



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0004066
(43) 공개일자 2022년01월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 38/28* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/18* (2017.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7035622
- (22) 출원일자(국제) 2020년03월26일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년11월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2020/024866
- (87) 국제공개번호 WO 2020/205409
 국제공개일자 2020년10월08일
- (30) 우선권주장
 62/828,539 2019년04월03일 미국(US)
- (71) 출원인
 프레지던트 앤드 펠로우즈 오브 하바드 칼리지
 미합중국, 메사추세츠 02138, 캠퍼리지, 퀸시스트리트17
- (72) 발명자
 미트라고트리 사미르
 미국 메사추세츠주 02420 렉싱턴 17 타일러 로드
 태너 이든 이.엘.
 미국 메사추세츠주 02138 캠퍼리지 에이퍼티 33
 1654 매스 애비뉴
- (74) 대리인
 문두현

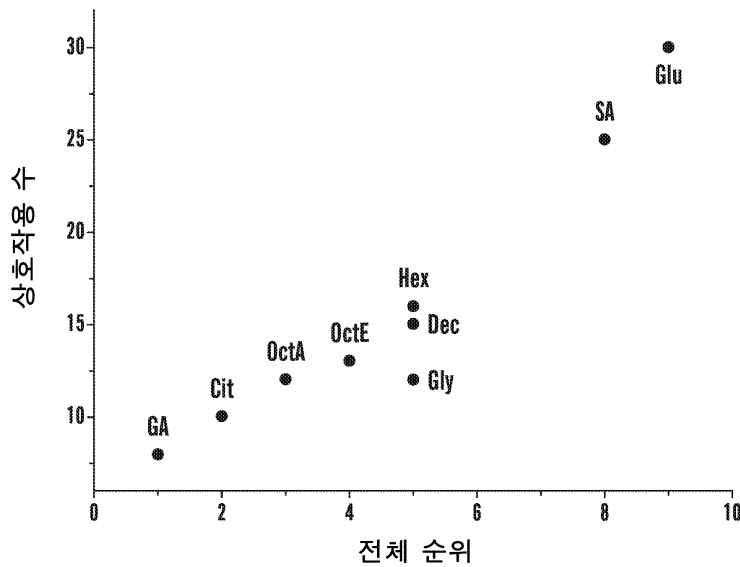
전체 청구항 수 : 총 188 항

(54) 발명의 명칭 **약물 전달용 이온성 액체**

(57) 요약

본원에 기술된 기술은 이온성 액체 및 약물 전달 방법에 을 겨냥한다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

A61K 38/26 (2013.01)
A61K 38/28 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/186 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

적어도 하나의 활성 화합물을 투여하는 방법으로,
적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
사차 암모늄을 포함하는 양이온
을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 활성 화합물을 투여하는 단계
를 포함하는 방법.

청구항 2

체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체
에서 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 방법으로, 적어도
4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
사차 암모늄을 포함하는 양이온
을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨
병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계
를 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외의 치료적 작용제를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외의 활성 화합물을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 4.895의 pKa를 가지는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.8의 LogP를 가지는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 알켄인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1, C6, 또는 C7인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 상기 음이온이 시트로넬산인 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1이고, 상기 음이온이 시트로넬산인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 상기 음이온이 제란산인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, C1:제란산, 또는 C1:시트로넬산인 방법.

청구항 30

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 상기 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 31

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린이고, 상기 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, 콜린:옥탄산, 또는 콜린:옥텐산인 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 경진피인 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 중앙내,

또는 정맥내인 방법.

청구항 39

제26항에 있어서, 상기 접착이 코, 구강, 또는 질인 방법.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 경구인 방법.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 방법.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 방법.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 방법.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 소수성인 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 친수성인 방법.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 450 초과 분자량을 가지는 것인 방법.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 500 초과와 분자량을 가지는 것인 방법.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물 및/또는 조성물이 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물 및/또는 조성물이 다수의 도즈로 투여되는 것인 방법.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물 및/또는 조성물이 1-20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물 및 상기 이온성 액체가 추가로 적어도 하나의 비 이온성 계면활성제와 조합한 것인 방법.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물 및/또는 조성물이 추가의 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 경구이고, 상기 조합물 및/또는 조성물이 분해성 캡슐로 제공되는 것인 방법.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물이 혼화물인 방법.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물 및/또는 조성물이 하나 이상의 나노입자로 제공되는 것인 방법.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조합물이 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자의 형태로 제공되고, 상기 나노입자가 이온성 액체를 포함하는 조성물 중의 용액 또는 현탁액으로 있는 것인 방법.

청구항 65

적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물로,

적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및

사차 암모늄을 포함하는 양이온

을 포함하는 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 것인 조성물.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 4.895의 pKa를 가지는 것인 조성물.

청구항 68

제65항에 있어서, 상기 음이온이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지는 것인 조성물.

청구항 69

제65항에 있어서, 상기 음이온이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지는 것인 조성물.

청구항 70

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 것인 조성물.

청구항 71

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 것인 조성물.

청구항 72

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 것인 조성물.

청구항 73

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 것인 조성물.

청구항 74

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.8의 LogP를 가지는 것인 조성물.

청구항 75

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지는 것인 조성물.

청구항 76

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지는 것인 조성물.

청구항 77

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하는 것인 조성물.

청구항 78

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하는 것인 조성물.

청구항 79

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 조성물.

청구항 80

제65항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 조성물.

청구항 81

제65항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 알켄인 조성물.

청구항 82

제65항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 조성물.

청구항 83

제65항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 것인 조성물.

청구항 84

제65항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 조성물.

청구항 85

제65항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 조성물.

청구항 86

제65항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1, C6, 또는 C7인 조성물.

청구항 87

제65항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 상기 음이온이 시트로넬산인 조성물.

청구항 88

제65항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1이고, 상기 음이온이 시트로넬산인 조성물.

청구항 89

제65항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 상기 음이온이 제란산인 조성물.

청구항 90

제65항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, C1:제란산, 또는 C1:시트로넬산인 조성물.

청구항 91

제65항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 상기 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 92

제65항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린이고, 상기 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 93

제65항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, 콜린:옥탄산, 또는 콜린:옥텐산인 조성물.

청구항 94

제65항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 조성물.

청구항 95

제65항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.

청구항 96

제65항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.

청구항 97

제65항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.

청구항 98

제65항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 조성물.

청구항 99

제65항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 과량의 음이온을 갖는 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 조성물.

청구항 100

제65항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.

청구항 101

제65항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.

청구항 102

제65항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.

청구항 103

제65항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 활성 화합물을 상기 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 추가로 포함하는 조성물.

청구항 104

제103항에 있어서, 상기 활성 화합물이 소수성인 조성물.

청구항 105

제103항 또는 제104항에 있어서, 상기 활성 화합물이 친수성인 조성물.

청구항 106

제103항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 조성물.

청구항 107

제103항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 450 초과와 분자량을 가지는 것인 조성물.

청구항 108

제103항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 500 초과와 분자량을 가지는 것인 조성물.

청구항 109

제103항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 조성물.

청구항 110

제103항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 조성물.

청구항 111

제65항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 조성물.

청구항 112

제65항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 조성물.

청구항 113

제65항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 조성물.

청구항 114

제65항 내지 제113항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 조성물.

청구항 115

제65항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 경진피 투여용으로 제제화된 것인 조성물.

청구항 116

제65항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 중앙내, 또는 정맥내 투여용으로 제제화된 것인 조성물.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 점막이 코, 구강, 또는 질인 조성물.

청구항 118

제65항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 경구 투여용으로 제제화된 것인 조성물.

청구항 119

제103항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 1 - 20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 조성물.

청구항 120

제65항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 121

제65항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 122

제65항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 분해성 캡슐로 제공되는 것인 조성물.

청구항 123

제65항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 혼화물인 조성물.

청구항 124

제65항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 하나 이상의 나노입자로 제공되는 것인 조성물.

청구항 125

제65항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자를 포함하고, 상기 나노입자가 이온성 액체를 포함하는 조성물 중의 용액 또는 현탁액으로 있는 것인 조성물.

청구항 126

한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,

- a. 이온성 액체의 두 이온 중 하나를 선택하는 단계; 및
- b. 이온간 상호작용을 최소화하는 다른 한 이온을 선택하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 127

한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,

- a. 양이온을 선택하는 단계; 및
- b. 이온간 상호작용을 최소화하는 음이온을 선택하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 128

한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,

- a. 음이온을 선택하는 단계; 및
- b. 이온간 상호작용을 최소화하는 양이온을 선택하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 129

후보 양이온의 풀 및 후보 음이온의 풀로부터 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,

- a. 후보 이온의 풀로부터 이온성 액체의 두 이온 중 하나를 선택하는 단계; 및
- b. 후보 이온의 다른 풀로부터 단계 a에서 선택된 이온과 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 이온을 선택하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 130

후보 양이온의 풀 및 후보 음이온의 풀로부터 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하

는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,

a. 후보 양이온의 풀로부터 양이온을 선택하는 단계;

b. 후보 음이온의 풀로부터 단계 a에서 선택된 양이온과 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 음이온을 선택하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 131

후보 양이온의 풀 및 후보 음이온의 풀로부터 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,

a. 후보 음이온의 풀로부터 양이온을 선택하는 단계;

b. 후보 양이온의 풀로부터 단계 a에서 선택된 음이온과 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 음이온을 선택하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 132

제126항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 경진피 투여용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.

청구항 133

제126항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 종양내, 또는 정맥내 투여용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.

청구항 134

제133항에 있어서, 상기 점막이 코, 구강, 또는 질인 방법.

청구항 135

제126항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 경구 투여용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.

청구항 136

제126항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 활성 화합물 전달용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.

청구항 137

제126항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하거나, 또는 상기 양이온을 선택하는 것이 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 선택하는 것을 포함하고; 상기 음이온이 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온을 포함하거나 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 138

제126항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 139

제126항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 4.895의 pKa를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 4.895의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 140

제126항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 141

제126항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 142

제126항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 143

제126항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 144

제126항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 145

제126항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 146

제126항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 2.8의 LogP를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.8의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 147

제126항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 148

제126항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 149

제126항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 150

제126항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 151

제126항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 음이온을 선

택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 152

제126항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 153

제126항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 알켄이거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 알켄인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 154

제126항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이거나, 또는 상기 음이온을 선택하는 것이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 155

제126항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지거나, 또는 상기 양이온을 선택하는 것이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 양이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 156

제126항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.

청구항 157

제126항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.

청구항 158

제126항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1, C6, 또는 C7이거나, 또는 상기 양이온을 선택하는 것이 C1, C6, 또는 C7인 양이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 159

제126항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되거나, 또는 상기 양이온을 선택하는 것이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되는 양이온을 선택하는 것을 포함하고, 상기 음이온이 시트로넬산인 방법.

청구항 160

제126항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 C1, C6 및 C7으로부터 선택되거나, 또는 상기 양이온을 선택하는 것이 C1, C6 및 C7으로부터 선택되는 양이온을 선택하는 것을 포함하고, 상기 음이온이 제란산인 방법.

청구항 161

제126항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린, C1, C6, 또는 C7이거나, 또는 상기 양이온을 선택하는 것이 콜린, C1, C6 또는 C7인 양이온을 선택하는 것을 포함하고, 상기 음이온을 선택하는 것이 시트로넬산, 옥탄산, 또는 옥텐산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 162

제126항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 양이온이 콜린이고, 상기 음이온을 선택하는 것이 시트로

넬산, 옥탄산, 또는 옥텐산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 163

제126항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 방법.

청구항 164

제126항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.

청구항 165

제126항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.

청구항 166

제126항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.

청구항 167

제126항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 방법.

청구항 168

제126항 내지 제167항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 과량의 음이온을 갖는 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 방법.

청구항 169

제126항 내지 제168항 중 어느 한 항에 있어서, 이온간 상호작용을 최소화하는 것이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 크로스 피크의 수를 최소화하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 170

제126항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온 및 음이온이 그들이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 경우에 이온간 상호작용을 최소화하는 것인 방법.

청구항 171

제126항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온 및 음이온이 그들이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 경우에 이온간 상호작용을 최소화하는 것인 방법.

청구항 172

제126항 내지 제171항 중 어느 한 항에 있어서, 양이온 및 음이온이 그들이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 경우에 이온간 상호작용을 최소화하는 것인 방법.

청구항 173

제126항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 소수성인 방법.

청구항 174

제126항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 친수성인 방법.

청구항 175

제126항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.

청구항 176

제126항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 450 초과와 분자량을 가지는 것인 방법.

청구항 177

제126항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 500 초과와 분자량을 가지는 것인 방법.

청구항 178

제126항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 방법.

청구항 179

제126항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 방법.

청구항 180

제126항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 방법.

청구항 181

제126항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 방법.

청구항 182

제126항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 방법.

청구항 183

제126항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 방법.

청구항 184

제126항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 화합물이 1 - 20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 방법.

청구항 185

제126항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 분해성 캡슐로 제공되도록 설계되거나 또는 선택되는 것인 방법.

청구항 186

제126항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체 및 활성 화합물이 혼화물인 방법.

청구항 187

제126항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체 및 임의로 상기 활성 화합물이 하나 이상의 나노입자로 제공되도록 선택되거나 또는 설계되는 것인 방법.

청구항 188

제126항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이온성 액체가 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자와 함께 조성물에서 용액 또는 현탁액으로 있는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원 상호참조**

[0002] 본 출원은 2019년 4월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 62/828,539의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 우선권을 주장하고, 이 가출원의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출되었고 전체가 본원에 참고로 포함된 서열 목록을 함유한다. 2020년 3월 24일에 생성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 002806-094500WOPT_SL.txt이고, 크기는 2,891 byte이다.

[0005] **기술 분야**

[0006] 본원에서 기술된 기술은 활성 화합물의 안정화 및 전달용 이온성 액체에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] **배경**

[0008] 많은 활성 화합물, 예를 들어 제약학적 활성 화합물의 흡수는 화합물을 용매 중에서 전달함으로써 개선될 수 있다. 그러나, 그러한 접근은 생체내 사용에 종종 부적합하며, 그 이유는 대부분 그러한 용매가 독성 부작용을 입증하고/거나 전달 지점에 자극제로 작용하기 때문이다. 이들 독성 및 자극성 효과는 활성 화합물의 흡수 또는 성능의 임의의 증가를 경감시키기에 충분할 정도로 심각하다.

발명의 내용

[0009] **요약**

[0010] 본원에서 입증되는 바와 같이, 본 발명자들은 놀라운 우월한 활성 화합물 흡수 반응속도론을 제공하는 이온성 액체의 특징을 확인하였다. 따라서, 예상 밖으로 높은 효능을 갖는 이들 이온성 액체(IL)에 관한 조성물 및 방법이 본원에서 기술된다.

[0011] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 활성 화합물을 i) 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체(IL)와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 적어도 하나의 활성 화합물을 투여하는 방법이 본원에서 기술된다. 임의의 실시양태의 한 측면에서, 약물 전달 방법에 사용하기 위한 적어도 하나의 활성 화합물 및 i) 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체의 조합물이 본원에서 기술된다.

[0012] 임의의 실시양태의 한 측면에서, i) 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에서 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 방법이 본원에서 기술된다. 임의의 실시양태의 한 측면에서, 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에서 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 궤양, 암 또는 섬유증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 i) 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에서 기술된다. 일부 실시양태에서는, 대상체에게 투여되지 않고/거나, 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외에 치료제 또는 활성 화합물을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서는, 대상체에게 (예를 들어, 적어도 하나의 IL과 동일한 제제로 또는 별도의 제제로) 투여되고/거나, 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외에 치료제 또는 활성 화합물을 추가로 포함한다.

[0013] 한 측면에서, i) 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 치료제 또는 활성 화합물을 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 추가로 포함한다.

[0014] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 4.5의 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 5.0의 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 2.0의 LogP를 가진다.

임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 2.5의 LogP를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 2.75의 LogP를 가진다.

- [0015] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬 주골격(backbone)을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 알켄이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이다.
- [0016] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린보다 큰 몰 질량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄은 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1 개의 R기는 히드록시기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄은 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기는 히드록시기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1, C6, 또는 C7이다.
- [0017] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온은 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1이고, 음이온은 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온은 제란산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 콜린:시트로넬산, C1:제란산, 또는 C1:시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 CAGE가 아니다.
- [0018] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만, 10 개 미만, 또는 5개 미만 크로스 피크를 가진다.
- [0019] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 투여는 경진피(transdermal)이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 투여는 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 종양내, 또는 정맥내이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조성물 또는 조합물은 경진피 투여용으로 제제화된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조성물 또는 조합물은 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 종양내, 또는 정맥내 투여용으로 제제화된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 점막은 코, 구강, 또는 질이다.
- [0020] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 적어도 0.1 %w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 약 30 내지 약 50 % w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 과량의 음이온을 포함하는 양이온 대 음이온 비를 가진다.
- [0021] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 소수성이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 친수성이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 폴리펩티드를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 450 초과 분자량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 500 초과 분자량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 항체 또는 항체 시약을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함한다.
- [0022] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조합물 및/또는 조성물은 1회 투여된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조합물 및/또는 조성물은 다수의 도즈(dose)로 투여된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물 및/또는 조성물은 1-20 mg/kg의 투여량으로 제공된다.
- [0023] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물 및 이온성 액체는 추가로 적어도 하나의 비이온성 계면활성제와 조합한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조합물 및/또는 조성물은 추가의 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 투여는 경구이고, 조합물 및/또는 조성물은 분해성 캡슐로 제공된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조합물은 혼합물(admixture)이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조합물 및/또는 조성물은 하나 이상의 나노입자로 제공된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조합물은 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자의 형태로 제공되고, 나노입자는 이온성 액체를 포함하

는 조성물 중의 용액 또는 현탁액으로 제공된다.

도면의 간단한 설명

도면의 간단한 설명

도 1a는 콜린 및 제란산의 화학 구조를 묘사한다. 도 1b는 1:2의 몰비의 중탄산콜린 및 제란산의 염 복합체에 의해 제조된 CAGE를 묘사한다.

도 2는 이 연구에서 평가되는 두 약물을 묘사한다: 아카르보스 및 록솔리티닙. 아카르보스는 모델 친수성 약물로서 사용되었고(MW: 646, LogP: -6.8), 록솔리티닙은 모델 소수성 약물로서 사용되었다(MW: 306 및 LogP: 2.9).

도 3은 다양한 CAGE 조성물로부터 국소 도포 후 피부 안으로 및 피부를 가로지르며 전달되는 아카르보스 또는 록솔리티닙의 양을 묘사한다. 두 약물 모두가 CAGE에 1 mg/ml의 농도로 용해되었다 (N =3, 오차 막대는 SEM이다).

도 4는 제란산의 대체물로 사용되는 음이온을 묘사한다. 음이온은 일정 범위의 분자량, pKa 및 LogP 값을 포함하도록 선택되었다.

도 5a-5d는 음이온성 대체물의 전체 수송 순위와 (도 5a) 분자량, (도 5b) pKa, (도 5c) LogP 및 (도 5d) 음이온 중의 탄소 수의 관계를 묘사한다.

도 6a-6b는 (도 6a) 콜린:시트로넬산 및 (도 6b) 콜린:글루타르산의 NOESY 스펙트럼을 묘사한다. 동그라미 친크로스 피크는 서로 5 nm 이내인 분자의 부분들을 나타낸다. 크로스 피크의 수는 연구되는 IL에서 상당한 차이를 나타낸다.

도 7은 수송 순위와 NOSEY 교차 상관관계 피크의 수 사이의 상관관계를 묘사한다. 콜린:시트로넬산 및 콜린:글루타르산의 NOSEY 데이터는 도 6a-6b로부터 얻는다. 다른 IL의 NOSEY 데이터는 SI에서 나타낸다. 수송 순위 및 약어는 표 2에 있다.

도 8은 콜린의 양이온성 대체물로서 합성된 사차 암모늄의 범위를 묘사한다.

도 9a는 이온성 액체에 의해 24-시간 기간 동안에 피부의 상이한 부위로의 록솔리티닙(1mg/ml)의 수송을 묘사한다(L-R, 여기서 수평 줄무늬는 C1:시트로넬산이고, 사선 줄무늬는 C1:제라나익산(geranaic acid)이고, 속이 짙은 검정색은 CAGE이고, 점으로 채운 것은 콜린:시트로넬산임). E는 표피이고, D는 진피이고, A는 수용체 유체이다. 오차 막대는 SEM (n = 3)이다. 도 9b는 1 개의 크로스-피크(동그라미 칩)를 나타내는 C1:시트로넬산의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 10은 PBS(흰색 킨럼, 아무 것도 검출되지 않음) 및 CAGE 이온성 액체(2:1은 사선 줄무늬로 나타내고, 1:1은 속이 짙은 검정색이고, 1:2는 수평 줄무늬이고, 1:4는 점으로 채운 것임)에 의해 24-시간 기간 동안에 피부의 상이한 부위로의 록솔리티닙(1 mg/ml)의 수송을 묘사한다. E는 표피이고, D는 진피이고, A는 수용체 유체이다. 오차 막대는 평균의 SE이다. 순수한 메탄올을 사용해서 피부로부터 록솔리티닙을 추출하였고, 이는 또한 상당한 SC 지질을 동시에 추출하였고, HPLC에 의해 보이는 약물 피크를 왜소화하였다. 따라서 SC 데이터는 록솔리티닙 분석으로부터 배제되었다.

도 11은 PBS(흰색 킨럼, 아무 것도 검출되지 않음) 및 CAGE 이온성 액체(2:1은 사선 줄무늬로 나타내고, 1:1은 속이 짙은 검정색이고, 1:2는 수평 줄무늬이고, 1:4는 점으로 채운 것임)에 의해 24-시간 기간 동안에 피부의 상이한 부위로의 아카르보스(1 mg/ml)의 수송을 묘사한다. SC는 각질층이고, E는 표피이고, D는 진피이고, A는 수용체 유체이다. 오차 막대는 평균의 SE이다.

도 12는 이온성 액체(L-R, 여기서 속이 짙은 검정색은 CAGE이고, 점으로 채운 것은 콜린 시트로넬레이트이고, 아래쪽으로 향하는 사선은 콜린 헥사노에이트이고, 물결은 콜린 데카노에이트이고, 수평선은 콜린 살리실레이트이고, 직물 짜임은 콜린 글루타레이트이고, 콘페티(confetti)는 콜린 글리콜레이트이고, 위쪽으로 향하는 사선은 콜린 옥테노에이트이고, 격자는 콜린 옥타노에이트임)에 의해 24-시간 기간 동안에 피부의 상이한 부위로의 아카르보스의 수송을 묘사한다. SC는 각질층이고, E는 표피이고, D는 진피이고, A는 수용체 유체이다. 오차 막대는 평균의 SE이다.

도 13은 이온성 액체(L-R 여기서 속이 짙은 검정색은 CAGE이고, 수평선은 콜린 살리실레이트이고, 직물 짜임은

콜린 글루타레이트이고, 콘페티는 콜린 글리콜레이트이고, 점으로 채운 것은 콜린 시트로넬레이트이고, 아래쪽으로 향하는 사선은 콜린 헥사노에이트이고, 물결은 콜린 데카노에이트이고, 위쪽으로 향하는 사선은 콜린 옥테노에이트이고, 격자는 콜린 옥타노에이트(1:2)에 의해 24-시간 기간 동안에 피부의 상이한 부위로의 룩솔리티닙(1 mg/ml)의 수송을 묘사한다. E는 표피이고, D는 진피이고, A는 수용체 유체이다. 오차 막대는 평균의 SE이다.

도 14는 콜린 옥테노에이트(1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 15는 콜린 옥타노에이트(1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 16은 콜린 데카노에이트(1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 17은 콜린 살리실레이트(1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 18은 콜린 글리콜레이트(1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 19는 콜린 헥사노에이트(1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 20은 콜린 제라네이트(CAGE, 1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다(Tanner 등., 2018).

도 21은 콜린 대체물 1과 제란산 (1:2)의 2D NOESY 스펙트럼을 묘사한다.

도 22는 지시된 이온성 액체와 함께 인슐린의 장(intestinal) 투여를 묘사한다. 인슐린은 이온성 액체와 혼합되어 장에 투여되었다. 혈중 글루코스 농도 및 혈장 인슐린 농도를 측정하였다. 도 22의 범례에서 사용되는 바와 같이, "C-"는 이온성 액체에서 양이온으로서의 콜린을 지칭한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 상세한 설명

[0026] 본원에 제공된 데이터는 이온성 액체(IL)의 음이온이 활성 작용제가 생물학적 장벽(예를 들어, 상피층, 예컨대 진피)을 가로질러서 수송될 지에 우세한 영향을 미친다는 것을 입증한다. 더 높은 소수도(hydrophobicity) 및 더 높은 질량을 갖는 음이온이 더 낮은 소수도 및 더 낮은 질량을 갖는 음이온보다 개선된 약물 전달 특징을 제공할 것이다. 음이온과 한 쌍이 되는 양이온을 선택함에 있어서, 주된 관심사는 양이온이 음이온과 너무 밀접하게 회합하지 않는다는 것이며 - 밀접한 회합은 음이온이 생물학적 장벽의 시초면(initial side)에 보유되게 한다.

[0027] 따라서, 임의의 실시양태의 한 측면에서, i) 적어도 4.0의 pKa 및/또는 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하는 이온성 액체가 본원에서 기술된다. 임의의 실시양태의 한 측면에서, 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하는 활성 화합물이 본원에서 기술되고, 이온성 액체는 i) 적어도 4.0의 pKa 및/또는 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함한다. 따라서, 임의의 실시양태의 한 측면에서, 활성 화합물을 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 투여하는 단계를 포함하고, 이온성 액체가 i) 적어도 4.0의 pKa 및/또는 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및 ii) 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하는 것인 적어도 하나의 활성 화합물을 투여하는 방법이 본원에서 기술된다.

[0028] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "이온성 액체(IL)"는 실온에서 액체 상태인 유기 염 또는 유기 염의 혼합물을 지칭한다. 이 부류의 용매는 산업적 가공, 촉매작용, 제약, 및 전기화학을 포함하는 다양한 분야에서 유용한 것으로 밝혀졌다. 이온성 액체는 적어도 하나의 음이온성 및 적어도 하나의 양이온성 성분을 함유한다. 이온성 액체는 추가의 수소 결합 공여체(즉, -OH 또는 -NH기를 제공할 수 있는 임의의 분자)를 포함할 수 있고, 예는 알콜, 지방산 및 아민을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적어도 하나의 음이온성 및 적어도 하나의 양이온성 성분은 임의의 몰비로 존재할 수 있다. 전형적인 몰비(양이온:음이온)는 1:1, 1:2, 2:1, 1:3, 3:1, 2:3, 3:2, 및 이들 비 사이의 범위를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이온성 액체의 추가 논의를 위해서는 예를 들어 Hough, et al., "The third evolution of ionic liquids: active pharmaceutical ingredients", New Journal of Chemistry, 31 : 1429 (2007) 및 Xu, 등., "Ionic Liquids: Ion Mobilities, Glass Temperatures, and Fragilities", Journal of Physical Chemistry B, 107(25): 6170-6178 (2003)를 참조하고; 각 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체 또는 용매는 100 °C 미만에서 액체로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체 또는 용매는 실온에서 액체로 존재한다.

[0029] 본원에서 입증되는 바와 같이, 더 높은 소수도 및 더 높은 질량을 갖는 음이온은 더 낮은 소수도 및 더 낮은 질

량을 갖는 음이온보다 개선된 약물 전달 특징을 제공할 것이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 소수성이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 카르복실산이다 을 포함한다.

- [0030] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.0, 예를 들어 4.0 또는 그 초과인 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.5, 예를 들어 4.5 또는 그 초과인 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 5.0, 예를 들어, 5.0 또는 그 초과인 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 약 4.0, 예를 들어 약 4.0 또는 그 초과인 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 약 4.5, 예를 들어 약 4.5 또는 그 초과인 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 약 5.0, 예를 들어 약 5.0 또는 그 초과인 pKa를 가진다.
- [0031] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 4.895의 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 4.5 - 5.5의 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 4.895 - 5.19의 pKa를 가진다.
- [0032] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 약 4.895의 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 약 4.5 내지 약 5.5의 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 약 4.895 내지 약 5.19의 pKa를 가진다.
- [0033] 소수도는 $\log P$ 의 분석에 의해 평가될 수 있다. " $\log P$ "는 P(분배 계수)의 로그를 지칭한다. P는 어떤 물질이 지질(오일)과 물 사이에서 얼마나 잘 분배되는지의 측정이다. P 자체는 상수이다. 그것은 중성 분자로서 불혼화성 용매 중의 화합물의 농도에 대한 수성 상 중의 화합물의 농도의 비로 정의된다.
- [0034] 분배 계수, $P = \frac{[유기]}{[수성]}$ 여기서 [] = 농도
- [0035] $\log P = \log_{10}(\text{분배 계수}) = \log_{10} P$
- [0036] 실제로, $\log P$ 값은 그것이 측정되는 조건 및 분배 용매의 선택에 따라서 달라질 것이다. 1의 $\log P$ 값은 화합물의 농도가 수성상에서보다 유기상에서 10배 더 크다는 것을 의미한다. 1의 $\log P$ 값의 증가는 수성상에 비해 유기상에서의 화합물의 농도의 10배 증가를 지시한다.
- [0037] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 1.0, 예를 들어 1.0 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 2.0, 예를 들어 2.0 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 2.5, 예를 들어 2.5 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 2.75, 예를 들어 2.75 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 약 1.0, 예를 들어 약 1.0 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 약 2.0, 예를 들어 약 2.0 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 약 2.5, 예를 들어 약 2.5 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 약 2.75, 예를 들어 약 2.75 또는 그 초과인 $\log P$ 를 가진다.
- [0038] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 2.0의 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 2.5의 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 2.75의 $\log P$ 를 가진다.
- [0039] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.5의 pKa 및 적어도 1.0의 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.5의 pKa 및 적어도 2.0의 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.5의 pKa 및 적어도 2.5의 $\log P$ 를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 4.5의 pKa 및 적어도 2.75의 $\log P$ 를 가진다.
- [0040] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 5.0의 pKa 및 적어도 1.0의 $\log P$ 를

가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 5.0의 pKa 및 적어도 2.0의 LogP임을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 5.0의 pKa 및 적어도 2.5의 LogP임을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 IL의 음이온은 적어도 5.0의 pKa 및 적어도 2.75의 LogP임을 가진다.

- [0041] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 2.75의 LogP를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 2.8의 LogP를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 2.5 - 3.5의 LogP를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 2.8 - 3.01의 LogP를 가진다.
- [0042] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 약 2.75의 LogP를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 적어도 약 2.8의 LogP를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 약 2.5 내지 약 3.5의 LogP를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 약 2.8 내지 약 3.01의 LogP를 가진다.
- [0043] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 8 개 탄소를 가지는 탄소 주골격 사슬을 포함하고, 2.8 이상의 LogP 및 4.8 내지 5.2의 pKa를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 2.9 이상의 LogP 및 4.8 내지 5.1의 pKa를 가진다.
- [0044] 음이온의 pKa 및 LogP 값은 관련 분야에서 알려져 있고/거나 관련 분야의 기술을 가진 자에 의해 계산될 수 있다. 예를 들어, PubChem 및 SpiderChem은 다양한 음이온에 대해 이들 값을 제공하고, 화학물질 제조자는 대표적으로 그것들을 그들의 생성물의 카탈로그 목록의 일부로 제공한다. 전형적인 음이온의 pKa 및 LogP 값은 본원의 표 5에서 제공된다.
- [0045] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 적어도 6 개 탄소의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 적어도 7 개 탄소의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 적어도 9 개 탄소의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 적어도 10 개 탄소의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 적어도 11 개 탄소의 탄소 사슬을 포함한다.
- [0046] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 알칸이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 알켄이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 단일의 카르복실기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬은 1개 이상의 치환체기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬 주골격은 1 개 이상의 치환체기를 포함하고, 여기서 각 치환체기는 적어도 1 개의 탄소 원자를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬 주골격은 1 개 이상의 치환체기를 포함하고, 여기서 적어도 1개의 치환체기는 메틸기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬 주골격은 2 개의 치환체기를 포함하고, 여기서 각 치환체기는 적어도 1 개의 탄소 원자를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬 주골격은 2 개의 치환체기를 포함하고, 여기서 1개의 치환체기는 메틸기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬 주골격은 2 개의 치환체기를 포함하고, 여기서 각 치환체기는 메틸기를 포함한다.
- [0047] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 비치환된 알칸이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 비치환된 알켄이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬 주골격은 1 개 이상의 치환체기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬은 1 개 이상의 치환체기를 포함하고, 여기서 각 치환체기는 적어도 1 개의 탄소 원자를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬은 1 개 이상의 치환체기를 포함하고, 여기서 각 치환체기는 알킬, 아릴, 헤테로알카일, 헤테로아릴, 알칸, 또는 알켄이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 사슬은 1 개 이상의 치환체기를 포함하고, 여기서 각 치환체기는 비치환된 알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로알카일, 비치환된 헤테로아릴, 비치환된 알칸, 또는 비치환된 알켄이다.
- [0048] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 8 개 탄소를 가지는 탄소 주골격 사슬을 포함하고, 임의로 모노-알켄이고, 임의로 2 개 치환체를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 치환체 중 적어도 하나는 메틸기이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 두 치환체 모두가 메틸기이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 옥탄산; 2-옥텐산; 3-옥텐산; 4-옥텐산; 5-옥텐산; 6-옥텐산; 7-옥텐산; 2,2-디메틸옥탄산; 2,3-디메틸옥탄산; 2,4-디메틸옥탄산; 2,5-디메틸옥탄산; 2,6-디메틸옥탄산; 2,7-디메틸옥탄산; 3,3-디메틸옥탄산; 3,4-디메틸옥탄산; 3,5-디메틸옥탄산; 3,6-디메틸옥탄산; 3,7-디메틸옥탄산; 4,4-디메틸옥탄산; 4,5-디메틸옥탄

산; 4,6-디메틸옥탄산; 4,7-디메틸옥탄산; 5,5-디메틸옥탄산; 5,6-디메틸옥탄산; 5,7-디메틸옥탄산; 6,6-디메틸옥탄산; 6,7-디메틸옥탄산; 7,7-디메틸옥탄산; 2,3-디메틸-2-옥텐산; 2,4-디메틸-2-옥텐산; 2,5-디메틸-2-옥텐산; 2,6-디메틸-2-옥텐산; 2,7-디메틸-2-옥텐산; 3,4-디메틸-2-옥텐산; 3,5-디메틸-2-옥텐산; 3,6-디메틸-2-옥텐산; 3,7-디메틸-2-옥텐산; 4,4-디메틸-2-옥텐산; 4,5-디메틸-2-옥텐산; 4,6-디메틸-2-옥텐산; 4,7-디메틸-2-옥텐산; 5,5-디메틸-2-옥텐산; 5,6-디메틸-2-옥텐산; 5,7-디메틸-2-옥텐산; 6,6-디메틸-2-옥텐산; 6,7-디메틸-2-옥텐산; 7,7-디메틸-2-옥텐산; 2,2-디메틸-3-옥텐산; 2,3-디메틸-3-옥텐산; 2,4-디메틸-3-옥텐산; 2,5-디메틸-3-옥텐산; 2,6-디메틸-3-옥텐산; 2,7-디메틸-3-옥텐산; 3,4-디메틸-3-옥텐산; 3,5-디메틸-3-옥텐산; 3,6-디메틸-3-옥텐산; 3,7-디메틸-3-옥텐산; 4,5-디메틸-3-옥텐산; 4,6-디메틸-3-옥텐산; 4,7-디메틸-3-옥텐산; 5,5-디메틸-3-옥텐산; 5,6-디메틸-3-옥텐산; 5,7-디메틸-3-옥텐산; 6,6-디메틸-3-옥텐산; 6,7-디메틸-3-옥텐산; 7,7-디메틸-3-옥텐산; 2,2-디메틸-4-옥텐산; 2,3-디메틸-4-옥텐산; 2,4-디메틸-4-옥텐산; 2,5-디메틸-4-옥텐산; 2,6-디메틸-4-옥텐산; 2,7-디메틸-4-옥텐산; 3,3-디메틸-4-옥텐산; 3,4-디메틸-4-옥텐산; 3,5-디메틸-4-옥텐산; 3,6-디메틸-4-옥텐산; 3,7-디메틸-4-옥텐산; 4,5-디메틸-4-옥텐산; 4,6-디메틸-4-옥텐산; 4,7-디메틸-4-옥텐산; 5,6-디메틸-4-옥텐산; 5,7-디메틸-4-옥텐산; 6,6-디메틸-4-옥텐산; 6,7-디메틸-4-옥텐산; 7,7-디메틸-4-옥텐산; 2,2-디메틸-5-옥텐산; 2,3-디메틸-5-옥텐산; 2,4-디메틸-5-옥텐산; 2,5-디메틸-5-옥텐산; 2,6-디메틸-5-옥텐산; 2,7-디메틸-5-옥텐산; 3,3-디메틸-5-옥텐산; 3,4-디메틸-5-옥텐산; 3,5-디메틸-5-옥텐산; 3,6-디메틸-5-옥텐산; 3,7-디메틸-5-옥텐산; 4,4-디메틸-5-옥텐산; 4,5-디메틸-5-옥텐산; 4,6-디메틸-5-옥텐산; 4,7-디메틸-5-옥텐산; 5,6-디메틸-5-옥텐산; 5,7-디메틸-5-옥텐산; 6,7-디메틸-5-옥텐산; 7,7-디메틸-5-옥텐산; 2,2-디메틸-6-옥텐산; 2,3-디메틸-6-옥텐산; 2,4-디메틸-6-옥텐산; 2,5-디메틸-6-옥텐산; 2,6-디메틸-6-옥텐산; 2,7-디메틸-6-옥텐산; 3,3-디메틸-6-옥텐산; 3,4-디메틸-6-옥텐산; 3,5-디메틸-6-옥텐산; 3,6-디메틸-6-옥텐산; 3,7-디메틸-6-옥텐산 (시트라넬산); 4,4-디메틸-6-옥텐산; 4,5-디메틸-6-옥텐산; 4,6-디메틸-6-옥텐산; 4,7-디메틸-6-옥텐산; 5,5-디메틸-6-옥텐산; 5,6-디메틸-6-옥텐산; 5,7-디메틸-6-옥텐산; 6,7-디메틸-6-옥텐산; 2,2-디메틸-7-옥텐산; 2,3-디메틸-7-옥텐산; 2,4-디메틸-7-옥텐산; 2,5-디메틸-7-옥텐산; 2,6-디메틸-7-옥텐산; 2,7-디메틸-7-옥텐산; 4,4-디메틸-7-옥텐산; 3,4-디메틸-7-옥텐산; 3,5-디메틸-7-옥텐산; 3,6-디메틸-7-옥텐산; 3,7-디메틸-7-옥텐산; 4,4-디메틸-7-옥텐산; 4,5-디메틸-7-옥텐산; 4,6-디메틸-7-옥텐산; 4,7-디메틸-7-옥텐산; 5,5-디메틸-7-옥텐산; 5,6-디메틸-7-옥텐산; 5,7-디메틸-7-옥텐산; 6,6-디메틸-7-옥텐산; 6,7-디메틸-7-옥텐산; 및 그의 이성질체로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 옥탄산; 2-옥텐산; 3-옥텐산; 4-옥텐산; 5-옥텐산; 6-옥텐산; 7-옥텐산; 2,2-디메틸옥탄산; 2,4-디메틸옥탄산; 2,5-디메틸옥탄산; 2,6-디메틸옥탄산; 2,7-디메틸옥탄산; 3,3-디메틸옥탄산; 3,5-디메틸옥탄산; 3,6-디메틸옥탄산; 3,7-디메틸옥탄산; 4,4-디메틸옥탄산; 4,5-디메틸옥탄산; 4,6-디메틸옥탄산; 5,5-디메틸옥탄산; 5,6-디메틸옥탄산; 5,7-디메틸옥탄산; 6,6-디메틸옥탄산; 7,7-디메틸옥탄산; 3,7-디메틸-2-옥텐산; 3,7-디메틸-3-옥텐산; 3,7-디메틸-4-옥텐산; 2,7-디메틸-6-옥텐산; 3,7-디메틸-6-옥텐산 (시트라넬산); 2,2-디메틸-7-옥텐산; 2,3-디메틸-7-옥텐산; 및 그의 이성질체로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 시트라넬산, 옥탄산, 2-옥텐산 및 그의 이성질체로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 시트라넬산, 옥탄산 또는 트랜스-2-옥텐산으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 (예를 들어, 표 5에서) 사용되는 옥텐산은 트랜스-2-옥텐산을 지칭한다.

[0049] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 8 개 탄소를 가지는 탄소 주골격 사슬을 포함하고, 임의로 모노-알켄이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산의 탄소 주골격 사슬은 치환되지 않는다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 카르복실산은 옥탄산, 2-옥텐산, 3-옥텐산, 4-옥텐산, 5-옥텐산, 6-옥텐산, 7-옥텐산 및 그의 이성질체로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 선택에서, 카르복실산은 옥탄산 또는 트랜스-2-옥텐산 (옥텐산)이다.

[0050] 전형적인 비제한적 음이온은 하기 표 5에 제공된다.

[0051] 표 5

	LogP	pKa
그룹 1		
제란산	2.72	5.26
시트로넬산	2.8	5.19
옥텐산	2.9	5.05
데센산	4.02	5.03
(9Z)-옥타데스-9-엔산	6.5	5.02
그룹 2		
옥탄산	3.01	4.895
데칸산	4.09	4.9
(9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디엔산	7.05	4.77
(R)-5-(1,2-디티올란-3-일)펜탄산	2.1	5.10
그룹 3		
헥센산	1.8	5.13
그룹 4		
헥산산	1.92	4.88
3-메틸부탄산	1.2	4.77
노난디산	1.57	4.55
펜탄산	1.39	4.84
그룹 5		
2-히드록시옥탄산	1.8	4.42
(E)-3-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)프로프-2-엔산	1.51	4.42
그룹 6		
2-에틸헥실 설페이트	3.10	
2-(디메틸아미노)에탄올	-0.55	9.3
그룹 7		
8-히드록시카프르산	2.2	
2-메틸프로판산	0.73	4.84
아스코르브산	-1.85	4.7
부탄산	0.79	4.82
살리실산	2.2	2.97
그룹 8		
히드록실(페닐)아세트산	1.2	3.41
글루타르산	-0.29	4.34
아디프산	0.08	4.4
그룹 9		
옥탄산	3.01	4.895
시트로넬산	2.8	5.19
옥텐산	2.9	5.05
그룹 10		
옥탄산	3.01	4.895
옥텐산	2.9	5.05

[0052]

[0053]

임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 1로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 2로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 3으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 4로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 5로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 6으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 7로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 8로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 1-2로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 1-3으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 1-4로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 1-5로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 1-6으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 1-7로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 9로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 10으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 표 5의 그룹 9-10으로부터 선택된다.

[0054]

임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 제란산, 옥탄산, 및/또는 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 제란산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 옥탄산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 음이온은 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이다.

[0055] 본원에서 기술된 바와 같이, 음이온과 한 쌍이 되는 양이온을 선택함에 있어서, 주된 관심사는 양이온이 음이온과 너무 밀접하게 회합하지 않는다는 것이고 - 밀접한 회합은 음이온이 생물학적 장벽의 시초면에 보유되게 한다. 콜린 및 그의 유도체는 본원에서 기술된 음이온의 유형을 위한 IL 양이온으로서 특히 매우 적합한 것으로 나타난다. 따라서, 본원에서 기술된 IL의 양이온은 사차 암모늄을 포함하는 양이온일 수 있다. 사차 암모니온은 구조 NR_4^+ 의 양으로 하전된 다원자 이온이고, 각 R은 독립적으로 알킬기 또는 아릴기이다.

[0056] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량, 예를 들어 104.1708 g/mol 이상의 몰 질량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린보다 큰 몰 질량, 예를 들어 104.1708 g/mol과 같거나 그 보다 큰 몰 질량을 가진다.

