의 국소 침투를 통계학적으로 유의하게 증가시켰다.
- [0100] 실시예 8
- [0101] 하이알루론산 및 팔미토일-라이신-트레오닌-트레오닌-라이신-세린
- [0102] 화장용 제제, 팔미토일-라이신-트레오닌-트레오닌-라이신-세린(pal-KTTKS) 및 디코이 분자로서 나트륨 하이알루로네이트(3,000 Da)를 함유하는 국소 조성물을 제조하였다. 그룹은 A) Olay ProX로 스파이크된 1% Pal-KTTKS(n=8 복제), 또는 B) 염수 중 Olay ProX로 스파이크된 1% Pal-KTTKS 플러스 1%의 3,000 Da의 나트륨 하이알루로네이트 디코이(n=8 복제)로 이루어졌다.
- [0103] 생존가능한 돼지 피부를 가공하여 중간-진피 이식편(0.045-0.055 유닛)을 제조하고, 이식편을 경피적 플렉스 디바이스에 배치시켰다. 디바이스에서 유동을 가장 낮은 설정으로 유지시키고, 모든 수용체 유체를 각각 복제를 위해 수집하였다. 플렉스를 12 내지 20시간 동안 도포된 샘플과 함께 지속하고, 공여 피부 표면에 남아있었다. 각 세포(각 챔버)에 대한 피부를 세척하고, 이어서, 균질화하였다. 이어서, 정화된 균질 용액 및 샘플을 통한 유동을 UPLC-질량 분광계 방법을 사용하여 피부 샘플 내 pal-KTTKS 함량의 검정에서 사용하였다.
- [0104] 도 10은 연구의 결과를 나타내고, 여기서, pal-KTTKS 및 나트륨 하이알루로네이트 디코이의 국소 제형 및 나트륨 하이알루로네이트 없는 pal-KTTKS의 국소 제형으로부터 전달된 조직 중 pal-KTTKS의 양(μ g pal-KTTKS/50 mg 조직)을 나타낸다. (디코이 분자 없는) pal-KTTKS 단독 제형은 12 내지 20시간 침투 기간 후 약 100 μ g pal-KTTKS/50 mg 조직을 획득하였다. 디코이 분자의 첨가는 피부 내로 제제의 침투를 거의 450 μ g pal-KTTKS/50 mg 조직으로 개선시켰다. 따라서, 국소 조성물로 디코이 분자의 첨가는 제제의 피부로의 전달에서 최적화 없이(P<0.01) 거의 422% 증가된 플렉스를 획득하였다. 따라서, 어떠한 추가 제형도 변화시키지 않고, 폴리삭카라이드 디코이는 가장 광범위하게 인식된 펩티드 피부관리 활성제 침투에서 상당한 및 유의한 향상을 제공하였다.

- [0105] 실시예 9
- [0106] 디코이 함유 조성물로부터 FITC-텍스트란의 눈 전달
- [0107] 손상되지 않은 신선한, 생존가능한 돼지 눈을 손상되지 않은 완전한 안와로 입수하였다. 눈을 중간선(수정체 아래)까지 처리 용액 중에 밤새 욕처리하고(bathed), 동시에 시신경의 결찰을 통해 상부에 매달았다(suspended superiorly). 조성물을 다음과 같이 제조하였다: A) 염수 중 5,000 Da FITC-텍스트란(n=2 복제), B) 염수 중 3,000 Da의 1% 나트륨 하이알루로네이트 중 5,000 Da FITC-텍스트란(n=2 복제), C) 염수 중 0.5% 짧은 엘라스틴 중 5,000 Da FITC-텍스트란(n=2 복제), 및 D) 염수 단독.
- [0108] 눈을 염수 중 5회 철저히 세척하였고, 이어서, 급속 냉동시키고, 반사도 공초점 이미징 시스템(Vivascope 150 0)으로 분석하여 비침습적으로 이미징하고, FITC-텍스트란의 침투를 가시화하였다. 공초점 현미경은, 대부분 어떠한 모든 신호도 수정체 내에 존재하지 않지만, 폴리사카라이드 및 펩티딜 디코이 분자 둘 다가 전방 및 후방 챔버 및 섬모체를 포함하여 수정 액에; 소대 및 공막을 포함하는 구조 요소에; 및 망막의 욕처리(bathing)를 포함하는 유리액에, FITC-텍스트란 마커(약물 모델)의 가시적 침투를 제공하였음을 나타내었다. 염수 대조군은, 어떠한 FITC-텍스트란도 존재하지 않기 때문에, 어떠한 과립 형광 및 어떠한 약물(마커) 침투도 나타내지 않았다.
- [0109] 이러한 실험은 둘 다의 부류의 디코이와 배합된 경우 5,000 Da 약물 마커가 눈으로 침투되었음을 확인한다. 150,000 MW에서 텍스트란 및 항체 마커 둘 다를 사용하는 유사한 실험은 둘 다의 부류의 디코이와 함께 침투를 확인하였고; 150,000 대 5,000 MW에 대한 플렉스의 크기가 상이하지만, 손상되지 않은 눈에 국소로 도포된 경우 둘 다 침투를 나타내었다.
- [0110] 실시예 10
- [0111] 디코이 함유 조성물로부터 FITC-텍스트란의 손톱 유닛으로의 전달
- [0112] 1% 5,000 Da FITC-텍스트란 및 1% 10,000 Da 나트륨 하이알루로네이트의 혼합물을 시판되는 손톱 베이스에 1:10 희석으로 첨가하였다. 상기 물질을 발톱에 도포하고, 3시간 동안 정치하였다. 공초점 이미징을 손톱 플레이트 내로 FITC-텍스트란의 침투를 조사하기 위해 이전과 같이 사용하였다. 이미지는 7 마이크론 단계에서 얻었다.
- [0113] 매우 높은 수준의 신호가 예상한 바와 같이 손톱 표면 상에 존재하였다. 높은 수준의 5,000 Da FITC-텍스트란 공액체를 과립 형광성 패턴에 의해 가시화된 바와 같이 손톱 플레이트의 가장 심부 층 내로 침투한 것을 관찰하였다. 따라서, 손톱을 위한 대부분 항진균제 및 관심 대상 영양 성분은 작은 디코이 단편을 첨가하여 전달될 수 있다.
- [0114] 실시예 11
- [0115] 디코이 분자를 함유하는 조성물로부터 살리실레이트의 점막 전달
- [0116] 조성물을 점막 조직에 제제를 전달하기 위해 고려하였고, 연구를 생존가능한 돼지 협측 조직을 사용하여 수행하여 엘라스틴 디코이 분자를 갖는 조성물로부터의 살리실레이트의 점막 침투를 평가하였다. 다음 조성물을 시험을 위해 제조하였다: A) 염수 중 1% 나트륨 살리실레이트(n=4 복제), 또는 B) 염수 중 1% 나트륨 살리실레이트 플러스 0.5% 짧은 엘라스틴 단편 디코이(디코이)(n=4 복제).
- [0117] 생존가능한 돼지 협측 조직을 입수하고, 이식편을 제조하였다. 이식편을 경피적 플렉스 디바이스에 위치시켜 점막 침투를 측정하였다. 디바이스에서 유동을 가장 낮은 설정으로 유지시키고, 모든 수용체 유체를 각각 복제를 위해 수집하였다(n=8 시험 제형 각각 및 대조군 제형에 대해). 플렉스를 12 내지 20시간 동안 도포된 샘플과 함께 지속하고, 공여 점막 조직 상에 정치하였다. 12 내지 20시간 시험 기간 후 각 세포로부터의 조직을 세척하고, 이어서, 균질화하였다. 정화된 균질 용액 및 샘플을 통한 유동을 이어서 흡광도를 통한 살리실레이트 함량의 검정에서 사용하였다. 엘라스틴 디코이를 갖는 조성물로부터의 및 디코이 비함유 조성물로부터의 살리실레이트의 피부 침투를 도 11에 나타낸다.
- [0118] 이들 결과는 디코이 분자의 조성물로의 첨가가 살리실레이트의 점막 침투 350% 증가를 성취하였음을 나타낸다.
- [0119] 실시예 12
- [0120] 디코이 분자를 함유하는 조성물로부터 항체의 전달

