	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0072696 (43) 공개일자 2018년06월29일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07C 45/40</i> (2006.01) <i>A61K 31/14</i> (2006.01) <i>A61K 38/04</i> (2006.01) <i>A61K 47/22</i> (2017.01) <i>A61K 47/69</i> (2017.01) <i>A61P 17/02</i> (2006.01) <i>A61P 31/04</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>C07C 49/08</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>C07C 45/40</i> (2013.01) <i>A61K 31/14</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7011097 (22) 출원일자(국제) 2016년09월19일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년04월19일 (86) 국제출원번호 PCT/US2016/052529 (87) 국제공개번호 WO 2017/049305 국제공개일자 2017년03월23일</p> <p>(30) 우선권주장 62/221,030 2015년09월20일 미국(US) 62/237,699 2015년10월06일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 에어 크로스 인코포레이티드 미국 캘리포니아 92124 샌디에이고 파이산 웨이 11530</p> <p>(72) 발명자 듀크, 크리스토퍼 미국 캘리포니아 92124 샌디에이고 파이산 웨이 11530</p> <p>(74) 대리인 신동호</p>

전체 청구항 수 : 총 74 항

(54) 발명의 명칭 **화합물의 활성화를 위한 오존 분해 및 오존의 분해**

(57) 요약

오존과 반응하여 카르보닐 산소를 갖는 활성 화합물로 활성화되는 비활성 화합물이 제공된다. 또한, 상기 비활성 화합물을 활성화시키는 방법이 제공된다. 또한 대기의 오존에 노출되지 않은 부위에서 상기 화합물을 사용하여 대상의 질환 또는 상태를 치료하는 방법이 제공된다. 추가로, 상기 화합물을 사용하여 대상에서 내부 오존 분해를 결정하는 방법이 제공된다. 또한, 오존과 반응하는 이중 결합을 가지며, 오존과 반응하여 비독성 화합물을 형성하는 1000mw 미만의 분자가 제공된다. 또한, 오존을 분해하는 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 38/04 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 47/69 (2017.08)

A61P 17/02 (2018.01)

A61P 31/04 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07C 49/08 (2013.01)

C07H 15/244 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

오존과 반응하여 카르보닐 산소(carbonyl oxygen)를 포함하는 활성 화합물로 활성화되는 비활성 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 활성 화합물의 카르보닐 산소는 알데히드, 케톤, 카르복실산, 에스터, 아마이드, 엔온, 아실 할라이드, 이미드, 산무수물, 1,3-디카르보닐, 카르바메이트, 카르바지드, 카르바존, 카르복실레이트, 시클릭이미드, 포름산염, 퓨라존, 히드라진, 히드록사메이트, 이소시아네이트, 락탐, 락톤, 세미카바존, 우레아, 티오카바메이트, 또는 디티오카바메이트의 일부인, 비활성 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 화합물은 휘발성(volatile)인, 비활성 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

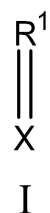
상기 화합물은 비휘발성(non-volatile)인, 비활성 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

화학식 I의 구조를 갖는, 비활성 화합물;

[화학식 I]



여기서, R^1 은 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 X는 3개 이상의 방향족 고래를 포함하는 평면 화합물인, 비활성 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 X는 안트라퀴논인, 비활성 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,

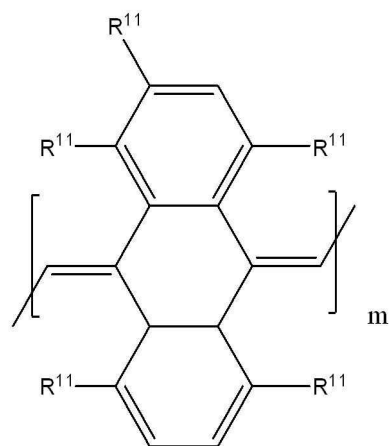
상기 X는 염료(dye)인, 비활성 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

화학식 XXX의 구조를 갖는, 비활성 화합물;

[화학식 XXX]



청구항 10

제7항에 있어서,

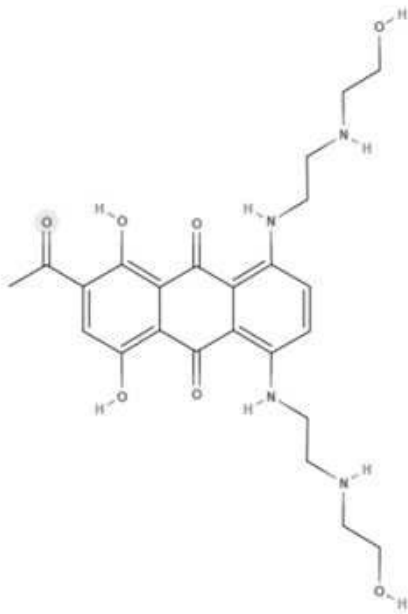
상기 X는 약제인, 비활성 화합물

청구항 11

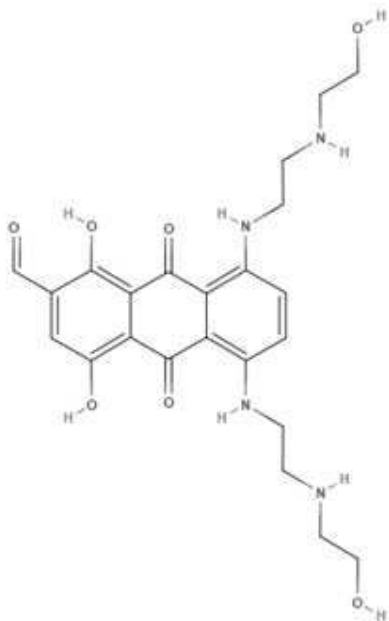
제10항에 있어서,

상기 X는 화학식XXXI 또는 XXXII의 구조를 갖는 메틸 케톤 또는 미톡산트론(mitoxantrone)의 알데히드인, 비활성 화합물;

[화학식 XXXI]



[화학식 XXXII]



청구항 12

제5항에 있어서,

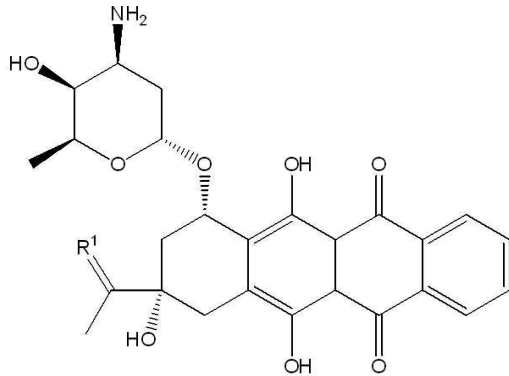
상기 X는 안트라 사이클린(anthracycline)인, 비활성 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

화학식 XXXIV를 갖는, 비활성 화합물;

[화학식 XXXIV]



청구항 14

제13항에 있어서,

상기 R¹은 암 항원에 대한 특이적 결합제를 포함하는, 비활성 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

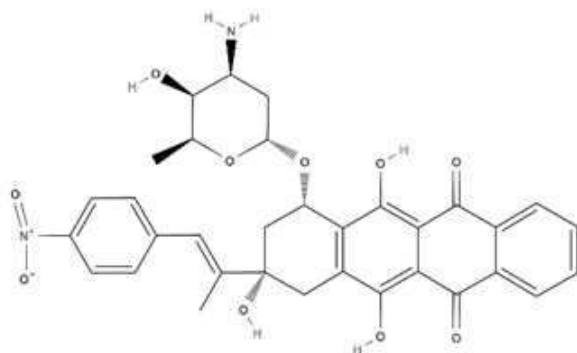
상기 특이적 결합제는 항체 결합 부위를 포함하는, 비활성 화합물.

청구항 16

제13항에 있어서,

화학식 XXXV를 갖는, 비활성 화합물;

[화학식 XXXV]



청구항 17

제6항에 있어서,

상기 R^1 은 NR^2 또는 CR^2 이고,

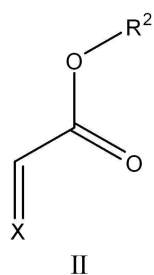
상기 R^2 는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬인, 비활성 화합물.

청구항 18

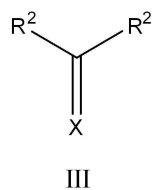
제6항에 있어서,

화학식 II, III, IV, V를 갖는 비활성 화합물;

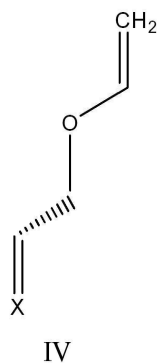
[화학식 II]



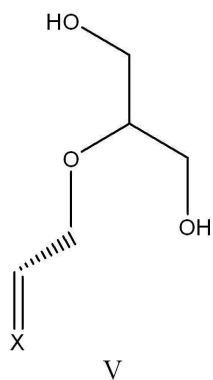
[화학식 III]



[화학식 IV]



[화학식 V]



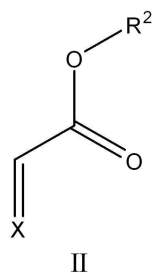
여기서 각 R^2 는 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

청구항 19

제6항에 있어서,

화학식 II의 구조를 갖는, 비활성 화합물;

[화학식 II]



여기서 R^2 는 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

청구항 20

제6항에 있어서,

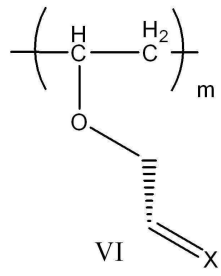
R^1 은 하나 이상의 X를 포함하는 올리고머 또는 폴리머의 반복체를 포함하는, 비활성 화합물.

청구항 21

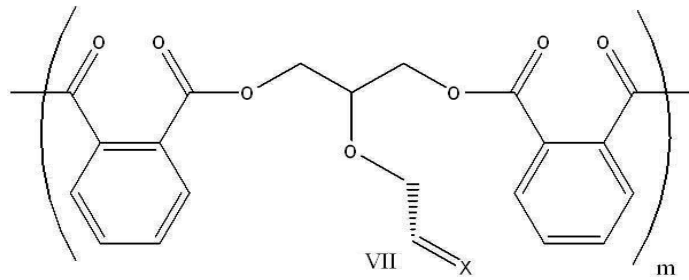
제6항에 있어서,

[화학식 VI, VII, VIII, IX X, XI, XII, XIII, XIV, XV]를 갖는, 비활성 화합물;

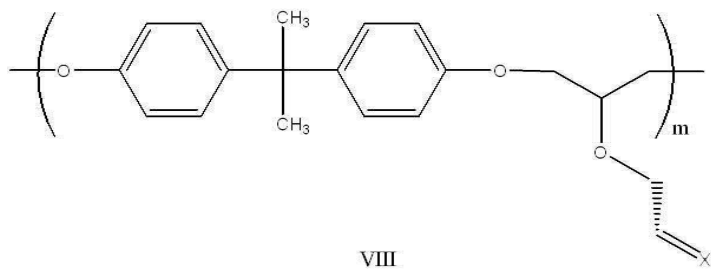
[화학식 VI]



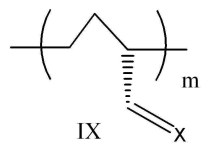
[화학식 VII]



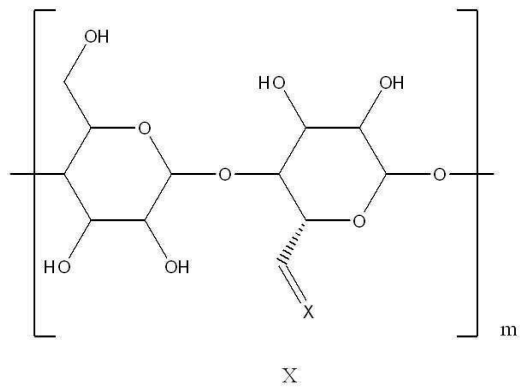
[화학식 VIII]



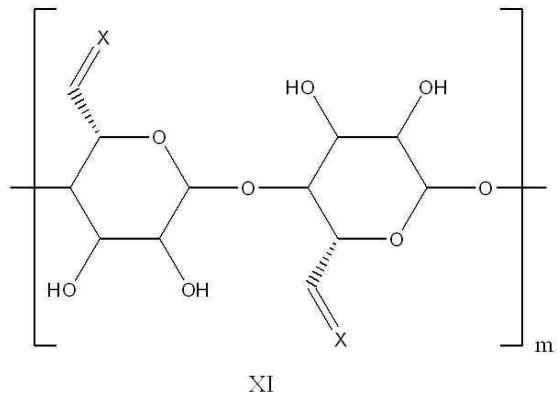
[화학식 IX]



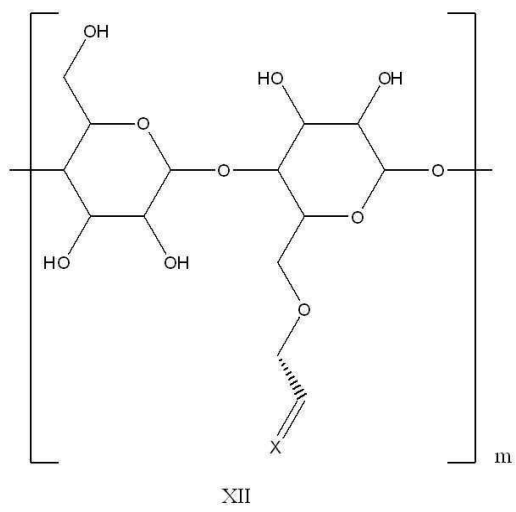
[화학식 X]



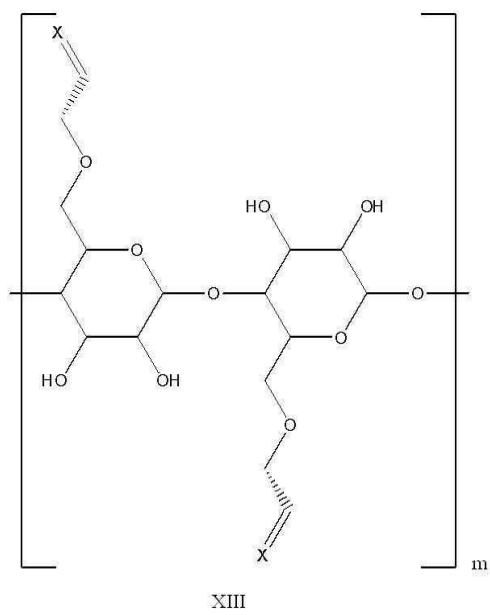
[화학식 XI]



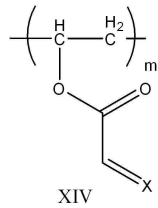
[화학식 XII]



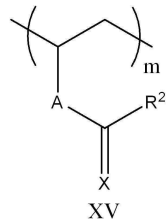
[화학식 XIII]



[화학식 XIV]



[화학식 XV]



여기서 m은 2 내지 100,000,000의 정수이고,

A는 부재(absent) 또는 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 및

R²는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

청구항 22

제5항에 있어서,

R¹은 특이적 결합제를 포함하는, 비활성 화합물.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 특이적 결합제는 항체 결합 부위인, 비활성 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서,

상기 활성 화합물은 살생물제(biocide)인, 비활성 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 살생물제는 살충제인, 비활성 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 살충제(pesticide)는 살진균제(fungicide), 제초제, 살충제(insecticide), 살조제(algicide), 연체동물구충제(molluscicide), 진드기 구제제(miticide), 방충제(repellant) 또는 쥐약인, 비활성 화합물.

청구항 27

제24항에 있어서,

상기 살생물제는 항균제(antimicrobial)인, 비활성 화합물.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 항균제는 살균제(germicide), 항생제, 항균제(antibacterial), 항바이러스제, 항진균제, 항원충제(antiprotozoal) 또는 안티파라시달인, 비활성 화합물.

청구항 29

제27항에 있어서,

상기 항균제는 환경적으로 사용되는, 비활성 화합물.

청구항 30

제27항에 있어서,

상기 항균제는 약제학적 투여를 위해 제제화되는, 비활성 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서,

상기 활성 화합물은 약제인, 비활성 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기 약제는 폐, 눈, 피부, 비강, 구강, 두피 또는 손톱 질환 또는 장애의 치료에 유용한, 비활성 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서,

상기 약제는 올리고 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 스테로이드인, 비활성 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서,

상기 상기 활성 화합물은 에스트론, 코티솔, 코르티코스테론, 알도스테론, 프로게스테론, 테스토스테론 또는 디하이드로테스토스테론인, 비활성 화합물.

청구항 35

제24항의 화합물을 환자에게 치료하기에 충분한 양으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암 환자의 치료 방법.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 환자에게 오존을 투여하는 단계를 더 포함하는, 비활성 화합물.

청구항 37

제36항에 있어서,

상기 R¹은 암에 특이적으로 결합하는 특이적 결합제를 포함하는, 비활성 화합물.

청구항 38

제37항에 있어서,

상기 특이적 결합제는 항체 결합 부위인, 비활성 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서,

상기 화합물을 활성화시키기에 충분한 시간 동안 상기 비활성 화합물을 오존에 노출시키는 단계를 포함하는, 비활성 화합물을 활성화시키는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 활성 화합물은 상생물제인, 비활성 화합물을 활성화시키는 방법.

청구항 41

제39항에 있어서,

상기 활성 화합물은 약제인, 비활성 화합물을 활성화시키는 방법.

청구항 42

제41항에 있어서,

상기 비활성 화합물을 피부 또는 공기에 노출된 다른 신체 부위에 흡입(inhaled) 또는 도포하는, 비활성 화합물을 활성 시키는 방법.

청구항 43

제41항에 있어서,

상기 약제는 폐 질환 또는 장애에 대한 치료제이고, 비활성 화합물은 흡입되는 것인, 비활성 화합물을 활성 시키는 방법.

청구항 44

제41항에 있어서,

상기 약제는 피부 질환 또는 장애 또는 상처에 대한 치료제이고, 상기 비활성 화합물은 피부에 적용되는, 비활성 화합물을 활성 시키는 방법.

청구항 45

제41항에 있어서,

상기 약제는 영양제, 항생제, 항진균제, 항바이러스제 또는 항기생충제인, 비활성 화합물을 활성 시키는 방법.

청구항 46

제41항에 있어서,

상기 약제는 눈 질환 또는 장애에 대한 치료제이고, 상기 비활성 화합물이 눈에 적용되는 비활성 화합물을 활성 시키는 방법.

청구항 47

제40항에 있어서,

상기 활성 화합물이 환경적 용도로 제형화 되는, 비활성 화합물을 활성 시키는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서,

상기 비활성 화합물은 페인트 또는 스프레이로 제제화되거나, 또는 고체 물질에 통합되거나 또는 고체 물질의 표면에 코팅되는, 비활성 화합물을 활성 시키는 방법.

청구항 49

제31항의 약학적 화합물을 대기 오존에 노출되지 않은 부위에서 대상(subject)에게 투여하는 것을 포함하는, 대상(subject)에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서,

미엘로페록시다아제(myeloperoxidase)가 그 부위에 존재하는, 대상(subject)에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법.

청구항 51

제49항에 있어서,

호중구(neutrophil)가 상기 부위에 존재하는, 대상(subject)에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법.

청구항 52

제49항에 있어서,

상기 부위는 대상의 혈류인 것을 특징으로 하는, 대상(subject)에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법.

청구항 53

제49항에 있어서,

상기 부위는 염증이 생긴 것인, 대상(subject)에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법.

청구항 54

제49항에 있어서,

상기 약제는 소염제(anti-inflammatory)인, 대상(subject)에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법.

청구항 55

제49항에 있어서,

상기 약제는 죽상동맥경화증 (atherosclerosis)을 치료 또는 예방하는데 사용되는, 대상(subject)에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법.

청구항 56

제5항의 화합물을 대상에게 투여하고, 내부 오존 분해가 일어나기에 충분한 시간 동안 대기한 후, 활성 화합물 X=O에 대해 분석하는 것을 포함하는, 대상에서 내부 오존 분해를 결정하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서,

상기 화합물이 대상의 혈류 내로 투여되는, 대상에서 내부 오존 분해를 결정하는 방법.

청구항 58

제56항에 있어서,
상기 화합물이 조직에 투여되는, 대상에서 내부 오존 분해를 결정하는 방법.

청구항 59

제56항에 있어서,
상기 대상은 염증을 갖는 것을 의심되는, 대상에서 내부 오존 분해를 결정하는 방법.

청구항 60

제56항에 있어서,
상기 활성 화합물은 아세톤인, 대상에서 내부 오존 분해를 결정하는 방법.

청구항 61

오존과 반응하는 이중 결합을 포함하고, 오존과 반응하여 무독성 화합물을 형성하는 9000 mw 미만의 분자.

청구항 62

제 61 항에 있어서,
상기 분자는 2000mw 미만인 분자.

청구항 63

제 61 항에 있어서,
상기 분자는 1000mw 미만인 분자.

청구항 64

제 61 항에 있어서,
상기 분자는 500mw 미만인 분자.

청구항 65

제 61 항에 있어서,
상기 분자는 올리고머 또는 중합체가 아닌 분자.

청구항 66

제 61 항에 있어서,

상기 분자는 높은 수용성을 가지는 분자.

청구항 67

제 61 항에있어서,

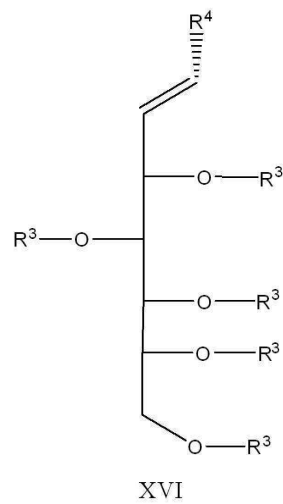
상기 분자는 상기 분자는 낮은 수용해도를 갖는 분자.

청구항 68

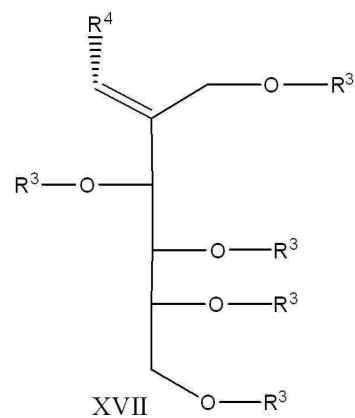
제 61 항에있어서,

상기 분자는 [화학식 XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII]이거나 또는 이의 염 또는 용매화물인, 분자;

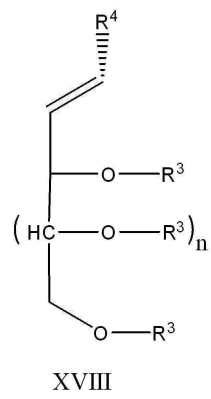
[화학식 XVI]



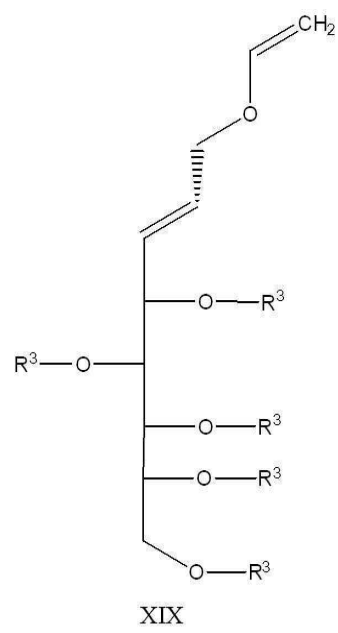
[화학식 XVII]



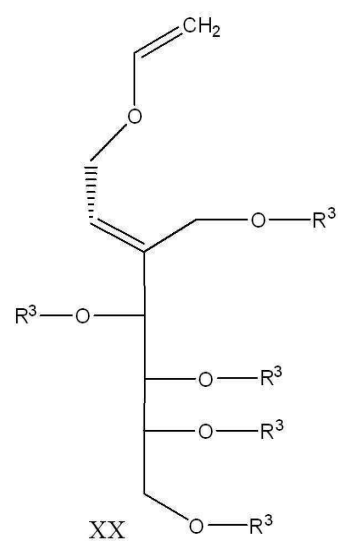
[화학식 XVIII]



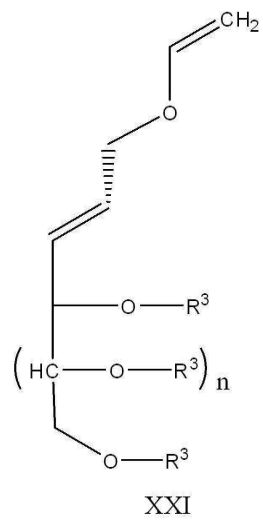
[화학식 XIX]



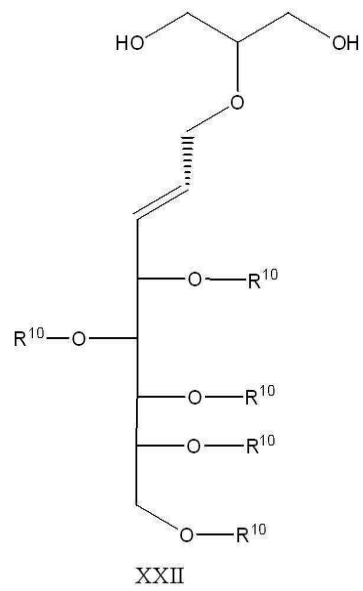
[화학식 XX]



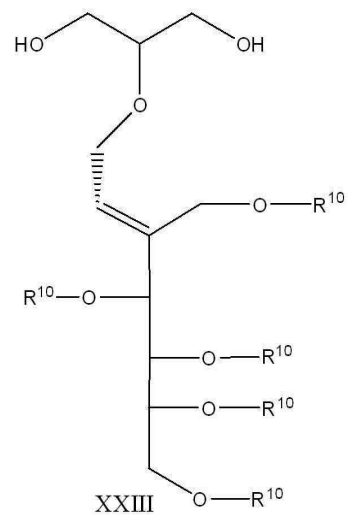
[화학식 XXI]



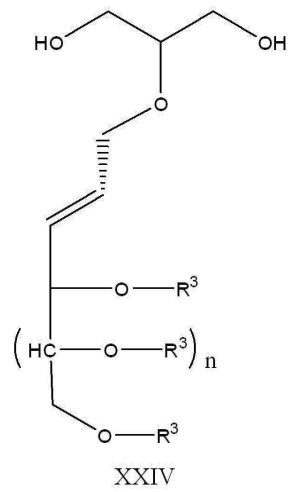
[화학식 XXII]



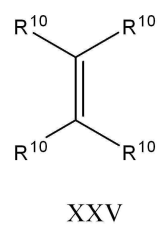
[화학식 XXIII]



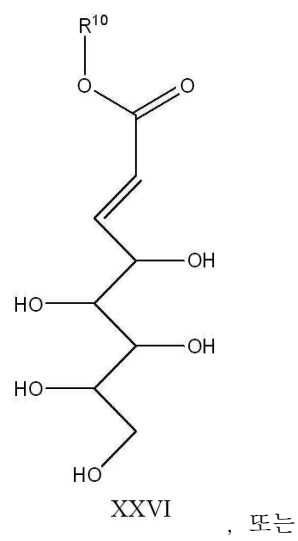
[화학식 XXIV]



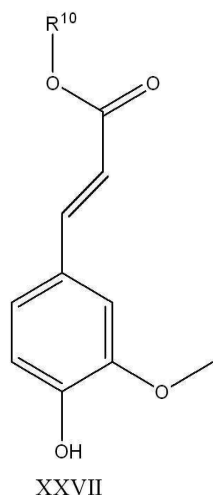
[화학식 XXV]



[화학식 XXVI]



[화학식 XXVII]



여기서, n은 0 내지 6의 정수이고,

각 R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환된 퍼플 루오로 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jCN$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jC(O)R^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOC(O)R^6$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jC(O)OR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOC(O)OR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jC(O)NR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOC(O)NR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7C(O)R^6$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7C(O)OR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7C(O)NR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jS(O)_mR^9$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^6S(O)_mR^9$, or 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jS(O)_mNR^7R^8$ 이고,

각 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고; 각 m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고; 각 n은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;

추가로 각 R^4 는 독립적으로 아크릴 모노머 또는 폴리머, 알킬 모노머 또는 폴리머, 에폭시 모노머 또는 폴리머, 비닐 모노머 또는 폴리머 또는 셀룰로스 모노머 또는 폴리머 일 수 있고;

각 R^5 는 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고;

각 R^6 및 R^9 는 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고;

각 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬이거나, 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 5- 또는 6-원자 헤테로시클릭 고리 또는 5-원자 헤테로 아릴 고리를 형성하고; 및

각 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬이고,

각각의 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 기는 선택적 독립적으로 1내지 3개의 치환기이고, 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 퍼플루오로알킬, 아마이드, 아미노, 알킬아미노, 카르복실레이트, 시아노, 디알킬아미노, 할로젠, 히드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 설파이드 또는 티올이다.