[0057] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 알킬, 알칸, 알켄, 또는 아릴을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 알킬, 알칸, 또는 알켄을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 알칸 또는 알켄을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 10 개 이하 탄소 원자 길이, 예를 들어 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 또는 30 개 이하 탄소 원자 길이의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 12 개 이하 탄소 원자 길이의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 15 개 이하 탄소 원자 길이의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 20 개 이하 탄소 원자 길이의 탄소 사슬을 포함한다.

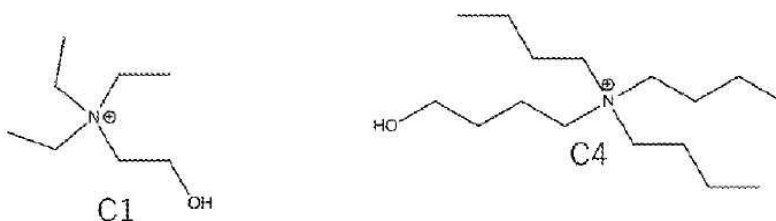
[0058] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 10 개 이하 탄소 원자, 예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 또는 30 개 이하 탄소 원자의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 12 개 이하 탄소 원자의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 15 개 이하 탄소 원자의 탄소 사슬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 20 개 이하 탄소 원자의 탄소 사슬을 포함한다.

[0059] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 10 개 이하 탄소 원자, 예를 들어, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 또는 30 개 이하 탄소 원자의 알킬기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 12 개 이하 탄소 원자의 알킬기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 15 개 이하 탄소 원자의 알킬기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 20 개 이하 탄소 원자의 알킬기를 포함한다.

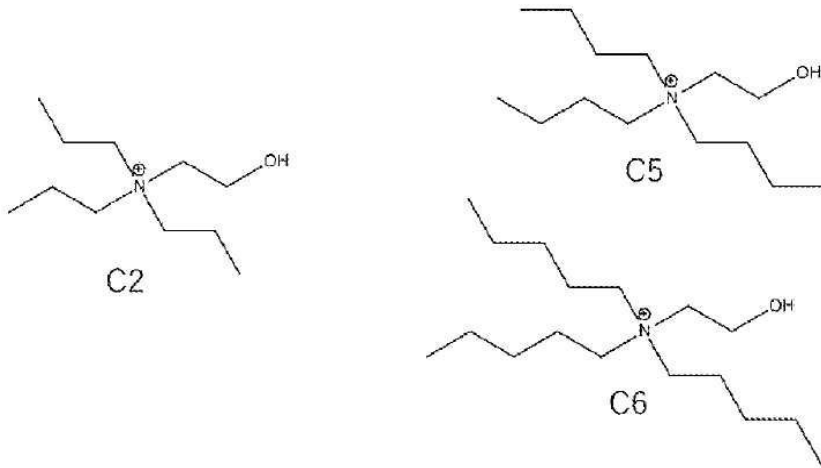
[0060] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 알칸, 알켄, 아릴, 헤테로아릴, 알킬, 또는 헤테로알킬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 비치환된 알칸, 비치환된 알켄, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 비치환된 알킬, 또는 비치환된 헤테로알킬을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 비치환된 알칸을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 비치환된 알켄을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 사차 암모늄의 각 R기는 독립적으로 1 개 이상의 치환체기를 포함한다.

[0061] 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 사차 암모늄의 적어도 1 개의 R기가 히드록시기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 사차 암모늄의 1 개의 R기가 히드록시기를 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 사차 암모늄의 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함한다.

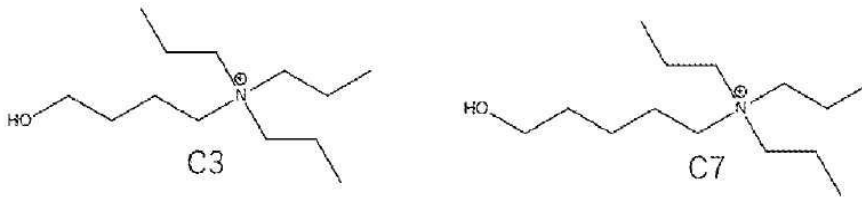
[0062] 전형적인 비제한적 양이온은 콜린 및 아래 구조로 정의되는 C1-C7으로 표기되는 양이온 중 임의의 양이온을 포함할 수 있다.



[0063]



[0064]



[0065]

[0066] 양이온의 추가의 비제한적 예는 다음을 포함한다:

- [0067] 1-(히드록시메틸)-1-메틸피롤리딘-1-움
- [0068] 1-(2-히드록시에틸)-1-메틸피롤리딘-1-움
- [0069] 1-에틸-1-(3-히드록시프로필)피롤리딘-1-움
- [0070] 1-(3-히드록시프로필)-1-메틸피롤리딘-1-움
- [0071] 1-(4-히드록시부틸)-1-메틸피롤리딘-1-움
- [0072] 1-에틸-1-(4-히드록시부틸)피롤리딘-1-움
- [0073] 1-(4-히드록시부틸)-1-프로필피롤리딘-1-움
- [0074] 1-(5-히드록시펜틸)-1-프로필피롤리딘-1-움
- [0075] 1-에틸-1-(5-히드록시펜틸)피롤리딘-1-움
- [0076] 1-(5-히드록시펜틸)-1-메틸피롤리딘-1-움
- [0077] 1-(히드록시메틸)-1-메틸피페리딘-1-움
- [0078] 1-(2-히드록시에틸)-1-메틸피페리딘-1-움
- [0079] 1-에틸-1-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-움
- [0080] 1-에틸-1-(3-히드록시프로필)피페리딘-1-움
- [0081] 1-(3-히드록시프로필)-1-프로필피페리딘-1-움
- [0082] 1-(3-히드록시프로필)-1-메틸피페리딘-1-움
- [0083] 1-(4-히드록시부틸)-1-메틸피페리딘-1-움
- [0084] 1-에틸-1-(4-히드록시부틸)피페리딘-1-움
- [0085] 1-(4-히드록시부틸)-1-프로필피페리딘-1-움
- [0086] 1-부틸-1-(5-히드록시펜틸)피페리딘-1-움
- [0087] 1-(5-히드록시펜틸)-1-프로필피페리딘-1-움

- [0088] 1-에틸-1-(5-히드록시펜틸)피페리딘-1-염
- [0089] 1-(5-히드록시펜틸)-1-메틸피페리딘-1-염
- [0090] 3-에틸-1-메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0091] 1-메틸-3-프로필-1H-이미다졸-3-염
- [0092] 3-부틸-1-메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0093] 1-메틸-3-펜틸-1H-이미다졸-3-염
- [0094] 1,2-디메틸-3-펜틸-1H-이미다졸-3-염
- [0095] 3-부틸-1,2-디메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0096] 1,2-디메틸-3-프로필-1H-이미다졸-3-염
- [0097] 3-(히드록시메틸)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0098] 3-(2-히드록시에틸)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0099] 3-(3-히드록시프로필)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0100] 3-(4-히드록시부틸)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0101] 3-(5-히드록시펜틸)-1,2-디메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0102] 3-(5-히드록시펜틸)-1-메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0103] 3-(4-히드록시부틸)-1-메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0104] 3-(3-히드록시프로필)-1-메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0105] 3-(2-히드록시에틸)-1-메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0106] 3-(히드록시메틸)-1,2,4,5-테트라메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0107] 3-(2-히드록시에틸)-1,2,4,5-테트라메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0108] 3-(3-히드록시프로필)-1,2,4,5-테트라메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0109] 3-(4-히드록시부틸)-1,2,4,5-테트라메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0110] 3-(5-히드록시펜틸)-1,2,4,5-테트라메틸-1H-이미다졸-3-염
- [0111] 1-(5-히드록시펜틸)피리딘-1-염
- [0112] 1-(4-히드록시부틸)피리딘-1-염
- [0113] 1-(3-히드록시프로필)피리딘-1-염
- [0114] 1-(2-히드록시에틸)피리딘-1-염
- [0115] 1-(히드록시메틸)피리딘-1-염
- [0116] 1-히드록시피리딘-1-염
- [0117] (히드록시메틸)트리메틸포스포늄
- [0118] 트리에틸(히드록시메틸)포스포늄
- [0119] 트리에틸(2-히드록시에틸)포스포늄
- [0120] (2-히드록시에틸)트리프로필포스포늄
- [0121] (3-히드록시프로필)트리프로필포스포늄
- [0122] 트리부틸(3-히드록시프로필)포스포늄
- [0123] (3-히드록시프로필)트리펜틸포스포늄

- [0124] (4-히드록시부틸)트리펜틸포스포늄
- [0125] (5-히드록시펜틸)트리펜틸포스포늄
- [0126] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린, C1, C6, 및/또는 C7이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1, C6, 및/또는 C7이다.
- [0127] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린, C1, C6, 및/또는 C7으로부터 선택되고, 음이온은 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린이고, 음이온은 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1이고, 음이온은 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C6이고, 음이온은 시트로넬산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C7이고, 음이온은 시트로넬산이다.
- [0128] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1, C6, 및/또는 C7으로부터 선택되고, 음이온은 제란산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1이고, 음이온은 제란산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C6이고, 음이온은 제란산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C7이고, 음이온은 제란산이다.
- [0129] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린, C1, C6, 및/또는 C7으로부터 선택되고, 음이온은 옥탄산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린이고, 음이온은 옥탄산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C1이고, 음이온은 옥탄산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C6이고, 음이온은 오카탄산이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 C7이고, 음이온은 오카탄산이다.
- [0130] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온은 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 양이온은 콜린이고, 음이온은 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 콜린:시트로넬산, 콜린:옥탄산, 또는 콜린:옥텐산이다.
- [0131] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 옥텐산은 2-옥텐산이다.
- [0132] 양이온 및 음이온의 비제한적 전형적 조합이 아래 표 6에서 제공된다.

[0133] 표 6

	콜린	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7
그룹 1								
제란산		X	X	X	X	X	X	X
시트로넬산		X	X	X	X	X	X	X
옥탄산		X	X	X	X	X	X	X
데센산		X	X	X	X	X	X	X
(9Z)-옥타데스-9-엔산		X	X	X	X	X	X	X
그룹 2								
옥탄산		X	X	X	X	X	X	X
데칸산		X	X	X	X	X	X	X
(9Z, 12Z)-옥타데카-9, 12-디엔산		X	X	X	X	X	X	X
(R)-5-(1, 2-디티올란-3-일)펜탄산		X	X	X	X	X	X	X
그룹 3								
헥센산		X	X	X	X	X	X	X
그룹 4								
헥산산		X	X	X	X	X	X	X
3-메틸부탄산		X	X	X	X	X	X	X
노난디산		X	X	X	X	X	X	X
펜탄산		X	X	X	X	X	X	X
그룹 5								
2-히드록시옥탄산		X	X	X	X	X	X	X
(E)-3-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)프로프-2-엔산		X	X	X	X	X	X	X
그룹 6								
2-에틸헥실 실페이트		X	X	X	X	X	X	X
2-(디메틸아미노)에탄올		X	X	X	X	X	X	X
그룹 7								
8-히드록시카프르산		X	X	X	X	X	X	X
2-메틸프로판산		X	X	X	X	X	X	X
아스코르브산		X	X	X	X	X	X	X
부탄산		X	X	X	X	X	X	X
살리실산		X	X	X	X	X	X	X
그룹 8								
히드록실(페닐)아세트산		X	X	X	X	X	X	X
글루타르산		X	X	X	X	X	X	X
아디프산		X	X	X	X	X	X	X

[0134]

[0135]

임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 CAGE (콜린 및 제라네이트)가 아니다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체의 양이온은 콜린이 아니다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 이온성 액체의 음이온은 제라네이트 또는 제란산이 아니다

[0136]

본원에서 입증되는 바와 같이, 주어진 IL에 대해 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 크로스-피크의 수는 약물 전달에서의 그의 성능과 상관관계가 있고, 더 적은 크로스 피크는 더 좋은 약물 전달 성능을 지시한다. 근본적으로, 크로스 피크의 수는 양성자에 의해 매개되는 이온들 사이의 분자내 상호작용을 지시한다. 즉, 각 동위상(in-phase) 피크(1D 사진과 동일한 색)는 분자들이 액체를 가로질러서 평균으로서 서로 5 nm 이내 임을 지시한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 방법은 NOESY에 의해 1 개 이상의 IL의 크로스-피크의 수를 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 이온성 액체는 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만, 예를 들어 20 개 미만, 15 개 미만, 10 개 미만, 9 개 미만, 8 개 미만, 7 개 미만, 6 개 미만, 또는 5 개 미만의 크로스 피크를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 이온성 액체는 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 이온성 액체는 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가진다. NOESY를 수행하는 방법은 관련 분야에서 알려져 있고, 본원의 실시예에서 기술된다.

[0137]

임의의 실시양태의 한 측면에서, 이온성 액체를 설계하고/거나, 선택하고/거나, 확인하는 방법이 본원에서 제공된다. 이온성 액체는 투여, 특별한 경로에 의한 투여(예를 들어, 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 종양내, 또는 정맥내)용으로 및/또는 하나 이상의 활성 화합물의 전달 또는 투여용으로 설계될 수 있고/거나, 선택될 수 있고/거나 확인될 수 있다. 본원에서 기술된 바와 같이 이온성 액체는 양이온 및 음이온의 이온간 상호작용이 감소될 때 투여, 특별한 경로에 의한 투여(예를 들어, 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 또는 비경

구, 종양내, 또는 정맥내), 및/또는 하나 이상의 활성 화합물의 전달 또는 투여에 가장 유리하다. 따라서, 이온간 상호작용을 최소화하는 양이온 및 음이온 쌍이 선택될 수 있다. 예를 들어, 그 쌍은 본원에서 제공되는 문턱 아래에서 상호작용을 최소화하도록, 상호작용을 기준 수준 미만으로 최소화하도록, 및/또는 풀(pool) 또는 양이온 및 음이온으로부터의 양이온 및 음이온 중의 양이온 및 음이온의 임의의 쌍을 이루는 조합을 가장 최소화하는 것을 제공하도록 선택될 수 있다.

- [0138] 따라서, 임의의 실시양태의 한 측면에서,
- [0139] 제1 옵션에서:
- [0140] a. 이온성 액체의 두 이온 중 하나를 선택하는 단계; 및
- [0141] b. 이온간 상호작용을 최소화하는 다른 한 이온을 선택하는 단계를 포함하거나
- [0142] 제2 옵션에서:
- [0143] a. 양이온을 선택하는 단계; 및
- [0144] b. 이온간 상호작용을 최소화하는 음이온을 선택하는 단계를 포함하거나; 또는
- [0145] 제3 옵션에서:
- [0146] a. 이온을 선택하는 단계; 및
- [0147] b. 이온간 상호작용을 최소화하는 양이온을 선택하는 단계
- [0148] 를 포함하는, 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0149] 임의의 실시양태의 한 측면에서,
- [0150] 제1 옵션에서:
- [0151] a. 후보 이온의 풀로부터 이온성 액체의 두 이온 중 하나를 선택하는 단계; 및
- [0152] b. 후보 이온의 다른 풀로부터 단계 a에서 선택된 이온과의 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 이온을 선택하는 단계를 포함하거나
- [0153] 제2 옵션에서:
- [0154] a. 후보 양이온의 풀로부터 양이온을 선택하는 단계;
- [0155] b. 후보 음이온의 풀로부터 단계 a에서 선택된 양이온과의 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 음이온을 선택하는 단계를 포함하거나, 또는
- [0156] 제3 옵션에서:
- [0157] a. 후보 음이온의 풀로부터 양이온을 선택하는 단계;
- [0158] b. 후보 양이온의 풀로부터 단계 a에서 선택된 음이온과의 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 음이온을 선택하는 단계
- [0159] 를 포함하는, 후보 양이온의 풀 및 후보 음이온의 풀로부터 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법이 본원에서 제공된다.
- [0160] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 최소화된 이온간 상호작용을 갖는 이온성 액체는 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만, 예를 들어 20 개 미만, 15 개 미만, 10 개 미만, 9 개 미만, 8 개 미만, 7 개 미만, 6 개 미만, 또는 5 개 미만의 크로스 피크를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 최소화된 이온간 상호작용을 갖는 이온성 액체는 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만 크로스 피크를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 최소화된 이온간 상호작용을 갖는 이온성 액체는 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만 크로스 피크를 가진다.
- [0161] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 0.01% w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 0.05% w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 0.1% w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 0.2% w/v, 적어도 0.3% w/v, 적어도 0.4% w/v, 적어도 0.5% w/v, 적어도

1% w/v 또는 그 초과 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 0.01% w/v 내지 약 1% w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 0.01% w/v 내지 1% w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 0.05% w/v 내지 약 0.5% w/v의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 0.05% w/v 내지 0.5% w/v의 농도이다.

- [0162] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 25% w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 물 중에서 적어도 25% w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 식염수 또는 생리학상 상용성이 있는 완충제 중에서의 적어도 25% w/w의 농도이다.
- [0163] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 5% w/w 내지 약 75% w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 5% w/w 내지 75% w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 물, 식염수 또는 생리학상 상용성이 있는 완충제 중에서의 약 5% w/w 내지 약 75% w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 물, 식염수 또는 생리학상 상용성이 있는 완충제 중에서의 5% w/w 내지 75% w/w의 농도이다.
- [0164] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 약 0.1 % w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 0.1 % w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 10 % w/w 내지 약 70 % w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 10 % w/w 내지 70 % w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 30 % w/w 내지 약 50 % w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 30 % w/w 내지 40 % w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 30 % w/w 내지 약 50 % w/w의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 30 % w/w 내지 40 % w/w의 농도이다.
- [0165] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL의 % w/v 농도는 물, 식염수 또는 생리학상 상용성이 있는 완충제 중에서의 % w/w 농도이다.
- [0166] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 w/w 또는 w/v 기준으로 100%이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, IL은 무수 염, 예를 들어 물에 희석되지 않거나 또는 용해되지 않은 이온성 액체이다. 일부 실시양태에서, IL은 수용액으로서 제공된다.
- [0168] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 25% w/w의 농도이고, 적어도 1:3의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 물 중에서의 적어도 25% w/w의 농도이고, 적어도 1:3의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 25% w/w의 농도이고, 1:3 또는 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 물 중에서의 적어도 25%의 농도이고, 1:3 또는 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 겔, 또는 전단-박화 뉴턴 겔이다.
- [0169] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 10:1 내지 약 1:10의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 10:1 내지 1:10의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 5:1 내지 약 1:5의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 5:1 내지 1:5의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 2:1 내지 약 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 2:1 내지 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 2:1 내지 1:10의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 더 많은 양의 음이온이 있도록, 예를 들어, 1:1 미만이라도 하는 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 과량의 음이온이 있도록 하는 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 1:1 내지 약 1:10의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 1:1 내지 1:10의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 1:1 내지 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 1:1 내지 약 1:3의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 1:1 내지 1:3의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 1:1 내지 약 1:2의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 1:1 내지 1:2의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 1:1, 1:2, 1:3, 또는 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 1:1, 1:2, 1:3, 또는 1:4의 양이온:음이온의 비를 가진다. 이론에 의해 제약받고 싶지는 않지만, 양이온에 비해 더 높은 양의 음이온을 갖는 조성물이 더 큰 소수도를 나타낸다.

- [0170] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 예를 들어, 하나 이상의 핵산 분자가 IL과 조합해서 제공될 때, 양이온:음이온의 비는 1:1 초과, 예를 들어 1:2 초과, 약 1:2 내지 약 1:4, 또는 1:2 내지 1:4이다.
- [0171] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 20 mM의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 약 20 mM의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 25 mM의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 약 25 mM의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 50 mM의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 약 50 mM의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 100 mM, 500 mM, 1 M, 2 M, 3 M 또는 그 초과 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 적어도 약 100 mM, 500 mM, 1 M, 2 M, 3 M 또는 그 초과 농도이다.
- [0172] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 50 mM 내지 약 4 M의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 50 mM 내지 4 M의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 500 mM 내지 약 4 M의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 500 mM 내지 4 M의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 1 M 내지 약 4 M의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 1 M 내지 4 M의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 약 2 M 내지 약 4 M의 농도이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, IL은 2 M 내지 4 M의 농도이다.
- [0173] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제에서 IL 농도는 약 0.1 mM 내지 20 mM이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제에서 IL 농도는 약 0.5 mM 내지 20 mM, 0.5 mM 내지 18 mM, 0.5 mM 내지 16 mM, 0.5 mM 내지 14 mM, 0.5 mM 내지 12 mM, 0.5 mM 내지 10 mM, 0.5 mM 내지 8 mM, 1 mM 내지 20 mM, 1 mM 내지 18 mM, 1 mM 내지 16 mM, 1 mM 내지 14 mM, 1 mM 내지 12 mM, 1 mM 내지 10 mM, 1 mM 내지 8 mM, 2 mM 내지 20 mM, 2 mM 내지 18 mM, 2 mM 내지 16 mM, 2 mM 내지 14 mM, 2 mM 내지 12 mM, 2 mM 내지 10 mM, 2 mM 내지 8 mM, 4 mM 내지 20 mM, 4 mM 내지 18 mM, 4 mM 내지 16 mM, 4 mM 내지 14 mM, 4 mM 내지 12 mM, 4 mM 내지 10 mM, 4 mM 내지 8 mM, 6 mM 내지 20 mM, 6 mM 내지 18 mM, 6 mM 내지 14 mM, 6 mM 내지 12 mM, 6 mM 내지 10 mM, 6 mM 내지 8 mM, 8 mM 내지 20 mM, 8 mM 내지 18 mM, 8 mM 내지 16 mM, 8 mM 내지 14 mM, 8 mM 내지 12 mM, 8 mM 내지 10 mM, 10 mM 내지 20 mM, 10 mM 내지 18 mM, 10 mM 내지 16 mM, 10 mM 내지 14 mM, 10 mM 내지 12 mM, 12 mM 내지 20 mM, 12 mM 내지 18 mM, 12 mM 내지 16 mM, 12 mM 내지 14 mM, 14 mM 내지 20 mM, 14 mM 내지 18 mM, 14 mM 내지 16 mM, 16 mM 내지 20 mM, 16 mM 내지 18 mM, 또는 18 mM 내지 20 mM이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 조성물 또는 제제에서 IL 농도는 약 1 mM, 약 2 mM, 약 3 mM, 약 4 mM, 약 5 mM, 약 6 mM, 약 7 mM, 약 8 mM, 약 9 mM, 약 10 mM, 약 11 mM, 약 12 mM, 약 13 mM, 약 14 mM, 약 15 mM, 약 16 mM, 약 17 mM, 약 18 mM, 약 19 mM 또는 약 20 mM이다.
- [0174] 본원에서 기술된 조성물 또는 조합물은 본원에서 기술된 임의의 유형의 성분 중 하나, 둘, 셋 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 둘 이상의 상이한 이온성 액체의 혼합물, 용액, 조합물, 또는 에멀전, 및/또는 둘 이상의 상이한 비이온성 계면활성제의 혼합물, 용액, 조합물, 또는 에멀전, 및/또는 둘 이상의 상이한 활성 화합물의 혼합물, 용액, 조합물, 또는 에멀전을 포함할 수 있다.
- [0175] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조합하여"는 둘 이상의 물질이 동일한 제제에 임의의 분자적 또는 물리적 배열로, 예를 들어 혼합물로, 용액으로, 혼합물로, 현탁액으로, 콜로이드로, 에멀전으로 존재하는 것을 지칭한다. 제제는 균질 또는 비균질 혼합물일 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물(들)은 상부구조(superstructure), 예를 들어, 나노입자, 리포솜, 벡터, 셀, 스캐폴드(scaffold) 등에 의해 포함될 수 있고, 상기 상부구조는 IL과의 용액, 혼합물, 혼합물, 현탁액 등이다.
- [0176] 본원에서 사용되는 바와 같이, "활성 화합물" 또는 "활성 작용제"는 표적 세포 또는 유기체에 영향을 미칠 임의의 작용제이다. 용어 "화합물" 및 "작용제"는 정상적으로 존재하지 않거나 또는 세포, 조직 또는 대상체에게 투여되고/거나 제공되는 수준으로 존재하지 않는 임의의 엔터티(entity)를 지칭한다. 작용제는 화학물질; 작은 유기 또는 무기 분자; 신호전달 분자; 핵산 서열; 핵산 유사체; 단백질; 펩티드; 효소; 앵타머(aptamer); 펩티도 모방체, 펩티드 유도체, 펩티드 유사체, 항체; 인트라바디(intrabody); 생물학적 마크로분자, 생물학적 물질 예컨대 세균, 식물, 진균, 또는 동물 세포 또는 조직으로부터 제조된 추출물; 천연 발생 또는 합성 조성물 또는 그의 기능성 단편을 포함하는 균으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 작용제는 합성 및 천연 발생 비 단백질 엔터티를 제한 없이 포함하는 임의의 화학적 엔터티 또는 모이어티이다. 작용제는 요망되는 활성 및/또는 특성을 가지는 것으로 알려져 있을 수 있거나, 또는 다양한 화합물의 라이브러리로부터 선택될 수 있다. 본원에서 기술된 방법에 사용하기 위해 고려되는 활성 화합물의 비제한적 예는 작은 분자, 폴리펩티드, 핵산, 화학요법/화학요법적 화합물, 항체, 항체 시약, 백신, GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체/유사체, 인슐린, 아카

르보스, 또는 록솔리티닙을 포함한다.

- [0177] 본원에서 기술된 바와 같은 핵산 분자는 벡터, 발현 벡터, 억제성 핵산, 엡타머, 템플레이트 분자 또는 카세트(cassette)(예를 들어, 유전자 편집용), 또는 표적화 분자(예를 들어, CRISPR-Cas 기술용), 또는 세포에 전달하고 싶은 임의의 다른 핵산 분자일 수 있다. 핵산 분자는 RNA, DNA, 또는 그의 합성 또는 변형된 버전일 수 있다.
- [0178] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 세포를 본원에서 기술된 바와 같은 IL과 조합한 핵산 분자와 접촉시키는 단계를 포함하는 핵산 분자를 세포에 전달하는 방법이 본원에서 기술된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 세포는 대상체의 세포이고, 접촉시키는 단계는 핵산 분자를 IL과 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 세포는 시험관내, 생체내, 또는 생체외이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 세포는 진핵 세포이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 세포는 포유동물이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 세포는 상피 세포, 예를 들어 장내 상피 세포이다.
- [0179] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "작은 분자"는 펩티드, 펩티도모방체, 아미노산, 아미노산 유사체, 폴리뉴클레오티드, 폴리뉴클레오티드 유사체, 엡타머, 뉴클레오티드, 뉴클레오티드 유사체, 약 10,000 g/mole 미만의 분자량을 가지는 유기 또는 무기 화합물(즉, 헤테로유기 및 유기금속 화합물을 포함함), 약 5,000 g/mole 미만의 분자량을 가지는 유기 또는 무기 화합물, 약 1,000 g/mole 미만의 분자량을 가지는 유기 또는 무기 화합물, 약 500 g/mole 미만의 분자량을 가지는 유기 또는 무기 화합물, 및 그러한 화합물의 염, 에스테르 및 다른 제약 학상 허용되는 형태를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는 화학적 작용제를 지칭한다.
- [0180] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 치료적 화합물 또는 약물, 예를 들어 대상체에서 적어도 하나의 병태의 치료에 치료적으로 유효한 작용제 또는 화합물일 수 있다. 치료적 화합물은 관련 분야에서는 다양한 병태에 대해 알려져 있고, 예를 들어, 월드 와이드 웹의 drugs.com에서 입수가능한 데이터베이스 또는 월드 와이드 웹의 catalog.data.gov/dataset/drugsfda-database에서 입수가능한 FDA 승인 화합물의 카탈로그를 참조하고; 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.
- [0181] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "화학요법적 작용제"는 비정상 세포 성장을 특징으로 하는 질환의 치료에서 치료적 유용성을 갖는 임의의 화학적 또는 생물학적 작용제를 지칭한다. 그러한 질환은 종양, 신생물 및 암 뿐만 아니라 증식성 성장을 특징으로 하는 질환을 포함한다. 이들 작용제는 암 세포가 연속된 증식을 위해 의존하는 세포 활성을 억제하는 기능을 할 수 있다. 모든 실시양태의 일부 측면에서, 화학요법적 작용제는 세포 주기 억제제 또는 세포 분할 억제제이다. 본 발명의 방법에 유용한 화학요법적 작용제의 카테고리는 알킬화/알칼로이드 작용제, 대사길항물질, 호르몬 또는 호르몬 유사체, 및 다양한 항신생물 약물을 포함한다. 이들 작용제의 대부분은 암 세포에 대해 직접적으로 또는 간접적으로 독성이다. 한 실시양태에서, 화학요법적 작용제는 방사활성 분자이다.
- [0182] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 소수성 분자, 예를 들어, 에스트라디올, 테스토스테론, 코르티코스테론, 파클리탁셀, 독소루비신, 시스플라틴 및/또는 캄프토테신이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 친수성 분자이다.
- [0183] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 항체 또는 항체 시약이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체 시약"은 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 또는 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하고 주어진 항원에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드를 지칭한다. 항체 시약은 항체, 또는 항체의 항원-결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 시약은 단일클론 항체 또는 단일클론 항체의 항원-결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체는 중(H)사슬 가변 영역(본원에서는 VH로 약기함) 및 경(L)사슬 가변 영역(본원에서는 VL로 약기함)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체는 2 개의 중(H)사슬 가변 영역 및 2 개의 경(L)사슬 가변 영역을 포함한다. 용어 "항체 시약"은 항체의 항원-결합 단편(예를 들어 단일 사슬 항체, Fab 및 sFab 단편, F(ab')₂, Fd 단편, Fv 단편, scFv, 및 도메인 항체(dAb) 단편 뿐만 아니라 완전 항체를 포함한다.
- [0184] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 약 450 초과 분자량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 약 500 초과 분자량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 450 초과, 예를 들어, 450 초과, 500 초과, 550 초과, 600 초과, 1000 초과 또는 그 초과 분자량을 가진다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 극성이다.
- [0185] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 IL 및 임의로 활성 화합물을 포함하는 본원에서 기술된 바와

같은 조성물 또는 조합물은 경구, 피하, 정맥내, 진피내, 또는 비경구 제제로서 제제화될 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 경구 제제는 적어도 하나의 IL 및 임의로, 활성 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는 분해성 캡슐일 수 있다.

[0186] 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 본원에서 기술된 적어도 하나의 IL 및 적어도 하나의 활성 화합물을 포함하는 조성물이 본원에서 기술된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 본원에서 기술된 적어도 하나의 IL 및 적어도 하나의 활성 화합물로 본질적으로 이루어지는 조성물이 본원에서 기술된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 본원에서 기술된 적어도 하나의 IL 및 적어도 하나의 활성 화합물로 이루어지는 조성물이 본원에서 기술된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 본원에서 기술된 적어도 하나의 IL 및 적어도 하나의 활성 화합물을 포함하는 조성물이 단독요법으로서 투여되고, 예를 들어, 그 병태를 위한 또 다른 치료가 대상체에게 투여되지 않는다.

[0187] 임의의 실시양태의 한 측면에서는, 적어도 하나의 활성 화합물을 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 과 조합하여 포함하는 제약 조성물이 본원에서 기술된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 하나 이상의 활성 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 하나 이상의 활성 화합물로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 하나 이상의 활성 화합물의 수용액으로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 하나 이상의 활성 화합물의 수용액으로 이루어진다.

[0188] 본원에서 기술된 조성물, 제제, 및 조합물은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL, 예를 들어, 1개의 IL, 2개의 IL, 3개의 IL, 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 조성물, 제제, 및 조합물은 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 CAGE (콜린 및 제라네이트)를 포함할 수 있다.

[0189] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 활성 화합물 및 적어도 하나의 이온성 액체는 추가로 적어도 하나의 비이온성 계면활성제와 조합한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비이온성 계면활성제"는 순(net) 이온 전하가 결여되고 수성 매질에서 인식가능한 정도로 해리되지 않는 계면활성제를 지칭한다. 비이온성 계면활성제의 특성은 분자에서의 친수성 및 소수성 기의 비율에 주로 의존한다. 친수성 기는 옥시에틸렌기(--OCH₂ CH₂ --) 및 히드록시기를 포함한다. 소수성 분자, 예컨대 지방산 중의 이들 기의 수에 변화를 줌으로써, 강소수성 및 수불용성 화합물, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트부터 강친수성 및 수용성 화합물, 예컨대 마크로골까지의 범위의 물질이 얻어진다. 이들 두 극단 유형 사이에 친수성 및 소수성 기의 비율이 더 균일하게 균형잡힌 것들, 예컨대 마크로골 에스테르 및 에테르 및 소르비탄 유도체를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28th Edition, 1982, The Pharmaceutical Press, London, Great Britain, pp. 370 내지 379에서 찾을 수 있다. 비이온성 계면활성제의 비제한적 예는 폴리소르베이트, Tween™, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체, 지방산 및 그의 유도체의 글리콜 및 글리세릴 에스테르, 지방산의 폴리옥시에틸렌 에스테르(마크로골 에스테르), 지방산 및 그의 유도체의 폴리옥시에틸렌 에테르(마크로골 에테르), 폴리비닐 알콜, 및 소르비탄 에스테르, 소르비탄 모노에스테르, 지방 알콜 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 형성된 에테르, 폴리옥시에틸렌-폴리프로필렌 글리콜, 알킬 폴리글리코시드, Cetomacrogol 1000, 세토스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 코카미드 DEA, 코카미드 MEA, 데실 글루코시드, 데실 폴리글루코스, 글리세롤 모노스테아레이트, IGEPAL CA-630, 이소세테트-20, 라우릴 글루코시드, 말토시드, 모노라우린, 마이코수브틸린, Nonidet P-40, 노녹시놀-9, 노녹시놀, NP-40, 옥타에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르, N-옥틸 베타-D-티오글루코피라노시드, 옥틸 글루코시드, 올레일 알콜, PEG-10 해바라기 글리세리드, 펜타에틸렌 글리콜 모노도데실 에테르, 폴리도칸올, 폴록사머, 폴록사머 407, 폴리에톡실화 탈로우 아민, 폴리글리세롤 폴리리시놀레에이트, 소르비탄, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 트리스테아레이트, 스테아릴 알콜, 서팩틴, 트리톤 X-100 등을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제는 중성 친수성 머리를 가진다.

[0190] 본원에서 사용되는 바와 같이, "폴리소르베이트"는 지방산으로 에스테르화된 에톡실화 소르비탄(소르비톨의 유도체)으로부터 유래된 계면활성제를 지칭한다. 폴리소르베이트의 공통 브랜드 명칭은 Scattics™, Alkest™, Canarcel™, 및 Tween™을 포함한다. 전형적인 폴리소르베이트는 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 40 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트), 폴리소르베이트 60 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트), 및 폴리소르베이트 80 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노

올레에이트)을 포함한다.

[0191] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 약 0.1% 내지 약 50% w/v의 농도로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 0.1% 내지 50% w/v의 농도로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 약 1% 내지 약 5% w/v의 농도로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 1% 내지 5% w/v의 농도로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성 작용제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 약 3% 내지 약 10% w/v의 농도로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 3% 내지 10% w/v의 농도로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 약 5% w/v 미만의 농도로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 적어도 하나의 폴리소르베이트)는 5% w/v 미만의 농도로 존재한다.

[0192] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 활성 화합물 및 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL의 조합물은 하나 이상의 나노입자로 제공된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 활성 화합물 및 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL의 조합물은 활성 화합물을 포함하는 나노입자를 포함하고, 조성물에서 용액 또는 현탁액의 나노입자는 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 포함한다.

[0193] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 조성물, 예를 들어, 적어도 하나의 IL 및 활성 화합물을 포함하는 조성물은 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약학상 허용되는", "생리학상 내용성"(physiologically tolerable) 및 그의 문법적 변이형은 그들이 조성물, 담체, 희석제 및 시약을 지칭할 때는 호환가능하게 사용되고, 물질이 포유동물에게 또는 포유동물에 바람직하지 않은 생리학상 효과 예컨대 구토, 현기증, 급성위운동이상항진(gastric upset) 등을 야기함이 없이 투여할 수 있다는 것을 나타낸다. 제약학상 허용되는 담체는 그것과 혼화되는 작용제에 대한 면역 반응의 상승을 그렇게 요망되지 않는다면 촉진시키지 않을 것이다. 용해된 또는 분산된 활성 성분을 함유하는 약리학상 조성물의 제조는 관련 분야에서 잘 이해되고, 제제에 기반하여 제한될 필요가 없다. 대표적으로, 그러한 조성물은 주사 가능 물질로서 액체 용액 또는 현탁액으로 제조되지만, 사용 전에 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 제조물은 또한 유회될 수 있거나 또는 리포솜 조성물로서 주어질 수 있다. 활성 성분은 제약학상 허용되고 활성 성분과 상용성이 있는 부형제와 본원에서 기술된 치료적 방법에 사용하기에 적합한 양으로 혼합될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 및 그의 조합을 포함한다. 추가로, 요망된다면, 조성물은 미량의 보조 물질 예컨대 습윤 또는 유회 작용제, pH 완충 작용제 등을 함유할 수 있고, 이들은 활성 성분의 효과성을 증진시킨다. 본 개시물의 치료적 조성물은 그 안의 성분들의 제약학상 허용되는 염을 포함할 수 있다. 제약학상 허용되는 염은 무기산 예컨대 예를 들어 염산 또는 인산, 또는 아세트산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 그러한 유기산과 함께 형성된 산 부가 염 (폴리펩티드의 자유 아미노기와 함께 형성됨)을 포함한다. 자유 카르복실기와 함께 형성된 염은 또한 무기 염기 예컨대 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 수산화칼슘 또는 수산화철, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 2-에틸아미노 에탄올, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 그러한 유기 염기로부터 유래될 수 있다. 생리학상 내용성 담체가 관련 분야에 잘 알려져 있다. 전형적인 액체 담체는 활성 성분 및 물 외에 추가로 물질을 함유하지 않거나, 또는 완충제 예컨대 생리학상 pH 값의 인산나트륨, 생리 식염수 또는 둘 모두, 예컨대 인산염 완충 식염수를 함유하는 멸균 수용액이다. 게다가, 수성 담체는 하나 초과와 완충제 염, 뿐만 아니라 염 예컨대 염화나트륨 및 염화칼륨, 텍스트로스, 폴리에틸렌 글리콜 및 다른 용질을 함유할 수 있다. 액체 조성물은 또한 물 외에 추가로 및 물을 배제하여 액체 상을 함유할 수 있다. 그러한 추가 액체 상의 전형은 글리세린, 식물성 오일 예컨대 면화씨 오일, 및 물-오일 에멀전이다. 특별한 장애 또는 병태의 치료에 유효할 본원에서 기술된 방법에 사용되는 활성 작용제의 양은 장애 또는 병태의 본질에 의존할 것이고, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 적합한 제약학상 담체는 관련 분야의 표준 참고서인 Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol에서 기술된다. 예를 들어, 주사에 의한 투여에 적합한 비경구 조성물은 0.9% 염화나트륨 용액에 1.5 중량%의 활성 성분을 용해함으로써 제조된다.

[0194] 제약학상 담체의 맥락에서 용어 "담체"는 치료제와 함께 투여되는 희석제, 어주반트(adjuvant), 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 그러한 제약학상 담체는 멸균 액체, 예컨대 물, 및 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩 오일, 대두 오일, 광물 오일, 참깨 오일 등을 포함하는 오일일 수 있다. 제약 조성물이 정맥내

투여될 때는 물이 바람직한 담체이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액이 또한 액체 담체로서 특히 주사가능 용액의 경우에 이용될 수 있다. 적합한 제약학상 부형제는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 조성물은 요망된다면 또한 미량의 습윤 또는 유화 작용제, 또는 pH 완충 작용제를 함유할 수 있다. 이들 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속방출 제제 등의 형태를 취할 수 있다. 조성물은 전통적인 결합제 및 담체 예컨대 트리글리세리드와 함께 좌약으로서 제제화될 수 있다. 경구 제제는 표준 담체 예컨대 제약학상 등급의 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 셀룰로스, 탄산마그네슘 등을 포함할 수 있다. 적합한 제약학상 담체의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed. (Mack Publishing Co., 1990)에서 기술된다. 제제는 투여 방식에 적합해야 한다.

[0195] 제약학상 허용되는 담체 및 희석제는 식염수, 수성 완충제 용액, 용매 및/또는 분산 매질을 포함한다. 그러한 담체 및 희석제의 사용은 관련 분야에 잘 알려져 있다. 제약학상 허용되는 담체로 쓰일 수 있는 물질의 일부 비제한적 예는 (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미세결정성 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 윤활 작용제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨 및 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일; 예컨대 땅콩 오일, 면화씨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충 작용제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무발열질 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리안히드라이드; (22) 벌크화 작용제, 예컨대 폴리캡티드 및 아미노산; (23) 혈청 성분, 예컨대 혈청 알부민, HDL 및 LDL; (22) C₂-C₁₂ 알콜, 예컨대 에탄올; 및 (23) 제약 제제에 이용되는 다른 비독성 상용성 물질을 포함한다. 습윤 작용제, 착색 작용제, 이형 작용제, 코팅 작용제, 감미 작용제, 풍미 작용제, 방향 작용제, 방부제 및 항산화제도 또한 제제에 존재할 수 있다. 용어 예컨대 "부형제", "담체", "제약학상 허용되는 담체" 등이 본원에서 호환가능하게 사용된다. 일부 실시양태에서, 담체는 활성 화합물의 분해를 억제한다. 용어 "제약학상 허용되는 담체"는 조직 배양 배지를 배제한다.

[0196] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 조성물, 예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 활성 화합물을 포함하는 조성물은 경구, 피하, 정맥내, 진피내, 또는 비경구 제제로서 제제화될 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 경구 제제는 본원에서 기술된 조성물, 예를 들어 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 활성 화합물을 포함하는 조성물을 포함하는 분해성 캡슐일 수 있다.

[0197] 본원에서 기술된 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물의 생물학적 활성은 적어도 하나의 IL 부재 하에서의 활성에 비해 개선되거나 또는 안정화된다. 본원에서 기술된 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 IL이 부재하는 대조군에 비해 피부를 가로지르는 활성 화합물의 투과를 크게 증진시킨다.

[0198] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 적어도 활성 화합물을 대상체에게 카테터를 사용하여 투여하는 방법이 본원에서 기술되고, 여기서 카테터는 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL로 코팅된다. 임의의 실시양태의 한 측면에서, 카테터를 체내에 놓음으로써 체액을 수집하는 방법이 본원에서 기술되고, 여기서 카테터는 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL로 코팅된다.

[0199] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 본원에서 기술된 조성물 또는 조합물은 적어도 하나의 활성 화합물을 예를 들어 질환 치료를 위해 투여하거나 또는 전달하는 방법을 위한 것이다. 임의의 실시양태의 한 측면에서, 활성 화합물을 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 적어도 하나의 활성 화합물을 투여하는 방법이 본원에서 기술된다. 임의의 실시양태의 한 측면에서, 활성 화합물을 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 적어도 하나의 활성 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법이 본원에서 기술된다.

[0200] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 방법은 병태를 가지는 또는 가지는 것으로 진단된 대상체를 본원에서 기술된 바와 같은, 예를 들어 적어도 하나의 IL 및 활성 화합물을 포함하는 조성물로 치료하는 것에 관한 것이다. 병태, 예를 들어 당뇨병을 가지는 대상체는 주치의에 의해 현존 당뇨병 진단 방법을 사용하여 확인될 수 있다. 이들 병태를 특성화하고 진단에 도움을 주는 당뇨병의 증상 및/또는 합병증은 관련 분야에 잘 알려져 있고, 체

중 감량, 더딘 치유, 당뇨병, 다갈증, 폴리파지암(polyphagiam) 두통, 가려운 피부 및 피로를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어 당뇨병 진단에 도움을 줄 수 있는 검사는 혈액 검사(예를 들어, 공복 글루코스 수준)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당뇨병의 가족력, 또는 당뇨병의 위험 인자(예를 들어 과체중)에의 노출은 또한 대상체가 당뇨병을 가질 가능성이 있는지를 결정하는 데 또는 당뇨병을 진단하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0201] 본원에서 기술된 조성물 및 방법은 본원에서 기술된 병태를 가지는 또는 가지는 것으로 진단된 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 방법은 본원에서 기술된 병태의 증상을 경감시키기 위해 유효량의 본원에서 기술된 조성물, 예를 들어 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL 및 활성 화합물을 포함하는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "증상을 경감시키는"은 병태와 관련된 임의의 표시자 또는 증상을 호전시키는 것이다. 동등한 비치료된 대조군과 비교할 때, 그러한 감소는 임의의 표준 기술로 측정될 때 적어도 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95%, 99% 또는 그 초과이다. 본원에서 기술된 조성물을 대상체에게 투여하는 다양한 수단은 관련 분야의 기술을 가진 자에게 알려져 있다. 그러한 방법은 경구, 비경구, 정맥내, 근육내, 피하, 경진피, 기도(에어로졸), 폐동맥, 피부, 주사, 또는 종양내 투여를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 투여는 국소 또는 전신일 수 있다.