- [0121] 공여 세포에서 다음으로 이루어진 조성물을 제조하였다: A) 염수 중 25 μ l의 알칼리성 포스파타제 공액 IgG 항체(n=8 복제), B) 염수 중 25 μ l의 알칼리성 포스파타제 공액 IgG 항체 플러스 1% 3,000 Da의 나트륨 하이알루로네이트(n=8 복제), C) 염수 중 25 μ l의 알칼리성 포스파타제 공액 IgG 항체 플러스 1% 5,000 Da의 나트륨 하이알루로네이트(n=8 복제), 또는 D) 염수 중 25 μ l의 알칼리성 포스파타제 공액 IgG 항체 플러스 1% 10,000 Da의 나트륨 하이알루로네이트(n=8 복제).
- [0122] 생존가능한 돼지 피부를 가공하여 중간-진피 이식편(0.045-0.055 유닛)을 제조하고, 이식편을 경피적 플렉스 디바이스에 배치시켰다. 유동을 가장 낮은 설정으로 유지시키고, 모든 수용체 유체를 각각 복제를 위해 수집하였다. 플렉스를 12 내지 20시간 동안 도포된 샘플과 함께 지속하고, 공여 표면에 남아있었다. 각 세포(각 챔버)에 대한 피부를 세척하고, 이어서, 샘플을 통한 유동을 흡광도를 통한 알칼리성 포스파타제 함량의 검정에서 사용하였다. 결과를 도 12에 도시한다.
- [0123] 항체 단독은 통과 유동에서 알칼리성 포스파타제 활성화에 의해 측정된 유의한 침투를 나타내지 않았지만, 반면 디코이-매개된 침투는 도포된 적재의 2% 넘는 침투를 성취하였다. 따라서, 통계학적으로 유의한 침투 증가(P=0.003)가 디코이 분자의 첨가에 의해 단순히 성취되었다. 따라서, 이러한 접근은 높은 백분율 침투를 수득하고, 국소 거대분자 치료제의 개발을 가능하게 한다. 이러한 항체가 태그된 150 내지 160 KD인 경우, 사실상 임의의 유도체화된 항체 또는 항체 단편의 전달은 보툴리눔 독소 및 이의 유도체 또는 키메라와 같은 유사한 분자의 전달처럼 실행가능하다.
- [0124] 실시예 13
- [0125] 기능적 항산화제 용량
- [0126] 하이알루론산(HA) 및 엘라스틴(E6) 둘 다의 디코이는 수개 상이한 제형으로부터의 항산화제의 등록상표 혼합물의 증가된 침투를 수득한다. 동일한 항산화제 블렌드를 하기 상세하게 기재된 수개의 상이한 비히클 및 디코이 배합과 함께 피부에 도포하였다. 과도한 기능적 산화 스트레스에 대한 증가된 저항성을 야기하였다.
- [0127] 확산 챔버-생존가능한 돼지 피부를 중간-진피 두께로 피부분절하고, 이어서, 펀치 생검을 n=6에서 의도된 상태마다 수행하였다. 개질된 6-블록 확산 세포 리그(rig)를 제조하고, 0.022ml/min의 유속으로 설정하였다. 제형(각각 200 μ l)을 상부(공여) 표면에 도포하고, 마사지하였다. 수용체 유체를 12시간 동안 이들 실험을 위한 각 세포에 대해 수집하고, 이어서, 피부를 제거하고, 세정하고, 염수 중 향후 냉각 균질화를 위해 급속 냉동하였다.