청구항 69

제61항에 있어서,

상기 화합물은 비휘발성인, 분자

청구항 70

제61항에 있어서,

상기 화합물은 당(sugar)인, 분자

청구항 71

제61항에 있어서,

상기 화합물은 휘발성이고 냄새를 남기는, 분자

청구항 72

제61항에 있어서,

상기 화합물은바닐린(vanillin)인, 분자

청구항 73

제61항에 있어서,

페인트 또는 스프레이로 제형되거나 또는 고체 물질에 통합되거나 또는 고체 물질의 표면 상에 코팅된 분자.

청구항 74

오존을 분해시키는 방법으로서, 제 60 항의 분자를 오존을 분해하기에 충분한 시간 동안 오존에 노출시키는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2015년 9월 20일자로 출원된 미국 가출원 제62/221030호 및 2015년 10월 6일자로 출원된 미국 가출원 제62/237699호의 이익을 주장하며, 그 전체 내용이 본 발명에서 참고로 도입된다.

[0002] 본 출원은 주로 오존과 화학 반응에 관한 것이다. 구체적으로, 본 출원은 오존 분해 반응을 이용하여 비활성 화합물을 활성화시키거나 오존을 분해하는 화합물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 미국 가출원 제62/034,864호 및 PCT 공개공보 W02016/023015 (둘 다 참고 문헌으로 인용)에서 논의된 바와 같이, 오존은 3개의 산소 원자로 구성된 3 원자 분자이다. 그것은 태양광, 자외선 또는 전기 방전의 작용에 의해 이원자 산소 (O_2)로부터 형성된다. 반응식 1은 삼원자 오존 (O_3)의 공명 구조를 나타낸다.

[0004] [반응식 1]



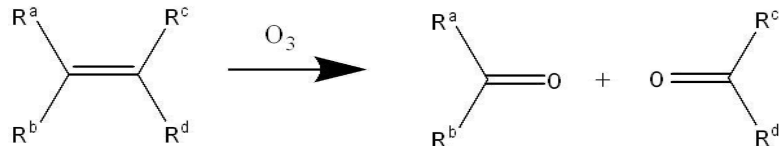
[0005]

[0006] 오존은 태양광, 자외선 또는 번개와 같은 전기 방전이 공기 중의 산소에 작용함으로써 대기에 형성된다. 또한, 오존은 전기 장치가 공기 중에 스파크를 발생할 때에도 형성된다.

[0008]

오존은 알켄(alkene) 및 알킨(alkyne)과 반응하여 오존 분해로 알려진 과정에서 유기 화합물을 형성한다. 이들 화합물의 다중 결합은 오존의 작용에 의해 산화되어 이중 결합이 카르보닐기를 형성하는 화합물을 제공한다. 반응의 결과는 산화되는 다중 결합의 유형에 달려있다. 예를 들어, 알켄은 오존에 의해 산화되어 알데히드, 케톤, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 에논, 아실 할라이드, 이미드, 산 무수물, 1,3-디카르보닐, 카르바메이트, 카바지드, 카바존, 카르복실레이트, 사이클릭 이미드, 히드라진, 히드록사메이트, 이소시아네이트, 락탐, 락톤, 세미카르바존, 우레아, 티오펜, 티오펜, 디티오펜 등을 형성한다. 종종, 올레핀 화합물이 적절하게 치환될 때 2개의 알데히드 및/또는 케톤이 생성된다. 반응식 2는 탄소 - 탄소 이중 결합과 오존 사이의 오존 분해 반응을 예시한다. 반응은 R 치환기에 따라 2 개의 카르보닐 함유 화합물을 제공한다.

[0009] [반응식 2]



[0010]

[0011] 공기 중의 오존은 인간 및 동물에게 유독할 수 있다. 노동안전위생국(OSHA)에 따르면, 공기 중에서 오존의 허용 가능한 최대 평균 농도는 공기 호흡시 0.1 ppm 미만이어야 한다. 많은 산업용 장치가 이 기준에 따라 제조된다. 오존은 특이한 냄새를 갖는데, 0.01 내지 0.02 ppm의 낮은 농도에서도 뚜렷하다. 오존의 농도가 약 0.05 ppm으로 증가할 경우, 불쾌한 냄새가 나며; 그 농도가 0.1 ppm을 초과할 경우에는, 눈 및 호흡 기관의 점막에 자극을 준다. 또한, 오존은 유기 재료들을 산화 및 열화시키는 강력한 산화제이다. 따라서, 오존의 농도를 가능한 한 낮게 유지하는 것이 바람직하다.

[0012] 오존은 물의 살균, 탈취 및 탈색용 그리고 미처리 하수의 처리용 산업에서 사용된다. 이러한 용도에서는 흔히 오존이 500 내지 2500ppm의 높은 농도로 사용될 것을 요구한다. 예를 들어, 물을 살균하기 위해, 오존 1 내지 3g이 물 1 입방 미터로 기포화된다. 그러나 물에 들어있는 대부분의 오존은 분해되며, 잔류 오존 중 일부는 물로부터 공기 중으로 방출될 수 있다. 공기 중에 방출된 오존의 농도가 1ppm으로 높을 수 있기 때문에, 인체 안전 및 환경 보호를 위해 오존이 공기 중으로 퍼지기 전에 방출된 오존을 분해할 필요가 있다.

[0013] 오존은 공기 중에서 그 농도가 높을 경우 인체에 유독하기 때문에, 그 농도를 줄이는 다양한 방법들이 제안되었다. 예를 들어, 활성탄으로 만든 필터 그리고 망간, 구리, 은 및 코발트의 금속 산화물과 같은 다양한 촉매를 함유하는 필터가 오존을 분해하는데 이용되었다. 이러한 필터에서 재료의 밀도가 높을 경우, 오존의 흡수 및 그 분해 효율이 증가한다. 그러나 이러한 재료의 밀도가 높을수록 필터를 통과하는 공기의 유속이 느려진다. 반대로, 필터에서 재료의 밀도가 감소할 경우, 오존의 흡수 및 오존 분해 효율이 감소한다.

[0014] 또한, 다양한 중합체 및 테르페노이드 화합물들이 오존 농도를 제어하는데 사용되었다. 예를 들어, 이중 결합기를 함유하는 고무 올레핀 중합체가 전자 사인 복사기로부터 발생한 오존을 분해하는데 사용되었다. 또한, 리날로올, 리날로올 에스테르, 시트랄 등과 같이 오존을 분해할 수 있는 테르페노이드 화합물들이 다양한 용액 및 겔 형태로 사용되었다. 또한, 다양한 유기 재료를 함유하는 페인트가 제안되었다. 그러나 분해 효율이 실용적으로 사용할 정도로 충분히 높지 못하다. 더구나, 이러한 경우에서 오존의 분해 후에 형성되는 부산물들이 완전히 특정되지 않았다. 따라서, 이러한 부산물들에 노출될 경우 사람의 건강에 영향을 미치는지, 그리고 부정적인 환경적 영향이 있는지가 불명확하다.

[0015] 따라서, 인간, 동물 및 환경에 부정적인 영향이 없고, 오존의 분해 후에 형성되는 부산물들이 안전하고 완전히 특정되는, 오존 농도 제거 및/또는 제어용 새로운 화합물, 조성물 및 방법이 이 분야에서 필요하다. 본 발명은

공지된 비독성 부산물을 남기고, 오존을 분해하는 저분자 화합물을 제공함으로써 이러한 요구를 해결한다.

[0016] 비활성 화합물을 활성화하기 위한 다양한 방법이 있다. 잘 알려진 예는 프로드럭 (prodrugs)으로, 약물 대사에 의해 투여되고 활성화될 때 비활성인 의약품이다. 다른 예는 빛에 의해 활성화되는 케이지된 화합물이다(예를 들어, Ellis-Davies, 2007, Nat. Methods 4 : 619-628 참조). 비활성 화합물을 활성화하기 위한 추가적인 수단이 필요하다. 본 발명은 오존에 노출되어 활성화되는 비활성 화합물을 제공함으로써 이러한 요구를 해결한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 본 발명은 오존을 분해하고 오존을 사용하여 비활성 화합물을 활성화하는 화합물 및 방법을 제공한다. 따라서, 일부 구체적인 실시 예에서, 본 발명은 오존과 반응하여 카르보닐 산소를 갖는 활성 화합물로 활성화되는 비활성 화합물에 관한 것이다.

[0018] 또한, 상기 비활성 화합물을 활성화시키는 방법이 제공된다. 상기 방법은 상기 화합물을 활성화시키기에 충분한 시간 동안 상기 비활성 화합물을 오존에 노출시키는 단계를 포함한다.

[0019] 또한, 환자의 질병 또는 증상을 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 오존과의 반응에 의해 카르보닐 산소를 갖는 활성 화합물로 활성화되는 비활성 약제학적 화합물을 대기 오존에 노출되지 않은 부위에서 피험자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0020] 피검자에서의 내부 오존분해(internal ozonolysis)를 결정하는 방법이 추가로 제공된다. 상기 방법은 환자에게 상기 비활성 화합물을 투여하고, 내부 오존 분해가 일어나기에 충분한 시간 동안 대기한 다음, 활성 화합물 $X=O$ 에 대해 분석하는 것을 포함한다.

[0021] 또한 오존과 반응하는 이중 결합을 가지며 오존과 반응한 후 비독성 화합물을 형성하는 9000 mw 미만의 분자가 제공된다.

[0022] 또한 오존을 분해하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 오존을 분해하기에 충분한 시간 동안 상기 분자를 오존에 노출시키는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 본 명세서에서 사용된 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 다르게 지시하지 않는 한 복수 형태를 포함하고 자 한다. 또한, "또는"의 사용은 문맥에 달리 명시되지 않는 한 "및/또는"을 포함하도록 의도된다.

[0024] 화학적 잔기를 비롯한 다양한 용어의 의미는 WO 2016/023015에서 정의된 바와 같다.

[0025] 본 발명은 오존에 의해 활성화되는 비활성 화합물 일부를 제공한다. 오존이 공기 중에 존재하기 때문에, 그러한 비활성 화합물은 공기에 노출되면 서서히 활성화되어 활성 화합물의 서방성(slow-release)을 제공한다. 비활성 화합물로부터 유용하게 생성될 수 있는 활성 화합물은 추가로 논의되는 바와 같이 약제(비활성 화합물이 전구 약물 인 경우), 항균제, 비료, 살충제, 화장품 등을 포함한다.

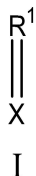
[0026] 일부 구체적인 실시 예에서, 본 발명은 오존과 반응하여 카르보닐 산소를 갖는 활성 화합물로 활성화되는 비활성 화합물에 관한 것이다. 활성 화합물 중의 카르보닐 산소는 오존과의 반응 후 형성될 수 있는 임의의 잔기의 일부일 수 있다. 다양한 실시 예에서, 활성 화합물 중의 카르보닐 산소는 알데히드, 케톤, 카르복실 산, 에스테르, 아마이드, 에논, 할라이드, 아실, 산 무수물, 1,3-디카르보닐, 카르바메이트, 카바지드, 카르바존, 카르복실레이트, 사이클릭 이미드, 포르메이트, 푸라존, 히드라진, 히드록사메이트, 이소시아네이트, 락탐, 락톤, 세미 카르 바존, 우레아, 티오 카르 바 메이트 또는 디티오카르바메이트 일 수 있다.

[0027] 다른 구체적인 실시 예에서, 비활성 화합물은 오존과의 반응 후에 카르보닐 산소를 형성하지 않는 이중 또는 삼중 결합을 포함한다. $C=N$, $N=N$, $N=S$, $C=S$, $S=S$, $C=P$ 및 C , N , S 및 P 중 임의의 것 사이에 삼중 결합을 갖는 잔기이다.

[0028] 비활성 화합물 및/또는 활성 화합물은 임의의 특정 물리적 특성을 갖는 것으로 제한되지 않는다. 예를 들면, 이들은 공기 중에서 휘발성 또는 비휘발성일 수 있거나, 완전히 수용성이거나, 물에 약간 용해되거나 또는 비수용성일 수 있다.

[0029] 일부 실시 예에서, 상기 비활성 화합물은 화학식 I의 구조를 갖는다;

[0030] [화학식 I]



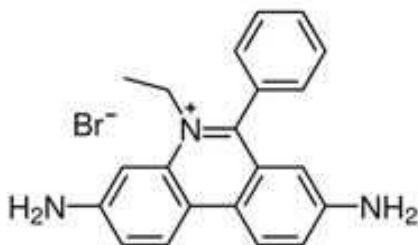
[0031]

[0032] 여기서, 오존과의 반응시 $-R^1$ 이 산소로 치환되어 카보닐 산소를 형성하여 활성 화합물 $X=O$ 를 형성한다. 이들 구체적인 실시 예에서, R^1 은 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다. 이 화합물은 동일하거나 다른 1 개의 X 또는 하나 이상의 X 를 가질 수 있다.

[0033] 오존 분해 반응은 카보닐 탄소에 인접한 측면 원자 또는 작용기에 관계없이 카보닐 부분 ($X=O$)을 생성한다. 따라서, 반응은 케톤, 알데히드, 카르복실산, 아마이드 등을 생성할 수 있다.

[0034] 본 발명의 많은 화합물은 오존과 반응하는 것 이외에, 단일항 산소, 이중 산소, 삼중 산소, 히드록시 라디칼, 과산화수소, 수퍼옥사이드, 오존, 과산화물, 산소 라디칼, 자유 라디칼 가스, 질소 산화물, 오존나이드, 디옥시 게닐 양이온, 산소 원자, 황 산화물, 휘발성 유기 화합물, 암모니아, 자유 라디칼을 포함하는 미립자, 일산화탄소를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0035] 일부 구체 예에서, X 는 적어도 3개의 방향족 고리를 포함하는 평면 화합물이다. 비 제한적인 예로는 안트라퀴논 및 안트라사이클린이다. 또 다른 예는 소(cattle)에서 트리파노소마증(trypansomiasis)을 치료하고 아래의 구조를 갖는 핵산 인터칼레이터인 브롬화 에티듐(ethidium bromide)이다;

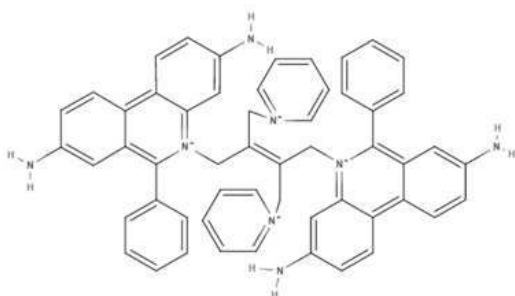


[0036]

[0037] [브롬화 에티듐]

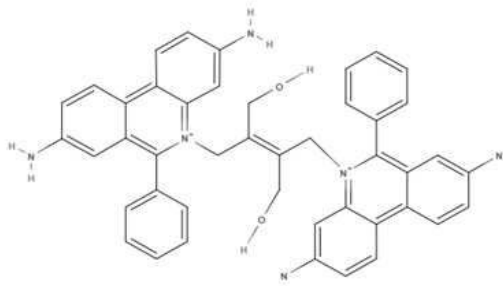
[0038] 서방성(slow release) 브롬화 에티듐(ethidium bromide)의 두 가지 비제한적인 예는 화합물 XXVIII 및 XXIX이다.

[0039] [화학식 XXVIII]



[0040]

[0041] [화학식 XXIX]



[0042]

[0043] 상기 언급한 바와 같이, 두 개의 "X"잔기, 모노머, 올리고머 또는 폴리머릭 결합을 포함하여 이하에 기술된 또는 WO2016/023015에 기재된 임의의 다른 결합, 사이의 하나의 이중 결합이 브롬화 에티딘 또는 본 명세서에 기술된 임의의 다른 활성 화합물에 대한 오존-불안정한 연결을 생성하는데 사용될 수 있다.

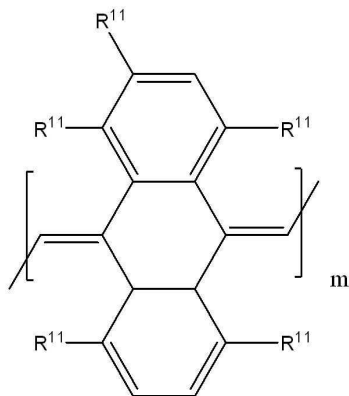
[0044] 후술하는 브롬화 에티딘 및 안트라퀴논 및 안트라 사이클린 항암제와 같은 핵산 인터칼레이터(nucleic acid intercalator)를 사용하면 효과적인 비활성화 결합(linkage)이 인터칼레이터의 평면 특성을 파괴해야 한다. 임의의 결합이 과도한 실험없이 화학적 모델링 및 화합물의 삽입 능력 시험에 의해 그 평면 특성을 방해하는지 여부를 결정한다.

[0045] 이들 실시 양태 중 일부에서, X는 안트라퀴논이다.

[0046] 유용한 안트라퀴논 중에는 염료(dye)가 있다. 많은 안트라퀴논 염료는 오존에 의해 분해된다. 예를 들어, Lebensaft PhD Dissertation, University of North Carolina, Greensboro, 1970 참조. 이 문제는 본 명세서에 기술된 결합을 사용하여 염료의 단량체, 올리고머 또는 중합체를 갖게 됨으로써 수정될 수 있다. 이 결합은 오존과 반응하여 더 많은 염료를 방출한다. 오존에 의해 파괴되는 다른 염료 분자를 보상할 뿐만 아니라 반응하는 염료 부분보다는 오존과 반응하여 분자의 염료 부분을 보호합니다.

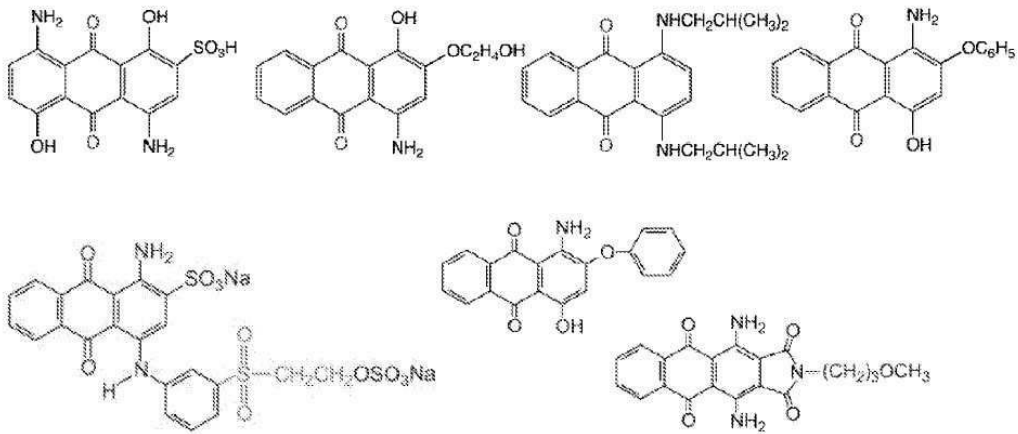
[0047] 따라서, 다양한 실시 태양에서, 안트라퀴논은 염료이다. 예를 들어, 염료는 화학식 XXX 구조를 가진다.

[0048] [화학식 XXX]



[0049]

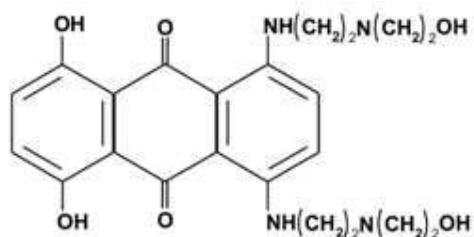
[0050] 여기서, 각각의 R^{11} 은 염료에서 발견되는 잔기이고, m은 2 내지 100,000,000의 정수이다. 일부 구체적인 실시 예에서, 활성 염료 또는 염료(구조가 둘 이상의 염료의 혼합물을 갖는 경우)는 다음 중 적어도 하나이다:



[0051]

[0052]

다른 구체 예에서, 안트라퀴논은 약제이다. 안트라퀴논 약제의 비제한적인 예는 아래 구조를 갖는 미톡산트론(mitoxantrone)이다.



Mitoxantrone

[0053]

[0054]

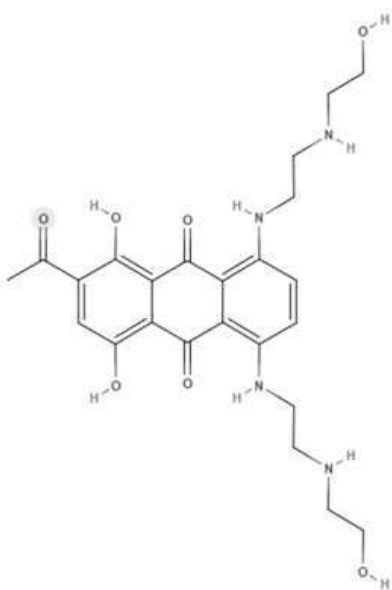
[미톡산트론]

[0055]

약제는 또한 R¹ 그룹이 쉽게 결합할 수 있는 카보닐 산소를 제공하기 위해 미톡산트론(mitoxantrone)의 유도체일 수 있다. 이러한 유도체 화합물의 비제한적인 예는 화학식 XXXI 및 XXXII를 갖는 미톡산트론의 메틸 케톤 또는 알데히드이다.