[0202] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 투여는 경진피이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 투여는 경진피, 점막(예를 들어, 코, 구강, 또는 질 막), 경구, 피하, 진피내, 비경구, 종양내, 또는 정맥내이다.

[0203] 경구 투여는 정제(스코어링된(scored) 또는 코팅된 정제를 제한 없이 포함함), 알약, 캡슐, 씹을 수 있는 정제, 분말 팩킷(packet), 카세, 트로키, 웨이퍼, 에어로졸 스프레이, 또는 액체, 예컨대 비제한적으로 시럽, 엘릭시르, 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 비수성 액체, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전을 제공하는 것을 포함할 수 있다. 경구 제제는 개별 투여형, 예컨대 비제한적으로 정제(스코어링된 또는 코팅된 정제를 제한 없이 포함함), 알약, 캡슐, 씹을 수 있는 정제, 분말 팩킷, 카세, 트로키, 웨이퍼, 에어로졸 스프레이, 또는 액체, 예컨대 비제한적으로 시럽, 엘릭시르, 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 비수성 액체, 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전을 포함할 수 있다. 그러한 조성물은 미리 결정된 양의 본원에서 기술된 바와 같은 이온성 액체 및 적어도 하나의 활성 화합물을 함유하고, 관련 분야의 숙련된 자에게 잘 알려진 제약 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia PA. (2005)을 참조한다.

[0204] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 활성 화합물을 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는 피하, 진피내 또는 정맥내 투여에 의한 적어도 하나의 활성 화합물의 전달 방법이 본원에서 기술된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 피하, 진피내, 또는 정맥내 투여는 주사, 카테터, 포트(port) 등을 통한 투여를 포함한다.

[0205] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 활성 화합물을 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL과 조합하여 비경구 투여하는 단계를 포함하는 적어도 하나의 활성 화합물의 비경구 전달 방법이 본원에서 기술된다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여는 종양, 예를 들어 암 종양에의 전달을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 조성물 또는 조합물은 비경구 투여형일 수 있다. 비경구 투여형의 투여가 대표적으로 오염물질에 대한 환자의 자연 방어물을 우회하기 때문에, 비경구 투여형은 바람직하게는 멸균성이거나 또는 환자에게 투여하기 전에 멸균될 수 있다. 비경구 투여형의 예는 주사할 준비가 된 용액, 주사용 제약학상 허용되는 비히클에 용해되거나 또는 현탁될 준비가 된 건조 생성물, 주사할 준비가 된 현탁액, 및 에멀전을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가로, DUROS[®]-형 투여형 및 도즈-덤핑(dose-dumping)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 제어 방출 비경구 투여형이 환자에게 투여하기 위해 제조될 수 있다.

[0206] 본원에서 기술된 바와 같은 이온성 액체를 개시된 바와 같은 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물의 비경구 투여형을 제공하는 데 사용될 수 있는 적합한 비히클은 관련 분야의 숙련된 자에게 잘 알려져 있다. 예는 멸균수; 주사용 물 USP; 식염수 용액; 글루코스 용액; 수성 비히클 예컨대 비제한적으로 염화나트륨 주사, 링거 주사, 텍스트로스 주사, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사, 및 락트산화 링거 주사; 수산화성 비히클 예컨대 비제한적으로 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클 예컨대 비제한적으로 옥수수 오일, 면화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트를 제한 없이 포함한다. 본원에서 개시된 바와 같은 조성물 중의 성분의 용해도를 변경하거나 또는 개질하는 화합물이 또한 통상적인 비경구 투여형 및 제어 방출 비경구 투여형을 포함하여 본 개시물의 비경구 투여형에 포함될 수 있다.

- [0207] 통상적인 투여형은 일반적으로 제제로부터 신속 또는 즉시 약물 방출을 제공한다. 약물의 약리학 및 약물동태학에 따라, 통상적인 투여형의 사용은 환자의 혈액 및 다른 조직에서 약물 농도가 크게 변동될 수 있다. 이들 변동은 많은 매개변수, 예컨대 도즈 빈도, 작용 개시, 효능 지속기간, 치료적 혈중 수준 유지, 독성, 부작용 등에 영향을 미칠 수 있다. 본원에서 위에서 언급한 바와 같이 본원에서 기술된 바와 같은 이온성 액체를 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물은 제어 방출 제제를 사용하는 일부 이유를 제거할 수 있지만, 방법 및 조성물이 제어 방출 제제로 일부 실시양태에서 이용될 수 있다는 것이 본원에서 고려된다. 예를 들어, 제어 방출 제제는 약물의 작용 개시, 작용 지속기간, 치료적 윈도우 내에서의 혈장 수준, 및 피크 혈액 수준을 제어하는 데 사용될 수 있다. 특히, 제어 또는 연장 방출 투여형 또는 제제는 약물의 최대 효과성이 달성되고 한편으로 약물의 과소투여(즉, 최소 치료적 수준 미만) 뿐만 아니라 약물의 독성 수준 초과 둘 모두로부터 일어날 수 있는 잠재적 불리한 효과 및 안전 우려를 최소화하는 것을 보장하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 이온성 액체를 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물은 지속 방출 제제로 투여될 수 있다.
- [0208] 제어 방출의 제약학상 생성물들은 약물 요법을 그들의 비제어 방출 대응물에 의해 달성되는 것 이상으로 개선한다는 공통 목표를 가진다. 이상적으로, 의학적 치료에서 최적으로 설계된 제어 방출 제조물의 사용은 최소량의 시간 내에 병태를 치유 또는 제어하는 데 최소의 약물 물질이 이용된다는 것을 특징으로 한다. 제어 방출 제제의 이점은 1) 연장된 약물 활성; 2) 감소된 투여량 빈도; 3) 증가된 환자 순응도; 4) 더 적은 총 약물 사용; 5) 국소 또는 전신 부작용 감소; 6) 약물 축적 최소화; 7) 혈중 수준 변동 감소; 8) 치료 효능 개선; 9) 약물 활성 강화 또는 소실의 감소; 및 10) 질환 또는 병태의 제어 속도의 개선을 포함한다. Kim, Cherng-ju, *Controlled Release Dosage Form Design*, 2 (Technomic Publishing, Lancaster, Pa.: 2000).
- [0209] 대부분의 제어 방출 제제는 요망되는 치료적 효과를 지체없이 생성하는 약물(활성 화합물)의 양을 처음에 방출하고, 다른 양의 약물을 점진적으로 및 연속적으로 방출하여 이 수준의 치료적 또는 예방적 효과를 연장된 기간 동안 유지하도록 설계된다. 이 일정한 수준의 약물을 체내에 유지하기 위해, 약물은 투여형으로부터 대사되어 체내로부터 분비되는 약물의 양을 대체할 속도로 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어 방출은 pH, 이온 강도, 삼투압, 온도, 효소, 물, 및 다른 생리학상 조건 또는 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 조건에 의해 자극될 수 있다.
- [0210] 다양한 알려진 제어 또는 연장 방출 투여형, 제제 및 장치는 본 개시물의 염 및 조성물과 함께 사용하도록 맞춰질 수 있다. 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,733,566; 및 6,365,185 B1에 기술된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않고; 이들 각 문헌은 본원에 참고로 포함된다. 이들 투여형은 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투 시스템(예컨대 OROS[®] (Alza Corporation, Mountain View, Calif. USA)), 또는 그의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 느린 또는 제어 방출을 제공하여 다양한 비율의 요망되는 방출 프로파일을 제공하는 데 사용될 수 있다.
- [0211] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "유효량"은 질환 또는 장애의 적어도 하나 이상의 증상을 경감시키는 데 필요한 조성물의 양을 지칭하고, 요망되는 효과를 제공하기에 충분한 양의 약리학상 조성물과 관련있다. 용어 "치료적 유효량"은 따라서 대표적 대상체에게 투여할 때 특별한 효과를 제공하기에 충분한 조성물의 양을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 유효량은 다양한 맥락에서 또한 질환의 증상 발생을 지연하거나, 증상 질환의 과정을 변경하거나(예를 들어, 비제한적으로, 질환의 증상의 진행을 더디게 하거나), 또는 질환의 증상을 반전시키기에 충분한 양을 포함할 것이다. 따라서, 정확한 "유효량"을 명시하는 것은 일반적으로 실행가능하지 않다. 그러나, 임의의 주어진 경우에서, 적당한 "유효량"은 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 일상적인 실험만을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0212] 유효량, 독성 및 치료적 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 예를 들어 LD50(집단의 50%에게 치명적인 도즈) 및 ED50(집단의 50%에서 치료적으로 유효한 도즈)을 결정하기 위한 표준 제약학상 절차에 의해 결정될 수 있다. 투여량은 이용되는 투여형 및 이용되는 투여 경로에 의존해서 달라질 수 있다. 독성 효과와 치료적 효과 사이의 도즈 비는 치료 지수이고, LD50/ED50 비로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 조성물 및 방법이 바람직하다. 치료적 유효 도즈는 처음에 세포 배양물 검정으로부터 추정될 수 있다. 또한, 도즈는 세포 배양물에서 또는 적당한 동물 모델에서 결정되는 IC50(즉, 증상의 반치(half-maximal) 억제를 달성하는 활성 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하도록 동물 모델에서 체계적으로 나타낼 수 있다. 혈장에서의 수준은 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 임의의 특별한 투여량의 효과는 적합한 생

물검정, 예를 들어 그 중에서도 혈액 글루코스의 검정에 의해 모니터링될 수 있다. 투여량은 주치의에 의해 결정될 수 있고, 치료의 관찰된 효과에 적합하도록 필요한 대로 조정될 수 있다.

[0213] 본원에서 사용되는 바와 같이, "당뇨병"은 체중에 의한 인슐린 분비의 결핍 또는 부재를 특징으로 하는 대사 질환인 진성 당뇨병을 지칭한다. 전체에 걸쳐서 사용되는 바와 같이, "당뇨병"은 본원에서 다르게 명시되지 않으면 제1형, 제2형, 제3형 및 제4형 진성 당뇨병을 포함한다. 당뇨병의 발병은 대표적으로 유전적 및 환경적 원인의 조합 때문이고, 비정상적으로 높은 혈당 수준(고혈당)을 초래한다. 가장 흔한 두 형태의 당뇨병은 약화된 인슐린 생성(제1형) 또는 인슐린에 대한 약화된 신체 반응(제2형 및 임신) 때문이다. 이 둘은 모두 고혈당을 초래하고, 고혈당은 주로 당뇨병의 급성 징후: 과도한 뇨 생성, 결과적인 보충적 갈증 및 증가된 유체 섭취, 흐릿한 시야, 원인불명 체중 감량, 무기력, 및 에너지 대사 변화를 초래한다. 당뇨병은 많은 합병증을 야기할 수 있다. 질환이 적절히 제어되지 않으면, 급성 합병증(저혈당증, 케톤산증, 또는 비케톤성 고삼투성 혼수)이 발생할 수 있다. 심각한 장기 합병증(즉, 만성 부작용)은 심혈관 질환(배가된 위험), 만성 신부전, 망막 손상(시각 상실을 초래할 수 있음), (몇 종류의) 신경 손상, 및 발기부전 및 저조한 상처 치유를 야기할 수 있는 미세혈관 손상을 포함한다. 특히 발 상처의 저조한 치유는 괴저를 초래할 수 있고, 어쩌면 절단을 초래할 수 있다. 일부 실시양태에서, 당뇨병은 제2형 당뇨병일 수 있다. 제2형 당뇨병(비-인슐린-의존성 진성 당뇨병(NIDDM), 또는 성인발병 당뇨병)은 대사 질환이고, 그것은 주로 인슐린 저항성(인슐린에 대한 약화된 신체 반응), 상대적 인슐린 결핍, 및 고혈당을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 전당뇨병일 수 있고, 이것은 예를 들어, 상승된 공복 혈당 또는 상승된 식후 혈당을 가지는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0214] 글루카곤-유사 펩티드-1(GLP-1)은 사람에서 음식 섭취 및 배고픔 느낌을 감소시키는 것으로 알려져 있고, 글루코스 항상성에 기여하는 프로글루카곤 유전자의 전사 생성물로부터 유래된 인크레틴이다. GLP-1 모방체는 현재 제2형 당뇨병 치료에 사용되고 있다. 최근 임상 시험은 이들 치료가 글루코스 항상성을 개선할 뿐만 아니라 체중 감량 유발에 성공한다는 것을 밝혔다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "GLP-1 폴리펩티드"는 예를 들어 사람의 경우에 GLP-1의 다양한 프리- 및 프로-펩티드 및 분절 생성물: GLP-1(1-37) (서열번호 2), GLP-1 (7-36) (서열번호 3), 및 GLP-1 (7-37) (서열번호 4)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, GLP-1 폴리펩티드는 GLP-1 (7-36) 및/또는 GLP-1 (7-37) 또는 사람 외의 종으로부터의 상관관계가 있는 폴리펩티드일 수 있다. GLP-1 폴리펩티드의 서열은 관련 분야에서 많은 종에 대해서 알려져 있고, 예를 들어 사람 GLP-1 (NCBI Gene ID: 2641) 폴리펩티드(예를 들어, NCBI Ref Seq: NP_002045.1; 서열번호 1) 및 서열번호 2-4이다. 일부 실시양태에서, GLP-1의 프리- 또는 프로-펩티드, 예를 들어, 글루카곤 프리프로단백질(예를 들어, 서열번호 1)은 본원에서 기술된 방법 또는 조성물에서 사용될 수 있다. 본원에서 기술된 임의의 폴리펩티드의 천연 발생 대립유전자 또는 변이형은 또한 본원에서 기술된 방법 및 조성물에 사용하기 위해 구체적으로 고려된다.

[0215] 서열번호 1

[0216] 1 mksiyfvagl fvmlvqgswq rslqdtteks rfsasqadp lsdpdqmed krhsqgftfts

[0217] 61 dyskyldsrq aqdfvqwlmn tkrrnnniak rhdeferhae gtftsdvssy legqaakefi

[0218] 121 awlvkgrgrr dfpeevaive elgrrhadgs fsdemntild nlaardfinw liqtkitdrk

[0219] 서열번호 2

[0220] hdeferhae gtftsdvssy legqaakefi awlvkgrg

[0221] 서열번호 3

[0222] hae gtftsdvssy legqaakefi awlvkgr

[0223] 서열번호 4

[0224] hae gtftsdvssy legqaakefi awlvkgrg

[0225] 다양한 GLP-1 모방체가 관련 분야에 알려져 있고, 당뇨병 치료에 사용된다. GLP-1 모방체(또는 유사체)는 엑센딘-4(사람 GLP-1과 상동성을 갖는 독도마뱀속 도마뱀 폴리펩티드) 및 그의 유도체, DPP-IV 저항성이도록 변형된 GLP-1 유사체, 또는 예를 들어 반감기를 연장하기 위해 다양한 추가의 작용제와 접합된 사람 GLP-1 폴리펩티드를 포함할 수 있다. GLP-1 모방체/유사체는 예를 들어, 엑세나티드, 리시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드, 알비글루티드, LY2189265, 리라글루티드, 및 타스포글루티드를 포함할 수 있다. 그러한 분자의 예 및 그들의 제조 및 활성에 대한 추가 논의는 관련 분야에서, 예를 들어, Gupta. Indian J. Endocrinol

Metab 17:413-421 (2013); Garber. Diabetes Treatments 41:S279-S284 (2018); 미국 특허 공개 US2009/0181912; 및 국제 특허 공개 W02011/080103에서 찾을 수 있고, 이들 각 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

- [0226] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 암 치료에 유효한 화학요법적 작용제 또는 작용제일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 일반적으로 비정상 세포가 제어 없이 분할되고 근처 조직을 침해할 수 있는 질환 또는 병태의 부류를 지칭한다. 암 세포는 또한 혈액 및 림프계를 통해 신체의 다른 부위로 퍼질 수 있다. 몇가지 주요 유형의 암이 있다. 암종은 피부에서 또는 내부 장기 안에 막을 형성하거나 또는 내부 장기를 덮는 조직에서 시작하는 암이다. 육종은 뼈, 연골, 지방, 근육, 혈관, 또는 다른 결합 또는 지지 조직에서 시작하는 암이다. 백혈병은 혈액 생성 조직 예컨대 골수에서 시작하고 많은 비정상 혈액 세포가 생성되어 혈액에 진입하게 하는 암이다. 림프종 및 다발성 골수종은 면역계의 세포에서 시작하는 암이다. 중추신경계 암은 뇌 및 척수의 조직에서 시작하는 암이다.
- [0227] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 암은 원발성 암이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 암은 악성 암이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "악성"은 종양 세포의 군이 비제어된 성장(즉, 정상 한계를 넘는 분할), 침해(즉, 인접 조직에 침입 및 파괴), 및 전이(즉, 체내에서 림프 또는 혈액을 통해 다른 위치로 퍼짐) 중 하나 이상을 나타내는 암을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "전이하다"는 신체의 한 부위로부터 또 다른 부위로 암이 퍼지는 것을 지칭한다. 퍼지는 세포에 의해 형성되는 종양은 "전이성 종양" 또는 "전이"라고 불린다. 전이성 종양은 원래 (원발성) 종양에 있는 것과 유사한 세포를 함유한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "양성" 또는 "비악성"은 더 크게 자랄 수 있지만 신체의 다른 부위로 퍼지지 않는 종양을 지칭한다. 양성 종양은 자기 제한적이고, 대표적으로 침해하지 않거나 또는 전이하지 않는다.
- [0228] "암 세포" 또는 "종양 세포"는 암성 성장 또는 조직의 개별 세포를 지칭한다. 종양은 일반적으로 세포의 비정상 성장에 의해 형성되는 팽윤 또는 병변을 지칭하고, 이것은 양성, 전-악성, 또는 악성일 수 있다. 대부분의 암 세포는 종양을 형성하지만, 일부, 예를 들어 백혈병은 반드시 종양을 형성하지는 않는다. 종양을 형성하는 암 세포의 경우, 용어 암 (세포) 및 종양 (세포)는 호환가능하게 사용된다.
- [0229] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "신생물"은 조직의 임의의 새로운 비정상 성장, 예를 들어 조직의 비정상 질량을 지칭하고, 그의 성장은 정상 조직의 성장을 능가하고 정상 조직의 성장과 균형잡히지 않는다. 따라서, 신생물은 양성 신생물, 전악성 신생물, 또는 악성 신생물일 수 있다.
- [0230] 암 또는 종양을 가지는 대상체는 대상체의 신체에 존재하는 객관적으로 측정가능한 암 세포를 가지는 대상체이다. 이 정의에는 활발하게 증식하는 악성 암, 뿐만 아니라 잠재적 휴면 종양 또는 미소전이도 포함된다. 원위로부터 이동하여 다른 중요 장기에 파종하는 암은 결국에는 병에 걸린 장기의 기능 저하를 통해 대상체의 사망을 초래할 수 있다.
- [0231] 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 백혈병, 기저 세포 암종, 담도암; 방광암; 골암; 뇌 및 CNS 암; 유방암; 복막암; 자궁경부암; 용모막 암종; 결장 및 직장 암; 결합 조직 암; 소화기계통 암; 자궁내막암; 식도암; 안암; 두경부암; 위암(위장암 포함); 교모세포종(GBM); 간 암종; 간장암; 상피내 신생물; 콩팥 또는 신장 암; 후두암; 백혈병; 간암; 폐암(예를 들어, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 샘암종, 및 폐의 편평세포 암종); 호지킨 및 비호지킨 림프종을 포함하는 림프종; 흑색종; 골수종; 신경모세포종; 구강암 (예를 들어, 입술, 혀, 입 및 인두); 난소암; 췌장암; 전립선암; 망막모세포종; 횡문근육종; 직장암; 호흡기계통 암; 타액선 암종; 육종; 피부암; 편평세포암; 위암; 고환암; 갑상선암; 자궁 또는 자궁내막암; 비뇨기계통 암; 외음부암; 뿐만 아니라 다른 암종 및 육종; 뿐만 아니라 B-세포 림프종(저등급/소포성 비호지킨 림프종(NHL); 소림프구(SL) NHL; 중등급/소포성 NHL; 중등급 확산성 NHL; 고등급 면역모세포 NHL; 고등급 림프모구 NHL; 고등급 작은 비분절 세포 NHL; 거대 질환 NHL; 외투세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트림 거대글로불린혈증); 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프모구 백혈병(ALL); 털세포 백혈병; 만성 골수모구 백혈병; 및 이식후 림프증식성 질환(PTLD), 뿐만 아니라 모반종과 관련된 비정상 혈관 증식, 부종(예컨대 뇌종양과 관련된 부종), 및 메이그스 증후군을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0232] "암 세포"는 새로운 유전 물질의 흡수를 반드시 포함하지는 않는 자발적 또는 유도된 표현형 변화를 가지는 생체내, 생체외, 또는 조직 배양물에서의 암성, 전암성, 또는 형질전환된 세포이다. 형질전환이 형질전환하는 바이러스에 의한 감염 및 새로운 게놈 핵산의 혼입, 또는 외인성 핵산의 흡수로부터 발생할지라도, 그것은 또한 자발적으로 또는 발암물질에 노출 후 발생할 수 있고, 이렇게 함으로써 내인성 유전자의 돌연변이를 일으킨다. 형질전환/암은 예를 들어 형태론적 변화, 세포 불멸화, 이상 성장 제어, 포시(foci) 형성, 부착 비의존성

(anchorage independence), 악성, 접촉 억제 소실 및 성장 밀도 제한, 성장 인자 또는 혈청 비의존성, 종양 특이적 표지자, 침해 또는 전이, 및 적합한 동물 숙주 예컨대 누드 마우스에서 종양 성장과 관련된다.

[0233] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 조성물, 예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물은 단독치료로서 투여되고, 예를 들어 그 병태의 또 다른 치료가 대상체에게 투여되지 않는다.

[0234] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 방법은 제2 작용제 및/또는 치료를 대상체에게 예를 들어 조합 요법의 일부로서, 본원에서 기술된 조성물, 예를 들어 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물로, 또는 별개의 제제로서 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 예를 들어, 암 치료를 위한 제2 작용제 및/또는 치료의 비제한적 예는 방사선 요법, 수술, 겐시타빈, 시스플라틴, 파클리탁셀, 카르보플라틴, 보르테오미, AMG479, 보리노스타트, 리톡시맙, 테모졸로미드, 라파마이신, ABT-737, PI-103; 알킬화 작용제 예컨대 티오테파 및 CYTOXAN® 시클로스포스파미드; 알킬 설포네이트 예컨대 부숄판, 임프로숄판 및 피포숄판; 아지리딘 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리에틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토제닌(특히 볼라타신 및 볼라타시논); 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 두오카르마이신(합성 유사체 KW-2189 및 CB1-TM1를 포함함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티인; 스폰지스타틴; 질소 머스터드 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 히드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스터드; 니트로스우레아 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 에네딘 항생제 (예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 오메가II (예를 들어, Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994) 참조); 디네미신 A를 포함하는 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오키르지노스타틴 발색단 및 관련 염색단백질 에네딘 항생 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® 독소루비신(모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신을 포함함), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 퀘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 황대사물질 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체 예컨대 테노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토포린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로젠 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항아드레날 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트랙세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 히드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 펜나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸히드라지드; 프로카르바진; PSK® 다당류 착물(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로케르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 아구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 시클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, TAXOL® 파클리탁셀(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® 파클리탁셀의 크레모포르-무함유, 알부민-조작된 나노입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE® 독세탁셀 (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로람부실; GEMZAR® 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토포린; 메토티렉세이트; 백금 유사체 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE.RTM. 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 크셀로다; 이반드로네이트; 이리노테칸 (Camptosar, CPT-11) (이리노테칸과 5-FU 및 류코보린의 치료 레지멘을 포함함); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드 예컨대 레티산; 카페시타빈; 콤브레타스타틴; 류코보린(LV);

옥살리플라틴 치료 레지멘(FOLFOX)을 포함하여 옥살리플라틴; 라파티닙(Tykerb.RTM.); 세포 증식을 감소시키는 PKC-알파, Raf, H-Ras, EGFR (예를 들어, 에를로티닙(Tarceva®)) 및 VEGF-A의 억제제 및 임의의 전술한 것들의 제약학상 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함할 수 있다. 추가로, 치료 방법은 방사선 또는 방사선 요법의 사용을 추가로 포함할 수 있다. 추가로, 치료 방법은 수술 치료의 사용을 추가로 포함할 수 있다.

[0235] 본원에서 기술된 IL의 우수한 경진피 약물 전달 특징 때문에, 본원에서 기술된 조성물 및 조합물은 피부 질환 및 알로포에이카(alopoeica), 예를 들어, 알로포에시아 아레타(alopoeicia areta)를 치료하는 데 유효한 활성 화합물과 함께 사용하기에 적합하다. 알로포에이카 치료를 위한 적합한 활성 화합물은 예를 들어 코르티코스테로이드(예를 들어, 클로베타솔 또는 플루오시노니드), 미녹시딜, 엘로론(모메타손), 자극제(예를 들어, 안트랄린 또는 국소 콜타르), 및 시클로스포린을 포함할 수 있다.

[0236] 일부 실시양태에서는, 유효 도즈의 본원에서 기술된 조성물, 예를 들어 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물이 환자에게 한번 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서는, 유효 도즈의 본원에서 기술된 조성물, 예를 들어 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물이 환자에게 반복적으로 투여될 수 있다. 전신 투여의 경우, 대상체에게 치료적 양의 본원에서 기술된 조성물, 예를 들어 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물, 예컨대, 예를 들어 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 또는 그 초과가 투여될 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 활성 화합물은 조합물에 약 1.0-20.0 mg/kg의 도즈로 존재한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서는, 적어도 하나의 활성 화합물이 조합물에 1.0-20.0 mg/kg의 도즈로 존재한다.

[0237] 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 약 1U/kg 내지 약 20 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량 1U/kg 내지 20 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 20 U/kg 미만일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 약 2U/kg 내지 약 10 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 2U/kg 내지 10 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 약 2U/kg 내지 약 5 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 2U/kg 내지 5 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 약 5U/kg 내지 약 10 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 5U/kg 내지 10 U/kg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 인슐린이고, 인슐린의 농도 또는 투여량은 2U/kg, 5 U/kg, 또는 10 U/kg일 수 있다.

[0238] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 질환 치료를 필요로 하는 대상체에게 활성 화합물을 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL과 조합하여 침범된 조직 안에 주사에 의해 투여함으로써 질환 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환을 치료하는 방법이 본원에서 기술된다. 일부 실시양태에서, 침범된 조직은 질환에 걸린 세포를 포함하는 조직이다. 일부 실시양태에서, 침범된 조직은 질환의 증상을 보이는 조직이다. 적합한 침범된 조직의 비제한적 예는 종양 조직, 지방 조직, 지방질 조직 등을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적합한 침범된 조직은 종양 조직, 지방 조직, 지방질 조직 등을 포함한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 질환은 조직 성장, 예를 들어 원하지 않는, 이상, 또는 병리학적 조직 성장으로부터 발생하는 질환이다. 조직 성장으로부터 발생하는 질환은 조직 성장 속도, 조직 성장의 위치, 또는 건강한 대상체에서 조직 유형에 정상인 것과 상이한 조직 성장의 패턴/구조에 의해 야기되거나 또는 그것을 특징으로 하는 임의의 질환일 수 있다. 그러한 질환의 비제한적 예는 종양, 암, 지방/비만, 및/또는 과형성이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 그러한 질환은 종양, 암, 지방/비만, 및/또는 과형성이다.

[0239] 효소 억제제는 당뇨병을 포함하는 많은 병태를 위한 치료 선택이고, 여기서 예를 들어 인슐린 분해 효소 억제제, ACE 억제제, 및 알파-글루코시다제 억제제가 모두 치료적 접근으로서 탐구되었다. 안전한 유효한 효소 억제제는 따라서 많은 병태의 치료에서 관심을 끈다. 이론에 의해 엄매이고 싶지는 않지만, 본원에서 기술된 IL이 효소 억제 활성을 나타낼 수 있다는 것이 본원에서 고려된다. 따라서, 임의의 실시양태의 한 측면에서, 당뇨병, 케양, 암, 또는 섬유증 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병, 케양, 암, 또는 섬유증 치료를 필요로 하는 대상체에서 당뇨병, 케양, 암, 또는 섬유증을 치료하는 방법이 본원에서 기술된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 추가의 치료

적 활성 작용제를 포함하지 않는다.

[0240] 섬유증 병태는 세포의 기질에 유리하게 흉터 조직의 축적을 감소시킴으로써 세포의 기질의 생성 및/또는 유지로부터 이익을 얻는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "섬유증"은 장기 또는 조직의 정상 구성성분으로서라기보다는 수복성 또는 반응성 과정으로서 섬유 조직의 형성을 지칭한다. 섬유증은 임의의 특별한 조직에서 정상 침착을 초과하는 섬유모세포 축적 및 콜라겐 침착을 특징으로 한다. 섬유증은 염증, 자극 또는 치유의 결과로서 발생할 수 있다. 섬유증 병태의 치료를 필요로 하는 대상체는 섬유증 병태를 가지거나 또는 가지는 것으로 진단되거나, 또는 가질 위험이 있는 임의의 대상체이다. 섬유증 병태의 비제한적 예는 폐섬유증; 흉터형성; 피부의 흉터형성; 외상; 상처; 만성 상처(예를 들어, 당뇨병 환자에서), 각막 결함; 각막 궤양화; 각막 상처; 당뇨병 궤양; 궤양; 패혈증; 관절염; 특발성 폐섬유증; 낭포성 섬유증; 간경변; 심근내막섬유증; 종격동 섬유증; 골수섬유증; 복막후 섬유증; 진행성 종괴성 섬유증; 신성전신성섬유증; 크론병; 켈로이드; 피부경화증; 전신경화증; 관절섬유증; 유착성 관절막염; 폐 섬유증; 간 섬유증; 콩팥 섬유증; 심장 섬유증; 혈관 섬유증; 피부 섬유증; 눈 섬유증; 뼈속질 섬유증(bone marrow fibrosis); 천식; 유육종증; COPD; 폐기종; 엔쉬스토마소미아시스(nschistosomiasis); 담관염; 당뇨병성 신증; 루푸스 신장염; 혈관성형후 동맥 재협착; 죽상동맥경화증; 화상 흉터형성; 비후성 흉터형성; 신원성 섬유 피부질환; 백내장수술후; 증식 유리체망막병증; 페이로니병; 듀프트렌 구축증; 피부근염; 이식편대숙주병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0241] 본원에서 사용되는 바와 같이, "궤양"은 궤양의 파단 또는 파열을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 궤양은 침범된 조직의 염증 및/또는 괴사에 의해 야기될 수 있다. 궤양은 피부 궤양(예를 들어, 욕창, 당뇨병성 궤양, 궤양성 피부염 등), 각막 궤양, 구강 궤양, 소화성 궤양, 정맥성 궤양, 스트레스 궤양, 또는 궤양성 대장염일 수 있다.

[0242] 일부 실시양태에서, 초기 치료 레지멘 후, 치료는 더 낮은 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 3 개월 동안 주 2 회 치료 후, 치료는 6 개월 또는 1년 또는 그 초과 동안 1 개월에 1 회 반복될 수 있다. 본원에서 기술된 방법에 따른 치료는 병태의 표시자 또는 증상의 수준을 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80 % 또는 적어도 90% 또는 그 초과 감소시킬 수 있다.

[0243] 본원에서 기술된 바와 같은 조성물의 투여량은 주치의에 의해 결정될 수 있고, 치료의 관찰된 효과에 적합하게 하도록 필요한 대로 조정될 수 있다. 치료의 지속기간 및 빈도에 관해서, 치료가 치료적 이익을 제공하고 있을 때를 결정하기 위해서 및 투여량을 증가시킬지 또는 감소시킬지, 투여 빈도를 증가시킬지 또는 감소시킬지, 치료를 중단할지, 치료를 재개할지, 또는 치료 레지멘에 다른 변화를 줄 지를 결정하기 위해서 대상체를 모니터링 하는 것이 숙련된 임상자에게 대표적이다. 투여 일정은 많은 임상 인자, 예컨대 활성 화합물에 대한 대상체의 민감성에 의존해서 1주 1회부터 매일까지 달라질 수 있다. 활성화의 요망되는 도즈 또는 양은 한번에 투여될 수 있거나 또는 서브도즈(subdose), 예를 들어 2-4 서브도즈로 분할되어 어느 기간 동안에 예를 들어 적당한 간격으로 하루 동안 또는 다른 적당한 일정으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 투여는 만성적일 수 있고, 예를 들어 몇 주 또는 몇 개월의 기간 동안에 매일 하나 이상의 도즈 및/또는 치료일 수 있다. 투여 및/또는 치료 일정의 예는 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 5 개월, 또는 6 개월, 또는 그 초과 기간 동안에 매일, 1 일 2 회, 1 일 3 회 또는 1 일 4 회 이상 투여된다. 본원에서 기술된 조성물, 예를 들어 적어도 하나의 IL을 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물은 어느 기간 동안, 예컨대 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 또는 25 분 기간 동안 투여될 수 있다.

[0244] 본원에서 기술된 방법에 따라서 본원에서 기술된 조성물의 투여를 위한 투여량 범위는 예를 들어 활성 화합물의 형태, 그의 효력, 및 본원에서 기술된 병태의 증상, 표시자, 또는 지시자가 감소되기를 요망하는 정도, 예를 들어 증상 또는 표시자에 요망되는 감소 백분율에 의존한다. 투여량은 불리한 부작용을 야기할 정도로 크지 않아야 한다. 일반적으로, 투여량은 환자의 연령, 병태, 및 성별에 따라 달라질 것이고, 관련 분야의 기술을 가진 자에 의해 결정될 수 있다. 투여량은 또한 임의의 합병증의 경우에 개별 주치의에 의해 조정될 수 있다.

[0245] 예를 들어 본원에서 기술된 병태의 치료에서 또는 본원에서 기술된 바와 같은 반응을 유도하기 위해서 기술된 조성물의 효능은 숙련된 임상에게 의해 결정될 수 있다. 그러나, 치료는 그 용어가 본원에서 사용될 때 만일 본원에서 기술된 방법에 따른 치료 후에 본원에서 기술된 병태의 징후 또는 증상이 유익한 방식으로 변경되거나, 다른 임상적으로 허용되는 증상이 개선되거나, 또는 심지어 호전되거나, 또는 요망되는 반응이 예를 들어 적어도 10% 유도되면 "유효 치료"라고 여긴다. 효능은 본원에서 기술된 방법에 따라 치료되는 병태의 표시자, 지시자, 증상, 및/또는 발생률 또는 임의의 다른 측정가능한 적당한 매개변수를 측정함으로써 평가될 수 있다. 효능은 또한 임원에 의해 평가되는 바와 같은 심화(worsening)되는 개체의 부전, 또는 의학적 개입(즉, 질환의 진행

이 중단됨)의 필요에 의해 측정될 수 있다. 이들 지시자를 측정하는 방법은 관련 분야에서 기술을 가진 자에게 알려져 있고/거나 본원에서 기술된다. 치료는 개체 또는 동물(일부 비제한적 예는 사람 또는 동물을 포함함)에서 질환의 임의의 치료를 포함하고, (1) 질환 억제, 예를 들어 증상(예를 들어 통증 또는 염증) 심화 방지; 또는 (2) 질환의 심도 완화, 예를 들어 증상의 퇴화 야기를 포함한다. 질환의 치료를 위한 유효량은 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 그 질환에 대해 그 용어가 본원에서 정의된 바와 같은 유효 치료를 초래하기에 충분한 양을 의미한다. 작용제의 효능은 병태 또는 요망되는 반응의 신체 지시자를 평가함으로써 결정될 수 있다. 그것은 충분히 그러한 매개변수 중 임의의 하나, 또는 매개변수의 임의의 조합을 측정함으로써 투여 및/또는 치료의 효능을 모니터링하는 관련 분야의 숙련된 자의 능력 내이다. 효능은 본원에서 기술된 병태, 예를 들어 당뇨병 또는 암 치료의 동물 모델에서 평가될 수 있다. 실험 동물 모델을 사용할 때, 치료의 효능은 표시자의 통계적으로 유의미한 변화가 관찰될 때 입증된다.

[0246] 시험관내 및 동물 모델 검정이 본원에서 제공되고, 이는 주어진 도즈의 본원에 기술된 조성물, 예를 들어 적어도 하나의 IL을 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물의 평가를 허용한다. 비제한적 예로서, 적어도 하나의 IL을 인슐린과 조합하여 포함하는 조성물의 도즈의 효과는 본원의 실시예에서 기술된 모델을 사용함으로써 평가될 수 있다.

[0247] 비만의 발생률이 증가하고 있고, 기존 치료 예컨대 다이어트는 악명높게 낮은 장기 성공률을 가진다. 비만을 감소시키거나 또는 체중 증가율을 감소시키기 위한 추가의 치료 및 전략은 비만 자체 뿐만 아니라 초과 체중에 의해 야기되거나 또는 악화되는 많은 병태 둘 모두를 다루는 데 결정적으로 중요하다. 이론에 의해 얽매이고 싶지 않지만, 본원에서 기술된 바와 같은 IL이 장내에서 소수성/친지성 분자의 흡수를 감소시킬 수 있다는 것이 본원에서 고려된다. 따라서, 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 비만을 치료하고/거나 체중/체중 증가를 감소시키는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 비만을 치료하고/거나 체중/체중 증가를 감소시키는 방법이 본원에서 제공된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본 방법에 따라서 치료되는 대상체는 당뇨병을 가지지 않거나 또는 당뇨병을 가지는 것으로 진단되지 않은 대상체이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본 방법에 따라서 치료되는 대상체는 인슐린이 투여되지 않는 대상체이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 IL을 포함하는 조성물은 인슐린을 포함하지 않는다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 IL을 포함하는 조성물은 또 다른 제약학상 활성 성분 및/또는 당뇨병 치료에 치료적으로 유효한 또 다른 작용제를 포함하지 않는다.

[0248] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 비만 치료에서 치료적으로 유효하다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 비만과 관련된 질환 치료에서 치료적으로 유효하다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 비만에 의해 야기되는 질환 치료에서 치료적으로 유효하다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 비만을 야기하는 질환 치료에서 치료적으로 유효하다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 대사 증후군 치료에서 치료적으로 유효하다.

[0249] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 예를 들어 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물을 투여받는 대상체는 비만, 초과 체중, 또는 체중 증가 방지를 가지거나, 가지는 것으로 진단되거나, 또는 치료를 필요로 하는 대상체이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 과체중이다. 본원에서 기술된 방법은 비만 치료, 체중 증가 감소, 체중 증가 방지, 체중 감량 촉진 등을 위한 방법을 포함한다. 그러한 방법은 예를 들어 대사 건강을 촉진할 수 있고/거나, 미적 이유 때문에 추구될 수 있고/거나, 높은 BMI 또는 체중을 갖는 환자들에게 금기되는 수술 개입을 환자에게 준비시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 체중 감량은 예를 들어 대상체가 과체중 및/또는 비만일 때 의학적으로 필요할 수 있고/거나 의학적으로 지시될 수 있다. 일부 실시양태에서, 체중 감량은 미용 목적일 수 있고, 예를 들어 체중 감량이 의학적으로 필요하고/거나 의학적으로 지시되든 그렇지 않은 대상체가 체중 감량을 요망할 때 그렇다.

[0250] 용어 "비만"은 체내의 과다 지방을 지칭한다. 비만은 관련 분야의 기술을 가진 자에 의해 승인되고 이용되는 임의의 수단에 의해 결정될 수 있다. 현재, 승인된 비만 측정은 체질량 지수(BMI)이고, 체질량 지수는 미터 단위의 키의 제곱에 대한 킬로그램 단위의 체중의 측정이다. 일반적으로, 20세 초과 성인의 경우, 약 18.5 내지 24.9의 BMI는 정상인 것으로 고려되고, 약 25.0 내지 29.9의 BMI는 과체중인 것으로 고려되고, 약 30.0 이상의 BMI는 비만인 것으로 고려되고, 약 40 이상의 BMI는 병적 비만인 것으로 고려된다. (예를 들어, Gallagher 등. (2000) Am J Clin Nutr 72:694-701을 참조한다.) 이들 BMI 범위는 증가된 질환 위험에 대한 체중의 효과에 기초한다. 높은 BMI 및 비만과 관련있는 일부 공통 병태는 심혈관 질환, 높은 혈압(즉, 고혈압), 골관절염, 암, 및 당뇨병을 포함한다. BMI가 체지방과 상관관계가 있을지라도, BMI와 실제 체지방의 관계는 연령 및 성별에 따라 상이하다. 예를 들어, 여성은 동일한 BMI에서 남성보다 더 높은 퍼센트의 체지방을 가질 가능성이 더 높다.

게다가, 정상, 과체중, 및 비만을 분리하는 BMI 문턱은 다른 인자들 중에서도 예를 들어 연령, 성별, 민족성, 체력 단련, 및 체형에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 비만을 갖는 대상체는 본원에서 기술된 바와 같은 치료의 투여 전에 적어도 약 25 kg/m^2 의 체질량 지수를 갖는 대상체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 비만을 갖는 대상체는 본원에서 기술된 바와 같은 치료의 투여 전에 적어도 약 30 kg/m^2 의 체질량 지수를 갖는 대상체일 수 있다.

[0251] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 적어도 하나의 IL을 예를 들어 적어도 하나의 활성 화합물과 조합하여 포함하는 조성물을 투여받는 대상체는 대사 장애 또는 대사 증후군을 가지거나, 가지는 것으로 진단되거나, 또는 치료하는 것을 필요로 하는 대상체이다. 용어 "대사 장애"는 손상된 또는 변경된 글루코스 조절 또는 글리세믹 제어와 관련된 또는 그것에 의해 격화된(aggavated) 임의의 장애, 예컨대 예를 들어 인슐린 저항성을 지칭한다. 그러한 장애는 비만; 과다 지방 조직; 당뇨병; 지방간 질환; 비알콜성 지방간 질환; 대사 증후군; 이상지질혈증; 고혈압; 고혈당; 및 심혈관 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대사 장애와 구별되는 "대사 증후군"은 함께 발생할 때 심혈관 질환 및 당뇨병을 발병시킬 위험을 증가시키는 의학적 장애의 조합을 지칭한다. 대사 증후군의 많은 정의가 예를 들어 the American Heart Association and the International Diabetes Foundation에 의해 확립되었다. 단지 한 예로서, WHO는 대사 증후군을 진성 당뇨병, 손상된 글루코스 내용성, 손상된 공복 글루코스 또는 인슐린 저항성 및 다음 중 둘 중에서 임의의 하나의 존재로 정의한다: 140/90 mmHg 이상 혈압, 이상지질혈증, 중심성 비만, 및 미세알부민뇨. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 비만, 초과 지방 조직; 당뇨병; 및 심혈관 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0252] 많은 활성 화합물, 예를 들어 제약학적 활성 화합물의 흡수는 용매 중의 화합물을 전달함으로써 개선될 수 있다. 그러나, 그러한 접근은 종종 생체내 사용에 부적합하고, 그 이유는 대부분 그러한 용매가 독성 부작용을 입증하고/거나 전달 지점에 자극제로서 작용하기 때문이다. 개선된 전달 동역학과 함께 낮은 독성을 제공할 수 있는 방법 및 조성물이 본원에서 기술된다.