돼지 피부에 도포된 제형
염수
제형 1
제형 1 + 1% HA
제형 1 + 0.5% E6 (VGVAPG)
제형 2 제형
제형 2 + 1% HA
제형 2 + 0.5% E6
제형 3
제형 3 + 1% HA
제형 3 + 0.5% E6
제형 3 + 1% HA + 0.5% E6

[0128]

[0129]

Invitrogen Amplex Red Kit(Cat#A22188): Amplex® Red 시약(10-아세틸-3,7-디하이드록시페녹사진)을 HRP의 존재하에 H_2O_2 와 1:1 화학양론으로 반응시켜 적색-형광 산화 생성물, 레조로핀을 제조하였다. 본 발명자들은 반응성 산소 종의 기준선 측정으로서 키트를 사용하여 (키트가 지정되어 있음) 벗어난 ROS 기준선 값이 없음을 확인한다. 이어서, 본 발명자들은 의도적으로 산화 스트레스를 도입하고, 각 유동-통과 샘플이 어떻게 반응하는지 관찰한다. 키트 지침은 용액 제조 및 반응 설정에 따른다.

[0130]

반응물을 30°C에서 30분 동안 배양하고, 광으로부터 보호하고, 5초 동안 5분마다 혼합하였다(플레이트 판독기에서). 흡광도를 260 nm(정상을 확인하기 위한 참조 값) 및 560 nm(레조로핀)에서 측정하고 값을 기준선(스트레스-전)으로서 기록한다. 흡광도를 형광성 대신에 선택하여 스파이크-후(사이클당 대략 1분) 더 신속한 판독을 가능하게 하였다. 각 포인트에서, 제로- H_2O_2 대조군 웰의 평균으로부터 유도된 값을 공제한다(n=2).

[0131]

20 μ L 스파이크의 0.1mM H_2O_2 스톱을 각 웰에 신속하게 첨가하고, 이어서, 흡광도를 260 nm 및 560 nm에서 측정하고, 값을 스트레스 시간 제로로 기록한다. 5 사이클(대략 5분) 내내 연속적으로 동적 사이클을 측정하고, 다시 10 min 및 15 min에 측정한다. 다중 판독은 피크 값을 확인하기 위한 것이고, 선형 범위를, 레조로핀이 자체로 2차 산화를 겪어서 스파이크로부터의 과도한 H_2O_2 로 인해 비-흡광/형광 상태로 될 수 있기 때문에 평가할 수 있다.

[0132]

제형 1 제형은 정상 피부 대조군(염수-처리됨)을 넘어서는 5.15% 항산화제 용량의 평균을 성취하였다. 통계학적으로 유의하지 않지만(p>0.2), 제형 1-처리된 피부의 항산화제 용량은 염수-처리된 피부의 것보다 일관되게 더 많았다.

[0133]

모든 후속 제형 비교는 참조 항산화제 용량으로서 제형 1 제형에 대해 수행되었다. 이러한 방식으로, 현재 베이스에 대한 용량의 증가를 개별적인 종의 직접 측정 없이 평가할 수 있다.

[0134]

HA 제형: HA는 각 베이스에 대한 수용체 유체의 항산화제 용량을 증가시켰고, 그러나, 제형 간의 주목할만한 차이가 있었다:

제형	나티브 + HA	Sans1 + HA	Sans2 + HA
항산화제 용량 대 나티브	200-210%	414% 그러나 신속하게 대략 100%까지 하락한다	316% 내지 360%
유의차	P>0.2	*P=0.019	*P=0.029; *P=0.039

[0135]

[0136]

[0137]

전반적으로, 가장 높은 유의한 항산화제 용량 증가가 HA가 제형 3 베이스에 첨가되었을 때 관찰된다.

E6은, 작은 샘플 크기 및 더 낮은 증가로 인해 어느 것도 $p < 0.05$ (대부분 $p < 0.08$)를 성취하지 못하였지만, 제형 1 피부에 대한 항산화제 용량에서 일관된 증가를 수득하였다. 상기 sans 베이스가 E6 보다 HA 거동 주위에 디자인되면, E6 향상에서 제형간에 유의한 차이는 없었다. 다른 제형 베이스에서 다른 활성제에 대해 이전에 관찰된 것과 달리, E6은 HA에 대해 관찰된 만큼 높은 항산화제 용량의 증가를 달성하지 못하였다.

[0138]

[0139]

[0140]

[0141]

실시예 14

FTIC-텍스트란 공초점 피부 분석

실시간 공초점 현미경 이미징을 사람 대상자에서 털을 갖는 피부(아래 팔등(dorsal forearm)) 및 털을 갖지 않는 피부(아래 팔 안쪽(volar forearm))를 거쳐서 150,000 Da 이하의 다양한 크기의 FITC-텍스트란 공액체의 침투를 가시화하기 위해 VivaScope® 1500을 사용하여 수행하였다. 그룹들을 염수 중에 제조하고, 염수 중 1% 5,000 Da FITC-텍스트란 또는 1% 5,000 Da FITC-텍스트란 플러스 1% 5,000 Da 내지 20,000 Da의 평균 분자량을 갖는 나트륨 하이알루로네이트로 이루어진다. 유사한 결과를 HA 디코이 대신에 10,000 Da 내지 20,000 Da의 분자량을 갖는 0.5% 엘라스틴 단편(E6)을 사용하여 수득하였다.

