



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0126450
(43) 공개일자 2024년08월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 47/54 (2017.01) A61K 38/22 (2006.01)
 A61K 38/26 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
 A61K 39/395 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
 A61P 3/00 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) C07K 14/605 (2006.01)
 C07K 16/24 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61K 47/542 (2017.08)
 A61K 38/22 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7019163
- (22) 출원일자(국제) 2022년11월10일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/049585
- (87) 국제공개번호 WO 2023/086499
 국제공개일자 2023년05월19일
- (30) 우선권주장
 63/277,878 2021년11월10일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

- (71) 출원인
 아이투오 테라퓨틱스, 인코포레이티드
 미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메인 스트리트 610
- (72) 발명자
 브라운 타일러
 미국 02139 메사추세츠 캠브리지 메인 스트리트 610
 입센 켈리
 미국 02139 메사추세츠 캠브리지 메인 스트리트 610
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

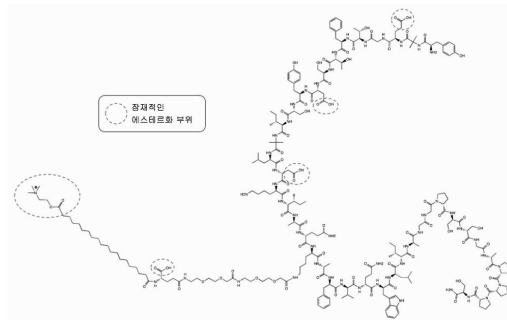
전체 청구항 수 : 총 499 항

(54) 발명의 명칭 이온성 액체 조성물

(57) 요약

이온성 액체 및 치료 단백질 또는 펩티드를 포함하는 조성물 또는 화합물, 그리고 질환 또는 장애의 치료를 위한 그의 사용 방법이 본원에 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 38/26 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
C07K 14/605 (2013.01)
C07K 16/241 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)

(30) 우선권주장

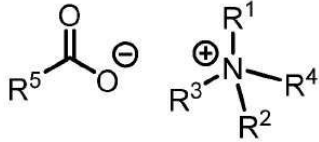
63/295,197	2021년12월30일	미국(US)
63/334,410	2022년04월25일	미국(US)
63/380,125	2022년10월19일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I에 따른 화합물:



[화학식 I]

식에서,

R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

R⁵는 치료제이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹, R², 및 R³은 메틸인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R¹, R², 및 R³은 에틸인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R¹, R², 및 R³은 프로필인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R¹ 및 R²는 메틸이고, R³은 에틸인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R¹ 및 R³은 메틸이고, R²는 에틸인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R¹ 및 R²는 에틸이고, R³은 메틸인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R¹ 및 R³은 에틸이고, R²는 메틸인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R¹ 및 R²는 프로필이고, R³은 메틸인 화합물.

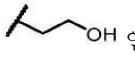
청구항 10

제1항에 있어서, R¹ 및 R³은 프로필이고, R²는 메틸인 화합물.

청구항 11

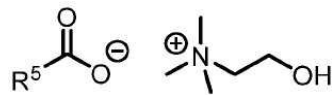
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 하이드록실로 치환된 C₂-C₅ 알킬인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 인 화합물.

청구항 13

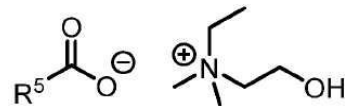
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ia에 따른 화합물:



[화학식 Ia].

청구항 14

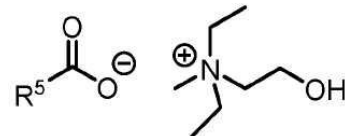
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ib에 따른 화합물:



[화학식 Ib].

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ic에 따른 화합물:



[화학식 Ic].

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린인 화합물.

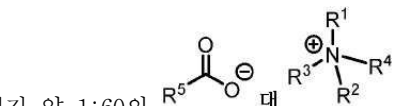
청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체인 화합물.

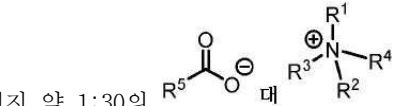
청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 도 16에 도시된 구조를 포함하는 화합물.

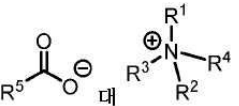
청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:60의  대 물비를 포함하는 화합물.

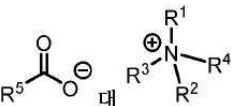
청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:30의  대 물비를 포함하는 화합물.

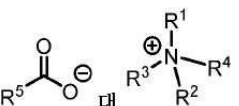
청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1의  대 물비를 포함하는 화합물.