[0253] 편의상, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 일부 용어 및 어구의 의미를 아래에 제공한다. 다르게 언급되지 않거나, 또는 문맥으로부터 암시되지 않으면, 다음 용어 및 어구는 아래에 제공된 의미를 포함한다. 정의는 특별한 실시양태를 기술하는 데 도움을 주기 위해 제공되고, 청구된 발명을 제한하는 것을 의도하지 않으며, 그 이유는 본 발명의 범위가 청구범위에 의해서만 제한되기 때문이다. 다르게 정의되지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 공통적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 관련 분야에서의 용어의 용법과 본원에서 제공된 그의 정의 사이에 명백한 불일치가 있으면, 명세서 내에 제공된 정의가 우세할 것이다.

[0254] 편의상, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에서 본원에서 이용되는 일부 용어를 여기에 수집한다.

[0255] 카르복실산은 화학식 RCOOH을 가지는 카르보닐을 지니는 작용기이고, 여기서, R은 지방족, 헤테로지방족, 알킬, 또는 헤테로알킬이다.

[0256] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 탄소 원자의 사슬을 가지는 직쇄 또는 분지쇄 포화 지방족 라디칼을 의미한다. 용어 "알킬"은 시클로알킬 또는 시클릭 알킬을 포함한다. C_x 알킬 및 C_x-C_y 알킬이 대표적으로 사용되고, 여기서 X 및 Y는 사슬에 있는 탄소 원자의 수를 지시한다. 예를 들어, C₁-C₆ 알킬은 1 내지 6 개 탄소의 사슬을 가지는 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 등)을 포함한다. 또 다른 라디칼과 함께 나타난 알킬(예를 들어, 아릴알킬에서처럼)은 지시된 원자 수를 가지는 직쇄 또는 분지쇄, 포화 알킬 2가 라디칼을 의미하거나, 또는 원자가 지시되지 않을 때는 결합을 의미하고, 예를 들어, (C₆-C₁₀)아릴(C₀-C₃)알킬은 페닐, 벤질, 펜에틸, 1-페닐에틸 3-페닐프로필 등을 포함한다. 알킬의 주골격에는 임의로 1 개 이상의 헤테로원자, 예컨대 N, O, 또는 S이 삽입될 수 있다. 알킬 라디칼의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, tert-부틸, 네오펜틸, n-헥실, 및 n-옥틸 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0257] 바람직한 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 그의 주골격에 30 개 이하 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C1-C30, 분지쇄의 경우 C3-C30), 및 더 바람직하게는 20 개 이하를 가진다. 마찬가지로, 바람직한 시클로알킬은 그의 고리 구조에 3 - 10 개 탄소 원자, 및 더 바람직하게는 고리 구조에 5, 6 또는 7 개 탄소를 가진다. 명세서, 실시예 및 청구범위 전체에 걸쳐서 사용되는 용어 "알킬" (또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬" 둘 모두를 포함하는 것으로 의도되고, 후자는 탄화수소 주골격의 1 개 이상의 탄소 상의 수소를 대체

하는 1 개 이상의 치환체를 가지는 알킬 모이어티를 지칭한다.

- [0258] 탄소 수가 다르게 명시되지 않는다면, 본원에서 사용되는 바와 같은 "저급 알킬"은 위에서 정의된 바와 같지만 1 내지 10 개 탄소, 더 바람직하게는 1 내지 6 개 탄소 원자를 그의 주골격 구조에 가지는 알킬기를 의미한다. 마찬가지로, "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 유사한 사슬 길이를 가진다. 본 출원 전체에 걸쳐서, 바람직한 알킬기는 저급 알킬이다. 바람직한 실시양태에서, 본원에서 알킬로 표기된 치환체는 저급 알킬이다.
- [0259] 치환된 알킬의 치환체는 할로젠, 히드록시, 니트로, 티올, 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴(포스포네이트 및 포스포네이트를 포함함), 설폰(설페이트, 설폰아미도, 설폰모일 및 설폰네이트를 포함함), 및 실릴기, 뿐만 아니라 에테르, 알킬티오, 카르보닐(케톤, 알데히드, 카르복실레이트, 및 에스테르를 포함함), -CF₃, -CN 등을 포함할 수 있다.
- [0260] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 불포화 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. C_x 알케닐 및 C_x-C_y 알케닐이 대표적으로 사용되고, 여기서 X 및 Y는 사슬에서의 탄소 원자의 수를 지시한다. 예를 들어, C₂-C₆ 알케닐은 1 내지 6 개 탄소 및 적어도 1 개의 이중 결합의 사슬을 가지는 알케닐, 예를 들어, 비닐, 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-메틸알릴, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐 등을 포함한다. 또 다른 라디칼과 함께 나타낸 알케닐(예를 들어, 아릴알케닐에서처럼)은 지시된 원자 수를 가지는 직쇄 또는 분지쇄, 알케닐 2가 라디칼을 의미한다. 알케닐의 주골격에는 임의로 1 개 이상의 헤테로원자, 예컨대 N, O, 또는 S이 삽입될 수 있다.
- [0261] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알키닐"은 적어도 1 개의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 불포화 탄화수소 라디칼을 지칭한다. C_x 알키닐 및 C_x-C_y 알키닐 이 대표적으로 사용되고, 여기서 X 및 Y는 사슬에서의 탄소 원자의 수를 지시한다. 예를 들어, C₂-C₆ 알키닐은 1 내지 6 개 탄소 및 적어도 1 개의 삼중 결합을 가지는 알키닐, 예를 들어, 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 이소펜티닐, 1,3-헥사-디인-일, n-헥시닐, 3-펜티닐, 1-헥센-3-이닐 등을 포함한다. 다른 라디칼과 함께 나타낸 알키닐(예를 들어, 아릴알키닐에서처럼)은 지시된 원자 수를 가지는 직쇄 또는 분지쇄, 알키닐 2가 라디칼을 의미한다. 알키닐의 주골격에는 임의로 1 개 이상의 헤테로원자, 예컨대 N, O, 또는 S이 삽입될 수 있다.
- [0262] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 선택되는 원자를 지칭한다. 용어 "할로젠 방사성 동위원소" 또는 "할로 동위원소"는 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 선택되는 원자의 방사성핵종을 지칭한다. 단리된 기로서 또는 큰 기의 일부로서의 "할로젠-치환된 모이어티" 또는 "할로-치환된 모이어티"는 1 개 이상의 "할로" 원자로 치환된 본원에서 기술된 바와 같은 지방족, 치환족, 또는 방향족 모이어티를 의미하고, 그러한 용어는 본 출원에서 정의된 바와 같다. 예를 들어, 할로-치환된 알킬은 할로알킬, 디할로알킬, 트리할로알킬, 퍼할로알킬 등(예를 들어 할로치환된 (C₁-C₃)알킬은 클로로메틸, 디클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸(-CF₃), 2,2,2-트리플루오로에틸, 퍼플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로-1,1-디클로로에틸 등을 포함함)을 포함한다.
- [0263] 용어 "시클릴" 또는 "시클로알킬"은 3 내지 12 개 탄소, 예를 들어 3 내지 8 개 탄소, 및 예를 들어 3 내지 6 개 탄소를 가지는 포화 및 부분 불포화 시클릭 탄화수소기를 지칭한다. C_x 시클릴 및 C_x-C_y 시클릴이 대표적으로 사용되고, 여기서 X 및 Y는 고리 시스템에서의 탄소 원자 수를 지시한다. 시클로알킬기는 추가로 예를 들어 1, 2, 3 또는 4 개 치환체로 임의로 치환될 수 있다. 시클릴기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥세닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 2,5-시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만탄-1-일, 데카히드로나프틸, 옥소시클로헥실, 디옥소시클로헥실, 티오시클로헥실, 2-옥소비시클로[2.2.1]헵트-1-일 등을 제한 없이 포함한다.
- [0264] 용어 "헤테로시클릴"은 모노시클릭의 경우 1 - 3 개 헤테로원자, 바이시클릭의 경우 1 - 6 개 헤테로원자, 또는 트리시클릭의 경우 1 - 9 개 헤테로원자를 가지는 비방향족 5 - 8 원 모노시클릭, 8 - 12 원 바이시클릭, 또는 11 - 14 원 트리시클릭 고리 시스템을 지칭하고, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택된다(예를 들어, 탄소 원자, 및 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭의 경우에 각각 N, O 또는 S 중 1 - 3, 1 - 6, 또는 1 - 9 개 헤테로원자). C_x 헤테로시클릴 및 C_x-C_y 헤테로시클릴이 대표적으로 사용되고, 여기서 X 및 Y는 고리 시스템에서의 탄소 원자의 수를 지시한다. 일부 실시양태에서, 각 고리의 1, 2 또는 3 개 수소 원자가 치환체에 의해 치환될 수 있다. 전형적인 헤테로시클릴기는 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리딜, 4-모르폴릴, 4-피페라지닐, 피롤리디닐, 퍼히드로피롤리디닐, 1,4-디아자피히드로에피닐,

1,3-디옥사닐, 1,4-디옥사닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0265] 용어 "바이시클릭" 및 "트리시클릭"은 융합된, 다리 걸친, 또는 단일 결합에 의해 결합된 폴리시클릭 고리 어셈블리를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "융합된 고리"는 두 고리 모두에 공통인 고리 원자가 서로 직접 결합될 때 바이시클릭 구조를 가지는 화합물을 형성하는 또 다른 고리에 결합된 고리를 지칭한다. 공통 융합된 고리의 비배제적 예는 데칼린, 나프탈렌, 안트라센, 페난트렌, 인돌, 푸란, 벤조푸란, 퀴놀린 등을 포함한다. 융합된 고리 시스템을 가지는 화합물은 포화, 부분 포화, 시클릴, 헤테로시클릴, 방향족, 헤테로방향족 등일 수 있다.

[0266] 용어 "아릴"은 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 융합된 방향족 고리 시스템을 지칭한다. C_x 아릴 및 C_x-C_y 아릴이 대표적으로 사용되고, 여기서 X 및 Y는 고리 시스템에서의 탄소 원자의 수를 지시한다. 전형적인 아릴기는 피리디닐, 피리미디닐, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 테트라졸릴, 인돌릴, 벤질, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 아졸레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 테트라히드로나프틸, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH 카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥신돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오펜 및 크산테닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 각 고리의 1, 2, 3 또는 4 개 수소 원자가 치환체로 치환될 수 있다.

[0267] 용어 "헤테로아릴"은 모노시클릭의 경우 1 - 3 개 헤테로원자, 바이시클릭의 경우 1 - 6 개 헤테로원자, 또는 트리시클릭의 경우 1 - 9 개 헤테로원자를 가지는 방향족 5 - 8 원 모노시클릭, 8 - 12 원 융합된 바이시클릭, 또는 11 - 14원 융합된 트리시클릭 고리 시스템을 지칭하고, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택된다 (예를 들어, 탄소 원자, 및 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 각각의 경우에 N, O 또는 S 중 1 - 3 개, 1 - 6 개, 또는 1 - 9 개 헤테로원자). C_x 헤테로아릴 및 C_x-C_y 헤테로아릴이 대표적으로 사용되고, 여기서 X 및 Y는 고리 시스템에서의 탄소 원자의 수를 지시한다. 헤테로아릴은 벤조[b]푸란, 벤조[b]티오펜, 벤즈이미다졸, 이미다조[4,5-c]피리딘, 퀴나졸린, 티에노[2,3-c]피리딘, 티에노[3,2-b]피리딘, 티에노[2,3-b]피리딘, 인돌리진, 이미다조[1,2a]피리딘, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 퀴녹살린, 나프티리딘, 퀴놀리진, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 인돌린, 벤족사졸, 벤조피라졸, 벤조티아졸, 이미다조[1,5-a]피리딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 이미다조[1,2-a]피리미딘, 이미다조[1,2-c]피리미딘, 이미다조[1,5-a]피리미딘, 이미다조[1,5-c]피리미딘, 피롤로[2,3-b]피리딘, 피롤로[2,3c]피리딘, 피롤로[3,2-c]피리딘, 피롤로[3,2-b]피리딘, 피롤로[2,3-d]피리미딘, 피롤로[3,2-d]피리미딘, 피롤로 [2,3-b]피라진, 피라졸로[1,5-a]피리딘, 피롤로[1,2-b]피리다진, 피롤로[1,2-c]피리미딘, 피롤로[1,2-a]피리미딘, 피롤로[1,2-a]피라진, 트리아조[1,5-a]피리딘, 프테리딘, 푸린, 카르바졸, 아크리딘, 페나진, 페노티아젠, 페녹사진, 1,2-디히드로피롤로[3,2,l-hi]인돌, 인돌리진, 피리도[1,2-a]인돌, 2(1H)-피리디논, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오펜, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥세파닐, 옥세타닐, 옥신돌릴,

피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 푸리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리딜, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라졸릴, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐 및 크산테닐로부터 유래되는 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 전형적인 헤테로아릴기는 피리딜, 푸릴 또는 푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미디닐, 티오페닐 또는 티에닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 티아졸릴, 나프티리디닐, 2-아미노-4-옥소-3,4-디히드로프테리딘-6-일, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 각 고리의 1, 2, 3, 또는 4 개 수소 원자가 치환체에 의해 치환될 수 있다.

[0268] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 치환된 모이어티 상의 수소 원자들 중 1 개 이상을 비제한적으로 알킬, 알케닐, 헤테로시클로알킬, 알콕시, 아릴옥시, 히드록시, 아미노, 아미도, 알킬아미노, 아릴아미노, 시아노, 할로, 메르캅토, 니트로, 카르보닐, 아실, 아릴 및 헤테로아릴기로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 독립적으로 대체한 것을 지칭한다.

[0269] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치환된"은 치환된 모이어티 상의 수소 원자들 중 1 개 이상(대표적으로 1, 2, 3, 4, 또는 5 개)은 아래에서 "치환체"의 정의에서 열거된 또는 다른 방식으로 명시된 치환체들의 군으로부터 독립적으로 선택된 치환체로 독립적으로 대체한 것을 지칭한다. 일반적으로, 비수소 치환체는 치환된 것으로 명시된 주어진 모이어티의 원자에 결합될 수 있는 임의의 치환체일 수 있다. 치환체의 예는 아실, 아실아미노, 아실옥시, 알데히드, 지환족, 지방족, 알칸설폰아미도, 알칸설폰닐, 알카릴, 알케닐, 알콕시, 알콕시카르보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬카르바노일, 알킬렌, 알킬리렌, 알킬티오, 알킬닐, 아미드, 아미도, 아미노, 아미노, 아미노알킬, 아랄킬, 아랄킬설폰아미도, 아렌설폰아미도, 아렌설폰닐, 방향족, 아릴, 아릴아미노, 아릴카르바노일, 아릴옥시, 아지도, 카르바모일, 카르보닐, 카르보닐(케톤을 포함함), 카르복시, 카르복실레이트, CF₃, 시아노(CN), 시클로알킬, 시클로알킬렌, 에스테르, 에테르, 할로알킬, 할로젠, 할로젠, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 히드록시, 히드록시, 히드록시알킬, 이미노, 이미노케톤, 케톤, 메르캅토, 니트로, 옥사알킬, 옥소, 옥소알킬, 포스포릴(포스포네이트 및 포스피네이트를 포함함), 실릴기, 설폰아미도, 설폰닐(설페이트, 설파모일 및 설폰네이트를 포함함), 티올, 및 우레이도 모이어티를 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이들 각각은 또한 임의로 치환될 수 있거나 또는 비치환될 수 있다. 일부 경우에서, 2개 치환체는 그들이 부착된 탄소(들)와 함께 고리를 형성할 수 있다.

[0270] 아릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 위치에서 1 개 이상의 치환체, 예를 들어, 할로젠, 알킬, 아랄킬, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 히드록실, 아미노, 니트로, 설프하이드릴, 이미노, 아미도, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 카르보닐, 카르복실, 실릴, 에테르, 알킬티오, 설폰닐, 케톤, 알데히드, 에스테르, 헤테로시클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, -CF₃, -CN 등으로 임의로 치환될 수 있다.

[0271] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "알콕실" 또는 "알콕시"는 부착된 산소 라디칼을 가지는 위에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 대표하는 알콕실기는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, tert-부톡시, n-프로필옥시, 이소-프로필옥시, n-부틸옥시, 이소-부틸옥시 등을 포함한다. "에테르"는 산소에 의해 공유결합적으로 연결된 2개 탄화수소이다. 따라서, 알킬을 에테르가 되게 하는 알킬의 치환체는 알콕실이거나 또는 알콕실과 비슷하고, 예컨대 -O-알킬, -O-알케닐, 및 -O-알킬닐 중 하나로 나타낼 수 있다. 아록시는 -O-아릴 또는 O-헤테로아릴로 나타낼 수 있고, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 아래에서 정의되는 바와 같다. 알콕시 및 아록시기는 알킬에 대해 위에서 기술된 바와 같이 치환될 수 있다.

[0272] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아랄킬"은 아릴기(예를 들어, 방향족 또는 헤테로방향족 기)로 치환된 알킬기를 지칭한다.

[0273] 용어 "알킬티오"는 부착된 황 라디칼을 가지는 위에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, "알킬티오" 모이어티는 -S-알킬, -S-알케닐, 및 -S-알킬닐 중 하나로 나타낸다. 대표하는 알킬티오기는 메틸티오, 에틸티오 등을 포함한다. 용어 "알킬티오"는 또한 시클로알킬기, 알켄 및 시클로알켄기, 및 알킨기를 포함한다. "아릴티오"는 아릴 또는 헤테로아릴기를 지칭한다.

[0274] 용어 "설페닐"은 라디칼 -SO-를 의미한다. 설페닐 라디칼은 다양한 치환체로 추가로 치환되어 설페닐, 설페닐아미

드, 설퍼닐 에스테르, 설퍼사이드 등을 포함하는 상이한 설퍼닐기를 형성할 수 있다는 것을 주목한다.

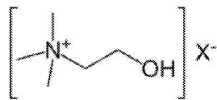
- [0275] 용어 "설퍼닐"은 라디칼 $-SO_2-$ 을 의미한다. 설퍼닐 라디칼은 다양한 치환체로 추가로 치환되어 설퍼산 ($-SO_3H$), 설퍼아미드, 설퍼노이트 에스테르, 설퍼 등 을 포함하는 상이한 설퍼닐기를 형성할 수 있다는 것을 주목한다.
- [0276] 용어 "티오펜"은 라디칼 $-C(S)-$ 을 의미한다. 티오펜 라디칼은 다양한 치환체로 추가로 치환되어 티오산, 티오아미드, 티오에스테르, 티오케톤 등 을 포함하는 상이한 티오펜라디칼을 형성할 수 있다는 것을 주목한다.
- [0277] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 를 의미한다. 용어 "알킬아미노"는 질소에 부착된 적어도 1 개의 직쇄 또는 분지쇄 불포화 지방족, 시클릴, 또는 헤테로시클릴 라디칼을 가지는 질소 모이어티를 의미한다. 예를 들어, 대표하는 아미노기는 $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(C_1-C_{10}알킬)$, $-N(C_1-C_{10}알킬)_2$ 등 을 포함한다. 용어 "알킬아미노"는 "알케닐아미노", "알킬닐아미노", "시클릴아미노", 및 "헤테로시클릴아미노"를 포함한다. 용어 "아릴아미노"는 질소에 부착된 적어도 1 개의 아릴 라디칼을 가지는 질소 모이어티를 의미한다. 예를 들어 $-NH$ 아릴, 및 $-N(아릴)_2$. 용어 "헤테로아릴아미노"는 질소에 부착된 적어도 1 개의 헤테로아릴 라디칼을 가지는 질소 모이어티를 의미한다. 예를 들어 $-NH$ 헤테로아릴, 및 $-N(헤테로아릴)_2$. 임의로, 2개 치환체는 질소와 함께 또한 고리를 형성할 수 있다. 다르게 지시되지 않으면, 아미노 모이어티를 함유하는 본원에서 기술된 화합물은 그의 보호된 유도체를 포함할 수 있다. 아미노 모이어티를 위한 적합한 보호기는 아세틸, tert-부톡시카르보닐, 벤질 옥시카르보닐 등 을 포함한다.
- [0278] 용어 "아미노알킬"은 1 개 이상의 치환된 또는 비치환된 질소 원자($-N-$)가 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐의 탄소 원자들 사이에 위치하는 경우를 제외한, 위에서 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 및 알킬닐을 의미한다. 예를 들어, (C_2-C_6) 아미노알킬은 2 내지 6 개 탄소 및 탄소 원자 사이에 위치하는 1 개 이상의 질소 원자를 포함하는 사슬을 지칭한다.
- [0279] 용어 "알콕시알콕시"는 $-O(알킬)-O(알킬)$, 예컨대 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 등 을 의미한다. 용어 "알콕시카르보닐"은 $-C(O)O(알킬)$, 예컨대 $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ 등 을 의미한다. 용어 "알콕시알킬"은 $-(알킬)-O(알킬)$, 예컨대 $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$ 등 을 의미한다. 용어 "아릴옥시"는 $-O(아릴)$, 예컨대 $-O$ -페닐, $-O$ -피리디닐 등 을 의미한다. 용어 "아릴알킬"은 $-(알킬)-(아릴)$, 예컨대 벤질(즉, $-CH_2$ 페닐), $-CH_2$ -피리디닐 등 을 의미한다. 용어 "아릴알킬옥시"는 $-O(알킬)-(아릴)$, 예컨대 $-O$ -벤질, $-O-CH_2$ -피리디닐 등 을 의미한다. 용어 "시클로알킬옥시"는 $-O(시클로알킬)$, 예컨대 $-O$ -시클로헥실 등 을 의미한다. 용어 "시클로알킬알킬옥시"는 $-O(알킬)-(시클로알킬)$, 예컨대 $-OCH_2$ 시클로헥실 등 을 의미한다. 용어 "아미노알콕시"는 $-O(알킬)-NH_2$. 예컨대 $-OCH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH_2$ 등 을 의미한다. 용어 "모노- 또는 디-알킬아미노"는 각각 $-NH(알킬)$ 또는 $-N(알킬)(알킬)$, 예컨대 $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등 을 의미한다. 용어 "모노- 또는 디-알킬아미노알콕시"는 각각 $-O(알킬)-NH(알킬)$ 또는 $-O(알킬)-N(알킬)(알킬)$, 예컨대 $-OCH_2NHCH_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 등 을 의미한다. 용어 "아릴아미노"는 $-NH(아릴)$, 예컨대 $-NH$ -페닐, $-NH$ -피리디닐 등 을 의미한다. 용어 "아릴알킬아미노"는 $-NH(알킬)-(아릴)$, 예컨대 $-NH$ -벤질, $-NHCH_2$ -피리디닐 등 을 의미한다. 용어 "알킬아미노"는 $-NH(알킬)$, 예컨대 $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$ 등 을 의미한다. 용어 "시클로알킬아미노"는 $-NH(시클로알킬)$, 예컨대 $-NH$ -시클로헥실 등 을 의미한다. 용어 "시클로알킬알킬아미노"는 $-NH(알킬)-(시클로알킬)$, 예컨대 $-NHCH_2$ -시클로헥실 등.
- [0280] 본원에서 제공된 모든 정의에 관해서 명시된 것 외의 추가의 치환체가 포함될 수 있다는 의미에서 정의가 개방형으로 해석되어야 한다는 것을 주목한다. 따라서, C_1 알킬은 1 개 탄소 원자가 있다는 것을 지시하지만, 탄소 원자 상의 치환체가 무엇인지를 지시하지 않는다. 따라서, C_1 알킬은 메틸(즉, $-CH_3$) 뿐만 아니라 $-CR_aR_bR_c$ 를 포함하고, 여기서 R_a , R_b , 및 R_c 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의의 다른 치환체일 수 있고, 여기서 탄소에 대해 알과 위치에 있는 원자는 헤테로원자 또는 시아노이다. 따라서, CF_3 , CH_2OH 및 CH_2CN 은 모두 C_1 알킬이다.
- [0281] 다르게 언급되지 않는다면, 본원에서 묘사된 구조가 1 개 이상의 동위원소로 풍부화된 원자의 존재만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의도한다. 예를 들어, 이중수소 또는 삼중수소에 의한 수소 원자의 대체, 또는 ^{13}C - 또는

¹⁴C-풍부 탄소에 의한 탄소의 대체를 제외한 본 구조를 가지는 화합물은 본 발명의 범위 내이다.

- [0282] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 가지지만 구조가 상이한 화합물을 지칭한다. 입체배치(configuration) 및/또는 입체형태(conformation)만 상이한 이성질체는 "입체이성질체"라고 부른다. 용어 "이성질체"는 또한 거울상 이성질체(enantiomer)를 지칭하는 데 사용된다.
- [0283] 용어 "거울상 이성질체"는 서로 거울상이지만 중첩될 수 없는 한 쌍의 분자 이성질체 중 하나를 기술하는 데 사용된다. 거울상 이성질체를 표기하거나 또는 지칭하는 데 사용되는 다른 용어는 "입체이성질체"(키랄 중심 주변의 상이한 배열 또는 입체화학 때문임; 모든 거울상 이성질체가 입체이성질체이지만, 모든 입체이성질체가 거울상 이성질체는 아님) 또는 "광학 이성질체"(상이한 방향에서 평면편광된 빛을 회전시키는 상이한 순수 거울상 이성질체의 능력인 순수 거울상 이성질체의 광학 활성 때문임)를 포함한다. 거울상 이성질체는 일반적으로 동일한 물리적 특성, 예컨대 용점 및 비점을 가지고, 또한 동일한 분광 특성을 가진다. 거울상 이성질체는 평면편광된 빛과의 상호작용에 관해서 및 생물학적 활성에 관해서 서로 상이할 수 있다.
- [0284] 용어 "라세미 혼합물", "라세미 화합물" 또는 "라세미체"는 한 화합물의 두 거울상 이성질체의 혼합물을 지칭한다. 이상적인 라세미 혼합물은 (+) 거울상 이성질체의 광학 회전이 (-) 거울상 이성질체의 광학 회전을 상쇄하도록 하는 화합물의 두 거울상 이성질체의 50:50 혼합물인 라세미 혼합물이다.
- [0285] 라세미 혼합물과 관련해서 사용될 때 용어 "분할하는" 또는 "분할"은 라세미체를 두 에난티오모르픽 형태(즉, (+) 및 (-); 또는 (R) 및 (S) 형태)로 라세미체의 분리를 지칭한다. 용어는 또한 라세미체의 한 이성질체를 생성물로 거울상 선택성 전환하는 것을 지칭할 수 있다.
- [0286] 용어 "거울상 이성질체 과잉" 또는 "ee"는 한 거울상 이성질체가 다른 한 거울상 이성질체를 초과하여 생성된 반응 생성물을 지칭하고, (+)- 및 (-)-거울상 이성질체의 혼합물에 대해 정의되고, 조성은 몰 또는 중량 또는 부피 분율 $F_{(+)}$ 및 $F_{(-)}$ (여기서 $F_{(+)}$ 및 $F_{(-)}$ 의 합 = 1)로 주어진다. 거울상 이성질체 과잉은 $*F_{(+)} - F_{(-)}$ 로 정의되고, 퍼센트 거울상 이성질체 과잉은 $100 \times *F_{(+)} - F_{(-)}$ 이다. 거울상 이성질체의 "순도"는 그의 ee 또는 퍼센트 ee 값(% ee)으로 기술된다.
- [0287] "정제된 거울상 이성질체" 또는 "순수 거울상 이성질체" 또는 "분할된 거울상 이성질체" 또는 "거울상 이성질체 과잉의 화합물"로 표현되든 표현되지 않든, 용어들이 한 거울상 이성질체의 양이 다른 한 거울상 이성질체의 양을 초과하는 것을 지시하는 것을 의도한다. 따라서, 거울상 이성질체 제조물을 지칭할 때, 주요 거울상 이성질체의 퍼센트(예를 들어 몰 또는 중량 또는 부피 기준) 및(또는) 주요 거울상 이성질체의 퍼센트 거울상 이성질체 과잉 중 둘 모두(또는 어느 하나)는 제조가 정제된 거울상 이성질체 제조를 나타내는지 결정하는 데 사용될 수 있다.
- [0288] 이성질체의 "거울상 이성질체성 순도" 또는 "거울상 이성질체 순도"라는 용어는 정제된 거울상 이성질체의 정성적 또는 정량적 측정을 지칭하고, 대표적으로, 측정은 ee 또는 거울상 이성질체성 과잉에 기반하여 표현된다.
- [0289] 용어 "실질적으로 정제된 거울상 이성질체", "실질적으로 분할된 거울상 이성질체" "실질적으로 정제된 거울상 이성질체 제조물"은 한 거울상 이성질체가 다른 한 거울상 이성질체에 비해 풍부화되고, 더 바람직하게는 다른 한 거울상 이성질체가 거울상 이성질체 또는 거울상 이성질체 제조물의 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 및 더 바람직하게는 5% 미만, 및 훨씬 더 바람직하게는 2% 미만을 나타내는 제조물(예를 들어 비광학적 활성 출발 물질, 기질, 또는 중간체로부터 유래됨)을 지시하는 것을 의도한다.
- [0290] 용어 "정제된 거울상 이성질체", "분할된 거울상 이성질체" 및 "정제된 거울상 이성질체 제조물"은 한 거울상 이성질체(예를 들어, R-거울상 이성질체)가 다른 한 거울상 이성질체에 비해 풍부하고, 더 바람직하게는 다른 한 거울상 이성질체(예를 들어 S-거울상 이성질체)가 제조물의 30% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만(예를 들어 이 특별한 경우에는 R-거울상 이성질체에 S-거울상 이성질체가 실질적으로 없음), 및 더 바람직하게는 5% 미만, 훨씬 더 바람직하게는 2% 미만을 나타내는 제조물(예를 들어 비광학적 활성 출발 물질, 기질 또는 중간체로부터 유래됨)을 지시하는 것을 의도한다. 정제된 거울상 이성질체는 다른 한 거울상 이성질체가 실질적으로 없게 합성될 수 있거나, 또는 정제된 거울상 이성질체는 입체우선적(stereopreferred) 절차로 합성된 후 그 다음에 분리 단계가 뒤따를 수 있거나, 또는 정제된 거울상 이성질체는 라세미 혼합물로부터 유래될 수 있다.
- [0291] 기호 "E"로 지시된 거울상 이성질체 비라고도 또한 불리는 용어 "거울상 선택성"은 라세미 기질로부터 생성물

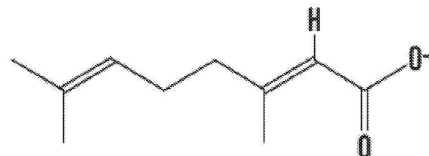
라세미 혼합물 중에 한 거울상 이성질체를 다른 한 거울상 이성질체에 비해 상대적으로 생성하는 효소의 선택적 용량을 지칭하고, 다시 말해서, 그것은 거울상 이성질체를 구별하는 효소의 능력의 측정이다. 비선택적 반응은 1의 E를 가지고, 한편으로 20 초과 E를 갖는 분할이 일반적으로 합성 또는 분할에 유용한 것으로 여겨진다. 거울상 선택성은 문제의 거울상 이성질체 사이의 전환률의 차이에 의해 야기된다. 거울상 이성질체 중 하나가 풍부한 반응 생성물이 얻어지고; 반대로, 남은 기질은 다른 거울상 이성질체가 풍부하다. 실용적 목적으로, 거울상 이성질체 중 하나가 많은 과량으로 얻어지는 것이 일반적으로 바람직하다. 이것은 전환 과정을 어느 일정한 전환 정도로 종결시킴으로써 달성된다.

[0292] CAGE (콜린 및 제라네이트)는 양이온 콜린(예를 들어, 구조 I 참조) 및 음이온 제라네이트 또는 제라산(예를 들어, 구조 II 및 III 참조)을 포함하는 이온성 액체이다. CAGE의 제조는 예를 들어 국제 특허 공개 WO 2015/066647에서 기술된 바와 같을 수 있거나, 또는 본원에서 기술된 바와 같을 수 있고; 이 특허 공개는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.



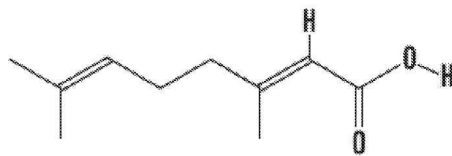
[0293]

[0294] 구조 I



[0295]

[0296] 구조 II



[0297]

[0298] 구조 III

[0299] 용어 "저하", "감소된", "감소", 또는 "억제하다"는 모두 본원에서는 통계적으로 유의미한 양의 저하를 의미하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, "감소하다", "감소" 또는 "저하" 또는 "억제하다"는 대표적으로 기준 수준(예를 들어 주어진 치료 또는 작용제의 부재)과 비교해서 적어도 10%의 저하를 의미하고, 예를 들어, 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 또는 그 초과와 저하를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "감소" 또는 "억제"는 기준 수준과 비교해서 완전 억제 또는 감소를 포함하지 않는다. "완전 억제"는 기준 수준과 비교해서 100% 억제이다. 저하는 바람직하게는 주어진 장애가 없는 개체의 경우에 정상 범위 내인 것으로 승인된 수준까지 내려갈 수 있다.

[0300] 용어 "증가된", "증가시키다", "증진시키다", 또는 "활성화하다"는 모두 본원에서 통계적으로 유의미한 양의 증가를 의미하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 용어 "증가된", "증가시키다", "증진시키다", 또는 "활성화하다"는 기준 수준과 비교해서 적어도 10%의 증가, 예를 들어 기준 수준과 비교해서 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 증가 또는 100% 증가를 포함해서 100% 증가까지의 증가 또는 10-100% 사이의 임의의 증가, 또는 기준 수준과 비교해서 적어도 약 2 배, 또는 적어도 약 3 배, 또는 적어도 약 4 배, 또는 적어도 약 5 배 또는 적어도 약 10 배 증가, 또는 2 배 내지 10 배 또는 그 초과 사이의 임의의 증가를 의미할 수 있다. 표시자 또는 증상의 맥락에서, "증가"는 그러한 수준의 통계적으로 유의미한 증가이다.

[0301] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 사람 또는 동물을 의미한다. 통상적으로 동물은 척추동물 예컨대 영장류, 설치류, 가정에서 기르는 동물 또는 게임 동물이다. 영장류는 침팬지, 시노몰로구스원숭이, 거미원숭이,

및 마카크, 예를 들어 붉은털원숭이(Rhesus)를 포함한다. 설치류는 마우스, 래트, 마멋, 흰담비, 토끼 및 햄스터를 포함한다. 가정에서 기르는 동물 및 게임 동물은 소, 말, 돼지, 사슴, 들소, 버팔로, 고양이과 동물 중, 예를 들어 가정에서 기르는 고양이, 개과 동물 중, 예를 들어, 개, 여우, 늑대, 조류 중, 예를 들어 닭, 예뽀, 타조, 및 어류, 예를 들어 송어, 메기 및 연어를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 영장류, 예를 들어 사람이다. 용어 "개체", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 호환가능하게 사용된다.

[0302] 바람직하게는, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 사람, 사람이 아닌 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 말, 또는 소일 수 있지만, 이들 예에 제한되지 않는다. 사람 외의 포유동물은 유리하게는 본원에서 기술된 병태의 동물 모델을 대표하는 대상체로서 사용될 수 있다. 대상체는 수컷 또는 암컷일 수 있다.

[0303] 대상체는 치료를 필요로 하는 병태 또는 그러한 병태와 관련된 하나 이상의 합병증으로 이전에 진단되었거나 또는 앓거나 또는 가지는 것으로 확인되었고, 임의로 병태 또는 병태와 관련된 하나 이상의 합병증의 치료를 이미 겪은 사람 또는 동물일 수 있다. 대안으로, 대상체는 또한 병태 또는 병태와 관련된 하나 이상의 합병증을 가지는 것으로 이전에 진단되지 않은 사람 또는 동물일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 병태 또는 병태와 관련된 하나 이상의 합병증의 하나 이상의 위험 인자를 나타내는 대상체 또는 위험 인자를 나타내지 않는 사람 또는 동물일 수 있다.

[0304] 특별한 병태의 치료를 "필요로 하는 대상체"는 그 병태를 가지거나, 그 병태를 가지는 것으로 진단되거나, 또는 그 병태를 발병할 위험이 있는 사람 또는 동물일 수 있다.

[0305] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단백질" 및 "폴리펩티드"는 본원에서는 인접하는 잔기의 알파-아미노기 및 카르복시기 사이의 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 일련의 아미노산 잔기를 표기하는 데 호환가능하게 사용된다. 용어 "단백질" 및 "폴리펩티드"는 크기 또는 기능과 상관 없이 변형된 아미노산(예를 들어, 포스포릴화, 당화, 글리코실화 등) 및 아미노산 유사체를 포함하는 아미노산의 중합체를 지칭한다. "단백질" 및 "폴리펩티드"는 종종 상대적으로 큰 폴리펩티드에 관해서 사용되고, 반면에 용어 "펩티드"는 종종 작은 폴리펩티드에 관해서 사용되지만, 관련 분야에서 이들 용어의 용법은 겹친다. 용어 "단백질" 및 "폴리펩티드"는 유전자 생성물 및 그의 단편을 지칭할 때 본원에서 호환가능하게 사용된다. 따라서, 전형적인 폴리펩티드 또는 단백질은 유전자 생성물, 천연 발생 단백질, 동족체, 오르토로그(ortholog), 패럴로그(paralog), 단편 및 전술한 것들의 다른 동등물, 변이체, 단편, 및 유사체를 포함한다.

[0306] 본원에서 기술된 다양한 실시양태에서, 변이체 (천연 발생 또는 다른 방식으로), 대립유전자, 동족체, 보존적으로 변형된 변이체, 및/또는 임의의 기술된 특별한 폴리펩티드의 보존성 치환 변이체가 포함된다는 것이 추가로 고려된다. 아미노산 서열에 관해, 기술을 가진 자는 코딩 서열에서 단일의 아미노산 또는 작은 백분율의 아미노산을 변경시키는 핵산, 펩티드, 폴리펩티드, 또는 단백질 서열에 대한 개개의 치환, 결실 또는 첨가가 "보존적으로 변형된 변이체"이고, 여기서 변경은 화학적으로 유사한 아미노산으로 아미노산의 치환을 초래하고 폴리펩티드의 요망되는 활성을 보유한다는 것을 인식할 것이다. 그러한 보존적으로 변형된 변이체는 본 개시물과 일치하는 다형성 변이체, 중간 동족체 및 대립유전자에 추가하는 것이고, 본 개시물과 일치하는 다형성 변이체, 중간 동족체, 및 대립유전자를 배제하지 않는다.

[0307] 주어진 아미노산은 유사한 물리화학적 특징을 가지는 잔기로 대체될 수 있고, 예를 들어 하나의 지방족 잔기로 또 다른 지방족 잔기의 치환(예컨대 Ile, Val, Leu, 또는 Ala 서로 간에), 또는 하나의 극성 잔기로 또 다른 극성 잔기의 치환(예컨대 Lys와 Arg 사이; Glu와 Asp 사이; 또는 Gln과 Asn 사이)일 수 있다. 다른 그러한 보존적 치환, 예를 들어 유사한 소수도 특징을 가지는 전체 영역의 치환은 잘 알려져 있다. 보존적 아미노산 치환을 포함하는 폴리펩티드를 본원에서 기술된 검정들 중 임의의 하나로 검사하여 네이티브(native) 또는 기준 폴리펩티드의 요망되는 활성, 예를 들어 활성 및 특이성이 보유된다는 것을 확인할 수 있다.

[0308] 아미노산들은 그들의 측쇄의 특성의 유사성에 따라서 그룹화될 수 있다(A. L. Lehninger, in Biochemistry, second ed., pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)): (1) 비극성: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) 비하전된 극성: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) 산성: Asp (D), Glu (E); (4) 염기성: Lys (K), Arg (R), His (H). 대안으로, 천연 발생 잔기는 공통 측쇄 특성을 기준으로 하여 그룹으로 나눌 수 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe. 비보존적 치환은 이들 부류 중 한 부류의 구성원을 또 다른 부류로 교환하는 것을 수반할 것이다. 특별한 보존적 치환은 예를 들어 Ala을 Gly 또는 Ser로; Arg을 Lys로; Asn을 Gln 또는 His로; Asp를 Glu로; Cys를 Ser로; Gln을 Asn로; Glu를 Asp로;

Gly를 Ala 또는 Pro로; His를 Asn 또는 Gln로; Ile를 Leu 또는 Val로; Leu를 Ile 또는 Val로; Lys를 Arg, Gln 또는 Glu로; Met를 Leu, Tyr 또는 Ile로; Phe를 Met, Leu 또는 Tyr로; Ser을 Thr로; Thr을 Ser로; Trp를 Tyr로; Tyr를 Trp로; 및/또는 Phe를 Val, Ile 또는 Leu로의 치환을 포함한다.

- [0309] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드(또는 그러한 폴리펩티드를 코딩하는 핵산)는 본원에서 기술된 아미노산 서열 중 한 서열의 기능성 단편일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "기능성 단편"은 본원에서 아래에서 기술된 검정에 따라서 야생형 기준 폴리펩티드의 활성의 적어도 50%를 보유하는 펩티드의 단편 또는 세그먼트이다. 기능성 단편은 본원에서 개시된 서열의 보존적 치환을 포함할 수 있다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 폴리펩티드는 본원에서 기술된 서열의 변이체일 수 있다. 일부 실시양태에서, 변이체는 보존적으로 변형된 변이체이다. 보존적 치환 변이체는 예를 들어 네이티브 뉴클레오티드 서열의 돌연변이에 의해 얻을 수 있다. 본원에서 지칭되는 "변이체"는 네이티브 또는 기준 폴리펩티드와 실질적으로 상동인 폴리펩티드이지만, 이것은 하나의 또는 복수의 결실, 삽입 또는 치환 때문에 네이티브 또는 기준 폴리펩티드의 아미노산 서열과 상이한 아미노산 서열을 가진다. 변이체 폴리펩티드-코딩 DNA 서열은 네이티브 또는 기준 DNA 서열과 비교할 때 뉴클레오티드의 하나 이상의 첨가, 결실, 또는 치환을 포함하지만 활성을 보유하는 변이체 단백질 또는 그의 단편을 코딩하는 서열을 포함한다. 폭넓고 다양한 PCR-기반 부위 특이적 돌연변이유발 접근은 관련 분야에서 알려져 있고, 통상의 숙련된 기술자에 의해 응용될 수 있다.
- [0311] 변이체 아미노산 또는 DNA 서열은 네이티브 또는 기준 서열과 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 그 초과 동일할 수 있다. 네이티브와 돌연변이체 서열 사이의 상동성 정도(퍼센트 일치도)는 예를 들어 월드 와이드 웹으로 이 목적으로 흔히 이용되는 자유롭게 입수가능한 컴퓨터 프로그램을 사용하여 두 서열을 비교함으로써 결정될 수 있다 (예를 들어 기본 설정을 갖는 BLASTp 또는 BLASTn).
- [0312] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 변이체는 본원에서 제공되는 기준 서열 중 하나와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 그 초과와 서열 상동성을 가지고 기준 서열의 야생형 활성, 예를 들어 인크레틴 활성을 보유하는 폴리펩티드일 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 변이체는 본원에서 제공되는 천연 발생 기준 서열 중 하나와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 그 초과와 서열 상동성을 가지고, 기준 서열의 야생형 활성, 예를 들어 인크레틴 활성을 보유하는 폴리펩티드일 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 변이체는 본원에서 제공된 기준 서열 중 하나와 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 그 초과와 서열 상동성을 가지고 기준 서열의 야생형 활성, 예를 들어 인크레틴 활성을 보유하는 천연 발생 폴리펩티드일 수 있다.
- [0313] 네이티브 아미노산 서열의 변경은 관련 분야의 기술을 가진 자에게 알려진 많은 기술 중 임의의 기술에 의해 달성될 수 있다. 돌연변이는 예를 들어 네이티브 서열의 단편과의 결찰을 가능하게 하는 제한 부위에 의해 플랭킹되는(flanked) 돌연변이체 서열을 함유하는 올리고뉴클레오티드를 합성함으로써 특별한 좌(locus)에서 도입될 수 있다. 결찰 후, 결과적으로 얻은 재구조화된 서열은 요망되는 아미노산 삽입, 치환, 또는 결실을 가지는 유사체를 코딩한다. 대안으로, 올리고뉴클레오티드-지향 부위-특이적 돌연변이유발 절차가 요구되는 치환, 결실, 또는 삽입에 따라 변경된 특별한 코돈을 가지는 변경된 뉴클레오티드 서열을 제공하는 데 이용될 수 있다. 그러한 변경을 일으키는 기술은 매우 잘 확립되고, 예를 들어 Walder 등. (Gene 42:133, 1986); Bauer 등. (Gene 37:73, 1985); Craik (BioTechniques, January 1985, 12-19); Smith 등. (Genetic Engineering: Principles and Methods, Plenum Press, 1981); 및 미국 특허 번호 4,518,584 및 4,737,462에서 개시된 것들을 포함하고, 이 문헌들은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 폴리펩티드의 적절한 입체형태를 유지하는 데 관련되지 않는 임의의 시스템인 잔기는 또한 일반적으로 세린으로 치환되어서 그 분자의 산화 안정성을 개선하고 이상 가교를 방지할 수 있다. 반대로, 시스템인 결함(들)이 폴리펩티드에 첨가되어 그의 안정성을 개선하거나 또는 올리고머화를 촉진할 수 있다.
- [0314] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 즉, 항원과 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 지칭한다. 이 용어는 또한 두 면역글로불린 중사슬 및 두 면역글로불린 경사슬로 구성된 항체 뿐만 아니라 전체 길이 항체 및 그의 항원 결합 부분을 포함하는 다양한 형태를 지칭하고; 예를 들어 면역글로불린 분자, 단일클론 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 사람화 항체, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 이황화 연결된 Fv, scFv, 단일 도메인 항체(dAb), 이중체(diabody), 다중특이적 항체, 듀얼(dual) 특이적 항체, 항유전자형 항체, 이중특이적(bispecific) 항체, 그의 기능적 활성 에피토프-결합 부분, 및/또는 이중기능성 잡종 항체를 포함한다. 각 중사슬은 상기 중사슬의 가변 영역(본원에서는 HCVR 또는 VH로 약기함) 및 상기 중사슬의 불변 영역으로 구성된다. 중사슬 불변 영역은 3개 도메인 CH1,

CH2 및 CH3으로 이루어진다. 각 경사슬은 상기 경사슬의 가변 영역(LCVR 또는 VL로 약기함) 및 상기 경사슬의 불변 영역으로 구성된다. 경사슬 불변 영역은 CL 도메인으로 이루어진다. VH 및 VL 영역은 상보성 결정 영역(CDR)이라고 불리는 초가변 영역으로 추가로 나뉠 수 있고, 프레임워크 영역(FR)이라고 불리는 보존된 영역이 산재될 수 있다. 따라서 각 VH 및 VL 영역은 N 말단부터 C 말단까지 다음 순서로 배열되는 3 개 CDR 및 4 개 FR로 이루어진다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 이 구조는 관련 분야의 숙련된 자에게는 잘 알려져 있다.