[0142]

[0143]

[0144]

실시예 15

요지

실시예 1 내지 6, 11, 12가 본원에 고려된 디코이 분자의 예시적인 디코이 분자로서 하이알루론산을 예시하는 것을 인지할 것이다. 상기한 바와 같이, 콜라겐 및 엘라스틴의 디코이 분자가 고려되고, 여기서, 디코이 분자의 분자량은 피부를 통한 관심 대상 제제의 전달을 맞추기 위해 선택할 수 있다. 하기 표는 소분자 화합물(예를 들면, 약 850 Da 미만의 분자량을 갖는 것)의 경피 전달에, 거대분자 화합물(예를 들면, 펩타이드 또는 단백질)의 경피 전달에, 국소 도포시 디코이 분자의 피부로의 침투 정도에, 및 디코이 분자에 의한 피부에서 수분 함량의 향상에 영향을 미치는 디코이 분자(예시적으로 하이알루론산을 사용함)의 효과를 효과 정도를 반영하기 위해 + 기호를 사용하는 척도로 요약한다. 나타낸 바와 같이, 디코이 분자의 피부 침투, 디코이 분자로 인한 피부의 수화 및 피부 내로 화합물의 전달 간에 단절이 있고, 이는 향상된 피부 전달이 수화 또는 디코이의 존재로 인한 것이 아니라 피부에서 디코이 분자의 활성화로 인한 것임을 나타낸다.

디코이 분자- 하이알루론산	작은 분자 화합물의 전달	거대분자 화합물의 전달	하이알루론산 피부 침투	피부에서 수분 함량 향상
디삭카라이드 (400 Da)	0	0	+++++	+++
분해됨 5000 Da	-	-	+++++	+++
3000 Da	+++	+	+++++	+++
5000 Da	+	+	+++	++
10,000Da	+++	++	++	+
20,000 Da	++++	+++++	++	+
100,000 Da	++++	+++	+++	+
분해됨 100,000 Da	0	0	+/-	+/-

[0145]

[0146]

다수의 예시적인 양상 및 실시형태가 상기 논의되지만, 당해 기술 분야의 숙련가들은 특정한 개질, 치환, 첨가 및 이의 하위-조합을 인지할 것이다. 따라서 하기 첨부된 청구범위 및 이후에 포함될 청구범위는 이들의 진정한 취지 및 범위 내에 있는 모든 이러한 개질, 치환, 첨가 및 이의 하위-조합을 포함하는 것으로 해석됨을 의도한다.

[0147]

실시예 16

[0148]

다음 화합물을 제조하고 디코이 분자를 함유하지 않는 조성물과 비교하여 증가된 플렉스에 대해 시험할 것이다:

[0149]

콜라겐 및 비타민 C

[0150]

염수 중 비타민 C 및 A1, B1, C1로 지정된 3가지 분자량을 갖는 콜라겐의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조할 것이다. 염수 중 비타민 C로 이루어진 대조군 제형을 또한 시험할 것이다. 조성물을 확산 세포의 구획을 분리하는 피부와 함께 프란츠 확산 세포에 위치시킬 것이다. 확산 세포의 수용기 측에서 비타민 C의 농도를 고정 시간 후 측정할 것이다.

[0151]

콜라겐 및 디클로페낙

[0152]

염수 중 디클로페낙 및 5,000 Da, 15,000 Da 및 20,000 Da의 3가지 분자량을 갖는 콜라겐의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조할 것이다. 염수 중 디클로페낙으로 이루어진 대조군 제형을 또한 시험할 것이다. 조성물을 확산 세포의 구획을 분리하는 피부와 함께 프란츠 확산 세포에 위치시킬 것이다. 확산 세포의 수용기 측에서 디클로페낙의 농도를 고정 시간 후 측정할 것이다.

[0153]

엘라스틴 및 니아신아미드

[0154]

염수 중 니아신아미드 및 5,000 Da, 15,000 Da 및 20,000 Da의 3가지 분자량을 갖는 엘라스틴의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조할 것이다. 염수 중 니아신아미드로 이루어진 대조군 제형을 또한 시험할 것이다. 조성물을 확산 세포의 구획을 분리하는 피부와 함께 프란츠 확산 세포에 위치시킬 것이다. 확산 세포의 수용기 측에서 니아신아미드의 농도를 고정 시간 후 측정한다.

[0155]

엘라스틴 및 나프록센

[0156]

염수 중 나프록센 및 5,000 Da, 15,000 Da, 및 20,000 Da의 3가지 분자량을 갖는 엘라스틴의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조할 것이다. 염수 중 나프록센을 함유하는 대조군 제형을 또한 시험할 것이다. 조성물을 확산 세포의 구획을 분리하는 피부와 함께 프란츠 확산 세포에 위치시킬 것이다. 확산 세포의 수용기 측에서 나프록센의 농도를 고정 시간 후 측정할 것이다.

[0157]

털 성장을 위한 비마토프로스트의 국소 투여

[0158]

염수 중 0.01% 비마토프로스트 및 0.5%의 3가지 분자량(650 Da, 800 Da, 및 2,000 Da) 중 하나를 갖는 엘라스틴의 디코이 분자 단편을 함유하는 조성물을 제조할 것이다. 추가로, 0.01% 비마토프로스트 및 1%의 하기 4가지 분자량 중 하나를 갖는 하이알루론산의 디코이 분자를 함유하는 조성물을 제조할 것이다: 소(5,000 Da 내지 10,000 Da), 소 내지 중(10,000 Da 내지 20,000 Da), 저 내지 중(20,000 Da 내지 30,000 Da), 및 중(30,000 Da 내지 40,000 Da). 0.01% 비마토프로스트 단독 및 염수 단독을 함유하는 대조군 제형을 또한 제조할 것이다. 조성물을 대략 21일 전에 화학요법 한 주기를 최근에 완료하고 거의 전체 두피 털 손상을 경험한 대상자에게 도