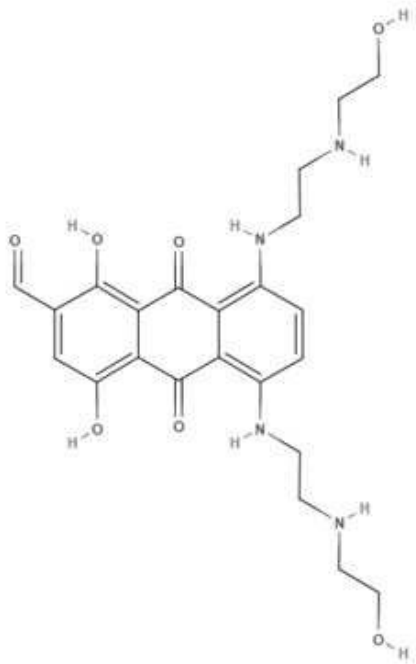
[0056]

[화학식 XXXI, 메틸케톤]



[0057]

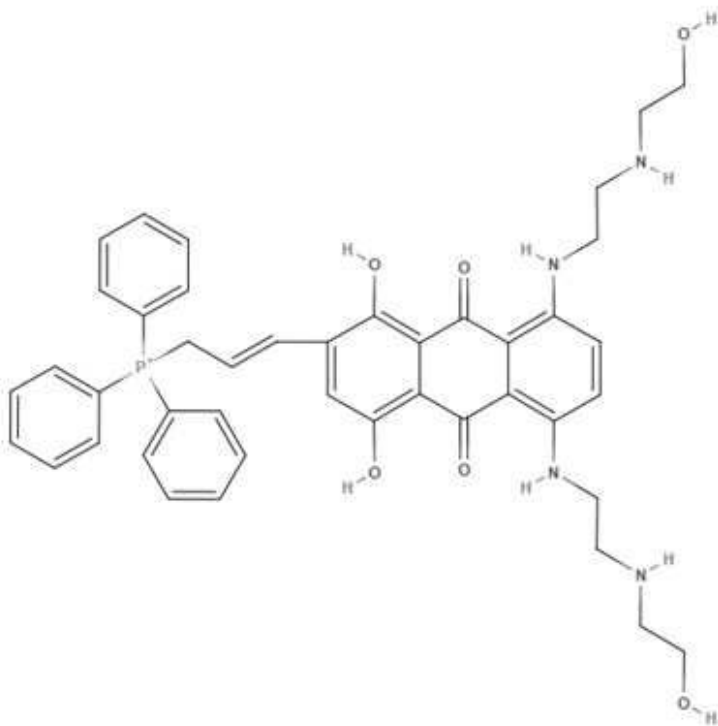
[0058] [화학식 XXXII, 알데히드]



[0059]

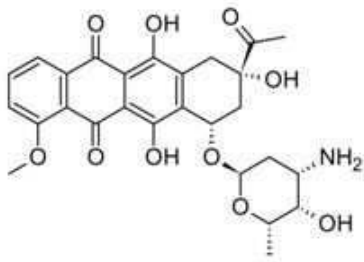
[0060] 본 발명에 따른 미톡산트론 전구 약물(prodrug)의 비 제한적인 예는 화학식 XXXIII의 구조를 갖는 화합물이다.

[0061] [화학식 XXXIII]

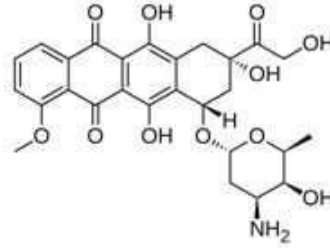


[0062]

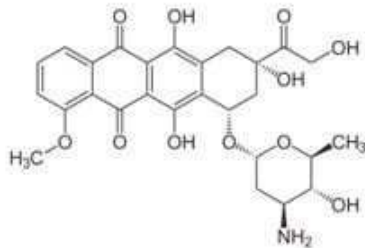
[0063] 다양한 실시 양태에서, 활성 화합물(X)은 안트라사이클린이다. 안트라사이클린의 비 제한적인 예로는 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신 및 이데루비신이 있다:



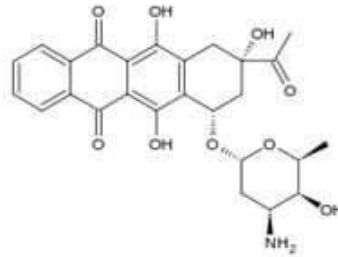
Daunorubicin



Doxorubicin



Epirubicin

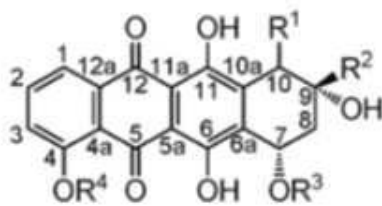


Idarubicin

[0064]

[0065]

다음의 아글리콘 구조에서 볼 수 있듯이 원자 번호 시스템을 사용하면,



Aglycone

[0066]

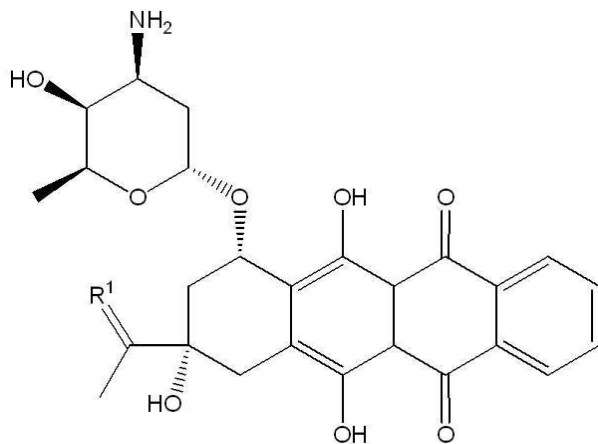
, 상기 안트라 사이클린의 위치 9에서 R^2 그룹의 카보닐 산소 또는 그러한 카보닐 산소를 갖는 임의의 다른 안트라 사이클린은 임의의 비활성화 부분을 카보닐 산소에 접합시킴으로써 쉽게 프로 드러그로 전환될 수 있다. 여기서 오존은 전구 약물을 활성 화합물로 전환시킬 것이다.

[0067]

일부 구체 예에서, 활성 화합물은 화학식 XXXIV의 구조를 갖는 전구 약물을 포함하는 이데르비신이다.

[0068]

[화학식 XXXIV]

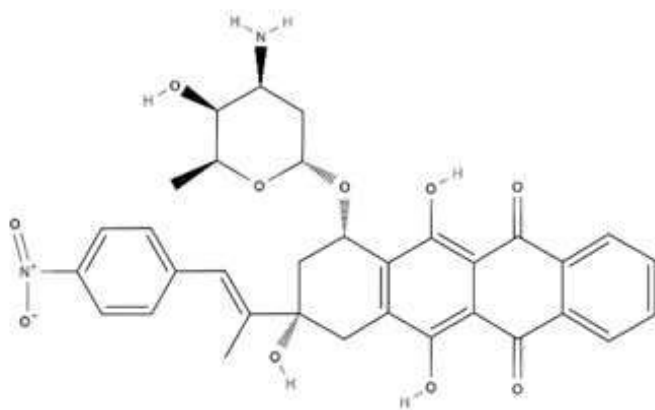


[0069]

[0070]

이러한 화합물의 비 제한적인 예는 화학식 XXXV이다.

[0071] [화학식 XXXV]



[0072]

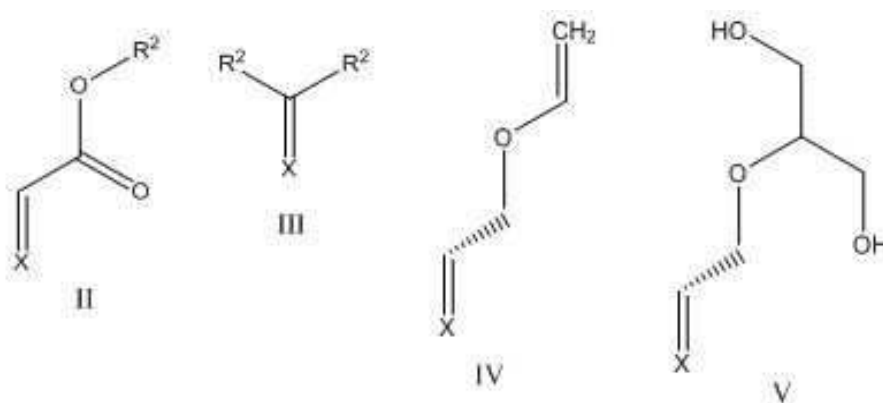
[0073] 이들 화합물의 일부 실시 예에서, R^1 은 특이적 결합제(binding agent)를 포함한다. 여기서, 특이적 결합제는 Fab 과 같은 항체 결합 부위를 포함하는 항체 또는 그의 분획과 같은 펩티드, 또는 암 표적에 대한 친화성을 갖는 조작된 또는 기타 천연 단백질(Toporkiewicz et al., 2015, Int. J. Nanomed. 10 : 1399-1414) 또는 앵타머(Parashar, A., 2016, J. Clin. Diag. Res., 10 : BE01-BE06)와 같은 핵산을 포함한다. 본 명세서에 기술된 다른 화합물은 R^1 잔기에 상기와 같은 특이적 결합제를 적절하게 포함할 수 있다.

[0074] R^1 비활성화기는 또한 예를 들어 WO 2009/038776에 기재된 것과 같은 나노 입자 또는 리포솜을 포함할 수 있다.

[0075] 상기 화합물 I의 일부 실시 양태에서, R^1 은 NR^2 또는 CR^2 이고, R^2 는 H, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

[0076] 특정 실시 양태에서, 화합물은 아래의 구조를 갖는다;

[0077] [화학식 II, III, IV, V]

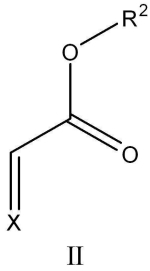


[0078]

[0079] 여기서, R^2 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

[0080] 이들 구체적인 실시 예 중에서, 화합물은 [화학식 II]의 구조를 갖는다;

[0081] [화학식 II]



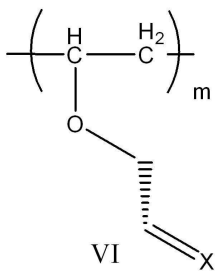
[0082]

[0083] 여기서 R^2 는 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

[0084] 다양한 실시 양태에서, R^1 은 하나 이상의 X를 포함하는 올리고머 또는 중합체 반복체(repeat)을 포함하며, 여기서 각각의 X는 동일하거나 상이할 수 있다. 이러한 화합물은 다수의 X를 전달하는데 유용하며, 시간이 지남에 따라 활성 화합물 $X=O$ 가 될 것이다. 추가의 실시 양태에서, R^2 는 2개 이상의 X를 포함하는 올리고머 또는 중합체 반복체를 포함한다.

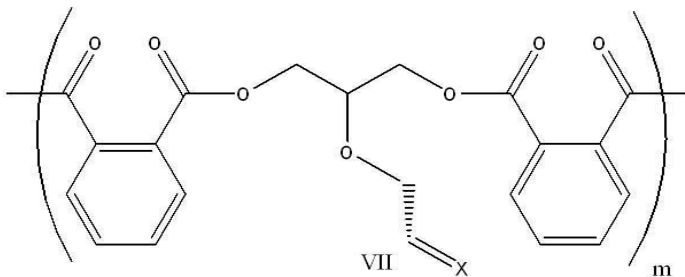
[0085] 이러한 올리고머 또는 폴리머 반복체의 비제한적인 예는,

[0086] [화학식 VI]



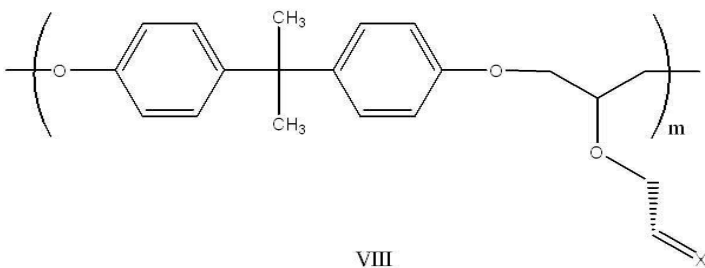
[0087]

[0088] [화학식 VII]



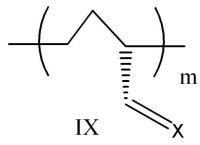
[0089]

[0090] [화학식 VIII]



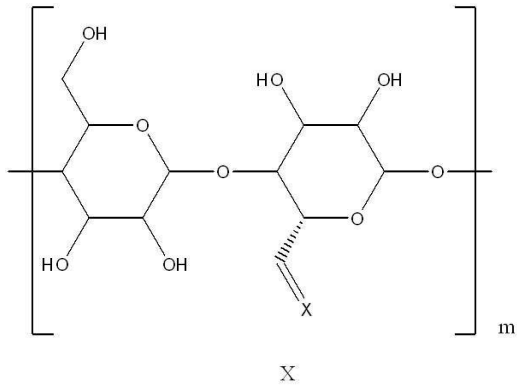
[0091]

[0092] [화학식 IX]



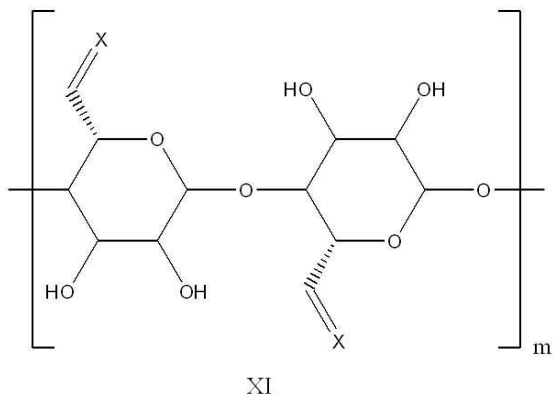
[0093]

[0094] [화학식 X]



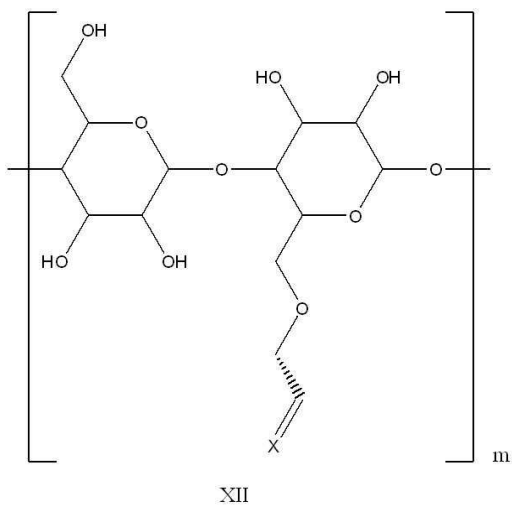
[0095]

[0096] [화학식 XI]



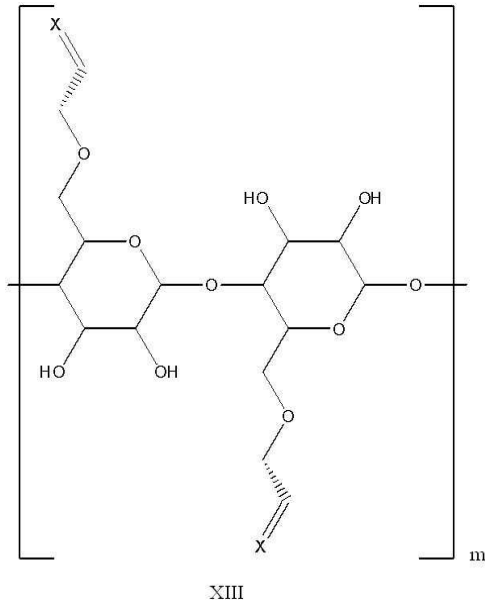
[0097]

[0098] [화학식 XII]



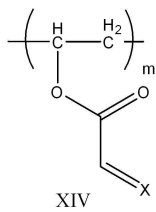
[0099]

[0100] [화학식 XIII]



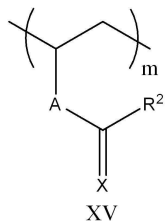
[0101]

[0102] [화학식 XIV]



[0103]

[0104] [화학식 XV]



[0105]

[0106] 여기서 m은 2 내지 100,000,000의 정수이고,

[0107] A는 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬로 구성되는 군에서 선택되고,

[0108] R²는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 헤테로알킬, 치환 또는 비치환 시클로알킬, 치환 또는 비치환 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 아릴알킬, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴알킬이다.

[0109] 다양한 실시 양태에서, 활성 화합물은 살생물제(biocide)이다. 일부 실시 예에서, 살생물제는 살충제(pesticide), 예를 들어 살진균제(fungicide), 제초제, 살충제(insecticide), 살조제(algicide), 연체동물 구충제(molluscicide), 진드기 구제제(miticide), 방충제(repellant) 또는 쥐약이다.

[0110] 다른 실시 예에서, 살생물제는 항균제(antimicrobial), 예를 들어, 살균제(germicide), 항생제, 항균제(antibacterial), 항바이러스제, 항진균제, 항원충제(antiprotozoal) 또는 antiparasitic이다. 항균제는 약제로서 또는 환경적 투여를 위해, 예를 들어 내부 또는 외부에 제형화되어 이용될 수 있으며, 인간 또는 동물에게 직접 적용되지 않을 수 있다. 항균제가 환경에서 사용되는 경우, 이는 페인트 또는 스프레이와 같은 임의의 형

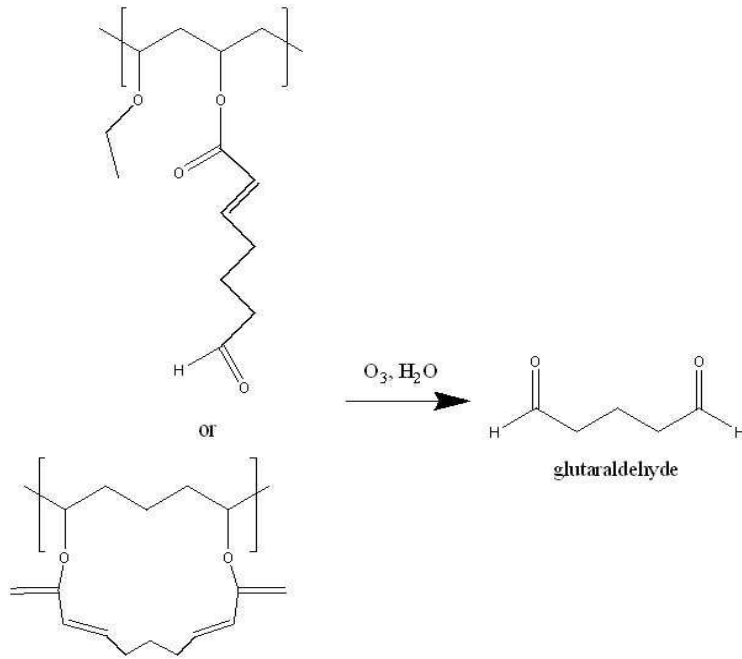
태로 제형화 되거나, 고체 물질로 통합되거나, 고체 물질의 표면 상에 코팅 될 수 있다.

- [0111] 살생제의 비제한적인 예는 (S)-3-아닐리노-5-메틸-5-페닐이미다졸리딘-2,4-디온((S)-3-anilino-5-methyl-5-phenylimidazolidine-2,4-dione), 1,4-노닐락톤(1,4-nonyl lactone), 1,4-운데카노라이드(1,4-undecanolide), 1-나프틸-n-메틸카르바메이트(1-naphthyl-n-methylcarbamate), 2-(1-메틸프로필)페닐메틸카르바메이트(2-(1-methylpropyl)phenyl methylcarbamate), 2-(m-클로로페녹시)프로피온아미드(2-(m-chlorophenoxy)propionamide), 2,4-d, 20-하이드록시엑디손(20-hydroxyecdysone), 2-이미다졸리돈(2-imidazolidone), 2-운데카논(2-undecanone), 3'-(트리플루오로메틸)아세토펜(3'-(trifluoromethyl)acetophenone), 3-하이드록시카보퓨란(3-hydroxycarbofuran
- [0112]), 3-케토카르보퓨란(3-ketocarbofuran), 아바멕틴(abamectin), 아세페이트(acephate), 아세토클로르(acetochlor), 아세토제닌(acetogenins), 아세틸아세톤(acetylacetone), 아시벤졸라-에스-메칠(Acibenzolar-S-methyl), 아크리나쓰린(Acrinathrin), 알라클로르 ([alachlor], 알라니카브(Alanycarb), 알디카브(Aldicarb), 알디카브-설펜(aldicarb-sulfone), 알디카브-설펜사이드(aldicarb-sulfoxide), 알독시카브(aldoxycarb), 알레트린(allethrin), 아미카르바존(amicarbazone), 아미도술푸론(amidosulfuron), 아미노벤즈알데히드(aminobenzaldehydes), 아미노카르브(aminocarb), 암포테리신 b (Amphotericin b], 아자디아크틴(azadirachtin), 아자페니딘(azafenidin), 아자메티포스(azamethiphos), 아짐술푸론(azimsulfuron), 아진포스-에틸(azinthos-ethyl), 아진포스-메틸(azinthos-methyl), 아зок시스트로빈(azoxystrobin), 바르반(barban), 베나락실(benalaxyl), 베나락실-m(benalaxyl-m), 베나졸린(benzazolin), 베나졸린-에틸(benzazolin-ethyl), 벤디오카르브(bendiocarb), 베노다닐(benodanil), 베노밀(benomyl), 베녹사코르(benoxacor), 벤타존(bentazone), 벤자독스(benzadox), 벤즈알데히드(benzaldehydes), 벤조페남(benzofenap), 벤조인(benzoin), 벤족시메이트(benzoximate), 벤조일우레다(benzoylureas), 비페나제이트(bifenazate), 비펜트린(bifenthrin), 빌라나포스(bilanafos), 비나파크릴(binapacryl), 비오알레트린(bioallethrin), 비오레스 메트린(bioresmethrin), 비스트리플루론(bistrifluron), 빅사펜 (bixafen), 블라스티시딘-S (blasticidin-S), 보스칼리드(boscalid), 브로디파코움 (Brodifacoum), 브로마실(bromacil), 브로마디올론(bromadiolone), 브로모부티드(bromobutide), 브로모프로필레이트(Bromopropylate), 부펜카르브(bufencarb), 부프로페진(buprofezin), 부타페나실(butafenacil), 부토카르복심(butocarboxim), 부톡시카르복심(butoxycarboxim), 부톡시프로필 에스터(butoxypropyl ester), 카페인(caffeine), 캄퍼(camphor), 캡사이신(capsaicin), 캡타폴(captafol), 캡탄(captan), 카바릴(carbaryl), 카벤다짐(carbendazim), 카베타미드(carbetamide), 카보퓨란(carbofuran), 카보퓨란-3-케토(carbofuran-3-keto), 카포설펜(carbosulfan), 카복신(carboxin), 카르프로파미드(carpropamid), 카르본(carvone), 클로라닐(chloranil), 클로란트라닐리프롤 (chlorantraniliprole), 클로르브로무론(chlorbromuron), 클로로부팜(chlorbufam), 클로르플루아주론(Chlorfluazuron), 클로로리무론 에틸 에스터(chlorimuron ethyl ester), 클로로벤질레이트(Chlorobenzilate), 클로로젠산(chlorogenic acid), 클로로 파시논(chlorophacinone), 클로로프로필레이트(chloropropylate), 클로로톨루론(chlorotoluron), 클로록수론(chloroxuron), 클로르프로팜(chlorpropham), 클로르술푸론(chlorsulfuron), 클로졸리네이트(chlozolate), 크로마페노지드(chromafenozide), 시네린(cinerin), 신날알데히드(cinnamaldehyde), 아세트산신나밀(cinnamyl acetate), 시노설펜(cinosulfuron), 시스-1,2,3,6-테트라하이드로프탈이미드(cis-1,2,3,6-tetrahydrophthalimide), 시스메트린 (Cismethrin), 시스-메빈포스(cis-mevinphos), 시스-시퍼메트린(cis-permethrin), 시트랄(citral), 시트로넬랄(citronellal), 클레토딤(clethodim), 클로디나포프-프로파길(clodinafop-propargyl), 클로에토카브(cloethocarb), 클로펜세트(clofencet), 클로마존(clomazone), 클로메프로프 (clomeprop), 클로퀸토세트(Cloquintocet-mexyl), 쿠마포스(coumaphos), 쿠머린(coumarins), 쿠마테트라릴(coumatetralyl), 크로톡시포스(crotoxyphos), 시안트라닐리프롤(cyantraniliprole), 사이클아니리드(Cyclanilide), 사이클헥시미드(cycloheximide), 사이클로술풀루론(cyclosulfamuron), 사이클록시딤(cycloxydim), 사이클루론(cycluron), 시플루페나미드(cyflufenamid), 시플루트린(cyfluthrin), 시할로트린(cyhalothrin), 시목사닐(cymoxanil), 시퍼레트린(cyperethrin), 시퍼메트린(cypermethrin), 시페노트린(cyphenothrin), 다이무론(daimuron), 다미노자이드(daminozide), 닙토마이신(daptomycin), 디트(deet), 디굴린(Deguelin), 델타메트린(deltamethrin), 데리스(derris), 로테논(rotenone), 데스메디팜(desmedipham), 데스메틸-포르마미도-피리미카르브(desmethyl-formamido- pirimicarb), 디알리포스(dialifos), 디부틸 아디페이트(dibutyl adipate), 디클론(dichlone), 디플로미드(dichlormid), 디클로로벤조페논(dichlorobenzophenone), 디클로시메트(diclocymet), 디클로메진(diclomezine), 디크로토포스(dicrotophos), 디에토펜카브(diethofencarb), 디페나쿰(difenacoum), 디페녹수론(difenoxuron), 디페티알론(difethialone), 디플루벤주론(diflubenzuron), 디푸르페니칸(diflufenican), 디플루벤조피르(diflufenopyr), 디하이드로-5-헵틸-2(3h)-퓨라논(dihydro-5-heptyl-2(3h)-furanone), 디하이드로-