[0315] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체 시약"은 적어도 하나의 면역글로불린 가변 도메인 또는 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하고, 주어진 항원에 특이적으로 결합하는 폴리펩티드를 지칭한다. 항체 시약은 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 항체 또는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체 시약은 항체 또는 항체의 항원항체 시약은 단일클론 항체 또는 단일클론 항체의 항원 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체는 중(H)사슬 가변 영역(본원에서는 VH로 약기함) 및 경(L)사슬 가변 영역(본원에서는 VL로 약기함)을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 항체는 두 중(H)사슬 가변 영역 및 두 경(L)사슬 가변 영역을 포함한다. 용어 "항체 시약"은 항체의 항원 결합 단편 (예를 들어, 단일 사슬 항체, Fab 및 sFab 단편, F(ab')₂, Fd 단편, Fv 단편, scFv, 및 도메인 항체(dAb) 단편 뿐만 아니라 완전 항체를 포함한다.

[0316] 항체 및/또는 항체 시약은 면역글로불린 분자, 단일클론 항체, 키메릭 항체, CDR 이식된 항체, 사람화 항체, 완전 사람 항체, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 이종화 연결된 Fv, scFv, 단일 도메인 항체, 이중체, 다중특이적 항체, 듀얼 특이적 항체, 항유전자형 항체, 이중특이적 항체, 및 그의 기능적 활성 에피토프 결합 부분을 포함할 수 있다.

[0317] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "나노바디"(nanobody) 또는 단일 도메인 항체(sdAb)는 낙타과 및 단봉낙타로부터 얻은 항체의 작은 단일 가변 도메인(VHH)을 포함하는 항체를 지칭한다. 뉴월드(new world) 구성원 예컨대 라마(Llama) 종(라마 파코스(Lama paccos), 라마 글라마(Lama glama) 및 라마 비쿠그나(Lama vicugna))을 포함하는 낙타 및 단봉낙타(카멜루스 바클리아누스(Camelus bacrianus) 및 칼레루스 드로마테리우스(Calculus dromaderius))과의 구성원으로부터 얻은 항체 단백질은 크기, 구조적 복잡성 및 사람 대상체에 대한 항원성에 관해서 특성화되었다. 자연에서 발견되는 포유동물의 이 과로부터의 일부 IgG 항체는 경사슬이 결여되고, 따라서 다른 동물로부터의 항체의 경우와 달리 2개 중사슬 및 2개 경사슬을 가지는 대표적 4개 사슬 사차 구조와 구조적으로 다르다. PCT/EP93/02214(1994년 3월 3일 공개된 WO 94/04678; 이 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)를 참조한다.

[0318] VHH로 확인된 작은 단일 가변 도메인인 낙타과 항체의 영역은 유전 공학에 의해 얻어서 표적에 대해 높은 친화성을 가지는 작은 단백질을 생성할 수 있고, 그 결과로 "낙타과 나노바디"라고 알려진 저분자량 항체 유래 단백질을 얻는다. 1998년 6월 2일에 등록된 미국 특허 번호 5,759,808을 참조하고; 또한 Stijlemans, B. 등., 2004 J Biol Chem 279: 1256-1261; Dumoulin, M. 등., 2003 Nature 424: 783-788; Pleschberger, M. 등. 2003 Bioconjugate Chem 14: 440-448; Cortez-Retamozo, V. 등. 2002 Int J Cancer 89: 456-62; 및 Lauwereys, M. 등. 1998 EMBO J. 17: 3512-3520을 참조하고; 각 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 낙타과 항체 및 항체 단편의 조작된 라이브러리는 예를 들어 Ablynx, Ghent, Belgium으로부터 상업적으로 입수가능하다. 사람이 아닌 기원의 다른 항체와 마찬가지로, 낙타과 항체의 아미노산 서열을 재조합에 의해 변경시켜서 사람 서열과 더 밀접하게 비슷한 서열을 얻을 수 있고, 즉 나노바디가 "사람화"될 수 있다. 따라서, 사람에 대한 낙타과 항체의 천연 저항원성이 추가로 감소될 수 있다.

[0319] 낙타과 나노바디는 사람 IgG 분자의 분자량의 대략 1/10의 분자량을 가지고, 그 단백질은 불과 수 나노미터의 물리적 직경을 가진다. 작은 크기의 한 결과는 더 큰 항체 단백질에 기능적으로 보이지 않는 항원 부위에 결합하는 낙타과 나노바디의 능력이고, 즉, 낙타과 나노바디가 고전 면역학적 기술을 사용하여 다른 점에서는 난해한 항원을 검출하는 시약으로서 및 가능한 치료적 작용제로서 유용하다. 따라서, 작은 크기의 또 다른 결과는 낙타과 나노바디가 표적 단백질의 그루브(groove) 또는 좁은 클레프트(cleft)에서 특이적 부위와 결합의 결과로서 억제할 수 있고, 따라서 고전적 항체보다 고전적 저분자량 약물의 기능과 더 밀접하게 비슷한 용량에서 쓸모가 있을 수 있다는 점이다. 저분자량 및 소형 크기는 추가로 낙타과 나노바디가 극도로 열안정성이고, 극단 pH 및 단백질분해성 소화에도 안정하고, 저조한 항원성이라는 결과를 초래한다. 2004년 8월 19일에 공개된 미국 특허 출원 20040161738을 참조하고; 이 문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 사람에 대한 낮은 항원성과 조합된 이들 특징은 큰 치료적 잠재력을 지시한다.

[0320] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "핵산" 또는 "핵산 서열"은 리보핵산, 데옥시리보핵산 또는 그의 유사체의

단위를 포함하는 임의의 분자, 바람직하게는 중합체 분자를 지칭한다. 핵산은 단일가닥 또는 이중가닥일 수 있다. 단일가닥 핵산은 변성된 이중가닥 DNA의 1개 핵산 가닥일 수 있다. 대안으로, 그것은 임의의 이중가닥 DNA로부터 유래되지 않은 단일가닥 핵산일 수 있다. 한 측면에서, 핵산은 DNA일 수 있다. 또 다른 측면에서, 핵산은 RNA일 수 있다. 적합한 DNA는 예를 들어 cDNA를 포함할 수 있다. 적합한 RNA는 예를 들어 mRNA를 포함할 수 있다.

[0321] 본원에서 사용되는 바와 같이, "억제성 핵산"은 표적의 발현을 억제할 수 있는 핵산 분자, 예를 들어, 이중가닥 RNA(dsRNA), 억제성 RNA(iRNA) 등을 지칭한다.

[0322] 이중가닥 RNA 분자(dsRNA)는 RNA 간섭(RNAi)이라고 알려진 고도로 보존된 조절 메카니즘으로 유전자 발현을 차단한다는 것이 밝혀져 있다. 본원에서 기술된 억제성 핵산은 30 개 뉴클레오티드 이하 길이, 즉 15 - 30 개 뉴클레오티드 길이, 일반적으로 19 - 24 개 뉴클레오티드 길이의 영역을 가지는 RNA 가닥(안티센스 가닥)을 포함할 수 있고, 이 영역은 표적화된 mRNA 전사체의 적어도 일부와 실질적으로 상보적이다. 이들 iRNA의 사용은 mRNA 전사체의 표적화된 분해를 가능하게 하고, 결과적으로 표적의 저하된 발현 및/또는 활성을 초래한다.

[0323] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "iRNA"는 RNA(또는 본원에서 아래에서 기술된 바와 같은 변형된 핵산)를 함유하고 RNA-유도 침묵 복합체(RISC) 경로를 통해 RNA 전사체의 표적화된 절단을 매개하는 작용제를 지칭한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은 iRNA는 표적의 발현 및/또는 활성의 억제를 달성한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 세포를 억제제(예를 들어 iRNA)와 접촉시키는 것은 세포에서의 표적 mRNA 수준이 iRNA가 존재하지 않는 세포에서 발견되는 표적 mRNA 수준의 적어도 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 100%를 포함하여 100%까지 저하하는 결과를 초래한다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 대상체에게 억제제(예를 들어 iRNA)를 투여하는 것은 대상체에서의 표적 mRNA 수준이 iRNA가 존재하지 않는 대상체에서 발견되는 표적 mRNA 수준의 적어도 약 5%, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 99%, 100%를 포함하여 100%까지 저하하는 결과를 초래한다.

[0324] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, iRNA는 dsRNA일 수 있다. dsRNA는 충분히 상보적이어서 dsRNA가 사용될 조건 하에서 혼성화하여 듀플렉스(duplex) 구조를 형성하는 두 RNA 가닥을 포함한다. dsRNA의 한 가닥(안티센스 가닥)은 표적 서열에 대해 실질적으로 상보적인 및 일반적으로 완전히 상보적인 상보성 영역을 포함한다. 표적 서열은 표적의 발현 동안에 형성된 mRNA의 서열로부터 유래될 수 있고, 예를 들어 그것은 1 개 이상의 인트론 경계를 포괄할 수 있다. 다른 한 가닥(센스 가닥)은 안티센스 가닥에 대해 상보적인 영역을 포함하고, 이렇게 해서 두 가닥은 적합한 조건 하에서 조합될 때 혼성화하여 듀플렉스 구조를 형성한다. 일반적으로, 듀플렉스 구조는 15 개부터 30 개까지의 염기쌍 길이, 더 일반적으로는 18 개부터 25 개까지의 염기쌍 길이, 훨씬 더 일반적으로는 19 개부터 24 개까지의 염기쌍 길이, 및 가장 일반적으로는 19 개부터 21 개까지의 염기쌍 길이이다. 마찬가지로, 표적 서열에 대한 상보성 영역은 15 개부터 30 개까지의 염기쌍 길이, 더 일반적으로는 18 개부터 25 개까지의 염기쌍 길이, 훨씬 더 일반적으로는 19 개부터 24 개까지의 염기쌍 길이, 및 가장 일반적으로는 19 개부터 21 개까지의 염기쌍 길이 뉴클레오티드 길이이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, dsRNA는 15 개부터 20 개까지의 뉴클레오티드 길이이고, 다른 실시양태에서 dsRNA는 25 개부터 30 개까지의 뉴클레오티드 길이이다. 통상의 숙련된 사람이 인지하는 바와 같이, 절단을 위해 표적화된 RNA의 표적화된 영역은 가장 자주 더 큰 RNA 분자, 종종 mRNA 분자의 일부일 것이다. 적절한 경우, mRNA 표적의 "일부"는 RNAi-지향 절단(즉, RISC 경로를 통한 절단)을 위한 기질이기에 충분한 길이의 mRNA 표적의 인접 서열이다. 9개 염기쌍의 짧은 듀플렉스를 가지는 dsRNA는 일부 상황 하에서 RNAi-지향 RNA 절단을 매개할 수 있다. 가장 자주, 표적은 적어도 15 개 뉴클레오티드 길이, 바람직하게는 15 - 30 개 뉴클레오티드 길이일 것이다.

[0325] 억제성 핵산의 유형의 전형적인 실시양태는 예를 들어 siRNA, shRNA, miRNA, 및/또는 amiRNA를 포함할 수 있고, 이들은 관련 분야에서 잘 알려져 있다.

[0326] 임의의 측면의 일부 실시양태에서, iRNA의 RNA, 예를 들어, dsRNA는 안정성 또는 다른 유익한 특성을 증진시키도록 화학적으로 변형된다. 본원에서 기술된 핵산은 관련 분야에서 잘 확립된 방법, 예컨대 "Current protocols in nucleic acid chemistry", Beaucage, S.L. 등. (Edrs.), John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA에서 기술된 방법에 의해 합성될 수 있고/거나 변형될 수 있고, 이로써 이 문헌은 본원에 참고로 포함된다. 변형은 예를 들어, (a) 말단 변형, 예를 들어, 5' 말단 변형(포스포릴화, 접합, 역연결(inverted linkage) 등) 3' 말단 변형(접합, DNA 뉴클레오티드, 역연결 등), (b) 염기 변형, 예를 들어, 안정화 염기, 탈안정화 염기, 또는 파트너의 확장된 레퍼토리와 염기쌍을 이루는 염기로 대체, 염기 (비염기성 뉴클레오티드) 또는 접합된 염기의

제거, (c) 당 변형(예를 들어, 2' 위치 또는 4' 위치) 또는 당 대체, 뿐만 아니라 (d) 포스포디에스테르 연결의 변형 또는 대체를 포함한 주골격 변형을 포함한다. 본원에서 기술된 실시양태에 유용한 RNA 화합물의 구체적인 예는 변형된 주골격을 함유하거나 또는 천연 뉴클레오시드간 연결을 함유하지 않는 RNA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 변형된 주골격을 가지는 RNA는 그 중에서도 주골격에 인 원자를 가지지 않는 것들을 포함한다. 본 명세서의 목적상, 및 관련 분야에서 때때로 참조문으로 인용되는 바와 같이, 뉴클레오시드간 주골격에 인 원자를 가지지 않는 변형된 RNA는 또한 올리고뉴클레오시드인 것으로 여겨질 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 변형된 RNA는 그의 뉴클레오시드간 주골격에 인 원자를 가질 것이다.

[0327] 변형된 RNA 주골격은 예를 들어, 포스포로티오에이트, 키랄 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포트리에스테르, 아미노알킬포스포트리에스테르, 3'-알킬렌 포스포네이트 및 키랄 포스포네이트를 포함하는 메틸 및 다른 알킬 포스포네이트, 포스포네이트, 3'-아미노 포스포르아미데이트 및 아미노알킬포스포르아미데이트를 포함하는 포스포르아미데이트, 티오노포스포르아미데이트, 티오노알킬포스포네이트, 티오노알킬포스포트리에스테르, 및 정상 3'-5' 연결을 가지는 보라노포스페이트, 이들의 2'-5' 연결된 유사체, 및 뉴클레오시드 단위들의 이웃하는 쌍들이 3'-5'와 5'-3' 또는 2'-5'와 5'-2' 연결된 역극성을 가지는 것들을 포함할 수 있다. 다양한 염, 혼합된 염 및 유리 산 형태도 또한 포함된다. 인 원자를 포함하지 않는 변형된 RNA 주골격은 짧은 사슬 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오시드간 연결, 혼합된 헤테로원자 및 알킬 또는 시클로알킬 뉴클레오시드간 연결, 또는 하나 이상의 짧은 사슬 헤테로원자 또는 헤테로시클릭 뉴클레오시드간 연결에 의해 형성되는 주골격을 가진다. 이들은 모르폴리노 연결(뉴클레오시드의 당 부분으로부터 일부 형성됨)을 가지는 것들; 실록산 주골격; 설피드, 설픽시드 및 설피온 주골격; 포름아세틸 및 티오포름아세틸 주골격; 메틸렌 포름아세틸 및 티오포름아세틸 주골격; 알켄 함유 주골격; 설파메이트 주골격; 메틸렌아미노 및 메틸렌히드라지노 주골격; 설피네이트 및 설피온아미드 주골격; 아미드 주골격; 혼합된 N, O, S 및 CH₂ 성분 부분을 가지는 다른 것들, 및 헤테로원자 주골격, 및 특히 --CH₂--NH--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--O--CH₂-- [메틸렌(메틸아미노) 또는 MMI 주골격이라고 알려짐], --CH₂--O--N(CH₃)--CH₂--, --CH₂--N(CH₃)--N(CH₃)--CH₂-- 및 --N(CH₃)--CH₂--CH₂-- 을 갖는 올리고뉴클레오시드를 포함한다[여기서 네이티브 포스포디에스테르 주골격은 --O--P--O--CH₂--로 나타냄].

[0328] iRNA에 사용을 위해 적합한 또는 고려되는 다른 RNA 모방체에서는, 뉴클레오티드 단위의 당 및 뉴클레오시드간 연결, 즉 주골격 둘 모두가 새로운 기로 대체된다. 염기 단위는 적당한 핵산 표적 화합물과의 혼성화를 위해 유지된다. 한 그러한 올리고머 화합물인 우수한 혼성화 특성을 가지는 것으로 밝혀진 RNA 모방체는 펩티드 핵산(PNA)이라고 불린다. PNA 화합물에서, RNA의 당 주골격은 아미드 함유 주골격, 특히 아미노에틸글리신 주골격으로 대체된다. 핵염기는 보유하고, 주골격의 아미드 부분의 아자 질소 원자에 직접 또는 간접 결합된다.

[0329] iRNA의 RNA는 또한 1 개 이상의 고정된(locked) 핵산(LNA)을 포함하도록 변형될 수 있다. 고정된 핵산은 변형된 리보스 모이어티를 가지는 뉴클레오티드이고, 여기서 리보스 모이어티는 2' 및 4' 탄소를 연결하는 가외의 다리를 포함한다. 이 구조는 3'-엔도 구조적 입체형태에서 리보스를 효과적으로 "고정한다". siRNA에 고정된 핵산의 첨가는 혈청에서 siRNA 안정성을 증가시키고 탈표적(off-target) 효과를 감소시키는 것으로 밝혀졌다(Elmen, J. 등., (2005) *Nucleic Acids Research* 33(1):439-447; Mook, OR. 등., (2007) *Mol Canc Ther* 6(3):833-843; Grunweller, A. 등., (2003) *Nucleic Acids Research* 31(12):3185-3193).

[0330] 변형된 RNA는 또한 1 개 이상의 치환된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 본원에서 기술된 iRNA, 예를 들어, dsRNA는 다음 중 하나를 2' 위치에 포함할 수 있다: OH; F; O-, S-, 또는 N-알킬; O-, S-, 또는 N-알케닐; O-, S- 또는 N-알키닐; 또는 O-알킬-O-알킬, 여기서 알킬, 알케닐 및 알키닐은 치환된 또는 비치환된 C1 내지 C10 알킬 또는 C2 내지 C10 알케닐 및 알키닐일 수 있다. 전형적인 적합한 변형은 O[(CH₂)_nO] mCH₃, O(CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNH₂, O(CH₂)_nCH₃, O(CH₂)_nNH₂, 및 O(CH₂)_nON[(CH₂)_nCH₃]₂를 포함하고, 여기서 n 및 m은 1 내지 약 10이다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, dsRNA는 다음 중 하나를 2' 위치에 포함한다: C1 내지 C10 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 알카릴, 아랄킬, O-알카릴 또는 O-아랄킬, SH, SCH₃, OCN, Cl, Br, CN, CF₃, OCF₃, SOCH₃, SO₂CH₃, ONO₂, NO₂, N₃, NH₂, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알카릴, 아미노알킬아미노, 폴리알킬아미노, 치환된 실릴, RNA 절단기, 리포터기, 중간삽입체(intercalator), iRNA의 약물동태학적 특성을 개선하는 기, 또는 iRNA의 약물동역학적 특성을 개선하는 기, 및 유사한 특성을 가지는 다른 치환체. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 변형은 2' 메톡시에톡시 (2'-O--CH₂CH₂OCH₃, 또한 2'-O-(2-메톡시에틸) 또는 2'-MOE라고도 알려짐) (Martin 등., *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78:486-504) 즉, 알콕시-알콕시기를 포함한다. 또 다른 전형적인 변형은 2'-디메틸아미노옥시에톡시, 즉, 본원에서 아래 실시예에 기술된 바와 같은 2'-DMAOE라고도 또한 알려진 O(CH₂)₂ON(CH₃)₂ 기, 및 2'-디메틸아미노에톡시에톡시(관련 분야에서는 또한 2'-O-디메틸아미노에톡시에틸 또는 2'-DMAEOE라고도 알려짐), 즉, 또한 본원에서 아래 실시예에 기술된 2'-O--CH₂--O--CH₂--N(CH₂)₂이다.

- [0331] 다른 변형은 2'-메톡시(2'-OCH₃), 2'-아미노프로폭시(2'-OCH₂CH₂CH₂NH₂) 및 2'-플루오로(2'-F)를 포함한다. 유사한 변형을 또한 iRNA의 RNA의 다른 위치에서, 특히 3' 말단 뉴클레오티드 상에 또는 2'-5' 연결된 dsRNA에서 당의 3' 위치 및 5'-말단 뉴클레오티드의 5' 위치에서 할 수 있다. iRNA는 또한 당 모방체 예컨대 시클로부틸 모이어티를 펜토푸라노실 당 대신에 가질 수 있다.
- [0332] 억제성 핵산은 또한 핵염기(종종 관련 분야에서는 단순히 "염기"라고 부름) 변형 또는 치환을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비변형된" 또는 "천연" 핵염기는 푸린 염기 아데닌(A) 및 구아닌(G), 및 피리미딘 염기 티민(T), 시토신(C) 및 우라실(U)을 포함한다. 변형된 핵염기는 다른 합성 및 천연 핵염기 예컨대 5-메틸시토신(5-me-C), 5-히드록시메틸 시토신, 크산틴, 히포크산틴, 2-아미노아데닌, 아데닌 및 구아닌의 6-메틸 및 다른 알킬 유도체, 아데닌 및 구아닌의 2-프로필 및 다른 알킬 유도체, 2-티오우라실, 2-티오티민 및 2-티오시토신, 5-할로우라실 및 시토신, 5-프로피닐 우라실 및 시토신, 6-아조 우라실, 시토신 및 티민, 5-우라실 (슈도우라실), 4-티오우라실, 8-할로, 8-아미노, 8-티오, 8-티오알킬, 8-히드록실 및 다른 8-치환된 아데닌 및 구아닌, 5-할로, 특히 5-브로모, 5-트리플루오로메틸 및 다른 5-치환된 우라실 및 시토신, 7-메틸구아닌 및 7-메틸아데닌, 8-아자구아닌 및 8-아자아데닌, 7-테아자구아닌 및 7-다아자아데닌 및 3-테아자구아닌 및 3-테아자아데닌을 포함한다. 이들 핵염기 중 일부는 본 발명에서 특징을 이루는 억제성 핵산의 결합 친화성을 증가시키는데 특히 유용하다. 이들은 5-치환된 피리미딘, 6-아자피리미딘 및 N-2, N-6 및 0-6 치환된 푸린을 포함하고, 2-아미노프로필아데닌, 5-프로피닐우라실 및 5-프로피닐시토신을 포함한다. 5-메틸시토신 치환은 핵산 듀플렉스 안정성을 0.6 - 1.2 °C 증가시키는 것으로 밝혀져 있고 (Sanghvi, Y. S., Crooke, S. T. and Lebleu, B., Eds., dsRNA Research and Applications, CRC Press, Boca Raton, 1993, pp. 276-278), 전형적인 염기 치환이고, 2'-O-메톡시에틸 당 변형과 조합될 때는 훨씬 더 특히 그렇다.
- [0333] 위에서 기술된 변형된 핵산, 주골격, 및 핵염기의 제조는 관련 분야에서 잘 알려져 있다.
- [0334] 본 발명에서 특징을 이루는 억제성 핵산의 또 다른 변형은 iRNA의 활성, 세포 분포, 약물동태학적 특성, 또는 세포 흡수를 증진시키는 하나 이상의 리간드, 모이어티 또는 접합체에 억제성 핵산의 화학적 연결을 포함한다. 그러한 모이어티는 지질 모이어티 예컨대 콜레스테롤 모이어티(Letsinger 등., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86: 6553-6556), 콜산(Manoharan 등., Biorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4:1053-1060), 티오에테르, 예를 들어, 베틸-S-트리틸올(Manoharan 등., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660:306-309; Manoharan 등., Biorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3:2765-2770), 티오콜레스테롤(Oberhauser 등., Nucl. Acids Res., 1992, 20:533-538), 지방족 사슬, 예를 들어, 도데칸디올 또는 운테실 잔기(Saison-Behmoaras 등., EMBO J, 1991, 10:1111-1118; Kabanov 등., FEBS Lett., 1990, 259:327-330; Svinarchuk 등., Biochimie, 1993, 75:49-54), 인지질, 예를 들어, 디-핵사데실-rac-글리세롤 또는 트리에틸-암모늄 1,2-디-O-핵사데실-rac- 글리세로-3-포스포네이트(Manoharan 등., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654; Shea 등., Nucl. Acids Res., 1990, 18:3777-3783), 폴리아민 또는 폴리에틸렌 글리콜 사슬(Manoharan 등., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14:969-973), 또는 아다만탄 아세트산(Manoharan 등., Tetrahedron Lett., 1995, 36:3651-3654), 팔미틸 모이어티(Mishra 등., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264:229-237), 또는 옥타데실아민 또는 핵시아미노-카르보닐옥시콜레스테롤 모이어티(Crooke 등., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277:923-937)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0335] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "백터"는 숙주 세포에 전달을 위해 또는 상이한 숙주 세포 사이의 수송을 위해 설계된 핵산 구조체를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 백터는 바이러스 또는 비바이러스일 수 있다. 용어 "백터"는 적절한 제어 요소와 관련될 때 복제를 할 수 있고 유전자 서열을 세포에 수송할 수 있는 임의의 유전자 요소를 포함한다. 백터는 클로닝 백터, 발현 백터, 재조합 백터, 플라스미드, 파지, 트랜스포손, 코스미드, 염색체, 바이러스, 비리온 등을 포함한다.
- [0336] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "발현 백터"는 백터 상의 전사 조절 서열에 연결된 서열로부터 RNA 또는 폴리펩티드의 발현을 지휘하는 백터를 지칭한다. 발현된 서열은 종종 세포와 이종이지만, 반드시 그렇지 않다. 발현 백터는 추가 요소를 포함할 수 있고, 예를 들어 발현 백터는 두 복제 시스템을 가질 수 있고, 따라서 그것이 두 유기체에서, 예를 들어 사람 세포에서는 발현을 위해 및 원핵세포 숙주에서는 클로닝 및 증폭을 위해 유지되는 것을 허용한다. 용어 "발현"은 RNA 및 단백질 생성 및 적당한 대로 단백질 분비에 관련된 세포 과정을 지칭하고, 적용가능한 경우, 예를 들어 전사, 전사체 프로세싱, 번역 및 단백질 폴딩(folding), 변형 및 프로세싱을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "발현 생성물"은 유전자로부터 전사된 RNA, 및 유전자로부터 전사된 mRNA의 번역에 의해 얻은 폴리펩티드를 포함한다. 용어 "유전자"는 적당한 조절 서열에 작동가능하게 연결될 때 시험관내에서 또는 생체내에서 RNA에 전사되는 핵산 서열(DNA)을 의미한다. 유전자는 코딩 영역에 선행하는 및

후행하는 영역, 예를 들어 5' 비번역된(5' UTR) 또는 "리더"(leader) 서열 및 3' UTR 또는 "트레일러"(trailer) 서열, 뿐만 아니라 개별 코딩 세그먼트(엑손) 사이의 개재 서열(인트론)을 포함할 수 있거나 또는 포함할 수 없다.

- [0337] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "바이러스 벡터"는 바이러스 기원의 적어도 하나의 요소를 포함하고 바이러스 벡터 입자 안에 패키징되는 용량을 가지는 핵산 벡터 구조체를 지칭한다. 바이러스 벡터는 본원에서 기술된 바와 같은 폴리펩티드를 코딩하는 핵산을 비필수 바이러스 유전자 대신에 함유할 수 있다. 벡터 및/또는 입자는 시험관내에서 또는 생체내에서 임의의 핵산을 세포 내로 수송할 목적으로 이용될 수 있다. 많은 형태의 바이러스 벡터가 관련 분야에 알려져 있다.
- [0338] "재조합 벡터"는 이중 핵산 서열을 포함하는 벡터, 또는 생체내에서 발현할 수 있는 "형질전환유전자"를 의미한다. 본원에서 기술된 벡터는 일부 실시양태에서는 다른 적합한 조성물 및 요법과 조합될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 일부 실시양태에서, 벡터는 에피솜이다. 적합한 에피솜 벡터의 사용은 관심 뉴클레오티드를 대상체에서 높은 복제 수의 염색체의 DNA로 유지하고, 이렇게 함으로써 염색체 통합의 잠재적 효과를 제거하는 수단을 제공한다.
- [0339] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료", "치료하는", 또는 "호전"은 치료적 치료를 지칭하고, 여기서 목적은 질환 또는 장애와 관련된 병태, 예를 들어 본원에서 기술된 병태 또는 질환의 진행 또는 심각성을 역전하거나, 경감시키거나, 호전시키거나, 억제하거나, 둔화하거나 또는 멈추게 하는 것이다. 용어 "치료하는"은 병태, 질환 또는 장애의 적어도 하나의 불리한 효과 또는 증상을 감소시키거나 또는 경감시키는 것을 포함한다. 치료는 일반적으로 하나 이상의 증상 또는 임상 표시자가 감소되면 "유효"하다. 대안으로, 치료는 질환의 진행이 감소되거나 또는 정지되면 "유효"하다. 즉, "치료"는 치료 부재 하에서 예상되는 것과 비교해서 증상 또는 표시자의 개선 뿐만 아니라 증상의 진행 또는 악화의 중지, 또는 둔화를 포함한다. 유의한 또는 요망되는 임상 결과는 검출가능하든 또는 검출불가능하든 하나 이상의 증상(들)의 경감, 질환 정도의 약화, 질환의 안정화된(즉, 악화하지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 호전 또는 일시적 완화, 차도(부분적이든 전체적이든), 및/또는 저하된 사망률을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 질환의 "치료"라는 용어는 또한 질환의 증상 또는 부작용의 완화(일시적 완화 치료를 포함함)를 포함한다.
- [0340] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 본원에서는 제약학상 허용되는 담체, 예를 들어 제약 산업에서 흔히 사용되는 담체와 조합하는 활성 작용제를 지칭한다. 어구 "제약학상 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 합리적 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 사람 및 동물의 조직과 접촉해서 사용하기에 적합한 그들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투여량 형태를 지칭하는 데 이용된다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 제약학상 허용되는 담체는 물 외의 담체일 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 제약학상 허용되는 담체는 크림, 에멀전, 겔, 리포솜, 나노입자, 및/또는 연고일 수 있다. 임의의 측면의 일부 실시양태에서, 제약학상 허용되는 담체는 인공 또는 조작된 담체, 예를 들어 활성 성분이 자연에서 발생하는 것으로 발견되지 않는 담체일 수 있다.
- [0341] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는"은 요망되는 부위에 작용제의 적어도 부분 전달을 초래하는 방법 또는 경로에 의해 본원에서 개시된 바와 같은 화합물을 대상체 안에 넣는 것을 지칭한다. 본원에서 개시된 화합물을 포함하는 제약 조성물은 대상체에서 유효 치료를 초래하는 임의의 적당한 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0342] 본원에서 사용되는 바와 같이, "접촉하는"은 작용제를 적어도 하나의 세포에 전달하거나 또는 노출시키기 위한 임의의 적당한 수단을 지칭한다. 전형적인 전달 방법은 세포 배양 배지에 직접 전달, 관류, 주사, 또는 관련 분야의 숙련된 자에게 잘 알려진 다른 전달 방법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 접촉하는은 사람 신체 활동, 예를 들어, 주사; 분주, 혼합 및/또는 디캔팅(decanting) 행위; 및/또는 전달 장치 또는 기계의 조종을 포함한다.
- [0343] 용어 "유효량"은 병태와 관련된 증상의 적어도 약간의 호전을 제공하기에 충분한 조성물의 양을 의미한다. 한 실시양태에서, "유효량"은 병태를 가지는 대상체에서 병태의 표시자 또는 증상을 저조하게 할 조성물의 양을 의미한다.
- [0344] 용어 "통계적으로 유의미한" 또는 "유의미하게"는 통계적 유의미성을 지칭하고, 일반적으로 2 표준편차(2SD) 이상 차이를 의미한다.
- [0345] 실시예 외에서, 또는 다르게 지시된 경우, 본원에서 사용되는 성분의 양 또는 반응 조건을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에서 용어 "약"으로 수식된 것으로 이해해야 한다. 용어 "약"은 백분율과 관련해서 사용될 때 $\pm 1\%$

를 의미할 수 있다.

- [0346] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"(comprising) 또는 "포함한다"(comprise)는 본 발명에 필수적이지만, 필수적이든 그렇지 않든 명시되지 않은 요소의 포함에 개방적인 방법 및 조성물 및 그의 각각의 성분(들)과 관련해서 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"은 제시된 정의된 요소 외에도 추가로 다른 요소들이 또한 존재할 수 있다는 것을 의미한다. "포함하는"의 사용은 제한이라기보다는 포함(inclusion)을 지시한다.
- [0347] 용어 "로 이루어지는"은 본원에서 기술된 바와 같은 조성물, 방법, 및 그의 각각의 성분을 지칭하고, 이것은 실시양태의 설명에서 열거되지 않은 임의의 요소를 배제한다.
- [0348] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "로 본질적으로 이루어지는"은 주어진 실시양태에 요구되는 요소를 지칭한다. 이 용어는 본 발명의 실시양태의 기본적인 및 새로운 또는 기능적인 특징(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가 요소의 존재를 허용한다.
- [0349] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "특이적 결합"은 두 분자, 화합물, 세포 및/또는 입자 사이의 화학적 상호작용을 지칭하고, 여기서 제1 엔터티(entity)는 그것이 비표적인 제3 엔터티와 결합하는 것보다 더 큰 특이성 및 친화성으로 제2 표적 엔터티에 결합한다. 일부 실시양태에서, 특이적 결합은 제3 비표적 엔터티에 대한 친화성보다 적어도 10 배, 적어도 50 배, 적어도 100 배, 적어도 500 배, 적어도 1000 배 또는 그 초과인 제2 표적 엔터티에 대한 제1 엔터티의 친화성을 지칭할 수 있다. 주어진 표적에 특이적인 시약은 이용되는 검정의 조건 하에서 표적에 특이적 결합을 나타내는 것이다.
- [0350] 단수 용어 "a", "an", 및 "the"는 문맥이 명백히 다르게 지시하지 않으면 복수 지시대상을 포함한다. 마찬가지로, 단어 "또는"은 문맥이 명백히 다르게 지시하지 않으면 "및"을 포함하는 것으로 의도된다. 본원에서 기술된 것과 유사한 또는 동등한 방법 및 물질이 본 개시물의 실시 또는 시험에 사용될 수 있을지라도, 적합한 방법 및 물질이 아래에서 기술된다. 약어 "e.g."는 라틴어 *exempli gratia*로부터 유래되고, 본원에서는 비제한적 예를 지시하는 데 사용된다. 따라서, 약어 "e.g."는 용어 "예를 들어"와 동의어이다.
- [0351] 본원에서 개시된 본 발명의 대안적 요소 또는 실시양태의 그룹화는 제한으로서 해석되지 않아야 한다. 각 그룹 구성원은 개별적으로 또는 그 그룹의 다른 구성원 또는 본원에서 발견되는 다른 요소와의 임의의 조합으로 지칭될 수 있고 청구될 수 있다. 한 그룹의 하나 이상의 구성원은 편의성 및/또는 특허성 때문에 한 그룹에 포함될 수 있거나 또는 그로부터 삭제될 수 있다. 임의의 그러한 포함 또는 삭제가 발생할 때, 본원에서 명세서는 변형된 대로의 그룹을 함유하고, 따라서 첨부된 청구범위에서 사용되는 모든 마르쿠쉬 그룹의 설명을 이행하는 것으로 여긴다.
- [0352] 본원에서 다르게 정의되지 않는다면, 본 출원과 관련해서 사용되는 과학 및 기술 용어는 본 개시물이 속하는 관련 분야의 통상의 기술을 가진 자가 공통적으로 이해하는 의미를 가질 것이다. 본 발명이 본원에서 기술된 특별한 방법론, 프로토콜, 및 시약 등에 제한되지 않고 그러해서 달라질 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본원에서 사용되는 전문용어는 특별한 실시양태를 기술하기 위한 목적일 뿐이고, 본 발명의 범위를 제한하는 것을 의도하지 않으며, 본 발명의 범위는 청구범위에 의해서만 한정된다. 면역학 및 분자 생물학에서 공통 용어의 정의는 The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 19th Edition, published by Merck Sharp & Dohme Corp., 2011 (ISBN 978-0-911910-19-3); Robert S. Porter 등. (eds.), The Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine, published by Blackwell Science Ltd., 1999-2012 (ISBN 9783527600908); 및 Robert A. Meyers (ed.), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, published by VCH Publishers, Inc., 1995 (ISBN 1-56081-569-8); Immunology by Werner Luttmann, published by Elsevier, 2006; Janeway's Immunobiology, Kenneth Murphy, Allan Mowat, Casey Weaver (eds.), Taylor & Francis Limited, 2014 (ISBN 0815345305, 9780815345305); Lewin's Genes XI, published by Jones & Bartlett Publishers, 2014 (ISBN-1449659055); Michael Richard Green and Joseph Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 4th ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA (2012) (ISBN 1936113414); Davis 등., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., New York, USA (2012) (ISBN 044460149X); Laboratory Methods in Enzymology: DNA, Jon Lorsch (ed.) Elsevier, 2013 (ISBN 0124199542); Current Protocols in Molecular Biology (CPMB), Frederick M. Ausubel (ed.), John Wiley and Sons, 2014 (ISBN 047150338X, 9780471503385), Current Protocols in Protein Science (CPPS), John E. Coligan (ed.), John Wiley and Sons, Inc., 2005; 및 Current Protocols in Immunology (CPI) (John E. Coligan, ADA M Kruisbeek, David H Margulies, Ethan M Shevach, Warren Strobe,

(eds.) John Wiley and Sons, Inc., 2003 (ISBN 0471142735, 9780471142737)에서 찾을 수 있고, 이들 문헌의 내용은 모두 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

- [0353] 관련 분야의 기술을 가진 자는 유용한 화학요법 작용제를 쉽게 확인할 수 있다(예를 들어 Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2014, Edward Chu, Vincent T. DeVita Jr., Jones & Bartlett Learning; Principles of Cancer Therapy, Chapter 85 in Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition; Therapeutic Targeting of Cancer Cells: Era of Molecularly Targeted Agents and Cancer Pharmacology, Chs. 28-29 in Abeloff's Clinical Oncology, 2013 Elsevier; 및 Fischer D S (ed): The Cancer Chemotherapy Handbook, 4th ed. St. Louis, Mosby-Year Book, 2003 참조).
- [0354] 다른 용어들은 본 발명의 다양한 측면의 설명 내에서 정의된다.
- [0355] 본 출원 전체에 걸쳐서 인용된 참고 문헌, 등록 특허, 공개된 특허 출원 및 동시계류 특허 출원을 포함하는 모든 특허 및 다른 간행물은 예를 들어 본원에 기술된 기술과 관련하여 사용될지도 모르는 그러한 간행물에 기술된 방법론을 기술하고 개시하는 목적으로 명백하게 본원에 참고로 포함된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일 전의 그들의 개시에 대해서만 제공된다. 이와 관련하여 어느 것도 이전 발명 때문에 또는 임의의 다른 이유에서 본 발명자들에게 그러한 개시물보다 선행할 자격이 주어지지 않는다는 인정으로 해석되지 않아야 한다. 이들 문헌의 날짜에 관한 모든 진술 또는 내용에 관한 표현은 출원인이 입수가능한 정보에 기반하고, 이들 문헌의 날짜 또는 내용의 정정에 관한 인정을 구성하지 않는다.
- [0356] 본 개시물의 실시양태의 설명은 철저한 것으로 또는 본 개시물을 개시된 정확한 형태로 제한하는 것으로 의도하지 않는다. 본 개시물의 특정한 실시양태 및 실시예는 본원에서 예시 목적으로 기술되지만, 관련 분야의 숙련된 자가 인식하는 바와 같이 다양한 동등한 변형이 본 개시물의 범위 내에서 가능하다. 예를 들어, 방법 단계 또는 기능이 주어진 순서로 제시되지만, 대안적인 실시양태들은 상이한 순서로 기능을 수행할 수 있거나, 또는 기능들이 실질적으로 동시에 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는 본 개시물의 가르침은 다른 절차 또는 방법에 적당한 대로 응용될 수 있다. 본원에서 기술되는 다양한 실시양태들을 조합해서 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 본 개시물의 측면들을 필요하다면 상기 참고문헌 및 출원의 조성물, 기능 및 개념을 이용하도록 변형해서 본 개시물의 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 게다가, 생물학적 기능적 동등성 고려사항 때문에, 종류 또는 양에 있어서 생물학적 또는 화학적 작용에 영향을 미치지 않으면서 단백질 구조에 약간의 변화를 가할 수 있다. 이들 및 다른 변화를 상세한 설명에 비추어서 본 개시물에 가할 수 있다. 모든 그러한 변형은 첨부된 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.
- [0357] 임의의 전술한 실시양태의 특정한 요소들은 조합될 수 있거나 또는 다른 실시양태의 요소 대신에 치환될 수 있다. 게다가, 본 개시물의 일부 실시양태와 관련된 이점을 이들 실시양태의 맥락에서 기술하였지만, 다른 실시양태도 또한 그러한 이점을 나타낼 수 있고, 모든 실시양태가 본 개시물의 범위 내에 있기 위해 그러한 이점을 반드시 나타낼 필요는 없다.
- [0358] 본원에서 기술된 기술은 다음 실시예에 의해 추가로 예시되고, 실시예들은 추가로 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0359] 본원에서 기술되는 기술의 일부 실시양태는 다음에 번호를 매긴 문단 중 임의의 문단에 따라서 정의될 수 있다:
- [0360] 1. 적어도 하나의 활성 화합물을 투여하는 방법으로,
- [0361] 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
- [0362] 사차 암모늄을 포함하는 양이온
- [0363] 을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 활성 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0364] 2. 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 케양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에서 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 케양, 암 또는 섬유증을 치료하는 방법으로,
- [0365] 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
- [0366] 사차 암모늄을 포함하는 양이온
- [0367] 을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 케양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

- [0368] 3. 문단 2에 있어서, 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외의 치료적 작용제를 포함하지 않는 것인 방법.
- [0369] 4. 문단 2에 있어서, 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외의 활성 화합물을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0370] 5. 문단 1 내지 문단 4 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 것인 방법.
- [0371] 6. 문단 1 내지 문단 5 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 것인 방법.
- [0372] 7. 문단 1 내지 문단 6 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0373] 8. 문단 1 내지 문단 7 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0374] 9. 문단 1 내지 문단 8 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0375] 10. 문단 1 내지 문단 9 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하는 것인 방법.
- [0376] 11. 문단 1 내지 문단 10 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 알켄인 방법.
- [0377] 12. 문단 1 내지 문단 11 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 방법.
- [0378] 13. 문단 1 내지 문단 12 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 것인 방법.
- [0379] 14. 문단 1 내지 문단 13 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.
- [0380] 15. 문단 1 내지 문단 14 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.
- [0381] 16. 문단 1 내지 문단 15 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 또는 C7인 방법.
- [0382] 17. 문단 1 내지 문단 16 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 시트로넬산인 방법.
- [0383] 18. 문단 1 내지 문단 17 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1이고, 음이온이 시트로넬산인 방법.
- [0384] 19. 문단 1 내지 문단 18 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 제란산인 방법.
- [0385] 20. 문단 1 내지 문단 19 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, C1:제란산, 또는 C1:시트로넬산인 방법.
- [0386] 21. 문단 1 내지 문단 20 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 방법.
- [0387] 22. 문단 1 내지 문단 21 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.
- [0388] 23. 문단 1 내지 문단 22 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.
- [0389] 24. 문단 1 내지 문단 23 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.
- [0390] 25. 문단 1 내지 문단 24 중 어느 한 문단에 있어서, 투여가 경진피인 방법.
- [0391] 26. 문단 1 내지 문단 25 중 어느 한 문단에 있어서, 투여가 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 중앙내, 또는 정맥내인 방법.
- [0392] 27. 문단 26에 있어서, 점막이 코, 구강, 또는 질인 방법.
- [0393] 28. 문단 1 내지 문단 27 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 방법.
- [0394] 29. 문단 1 내지 문단 28 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 방법.