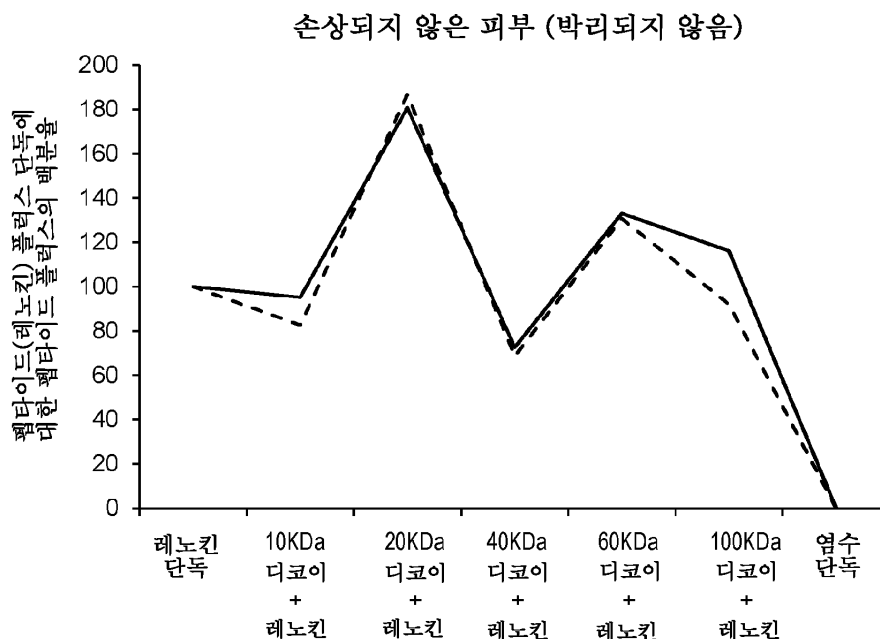
포할 것이다. 디코이 중 어느 하나를 함유하는 조성물로 처리된 대상자는 유사한 대조군에 비해 더 빠른 속도의 털 성장을 1, 2, 및 4주에 성취하는 것으로 예상된다. 추가로, 털의 길이, 두께, 및 밀도는 디코이를 함유하는 조성물로 처리된 대상자에서 더 큰 것으로 예상된다.

[0159] 모간을 위한 디코이-향상된 색 처리

[0160] 1%의 저 내지 중간 분자량 (20,000 Da 내지 30,000 Da)의 하이알루론산의 디코이 분자로 스파이크한 시판되는 염모제 제형을 함유하는 조성물을 제조하고, 상기 염모제 단독과 비교할 것이다. 조성물을 각각의 두피 모간의 반에 도포하고(대상자-내 대조군) 30분 후 제거할 것이다. 색도를 세정 후, 일주일 후 및 4주 후 평가할 것이다. 디코이를 함유하는 조성물로 처리된 모간은 색의 더 큰 풍부(richness), 깊이, 및 지속성을 입증할 것이 예상된다.

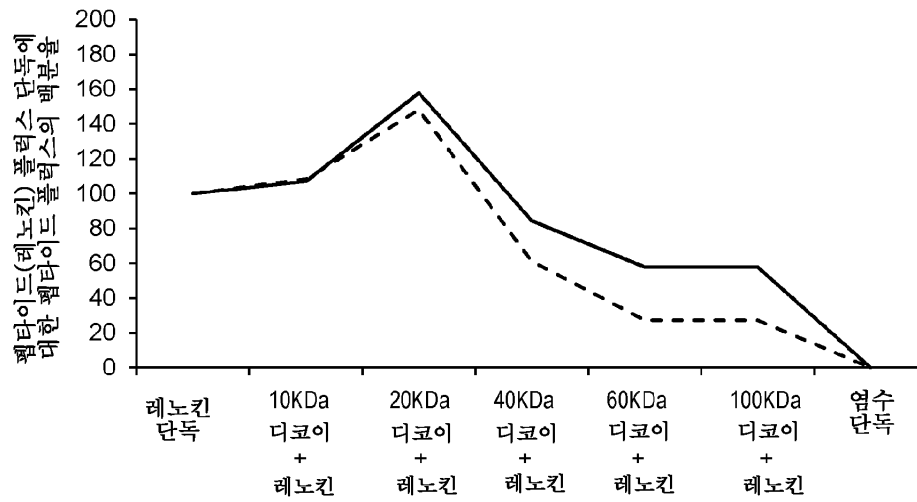
도면

도면1a



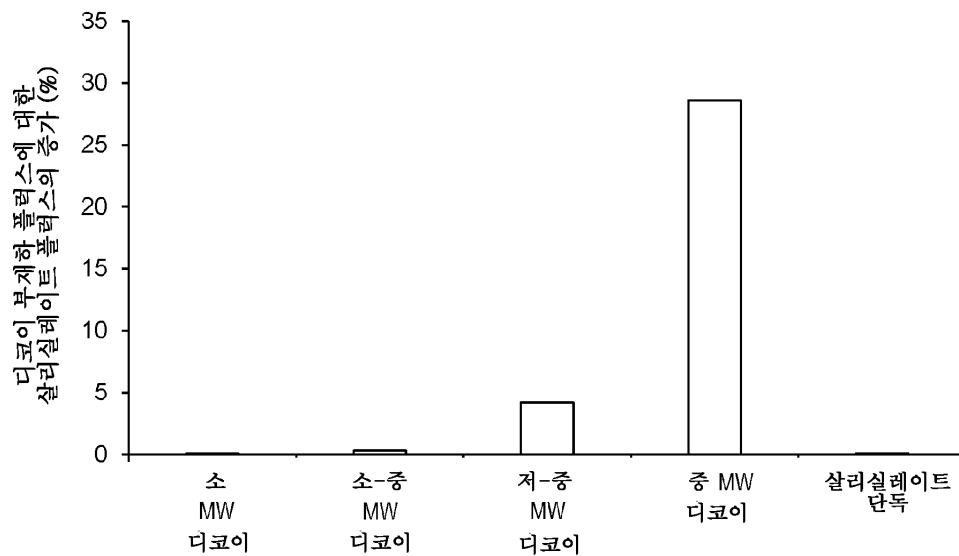
도면1b

각질층 없음 (박리됨)