5-펜틸-2(3h)-퓨라논(dihydro-5-pentyl-2(3h)-furanone), 디메플루트린(dimefluthrin), 디메푸론(dimefuron), 디메타클로르(dimethachlor), 디메테나미드(dimethenamid), 디메토에이트(dimethoate), 디메토모프(dimethomorph), 디메틸푸마레이트(dimethyl fumarate), 디메틸프탈레이트(dimethyl phthalate), 디메틸란(dimetilan), 디모시스트로빈(dimoxystrobin), 디노부톤(dinobuton), 디노캡(dinocap), 디노터본(dinoterbon), 디옥사카르브(dioxacarb), 다이펜아다이온(diphacinone), 디프로필 이소신크코메로네이트(dipropyl isocinchomeronate), 디타림포스(ditalimfos), 디티아논(dithianon), 디우론(diuron), 도라메크틴(doramectin), d-페노트린(d-phenothrin), 드라족솔론(drazoxolon), 에마멕틴벤조에이트, 엠펜트린, 엔카이니드, 엔드린알데히드, 인드린케톤, 에프리노멕틴, 에스펜발리에이트, 에티엔카브, 에디오옌카브, 에티리물, 에톡시설프론, 에틸포르메이트, 에토벤자니드, 파목사돈, 페나미돈, 펜에사카브, 펜푸람, 펜노브카브, 펜녹크림, 페녹사닐, 페녹사프로펜에스터, 페녹시카브, 펜프로파스린, 펜폭시메이트, 페누론, 펜발리에이트, 플람프-이소프로필, 플라자설프론, 플로코마판, 플로니아미드, 플루아지포프-p-부틸, 형광물질, 플루아론, 플루펜디아미드, 플루시크록스론, 플루시스트레이트, 플루시토신, 플루페나세, 플루페녹스론, 플루메스린, 플루미자진, 플루미프로핀, 플러모프, 플루오메론, 플루오피콜라이드, fluopyram플루피람, 플루오로아세트아미드, 플루오로이미드, 플루오로퀴놀론, 플루독삼, 플루프로파실, 플루피솔푸론, 플루퀸코나졸, 플루리돈, 플루오로클로로돈, 플루록시피르-헵틸, 플루타민, 플루트라닐, 플럭스피로삭드, 포플러, 폴암설프론, 포르클로르페누론, 포름알데히드, 포메타네이트, 폴모티온, 포스메티란, 포스티아제이트, 프탈리드, 푸라메트피르, 푸라티오카브, 푸라줄리돈, 퍼레트린, 푸르푸랄, 푸릴라졸, 글리포세이트, 글루타르알데히드, 그레세오폴빈, 할라피네이트, 할로포르노자이드, 할로사핀, 할로록시프로필메틸에스테르, 헥사플루론, 헥사지논, 헥시티아족스, 히드라날, 하이드로프로펜, 이카리딘, 이클로사미드, 이마자목스, 이마자픽, 이마자피르, 이마자퀸, 이마세파피어, 이마조설프론, 이미프로트린, 인바벤피드, 인단디온, 인다노판, 인독사카르브, 이포로디온, 이프로발리카브, 이소카르보포스, 이소펜포스, 이소프로카브, 이소프로티올레인, 이소프로톤, 이소피라탐, 이소티아닐, 이녹사클로로트롤, 이버멕틴, 제스몰린, 크레손삼메틸, 락토펴, 레나실, 리누론, 루페누론, 리티다티온, 말라티온, 만디프로파미드, 메카밤, 메페나셋, 메흐루디이드, 메스프로닐, 메툴디딤캡, 메스트리아네, 메타폴로미존, 메탈락스, 메타미트론, 메타-프탈디알데히드, 메타사클로르, 메타벤지스푸론, 메타술폰카르브, 메푸로삼, 메티다티온, 메티오카브, 메토밀, 메톡시페노지데, 메토브로멜론, 메톨루스린, 메톨라클로르, 메톨존, 메톨카브, 메토미노스트로빈, 메독사디아존, 메독쿠론, 메트라페논, 메트리잔, 몰리네이트하다, 모노리누론, 모노루론, 모르팜파트, 미클로졸린, 나프탈로포스, 나프탈렌아세트아미드, 나프로아닐리드, 나프탈람, 네브론, 님(아자디락틴), 니코설프론, 니트로벤즈알데히드, 니트로푸란토인, 노코티닌, 노르플루라존, 노발론, 옥타논, 옥틸리온, 오푸라스, 오메토에이트, 오르토-프탈디알데히드, 오리사스트로빈, 옥시디알질, 옥사디아존, 옥사딜실, 옥사미르, 옥사설프론, 옥사지크로메폰, 옥살린산, 옥시카르보빈, 옥시테트라시클린, 옥시티오킨옥스, 파라-프탈디알데히드, 펜시쿠론, 펜플루벤, 펜티오피라드, 퍼메스린, 페니소팜, 펜메디팜, 페노트린, 페센틴, 펜트에이트, 포말론, 포스트리린, 포스맷, 포스파미돈, 포스포카르브, 프탈알데히드, 프탈아미산, 프탈레이트, 프탈디알데히드, 프탈리드, 피카리딘, 필시카이니드, 핀돈, 피페리톤, 피리미카르브, 프라레트린, 프레틸라클로르, 프로클로라즈, 프록시돈, 프로헥사디온, 프로메카르브, 프로타민, 프로파클로르, 프로파모카르브, 프로파퀴자포프, 프로페탐포스, 프로팜, 프로폭스, 프로퀴나지드, 프로설프론, 피메트로진, 피메트로진, 피카카르볼리드, 피라클로스트로빈, 피라줄린산, 피라존, 피라조포스, 피레스메스린, 피레트린, 피레스로이드, 파이리엔카브, 피리아벤, 피리다헨티온, 피리데이트, 피리누런, 피로킬론, 퀴나솔, 퀴놀아민, 라폭시아나이드, 라닐프아미드, 림솔푸론, 리바스티그민, 로테나, 사핀아미드, s-비오알레트린, 실록시사이드, 세다신, 세톡시딤, 시듀론, 신토펜, 소다린, 스피노사드, 스피노, 스피로메시진, 스피로테트라멧, 스트랩토마이신, 스트리치닌, 술코트리온, 술펜트라존, 테부페노지데, 테부펜피닥, 테부시론, 테클로프타람, 테벤주론, 텔리스로마이신, 테프람시디움, 테라레스린, 테르바실, 테부카브, 테레프탈알데히드, 테트라메스린, 테트라로트르테르페노이드, 테닐클로르, 티아클로프리드-아미드, 티디아지민, 티다줄론, 티플루졸아미드, 티오파옥스, 티아디닐, 토카이니드, 토르헨피라드, 톨페리손, 트랄콕시딤, 트로모스트리린, 트랜스플루트린, 트랜스메빈포스, 트랜스-페르메스린, 트리아디메폰, 트리아설프론, 트리아자메이트, 트리아조헨아미드, 트리클로로이소시아누산, 트리플루오로술폰, 트리플루무론, 트리포린, 트리메타카브, 트리넥사팍-에틸, 발리페날레이트, 바미도티온, 빈크로졸린, 와파린, 일라크롤, 족사미드이다.

[0113] 반응식 3은 비고리형 및 고리형 중합체로부터 향균 화합물인 글루타르알데히드(glutaraldehyde)의 생산을 나타낸다.

[0114] [반응식 3]



[0115]

[0116] 이들 화합물의 유효성은 당업계에 공지된 임의의 수단으로 시험할 수 있다. 일부 구체 예에서, 반응식 3에 나타난 것들과 같은 비활성 항균 화합물은 오존의 존재 및 부재하에 페트리 접시와 같은 박테리아 깔개(bacterial lawn)에 비활성 화합물을 스폿팅시킴으로써 활성화된 화합물의 방출을 시험할 수 있다. 오존과 효과적으로 반응하여 활성 항균 화합물을 방출하는 비활성 화합물은, 오존 반응 화합물 주위의 박테리아는 살해되지만 오존이 없는 화합물 주위의 박테리아는 살해되지 않는다.

[0117] 추가의 실시 예에서, 활성 화합물은 화장품 또는 비료, 예를 들어 우레아(urea)와 같은 비독성 유용한 화합물이다. 오존에 노출된 후에 우레아(urea)와 같은 비료를 제공하는 비활성 화합물은 표준 비료보다 적은 비료 손실과 환경오염을 제공하여 비료 유출을 피할 가능성이 적은 느린방출 비료를 제공한다. 비료의 활성화동안 오존의 분해는 또한 식물에 대한 오존 손상을 보호할 수 있다.

[0118] 이들 구체적인 실시 예에서, 비료는 작은 분자 또는 중합체인 비활성 화합물로부터 방출될 수 있다. 비활성 화합물은 또한 양이온(cationic)일 수 있으며, 이는 양이온 교환(cation exchange) 용량이 큰 토양에서 유지될 수 있어 유출수(runoff)에 의한 비료 손실을 피할 수 있다.

[0119] 추가의 실시 양태에서, 활성 화합물은 약제이다. 약제학적 조성물은 국소적으로 및/또는 전신으로 투여된다. 본원에 사용된 용어 "국소 투여"는 주변 조직 또는 영역으로 조성물을 최소한으로 보급하여 신체의 특정 조직 또는 영역에 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 의미한다. 국소 투여된 약제학적 조성물은 투여 부위 바로 인접하지 않거나 또는 투여 부위의 바로 아래가 아닌 부위에서 샘플링될 때 일반적인 혈류에서 검출되지 않는다.

[0120] 본 명세서에서 사용된 "전신 투여"라는 용어는 생체 내 전신 흡수 또는 약물 축적을 혈류 내에서 전신에 걸쳐 분포시키는 것을 의미한다. 전신 흡수로 이끄는 투여 경로는 정맥 내, 피하, 복강 내, 흡입, 경구, 폐 내 및 근육 내를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 상기 약제는 오존이 비활성 화합물과 반응하여 활성 화합물을 형성할 수 있는 곳이면 어디에서나 사용될 수 있다. 예를 들어 혈류, 위장관계, 경구 투여, 근육 내, 복강 내, 비강 내 등이 있다. 또한, 상기 약제는 암, 심혈관 질환, 염증 질환 등의 임의의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0121] 상기 약제는 활성 화합물의 유효량 투여 후 및 활성화 위치에서 오존에 노출되도록 제형화된다. 따라서, 보다 높은 수준의 오존이 있는 부위(예를 들어, 폐 또는 피부)에 투여되는 경우보다 낮은 수준의 오존을 갖는 부위(예를 들어, 혈류)에 투여되는 경우에 특정 활성 화합물의 유효량의 투여는 많은 양의 비활성 화합물이 필요할 것이다. 대안적으로, 오존은 비활성 화합물이 제제화된 부형제 내에 제공될 수 있다.

[0122] 상기 언급한 바와 같이, 비활성 화합물이 비교적 높은 농도의 오존, 예를 들어 공기에 노출되는 경우에 활성화가 가장 빠르다. 따라서, 본 발명의 화합물은 전신적으로 투여되도록 제형화 될 수 있지만, 활성 화합물의 공기 중 노출을 제공하는 약제학적 처리는 시간이 경과함에 따라 활성 화합물의 효과적인 방출을 제공할 수 있다. 그

러므로 안정한 투여량의 활성 화합물을 제공하기 위한 비활성 화합물의 투여가 활성 화합물의 투여보다 덜 빈번할 수 있다.

- [0123] 따라서, 이들 구체적인 실시 예의 일부에서, 비활성 화합물은 피부 또는 공기에 노출된 다른 신체 부위에 흡입되거나 적용된다. 따라서, 약제는 효과적으로 비활성 화합물이 흡입되는 폐질환 또는 장애, 예를 들어, 천식 또는 COPD를 위한 치료일 수 있다. 상기 약제는 또한 피부 질환 또는 장애 또는 상처에 대한 치료로서, 상기 비활성 화합물은 피부에 적용될 수 있다. 부가적으로, 약제는 안구 질환 또는 장애에 대한 치료 일 수 있으며, 여기서 비활성 화합물은 눈에 적용된다.
- [0124] 추가의 실시 예에서, 약제는 전술한 바와 같은 영양제, 항생제, 항진균제, 항바이러스제 또는 항기생충제이다.
- [0125] 대기 오존의 농도는 대기에 노출되지 않은 신체 조직에서 보다 훨씬 높지만, 그럼에도 불구하고 오존은 내부 조직, 예를 들어 염증 조직(예: EP1929313; US 20050085557 참조)에 존재한다. 또한 오존분해(ozonolysis) 생성물은 미엘로페록시다아제-H₂O₂-클로라이드 시스템을 통해 오존이 없는 조직에서 형성된다(Tomono et al., 2009, Biochem. Biophys. Res. Comm. 383 : 222-227). 미엘로페록시다아제(myeloperoxidase)는 특히 호중 과립구(neutrophil granulocyte), 백혈구내에 풍부하기 때문에 혈류에서 오존 분해 반응이 일어난다. 또한 미엘로페록시다아제는 염증 조직과 병이 있는 심혈관 조직에서 특히 증가한다 (Brennan et al., 2003, New Eng. J. Med. 349 : 1595-1604).
- [0126] 오존 분해 반응은 대기 중 오존에 노출되지 않은 조직에서 발생하기 때문에, 오존에 의해 활성화된 전술한 약학적 화합물은 그 조직에서 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 환자에서 질병 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 대기 오존에 노출되지 않은 부위에서 피험자에게 상기 약제학적 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 양태에서, 미엘로페록시다아제가 부위에 존재한다. 다른 구체적인 실시 예에서, 호중구가 상기 부위에 존재한다. 다른 구체 예에서, 오존 분해의 존재 또는 부재하에 오존 분해 반응을 유도하기 위해, 미엘로페록시다아제와 같은 효소를 제공하는 다른 백혈구가 존재한다. 그러한 세포의 비 제한적인 예는 대식세포, 단구, 림프구, 호염기구 및 호산구를 포함한다.
- [0127] 추가의 구체적인 실시 예에서, 상기 부위는 피험자의 혈류이다. 이와 같이, 혈류에 투여될 때, 약제학적 화합물은 혈중 오존 분해, 예를 들어, 미엘로페록시다아제에 의해 매개 되는 화합물이 약제학적 화합물을 서서히 활성화 시킴에 따라 활성화된 약제학적 화합물의 서방형 생성을 제공할 것이다.
- [0128] 미엘로페록시다아제는 염증 조직에서 특히 풍부하기 때문에 오존 분해 반응은 염증 조직 및 병이 있는 심혈관 조직에서 특히 활성이 기대된다. 따라서, 활성 약제학적 화합물이 항염증 및 심혈관(예를 들어, 죽상동맥경화증의 치료 또는 예방에 사용됨)이 이들 구체 예에서 특히 유용하다.
- [0129] 또한, 미토콘드리아는 예를 들어, 트리페닐포스포늄 양이온, 및 당해 분야에 공지된 다른 수단, 예를 들어 양전하, 분포 양이온(delocalized cation) 및 공명 구조에 참여하는 양이온을 생성시킴으로써 표적화 될 수 있다.
- [0130] 비활성 화합물을 제형화하기 위한 약학적으로 허용 가능한 담체는 공유적으로 또는 비공유적으로 결합, 혼합, 캡슐화, 접합, 작동 가능하게 연결된 또는 달리 비활성 화합물과 결합 될 수 있다. 부형제(excipient)가 비활성 또는 활성 화합물의 세포 흡수, 안정성, 용해도, 반감기, 결합 효능, 특이성, 표적화, 분포, 흡수 또는 신장 클리어런스(renal clearance)를 증가시킨다. 택일적으로, 또는 부가적으로, 약학적으로 허용 가능한 담체는 비활성 또는 활성 화합물의 면역원성(immunogenicity)을 증가시키거나 감소시킨다.
- [0131] 선택적으로, 또는 부가적으로, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 염(예를 들어, 산 부가 염, 예를 들어, 염산, 브롬산, 아세트산 및 벤젠설폰산의 염), 에스테르, 상기 에스테르의 염, 또는 본 발명의 비활성 또는 활성 화합물을 (직접 또는 간접적으로) 제공할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 대안적으로 또는 부가적으로 희석제, 부형제, 보조제, 유화제, 완충제, 안정화제 및/또는 방부제이다.
- [0132] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 담체는 표적화 된 세포에 의한 비활성 화합물의 흡수를 증가시키는 전달 시스템/기전을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 담체는 바이러스, 재조합 바이러스, 조작된 바이러스, 바이러스 입자, 복제 불충분 바이러스, 리포솜, 양이온성 지질, 음이온성 지질, 양이온성 중합체, 중합체, 하이드로 겔, 마이크로 또는 나노 캡슐(생분해성), 미소구체(선택적으로 생물학적 접착성), 사이클로 텍스트린, 플라스미드, 포유 동물 발현 벡터, 단백질성 벡터, 또는 선행 요소(O'Hare and Normand, 국제 PCT 공보 WO 00/53722, 미국 특허 공개 공보 2008/0076701 참조)의 임의의 조합이다. 또한, 세포 흡수를 증가시키는 약제학적으로 허용 가능한 담체는 세포 특이적 단백질 또는 수용체, 리간드, 선택된 세포 유형으로의 세포 흡수

를 특이적으로 표적화하는 항체와 같은 다른 요소로 변형될 수 있다.

- [0133] 본 발명의 또 다른 양태에서, 조성물은 먼저 피험자에게 투여되는 세포 또는 세포 집단에 도입된다. 일부 구체적인 실시 예에서, 비활성 화합물은 세포 내로, 예를 들어 폐와 같은 표적 조직의 세포 또는 염증 조직 내로 전달된다. 본 발명에는 피험자의 세포를 제거하고, 분리된 비활성 화합물 또는 조성물을 제거된 세포에 전달하고, 세포를 대상으로 재도입하여 비활성 화합물 및/또는 조성물을 전달하는 조성물 및 방법이 포함된다. 일부 실시 양태에서, miRNA 및/또는 miRNA 억제제 분자는 LIPOFECTAMINE (Invitrogen)과 같은 양이온성 지질 또는 형질 감염 물질과 조합된다.
- [0134] 일 실시 태에서, 활성 화합물은 임플란트 및 미세 캡슐화 전달 시스템(microencapsulated delivery system)을 포함하는 제어 방출 제형과 같은 신체로부터의 신속한 제거에 대해 비활성 또는 활성 화합물을 보호할 약학적으로 허용 가능한 담체로 제조된다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드, 폴리글리콜 산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트 산과 같은 생분해성, 생체 적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백 할 것이다. 상기 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.로부터 상업적으로 구입 할 수 있다. 하이드로 겔을 형성할 수 있는 물질의 예는 폴리락트산, 폴리글리콜산, PLGA 중합체, 알긴산염 및 알긴산염 유도체, 젤라틴, 콜라겐, 아가로오스, 천연 및 합성 다당류, 폴리아미노산, 예를 들어 폴리펩티드, 특히 폴리(라이신), 폴리하이드록시부티레이트 및 폴리-엡실론-카프로락톤폴리안하이드라이드와 같은 폴리에스테르; 폴리포스포진, 폴리(비닐알콜), 폴리(알킬렌옥사이드), 특히 폴리(에틸렌옥사이드), 폴리(알릴아민)(PAM), 폴리(아크릴레이트), 폴리(4-아미노메틸스티렌), 플루로닉폴리올, 폴리옥사머, 폴리(우론산), 폴리(비닐피롤리돈) 및, 그래프트 공중합체를 포함하는 상기 공중합체이다.
- [0135] 리포솜 현탁액(바이러스성 항원에 대한 단일 클론 항체로 감염된 세포를 표적으로 하는 리포솜 포함)도 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있다. 이들은 예를 들어, 미국 특허 제4,522,811호에 기술된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0136] 약제학적으로 허용 가능한 담체는 miRNA 및/또는 miRNA 억제제와 결합되거나 결합된 양이온성 지질이다. 대안적으로 또는 부가적으로, 비활성 화합물은 양이온성 지질, 예를 들어 생체내 전달용 리포솜으로 캡슐화되거나 둘러싸여 있다. 예시적인 양이온성 지질은 이에 제한되는 것은 아니지만, 1,2-비스(올레오일옥시)-3-3-(트리메틸암모늄)프로판(DOTAP), 1,2-비스(디메틸옥시)-3-3-(트리메틸암모니아)프로판(DMTAP); 1,2-디미리스틸옥시프로필-3-디메틸히드록시에틸암모늄브로마이드(DMRIE); 디메틸디옥타데실암모늄브로마이드(DDAB); 3-(N-(N',N'-디메틸아미노에탄)카르바모일)콜레스테롤(DC-Chol); 3β -[N',N'-디구아니디노에틸-아미노에탄]카르바모일콜레스테롤(BGTC); 2-(3-(비스(3-아미노프로필)아미노)프로필아미노)아세트아미도)-N,N-디테트라데실라세타미드(RPR209120) 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 추가의 예시적인 양이온 성 지질은 이에 제한하는 것은 아니지만, 1,2-디알레일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린과 같은 1,2-디케노일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린(EPCs), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린, 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-에틸포스포콜린, 그의 약학 적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0137] 예시적인 폴리양이온성 지질(polycationic lipid)은 테트라메틸테트라퍼틸이미틸스페르민(TMTPS), 테트라메틸테트라스포틸스페린(TMTOS), 테트라메타테트라라우틸스페르민(TMTLS), 테트라메틸테트라스퍼틸스페르민(TMTMS), 테트라메틸디올레일스페르민(TMDOS), 그의 약학적으로 허용되는 염 및 이들의 혼합물을 포함한다. 추가의 예시적인 폴리 양이온성 지질은 2,3-비스(3-아미노프로필아미노)-N-(2-(디옥타데실아미노)-2-옥소에틸)펜타아미드-E(DOGS); 2,3-비스(3-아미노프로필아미노)-N-(2-(디(Z)-옥타데카-9-디에닐아미노)-2-옥소에틸)펜탄아미드(DOGS-9-en); 2,3-비스(3-아미노프로필아미노)-N-(2-(디(9Z, 12Z)-옥타데카-9, 12-디에닐아미노)-2-옥소에틸)펜탄아미드(DLins); (N4-(N1,N8-디카보폭톡시페르미딘)카르바모일)콜레스테롤(GL-67); (9Z,9yZ)-2-(2,5-비스(3-아미노프로필아미노)펜탄아미도)프로판-1,3-디일-디옥트-아데크-9-에노에이트(DOSPER); 2,3-디올레일옥시-N-[2-(스페린 카르복사미도)에틸]-N,N-디메틸-1-프로판아미드트리플루오로아세테이트(DOSPA); 그의 약학 적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0138] 양이온성 지질의 예는 미국 특허 제4,897,355 호; 5,279,833; 6,733,777; 6,376,248; 5,736,392; 5,334,761; 5,459,127; 2005/0064595; 미국 특허 제 5,208,036 호; 5,264,618; 5,279,833; 5,283,185; 5,753,613; 및 5,785,992; 이들 각각은 그 전체가 본 명세서에 통합된다.
- [0139] 본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 담체는 비양이온성 지질, 예컨대 중성, 양성이온성(zwitterionic) 및 음이온성 지질을 포함한다. 예시적인 비 - 양이온성 지질은 비제한적으로, 1,2-디라우로일-sn-글리세롤(DLG); 1,2-디미리스토일-글리세롤(DMG); 1,2-디팔미토일-sn-글리세롤(DPG); 1,2-디스테아로일-sn-글리세롤(DSG); 1,2-디라

우로일-sn-글리세로-3-포스파티딘산(나트륨염; DLPA); 1,2-디미리스토일-글리세로-3-포스파티딘산(나트륨염; DMPA); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스파티딘산(나트륨염; DPPA); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스파티딘산(나트륨염; DSPA); 1,2-디아라키도일-sn-글리세로-3-포스포코올린(DAPC); 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포코올린(DLPC); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포코올린(DMPC); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-0-에틸-3-포스포코올린(클로라이드또는트리플레이트; DPePC); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포코올린(DPPC); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포코올린(DSPC); 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DLPE); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DMPE); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DPPE); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(DSPE); 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤(나트륨염; DLPG); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤(나트륨염; DMPG); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포-sn-1-글리세롤(암모늄염; DMP-sn1-G); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤(나트륨염, DPPG); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤(나트륨염; DSPG); 1,2-디스테아로일-글리세로-3-포스포-sn-1-글리세롤(sodium salt; DSP-sn-1-G); 1,2-디팔미토일-글리세로-3-포스포-L-세린(나트륨염; DPPS); 1-팔미톨-2-리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포코올린(PLinoPC); 1-팔미트오일-2-올레오일-Sn-글리세로-3-포스포코올린(POPC); 1-팔미토일-2-올레오일-Sn-글리세로-3-포스포글리세롤(나트륨염; POPG); 1-팔미토일-2-올레오일-Sn-글리세로-3-포스포글리세롤(나트륨염; POPG); 1-팔미토일-2-올레오일-글리세로-3-포스포글리세롤(암모늄염; POPG); 1-팔미토일-2-4-o-sn-글리세로-3-포스포코올린(P-lyso-PC); 1-스테아로일-2-리소자-sn-글리세로-3-포스포코올린(S-lysoPC); 및 이들의 혼합물을 포함한다. 추가의 예시적인 비-양이온성 지질은 이에 제한되는 것은 아니지만, 고분자 화합물 및 중합체-지질 접합체 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 폐길화(pegylated) 지질과 같은 중합체 지질, N-(카르보닐메톡시폴리에틸렌글리콜-2000)-1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(나트륨염; DMPE-MPEG-2000); N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜-5000)-1,2-디미리스토일-Sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(나트륨염, DMPE-MPEG-5000); N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜2000)-1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(나트륨염, DPPE-MPEG-2000); N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜5000)-1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(나트륨염, DPPE-MPEG-5000); N-(카르보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜750)-1,2-디스테아릴-Sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(나트륨염; DSPE-MPEG-750); N(카르보닐-메톡시폴리에틸렌글리콜2000)-1,2-디스테아릴-Sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(나트륨염, DSPE-MPEG-2000); N-(카르보닐메톡시폴리에틸렌글리콜5000)-1,2-디스테아릴-Sn-글리세로-3-포스포에탄올아민(나트륨염; DSPE-MPEG-5000); 나트륨콜레스테롤설페이트(SCS); 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 비양이온성 지질의 예는 비제한적으로, 디올레오일포스파티딜에탄올아민(DOPE), 디피타노일포스파티딜에탄올 아민(DPhPE), 1,2-디올오일-sn-글리세로-3-포스포코올린(DOPC), 1,2-디피타노일-sn-글리세로-3-포스포코올린(DPhPC), 콜레스테롤 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0140] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 담체는 음이온성 지질을 추가로 포함한다. 예시적인 음이온성 지질은 포스파티딜세린, 포스파티딜콜린, 포스파티딜콜린, 혈소판 활성화 인자(PAF), 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜-DL-글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜이노시톨(pi(4)p, pi(4,5), 카르디오리핀(나트륨염), 리소포스파트, 수소화된 인지질, 스펅고펩티드, 강글리오사이드, 피토스핀고신, 스펅가닌, 그의 약학적으로 허용되는 염, 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0141] 본 발명에서 사용하기 위한 핵산 분자 전달을 위한 보충 또는 보완적인 방법은 예를 들어 Akhtar, et al., Trends Cell Bio. 2 : 139, 1992; Antisense Oligonucleotide Therapeutics, ed. Akhtar, 1995; Maurer, et al., Mol. Membr. Biol. 16 : 129-140, 1999; Hofland와 Huang, Handb. Exp. Pharmacol. 137 : 165-192, 1999; and Lee, et al., ACS Symp. Ser. Sullivan, et al.에 기재되어 있으며, 국제 PCT 공보 제W094/02595호는 효소 핵산 분자의 전달을 위한 일반적인 방법을 추가로 기술한다.