- [0395] 30. 문단 1 내지 문단 29 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 방법.
- [0396] 31. 문단 1 내지 문단 30 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 방법.
- [0397] 32. 문단 1 내지 문단 31 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0398] 33. 문단 1 내지 문단 32 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0399] 34. 문단 1 내지 문단 33 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0400] 35. 문단 1 내지 문단 34 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 1:1 미만의 양이온 대 음이온의 비를 가지는 것인 방법.
- [0401] 36. 문단 1 내지 문단 35 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 소수성인 방법.
- [0402] 37. 문단 1 내지 문단 36 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 친수성인 방법.
- [0403] 38. 문단 1 내지 문단 37 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.
- [0404] 39. 문단 1 내지 문단 38 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 450 초과 분자량을 가지는 것인 방법.
- [0405] 40. 문단 1 내지 문단 39 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 500 초과 분자량을 가지는 것인 방법.
- [0406] 41. 문단 1 내지 문단 40 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 방법.
- [0407] 42. 문단 1 내지 문단 41 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 방법.
- [0408] 43. 문단 1 내지 문단 42 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 1회 투여되는 것인 방법.
- [0409] 44. 문단 1 내지 문단 43 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 다수의 도즈로 투여되는 것인 방법.
- [0410] 45. 문단 1 내지 문단 44 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물 및/또는 조성물이 1-20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 방법.
- [0411] 46. 문단 1 내지 문단 45 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물 및 이온성 액체가 추가로 적어도 하나의 비이온성 계면활성제와 조합한 것인 방법.
- [0412] 47. 문단 1 내지 문단 46 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 추가 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0413] 48. 문단 1 내지 문단 47 중 어느 한 문단에 있어서, 투여가 경구이고, 조합물 및/또는 조성물이 분해성 캡슐로 제공되는 것인 방법.
- [0414] 49. 문단 1 내지 문단 48 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물이 혼화물인 방법.
- [0415] 50. 문단 1 내지 문단 49 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 하나 이상의 나노입자로 제공되는 것인 방법.
- [0416] 51. 문단 1 내지 문단 50 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물이 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자의 형태로 제공되고, 조성물에서 용액 또는 현탁액 중의 나노입자가 이온성 액체를 포함하는 것인 방법.
- [0417] 52. 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
- [0418] 사차 암모늄을 포함하는 양이온
- [0419] 을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물.
- [0420] 53. 문단 52에 있어서, 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 것인 조성물.

- [0421] 54. 문단 52 또는 문단 53에 있어서, 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 것인 조성물.
- [0422] 55. 문단 52 내지 문단 54 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0423] 56. 문단 52 내지 문단 55 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0424] 57. 문단 52 내지 문단 56 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0425] 58. 문단 52 내지 문단 57 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 8 개탄소의 탄소 사슬을 포함하는 것인 조성물.
- [0426] 59. 문단 52 내지 문단 58 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 알켄인 조성물.
- [0427] 60. 문단 52 내지 문단 59 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 조성물.
- [0428] 61. 문단 52 내지 문단 60 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 것인 조성물.
- [0429] 62. 문단 52 내지 문단 61 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 조성물.
- [0430] 63. 문단 52 내지 문단 62 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 조성물.
- [0431] 64. 문단 52 내지 문단 63 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 또는 C7인 조성물.
- [0432] 65. 문단 52 내지 문단 64 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 시트로넬산인 조성물.
- [0433] 66. 문단 52 내지 문단 65 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1이고, 음이온이 시트로넬산인 조성물.
- [0434] 67. 문단 52 내지 문단 66 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 제란산인 조성물.
- [0435] 68. 문단 52 내지 문단 67 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, C1:제란산, 또는 C1:시트로넬산인 조성물.
- [0436] 69. 문단 52 내지 문단 68 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 조성물.
- [0437] 70. 문단 52 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.
- [0438] 71. 문단 52 내지 문단 70 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.
- [0439] 72. 문단 52 내지 문단 71 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.
- [0440] 73. 문단 52 내지 문단 72 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 조성물.
- [0441] 74. 문단 52 내지 문단 73 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 과량의 음이온을 갖는 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 조성물.
- [0442] 75. 문단 52 내지 문단 74 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.
- [0443] 76. 문단 52 내지 문단 75 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.
- [0444] 77. 문단 52 내지 문단 76 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.

- [0445] 78. 문단 52 내지 문단 77 중 어느 한 문단에 있어서, 적어도 하나의 활성 화합물을 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 추가로 포함하는 조성물.
- [0446] 79. 문단 78에 있어서, 활성 화합물이 소수성인 조성물.
- [0447] 80. 문단 78 내지 문단 79 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 친수성인 조성물.
- [0448] 81. 문단 78 내지 문단 80 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 조성물.
- [0449] 82. 문단 78 내지 문단 81 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 450 초과 분자량을 가지는 것인 조성물.
- [0450] 83. 문단 78 내지 문단 82 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 500 초과 분자량을 가지는 것인 조성물.
- [0451] 84. 문단 78 내지 문단 83 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 조성물.
- [0452] 85. 문단 78 내지 문단 84 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 조성물.
- [0453] 86. 문단 52 내지 문단 85 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 조성물.
- [0454] 87. 문단 52 내지 문단 86 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 조성물.
- [0455] 88. 문단 52 내지 문단 87 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 조성물.
- [0456] 89. 문단 52 내지 문단 88 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 조성물.
- [0457] 90. 문단 52 내지 문단 89 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 경진피 투여용으로 제제화된 것인 조성물.
- [0458] 91. 문단 52 내지 문단 90 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 중앙내, 또는 정맥내 투여용으로 제제화된 것인 조성물.
- [0459] 92. 문단 91에 있어서, 점막이 코, 구강, 또는 질인 조성물.
- [0460] 93. 문단 78 내지 문단 92 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 1-20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 조성물.
- [0461] 94. 문단 52 내지 문단 93 중 어느 한 문단에 있어서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.
- [0462] 95. 문단 52 내지 문단 94 중 어느 한 문단에 있어서, 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.
- [0463] 96. 문단 52 내지 문단 95 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 분해성 캡슐로 제공되는 것인 조성물.
- [0464] 97. 문단 78 내지 문단 96 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 혼화물인 조성물.
- [0465] 98. 문단 52 내지 문단 97 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 하나 이상의 나노입자로 제공되는 것인 조성물.
- [0466] 99. 문단 52 내지 문단 98 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자를 포함하고, 조성물에서 용액 또는 현탁액 중의 나노입자가 이온성 액체를 포함하는 것인 조성물.
- [0467] 본원에서 기술된 기술의 일부 실시양태는 다음의 번호를 매긴 문단 중 임의의 문단에 따라서 정의될 수 있다:
- [0468] 1. 적어도 하나의 활성 화합물을 투여하는 방법으로,
- [0469] 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
- [0470] 사차 암모늄을 포함하는 양이온
- [0471] 을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 활성 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0472] 2. 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 케양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에서 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 케양, 암 또는 섬유증을 치료하는 방법으로,
- [0473] 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
- [0474] 사차 암모늄을 포함하는 양이온

- [0475] 을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 체중/체중 증가를 감소시키거나 또는 비만, 당뇨병, 케양, 암 또는 섬유증을 치료하는 것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0476] 3. 문단 2에 있어서, 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외의 치료적 작용제를 포함하지 않는 것인 방법.
- [0477] 4. 문단 2에 있어서, 조성물이 적어도 하나의 이온성 액체 외의 활성 화합물을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0478] 5. 문단 1 내지 문단 4 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 것인 방법.
- [0479] 6. 문단 1 내지 문단 5 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 것인 방법.
- [0480] 7. 문단 1 내지 문단 6 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 4.895의 pKa를 가지는 것인 방법.
- [0481] 8. 문단 1 내지 문단 7 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지는 것인 방법.
- [0482] 9. 문단 1 내지 문단 8 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지는 것인 방법.
- [0483] 10. 문단 1 내지 문단 9 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0484] 11. 문단 1 내지 문단 10 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0485] 12. 문단 1 내지 문단 11 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0486] 13. 문단 1 내지 문단 12 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.8의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0487] 14. 문단 1 내지 문단 13 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0488] 15. 문단 1 내지 문단 14 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지는 것인 방법.
- [0489] 16. 문단 1 내지 문단 15 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하는 것인 방법.
- [0490] 17. 문단 1 내지 문단 16 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하는 것인 방법.
- [0491] 18. 문단 1 내지 문단 17 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 방법.
- [0492] 19. 문단 1 내지 문단 18 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 방법.
- [0493] 20. 문단 1 내지 문단 19 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 알켄인 방법.
- [0494] 21. 문단 1 내지 문단 20 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 방법.
- [0495] 22. 문단 1 내지 문단 21 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 것인 방법.
- [0496] 23. 문단 1 내지 문단 22 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.
- [0497] 24. 문단 1 내지 문단 23 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.
- [0498] 25. 문단 1 내지 문단 24 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 또는 C7인 방법.
- [0499] 26. 문단 1 내지 문단 25 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 시트로넬산인 방법.
- [0500] 27. 문단 1 내지 문단 26 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1이고, 음이온이 시트로넬산인 방법.
- [0501] 28. 문단 1 내지 문단 27 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 제란산인 방법.
- [0502] 29. 문단 1 내지 문단 28 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, C1:제란산, 또는 C1:시트로넬산인 방법.

- [0503] 30. 문단 1 내지 문단 16 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0504] 31. 문단 1 내지 문단 16 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린이고, 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0505] 32. 문단 1 내지 문단 16 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, 콜린:옥탄산, 또는 콜린:옥텐산인 방법.
- [0506] 33. 문단 1 내지 문단 32 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 방법.
- [0507] 34. 문단 1 내지 문단 33 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.
- [0508] 35. 문단 1 내지 문단 34 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.
- [0509] 36. 문단 1 내지 문단 35 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 방법.
- [0510] 37. 문단 1 내지 문단 36 중 어느 한 문단에 있어서, 투여가 경진피인 방법.
- [0511] 38. 문단 1 내지 문단 37 중 어느 한 문단에 있어서, 투여가 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 중앙내, 또는 정맥내인 방법.
- [0512] 39. 문단 26에 있어서, 점막이 코, 구강, 또는 질인 방법.
- [0513] 40. 문단 1 내지 문단 39 중 어느 한 문단에 있어서, 투여가 경구인 방법.
- [0514] 41. 문단 1 내지 문단 40 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 방법.
- [0515] 42. 문단 1 내지 문단 41 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 방법.
- [0516] 43. 문단 1 내지 문단 42 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 방법.
- [0517] 44. 문단 1 내지 문단 43 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 방법.
- [0518] 45. 문단 1 내지 문단 44 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0519] 46. 문단 1 내지 문단 45 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0520] 47. 문단 1 내지 문단 46 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0521] 48. 문단 1 내지 문단 47 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 방법.
- [0522] 49. 문단 1 내지 문단 48 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 소수성인 방법.
- [0523] 50. 문단 1 내지 문단 49 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 친수성인 방법.
- [0524] 51. 문단 1 내지 문단 50 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.
- [0525] 52. 문단 1 내지 문단 51 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 450 초과 분자량을 가지는 것인 방법.
- [0526] 53. 문단 1 내지 문단 52 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 500 초과 분자량을 가지는 것인 방법.
- [0527] 54. 문단 1 내지 문단 53 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 방법.
- [0528] 55. 문단 1 내지 문단 54 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 방법.

- [0529] 56. 문단 1 내지 문단 55 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 1회 투여되는 것인 방법.
- [0530] 57. 문단 1 내지 문단 56 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 다수의 도즈로 투여되는 것인 방법.
- [0531] 58. 문단 1 내지 문단 57 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물 및/또는 조성물이 1-20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 방법.
- [0532] 59. 문단 1 내지 문단 58 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물 및 이온성 액체가 추가로 적어도 하나의 비이온성 계면활성제와 조합한 것인 방법.
- [0533] 60. 문단 1 내지 문단 59 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 추가의 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0534] 61. 문단 1 내지 문단 60 중 어느 한 문단에 있어서, 투여가 경구이고, 조합물 및/또는 조성물이 분해성 캡슐로 제공되는 것인 방법.
- [0535] 62. 문단 1 내지 문단 61 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물이 혼화물인 방법.
- [0536] 63. 문단 1 내지 문단 62 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물 및/또는 조성물이 하나 이상의 나노입자로 제공되는 것인 방법.
- [0537] 64. 문단 1 내지 문단 63 중 어느 한 문단에 있어서, 조합물이 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자의 형태로 제공되고, 나노입자가 이온성 액체를 포함하는 조성물 중의 용액 또는 현탁액으로 있는 것인 방법.
- [0538] 65. 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온; 및
- [0539] 사차 암모늄을 포함하는 양이온
- [0540] 을 포함하는 적어도 하나의 이온성 액체를 포함하는 조성물.
- [0541] 66. 문단 65에 있어서, 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 것인 조성물.
- [0542] 67. 문단 65에 있어서, 음이온이 적어도 4.895의 pKa를 가지는 것인 조성물.
- [0543] 68. 문단 65에 있어서, 음이온이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지는 것인 조성물.
- [0544] 69. 문단 65에 있어서, 음이온이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지는 것인 조성물.
- [0545] 70. 문단 65 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 것인 조성물.
- [0546] 71. 문단 65 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0547] 72. 문단 65 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0548] 73. 문단 65 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0549] 74. 문단 65 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.8의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0550] 75. 문단 65 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0551] 76. 문단 65 내지 문단 69 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지는 것인 조성물.
- [0552] 77. 문단 65 내지 문단 76 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하는 것인 조성물.
- [0553] 78. 문단 65 내지 문단 76 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하는 것인 조성물.
- [0554] 79. 문단 65 내지 문단 76 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 조성물.
- [0555] 80. 문단 65 내지 문단 76 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 조성물.
- [0556] 81. 문단 65 내지 문단 80 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 알켄인 조성물.
- [0557] 82. 문단 65 내지 문단 81 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 조성물.

- [0558] 83. 문단 65 내지 문단 82 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 것인 조성물.
- [0559] 84. 문단 65 내지 문단 83 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 조성물.
- [0560] 85. 문단 65 내지 문단 84 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 조성물.
- [0561] 86. 문단 65 내지 문단 85 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 또는 C7인 조성물.
- [0562] 87. 문단 65 내지 문단 86 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 시트로넬산인 조성물.
- [0563] 88. 문단 65 내지 문단 87 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1이고, 음이온이 시트로넬산인 조성물.
- [0564] 89. 문단 65 내지 문단 88 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 제란산인 조성물.
- [0565] 90. 문단 65 내지 문단 89 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, C1:제란산, 또는 C1:시트로넬산인 조성물.
- [0566] 91. 문단 65 내지 문단 90 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되고, 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 조성물.
- [0567] 92. 문단 65 내지 문단 91 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린이고, 음이온이 시트로넬산, 옥탄산, 및 옥텐산으로부터 선택되는 것인 조성물.
- [0568] 93. 문단 65 내지 문단 92 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 콜린:시트로넬산, 콜린:옥탄산, 또는 콜린:옥텐산인 조성물.
- [0569] 94. 문단 65 내지 문단 93 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 조성물.
- [0570] 95. 문단 65 내지 문단 94 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.
- [0571] 96. 문단 65 내지 문단 95 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.
- [0572] 97. 문단 65 내지 문단 96 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 조성물.
- [0573] 98. 문단 65 내지 문단 97 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 조성물.
- [0574] 99. 문단 65 내지 문단 98 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 과량의 음이온을 갖는 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 조성물.
- [0575] 100. 문단 65 내지 문단 99 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.
- [0576] 101. 문단 65 내지 문단 100 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.
- [0577] 102. 문단 65 내지 문단 101 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 것인 조성물.
- [0578] 103. 문단 65 내지 문단 102 중 어느 한 문단에 있어서, 적어도 하나의 활성 화합물을 적어도 하나의 이온성 액체와 조합하여 추가로 포함하는 조성물.
- [0579] 104. 문단 103에 있어서, 활성 화합물이 소수성인 조성물.

- [0580] 105. 문단 103 또는 문단 104에 있어서, 활성 화합물이 친수성인 조성물.
- [0581] 106. 문단 103 내지 문단 105 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 조성물.
- [0582] 107. 문단 103 내지 문단 106 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 450 초과와 분자량을 가지는 것인 조성물.
- [0583] 108. 문단 103 내지 문단 107 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 500 초과와 분자량을 가지는 것인 조성물.
- [0584] 109. 문단 103 내지 문단 108 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 조성물.
- [0585] 110. 문단 103 내지 문단 109 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 조성물.
- [0586] 111. 문단 65 내지 문단 110 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 조성물.
- [0587] 112. 문단 65 내지 문단 111 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 조성물.
- [0588] 113. 문단 65 내지 문단 112 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 조성물.
- [0589] 114. 문단 65 내지 문단 113 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 조성물.
- [0590] 115. 문단 65 내지 문단 114 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 경진피 투여용으로 제제화된 것인 조성물.
- [0591] 116. 문단 65 내지 문단 115 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 종양내, 또는 정맥내 투여용으로 제제화된 것인 조성물.
- [0592] 117. 문단 116에 있어서, 점막이 코, 구강, 또는 질인 조성물.
- [0593] 118. 문단 65 내지 문단 117 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 경구 투여용으로 제제화된 것인 조성물.
- [0594] 119. 문단 103 내지 문단 118 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 1 - 20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 조성물.
- [0595] 120. 문단 65 내지 문단 119 중 어느 한 문단에 있어서, 적어도 하나의 비이온성 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.
- [0596] 121. 문단 65 내지 문단 120 중 어느 한 문단에 있어서, 제약학상 허용되는 담체를 추가로 포함하는 조성물.
- [0597] 122. 문단 65 내지 문단 121 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 분해성 캡슐로 제공되는 것인 조성물.
- [0598] 123. 문단 65 내지 문단 122 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 혼화물인 조성물.
- [0599] 124. 문단 65 내지 문단 123 중 어느 한 문단에 있어서, 조성물이 하나 이상의 나노입자로 제공되는 것인 조성물.
- [0600] 125. 문단 65 내지 문단 124 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자를 포함하고, 나노입자가 이온성 액체를 포함하는 조성물 중의 용액 또는 현탁액으로 있는 것인 조성물.
- [0601] 126. 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,
- [0602] a. 이온성 액체의 두 이온 중 하나를 선택하는 단계; 및
- [0603] b. 이온간 상호작용을 최소화하는 다른 한 이온을 선택하는 단계
- [0604] 를 포함하는 방법.
- [0605] 127. 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,

- [0606] a. 양이온을 선택하는 단계; 및
- [0607] b. 이온간 상호작용을 최소화하는 음이온을 선택하는 단계
- [0608] 를 포함하는 방법.
- [0609] 128. 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,
- [0610] a. 음이온을 선택하는 단계; 및
- [0611] b. 이온간 상호작용을 최소화하는 양이온을 선택하는 단계
- [0612] 를 포함하는 방법.
- [0613] 129. 후보 양이온의 풀 및 후보 음이온의 풀로부터 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,
- [0614] a. 후보 이온의 풀로부터 이온성 액체의 두 이온 중 하나를 선택하는 단계; 및
- [0615] b. 후보 이온의 다른 풀로부터 단계 a에서 선택된 이온과 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 이온을 선택하는 단계
- [0616] 를 포함하는 방법.
- [0617] 130. 후보 양이온의 풀 및 후보 음이온의 풀로부터 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,
- [0618] a. 후보 양이온의 풀로부터 양이온을 선택하는 단계;
- [0619] b. 후보 음이온의 풀로부터 단계 a에서 선택된 양이온과 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 음이온을 선택하는 단계
- [0620] 를 포함하는 방법.
- [0621] 131. 후보 양이온의 풀 및 후보 음이온의 풀로부터 한 이온은 양이온이고 다른 한 이온은 음이온인 두 이온을 포함하는 이온성 액체를 설계하고/거나 확인하는 방법으로,
- [0622] a. 후보 음이온의 풀로부터 양이온을 선택하는 단계;
- [0623] b. 후보 양이온의 풀로부터 단계 a에서 선택된 음이온과 이온간 상호작용을 가장 최소화하는 음이온을 선택하는 단계
- [0624] 를 포함하는 방법.
- [0625] 132. 문단 126 내지 문단 131 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 경진피 투여용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.
- [0626] 133. 문단 126 내지 문단 132 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 경진피, 점막, 경구, 피하, 진피내, 비경구, 종양내, 또는 정맥내 투여용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.
- [0627] 134. 문단 133에 있어서, 점막이 코, 구강, 또는 질인 방법.
- [0628] 135. 문단 126 내지 문단 134 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 경구 투여용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.
- [0629] 136. 문단 126 내지 문단 135 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 활성 화합물 전달용으로 선택되거나 또는 설계된 것인 방법.
- [0630] 137. 문단 126 내지 문단 136 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 포함하거나, 또는 양이온을 선택하는 것이 사차 암모늄을 포함하는 양이온을 선택하는 것을 포함하고; 음이온이 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온을 포함하거나 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 4.0의 pKa 및 적어도 1.0의 LogP를 가지는 카르복실산을 포함하는 소수성 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.

- [0631] 138. 문단 126 내지 문단 137 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 4.5의 pKa를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 4.5의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0632] 139. 문단 126 내지 문단 138 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 4.895의 pKa를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 4.895의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0633] 140. 문단 126 내지 문단 138 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 4.5 - 5.5의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0634] 141. 문단 126 내지 문단 140 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 4.895 - 5.19의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0635] 142. 문단 126 내지 문단 141 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 5.0의 pKa를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 5.0의 pKa를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0636] 143. 문단 126 내지 문단 142 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.0의 LogP를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.0의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0637] 144. 문단 126 내지 문단 143 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.5의 LogP를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.5의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0638] 145. 문단 126 내지 문단 144 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.75의 LogP를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.75의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0639] 146. 문단 126 내지 문단 145 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 2.8의 LogP를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 2.8의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0640] 147. 문단 126 내지 문단 146 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 2.5 - 3.5의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0641] 148. 문단 126 내지 문단 147 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 2.8 - 3.01의 LogP를 가지는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0642] 149. 문단 126 내지 문단 148 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 적어도 8 개 탄소의 탄소 사슬을 포함하는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0643] 150. 문단 126 내지 문단 149 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 8 개 탄소 주골격을 갖는 탄소 사슬을 포함하는 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0644] 151. 문단 126 내지 문단 150 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 제란산, 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0645] 152. 문단 126 내지 문단 151 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 옥텐산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0646] 153. 문단 126 내지 문단 152 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 알켄이거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 알켄인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0647] 154. 문단 126 내지 문단 153 중 어느 한 문단에 있어서, 음이온이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산이거나, 또는 음이온을 선택하는 것이 제란산, 옥탄산, 또는 시트로넬산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0648] 155. 문단 126 내지 문단 154 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지거나, 또는 양이온을 선택하는 것이 콜린과 같거나 또는 콜린보다 큰 몰 질량을 가지는 양이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0649] 156. 문단 126 내지 문단 155 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 적어도 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.

- [0650] 157. 문단 126 내지 문단 156 중 어느 한 문단에 있어서, 사차 암모늄이 NR_4^+ 의 구조를 가지고, 단 1 개의 R기가 히드록시기를 포함하는 것인 방법.
- [0651] 158. 문단 126 내지 문단 157 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6, 또는 C7이거나, 또는 양이온을 선택하는 것이 C1, C6, 또는 C7인 양이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0652] 159. 문단 126 내지 문단 158 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되거나, 또는 양이온을 선택하는 것이 콜린, C1, C6, 및 C7으로부터 선택되는 양이온을 선택하는 것을 포함하고, 음이온이 시트로넬산인 방법.
- [0653] 160. 문단 126 내지 문단 159 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 C1, C6 및 C7으로부터 선택되거나, 또는 양이온을 선택하는 것이 C1, C6 및 C7으로부터 선택되는 양이온을 선택하는 것을 포함하고, 음이온이 제란산인 방법.
- [0654] 161. 문단 126 내지 문단 160 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린, C1, C6, 또는 C7이거나, 또는 양이온을 선택하는 것이 콜린, C1, C6 또는 C7인 양이온을 선택하는 것을 포함하고, 음이온을 선택하는 것이 시트로넬산, 옥탄산, 또는 옥텐산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0655] 162. 문단 126 내지 문단 161 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온이 콜린이고, 음이온을 선택하는 것이 시트로넬산, 옥탄산, 또는 옥텐산인 음이온을 선택하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0656] 163. 문단 126 내지 문단 162 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 CAGE가 아닌 것인 방법.
- [0657] 164. 문단 126 내지 문단 163 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 2:1 내지 약 1:10의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0658] 165. 문단 126 내지 문단 164 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:1 내지 약 1:4의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0659] 166. 문단 126 내지 문단 165 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 1:2의 양이온 대 음이온의 비를 포함하는 것인 방법.
- [0660] 167. 문단 126 내지 문단 166 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 1:1 미만의 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 방법.
- [0661] 168. 문단 126 내지 문단 167 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 과량의 음이온을 갖는 양이온 대 음이온 비를 가지는 것인 방법.
- [0662] 169. 문단 126 내지 문단 168 중 어느 한 문단에 있어서, 이온간 상호작용을 최소화하는 것이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 크로스 피크의 수를 최소화하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0663] 170. 문단 126 내지 문단 169 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온 및 음이온이 그들이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 20 개 미만의 크로스 피크를 가지는 경우에 이온간 상호작용을 최소화하는 것인 방법.
- [0664] 171. 문단 126 내지 문단 170 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온 및 음이온이 그들이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 10 개 미만의 크로스 피크를 가지는 경우에 이온간 상호작용을 최소화하는 것인 방법.
- [0665] 172. 문단 126 내지 문단 171 중 어느 한 문단에 있어서, 양이온 및 음이온이 그들이 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)에 의해 측정되는 5 개 미만의 크로스 피크를 가지는 경우에 이온간 상호작용을 최소화하는 것인 방법.
- [0666] 173. 문단 126 내지 문단 172 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 소수성인 방법.
- [0667] 174. 문단 126 내지 문단 173 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 친수성인 방법.
- [0668] 175. 문단 126 내지 문단 174 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 폴리펩티드를 포함하는 것인 방법.
- [0669] 176. 문단 126 내지 문단 175 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 450 초과의 분자량을 가지는 것인 방법.

- [0670] 177. 문단 126 내지 문단 176 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 500 초과와 분자량을 가지는 것인 방법.
- [0671] 178. 문단 126 내지 문단 177 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 항체 또는 항체 시약을 포함하는 것인 방법.
- [0672] 179. 문단 126 내지 문단 178 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 인슐린, 아카르보스, 록솔리티닙, 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 그의 모방체 또는 유사체를 포함하는 것인 방법.
- [0673] 180. 문단 126 내지 문단 179 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 적어도 0.1 %w/v의 농도인 방법.
- [0674] 181. 문단 126 내지 문단 180 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 10 내지 약 70 %w/v의 농도인 방법.
- [0675] 182. 문단 126 내지 문단 181 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 50 %w/v의 농도인 방법.
- [0676] 183. 문단 126 내지 문단 182 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 약 30 내지 약 40 %w/v의 농도인 방법.
- [0677] 184. 문단 126 내지 문단 183 중 어느 한 문단에 있어서, 활성 화합물이 1- 20 mg/kg의 투여량으로 제공되는 것인 방법.
- [0678] 185. 문단 126 내지 문단 184 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 분해성 캡슐로 제공되도록 설계되거나 또는 선택되는 것인 방법.
- [0679] 186. 문단 126 내지 문단 185 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체 및 활성 화합물이 혼화물인 방법.
- [0680] 187. 문단 126 내지 문단 186 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체 및 임의로 활성 화합물이 하나 이상의 나노입자로 제공되도록 선택되거나 또는 설계되는 것인 방법.
- [0681] 188. 문단 126 내지 문단 187 중 어느 한 문단에 있어서, 이온성 액체가 활성 화합물을 포함하는 하나 이상의 나노입자와 함께 조성물에서 용액 또는 현탁액으로 있는 것인 방법.

[0682] **실시예**

[0683] **실시예 1**

[0684] 피부를 가로지르는 몇몇 작은 분자 및 큰 분자의 전달을 증진시키기 위해 콜린 기재 이온성 액체, 특히 콜린 및 제란산(CAGE)을 사용해왔다. 그러나, 경진피 약물 전달용 IL의 설계 원리의 개요를 서술하는 상세한 연구는 여전히 부족하다. 상이한 친수도의 두 모델 약물 아카르보스 및 록솔리티닙, 및 다양한 양이온 및 음이온의 16 개 이온성 액체를 사용하여, 본 발명자들은 본원에서 IL의 화학적 특성에 대한 피부 침투의 의존성을 조사한다. 먼저, 약물의 피부 침투에 대한 이온 화학양론의 영향을 CAGE를 대표 IL로서 사용하여 평가하였고, 그것은 CAGE에서 1:2 몰비의 콜린 대 제란산이 가장 높은 전달을 초래한다는 것을 보여주었다. 그 다음에, CAGE의 변이체를 제란산과 구조적 유사성을 갖는 음이온 및 콜린과 구조적 유사성을 갖는 양이온을 사용하여 제조하였다. 양이온 대 음이온 비를 모든 변이체에 대해 1:2로 일정하게 유지하였다. 일정 범위의 투과 증진 효과를 CAGE 변이체 중에서 관찰하였고, 일부 변이체는 원래 CAGE 조성물을 능가하였다. 기계론적 연구는 경진피 약물 전달 증진에 있어서 IL의 효력이 2D NMR로 결정되는 바와 같이 이온간 상호작용과 반비례 상관관계가 있다는 것을 밝혀냈다. 이 이해를 사용해서, 새로운 CAGE 변이체를 설계하였고, 그것은 여기서 시험된 모든 IL 중에서의 록솔리티닙의 가장 높은 전달을 제공하였다. 종합적으로, 이들 연구는 피부 투과성을 증진시키기 위해 IL을 최적화하는 일반화된 프레임워크를 제공한다.

[0685] **도입**

[0686] 경진피 약물 전달은 약물 투여의 무통 모드를 제공하고, 한편 동시에 1차-통과 대사를 피한다.[1] 그러나, 피부의 최상위 수송 장벽인 각질층(SC)을 극복하는 것은 상당한 기술적 어려움을 갖는다.[1] SC는 지질로 둘러싸인 각질세포의 뽀뽀이 채워넣은 벽돌과 모타르형(brick-and-mortar-like) 구조로 이루어진다[2]. 낮은 질량 및 높은 친지도를 지니는 극소수 약물이 도움 없이 SC 장벽을 뚫고 나갈 수 있다. 그 중에서도 초음파,[3,4] 마이크로니들,[5,6] 이온영동,[7,8] 제트 인젝터,[9,10] 및 투과 증진제,[11-13]의 사용을 포함하는 몇몇 방법을 약물의 피부 투과성을 증진시키도록 조작하였다. 최근, 이온성 액체 및 깊은 공용 용매(이하에서는 간략성을 위해 통틀어서 이온성 액체(IL)라고 부름)가 경진피 약물 전달의 큰 잠재성을 보여주었다.[14-19] 본 발명자들은 CAGE(도 1)라고 불리는 콜린 및 제란산 기재 IL이 인슐린[20] 뿐만 아니라 작은 분자 향미생물 작용제[17]의 경진피 전달에 유효하다는 것이 밝혀졌다는 것을 이전에 입증하였다.

- [0687] 피부 투과성 증진에 있어서 IL의 효능이 그의 이온 구성성분 및 조성에 의존할 것으로 예상된다. 그러나, 그러한 지식-기반은 그 문헌으로부터 결정적으로 누락된다. 한 연구는 인슐린 전달에서 CAGE의 효능이 그의 이온 화학양론에 강하게 의존한다는 것을 보여주었다. 그 연구는 CAGE가 그의 증진 효과를 주로 SC 지질의 그의 상호작용을 통해 매개한다는 것을 추가로 입증하였다.[16] 그러나, IL의 전달 효능 결정에서 이온 특성의 역할의 일반화된 이해는 여전히 부족하다.
- [0688] 본원에서 제시된 작업은 IL-매개 경진피 약물 전달에서 음이온 및 양이온 특성의 역할에 대한 최초의 체계적인 연구를 나타낸다. 상이한 소수도의 약물을 사용해서 IL의 수송 잠재력을 평가하였다(도 2). 제1 약물 아카르보스는 탄수화물을 소화하는 효소를 억제함으로써 제2형 당뇨병을 치료하는 데 사용되는 친수성 분자이다.[27] 그것은 현재는 경구 투여되지만, 매우 낮은 생체이용률 및 높은 위장 부작용 프로파일을 가지고, 따라서 제한된 용도를 가진다.[28] 제2 약물 록솔리티닙은 현재 골수섬유증에 사용하기 위해 경구 알약으로 FDA 승인받은 소수성 약뉴스 키나제(JAK) 억제제이다.[29,30] 그것은 또한 탈모 치료에서 잠재성을 보여주었고, 따라서 그의 국소 전달이 관심을 끈다.[31,32] 이 연구에서 사용된 IL은 CAGE의 조성물을 중심으로 구성되었다. 구체적으로, 다양한 분자량, pKa 및 소수도의 8 개 유기산을 제란산의 대체물로서 사용하였고, 7 개 유기 사차 아민을 콜린의 대체물로서 사용하였다. 결과적으로 얻은 IL을 NMR에 의해 특성화하였고, 록솔리티닙 및 아카르보스를 전달하는 그의 능력을 시험관내에서 측정하였다.
- [0689] **방법 및 물질**
- [0690] **물질**
- [0691] 중탄산콜린, 제란산, 삼차 아민, 할로겐화 알콜, 인산염 완충 식염수(PBS), D₂O 및 중수소화 DMSO를 Sigma Aldrich (St. Louis, MO, USA)로부터 얻었다. 상업적 제란산(85%, 황색 액체)을 정제한 후에 용액이 맑을 때까지 아세톤과 함께 적어도 5 회 연속 냉동-해동 사이클로 사용하였다. 잔류 아세톤을 사용 전에 감압 하에서 제거하였다. 돼지 피부(Lampire Biological Laboratories, Pipersville, PA)를 -80 °C에서 유지하고, 사용 직전에 해동하였다.
- [0692] **방법**
- [0693] **CAGE 합성.** CAGE를 이전에 보고된 다양한 이온 화학양론으로 합성하였다. [17] 중탄산콜린 및 제란산을 1:4, 1:2, 1:1 및 2:1을 포함하는 다양한 몰비로 혼합해서 염 복분해 반응에 의해 CAGE를 제조하였다. 각 CAGE 조성물은 Agilent DD2™ 600 MHz 분광계로 DMSO-d₆를 이용해서 NMR에 의해 특성화하였다.
- [0694] **콜린 유사체 합성.** 콜린의 7개 변이체를 제조해서 양이온 특성에 대한 운반의 의존성을 평가하였다. 합성을 참고문헌 [33]에 보고된 것으로 모델링하였다. 모든 변이체의 출발 물질은 트리에틸아민, 트리프로필아민 또는 트리부틸아민이었다. 각 경우에서, 아민을 할로겐화 알콜과 1:1 몰비로 톨루엔 (30 mL)에 용해하고 둥근 바닥 플라스크에서 12 시간 동안 미리 결정된 온도 표 4)에서 가열함으로써 반응시켰다. 다양한 반응물, 반응 온도, 및 결과적인 생성물에 대한 핵심 정보를 표 4에서 발견할 수 있다. 그 다음에 용매의 대부분을 회전 증발기를 사용하여 20 mbar에서 60 °C에서 2시간 동안 제거하였다. 잔류 용매를 감압 하에서 60 °C에서 48 시간 동안 제거하였다.
- [0695] **제란산과 콜린 대체물의 IL.** 이전에 보고된 CAGE 합성과 유사하게 사차 아민을 재결정화된 제란산과 1:2 몰비로 40 °C에서 12 시간 동안 반응시켰다. [34] 그 다음에 회전 증발기를 사용하여 결과적인 이온성 액체를 20 mbar에서 60 °C에서 2 시간 동안 건조시켰다. 잔류 물을 감압 하에서 60 °C에서 48 시간 동안 제거하였다.
- [0696] **제란산 대체물을 이용한 IL.** 용해에 필요한 최소량의 초순수(또는 살리실산의 경우에는 메탄올)(< 5 mL)에 용해된 카르복실산을 중탄산콜린과 1:2 몰비(콜린:카르복실산)로 40 °C에서 12 시간 동안 반응시켰다. 그 다음에 회전 증발기를 사용해서 결과적으로 얻은 이온성 액체를 20 mbar에서 60 °C에서 2 시간 동안 건조시켰다. 잔류 물을 감압 하에서 60 °C에서 48 시간 동안 제거하였다.
- [0697] **NOESY 측정.** 샘플은 건조된 IL을 NMR 튜브 안에 중수소화 DMSO를 함유하는 동축 인서트와 함께 넣음으로써 제조하였다. Agilent DD2™ 600 MHz 분광계를 사용하였다. 11.25의 90° 펄스 폭을 이용하였고, 증분의 수(ni)를 128로 설정하였고, 스캔의 수를 4로 설정하였다. 스펙트럼을 측정 후 위상 보정하였다.
- [0698] **피부 침투 연구.** 피부 침투 연구를 이전에 충분히 기술된 바와 같이 프란츠 확산 셀에서 돼지 피부를 사용하여 착수하였다(피부 면적 = 1.7 cm²).[35] 간략히 말하면, 해동되고 세척된 돼지 피부를 확산 셀에 SC가 위쪽으로

향하게 놓았다. 셀의 수용체 성분을 PBS로 충전하였고, 자기 교반 막대를 구비시켰다. 12 μ A 미만의 측정된 경표피 전류를 갖는 셀만 연구에서 사용하였고, 치료를 무작위로 지정하였다. 각 IL 중의 300 μ L의 약물 용액(1 mg/mL)을 피부 위에 놓고, 완전 덮음을 보장하였다. 셀을 교반기 플레이트 상에 37 $^{\circ}$ C에서 24 시간 동안 놓았고, 이 시점에서 피부를 제거하였고, 표면을 PBS로 온화하게 세척하였다. 그 다음에 각 피부 층을 분리하였다. 각질층을 테이프 스트리핑(tape stripping)에 의해 (10 개 층까지) 제거하고, 표피를 진피로부터 메스로 분리하고, 4 mm 펀치를 3회 사용해서 진피의 1/3 (면적 기준)을 제거하였다. 그 다음에 조직을 메탄올 (룩솔리티닙) 또는 50% 메탄올/PBS 혼합물(아카르보스)에 넣고, 밤새 진탕하게 두어서 약물을 추출하고, 그 다음에 아래에서 기술된 바와 같이 HPLC로 분석하였다.

[0699] **HPLC 분석.** 각 층에 존재하는 약물의 양의 분석을 HPLC로 결정하였다. 각 경우에서 검량 곡선을 작성하였고, $2 \times 10^{-3} - 1$ mg/ml의 농도 범위를 포함하는 10 개 샘플로 이루어졌다. 아카르보스의 경우, 250 x 4.6, 5 μ m Nucleosil-NH2 칼럼을 사용하였다. 이소크래틱(isocratic) 이동상은 76:24의 비의 1 mL/min 아세트니트릴:포스페이트 완충제(여기서 IL는 0.6 g의 KH_2PO_4 및 0.48 g의 Na_2HPO_4 를 함유함)이고, UV 검출기(210 nm)는 5.2 분에서 나타나는 피크를 보여주었다. 룩솔리티닙의 경우에는, 250 x 4.6 mm 내경 및 5 μ m 입자 크기를 갖는 Inertsil ODS C-18 칼럼을 이용하였다. 1 mL/min의 유속으로 이소크래틱 용출되는 THF:메탄올:아세트니트릴 10:40:50 (v/v/v)의 이동상을 사용하였고, 3.2 분에서의 피크가 생성물 피크임을 확인하였다(270 nm의 UV로 검출됨).

[0700] **결과**

[0701] **이온 화학양론에 대한 전달 효능의 의존성.** 초기 연구를 수행해서 아카르보스 및 룩솔리티닙을 전달하는 능력을 결정함에 있어서 CAGE에서 이온 화학양론의 역할을 평가하였다. CAGE의 4 개 변이체를 2:1, 1:1, 1:2, 및 1:4의 콜린:제란산 비로 합성하였다. 아카르보스 및 룩솔리티닙을 CAGE에 1 mg/ml의 농도로 용해하였다. 두 약물 모두 모든 CAGE 변이체에서 이 농도에서 완전히 용해되었다. 피부 안으로 두 약물 모두의 전달은 CAGE 조성물에 대한 강한 의존성을 나타냈다(도 3, 아카르보스(적색) 및 룩솔리티닙(청색)). 도 3에 나타낸 양은 진피 및 수용체 구획 안으로 전달된 양에 상응한다. 다양한 피부 층에서 약물의 상세한 분포는 도 11 및 12에서 보여준다. 가장 높은 양의 전달된 약물은 진피에서 발견되었고, 그 다음은 수용체, 그 다음은 표피에서 발견되었다. 두 약물 중 어느 것도 유의미한 운반이 PBS로부터는 관찰되지 않았다(음성 대조군). 아카르보스는 PBS에서 1 mg/ml의 농도로 용해가능하였고, 반면에 룩솔리티닙은 불과 0.2 mg/ml의 농도로 용해가능하였으며, 따라서 PBS 중의 포화 용액을 공여체에서 사용하였다. 룩솔리티닙의 경우에는, 제란산 함량이 2 배 증가할 때(2:1 CAGE에서 1:2 CAGE로) 전달 효능이 ~4 배 증가하였고, 그 후에 그것은 정체 상태를 유지하였다. 유사한 동향이 아카르보스의 경우에서 관찰되었고, 따라서 1:2 CAGE가 친수성 약물 뿐만 아니라 친지성 약물에 대해서도 가장 높은 전달 효능을 나타낸다는 것을 확증하였다. 이것은 인슐린을 이용한 이전 연구와 일치하고, 이렇게 함으로써 1:2 CAGE가 제시된 4 개 변이체 중 가장 잘 기능하였다.[16] 룩솔리티닙 및 아카르보스가 순수한 제란산 또는 물 중의 80% 중탄산콜린에 용해될 때는 룩솔리티닙 또는 아카르보스의 유의미한 수송이 관찰되지 않았다는 점을 주목한다. 1:2 콜린:제란산 비가 약물 친수도에 상관 없이 최대 전달을 제공했다는 것을 고려하여, 그 다음의 변이체들은 이 이온 화학양론으로 제조하였다.