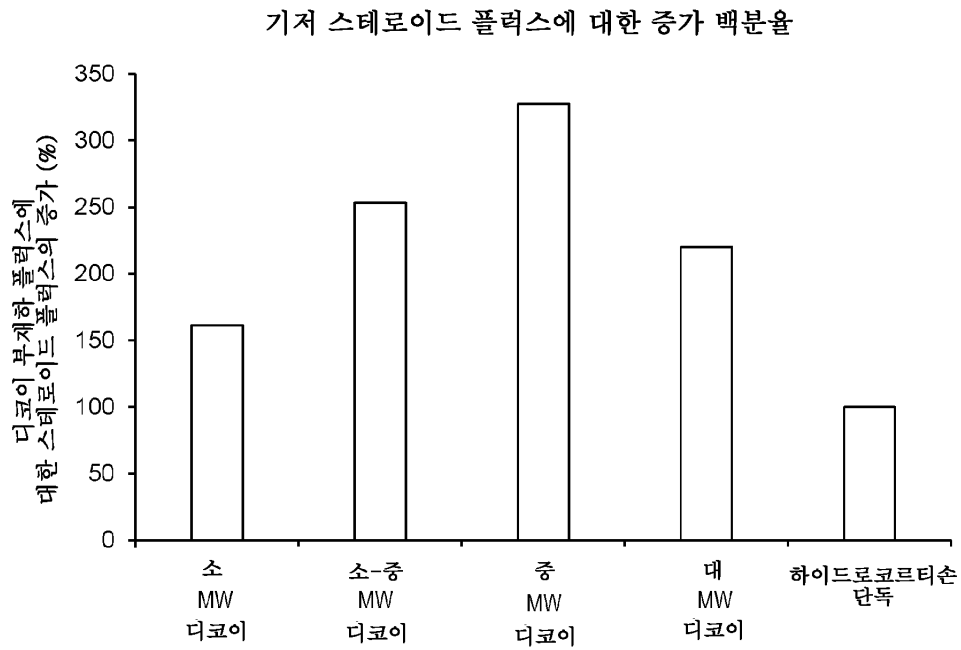


도면2

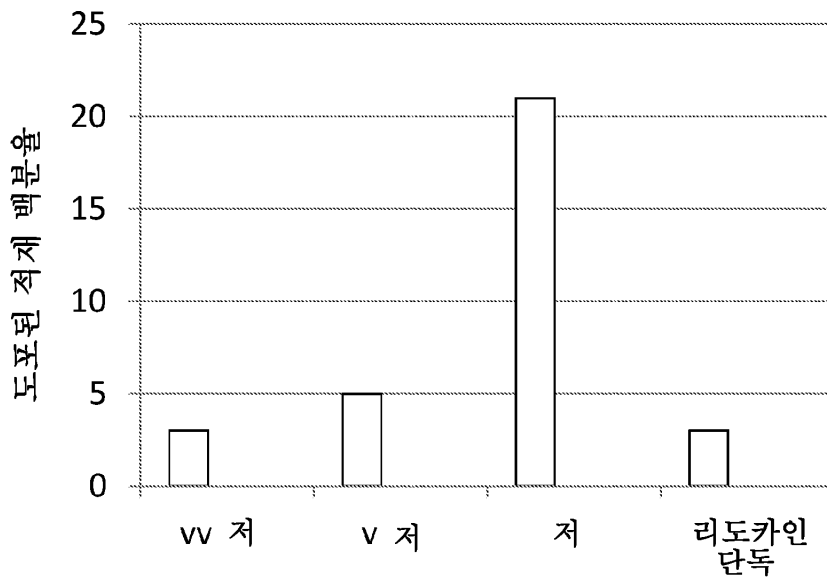
기저 살리실레이트 플럭스에 대한 증가 백분율



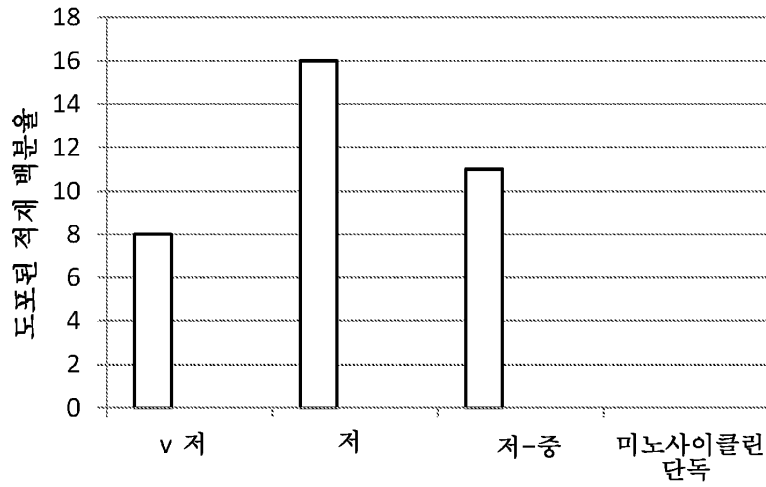
도면3