[0142] 이들 프로토콜은 본 발명의 사실상 임의의 비활성 화합물의 전달을 보충하거나 보완하기 위해 이용될 수 있다.

[0143] 다양한 실시 양태에서, 약제는 폐, 눈, 피부, 비강, 구강, 두피 또는 손톱 질환 또는 장애의 치료에 유용하다.

[0144] 특정 실시 양태에서, 약제는 올리고 펩타이드, 폴리펩티드 또는 스테로이드, 예를 들어 에스트론, 코티솔, 코르티코스테론, 알도스테론, 프로게스테론, 테스토스테론 또는 디하이드로테스토스테론이다.

[0145] 약제는 또한 비타민 B12 또는 카보닐기를 갖는 임의의 다른 영양제와 같은 영양제 일 수 있다.

[0146] 제약의 비제한적 예로는 β 2-아드레날린수용체작용제, (+)-6-아미노페니실란산, (S)-(+)-캄토세신, 10-데아세틸바카틴 III, 17 α -하이드록시프레그니논, 17 α -하이드록시프로게스테론, 5-아자시티딘, 6-OHM, 7-아미노세팔로스포란산, 7-아미노데아세톡 시세팔로스포라닌산, 8-클로로테오필린, 8-사이클로펜탈-1,3-디메틸크산틴, 8-페닐테오필린, A-349821, 아바텔릭스(플레낙시스), 아베카닐, 아벨세트(암포테리신B), 아빌리파이(아리피프라졸),

아브락산, 아카프라진, 아세부돌롤(섹트랄), 아세온(페린도프릴에르민), 아세롤마진, 아세테이트(아세틸시스테인), 아세트아미노펜(타이레놀), 아세타졸아미드, 아세토미노펜, 아세틸콜린 염화물(미오콜-E), 아세틸시스테인 아미드, 아세틸디히드로코데인, 아세틸살리실산(아스피린), 아시클로비르, 아시레틴(소리아타네), 아클리디늄, 아크로벳(알클로메타손, 디프로피오네이트), 아크리바스틴, 악티클레이트(독시사이클린하이클레이트), 액티노마이신, 액티노닌, 진드기(케토락트로메타민), 시클로구아노신, 아시클로비르(조비락스), 아실캄필린, 아달라트 CC(니페디핀), 아다팔렌, 애드세트리스(브렌톡시맵 베도틴), 아드카카(타다라필), 아템파스(리오시구앗), 아도-트라스투주맵 엠탄신(캐싸일라), 아드리아마이신PFS(독소루비신 클로라이드), 아드바이르 디스쿠스(플루티카손 프로피오네이트), 아파티니프(길로트리프), 애플리버셉트(아일리아), 아플로쿠알론, 아그라스타트, 아고멜라틴, 아그리린(아그라글리드), AH-7921, Ak-Fluor(플루오레신), 알라메티신, 알벤다졸, 알부글루티드(탄제움), 알카프타딘, 알로메타손디프로피오네이트(아클로베이트), 알데스류킨(프로루킨), 알도메트(메칠도파), 알돌릴(메틸도파-하이드로클로로티아지드), 알도스테론, 알두라자임(라로니네이즈), 알렘투즈마브(캄페스, 렘트라다), 알파도론, 알파살론, 알펜타(알펜타닐), 알푸조신HCl(요로사트랄), 알글루세제(세레데이즈), 알글루코시다제알파(루미자임, 미오자임), 알티마(페메트렉시드), 알리니아(니타족사니드), 알리스키렌(테크투르나), 알리트레티노인(판레틴), 알리자프리드, 알칼로이드, 알케란(멜팔란), 알레그라(펙소페나딘 HCl), 알리(올리스타트), 알로바비탈, 알로프레그난올론, 알로푸리놀(지로프림), 알네피스론, 알로실(노코크로밀), 알로립틴(네시나), 알로미드(로독사마이드트로메타민), 알로프럼(알로푸리놀 소듐), 알로세트론염산염(로트로넥스), 알록시(팔로노세트론HCl), 알파(프로스틴틴), 알파-갈락토시다아제, 알파네이트(항혈소판인자), 알파페날, 알피렘, 알프로스타딜, 알렉스(로테프레드놀 에타보네이트), 알타바이트(레타과몰린), 알타세(라미프릴), 알테플라제(엑티베이스), 엘토코(로바스타틴), 알베스코(시클로소디느), 알비모판(엔터레그), 아마틸(글리메피리드), 암베노늄, 엠비엔, 암비숨(암포테리신B), 엠브리센탄(볼리브리스), 암시노니드, 아메리카(벤조카인), A-메타프레드(메틸프레드니솔론소듐숙시네이트), 아메비브(알레파셉트), 아미카(아미노카프론산), 아미도트라이조에이트, 아미카신, 아미로리드, 아민엠티, 아미노산, 아미노카프로산(아미카르), 아미노코우마린, 아미노글루테티미드(시타드렌), 아미노글리코사이드, 아미노헵투레이트(아미노헵투레이트나트륨), 아미노레블린산(레블란케라스틱), 아미노페니실린, 아미노살리실산, 아미오다론, 아미셀피리드, 아미티자(루비프로스톤), 암렉사녹스(아프싸줄), 암로피딘, 아모바비탈, 아목시실린, 암페니콜, 암포테리신B, 암피실린, 암프레나비르(아게네라제), 아미탈나트륨(아모바비탈나트륨), 근육강화스테로이드, 아나드롤-50(옥시메톨론), 아나그렐라이드(아그릴린), 아나킨라(키네레트), 안코본(플루시토신), 안드로겐, 안드로스탄디올, 안드로스탄, 안드로스테네티올, 안드로스테네디온, 아베티(호박산콜린), 안젤리크(드로스피레논), 안지오맥스(비발리루딘), 안하이드로에리스로마이신A, 아니둘라핀진, 아니신디온(미라돈), 아니소마이신, 후기(플루비트로펜), 안사마이신, 안타라(페노피브레이트), 안트라사이클린, 안트랄린(Dritho-Scalp), 항체, 항혈전증인자(알파파네이트, 생물길레이트, 코아테, 모노클레이트, 리팍토, 신시아, 헬릭세이트FS, 안티마이신A, 안티마이신A2, 안티마이신, 안티파인, 안티피린, 안티트롬빈(트롬베이트), 안트라페닌, 앤튜레인(셀라트셀핀피라존), 안트롤(옥시부티딘), 애누솔, 안제메트(돌라세트론메실레이트), 아펙시콘E(디프로라존디아세테이트), 아피디콜린, 아프로딘(요힘빈), 아프싸줄(암렉사녹스), 아프드라(인솔린글루리신[rDNA origin]), 아피사반(엘리퀴스), 아플레진(부프로피온히드로브로마이드), 아프리미라스(아테밀라), 애프리티트, 아프리소(메사라민), 아프로바르비탈, 아프로티닌(트라시롤), 애티브스(티프라나비어), 아라네스프(다페포에틴알파), 아라바(레플루노미드), 아르베카신, 아르칼리스트(틸론셉트), 아캅타네오헤일러(인다가테롤), 어레스틴(미노사이클린히드로클로라이드마이크로스피어), 알포르모데롤, 아르가트로반, 아리셉트(도네페질염산염), 아리피프라졸, 아리스토크트(트리암시놀론디아세테이트), 아르모다피닐(누비길), 아로마진(엑스메스탄), 아르테수네이트, 아티카인, 아제라(오파투무맵), 아사콜(메사라민), 아스코클로린, 아스코마이신, 아스코르브산, 아스마넥스트위스트헤일러(모메타손퓨로에이트), 아스파라기나제, 아스피린, 아스타그랩XL(타크로리무스), 아스텔린(아젤라스틴히드로클로라이드), 아스트로마이신, 칸데사르탄(칸데사르탄실렉세틸), 아탈란, 아타자나비르, 아테놀롤, 아테비르덴, 아트람(립프구면역글로불린), 아티반(로라제팜), 아토르바스타틴, 아토바쿠온(헬본), 아큐라륨, 아탈린(트레티노인), 아트리독스(독시사이클린하이클레이트), 아트로미드-S(클로피브레이트), 아트로펜(아트로핀), 아트로벤트(브롬화이프라트로피움), 애런, 오바기오(테리플루노마이드), 오구멘틴(아목시실린클라불란산염), 아우라노헨(Raidaura), 오레오마이신, AV-101, 아바지(타자로텐), 아발라이드(이르베사르탄/히드로클로로티아지드), 아바나필(Stendra), 아바프로(이르베사르탄), 아바스틴(베바시주맵), 아비드(테스토스테론운데카노에이트), 아벨록스(목시폴로삭신), 아비박탐, 아빌라마이신, 아비타(트레티노인), 아보다르트(두타스테리드), 아보넥스(인터페론베타-1a), 아보팔린, 액시사르탄메독소밀, 액티비닙(인리타), 아이게스틴(노르에티스테론), 아자시딘(비다자), 아자탁(아스트레오남), 아자페론, 아자피론스, 아자사이트(아지트로마이신), 아자피로데칸디온, 아젤라인산(피네아), 아젤라스틴, 아지렘페니콜, 아질스타르탄메독소밀(에딜시메독소밀, 에다르비), 아지트로마이신, 아즐로실린, 아자마트(트

리암시놀론아세트오니드), 아스트레오남, 아줄피딘(술파살라진), BAAM, 바칸피시린, 바시트라신, 바클로펜(켄스트로), 박테네신, 박트로반(뮤피로신칼슘), 바피로마이신A1, 바피로마이신B1, 발살레지드(콜라잘), 밤베르마이신(플라보마이신), 반젤(루피나미드), 바라크루드(엔테카비르), 백사클론, 바르비탈, 바르비투르, 바르비투르산, 바실리시맙(시물렉트), 바토프라진, 바이엘(아스피린), 베카플러민 베카플러민(레그라넥스), 베클라드, 베클로메타손, 베피라돌, 베프록사톤, 베프놀올, 벨라타셉트(누로렉스), 벨레오(벨리노스테트), 벨리무맵(벨리스타), 벨숨라(수보렉선트), 베나제프릴, 벤다스틴, 벤글리스타(벨리무맵), 벤모신, 벤독시네이트, 벤피리돌, 벤타제팜, 벤틸(디시클로민), 벤자마이신(에리트로마이신), 벤자틴벤질페니실린, 벤자틴페니실린, 벤즈이미다졸, 벤조카인, 벤조디아제핀, 벤조산, 벤조네이트, 벤질부틸바비터레이트, 벤질페니실린, 베포타스틴, 베락탄트(서반타), 베르가프텐, 베시플록사신(베시플록사신, 베시반스), 베스타인, 베타락탐, 베타데인, 베타-갈락토시다제, 베타긴(레보부놀올), 베타메타손, 베타놀, 베타롤린산, 베바시주맙, 벡사로텐(타그레틴), 비악신(클라리스로마이신), 비칼루타마이드, 비아이씨엔유(카르무스틴), 비쿠쿠린, 비페푸르녹스, 빌라스틴, 살모사(프라지판텔), 비스피스피론, Bioclote(항혈소판인자), 비오넥트(히알루론산나트륨염), 비사코딜, 비스살스서브살리실레이트, 비발리루딘(안지오맥스), 블라스티사이드S, 블레녹산(블레오마이신), 블리나투모맙(블린사이토), 플록시베르즈(네오스티그민), 보세프레비르, 보르테조미(벨카데), 보톡스, 브랄로바르비탈, 브라블레(우로폴리트로핀), 브레펠딘 A, 브렌톡시맙베도틴(애드세트리스), 브레타제밀, 브레비블록(에스몰롤), 브레비탈(메토헥시탈), 브렉스피프라졸, 브리바랏세탐, 브로마제팜, 브롬데이(브롬페낙), 브로모크립틴, 브로모플라피드, 브로모옥사나이드, 브로바나(아포모테롤 타르트레이트), 부데프리온, 부데소니드, 부메타니드(부메넥스), 부페닐산(나트륨페닐부티레이트), 부피바카인, 부프로피온, 부스피론, 부타바비탈, 부탈게양, 부탐, 부티로페논, BW373U86, 이드레온(엑세나타이드), 카버골린, 카보잔티닙(코메트리크), 카우리로마이신A, 카페인, 칼시피토리엔, 칼시토닌, 칼슘이온포어A23187, 칼슘이오노어III, 캄비아(디클로페낙), 캄페스(알렘투즈마브), 캄프랄, 캄토사(이리노테칸), 카나키누맙, 카나사(메사라민), 칸시다스(카스포핀진), 칸데사르탄, 칸틸(메펜졸레이트), 카파스타트 셀레이트(카프레오마이신), 카페티타빈(케로다), 카포빈산, 카포텐(갑토프릴), 카프레오마이신, 캅사이신(큐텐자), 캅토프릴(카포텐), 카락(플루오르우라실), 카르베스캠, 카르바콜(마이오스타트), 카르바글루(카르글루민산), 카르바메이트, 카르바마제핀즈, 카바페넴, 카르베니실린, 카비도파(로도신), 카보네인(메피바카인), 카보마이신, 카보플라틴(파라플라틴), 카보프로스트, 카르복시프로페니실린, 카르디젬(딜티아젬), 카두라(독사조신메실레이트), 카르펜타닐, 카르필조립(키프롤리스), 카리라진, 카리소프로돌, 카르무스틴(BiCNU), 카르니터(레보카르니틴), 카록사존, 카르테올롤, 카르티아 XT(딜티아젬), 카고텍스(비카루타미드), 카소피판트, 카스포환젠아세테이트(칸시다스), 카타플람(디클로페낙), 카텔리시딘, 캐티온스, 카버젝트(알프로스타딜), 케이스톤(아스트레오남), 세클로르(세팔라), 세크로핀스, 섀텍스(세프티부텐), CeeNU(로무스틴), 세팔리, 세파드로실실, 세팔린신, 세팔로틴, 세파마달레, 세파필린, 세파줄린, 세프디닐(옴니체프), 세프디토렌피복(스펙트라세프), 세페피임, 세픽심(수프라), 세피독스(세프티죽심), 세프메타졸, 세포비드(세포페라존), 세포탄(세포테탄), 세포탁신, 세폭시틴(메폭신), 세프포독심, 세프프로질(세프질), 세플루딘, 세프타롤린포사밀, 세프타지덤 (셉타즈), 세프티부텐, 세프틴(세푸록심아세틸), 세피티죽심, 세프트비프롤, 세프톨로잔, 세프트리악손, 세푸록심(지나세프), 세프질(세프프로질), 셀셉트(마이크로페놀레이트 모페틸), 셀론틴(메토석시마이드), 세네스틴, 센타니(뮤피로신), 세팔렉신(케팔렉스), 세팔로마닌, 세팔로스포르인, 세팔로틴, 세파마이신, 세페헴, 세프라딘, 셉타즈(세프타지덤), CERC-301, CERC-501, 세르멜가(엘리글루스타트), 세레비아(포스페니토인), 세레자임(이미그루세라제), 테톨리주맙페글, 세루비딘(다우노루비신), 세룰레인, 세르비딜(디노프로스톤), 세사멧(나빌론), 세스로마이신, 세티리진, 세트락살(시프로플록사신), 세트로렐릭스(세트로타이드), 세톡시맙(엘비톡스), CGS-20625, CGS-9896, 카이브록신(노르플록사신), 클로람부실, 클로람페니콜, 클로라제페이트, 클로로프로카인(네사카인), 클로롭틱(클로람페니콜), 클로르프로파마미(디아비네스), 클로르테트라사이클린, 클로탈리돈(탈리톤), 클로르조사존, 콜밤 (콜산), 크로모마이신, 시카트리젠트, 시클레소니드, 시클로피록스, 시클로스포르인, 시도포비르(비스타이드), 실라도파, 실라스타틴, 실로스타줄(플레탈), 시모크사톤, 심지어(세토리주맙), 신코카인, 신다마이신, 시니타프리드, 시나마이신, 시노박(시녹사신), 시프로플록사신, 시프로시판, 시사프라이드, 시스아트라쿠메실산(님백스), 구연산, 시베톤, 클라포란(세포탁심), 클라리스로마이신, 클라리틴(로라타딘), 클라불란테이트(오구멘틴), 클라불란산, 클레보프라이드, 클레비디핀부티레이트(Clevipipol Butyrate), 렉산, 클리디니움, 클린다마이신, 클리노틸(술린단), 클리오사클리옥사나이드, 클로바잠, 클로베타솔, 클로베타손, 클로백스, 클로코르토론(클로덤), 클로피브레이트, 클로모사이클린, 클로나제팜, 황산수소클로피도그렐 (플라빅스), 클로라제핀산칼륨(트란젠), 클로로콰론, 클로티아제팜, 클로자실린, 코비디스트, 코비티스타트(티비스트), 콜라잔(발살라진), 콜히친, 콜리스틴, 콜롬민산, 콤비비르, 코메트리크(카보잔티닙), 콘탄(엔탄카폰), 콘카나마이신A, , 콘서터(메틸페니데이트), 콘딜록스(포도플록스), 코픽손즈(글라티라마 아세테이트), 코페거스(리바비린), 코르다론(아미오다론), 코르단(플루란데레놀리드), 코라노(이바브라딘), 코맥스(클로

베타솔프로피오네이트), 코르테드(하이드로코르티손), 코르티코스테로이드, 코르티코스테론, 코티솔, 코르티손, 코센틱스(세스키니마브), 코스모젠(닥티노마이신), 코신티로핀, 쿠마딘(와파린), 쿠마린, 쿠메르마이신A1, 크레아틴, 크레아티닌, 크레스토(로수바스타틴칼슘), 크리돈(프로게스테론), 크릭시반(인디나비르항산염), 크로륨, 크롬산성산, 크로타미돈, CSP-2503, 큐빅(답토마이신), 큐피린(페니실린), 큐로서프주(포락탄트 알파), 큐브포사(글리코피롤레이트), 시아노코발라민, 사이클릭리포펩타이드, 사이클로텍스트린, 시클로헥사미드, 시클로피롤론, 사이클로세린, 시클로셋 (브로모크립틴메실레이트), 시클로스포린, 싸이크로카푸론(트라넥사민산), 사일러트 (파마페몰린), 시타드렌(아미노글루테티미드), 시타라빈, 시토칼라신, 사이토멜(리오티로닌), 사이토사르-U, 사이토텍(미소프로스톨), 사이토빈(간사이클로비르), D.H.E.45(디히드로에르고타민), 다비가트란 이텍실레이트 메실레이트(프라닥사), 다카바진, 다클린자, 다클리주맙(제나팩스), 다코젠(데시타빈), 닥티노마이신, 달라바반시, 달포프리드틴, 달렐레프(로플루밀라스트), 달마네(플루라제팜), 달테파린(프라그린), 단트리움(단트롤렌), 닥토마이신, 다페포에틴알파(아라네스프), 다리페낙신(에나블렉스), 다루나비르(프레지스타), 다사부비르, 다사티닙, 다누루비신(세루비딘), 다이프로, 다조플라이드, DDAVP, 10대검(텍사메타손), 데씨타인, 데클레오마이신(데메클로시클린HCl), 디펜신, 데페리프론(페리프록스), 데페록사민(데스페랄), 데가렐릭(데카렐리스)(파마곤), 데하이드로에피탄드로스톤, 데라비르디딘, 델지콜(메사라민), 데마텍스(토르세미드), 데메롤(메페리딘), 데나빌(펜시클로비르), 데오제스트렐, 데옥시코르티코스테론, 데포메드롤(메틸프레드니솔론아세테이트), 데포시트(시타라빈리포솜), 데포프로베라 (메드록시프로게스테론), 데스페랄 (데페록사민), 데시루딘(이프리바스크), 데스모프레신, 데소네이트(데소니데), 텍소시메다존 (토피코트), 텍사메타손, 텍스메틸페니테이트 염산염(코칼린), 텍스라죽산(진카드), 텍스트로프로록시펜, Dht(디하이드로타치테롤), 디아베타(글리부라이드), 디아비네(클로르프로파마이드), 디아제팜, 디벤질핀, 디부케인, 디클로페낙(조르보렉스), 디클록사실린, 디시클로버린, 디다노신, 디에틸카르바마진, 디에틸프로피온, 디네녹신, 디피시드(피닥소마이신), 디플로라손, 디플로사신, 디글루콜로온발레이트, 디플루프레드네이트(듀레졸), 디지텍(디곡신), 디히드로에르고타민, 디히드로폴레이트, 딜라코르(딜티아젯하이드로클로라이드), 딜란틴(필리토인), 딜라우디드 (하이드로몰폰), 딜록사나이드, 딜티아젯, 디노프로스톤(세비딜), 디오반(발사르탄), 디펜툼(오살라진), 디페녹실레이트, 다이피브프린(프로핀), 디프로렌 AF(베타메타손디프로피오네이트), 디프로필시클로펜틸칼산틴, 디프로칼론, 디리스로마이신, 디살시드(살셀레이트), 디소피라미드, 디티아젯, 디트로판(옥시부티닌), 디우카르딘(하이드로플루메티아자이드), 디바플론, 도세탁셀, 도큐세이트 나트륨, 도데카데펩타이드, 돌라세트론(안제멧), 돌로핀(메타돈), 돔페리돈, 도네페질(아리셉트), 도파르(레보도파), 도리막스(도리페넴), 도리렉스(Doxyx, 하이클레이트), 도스티넥스(카베르골린), 도우그그라빌(티비케이), 독사프람(도프람), 독사조신, 독실(독소루비신HCl), 독시사이클린, D-페니실라민, 드리토-스칼프(안트랄린), 드로네다론, 드로페리드로, 드로스피렌온, 드로트레코진 알파 (자이그리), 드록시아(하이드록시유리아), 드록시도파 (노테라), 디탁-돔(다카바진), 둘라글루티드, 두라네스트(HCl에티도카인), 두레졸(디플루프레드네이트), 두리세프(세파드록실), 듀테스테라이드(아보다트), 딜로이트(다이클로페낙 나트륨), 다이나썬크(이스라디핀), 디나펜(디클로살실린), 디피린, E-4031, 에바스틴, 에칼란티드(칼비도), 에큐리주맙(솔리리스), 에다르비(아싸살탄메독소밀), 에드크린(에타크린산), 에렉스(알프스타딜), 에드루어(졸파라젯타르타레이트), 에독사반(사비세사), EDTA, 에파비렌즈, 에피언트(프라스글렐), 에플로르티닌, 에프로마이신, 에피타바티드(인테그린), 에후텍스(플루오로우라실), EGIS-12, 233, 에그리프트(테사모렐린), 엘리그루스타트(세레렐가), 엘리핀, 엘라스프라제(이두실프라제), ELB-139, 엘레리소(탈리글루세라제 알파), 엘레시아(레비티라세탐), 엘리텔(피메크로리무스), 엘리가드(초산류프롤리드), 엘리룩스(아픽사반), 엘리텍(라스부리카), 엘라(올리프리스탈 아세테이트), 엘렌스 (에피루비신하이드로클로라이드), 엘로콘(모메타손푸로에이트), 엘록사틴(옥살리플라틴), 엘스파(아스파라긴효소), 엘트롬보팍(프로막타), 엘룩사돌린(비베르지), 엘비테그라빌(비텍타), 엠사이트(에스트라머스틴), 에텐드(아프레피탄트), 엠겔(에리스로마이신), 엠트리시타빈, 에나블렉스(다리페낙신), 에나라프릴, 엔브렐(이태너셉트), 엔카이니드, 엔푸버타이드(퓨전), 엔리스피스피네, 에녹사신(페네티렉스), 엔록플록사신, 엔사쿨린, 엔테카폰, 엔테카빌(바라크루드), 엔테레그(알비모판), 엔조니스맷, 엔토코느EC(부데소니드), 엔티비오 (베돌리주맙), 엔자루타미드(엑스탄디), 효소, 에오비스트(가도세테이트 다이소듐), 에페렐리드, 에피실린, 에피크립틴, 에피루비신, 에피톨, 에피비르(라미부딘), 에플레논(인스프라), 에포에틴, 에프리스테라이드, 에프로베마이드, 에프로사르탄메실레이트(테로벤), 엡타피론, 엡티피바타이드(인테그린), 에락시스(아니둘라펜진), 엘비룩스(세톡시맙), 에르고마르(에르고타민타르타산염), 에르고메트린, 에르고민, 에리벳지(비스코데깅), 에르타페넴, 에리스로마이신, 에스브리엣(피르페니돈), 에스케타민, ESL, 에스몰룰, 에스트람스틴, 에스트로젠, 에스트론, 에스트로피페이트, 에스토픽론, 에타너셉트, 에파칼론, 에타크린산(에드크린), 에다디온, 에타미반, 에첸자미아, 에투설식이미드, 에토토인, 디아세테이트에티노디올, 외과적처치, 에티도카인(두라네스트), 에토돌락(로딘), 에토미데이트, 에토노게스트렐, 에투페리돈, 에토포포스(에토포사이드), 디아세테이트에티노디올, 유렉신(플루타미드), 유라시아(크로타미돈),