[0702] **음이온 화학에 대한 전달 효능의 의존성.** 제란산을 다른 유기산으로 대체함으로써 IL 변이체의 제1 세트를 합성하였다. 8 개 제란산 대체물을 사용하였다(도 4). 제란산의 제1 및 가장 밀접 변이체는 시트로넬산이었고, 이것은 제란산에 비해 하나 적은 이중 결합을 지니고 그 밖에는 동일하다. 옥탄산은 주된 주골격에 제란산과 동일한 수의 탄소를 지니지만 제란산에 존재하는 불포화 및 메틸 측쇄기가 결여된다. 옥텐산은 옥탄산의 불포화 유사체이고, 전달 효능에서 불포화의 역할을 평가할 기회를 제공한다. 데칸산은 제란산과 동일한 수의 총 탄소를 지니고, 불포화가 결여되고, 따라서 전달 효능에서 탄소의 총 수의 역할을 평가할 기회를 제공한다. 글루타르산은 목록에 포함된 유일한 디카르복실산이고, 살리실산은 유일한 방향족 산이었다. 분자량 pK_a , LogP 및 탄소원자 수를 포함하여 음이온의 핵심 특성들 중 일부를 표 1에 열거한다.

[0703] 이들 카르복실산 각각의 이온성 액체를 콜린을 반대 이온으로서 1:2 콜린:산의 화학양론적 비로 사용하여 중탄산콜린과 산의 염 복합체를 사용해서 합성하였다. 룩솔리티닙 및 아카르보스를 각 IL 변이체에 1 mg/ml의 농도로 용해하였다. 모든 IL이 대조군(PBS)에 비해 피부 안으로의 아카르보스 및 룩솔리티닙의 증진된 전달을 나타냈다. 일반적으로, 약물의 대부분은 진피에서 발견되었고, 그 다음은 표피에서, 그 다음은 수용체에서 발견되었다(도 13 및 14). 전달되는 아카르보스 및 룩솔리티닙의 양, 특히 진피에 전달되는 약물의 양은 IL 화학에 대한 유의미한 의존성을 나타냈다(표 2). 아카르보스의 경우에, 제란산이 다른 음이온들을 능가하였다. 헥센산 및 글

리콜산이 2위 및 3위를 차지하였고, 둘 모두가 낮은 LogP를 갖는 음이온이다. 하지만, 글루타르산은 또한 0.05의 낮은 LogP를 갖지만 잘 기능하지 않아서, 증진이 단순히 친지도의 함수는 아니라는 것을 암시한다는 점을 주목한다. 흥미롭게도, 동일한 두 음이온 글루타르산 및 헥센산은 또한 록솔리티닙 전달에 최소 유효 음이온이었다. 시트로넬산 및 옥탄산은 록솔리티닙 전달 면에서는 제란산을 능가하였다. 모든 변이체의 전체 순위는 넓은 범위의 약물에서 투과 증진을 제공하는 IL을 확인하기 위해 록솔리티닙 및 아카르보스 전달에서의 그들의 순위를 평균함으로써 결정하였다.

[0704] 제란산이 가장 높은 순위를 차지하였고, 그 다음 순위는 그의 밀접한 유사체 시트로넬산이 차지하였다. 살리실산 및 글루타르산을 포함하는 작은 음이온은 순위 스펙트럼의 하위 말단에 있었다. 흥미롭게도, 제란산과 동일한 수의 탄소를 지니는 데칸산은 매우 낮은 순위를 차지하였고, 아카르보스 뿐만 아니라 록솔리티닙에 저조하게 유효하였다. 제란산 주골격에서의 탄소 수와 동일한 수의 탄소를 지니는 옥탄산이 꽤 잘 기능하였고, 제란산 및 시트로넬산 다음 순위를 차지하였다. 시트로넬산이 제란산 다음 순위를 차지한 것과 유사하게 옥텐산이 옥탄산 바로 다음 순위를 차지하였고, 따라서 단일의 불포화 결합이 전달 효능에 영향을 미친다는 것을 지시한다.

[0705] 전달 효능과 분자 매개변수의 상관관계. 음이온의 수송 순위가 분자량, pKa, LogP 및 탄소 수를 포함하는 물리화학적 매개변수와 상관관계가 있는지를 평가하는 것을 추구하였다(도 5a - 5d). 이들 매개변수는 그것들이 핵심 화학 표현자(chemical descriptor) 중 일부를 포착하기 때문에 선택되었다. 유의미한 정량적 동향이 이들 플롯(plot)으로부터 드러나지 않았다. 그러나, 일부 정성적 관찰을 볼 수 있었다. 예를 들어, 가장 좋은 순위를 차지한 음이온은 5 초과와 pKa 값(도 5b) 및 3에 가까운 logP 값(도 5c)을 지녔고, 약한 소수성 산으로부터 제조된 IL이 피부 투과성 증진에서 더 유효함을 암시한다. 산의 단일 물리화학적 특성과 그의 수송 효능 사이에 단순한 상관관계가 없다는 것을 고려하여, 다른 가능성을 탐색하였다.

[0706] IL을 이용할 때 고려되어야 하는 결정적 매개변수들 중 하나는 그의 이온성 성분 사이의 상호작용이다. 구체적으로, 음이온과 양이온 사이의 강한 상호작용이 IL의 형성 및 안정성에 결정적이다. 그러나, IL 성분과 SC 지질 사이의 상호작용도 또한 그의 피부 투과성 증진 효능 결정에서 결정적이다. 음이온과 양이온 사이의 상호작용의 관련성을 고려하고 음이온 단독의 특성이 측정되는 투과 순위와 상관관계가 없다는 것을 고려하여, 이온내 상호작용이 전체 투과 순위와 상관관계가 있는지를 결정하려고 했다. 이 목적으로 본 발명자들은 2D 핵 오버하우저 효과 분광학(NOESY)을 사용하여 이온내 상호작용을 연구하였다.[36] 이 기술은 두 주파수 축에서 NMR 데이터를 플롯팅하고, 사선 피크 및 크로스-피크를 사용하여 근본적인 화학적 기(이 경우에는 음이온 및 양이온) 사이의 공간적 상호작용을 크로스-피크의 수를 계수함으로써 밝힌다(도 6a, 6b). 각 크로스 피크는 서로 5 nm 내에 있는 두 그룹의 양성자를 나타낸다. 공간적 상호작용을 분해하는 그의 독특한 능력 때문에, NOSEY를 사용해서 단백질,[37,38] 펩티드,[39,40] 및 이온성 액체 [36,41,42]의 구조를 연구하였다.

[0707] 전형적인 NOESY 스펙트럼을 도 6a - 6b에 나타내고, 동위상 크로스-피크에 동그라미를 치고, 이것은 서로 5 nm 이내에 있는 이온들의 부분을 지시한다. 나머지 스펙트럼은 SI에 제시한다. 측정된 크로스 피크의 수는 넓은 범위에서 다양하였다. 예를 들어, 콜린:시트로넬산의 경우에는 10 개 피크가 발견되었고(도 6a), 콜린:글루타르산의 경우에는 30 개 피크가 발견되었다(도 6b). IL의 전체 수송 순위는 NOSEY 크로스 피크의 수와 강한 상관관계를 나타냈다(도 7). 가장 낮은 수의 크로스 피크를 지니는 제란산 및 시트로넬산은 가장 높은 수송 순위를 나타낸 반면, 가장 높은 수의 크로스 피크를 지니는 글루타르산 및 살리실산은 가장 낮은 수송 순위를 나타냈다.

[0708] 양이온 변형. 그 다음으로, 콜린의 알킬 헤드기를 증가시키고 에톡시 사슬을 길게 함으로써 양이온 변형을 착수하였다. 콜린 외에 추가로 총 7 개 양이온을 합성하였다(도 8). 각 양이온의 이온성 액체를 제란산을 음이온으로서 1:2(제란산:양이온)의 비로 사용해서 합성하였고, NMR을 사용하여 특성화하였다. 록솔리티닙 및 아카르보스를 각 IL에 1 mg/ml의 농도로 용해하고, 피부 안으로의 그들의 전달을 측정하였다. 아카르보스 및 록솔리티닙을 전달하는 다양한 양이온으로 제조된 IL의 능력을 표 3에 나타낸다. 아카르보스의 경우에, 연구된 양이온 전체에서 차이가 거의 보이지 않았고, 새로 합성된 양이온들 중 어느 것도 콜린을 능가하지 않았다. 이것은 아마 아카르보스의 친수성 본질의 결과일 것이고, 콜린 양이온이 이 연구에서 가장 친수성인 양이온이기 때문에, 그것은 IL에 더 많은 친수도를 제공할 수 있다. 록솔리티닙의 경우, 양이온에 대한 수송의 유의미한 의존성이 관찰되었다. 더 큰 벌크의 양이온, 예를 들어 C6 및 C7이 전달되는 양의 면에서는 콜린보다 유의미하게 더 잘 기능하였다. 많은 새로 합성된 콜린 대체물이 콜린보다 더 잘 기능하였고, C1이 그 중에서도 1위를 차지하였다. 또 다시, 이 개선된 성능은 NOSEY 스펙트럼과 상관관계가 있었다. 구체적으로, C1:제란산 IL은 콜린:제란산의 경우에 8 개인 것에 비해 불과 3 개의 크로스 피크를 나타냈다(도 21). C1에서 치환체의 첨가된 벌크가 양이온과 제란산 사이의 밀접한 접촉을 감소시킬 것으로 가정한다.

[0709] **음이온 및 양이온의 동시 변화**

[0710] 몇몇 음이온 및 양이온 대체물을 탐구하였고 수송 순위와 NOSEY 교차-상관관계 피크 사이의 상관관계를 확립하였기 때문에, 본 발명자들은 두 음이온 및 두 양이온을 조합하여 대표 IL을 제조하였다. 두 음이온은 제란산 및 그의 가장 좋은 대체물 시트로넬산이었다. 두 양이온은 콜린 및 그의 가장 좋은 대체물 C1이었다. 4 개 IL을 비교하였다; 콜린:제란산(CAGE), 콜린:시트로넬산, C1:제란산 및 C1:시트로넬산. 피부 안으로의 투솔리티닙의 전달을 모든 IL로 측정하였다. 모든 IL의 NOSEY 스펙트럼을 또한 측정하였다. IL 조성물에 대한 투솔리티닙 전달의 유의미한 의존성을 발견하였다 (도 9a). C1:시트로넬산이 가장 높은 전달을 나타냈고, 24 시간 후 진피 및 수용체에서 $117.1 \pm 12.7 \mu\text{g cm}^{-2}$ 투솔리티닙이 측정되었다. 비교해서, C1:제란산, 콜린:제란산 및 콜린:시트로넬산은 89.9 ± 4.6 , 68.0 ± 6.1 , 및 $97.8 \pm 4.6 \mu\text{g cm}^{-2}$ 을 전달하였다. 전달 효능은 또 다시 NOSEY 교차 상관관계 피크와 강한 상관관계를 나타냈고, C1:시트로넬산은 CAGE가 8 개를 나타내는 것에 비해서 단 1 개 피크를 나타냈다(도 9b).

[0711] **논의**

[0712] 이온성 액체는 최근에 의약의 경진피 수송을 용이하게 하는 데에 있어서 큰 잠재성을 보여주었다.[14,43] 특히, 이미다졸륨,[18] 사차 암모늄,[44,45] 및 시클릭 오늄-기재[43] 양이온을 무손상 각질층을 통해 진피로 작은 분자를 수송하는 그들의 능력에 관해서 생체의 연구하였다. 그러나, 특히 사차 암모늄 기재 IL의 경우에 경진피 전달을 위한 최적 IL을 야기하는 인자의 물리적 이해가 현재 여전히 제한된다.

[0713] 본원에서 보고된 연구는 콜린 카르복실산 기재 이온성 액체를 위한 음이온 및 양이온 특성에 대한 경진피 약물 전달의 의존성의 체계적 평가를 제시한다. 본 발명자들은 먼저 CAGE를 예시 IL로서 사용하여 이온 화학양론에 대한 수송의 의존성을 평가하였다. 결과는 과량의 음이온(제란산)을 갖는 IL이 투솔리티닙 뿐만 아니라 아카르보스 전달에서 등물 또는 양이온이 아주 많은 IL보다 더 높은 수송을 나타낸다는 것을 보여주었다. 이들 결론은 인슐린 사용 전에 보고된 것과 일치한다[16]. 여기에 제시된 결과는, 인슐린, 세프트아지딤 및 만니톨에 대한 이전 연구와 합쳐서, CAGE가 폭넓은 범위의 분자를 전달할 수 있다 (만니톨의 경우 180 내지 인슐린의 경우 ~6000의 MW, 아카르보스의 경우 -6.8 내지 투솔리티닙의 경우 2.9의 LogP, 및 사카라이드, 펩티드 및 방향족을 포함하는 다양한 분자 유형)는 것을 보여준다. 폭넓은 다양한 분자를 증진시키는 CAGE의 능력은 CAGE의 일차 효과가 SC에 있고, 따라서 일차 장벽 기능에 초점을 맞춘다는 것을 지시한다.

[0714] 푸리에 변환 적외선 분광학(FTIR) 연구는 CAGE가 지질 추출 및/또는 유동화를 지시하는 메틸렌 피크의 감소로 측정되는 바와 같이 SC 지질에 영향을 미친다는 것을 보여주었다.[16] 문헌에서 이미다졸륨 기재 이온성 액체를 사용하여 수행된 FTIR 연구는 또한 지질-풍부 SC에 대한 이온성 액체의 영향의 본 발명자들의 발견과 일치한다.[18] 더 높은 비율의 제란산(>50 mol%)을 갖는 CAGE 변이체는 SC 지질에 더 유의미한 영향을 야기하였고, 이것은 분자 플럭스의 관찰된 동향과 일치한다. 흥미롭게도, 제제에서의 제란산 농도에 대해 분명한 최적값이 있고, 그 이유는 순수한 제란산이 두 약물 중 어느 것에 대해서도 현저한 피부 플럭스를 야기하지 않았기 때문이다. 이것은 아마도 제란산의 높은 친지도에 기인할 것이고, 이것은 투솔리티닙의 가용화에 유익하지만 아마도 피부 안으로의 그의 분배를 감소시킬 것이다. 친지성 약물의 전달에 대한 제제 친지도의 불리한 효과의 유사한 효과가 다른 화학물질에 대해서 이전에 보고되었다.[46] 따라서 콜린은 음이온 단독의 친지도를 완화시키고 피부 안으로의 제란산 뿐만 아니라 약물의 분배를 가능하게 하는 것으로 여겨진다.

[0715] CAGE의 몇몇 새로운 변이체를 1:2의 양이온:음이온의 일정한 화학양론으로 제조하였다. 한 세트의 변이체에서는, 양이온을 콜린의 형태로 동일하게 유지하였고, 반면에 8 개 카르복실산 음이온을 사용하였다. 분자량, pKa, LogP 및 탄소 수를 포함하는 임의의 단일 음이온 매개변수에 대한 약물 수송의 분명한 의존성이 관찰되지 않았다. 정성적으로, 큰 소수성 음이온은 작은 친수성 음이온보다 더 좋은 순위를 차지하였다. 구체적으로, 음이온 및/또는 양이온의 소수성 꼬리는 SC 지질의 유동화에서 핵심 역할을 한다. 콜린이 고도로 친수성이고 지방족 사슬이 결여되기 때문에, 음이온은 지질 과열의 일차적 모드를 제공한다. 이 연구에서 가장 소수성인 음이온 중 두 음이온인 제란산 및 시트로넬산이 가장 유효한 것으로 드러났다. 데칸산은 이 동향의 예외였다. 제란산과 비교해서 비견할만한 MW 및 pKa, 및 약간 더 높은 LogP를 지님에도 불구하고, 데칸산은 잘 기능하지 않았다. 이것은 전달 효능 결정에서 불포화의 강한 역할을 제안한다. 화학적 증진제 문헌에서의 연구는 경진피 플럭스 증진에서의 불포화의 역할을 이전에 시사하였다. 구체적으로, 증가된 불포화가 아마도 불포화에 의해 제거된 증가된 입체 제약 때문에 SC 지질 과열을 증진시키는 것으로 가정한다.[49]

[0716] 두 인자가 경진피 전달용 이상적인 이온성 액체의 설계를 좌우하는 것으로 고려된다; 음이온의 효력 및 피부에

진입하는 그의 능력. 음이온의 효력은 그것이 약물 수송을 용이하게 하기 위해서 본질적으로 SC에서 지질을 얼마나 효과적으로 파열할 수 있는지와 관련 있다. 피부에 진입하는 음이온의 능력은 SC 지질과 접촉하는 그의 능력에 영향을 미칠 수 있다. 광범위한 이온내 상호작용이 SC에 진입하는 음이온의 능력을 감소시킬 수 있다. 지방산은 피부 투과 증진에서 높은 효능을 보여주었고, [50,51] 피부에 진입하는 지방산의 상대 능력은 IL의 효능에 유의미한 영향을 미칠 수 있다.

[0717] NOSEY에서 크로스-피크의 수와 전체 투과성 순위 사이에 강한 상관관계가 발견되었다. NOSEY 스펙트럼에서 교차-상관관계 피크는 임의의 단일 분자 매개변수에 대해 측정된 것보다 훨씬 더 큰 폭넓은 범위를 나타냈다. 피크의 수는 C1:시트로넬산의 경우의 1 부터 C1:글루타르산의 경우의 30까지 다양하였다. 근본적으로, 크로스피크의 수는 양성자에 의해 매개되는 이온들 간의 분자내 상호작용을 지시한다. 즉, 각 동위상 피크(1D 사선과 동일한 색)는 분자들이 액체 전체에서 평균으로서 서로 5 nm 이내임을 지시한다. 2D NMR은 이전에 IL에서의 이온간 상호작용을 연구하기 위해 니트(neat) 이온성 액체에서 성공적으로 이용되었다. [36,41,42] CAGE를 이용한 이전의 NOSEY 연구는 또한 콜린과 제란산 사이의 상호작용의 존재를 지시하였고, 이들 상호작용은 이온 화학양론에 따라 달라진다. [16]

[0718] 이론에 의해 업데이트되고 싶지는 않지만, IL에서 이온내 상호작용이 피부 수송을 적어도 두 방식으로 결정함에 있어서 중요한 역할을 한다는 것이 본원에서 고려된다. 첫째, 강한 이온내 상호작용의 존재는 크기가 크고/거나 에너지적으로 안정한 초분자 구조를 생성할 수 있고, 이것은 SC 안으로의 진입 및 그 후의 SC 지질의 파열을 감소시킨다. CAGE를 이용한 분자 동적 시뮬레이션 연구는 콜린과 제란산 사이의 강한 수소 결합을 지시하였고, [52] 일차 상호작용이 제란산의 카르복실기와 콜린의 히드록실기 사이의 강한 수소 결합으로부터 유발된다. 특히, IL의 지질 파열 효과가 주로 소수성 음이온에 의해 매개되기 때문에, 제제에서 음이온의 가용화 및 보유에 유리한 상호작용이 피부에 진입하고 피부 투과를 매개하는 그의 능력을 감소시킬 것이다. 둘째, 자신의 이온성 구성성분 중에서 높은 수준의 상호작용을 나타내는 IL이 또한 용매화된 약물과 강하게 상호작용하고 피부 안으로의 그의 분배를 감소시키는 것이 가능하다. 그의 기계론적 근원과 상관 없이, 수송 효능 순위와 크로스-피크 사이의 상관관계는 꽤 두드러지고, CAGE의 음이온성 변이체 뿐만 아니라 조합된 양이온성-음이온성 변이체에서도 관찰된다. 구체적으로, 가장 적은 수의 크로스 피크(1개)를 나타낸 C1:시트로넬산이 특솔리티닙의 가장 높은 전달을 나타냈다.

[0719] C1에서와 같은 벌크가 큰 지방족 기의 존재가 그의 히드록실기와 시트로넬산에서의 카르복실기의 상호작용을 제한하는 것이 가능하다. 다시 말해서, 벌크가 큰 소수성 양이온 및 큰 소수성 음이온은 잠재적으로 경진피 약물 전달용 우수한 IL을 만들 수 있다. 여기서 제시된 연구는 2D NMR이 피부 투과성 증진에서 IL의 효력을 결정하는 스크린으로서 사용될 수 있다는 것을 분명히 입증한다.

[0720] 본원에서 연구된 음이온 중에서, 몇몇은 사람에서의 사용 이력을 가진다. 제란산 외에 가장 잘 기능하는 음이온 중에서, 시트로넬산은 미용 응용에서 비듬방지 및 마스크 작용제로서 사용된다. 옥탄산(카르틸산)은 흔히 사용되는 식이 보충물이다. 변형된 콜린 분자는 산업적 응용에서, 즉, 촉매작용에서, 약간의 사용 이력을 가진다. [33] C1은 또한 혈액뇌장벽을 검사하는 래트에서 관류 연구에 사용되었지만, 포괄적인 독성 스크리닝이 착수되지 않았다. 전도 유망하게, 콜린 기재 양이온은 특히 이미다졸륨 기재 양이온과 비교해서 허용가능하게 낮은 독성을 나타냈다. [53]

[0721] **결론**

[0722] 연구는 경진피 약물 전달용 이온성 액체의 설계 및 스크리닝을 위한 프레임워크를 제공한다. 두 모델 약물 아카르보스 및 특솔리티닙, 및 16 개 이온성 액체를 사용하여, 본 발명자들은 이온 화학양론 뿐만 아니라 분자 조성물에 대한 수송의 의존성을 연구하였다. CAGE의 경우 1:2 콜린:제란산을 포함하는 조성물은 최대 수송 증진을 야기하였다. 음이온의 체계적 변형은 가장 적은 이온간 상호작용을 갖는 IL이 경진피 수송에서 가장 성공적임을 밝혀냈고, 이것이 피부에 자유롭게 진입하는 음이온의 능력의 결과라는 것이 본원에서 고려된다. 이온간 상호작용을 추가로 감소시킨 양이온의 변형은 또한 전달 효능을 개선하였다. 가장 유효한 양이온 및 음이온의 조합은 특솔리티닙 수송의 가장 높은 증진을 제공하는 새로운 IL을 초래하였다. 이 작업은 경진피 전달 약물에서 IL의 최초의 체계적인 구조적 연구를 나타내고, 새로운 유효 국소 제제를 설계하는 패러다임을 제공한다.

[0723] 표 1. 새로운 IL. LogP 및 pKa를 생성하는 데 사용되는 카르복실산의 분자 특성을 참고문헌 [54]에 기술된 바와 같이 이론적으로 결정하였다.

명칭	MW	pKa	LogP	C 수
제탄산	168.2	5.3	2.8	10
시트로넬산	170.2	5.2	2.9	10
데칸산	172.3	5.0	3.6	10
글루타르산	132.1	3.8	0.05	5
글리콜산	76.1	3.5	-1	2
헥센산	114.1	4.8	1.9	6
옥탄산	144.2	5.2	2.7	8
옥텐산	142.2	5.3	2.7	8
살리실산	138.1	2.8	2.0	7

[0724]

[0725]

표 2. 변형된 음이온을 갖는 일정 범위의 이온성 액체에 의한 24 hr 동안의 진피 및 수용체로의 아카르보스 및 룩솔리티닙의 수송(N =3, 오차 막대는 SEM을 지시

사용된 음이온	아카르보스		룩솔리티닙		평균 순위
	24시간 내에 진피 및 수용체에 전달된 양 ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	순위	24시간 내에 진피 및 수용체에 전달된 양 ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	순위	
제탄산 (GA)	102.4 ± 4.9	1	68.0 ± 6.1	3	1
시트로넬산(Cit)	75.1 ± 14.8	4	97.8 ± 4.6	1	2
옥탄산(OctA)	64.6 ± 5.2	6	80.5 ± 7.0	2	3
옥텐산(OctE)	69.7 ± 10.1	5	62.3 ± 2.7	5	4
데칸산(Dec)	61.0 ± 4.5	7	63.6 ± 11.1	4	5
글리콜산(Gly)	88.5 ± 11.1	3	48.3 ± 2.8	8	5
헥센산(Hex)	98.4 ± 12.4	2	41.6 ± 7.4	9	5
살리실산(SA)	60.7 ± 2.3	8	58.5 ± 9.9	6	8
글루타르산(Glu)	52.1 ± 5.1	9	49.9 ± 10.1	7	9

[0726]

표 3. 변형된 양이온을 갖는 일정 범위의 이온성 액체에 의한 24 hr 동안의 진피 및 수용체로의 아카르보스 및 룩솔리티닙의 수송(N =3, 오차 막대는 SEM을 지시함)

사용된 양이온	아카르보스		룩솔리티닙		평균 순위
	24시간 내에 진피 및 수용체에 전달된 양 ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	순위	24시간 내에 진피 및 수용체에 전달된 양 ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	순위	
폴린	102.4 ± 4.9	2	68.0 ± 6.1	8	5
C1	92.1 ± 3.4	3	89.9 ± 4.6	3	1
C2	85.0 ± 2.1	4	62.0 ± 6.4	9	6
C3	83.8 ± 5.5	6	72.4 ± 4.5	7	6
C4	104.5 ± 8.1	1	80.8 ± 7.3	6	2
C5	72.1 ± 4.1	8	80.1 ± 4.5	5	6
C6	77.5 ± 2.1	7	107.2 ± 8.7	1	4
C7	84.9 ± 18.8	5	92.7 ± 6.5	2	2

[0727]

[0728] 표 4. 양이온성 전구체를 위한 반응 조건

양이온 번호	3차 아민	할로겐화 알콜	온도(℃)	코멘트
1	트리에틸아민	2-클로로에탄올	100	
2	트리프로필아민	2-클로로에탄올	80	
3	트리프로필아민	4-클로로부탄올	70	암적색 액체
4	트리부틸아민	4-클로로부탄올	80	진한 황색 생성물
5	트리부틸아민	2-클로로에탄올	90	점성이 적은 액체
6	트리펜틸아민	2-클로로에탄올	30	
7	트리프로필아민	5-클로로펜탄올	80	

[0729]

1D NMR 특성화:

[0730]

[0731] (2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 데카노에이트

[0732]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0.80-0.87 (dt, 6H, OOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.17-1.22 (m, 24H, OOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.41 (h, 4H, OOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 2.04 (q, 4H, OOCCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.11 (s, 9H, NCH₃); 3.40 (h, 2H, NCH₂CH₂OH); 3.81 (h, 2H, NCH₂CH₂OH)

[0733]

(2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 글루타레이트

[0734]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 1.59-1.65 (m, 4H, OOCH₂CH₂CH₂OO); 2.07-2.20 (m, 8H, OOCH₂CH₂CH₂OO); 3.10 (s, 9H, NCH₃); 3.39 (m, 2H, NCH₂CH₂OH); 3.82 (dtd, 2H, NCH₂CH₂OH)

[0735]

(2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 글리콜레이트

[0736]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 3.10 (s, 9H, NCH₃); 3.39 (m, 2H, NCH₂CH₂OH); 3.66 (d, 4H, HOCH₂OO); 3.82 (m, 2H, NCH₂CH₂OH)

[0737]

(2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 살리실레이트

[0738]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 3.10 (s, 9H, NCH₃); 3.39 (m, 2H, NCH₂CH₂OH); 3.83 (m, 2H, NCH₂CH₂O); 6.77 (m, 4H, ArH); 7.32 (ddd, 2H, ArH); 7.74 (dd, 2H, ArH)

[0739]

(2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 시트로넬레이트

[0740]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0.83 (m, 6H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 1.03-1.31 (m, 4H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 1.54 (s, 6H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 1.62 (s, 6H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 1.70-1.82 (m, 2H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 1.82-1.97 (m, 4H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 1.99-2.08 (m, 4H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 3.09 (s, 9H, NCH₃); 3.39 (m, 2H, NCH₂CH₂OH); 3.82 (m, 2H, NCH₂CH₂OH); 5.05 (tt, 2H, OOCCH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃)

[0741]

(2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 헥세노에이트

[0742]

¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0.83 (t, 6H, OOCCHCHCH₂CH₂CH₃); 1.36 (m, 4H, OOCCHCHCH₂CH₂CH₃); 1.99-2.08 (qd, 4H, OOCCHCHCH₂CH₂CH₃); 3.10 (s, 9H, NCH₃); 3.40 (m, 2H, NCH₂CH₂OH); 3.82 (m, 2H, NCH₂CH₂OH); 5.68-5.74 (dt, 2H, OOCCHCHCH₂CH₂CH₃); 6.44-6.52 (dt, 2H, OOCCHCHCH₂CH₂CH₃)

- [0743] (2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 옥테노에이트
- [0744] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0.84 (t, 6H, $\text{OOCCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.18-1.40 (m, 12H, $\text{OOCCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.01-2.10 (qd, 4H, $\text{OOCCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.11 (s, 9H, NCH_3); 3.40 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.83 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.67-5.74 (dt, 2H, $\text{OOCCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.46-6.55 (dt, 2H, $\text{OOCCHCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
- [0745] (2-히드록시에틸)트리메틸암모늄 (콜린) 옥타노에이트
- [0746] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0.77 (t, 6H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.13-1.33 (m, 16H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.95-2.02 (q, 4H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.12 (s, 9H, NCH_3); 3.45 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.85 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.72 (t, 2H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.51 (dt, 2H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$);
- [0747] (2-히드록시에틸)트리부틸암모늄 제라네이트
- [0748] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0.87 (d, 9H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.23-1.33 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.52-1.68 (m, 18H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.02-2.13 (m, 14H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 2.89-2.97 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.21-3.27 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.31-3.36 (dd, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.72-3.77 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5.00-5.06 (dtt, 2H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 5.55-5.59 (m, 2H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$);
- [0749] (4-히드록시부틸)트리부틸암모늄 제라네이트
- [0750] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0.87 (d, 9H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.24-1.34 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.52-1.69 (m, 22H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$; 2.02-2.10 (m, 14H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 2.88-2.97 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.23-3.67 (m, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.99-5.07 (m, 2H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 5.54-5.58 (m, 2H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$)
- [0751] (2-히드록시에틸)트리에틸암모늄 제라네이트
- [0752] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0.86 (d, 12H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 1.11-1.22 (m, 14H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 1.67 (t, 9H, NCH_2CH_3); 3.03-3.10 (m, 8H, NCH_2CH_3 ; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.56 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.60-4.63 (m, 2H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 5.22-5.25 (m, 2H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$);
- [0753] (2-히드록시에틸)트리에틸암모늄 시트로넬레이트
- [0754] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0.69-0.75 (d, 6H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 0.93-1.14 (m, 8H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 1.33-1.45 (d, 12H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 1.67-1.82 (m, 9H, NCH_2CH_3); 1.87-1.95 (m, 2H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 2.05-2.15 (m, 4H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 3.24-3.31 (m, 4H, NCH_2CH_3); 3.78-3.83 (m, 4H, NCH_2CH_3 ; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.20-4.24 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.84-4.89 (m, 2H, $\text{OOCCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$)
- [0755] (2-히드록시에틸)트리프로필암모늄 제라네이트
- [0756] ^1H NMR (600 MHz, DMSO) 0.85 (t, 9H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.52-1.56 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.58-1.67 (m, 12H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 2.01-2.14 (m, 14H, $\text{OOCCHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHC}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$); 2.79-2.73 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.16-3.35 (m, 6H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3.53-3.62 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 4.99-5.07

(m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 5.55-5.58 (m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃)

[0757] (5-히드록시펜틸)트리프로필암모늄 제라네이트

[0758] ¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0.83 (t, 9H, NCH₂CH₂CH₃); 1.34-1.48 (m, 12H, NCH₂CH₂CH₃; NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH); 1.53-1.64 (m, 12H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 2.00-2.11 (m, 14H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 3.33-3.63 (m, 10H, NCH₂CH₂CH₃; NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH); 5.01-5.07 (m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 5.54-5.58 (m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃)

[0759] (2-히드록시에틸)트리펜틸암모늄 제라네이트

[0760] ¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0.80-0.89 (m, 9H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.26-1.53 (m, 10H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.60-1.64 (m, 20H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃; OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 1.99-2.13 (m, 14H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 3.21-3.39 (m, 8H, NCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃; NCH₂CH₂OH); 3.55-3.63 (t, 2H, NCH₂CH₂OH); 5.01-5.07 (m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 5.55-5.56 (m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃);

[0761] (4-히드록시부틸)트리프로필암모늄 제라네이트

[0762] ¹H NMR (600 MHz, DMSO) 0.85 (t, 9H, NCH₂CH₂CH₃); 1.24-1.67 (m, 22H, NCH₂CH₂CH₃; NCH₂CH₂CH₂CH₂OH; OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 2.00-2.14 (m, 14H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 2.71-2.92 (m, 8H, NCH₂CH₂CH₃; NCH₂CH₂CH₂CH₂OH); 3.26-3.67 (m, 2H, NCH₂CH₂CH₂CH₂OH); 5.01-5.07 (m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃); 5.54-5.63 (m, 2H, OOCCHC(CH₃)CH₂CH₂CHC(CH₃)CH₃)

[0763] 참고문헌

- [1] Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol* 2008;26:1261–8. doi:10.1038/nbt.1504.
- [2] Harding CR. The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatol Ther* 2004;17:6–15. doi:10.12892/ejgo3153.2016.
- [3] Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science (80-)* 1995. doi:10.1126/science.7638603.
- [4] Azagury A, Khoury L, Enden G, Kost J. Ultrasound mediated transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2014. doi:10.1016/j.addr.2014.01.007.
- [5] Teo AL, Shearwood C, Ng KC, Lu J, Moochhala S. Transdermal microneedles for drug delivery applications. *Mater Sci Eng B Solid-State Mater Adv Technol* 2006. doi:10.1016/j.mseb.2006.02.008.
- [6] Allen IMG, Mark R, Mcallister D V, Us NY, Paul F, Cros M, et al. Microneedles for transdermal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004. doi:10.1016/j.addr.2003.10.023.
- [7] Panchagnula R, Pillai O, Nair VB, Ramarao P. Transdermal iontophoresis revisited. *Curr Opin Chem Biol* 2000. doi:10.1016/S1367-5931(00)00111-3.
- [8] Kanikkannan N. Iontophoresis-based transdermal delivery systems. *BioDrugs* 2002. doi:10.2165/00063030-200216050-00003.
- [9] Schramm J, Mitragotri S. Transdermal drug delivery by jet injectors: Energetics of jet formation and penetration. *Pharm Res* 2002. doi:10.1023/A:1020753329492.
- [10] Inoue N, Kobayashi D, Kimura M, Toyama M, Sugawara I, Itoyama S, et al. Fundamental investigation of a novel drug delivery system, a transdermal delivery system with jet injection. *Int J Pharm* 1996. doi:10.1016/0378-5173(96)04488-2.
- [11] Finnin BC, Morgan TM. Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential. *J Pharm Sci* 1999. doi:10.1021/js990154g.
- [12] Karande P, Jain A, Ergun K, Kispersky V, Mitragotri S. Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4688–93. doi:10.1073/pnas.0501176102.
- [13] Lane ME. Skin penetration enhancers. *Int J Pharm* 2013. doi:10.1016/j.ijpharm.2013.02.040.

[0764]

- [14] Adawiyah N, Moniruzzaman M, Hawatulaila S, Goto M. Ionic liquids as a potential tool for drug delivery systems. *Medchemcomm* 2016. doi:10.1039/c6md00358e.
- [15] Agatemor C, Ibsen KN, Tanner EEL, Mitragotri S. Ionic liquids for addressing unmet needs in healthcare. *Bioeng Transl Med* 2018;3:7–25. doi:10.1002/btm2.10083.
- [16] Tanner EEL, Ibsen KN, Mitragotri S. Transdermal insulin delivery using choline-based ionic liquids (CAGE). *J Control Release* 2018;286:137–44. doi:10.1016/j.jconrel.2018.07.029.
- [17] Zakrewsky M, Lovejoy KS, Kern TL, Miller TE, Le V, Nagy A, et al. Ionic liquids as a class of materials for transdermal delivery and pathogen neutralization. *Proc Natl Acad Sci* 2014;111:13313–8. doi:10.1073/pnas.1403995111.
- [18] Zhang D, Wang H-J, Cui X-M, Wang C-X. Evaluations of imidazolium ionic liquids as novel skin permeation enhancers for drug transdermal delivery. *Pharm Dev Technol* 2017;22:511–20. doi:10.3109/10837450.2015.1131718.
- [19] Banerjee, A., Ibsen, K., Brown, T., Chen, R., Agatemor, C., Mitragotri S. Ionic liquids for oral insulin delivery. *Proc Natl Acad Sci* 2018;In Press.
- [20] Banerjee A, Ibsen K, Iwao Y, Zakrewsky M, Mitragotri S. Transdermal Protein Delivery Using Choline and Geranate (CAGE) Deep Eutectic Solvent. *Adv Healthc Mater* 2017;6. doi:10.1002/adhm.201601411.
- [21] Terahara T, Mitragotri S, Kost J, Langer R. Dependence of low-frequency sonophoresis on ultrasound parameters: distance of the horn and intensity. *Int J Pharm* 2002. doi:10.1016/S0378-5173(01)00981-4.
- [22] Gill HS, Denson DD, Burris BA, Prausnitz MR. Effect of microneedle design on pain in human volunteers. *Clin J Pain* 2008. doi:10.1097/AJP.0b013e31816778f9.
- [23] Hao J, Li SK. Mechanistic study of electroosmotic transport across hydrated nail plates: Effects of pH and ionic strength. *J Pharm Sci* 2008. doi:10.1002/jps.21368.
- [24] Gupta, Rai, Mitragotri. Effect of Chemical Permeation Enhancers on Skin Permeability: In silico screening using Molecular Dynamics simulations. *Sci Rep* n.d.
- [25] Notman R, Den Otter WK, Noro MG, Briels WJ, Anwar J. The permeability enhancing mechanism of DMSO in ceramide bilayers simulated by molecular dynamics. *Biophys J* 2007. doi:10.1529/biophysj.107.104703.
- [26] Notman R, Anwar J. Breaching the skin barrier - Insights from molecular simulation of model membranes. *Adv Drug Deliv Rev* 2013. doi:10.1016/j.addr.2012.02.011.
- [27] Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycaemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999. doi:10.2337/diacare.22.6.960.

[0765]

- [28] Kelley DE, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, Rendell M, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998. doi:10.2337/diacare.21.12.2056.
- [29] Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012. doi:10.1056/NEJMoa1110557.
- [30] Mesa RA, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ruxolitinib. *Nat Rev Drug Discov* 2012. doi:10.1038/nrd3652.
- [31] Falto-Aizpurua L, Choudhary S, Tosti A. Emerging treatments in alopecia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2014. doi:10.1517/14728214.2014.974550.
- [32] Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatology* 2016. doi:10.1001/jamadermatol.2015.4445.
- [33] Büttner H, Lau K, Spannenberg A, Werner T. Bifunctional one-component catalysts for the addition of carbon dioxide to epoxides. *ChemCatChem* 2015. doi:10.1002/cctc.201402816.
- [34] Ibsen KN, Ma H, Banerjee A, Tanner EEL, Nangia S, Mitragotri S. Mechanism of Antibacterial Activity of Choline-Based Ionic Liquids (CAGE). *ACS Biomater Sci Eng* 2018. doi:10.1021/acsbmaterials.8b00486.
- [35] Karande P, Jain A, Mitragotri S. Relationships between skin's electrical impedance and permeability in the presence of chemical enhancers. *J Control Release* 2006;110:307-13. doi:10.1016/j.jconrel.2005.10.012.
- [36] Khatun S, Castner EW. Ionic Liquid-Solute Interactions Studied by 2D NOE NMR Spectroscopy. *J Phys Chem B* 2015. doi:10.1021/jp509861g.
- [37] Mumenthaler C, Güntert P, Braun W, Wüthrich K. Automated combined assignment of NOESY spectra and three-dimensional protein structure determination. *J Biomol NMR* 1997. doi:10.1023/A:1018383106236.
- [38] Herrmann T, Güntert P, Wüthrich K. Protein NMR structure determination with automated NOE-identification in the NOESY spectra using the new software ATNOS. *J Biomol NMR* 2002. doi:10.1023/A:1021614115432.
- [39] Dratz EA, Furstenau JE, Lambert CG, Thireault DL, Rarick H, Schepers T, et al. NMR structure of a receptor-bound G-protein peptide. *Nature* 1993. doi:10.1038/363276a0.
- [40] Blanco FJ, Jiménez MA, Herranz J, Rico M, Santoro J, Nieto JL. NMR Evidence of a Short Linear Peptide That Folds into a β -Hairpin in Aqueous Solution. *J Am Chem Soc* 1993. doi:10.1021/ja00066a092.
- [41] Giernoth R, Bröhl A, Brehm M, Lingscheid Y. Interactions in ionic liquids probed by in situ NMR spectroscopy. *J Mol Liq* 2014;192:55-8. doi:10.1016/J.MOLLIQ.2013.07.010.

[0766]

- [42] Lingscheid Y, Arenz S, Giernoth R. Heteronuclear NOE spectroscopy of ionic liquids. *ChemPhysChem* 2012. doi:10.1002/cphc.201100622.
- [43] Monti D, Egiziano E, Burgalassi S, Chetoni P, Chiappe C, Sanzone A, et al. Ionic liquids as potential enhancers for transdermal drug delivery. *Int J Pharm* 2017;516:45-51. doi:10.1016/J.IJPHARM.2016.11.020.
- [44] Wu X, Chen Z, Li Y, Yu Q, Lu Y, Zhu Q, et al. Improving dermal delivery of hydrophilic macromolecules by biocompatible ionic liquid based on choline and malic acid. *Int J Pharm* 2019. doi:10.1016/J.IJPHARM.2019.01.021.
- [45] Zakrewsky M, Banerjee A, Apte S, Kern TL, Jones MR, Sesto RED, et al. Choline and Geranate Deep Eutectic Solvent as a Broad-Spectrum Antiseptic Agent for Preventive and Therapeutic Applications. *Adv Healthc Mater* 2016;5:1282-9. doi:10.1002/adhm.201600086.
- [46] Valjakka-Koskela R, Hirvonen J, Mönkkönen J, Kiesvaara J, Antila S, Lehtonen L, et al. Transdermal delivery of levosimendan. *Eur J Pharm Sci* 2000. doi:10.1016/S0928-0987(00)00120-2.
- [47] Park HJ, Prausnitz MR. Lidocaine-ibuprofen ionic liquid for dermal anesthesia. *AIChE J* 2015;61:2732-8. doi:10.1002/aic.14941.
- [48] Berton P, Di Bona KR, Yancey D, Rizvi SAA, Gray M, Gurau G, et al. Transdermal Bioavailability in Rats of Lidocaine in the Forms of Ionic Liquids, Salts, and Deep Eutectic. *ACS Med Chem Lett* 2017. doi:10.1021/acsmchemlett.6b00504.
- [49] Kandimalla K, Kanikkannan N, Andega S, Singh M. Effect of fatty acids on the permeation of melatonin across rat and pig skin in-vitro and on the transepidermal water loss in rats in-vivo. *JPharmPharmacol* 2010;51:783-90. doi:10.1211/0022357991773140.
- [50] Kim MJ, Doh HJ, Choi MK, Chung SJ, Shim CK, Kim DD, et al. Skin permeation enhancement of diclofenac by fatty acids. *Drug Deliv* 2008. doi:10.1080/10717540802006898.
- [51] Kubota K, Shibata A, Yamaguchi T. The molecular assembly of the ionic liquid/aliphatic carboxylic acid/aliphatic amine as effective and safety transdermal permeation enhancers. *Eur J Pharm Sci* 2016. doi:10.1016/j.ejps.2016.03.002.
- [52] Tanner EEL, Piston KM, Ma H, Ibsen KN, Nangia S, Mitragotri S. The Influence of Water on Choline-based Ionic Liquids. *Manuscr Prep* 2019.
- [53] Santos de Almeida T, Júlio A, Saraiva N, Fernandes AS, Araújo MEM, Baby AR, et al. Choline- versus imidazole-based ionic liquids as functional ingredients in topical delivery systems: cytotoxicity, solubility, and skin permeation studies. *Drug Dev Ind Pharm* 2017. doi:10.1080/03639045.2017.1349788.
- [54] Kim S, Thiessen PA, Bolton EE, Chen J, Fu G, Gindulyte A, et al. PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Res* 2016. doi:10.1093/nar/gkv951.