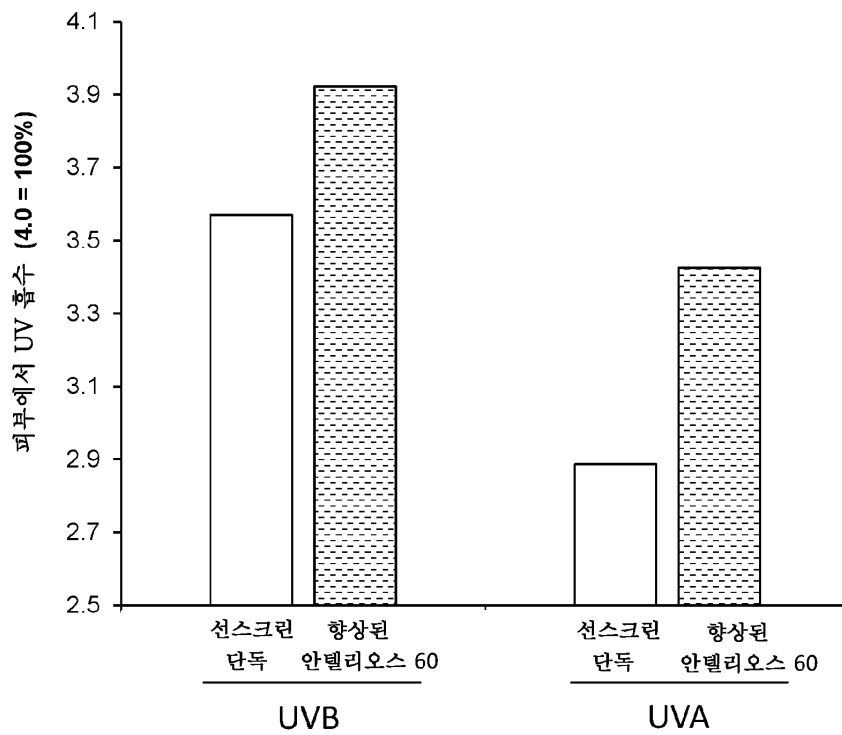
도면4



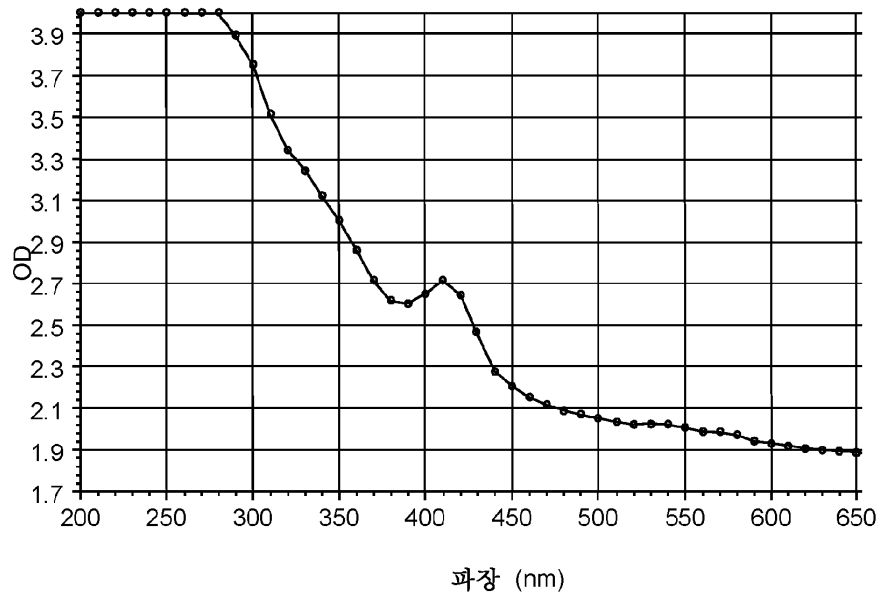
도면5



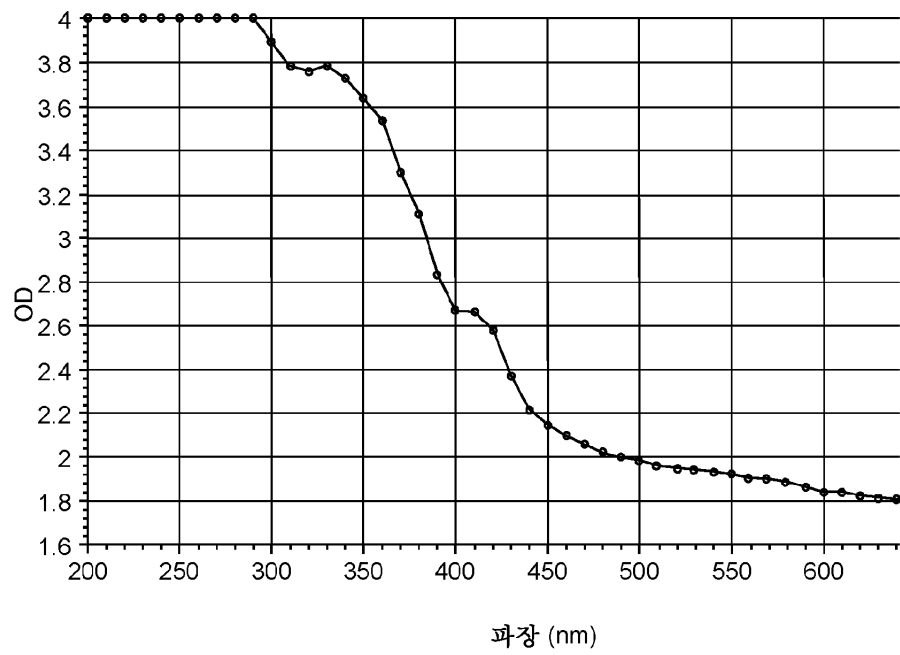
도면6



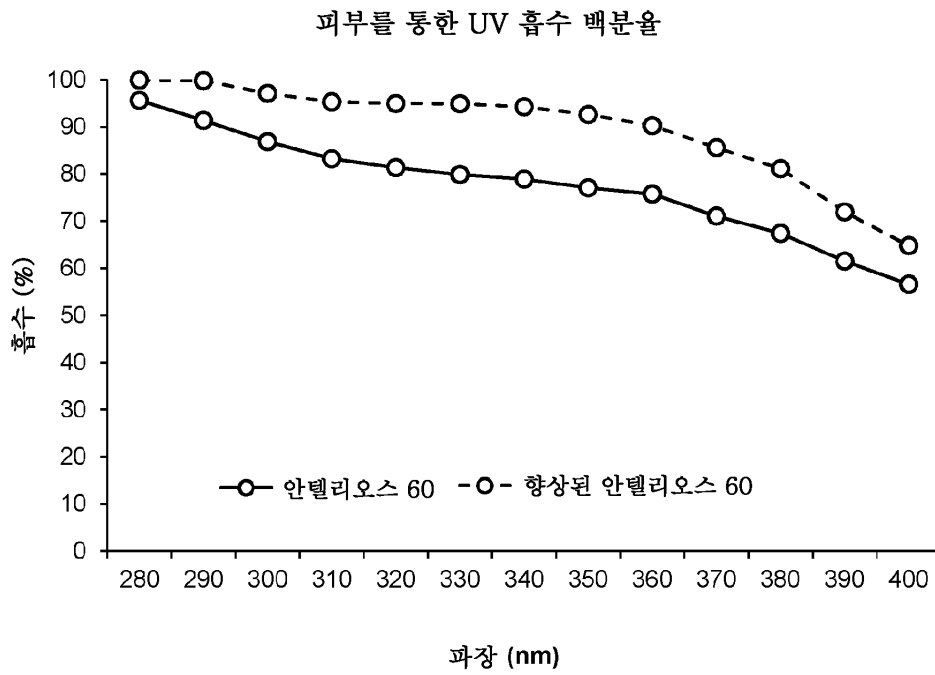