에버롤리무스(졸트레스), 에비스타(랄록시펜), 에볼클린(클린다마이신 포스페이트), 에브지오, 엑살코(하이드로몰폰), 엑셀론(리바스티그민), 엑세메스탄(아로마신), 엑세나티드(이드레온), 엑스자이드, 엑스패럴(부피바카인 리포솜), 엑시나(케토코나졸), 아일리아(애플리버셉트), 에제티몹, 예조가시신(포티가), F-15, 599, 파비오(타자로텐), 페브라자임(아갈시다제 베타), 팩티브(제미플록사신메실레이트), 팩트렐(고드도린린), 파머시브(팜비르), 파납트(일로페리돈), 파리닥(파노비노스테트), 2옥스포스탯(올로릭), 펠바메이트, 펠텐(피록시캄), 펠로디핀(펠로디핀), 페로밤, 페노피브레이트(안타라), 페노프로펜칼슘(날폰), 펜타닐, 페소테로딘, 페치마(레보밀나시프란), 피버릴, 피브리코르(페노피브릭산), 피다악미신, 필그라스팀, 필리핀사람, 피나플록사신(엑스토로), 피나스테라이드(프로페시아), 피라지어(이카티반트), 파마곤(데가렐릭), 플라보노이드, 염산플라복세이트(유리스파스), 플레카이니드, 플레시놀산, 플리반세린, 플로란(에포프로스테놀나트륨), 플로네이즈(프로티오네이트 플루티카손), 플로페니콜, 플로리네프(플루드로코티손), 플로벤트(플루티카손프로피오네이), 플록신(오픈로삭신), 플로록리딘(플로록리딘), 플루나존, 플루본다졸, 플루클록사실린, 플루시토신, 플루드코르티손, 플루마제닐(로마지콘), 플루메사손, 플루니솔라이드s, 플루니트라파렘, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오레신(플루오레세인), 플루오로메톨론, 플루오레플렉스(플루오로우라실), 플루오로퀴놀론, 플루옥시메스테론(할로테스틴), 플루프라진, 플루피마진아세테이트, 플루란드레노라이드, 플루라제팜, 플루비트프로펜(안사이드), 플루리트로마이신, 플루피릴렌, 플루타미드(플루타민), 플루티코네스, FML(플루로메토론), 포칼린(텍스메틸페니데이트), 염산, 포리스트립AQ(포리트로핀베타), 폴로틴(프랄라트렉세이트), 포미비센(비트라빈), 포아딜(푸마르산 포르모테롤), 포르모테롤, 포마이신 A, 포타즈(세프타지딤), 포삼프레나비르칼슘(렉스비아), 포스아프레피탄트, 디임글루민, 포시노프릴, 포스페니토인, 프라민(달테파린), 프로바(프로바트립탄속신산), 푸마레이트, 푸미트레몰기, 후란단틴(니트로플라위인), 푸라줄리돈(푸라줄리돈), 푸신산, 푸실레프(레보류코보린), 파이콤(페탐파넬), 가바, 가바펜틴, 가바진, 가보, 가보독, 가다비스트(가도부트롤), 가도디아미드(옵니스캔), 가도테리돌, 가도베세타미드, 가도세테이트 다이소듐, 갈레사파아제, 가놀락론, 간시클로비르(사이토벤), 가니렐릭스, 가티플로록신, 가짜이바(오비뉴투즈마브), 게도칼닐, 겐다나마이신, 겐니크(옥시부티닌클로라이드), 겐시타빈(겐사르), 제미플록사신, 겐투주맙오조가미신(마일로타그), 겐사르(겐시타빈), 겐그라프(사이클로스포린), 겐타마이신, 지오빌린(카르베니실린인다닐나트륨), 제오돈(지프라시돈), 게피론, 지아조(발살라지드 다이소듐), 기토리프(아파티닙), 글라티머아세테이트(코팍손주), 글리백(이매티닙메실산), 글레이스틴(로무스틴), 글리클라지드, 글리메피리드(아마릴), 글리오톡신, 글리피지드(글루코트롤 XL), 글리타존, 글루코코르티코이드, 글루쿠론산, 글루타르미드, 글루타티온, 글루테티미드, 글리부라이드(미크로나제), 글리콜리피드웹타이드, 당지질, 글리코웹타이드, 당단백질, 글리콜산, 글리코피롤레이트(로비놀), 글리코피로늄브로마이드, 글리시클린, 골루무렘, 고나도렐린(팩트렐), 성선자극호르몬, 고날-F(폴리글리트로알파), 고세렐린, 그레이시딘A, B, 및C, 카비그라니세트론(카이트릴), 그레파플록사신(라사르), Gris-Peg(그리세오폴빈), 구안파신, 구아닌, 구아노신, 할시노니드, 할돌(Haloperol), 올로베타솔, 할로메타손, 할로페리돌, 할로테스틴(플루옥시메스테), 허셉틴(트라스투주맙), 헤타시린, 헤테로사이클릭아세트산, 헤트리오즈(타시멜테온), 핵사돌(텍사메타손인산나트륨), 아세트산히스트렐린(반타스), 히비드(잘시타빈), HMS(메드리손), HNP-1, HNP-2, 호모트로핀메틸브로마이드, 호라이자트(바펜틴 에나카빌), 휴마로그, 휴미라(아달리무맙), 히알간(히알루론산), 히알루론산염, 히알루론산, 히알루로니다제, 하이캄틴(토포에칸), 히단토인스, 히디아, 히드라진, 하이드라(하이드록시유레아), 염소, 하이드로코돈, 하이드로코르티손, 수분측정기, 하이드로폰, 하이드로소코발라민, 하이드록시카바미드, 하이드로시다이온, 히드록시프로게스테론카프로에이트(마케나), 하이드록시신스테로이드, 하이드록시유리아, 효소, 효소싸이아민(레브신), 하이퍼포린, 하이트린(테라루신 Hc1), 입랜스(팔보시클립), 이브리투모맙 튜세탄(제발린), 이부프로펜, 이카티반트(피라지르), 아이클루시그(포나티닙), 이코사헨트에틸, 이테마이신(이테루비신), 이테랄리시브, 이설설화효소(엘라스프라제), 이카루가마이신, 일라리스(Canarisinab), 일레브로(네파페낙), 일로페리돈(파납트), 일로이신(에리트로민), 일루비엔(플루오시놀론 아세토나이드), 이마티닙, 임브루비카(이부루티니브), 이이다제닐, 이미다조피리딘, 이미글루세라제(세르자임), 이미페넴, 이나트륨(로페라미드HCl), 이납신(드로페리돌), 인시백(텔라프리비르), 인디카테롤(아캅타), 인다파미드, 인디나비르, 인디프론, 인도신(인도메타), 인플릭시맙, 인게놀메뷰테이트(피카토), 인리타(엑시티닙), 인스프리(에플레레논), 인술린, 인탈(크로몰린), 인테그릴(엡티피바티드), 인터페론알파-2a, 인터페론알파-2b, 인터페론 알파콘-1(인퍼젠), 인터페론베타-1a(아보넥스), 인터페론베타-1b(엑스타비아), 인터페론감마1b(엑티문), 인터페론, 인투니브(구안파신), 인바냐(에타타넴), 인베가(팔리페리돈), 인빌라제(사퀴나비어), 요오드벤즈아미드, 이오졸, 이오노마이신, 이노시스(펜타닐이온토프레틱), 이오파미돌(이소뷰-M), 이오프로마이드(울트라비스트), 이오벨솔(옵티레이), 이옥실란(옥시란), 이필리무마프, 이프라트로피움, 이프리바스크(디지루딘), 아이프로클로지드, 이프로다지드, 입술피론, 이퀴익(레보플록사신), 이르베사르탄, 이리노테칸, 이센트레스(랄테그라빌), 이세파미친, 이소카복사지드(마르프란), 이소구바신, 이소니아지드, 이습토카핀(필로카르핀), 이습토하이오신(스코폴라민), 이스트레티노인, 이스라피핀, 이소토닥스

(로미덱신), 이토파티드, 이트라코나졸, 이투룬A, 이바브라딘(코라노), 아이바카프토 (칼리데코), 이버멕틴, 옥살산(익셀프), 이바(트라보프로스트), J-113, 397, 자데뉴(데페라시룩스), JDTic, 켄레아(오크리플라스민), 제브타나(카바지탁셀), JNJ-7777120, 요사마이신, JTC-801, 적스타피드 (로미타피드), K-252a, K-252b, 칼리데코 (아이바카프토), 카스가마이신, 카발락톤, 카자노(알로글리틴), 케를렉스(세파렉신), 켄돔마이신, 케피반스(팔리퍼민), 케프라(레베티라세탐), 케탈라(케타민하이드로클로라이드), 케타민, 케탄세린, 케텍(텔리트로마이신), 케토비미돈, 케토카인, 케토코나졸, 케톨리드, 케토프로펜(오루디스), 케토락, 케톨락 트로메타민(아큐라), 케토티펜, 키트루다 (렘브롤리주), 키네박(신칼리드), 킨라이틱 (우로키나아제), 키로마이신, 키타사마이신, 클라론(나트륨아세트산염), 클로노팜(클로나제), 코아테(항혈연성인자), 코나인(Factor IX Complex), 코립(미페프리스톤), 크리스텍사 (페글로티케이스), 큐릭(케토코나졸), 쿠반(사프라테린디하이드로클로라이드), 키벨라, 키남로(미포머센 소듐), 키프롤리스 (카르필조밋), 키토릴(카비그라니세트론), 라베타를, 락-히드린(젯산), 라코스아미드(빔파트), 락토펴리신B, 라푸티딘, 라미부딘(3TC), 라녹신(디곡신), 란레오타이드 (소마툴린), 라로니다제 (알두라자임), 라식(퓨로세미드), 라스트카프트알카프타딘, 락타목세프, 라타노프로스트, 라티세 (비마토프로스트), 라투다(루라시돈 HCl), 라잔다(펜타닐), 레디파스비르, 레플루노마이드, 램트라다(알렘투즈마브), 레날리도마이드 (레빌리드), 렌페론, 렌바티닙(렌비마), 레피루 (레플루단), 램토마이신A, 램토마이신B, 레타이리 (엠비셀탄), 류코보린, 류카인(사르그라모스티م), 루프로라이드, 루프롤린, 레바킨(레보플록사신), 레브비드(히오시아민), 레브미어 (인술린디터머), 레베티라세탐, 레비트라(염산바데나필), 레보부놀 (베타간), 레보세티리진, 레보플록사신, 칼슘 레보메페산, 레보메타딜 아세테이트(올람), 레보밀닐피란, 레보노르게스트렐, 레빈(히오시아민), 렉시칸(레가데손), 렉시바(포삼프레나비르칼슘), 렉셀 (말레산에날라프릴-펠로디핀), 리카르바제핀, 리텍스, 리도카인, 리나클로타이드(린제스), 리나글립틴(트라드젠타), 링크마이신, 링코사미데스, 리네졸리드, 리피마이신, 지질, 리피토(아토르바스타틴칼슘), 리포덱시노나펩타이드(Lipodepsinonapeptides), 리포펜(페노파이브리드), 리포글리코펩티드, 리포펩타이드, 리포다당류, 리글루타이드, 리스텍스암페타민, 리시노프릴(제스트릴), 리슬리드, 리발로(피타바스타틴), 로독사미드트로메타민(알로미드), 로펜타닐, 로페프라민, 로카라(데소니드), 로메플록사신, 로모타이파이드(적스타피드), 로무스틴, 로페라미드, 로피나비르, 로라비드(로라카베프), 로라타딘, 로라제팜, 로리드폴론, 로테맥스 (로테프레드놀에타보네이트), 로텐신(베나제프릴), 로테프레드놀에타보네이트 (로테맥스), 로트로넥스(알로세트론), 로바스타틴(어드비), 로바자, 로졸(인다과라미드), 루비프로스톤(Amitiza), 루센티스(라니비주맵), 루시낙탄 (설파신), 루필린(다이필린), 루마엑토르, 루미간(비마토프로스트), 알글루코시다아제 알파(루미자임, 마이오자임), 루네스타(에스조피클론), 루프론(초산류프롤리드), 루라시돈, LY-379, 268, 라임사이클린, 리소스타핀, 마크로비드 (니트로플로란토인), 마크로라이드, 마큐젠 (페가타닙 소듐), 마그나마이신, 마그퀘스트(가도펜테테이트 디메글루민), 마케나(하이드록시프로게스테론카프로에이트), 말라티온(오비데), 말레산, 만돌(세파만돌), 마라비크스크(셀젠트리), 마카인(부피바카인 및 에피네프린), 마플란(이소카복사지드), 마톨란(프로카바진), 마빅(트란들라프릴), 마보글루란트, 맥아킨(로메플록사신), 맥시돈, MBQ, MEA, 메바탈(메포바르비탈), 메벤다졸(베목스), 메비카, 메크로실린, 메드롤(메틸프레드니솔론), 메드록시프로게스테론아세테이트(프로베라), 메드리손(HMS), 멜록신(세록시틴), 메가스(메게스트롤아세테이트), 메톨루틴 이오트록세이트, 메키니스트(트라메타니브), 멜라토닌, 멜록시캄(목스), 멜페론, 메나디오네, 브롬화 메펜잘레이트 (칸틸), 메페리딘, 메페니토인, 메조발바리(메바랄), 메피텐(피토나디온), 메피바카인(카르보케인), 메페로마메이트, 맵론(아토바쿠온), 메로페넴, 메스티논(피리도스티그민), 메실시미드, 메타사이클린, 메타데이트(메틸페니데이트), 메트암피실린, 메타엑손(스켈라신), 메타콜린염화물(프로보콜린), 메타돈(돌로핀), 메사쿨론, 메사비탈, 메타졸아미드, 메테르긴 (말레인산메틸에르고노), 메티실린, 메토카바몰(로박신), 메토헥시탈나트륨(브레비탈나트륨), 메토티렉세이트, 메톡스살렌(유바맥스), 메트식시마이드 (셀로틴), 메틸도파, 메틸린(메틸페니데이트HCl), 메틸나트륨브롬화물(렐리스토), 메틸페니데이트, 메틸프레드니솔론, 메틸테스토스테론(테스트레드), 메리세지드말레에이트(산서트), 메티프라놀올 (옵티프라놀올), 메티로신, 메트로클로프라미드, 메톨라존 (마이크록스), 메토프론(메티푸론), 메토졸브ODT(메트로클로프라미드), 메트레렙틴 (마이아렙틴), 메트로딘(우로폴리트로핀), 메트빅시아(메틸아미노불리네이트), 메바코 (로바스타틴), 메바스타틴, 메즐로실린, 미카핀진나트륨(마이카민), 미다모어(아미로라이), 미드카마이신, 미도드린, 미페플렉스(미페프리스톤), 미그라날 (메실산디히드로에르고타), 밀나시프란, 밀리론(프리마코IV), 미낙삭론, 미네랄코르티코이드, 미니프레스(프라조신HCl), 미노신(미노사이클린), 미오마이신, 미오스타트(카르바콜), 미라베그론(미르베트), 미라돈(아니신디), 미세라, 미소프로스톨, 미트라신(폴리카마이신), 미티가레(콜히친), 마이토마이신, 미록산트론 (노반트론), 미바크론(미바큐리움Chloride), 미바제롤, MMQ, 모반(몰린돈히드로클로라이드), 모비시(멜로시캄), 모세티스탯, 모클로베미드, 모다피닐, 모엑시프릴, 모메타손, 모노박탐, 모노클레이트-P(항혈소판인자), 단독(독사이클린), 모라신, 모사리프, 목사타그 (아목시실린), 목세자, MPPP, 멀텍 (드로네다론), 뮤피로신, 뮤타마이신(미토마이신), 마이아렙틴 (메트레렙틴), 마이카민(미카핀진나트), 마이코부틴

(리파부틴), 미코페놀레이트모페틸, 미코페놀산 (마이폴릭), 마이코틴틴, 마이폴릭, 마이크록스(메톨라존), 마 일로타그, 미르베트 (미라베그론), 마이줄린(프리리돈), 마이텔라제, 나빌론, 나부메톤, 나파도트라이드, 나파 렐린, 나프실린, 날리틱산, 나록소네, 나트렉손, 나루조탄, 나프록센, 나라신, 나로핀(카비로피바카인HCl), NAS, 내사코AQ(트리암시놀론아세토니드), 나살크롬(크로몰린소디움), 나살리드(플루니솔라이), 나스코발(사이아 노코발라민), 나소넥스(모메타손푸로에이트), 나타신(나타마이신), 나탈리주맙(티사브리), 나테글리니드(스타릭 스), 나트레코 (네시리티드), 나트로바(스피노사드), 나벨빈 (비노렐빈타르타르산염), 네코피렘, 네도크로밀, 네파조돈, 넬피나빌메실레이트(비라셉), 냄부탈(펜토바비탈), 네모나리드, 네오카르지노스타틴, 네오칼(사이클 로스포린), 네오스포린, 네오스티그민, 네파페낙(일레브로), 네사카인(클로로프로카인), 네시나(알로글립틴), 네시리테이드, 넷로핀, 네투피탄, 뉴라스타(페그필그라스), 뉴메가(옵레베킨), 뉴포젠(필그라스팀), 네바난(네 파페낙), 네비라핀, 넥사바(소라페닙), 넥스테론(아미오다론), 니아신, 니알아미드, 니아프라자인, 니카라파, 니카디핀, 니클로사미드, 니코코트린, 니코모르핀, 니코틴아미드, 니코틴산, 니페디핀, 니케타미드, 닐안드론 (니루타미드), 니로티니프(타시그나), 님백스(시스아트라큐리움 베실레이트), 니메타제팜, 니모디핀(니모탑), 닌테다닙, 니신, 니졸디핀(술라), 니타독사니드(알리니아), 니티시논(오르파딘), 니트라제팜, 니트로퓨란, 니트 로푸란토인, 니트로메사퀼론, 니트로사제핀, 니보루맙(옵디보), 니조랄(케토코나졸), 노갈라마이신, 논액틴, 비 벤조디아제핀, 노르다제팜, 노르테인드로네스, 노레티테론, 노르플록사신, 노개스티메이트, 노르게스트렐, 노록 신(노르플록사신), 노르페이스 (디소피라이드인산염), 노르페티딘, 노르-QD(노르에틴드), 노틸리딘, 노바스크 (암로디핀베실레이트), 노비르(리토나비르), 황산노우리오스린씨, 노반트론(미록산트론), 노보바이오신, 녹사필 (포사코나졸), 엔플레이트(로미플로노팀), NSI-189, 누바렌, 누데스쿠아, 누로젝스(벨로타셉트), 누돌핀(옥시몰 폰), 뉴로모맥스(독사퀴움클로라이드), 누빌기(아르모다피닐), 나이말라이즈(니모디핀), 나이스틴, 오비뉴투 즈마브, 오세라, 오크라톡신, 오치나프론, 옥틸리온, 옥트레오타이드, 오크플록스(오픈록사신), 오파투무맙(아 르제라), 오펜(닌테다닙), 오퍼메브 (아세트아미노펜), 오폴로삭신, 오젠(에스트로피페이트), 올라파립(린파 자), 올레안드라이신, 올레트로(트라조돈하이드로클로라이드), 올리고머, 올리고마이신, 올리고캡타이드, 올메 사르탄메독소밀(베니카), 올로다테롤, 올로파다딘, 올살라진, 올록(클로베타솔프로피오네이트), 올류시오(시메 프레비르), 오마세탁신 메페수시네이 (신리보), 오말리주맙(졸레어), 옴비타스비르, 옴나리스(시클레소니드), 옴니세프(세프디날), 옴몬티스 (페기네타이드), 온캐스와 (페가스파가제), 온단세트론, 오피(클로바잠), 온글리 자(삭사글립틴), 온솔리스(펜타닐 부칼), 온탁(데닐류킨 디피톡스), 오피보(니볼루맙), 오프렐베킨(뉴메가), 옵 티크롬(크로몰린 소디움), 옵티프라놀롤(메티프라놀롤), 옵티바(아젤라틴하이드로클로라이드), 오리카(독시사이 클린), 피모짓 , 오리타반신, 오렌시아(아바타셉트), 오르파딘(나이티시), 오리타반신, 오르칸비, 올락(레보메 타딜 아세테이트), 올리스타트(제니칼), 오류디스(킵트프로펜), 오셀타미비르, 오텔줄라(아프렐마스트), 오토 랙스업 (메토트렉사트e), 오비데(말라티온), 옥사카바제핀, 옥사실린, 옥살리플라틴, 옥산드린(옥산드롤론), 옥살토마이드, 옥사제팜, 옥사졸리딘디온, 옥사졸리디논, 옥스카바제핀(트릴렙탈), 옥실란(옥시란), 옥시트립탄, 옥시트로피움브로마이드, 옥소린산, 옥소실록산, 옥시부크로칸, 옥시부티닌, 옥시코돈, 옥시페드린, 옥시메톨론, 옥시몰폰, 옥시테트라시클린, 옥시토크스, 파클리탁셀, 파고론, 파보씨립(입겐), 팔리 페르민(케피반스), 팔리페리돈, 팔리비주맙(시나지스), 팔로노세트론, 파나디플론, 파나투무맙(벡티빅스), 파노 비노스탤(파리닥), 파파인, 파라벤, 파라세타몰, 파라폰포르테(클로르족사), 파라메다디오네, 파라플라틴(카보 플라틴), 파라신산, 파락사, 파르도푸르녹스, 파리타프레비르, 팔로렐 (브로모크립틴메실레이트), 파시레오타이 드, 파툴린, 파지나클로론, 페디오신, 플록사신, PEG화합물, 페가데마세 보바인(아다젠), 페가논(에토토인), 페 갑타닙, 페그필그라스팀 (뉴라스타), 페기네스타티드(옴니스), 페긴터페론 알파-2a(페가시스), 페그-인트론(페 그인트페론알파-2b), 페그비소만트 (소마버트), 페길화인트페론알파2a, 페길화인트페론알파2b, 페메트렉시드 (알림타), 페미로라스트, 페몰린(사이러트), 페남스, 펜시클로빌(데나비르), 페넬스, 페네트렉스(에노삭신), 페 니실린G, 페니실린V, 페니실린VK, 페니실린, 페니실린-스트렙토마이신, 페니메피시클린, 펜락(시클로피록), 펜 토바비탈, 펜테탈(티오펜탈 소디움), 펜톡시필린, PEPAP, 펩티드호르몬, 펩티도글리칸, 페라미비르 (라피밍), 페람파넬 페린도프릴에르민(아세온), 페리오스탤(독시사이클린), 퍼제타 (퍼투주맙), 페로스피론, 퍼투주맙 (퍼제타), 페티딘, 페티딘산, PGLa, 페나세미드, 페나독손, 페나존, 페네트라이드, 페노바비탈, 페노마르비톤, 페녹시메틸페니실린, 페녹시메틸페니실린산, 펜수시마이드, 페닐아세테이트, 페닐아세트산, 페닐에틸말론아미드, 페닐피페라진, 페닐피페리딘, 페니토인, 페로몬, 플레오마이신, 포스포마이신, 포토프린 (포르피머나트륨), 피소스티그민 살리실산염, 피토메나디오네, 피카토(인게놀메뷰테이트), 필로카르핀(이슈토키 카핀), 피마린, 피마반세린, 피메크로리무스, 피리미딘, 피마지드, 피나제팜, 피오글리타존, 피파돈, 피팜페론, 피페미드, 피페라실린, 피라루비신, 피르페니돈, 피리미미드피르리마이신, 피로시캠, 피타바스타틴(리발로), 피 토신(옥시토신), 피트레신 (바소프레신), 피반피실린, 피브하이드라진, 플라텐시마이신, 플라빅스(클로피도그렐), 플라낙시스(아마렐릭스), 플렌딜(펠로디핀), 플레탈(실로스타졸), 플루로뮤틴, 플리카