[0767]

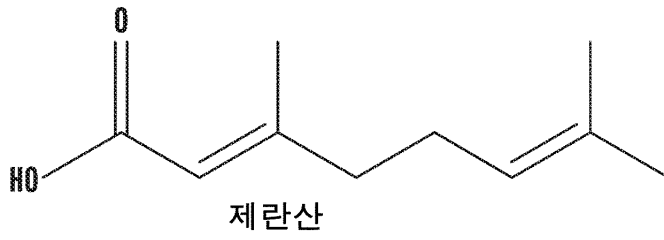
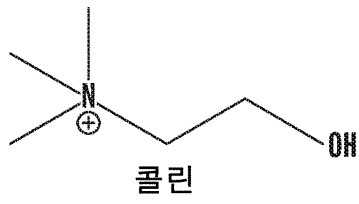
[0768] 실시예 2

[0769]

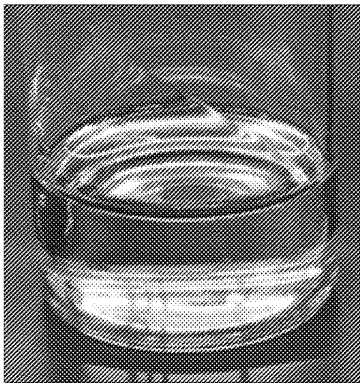
다양한 이온성 액체 조성물을 이용한 장 투여의 효능을 인슐린을 사용하여 시험하였다. 인슐린을 도 22에 지시된 이온성 액체와 혼합해서 장에 투여하였다. 혈중 글루코스 농도 및 혈장 인슐린 농도를 측정하였다. 콜린-시트로넬산, 콜린-옥탄산 및 콜린-옥텐산이 인슐린의 장 전달에서 특히 효능이 있었다.

도면

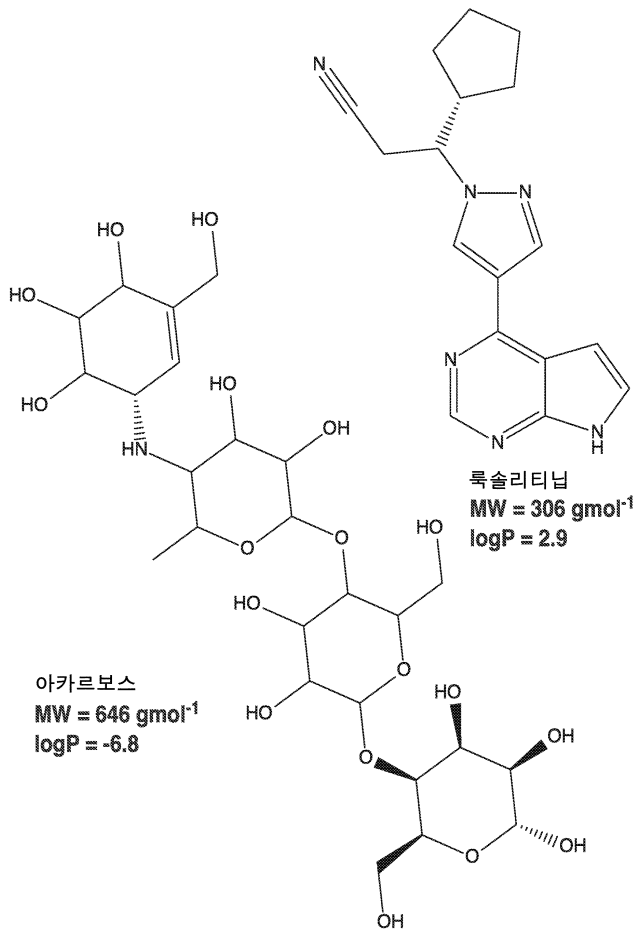
도면1a



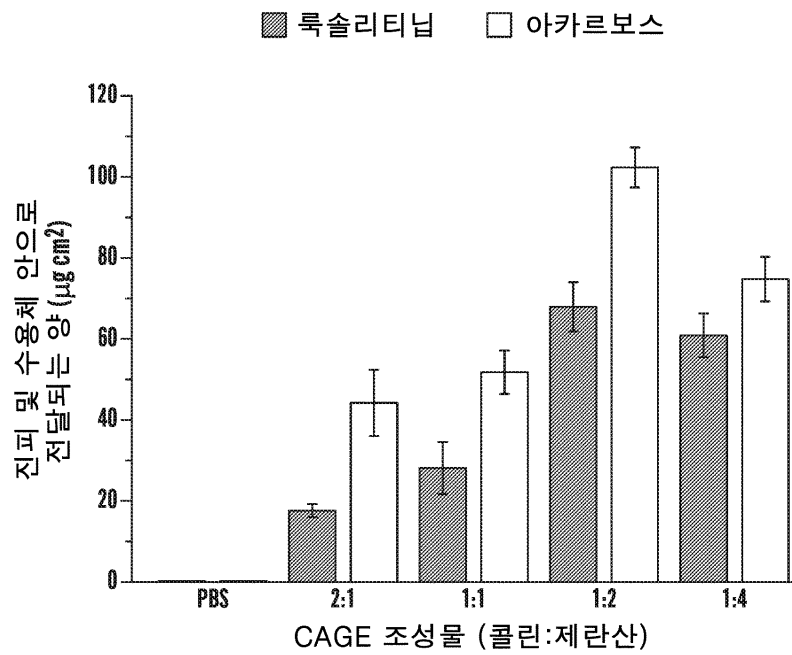
도면1b



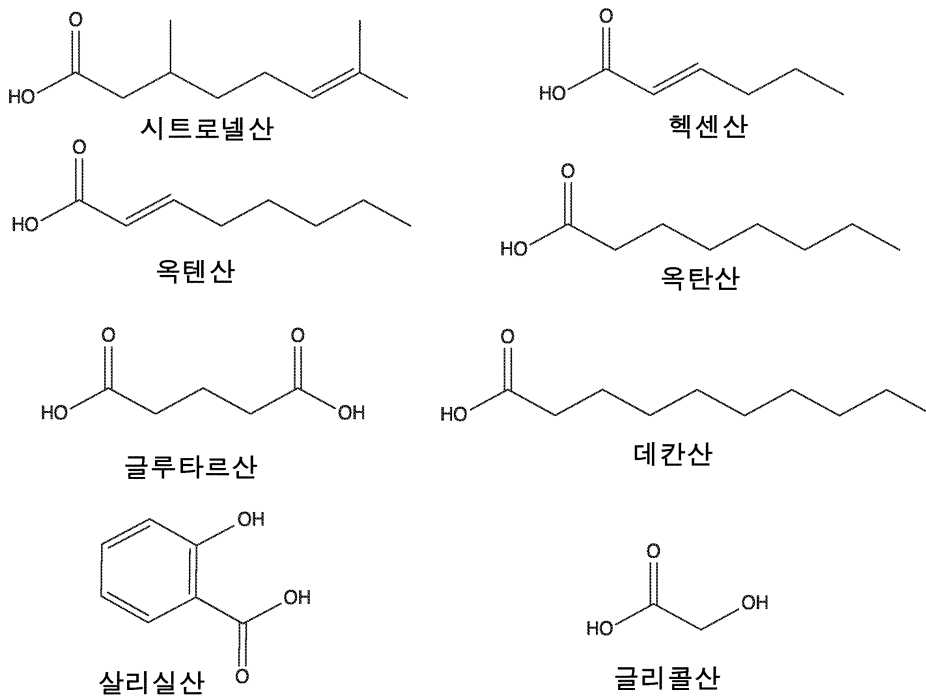
도면2



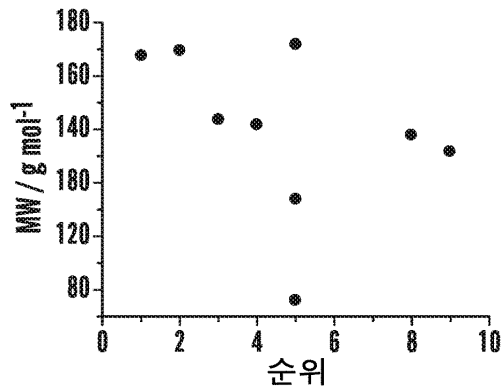
도면3



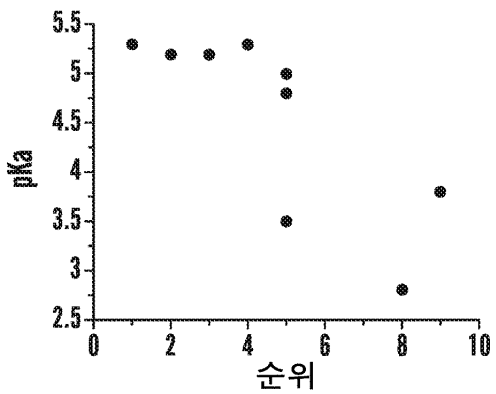
도면4



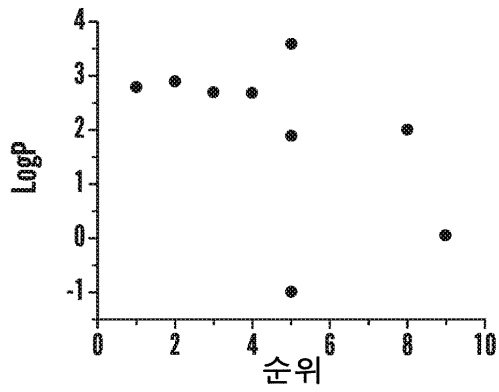
도면5a



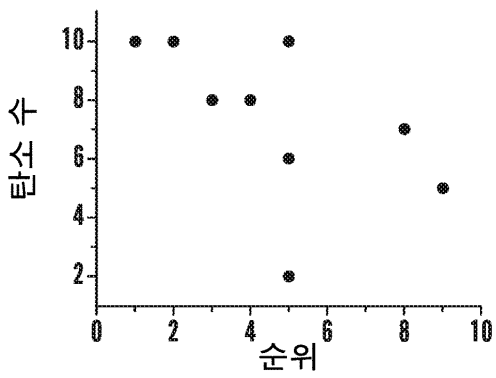
도면5b



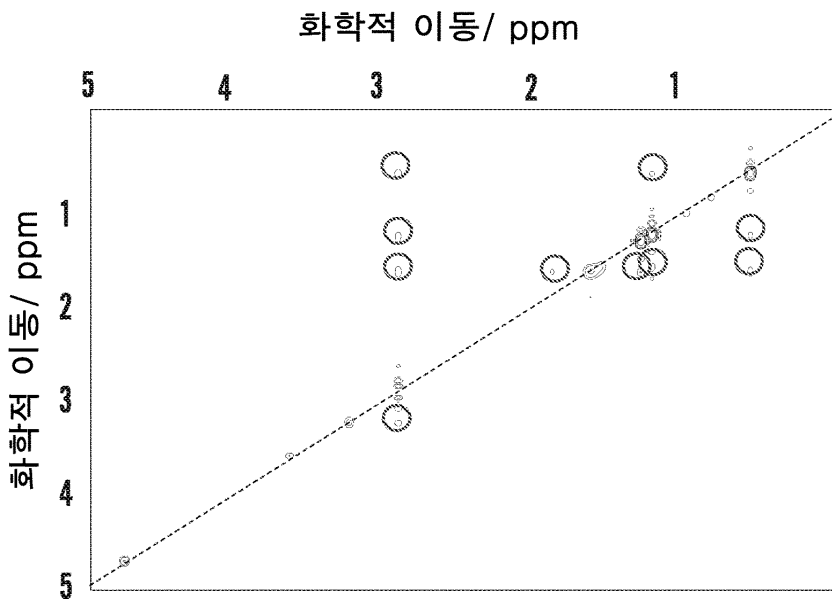
도면5c



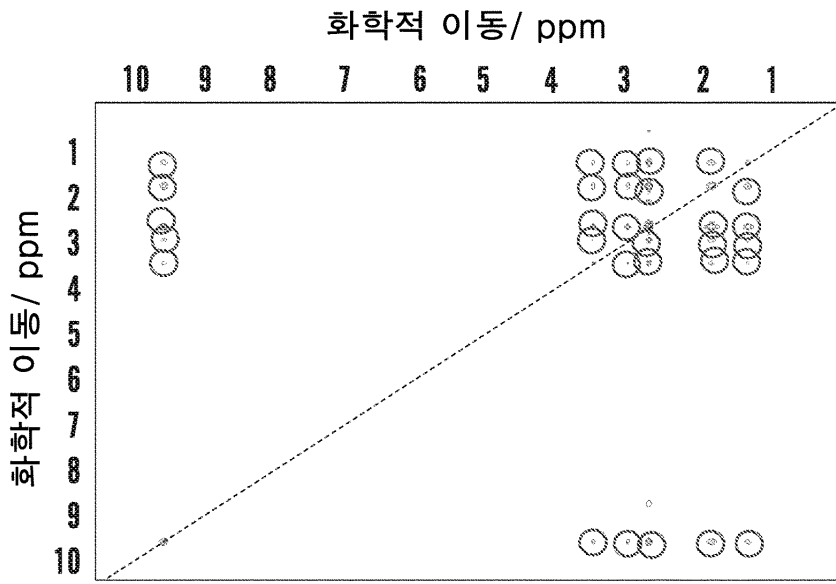
도면5d



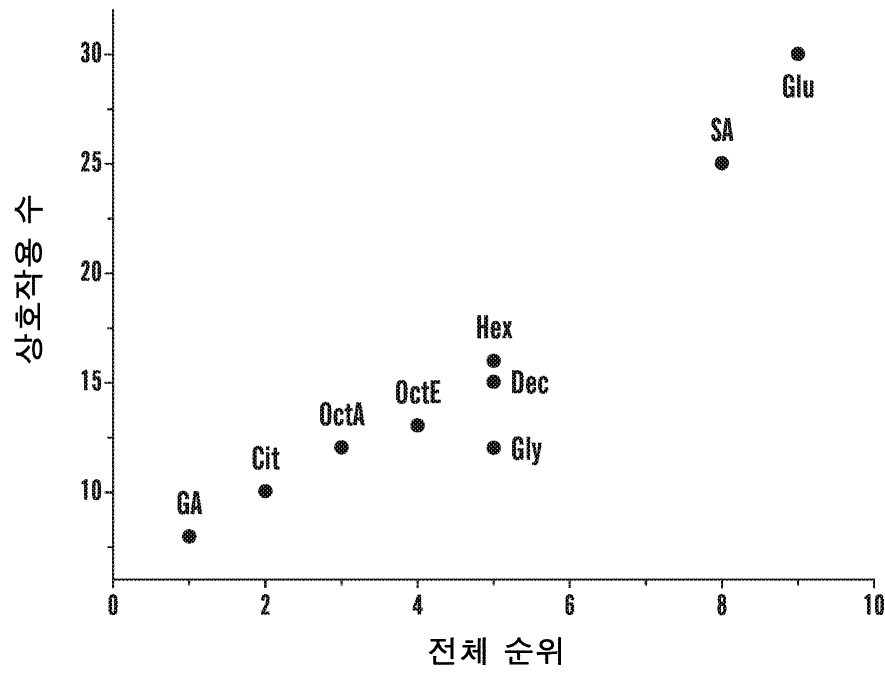
도면6a



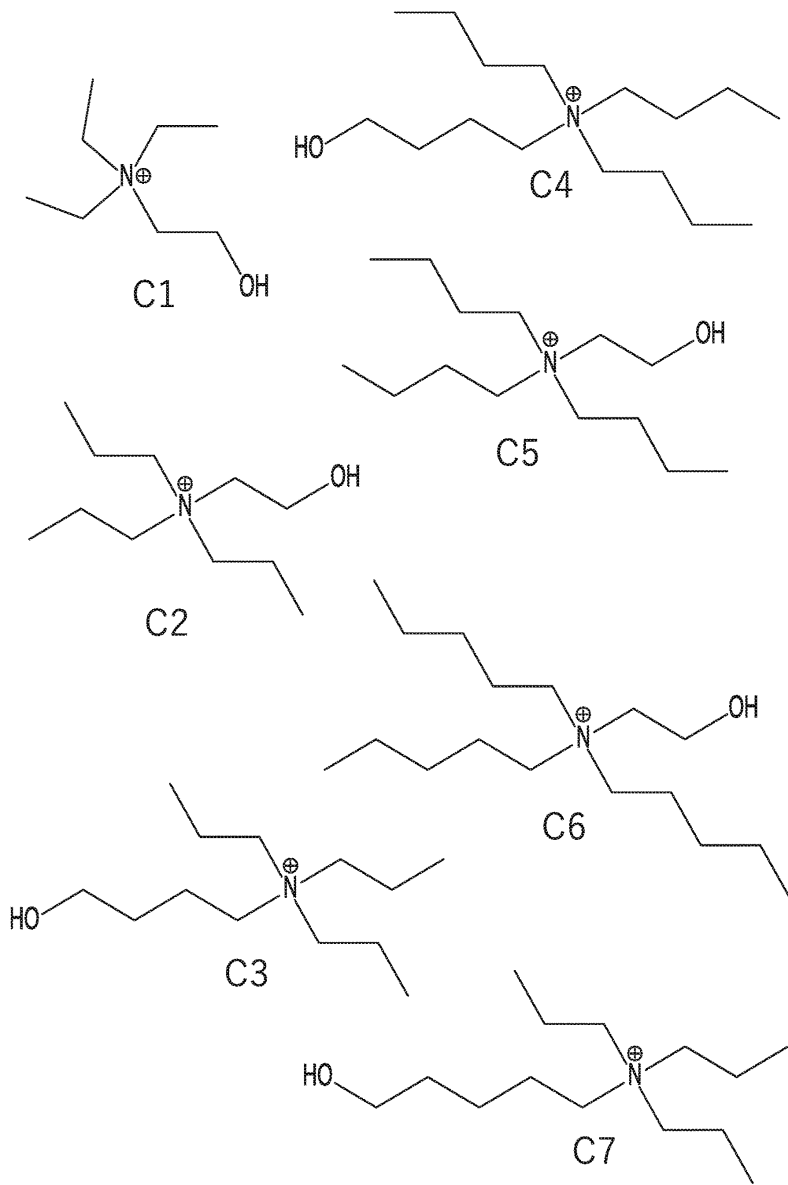
도면6b



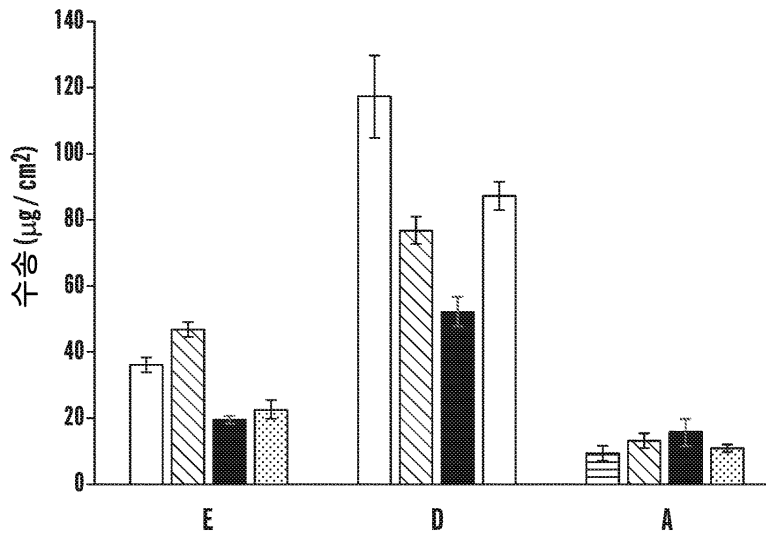
도면7



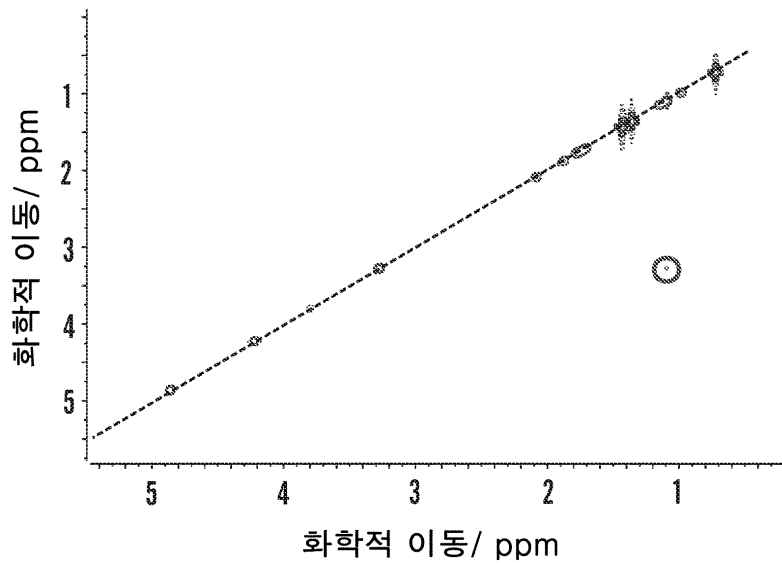
도면8



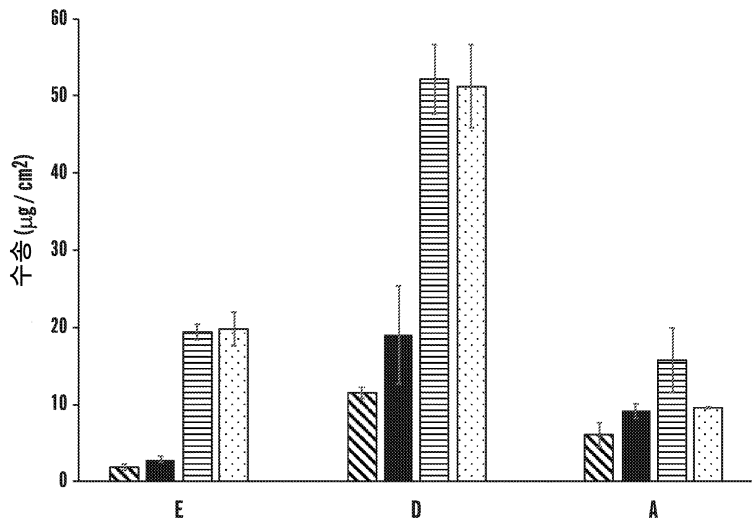
도면9a



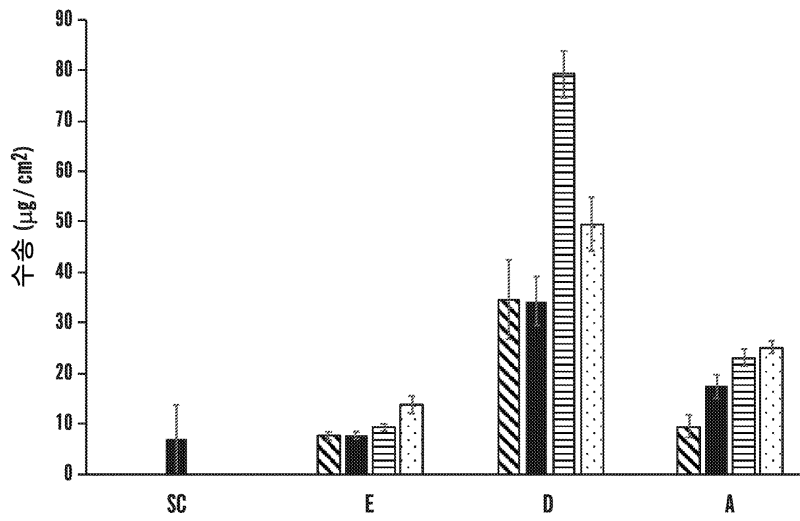
도면9b



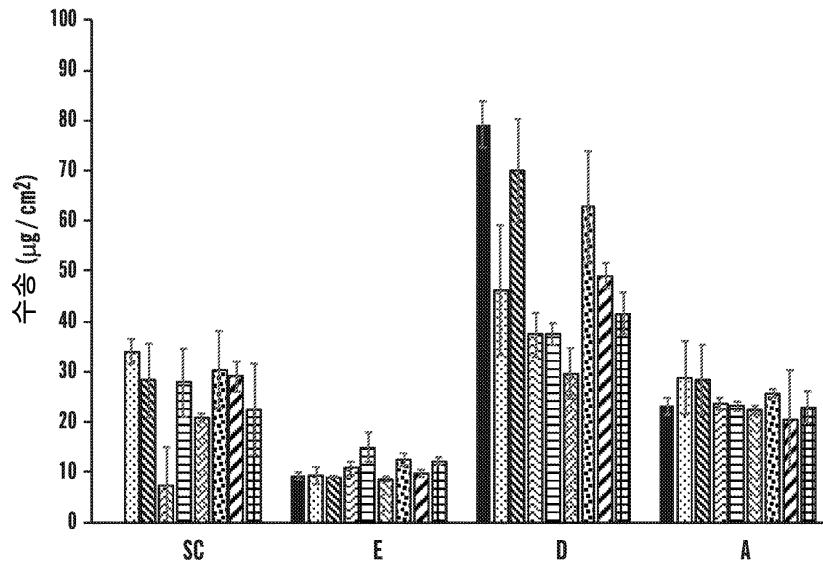
도면10



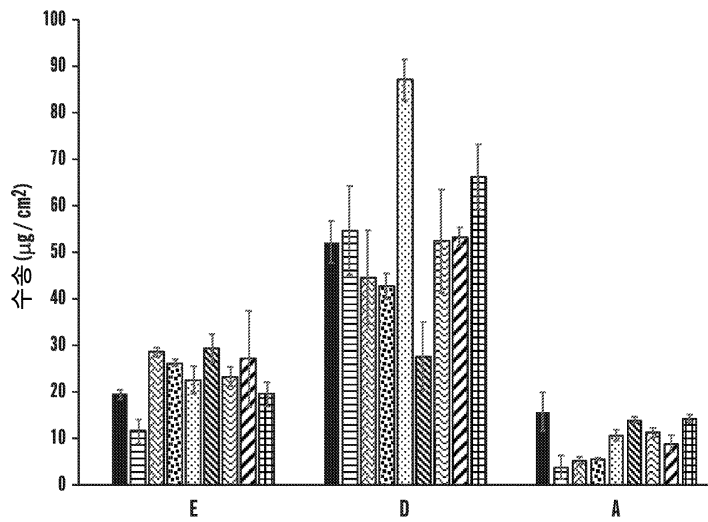
도면11



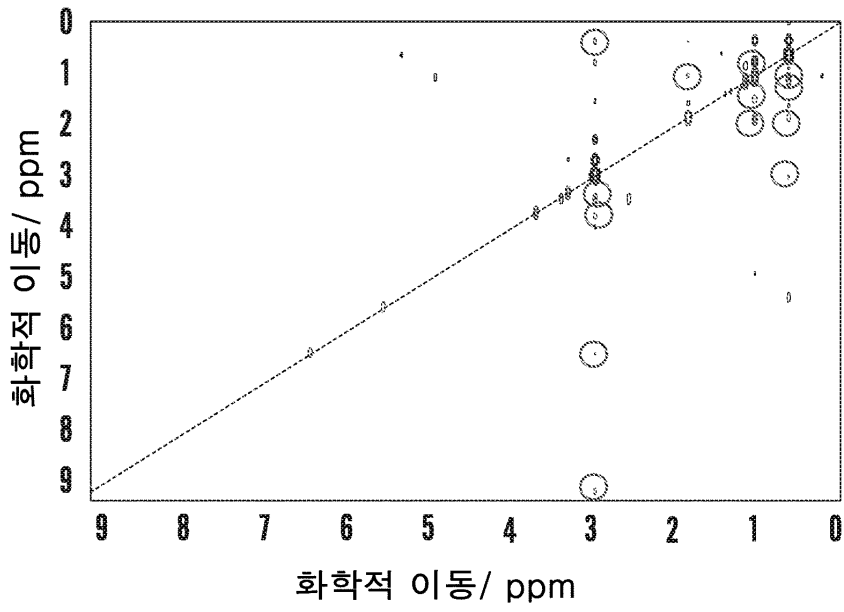
도면12



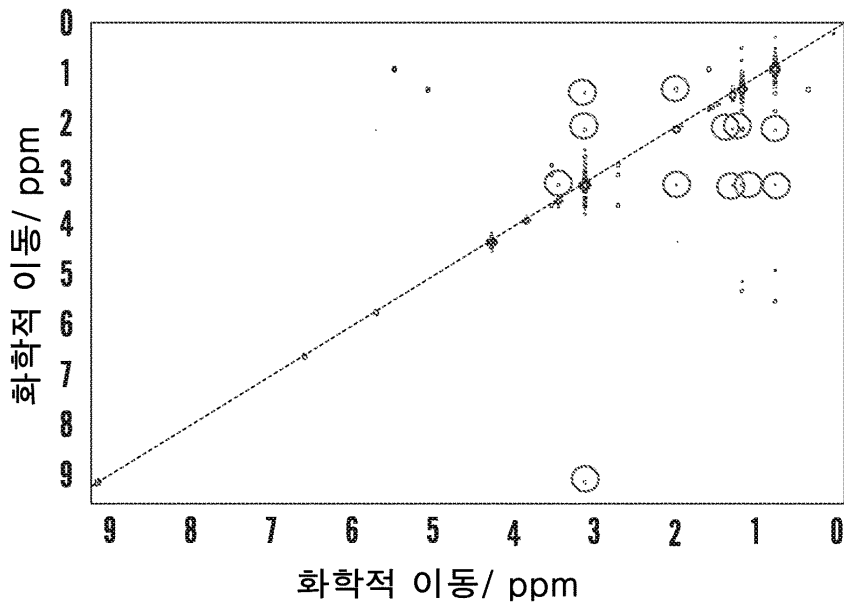
도면13



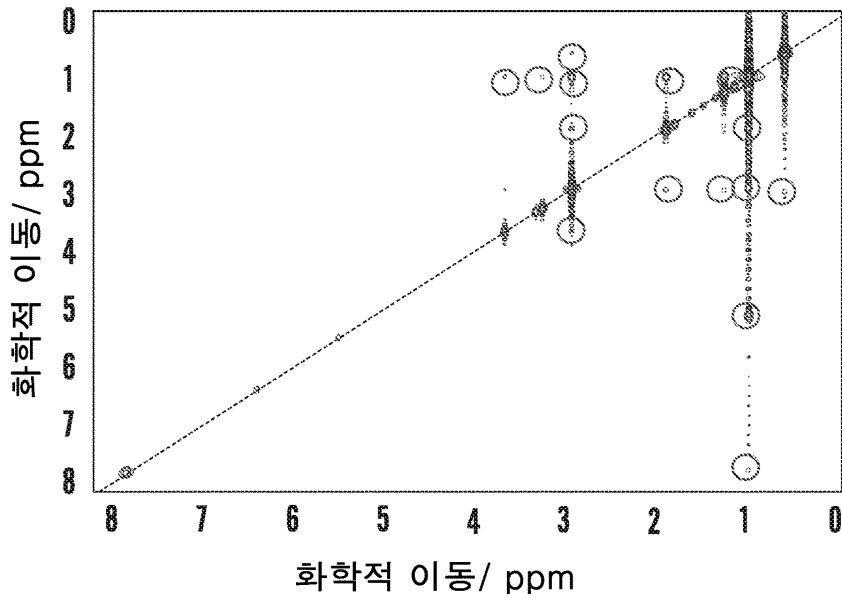
도면14



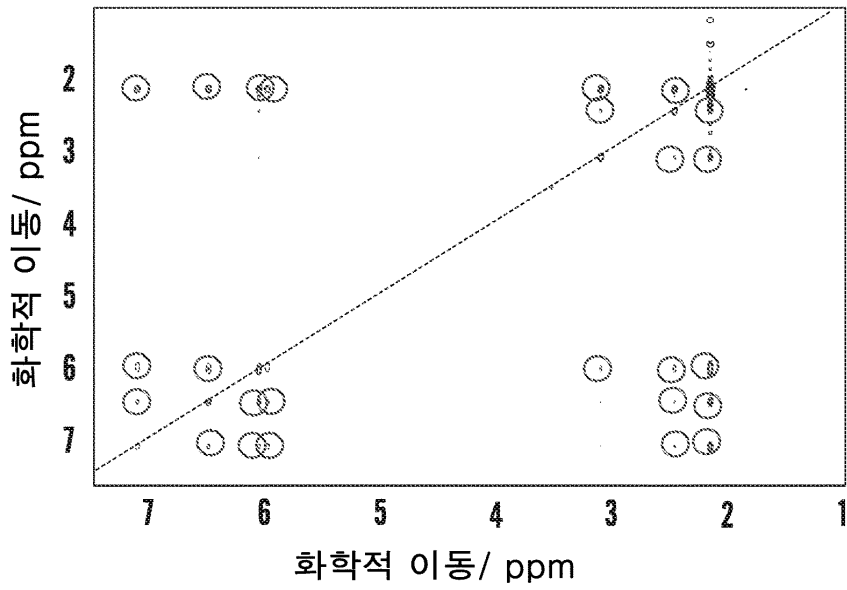
도면15



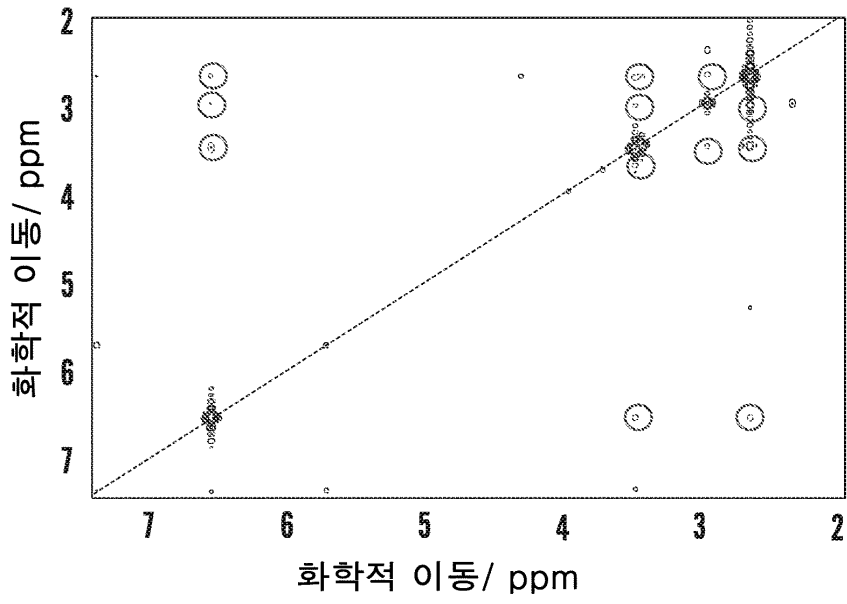
도면16



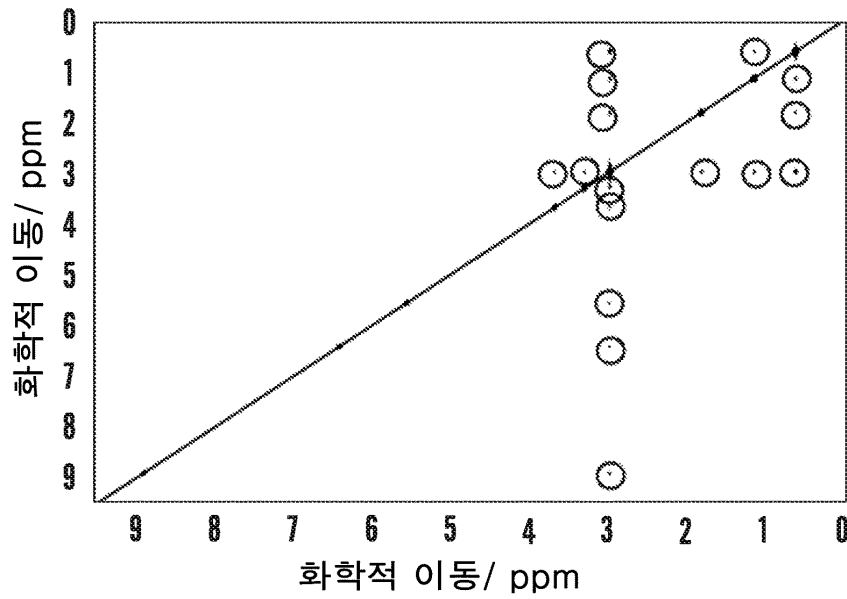
도면17



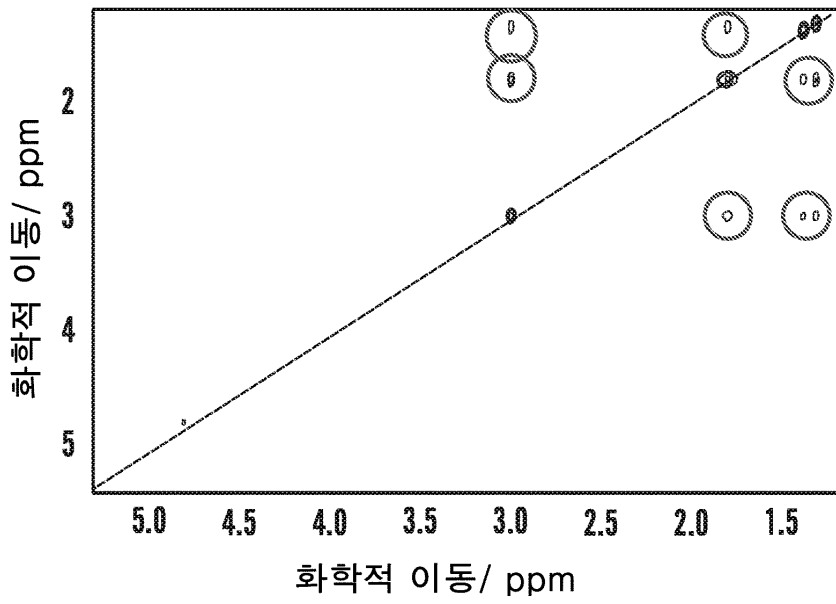
도면18



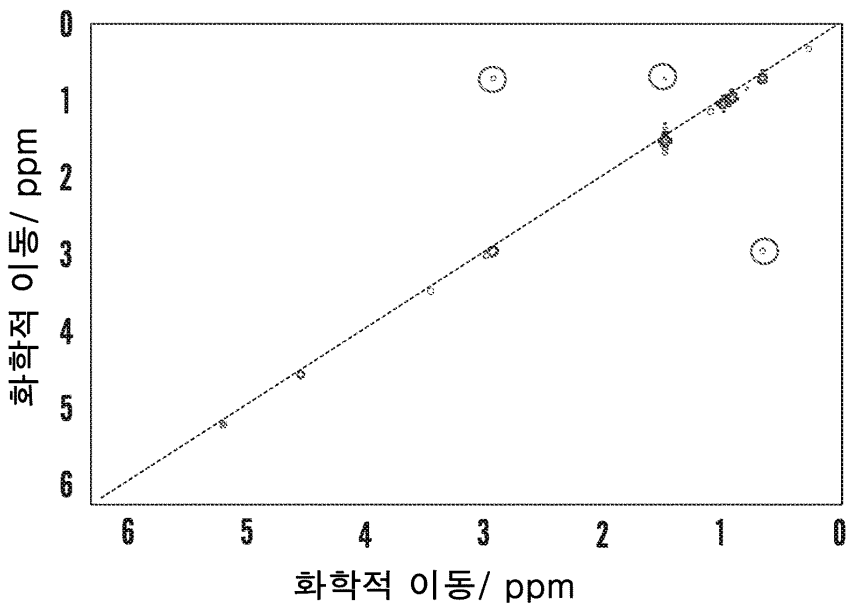
도면19



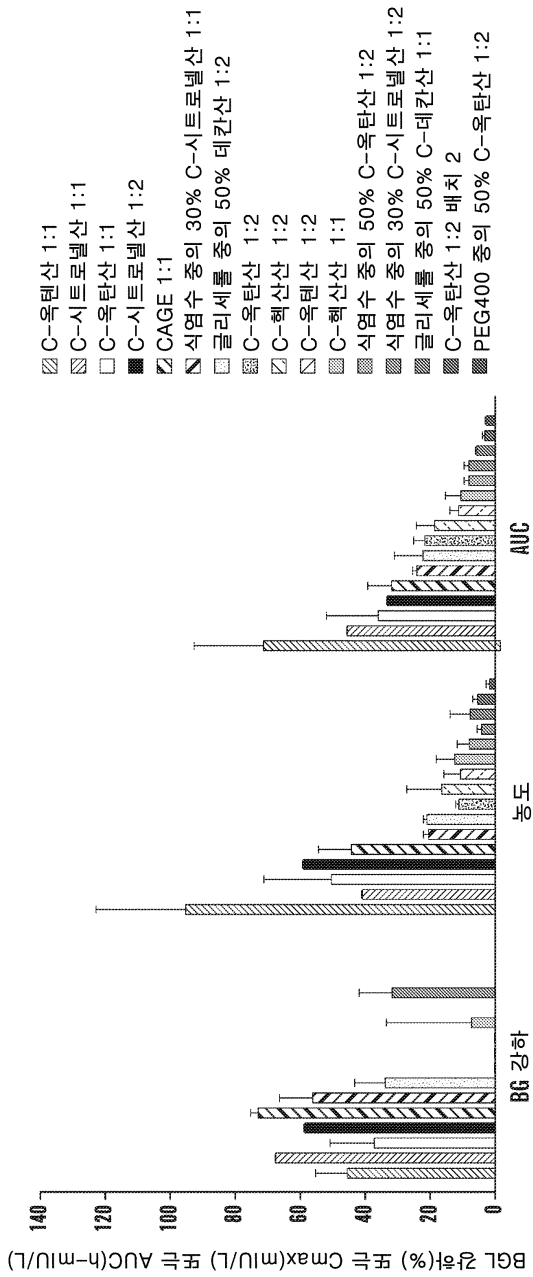
도면20



도면21



도면22



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE

<120> IONIC LIQUIDS FOR DRUG DELIVERY

<130> 002806-094500WOPT

<140><141><150> 62/828,539

<151> 2019-04-03

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 180

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Lys Ser Ile Tyr Phe Val Ala Gly Leu Phe Val Met Leu Val Gln

1 5 10 15

Gly Ser Trp Gln Arg Ser Leu Gln Asp Thr Glu Glu Lys Ser Arg Ser

 20 25 30

Phe Ser Ala Ser Gln Ala Asp Pro Leu Ser Asp Pro Asp Gln Met Asn

 35 40 45

Glu Asp Lys Arg His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys

 50 55 60

Tyr Leu Asp Ser Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn

65 70 75 80

Thr Lys Arg Asn Arg Asn Asn Ile Ala Lys Arg His Asp Glu Phe Glu

 85 90 95

Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu

 100 105 110

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

 115 120 125

Arg Arg Asp Phe Pro Glu Glu Val Ala Ile Val Glu Glu Leu Gly Arg

 130 135 140

Arg His Ala Asp Gly Ser Phe Ser Asp Glu Met Asn Thr Ile Leu Asp

145 150 155 160

Asn Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Asn Trp Leu Ile Gln Thr Lys Ile

 165 170 175

Thr Asp Arg Lys

 180

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val

1 5 10 15

Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu

 20 25 30

Val Lys Gly Arg Gly

35

<210> 3

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

 20 25 30

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

 20 25 30