도면7a



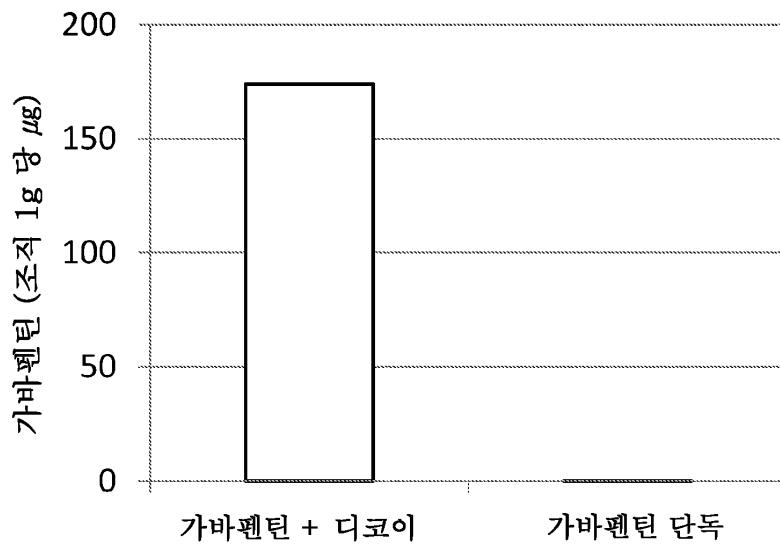
도면7b



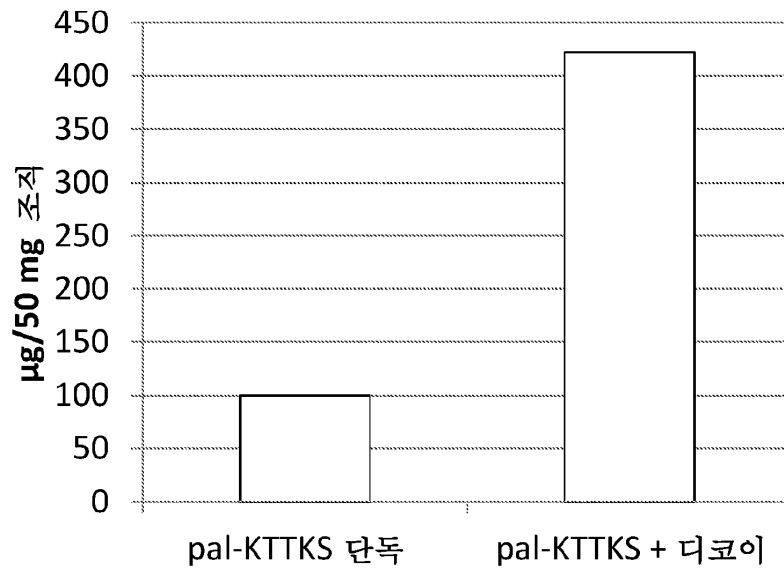
도면8



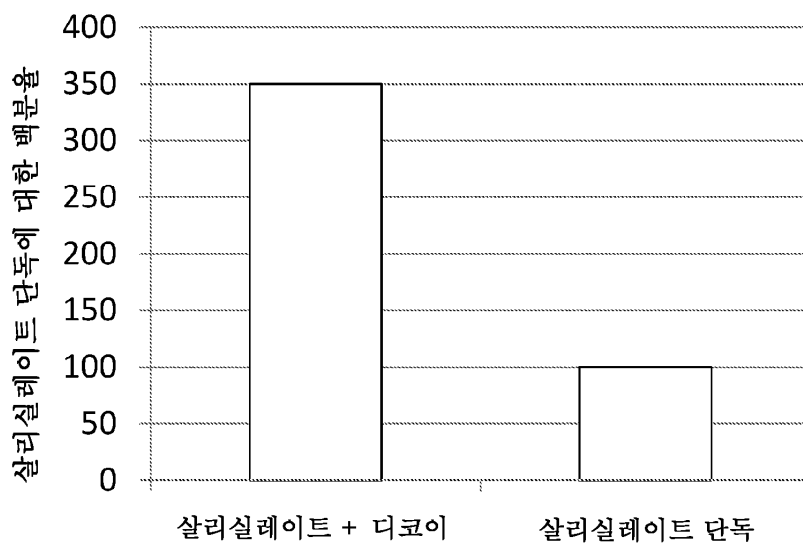
도면9



도면10



도면11



도면12