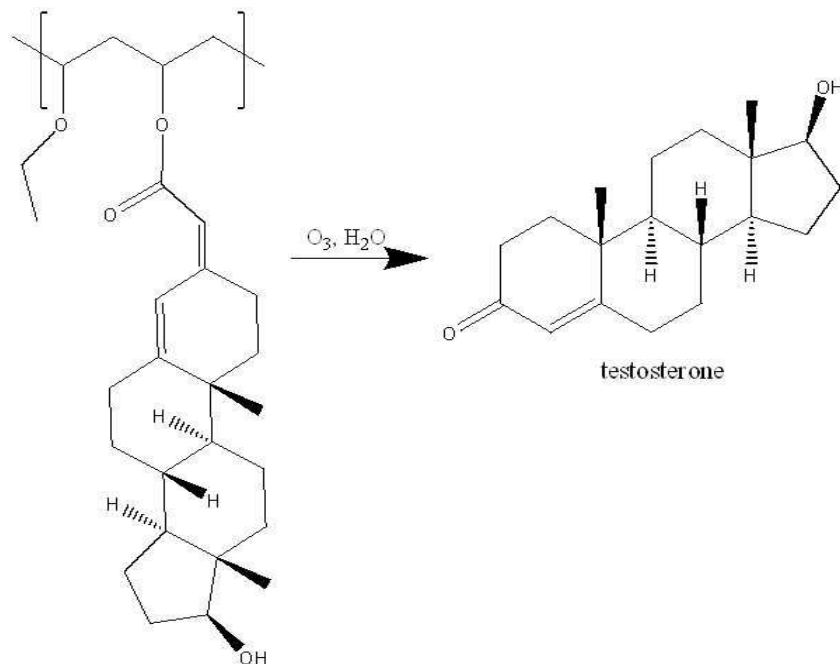
마이신(미트라신), 포도필록스, 폴리에틸렌항생제, 폴리믹신B, 폴리믹신, 폴리펩티드, 다당류, 폴리프로필렌, 포말리시드(포말리스트), 포나티닙(아이클루시그), 폰스텔(메페남산), 포락탄트 알파(큐로서프), 폴리머나트륨(포토프린), 포사코나졸, 포시졸리, 포타슘클라불란산, 포티가(에조가빈), 포비돈, 프라다사 (다비가트란에택실레이트), 프랄라트렉세이트 (폴로틴), 프랄리독심, 프람린타이아세테이트(심린), 프라수그렐, 프라바콜(프라바스타틴나트륨), 프라바스타틴, 프라제팜, 프라지퀀텔(빌트리시드), 프라조신 HCl(미니프레스), 프레디니카이트, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레가발린, 프레그난, 프레그나놀론, 프레그닐(응모성생식선자극호르몬), 프레실딜(디노프로스톤), 프레지스타(다루나비르), 프리핀(리파펜틴), 프리로카인, 프리마코 IV(밀리논), 프리미돈, 프리니빌(리시노프릴), 프리스티나마이신IIA, 프리스티나마이신, 프로아미틴(미도트린), 프로카인아미드, 프로카인, 프로카인벤질페니실린, 프로카바진, 프로카디아(니페디핀), 프로카톨, 프로시저(에포에틴알파), 프로딘, 프로가비드, 프로게스테론, 프로게스테론, 프로그래프(타크로리무스), 프로헨스(가도테리돌), 플롤스틴(알파), 플롤렌사(브롬페낙), 프로루이킨(알데스루킨), 플롤리아(테노수맙), 프로막타(엘트롬보팩), 프로네스틸(프로카인아미드), 프로파페논, 프로파라카인, 프로핀(다이피브프린), 프로피람, 프로피딘, 프로플렉스-T(Factor IX Complex), 프로폭시펜(다본), 프로필티오우라실, 프로퀸XR(시프로플록사신HCl), 프로스카(피나스테리드), 프로스타사이클린, 프로스타글란딘E1및E2, 프로스타글란딘, 프로스티그민(네스트스티그민), 단백질, 프로토펙(타크로리무스), 프로트로핀(소마트렘), 프로베라(아세트산메도록시프로게스테론아세테이트), 프로비길(모달피닐), 프로보콜린(메토콜린), 프로시메카카인, 프루칼로포리드, 프리야마드, 풀모자임(도르나알파), 퓨로마이신, 피라진아미드, 피라진카르복사미드, 피라졸로피리미딘, 피리도스티그민(메스티논), 피리미딘, 파이로발론, 피롤리딘, QH-II-66, 쿠나솔 (디프로피토네이트베클로메타손), 켈리신(석시닐콜린), 쿠일리반트XR(메틸페니데이트), 퀴아프릴, 퀴아프릴랏, 퀴놀론, 퀴닌스틴틴, 퀵신(레보플록사신), 큐바르 (디클로로메탄디프로피온산HFA), 라클로프라이드, 라데졸리드, 라디시콜, 랄록시펜(에비스타), 랄테그라비르, 라멜테온, 라미프릴, 라모플라닌, 라무시루맙, 란베졸리드, 라넥사(라놀라진), 라니비주마브(루센티스), 라파쿠로니움(라플론), 라파플롭, 라파문(시로리무스), 라파마이신, 라파스티, 라피 (페라미비르), 랩티마(에팔리주마브), 라스부리카 (엘릭텍), 라스베리케톤, 라우월신, 락사르(그레파플로사신), 레베카마이신, 레베톨, 레비프(인터페론베타-1a), 레팩토(항혈소판인자), 레플루단(레피루딘), 레가데노스(렉서스칸), 레글란(메클로프록타이드), 레조라페니브(스티바가), 레그라넥스(베카플러민), 릴라펜(나부메톤), 리렌차(자나미비르), 렐리스토 (메틸날트렉손), 레마세미드, 레미케이드(인플릭시맙), 레미펜타닐, 레녹시프라드, 레나타올론, 레네스(폴리티아지드), 레노바(트레티노인), 렌자플라드, 레오프로(압식시맙), 레파글리나이드(프란딘), 레프로테롤, 리컵(로피니콜), 레스크립터(텔라비르딘), 레스쿨라 (이소프로필우노프로스), 레세르, 레스타시스(사이클로스포린), 레스토틸(테마제팜), 레타파몰린 (알타박스), 레타베이스(렙타플라세), 레가교(트로발트), 레탄-A(트레티노인), 레티노이드, 레티서트(플루오시놀론 아세토나이드), 레트로비르(지도부딘), 레바티오(실테나필 시트르산염), 리베로마이신A, 레비아(나트렉손), 레브리미드(레날리도마이), 레보스피론, 레이야타즈(아타자나비르황산염), 류마트렉스(메토크렉세이트), 코뿔소아쿠아(부데소니드), 리바비린, 리보플라빈, 리코벤다졸, 리다우라(오라노핀), 리파부틴, 리팜피신, 리팜핀, 리파마이신, 리파펜틴 (프리프틴), 리팍시민(지팍산), 릴론세프(알칼리스트), 리멕솔론(백솔), 리오시구앗 (아템파스), 리스페리돈, 리스토마이신, 리탈린(메틸페니데이), 리토나비어(노르비어), 리톡산(리톡시맙), 리바록사반, 리바스티그민, Ro15-4513, RO-4491533, 로박신(메토카바몰), 로비눌(글리코피롤레이트), 로세핀(세프트리악손), 로쿠로늄, 로페록시브(비옥스), 로플루미라스트, 로키타마이신, 롤리프렘, 롤티테트라사이클린, 로마자콘(플루마제닐), 로미덱신 (이스토닥), 로미플레이팅 (Nplate), 로피니콜, 로피바카인(나로핀), 로시글리타존, 로시글리타존 말레산염 (아반디아), 로수바스타틴칼슘(크레스토), 록사티딘, 록시톡신, 로제렘, 루피나미드 (반젤), RWJ-51204, 라이아노텍스 (단트롤렌 나트륨), 리드몰 (프로파페논), S-14, 506, S-14671, 사쿠비트릴, 사이젠(소마트로핀), 살라젠(필로카르), 살리실산, 살리실아미드, 살리실산염, 살리노스마이신, 살셀레이트(다이살시드), 살빈비린A, 사미도르판, 삼스카(톨밥탄), 생크추라 (트로스피움), 산쿠소(그라니세트론), 산디문(사이클로스포린), 산도스타틴(초산옥트레오티드), 상가바마이신, 산세트(말레산메티지지드), 사프로테로제, 사퀴나비르(SQV), 사루신, 사르가모스틴(류킨), 사리피렘, 사르마제일, 사바이사(에독사반), 사벨라(밀나시프란), 삭사글립틴, SB-205, 384, 스코폴아민, 세코바르비탈, 세크로폴로(세크레틴), 섹트랄(아세뷰톨), 세스키니마브(코센티스), 셀레트라세탐, 셀렌트리(매라바이록), 센서케인(부피바카인), 세락스(옥사제팜), 아세르모린아세테이트, 세로켈(푸마르산쿠에티아핀), 세르존 (네파조돈), SH-053-R-CH3-2'F, 시그니포 (파시레오타이드디아스파르트산), 실테나필, 실로도신(라파플로), 실톡시맙 (실땡), 시메프라비르, 심포니아리아(골리무맙), 씨물렉트 (바실리시맙), 심바스타틴, 신칼리드(키네박), 시네펜기인, 싱글레 (몬텔루카스트나트륨), 시롤리무스, 시타글립틴, 시타빅 (아사이클로비르 뷰칼), 시백스트로(테디졸리드인산염), 스킨라신(메타살론), 스크리스 (이버멕틴), SL-651, 498, 나트륨포아세트아미드, 나트륨티오펜탈, 소포스부비어, 솔리페나신, 솔리리스(에쿨리주맙), 솔리스로마이신, 솔로딘(미노사이클린), 소마토스타틴, 소마토스타틴, 소마트로핀, 소마톨린 데포 (란레오티드), 소마

버트(페그비소만트), 소나타(잘레폴론), 스란트라(아이버멕), 소라페닙(넥사바), 소르다린, 소발(소포스부비어), 스카프록사신, 스펙시노마이신(트로비신), 스펙티노마이신, 스펙트라세프(세프디토렌피복실), 스피노새드, 스피페론, 스피라마이신, 스피리바, 스피로데칸디온, 스피로노락톤, 스피로엑스트린, 스포라녹스(이트라코나졸), 스프리마이신, 스프릭스(케토롤락트로메타민), Sprycel(다사티닙), 스타릭스(나테글리나이), 스타틴, 스타우소플린, 스타부딘, 스타신(바데나필), 스텔라라, 스탕드라(아파나필), 스테로이드, 스티메이트(데스모프레신아세테이트), 스티바(레고라페닙), 스트렙토그라민, 스트렙토마이신, 스트렙토티그린, 스트렙토조신(자노사르), 스트로베크톨(이버멕틴), 숙신이미드, 석시닐콜린클로라이드(안넥틴), 석시닐술폴티아졸, 수펜타닐, 술라(니졸리핀), 술바탐, 설파벤즈아미드, 설파아세트아미드, 설핀피라존(안투란), 술폰아미드, 술폰닐우레아, 솔로틴, 설피리드, 솔타플라이드, 수마니엘, 스미쥔(테트라사이클린), 말산수니티닙(수텐트), 수프락스(세픽심), 부랑자, 수라민, 수팩틴, 서파신(루시낙탄), 수클리론, 서반타(베락탄트), 사스티바(에파비렌즈), 수트(수니티닙), 수테졸리드, 수보렉산트, 수사메토늄, SX-3228, 실뱅트(실룩시맵), 심린(프람린타이드 아세테이트), 시나기스(팔리비주맵), 시날라(플루오시놀론 아세토나이), 시나렐(나파렐린 아세테이트), 신리보(오마세탁신 메페수시네이트), 신비스크(힐란 G-F20), 진린마이신E, 타크로리무스, 타달라필, 타프르프로스트(지오판), 탈람피실린, 탐보코르(플리카이니드), 타미플루(오셀타미비르), 탄도스피론, 타네스피마이신, 텐제움(알비글루타이드), 타오(트롤레안도마이신), 타시크나(닐로티닙), 타시멜테온(헬리오즈), 타스마(톨카폰), 탁솔(파클리탁셀), 탁소텔(도세탁셀), 타자로넨(타조락), 타조박탐, 텍피데라(디메틸푸마레이드), 테클로프탈람, 테디졸리드, 테그레톨(카르바마제핀), 테이코플라린, 텔라반신(비바티브), 텔비부딘(타이제카), 텔리트로마이신, 테마플록사신, 테마제팜, 테모실린, 테모베이트(프로베오네이트클로베타솔), 테모졸로미드(테모달), 템시로리무스(토리셀), 테넥테플라제(TN카스), 테넥스(구아파신), 테니포시드(뷰몬), 테노포비르, 테뉴에이트(디에틸프로피온), 테라조신, 테리필노마이드, 테리파라타이드, 테사모렐린(에크리프타), 테슬락(테스로락톤), 테살론(벤조네이트), 테스토스테론, 테트라베나진(제나진), 테트라카인, 테트라사이클린, 탈리톤(클로르탈리돈), 탈로미드(탈리도마이드), 테아닌, 테오브로민, 테오필린, 티아암페니콜, 티아졸리딘다이온, 티올틴, 티오펜탈, 티오스트렙톤, 트롬베이트(안티트롬빈), 트롬빈, 트롬복산, 투존, 타이로젠(티로트로핀알파), 갑상선호르몬, 티아가빈, 티아놀린, 티엔팜틴, 티아프라이드, 티아자크(딜티아젠펜 Hcl), 티아제심, 티칼시린, 티간(트리메토벤즈아미드), 타이제사이클, 티라데(네도크로밀), 티오스피론, 티오토로폼브로마이드(스피리바), 티옥소론, 티라나빌, 티릴사드, 티비케이(두루트그라비), 티보백스(인도메타신), 토카이니드, 토실리주맵(엑템라주), 토파시티닙 정제(젤잔즈), 톨라자마이드(톨리네이스), 톨부타미드, 톨카폰(타스마르), 톨렉틴(톨틴나트륨), 톨메틴, 톨록사톤, 톨바탐, 토노카드(토카이니드), 토소사르, 토포테칸, 토라돌(케트로락트로메타민), 토레졸리드, 토리셀(템시롤리무스), 토르서미드, 토시투모마브(백사), 토비아페소테로딘푸마르산, 트라클리움(베실산아트라쿠름), 트라드젠타(리나글립틴), 트라메티니브(맥키니스트), 트란데이트(라베탈롤), 트란돌라프릴(마빅), 트란젠(클로라제핀산칼륨), 트라스투주맵(허셉틴), 트라실롤(아프로티닌), 트라바탄(트라보프로스트), 트라조돈, 트렐스타, 트렌탈(펜틸티닐), 트렉살(메토트렉세이트), 트리암시놀론아세토니드, 트리아졸, 트리코(페노피브레이트), 트리디온(트리메사디온), 시험, 트리플루페리돌, 트리플루오르딘(비롭틱), 트리글라이드(페노피브레이트), 트리렐탈(옥시카르바제핀), 트리메토벤즈아미드, 트리메토부림, 트리메틸글리신, 트리메타졸, 트립토포린, 트리오라린, 트로바이신(스펙비노마이신), 트로렌도마이신, 트로피아미드, 트로피움, 트로바플록사신, 튜도르사프레세어(튜도자 프레세어), 튜니카마이신C2, 튜니카마이신, 티브스트(코비시스타트), 타이가실(티가사이클린), 타이로신, 티사브리(나탈리주맵), 타이제카(텔비부딘), UDCA, 울리프리스탈 아세테이트, 울티바(레미펜타닐), 울트라비스트(이오프로마이드), 우메스피론, 유니바스크(모엑시프), 우노프로스톤 이소프로필(레스쿨라), 우라핀딜, 우레아, 우레콜린, 우레이도페니실린, 우리스파스플라복세이, 유료폴리트로(퍼티넥스), 우로사툴랄(알푸조신), URSO, USAN, 우스티킨마브, 우바텍스(메톡스살렌), 발라시클로비르(발트렉스), 발첼트(발간시클로버Hcl), 발레리크산, 발리돌륨, 발리노마이신, 발넴롤린, 발녹타미드, 발프로페이트, 발프로름리드, 발루비신(발스타), 바르샤르(디오반), 발트렉스(발라사이클로비르), 발트로핀(소마토포로틴), 반코마이신, 바노스(플루오시놀론), 반타스(히스트렐린 아세테이트), 반틴(세프포독심프록세틸), 바프리솔(코니밧탄), 바르데나필, 바소프레신(피트레신), 바소텍(에날라프), 바소비스트(가도포스베셋삼나트륨), 벡티빅스(파니투무맵), 베쿠로니움, 베틀리스마브, 벨케드(보르테조미브), 베무라페(젤보라프), 베페시드(에도포사이드), 버목스(메벤다졸), 베르테포르핀(비스두인), 베시케이(솔리페나신), 베스나리논, 베스티피탄트, 벅솔(리맥솔론), 비아돌(류프롤리드 아세테이트), 비바티브(텔바텐틴), 비베르지(엘룩사돌린), 빅트렐리스('브세프레비어), 비다자(아자시딘), 비텍스(디다노신), 비가바트린, 비가목스(목시플록사신), 비브리드(빌라조돈), 빌라조돈, 빔팻(라코사미드), 빈블라스틴, 빈카가르PFS(빈크리스틴), 비노렐빈, 비옥스(로페콕시브), 비라셉트(메실산넬피나비어), 비라졸(리바비린), 비리어(테노포비르디소프록실), 버지니아마이신, 버지니아마이신M1, 버지니아마이신S1, 비롭틱(트리플루리딘), 비스모데깁(에리벳지), 비스타이드(시도포비어), 비스두인(베르테포르

핀), 비타민, 비텍스(엘비테그라비르), 비트라세르(겐시클로비어), 비트라벤(포미비르센), 보라파탁, 보리노스
 탱(줄린자), VUF-6002, 뷰몬(테니포시드), 바이나세, 바이반스 (리스텍스암페타민), 와파린, WAY-100, 135,
 WAY-100, 635, 웰부트린(부프로피온), 잘라탄(라타노프로스트), 사모테롤, 크산틴, 크산토신, 살레토(리바록사
 만), 젤얀즈(토파시타니브), 젤로다(카페티타빈), 제나진 (테트라베나진), 제니칼(올리스타트), 엑스지 (데노수
 맵), 씨브롬(브롬페낙), 지팍산 (리팍시민), 자이그리스 (드로트레코긴 알), 자이미노(미노사리클린), 쏘레이
 (오말리주맵), 엑스탄디(엔자루타미드), 엑스토 (피나플록사신), 실로카인(리도카인), 진타(항혈소판인자), Y-
 23684, 요힘빈, 자코플라드, 자디토(케토티펜), 자필루카스, 자함(스팍록사신), 잘시타빈(히비드), 자일폴론,
 잘로스피론, 잘트람, 자나미비르(리넨자), 자노사르(스트렙토조신), 자론틴(에토삭시미드), 젤보라프(베무라페
 님), 제무론(로쿠로늄브롬화물), 제나팍스(다클리주맵), 제리트(스타볼딘), 제스트렐(리시노프), 제티아(에제티
 미베), 제토나(시클레소니드), 지코노타이드 (프리알트), 지도부딘, 질루톤, 질파톨, 지나세프(세프로심), 지네
 카드(텍스라죽), 지오탄(타플루프로스), 지프라시돈, 지르간(간시클로버), 지트로막스(아지트로마이신), ZK-
 93423, 조코르(심바스타틴), 조프랑(온단세트론), 졸라텍스(고세렐린 아세테이트), 줄린자(보리노스타트), 줄미
 트립탄(조믹), 줄피렘, 존티비티 (보라파사), 조피클론, 졸트레스 (에버로리무스), 조비락스(아사이클로비르),
 주플렌즈(온단세트론), 자이델릭(이텔라리시), 자이플로(질류톤), 지로프림(알로퓨리놀), 자이마(가티플록사
 신), 지르텍 (세티리진), 자이복스 (리네졸리드), β -아드레날린 수용체 작용제, β -카보린, β -락타아제 및
 β - 락탐이 있다.

[0147] 반응식 4는 x가 테스토스테론인 예를 보여준다;

[0148] [반응식 4]



[0149]

[0150] 본 발명은 또한 상기 비활성 화합물 중 임의의 것을 활성화시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 상기 화합
 물을 활성화시키기에 충분한 시간 동안 상기 비활성 화합물을 오존에 노출시키는 단계를 포함한다.

[0151]

본원에서 제공된 다양한 약제 전구 약물은 예를 들어 Clavo et al., 2004, eCAM 1 : 93-98에 기재된 것과 같이
 활성 화합물의 R^1 그룹으로부터의 방출 속도가 오존 요법에 의해 제어될 수 있다는 점에서 다른 전구 약물보다
 유리하다. 전구 약물로부터의 활성 화합물의 보다 빠른 방출을 위해, 보다 빈번한 및/또는 보다 많은 양의 오존
 요법이 지시된다; 보다 느린 방출을 위해서는 적은 양의 오존 또는 적은 양의 오존을 투여할 수 있다. 또한, R^1
 이 병인 조직, 예를 들어, 항체 결합 부위와 같은 암 항원 결합체를 표적으로 하는 특이적 결합체(상기 논의
 됨)를 포함하는 경우, 화합물은 다른 곳보다 병이 있는 조직에서 더 큰 농도로 존재할 것이며, 후속 오존 요법
 에 의한 활성 화합물의 활성화는 부작용이 적은 병이 있는 조직 외부에서 비교적 적은 양의 활성화를 유발할 것
 이다.

[0152]

따라서, 추가의 실시 양태에서, 질환 또는 장애를 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 질환 또
 는 장애에 대해 활성인 활성 화합물을 포함하는 상기 화합물 중 임의의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 일

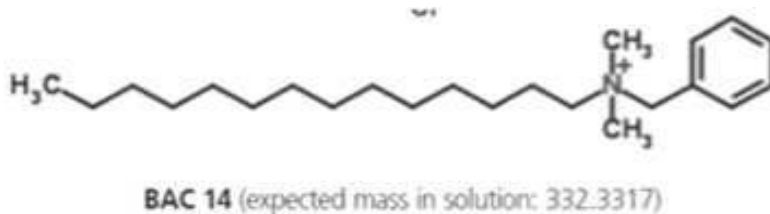
부 실시 양태에서, 질병 또는 장애는 암이다. 추가의 구체적인 실시 예에서, 정맥 내 오존 요법(intravenous ozone therapy)을 또한 환자에게 투여하여 화합물을 활성화 시킨다. 추가의 실시 양태에서, R¹은 질환 또는 장애, 예를 들어 암에 특이적으로 결합하는 특이적 결합제이다.

[0153] 비활성 화합물을 활성화 시키는 데 필요한 시간은 오존 농도와 관련되며, 여기서 비활성 화합물이 노출되는 오존 농도가 높을수록 활성화 속도가 더 빨라진다는 것이 이해된다. 따라서, 오존 농도가 낮 으면, 예를 들어 페인트 통에서, 페인트에 첨가된 비활성 화합물의 활성화 속도는 낮지만 페인트가 벽의 얇은 층에 적용될 때 활성화도가 높아져 활성화 화합물이 된다. 예를 들어, 살균제가 살균 효과와 함께 벽에서 활성화된다. 따라서, 오존 활성화는 오존이 없거나 오존이 고갈된 환경, 예를 들어, 페인트, 스프레이 병, 약제 용기, 폐쇄 비료 백 등의 캔에 저장되는 활성화 화합물에 대한 이상적인 서방 방출 메커니즘이다.

[0154] 이들 방법의 일부 구체적인 실시 예에서, 활성화 화합물은 살생물제이다. 다양한 실시 양태에서, 활성화 화합물은 소독제이다.

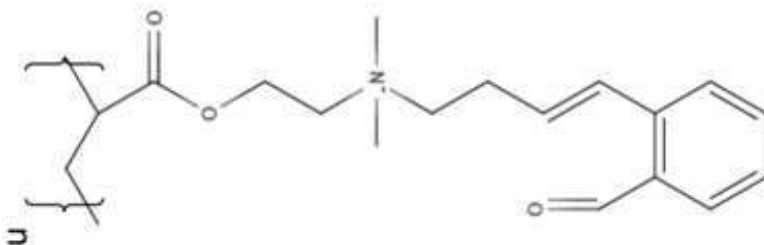
[0155] 아래에는 BAC 14 또는 일반적인 소독제인 벤질디메틸테트라데실암모늄 클로라이드를 볼 수 있다. 오존에 의해 활성화될 수 있는 소독제의 단량체, 올리고머 또는 중합체를 제조하기 위해, 하기 [화학식 XXXVI]와 같은 BAC 14 유도체를 제조할 수 있다.

[0156] [BAC 14 화합물]



[0157]

[0158] [화학식 XXXVI]

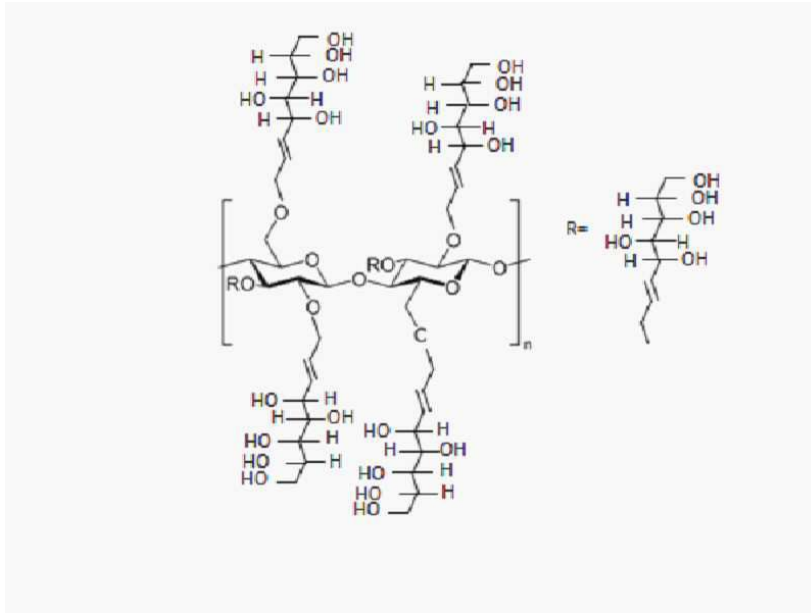


[0159]

[0160] 본원에 기재된 화합물은 식품 기술에 적용될 수 있다. 이와 관련하여, 식품 제조에 사용되는 임의의 코팅, 향산화제, 방부제, 향미성분, 향균제, 향진균제 또는 임의의 다른 화합물을 본 발명의 단량체, 올리고머 또는 중합체에 혼입시켜 서방성 화합물을 제공할 수 있다. 이는 더 긴 시간 동안 음식 또는 식품 포장에 또는 그 유용한 특성을 유지한다. 이러한 화합물은 육류, 빵, 과일, 채소, 치즈 또는 기타 식품에 유용하며 특히 산화 반응을 일으킬 수 있는 식품 및 오존이 있는 식품에 유용합니다. 또한, 화합물은 산화 반응이 일어나거나 살모넬라균, 보툴리누스와 같은 유해 생물이나 독소가 있는 경우 향기, 냄새, 색 변화, 형광 변화 등의 지시약을 생성한다.

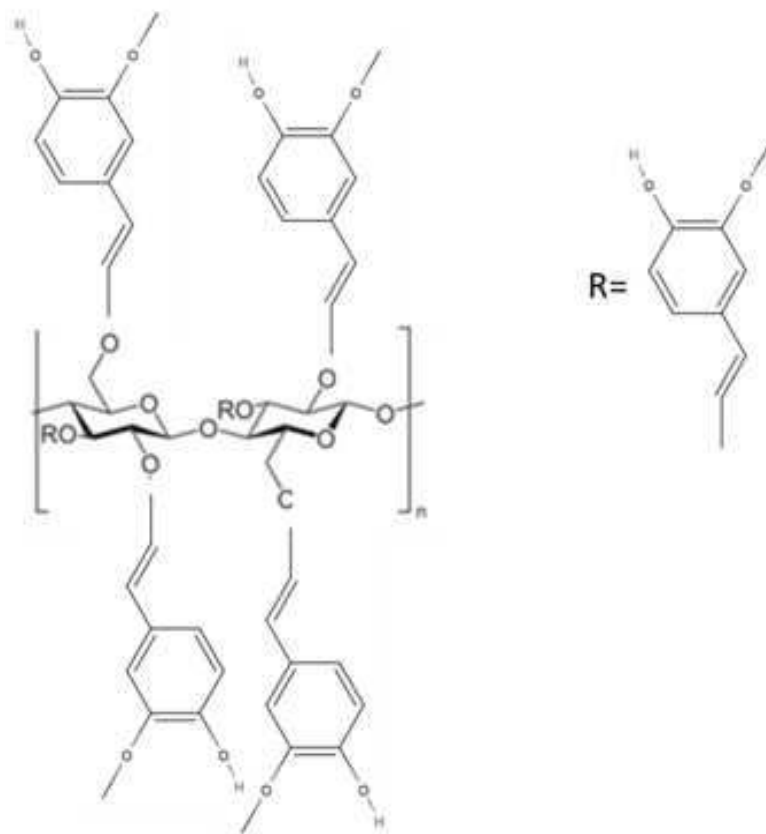
[0161] 식품에서 이용될 수 있는 유용한 중합체의 예는 하기 [화학식 XXXVII] 및 [화학식 XXXVIII]이다. [화학식 XXXVII]는 오존 분해시 설탕 및 셀룰로오스 유도체를 생성하는 무독성 향산화제이다. [화학식 XXXVIII]는 비극성 향산화제이다.

[0162] [화학식 XXXVII]



[0163]

[0164] [화학식 XXXVIII]

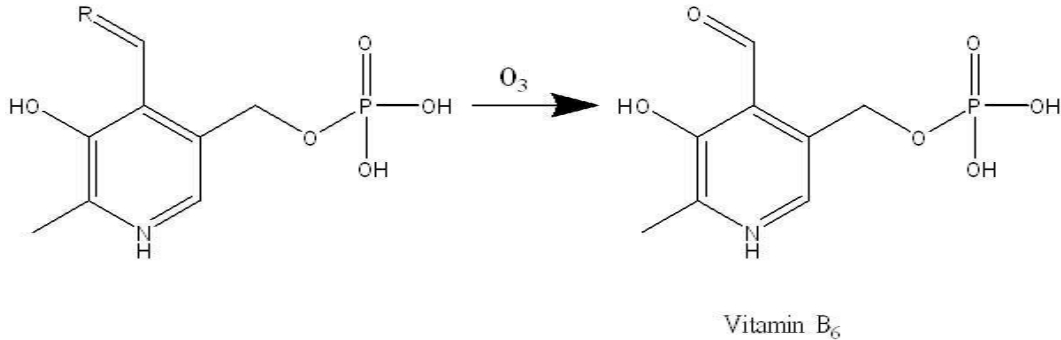


[0165]

[0166] 본 명세서에서 제공된 비활성 화합물은 또한 예를 들어 염증 또는 심혈관 질환을 검출 또는 정량화하기 위해 환자의 내부 오존 분해를 결정하는데 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한 환자에서 내부 오존 분해를 측정하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 환자에게 상기 비활성 화합물을 투여하고, 내부 오존 분해가 일어나기에 충분한 시간 동안 기다린 다음, 활성 화합물 $X = 0$ 에 대해 분석하는 것을 포함한다. 일부 구체적인 실시 예에서, 활성 화합물은 오존 분해의 정도를 정량하기 위해, 예를 들어 호흡, 혈액 또는 생검 조직에서 정량화된다. 그러한 정량화는 관련된 질병 또는 상태, 예를 들어, 염증 또는 심혈관 질환의 정도와 상관관계가 있다. 다양한 실시 양태에서, 화합물은 환자의 혈류로 투여된다. 다른 실시 양태에서, 화합물은 조직에 투여된다. 추가의 실시 양태에

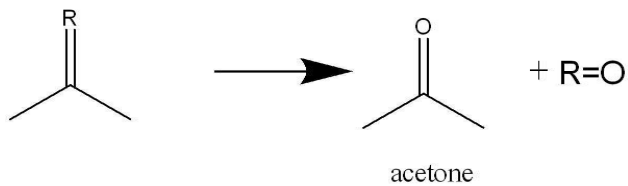
서, 대상자는 염증 또는 심혈관 질환이 있거나 의심되는 것으로 알려져있다. 예는 반응식 5 및 반응식 6의 반응식을 포함한다.

[0167] [반응식 5]



[0168]

[0169] [반응식 6]



[0170]

[0171] 반응식 6에서, 비활성 화합물은 혈액 또는 호흡에서 쉽게 검출될 수 있는 아세톤이 된다. 따라서, 염증, 심혈관 질환, 또는 오존 분해가 관련된 다른 질병, 장애 또는 상태는 호흡 또는 혈액 검사를 사용하여 쉽게 확인되거나 정량화될 수 있다.

[0172] 추가의 실시 양태에서, 활성 화합물은 환경적 용도로 제형화된다. 이들 구체적인 실시 예의 일부에서, 비활성 화합물은 페인트 또는 분무제로 제형되거나 또는 고체 물질 (예 : 월 보드)에 통합되거나 고체 물질의 표면에 코팅된다.

[0173] 본 발명은 또한 예를 들어 대기 중 또는 오존이 생성되는 산업 환경에서 오존을 분해하는데 유용한 소형 분자를 제공한다.

[0174] 따라서, 다양한 실시 양태에서, 오존과 반응성인 이중 결합을 갖는 9000 mw 미만의 분자가 제공되고, 오존과 반응한 후 비독성 화합물을 형성한다.

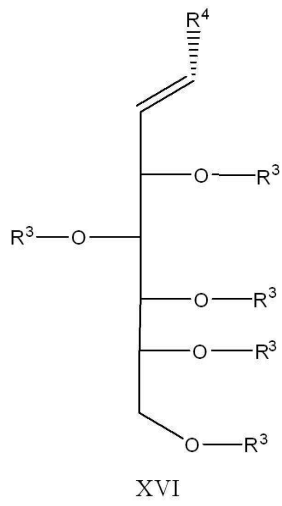
[0175] 본 명세서에 사용된 "무독성"은 피부 접촉, 흡입 또는 섭취시 일반적으로 안전하다고 간주되는 화합물이다.

[0176] 이들 오존 분해 분자는 임의의 크기, 예를 들어 5000mw 미만, 2000mw 미만, 1000mw 미만, 750mw 미만, 500mw 미만, 400mw 미만 또는 300mw 미만일 수 있다

[0177] 다양한 실시 양태에서, 이들 분자는 올리고머성 또는 중합체성이 아니다. 이 분자는 오존과 반응하는 하나 이상의 부분을 가질 수 있다. 이들 구체 예의 분자는 그의 용도에 적합한 임의의 물리적 특성을 가질 수 있다. 예를 들어, 분자는 높은 수용해도 또는 낮은 수용해도, 또는 높은 또는 낮은 휘발성을 가질 수 있다.

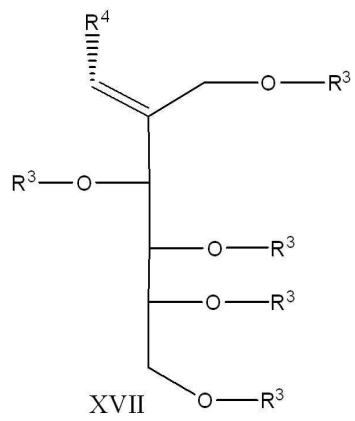
[0178] 이러한 분자의 비제한적인 예로는

[0179] [화학식 XVI]



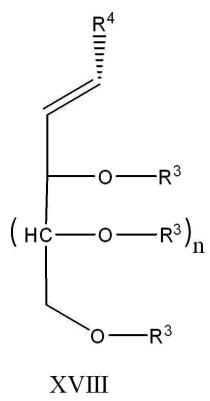
[0180]

[0181] [화학식 XVII]



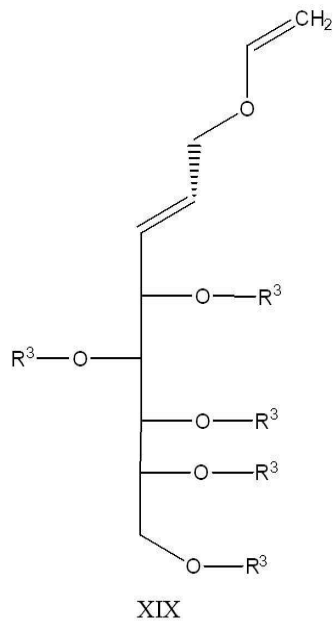
[0182]

[0183] [화학식 XVIII]



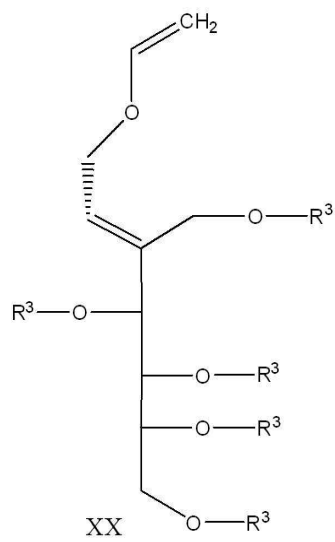
[0184]

[0185] [화학식 XIX]



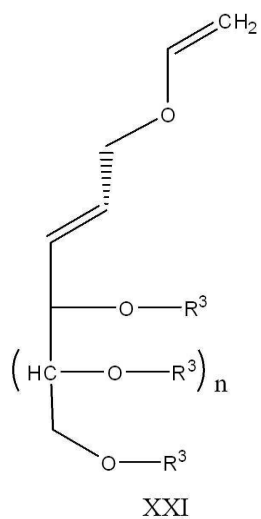
[0186]

[0187] [화학식 XX]



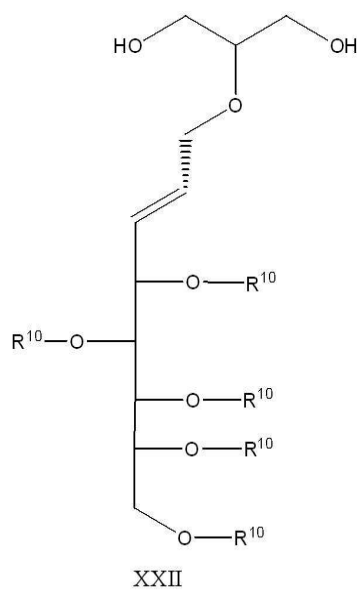
[0188]

[0189] [화학식 XXI]



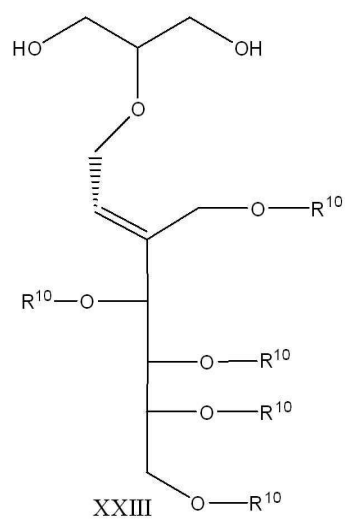
[0190]

[0191] [화학식 XXII]



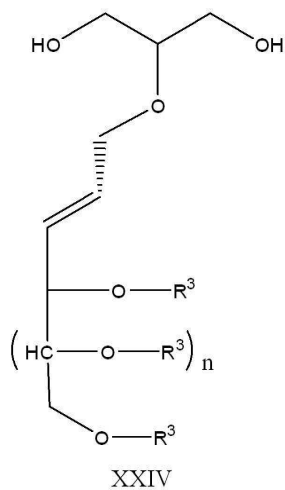
[0192]

[0193] [화학식 XXIII]



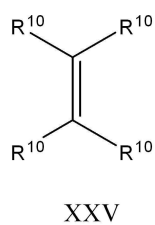
[0194]

[0195] [화학식 XXIV]



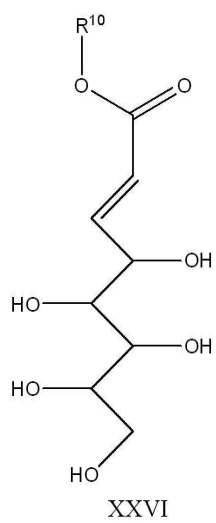
[0196]

[0197] [화학식 XXV]



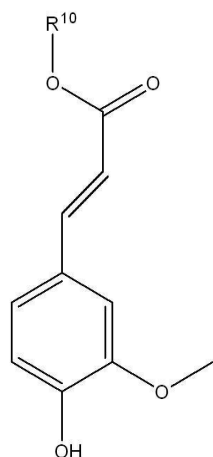
[0198]

[0199] [화학식 XXVI]



[0200] , 또는

[0201] [화학식 XXVII]

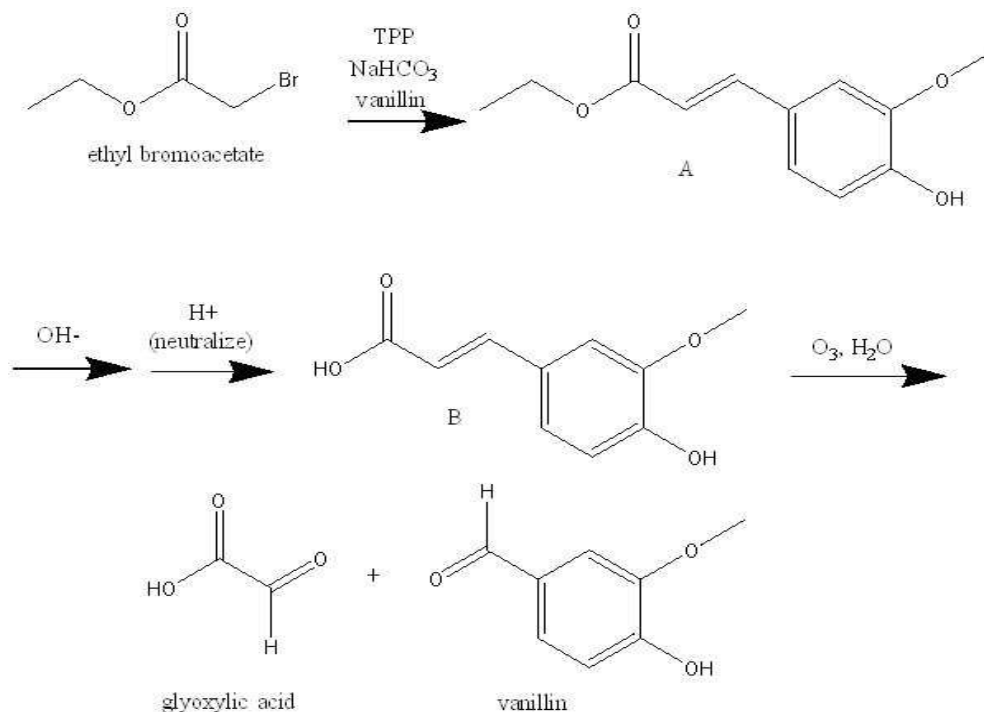


XXVII

- [0202] 또는 이의 염 또는 용매화물이 있고,
- [0203] n은 0 내지 6의 정수이고,
- [0204] 각 R^3 및 R^4 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환된 퍼플 루오로 알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jCN$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jC(O)R^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOC(O)R^6$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jC(O)OR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOC(O)OR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jC(O)NR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jOC(O)NR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7C(O)R^6$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7C(O)OR^5$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^7C(O)NR^7R^8$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jS(O)_mR^9$, 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jNR^6S(O)_mR^9$, or 치환 또는 비치환된 $-(CH_2)_jS(O)_mNR^7R^8$ 이고,
- [0205] 각 j는 독립적으로 0 내지 6의 정수이고; 각 m은 독립적으로 0 내지 2의 정수이고; 각 n은 독립적으로 0 내지 4의 정수이고;
- [0206] 추가로 각 R^4 는 독립적으로 아크릴 모노머 또는 폴리머, 알킬 모노머 또는 폴리머, 에폭시 모노머 또는 폴리머, 비닐 모노머 또는 폴리머 또는 셀룰로스 모노머 또는 폴리머 일 수 있고;
- [0207] 각 R^5 는 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고;
- [0208] 각 R^6 및 R^9 는 독립적으로 수소, 또는 치환 또는 비치환된 알킬이고;
- [0209] 각 R^7 및 R^8 는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬이거나, 또는 R^7 및 R^8 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 5- 또는 6- 원자 헤테로시클릭 고리 또는 5-원자 헤테로 아릴 고리를 형성하고; 및
- [0210] 각 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 아릴알킬 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴알킬이고,
- [0211] 각각의 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 기는 선택적 독립적으로 1내지 3개의 치환기이고, 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 사이클로알킬, 퍼플루오로알킬, 아마이드, 아미노, 알킬아미노, 카르복실레이트, 시아노, 디알킬아미노, 할로젠, 히드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 설파이드 또는 티올이다.
- [0212] 다양한 실시 양태에서, 비독성 화합물은 비휘발성이다, 예를 들어 당(sugar). 다른 실시 양태에서, 비독성 화합물은 당이다. 다른 실시 양태에서, 상기 화합물은 휘발성이며 냄새를 남긴다. 이들 구체 예의 일부에서, 비독성 화합물은 바닐린이다.

[0213] 실시 예는 반응식 5에 제공된다. 에틸브로모아세테이트(1.0 g)를 20 °C의 물 중에서 TPP(1.884 g), 포화 NaHCO_3 및 바닐린(1.002 g)과 1 시간 동안 교반하면서 반응시켜 중간체 화합물 A를 형성시킨다. 화합물을 염기(4 g)와 반응시킨 다음 산을 반응시켜 염기를 중화시키고 중간체 화합물 B를 형성시킨다. 대기 중 오존 및 물과 1시간 동안 반응 시키면 무독성 화합물인 글리옥실산 및 바닐린이 형성된다.

[0214] [반응식 7]



[0215]

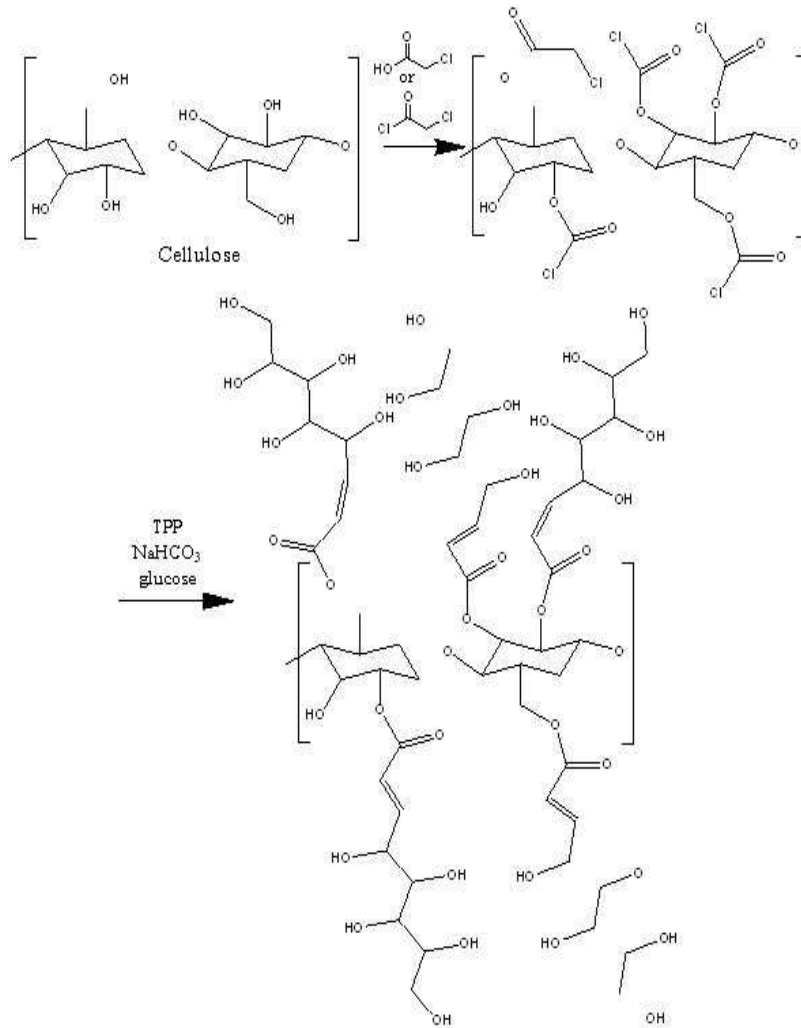
[0216] 상기 반응식 7에서, 벤즈알데하이드를 바닐린으로 대체하여 글리옥실 산 및 벤즈알데하이드를 제조할 수 있다.

[0217] 일부 구체적인 실시 예에서, 분자는 페인트 또는 스프레이로 제형되거나 또는 고체 물질로 통합되거나 또는 고체 물질의 표면 상에 코팅된다.

[0218] 또한 오존을 분해하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 오존을 분해하기에 충분한 시간 동안 상기 분자들 중 임의의 분자를 오존에 노출시키는 단계를 포함한다.

[0219] 본 발명은 또한 폴리머가 당 폴리머(sugar polymer), 예를 들어 셀룰로스인 오존 분해용 부가 폴리머 화합물(additional polymeric compound)을 제공한다. 반응식 8은 이러한 화합물(화학식 XXVIII)의 일 실시예를 생산하는 반응식을 나타낸다. 셀룰로오스를 클로로아세트산 또는 클로로아세트산과 반응시키고, 그 생성물을 물 및 THF의 존재 하에서 TPP, NaHCO_3 및 글루코스와 반응시켜 [화학식 XXVIII]의 화합물을 생성시킨다.

[0220] [반응식 8]



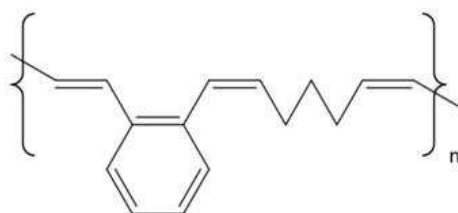
[0221]

[0222] 또한 오존 처리에 의해 분해될 수 있는 플라스틱도 제공된다. 상기 플라스틱은 생분해성을 갖도록 만들거나 재활용 플라스틱을 오존으로 처리할 수 있으며 산화된 제품은 재활용 자재로 재사용 할 수 있다. 이러한 분해성 플라스틱은 플라스틱백, 우유팩, 식품 또는 기타 제품 포장과 같이 재활용 생분해되는(즉, 영구적인 것은 아님) 모든 플라스틱 재료의 형태일 수 있다.

[0223] 이러한 오존 분해성 플라스틱의 예는 아래 화학식 XXXIX 및 XXXX로 제공된다.

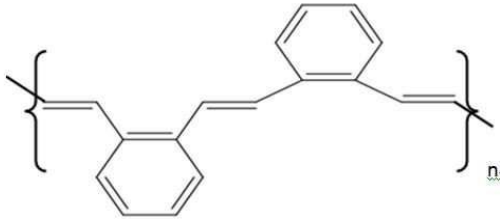
[0224] 다음은 재사용이 가능한 특정 부산물을 생성할 수 있는 오존 분해를 통한 플라스틱 분해를 위한 몇 가지 고분자를 나타낸다. 상단의 폴리머는 오존 분해 반응에 의해 글루타르알데히드와 오르소-프탈알데히드를 생성하지만 하부의 폴리머는 오르소-프탈알데히드만을 생성한다.

[0225] [화학식 XXXIX]



[0226]

[0227] [화학식 XXXX]



[0228]

[0229] 상기를 고려하여, 본 발명의 몇몇 목적이 달성되고 다른 이점이 달성되는 것을 알 수 있다.

[0230] 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 상기 방법들 및 구성들에서 다양한 변화가 이루어질 수 있으므로, 상기 설명에 포함되고 첨부 도면들에 도시된 모든 사항들은 예시적인 것으로 해석되어야 하며 제한적인 의미로 해석되어서는 안된다.

[0231] 본 명세서에 인용된 모든 참조문헌은 본원에 참조로 포함되어 있다. 본원에서 참조문헌의 논의는 이들 저자가 주장하고 있는 것을 요약하고 있을 뿐이고, 임의의 참조문헌이 특허성과 관련된 선행기술을 구성하고 있다고 볼 수는 없다. 출원인은 인용된 참조문헌의 정확성 및 적합성에 이의를 제기할 권리가 있다.