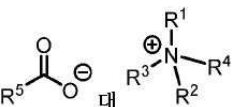
청구항 22

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:3의  대 물비를 포함하는 화합물.

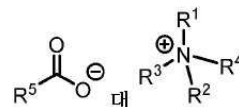
청구항 23

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:4의  대 물비를 포함하는 화합물.

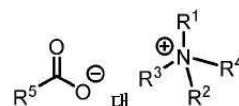
청구항 24

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:7의  대 물비를 포함하는 화합물.

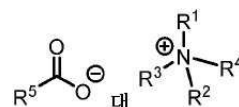
청구항 25

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:12의  대 물비를 포함하는 화합물.

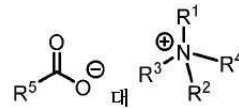
청구항 26

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:14의  대 물비를 포함하는 화합물.

청구항 27

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:28의  대 물비를 포함하는 화합물.

청구항 28

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:56의  대 물비를 포함하는 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제15항 및 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제15항, 제29항, 및 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물:

[이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

청구항 32

제1항 내지 제15항 및 제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

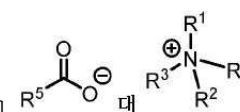
청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

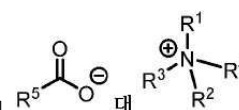
청구항 34

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

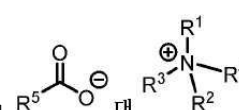
청구항 35

제29항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:30의  대 물비를 포함하는 화합물.

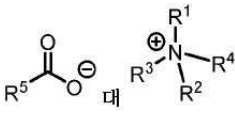
청구항 36

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1의  대 물비를 포함하는 화합물.

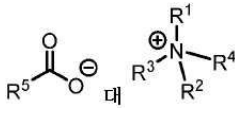
청구항 37

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:3의  대 물비를 포함하는 화합물.

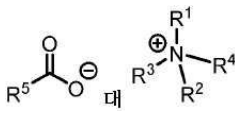
청구항 38

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:7의  대 몰비를 포함하는 화합물.

청구항 39

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:12의  대 몰비를 포함하는 화합물.

청구항 40

제29항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:28의  대 몰비를 포함하는 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제15항 및 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제15항, 제41항 및 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 44

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;

- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 45

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

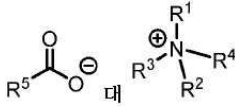
청구항 46

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

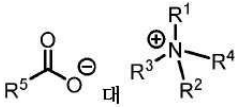
청구항 47

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함하는 것인 화합물.

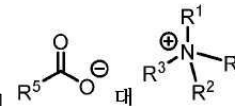
청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:164의  대 물비를 포함하는 화합물.

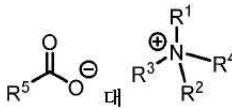
청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1의  대 물비를 포함하는 화합물.

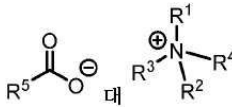
청구항 50

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:33의  대 물비를 포함하는 화합물.

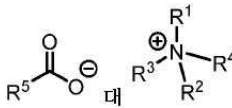
청구항 51

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:41의  대 물비를 포함하는 화합물.

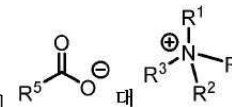
청구항 52

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:66의  대 물비를 포함하는 화합물.

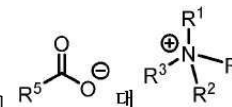
청구항 53

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:82의  대 물비를 포함하는 화합물.

청구항 54

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:132의  대 물비를 포함하는 화합물.

청구항 55

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:164의  대 물비를 포함하는 화합물.

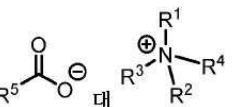
청구항 56

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제15항, 제41항 내지 제45항, 및 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:144의  대 물비를 포함하는 화합물.

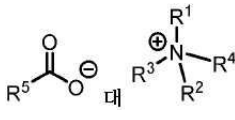
청구항 59

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제15항, 제41항 내지 제45항, 및 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:140의  대 몰비를 포함하는 화합물.

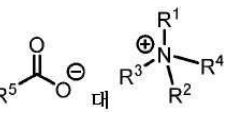
청구항 62

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 폴리무مام 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제15항, 제41항 내지 제45항, 및 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 10의 서열, 및 서열 번호 11의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 64

제62항 또는 제63항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:80의  대 몰비를 포함하는 화합물.

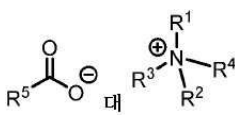
청구항 65

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 나탈리주맘 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제15항, 제41항 내지 제45항, 및 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 67

제65항 또는 제66항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:156의  대 몰비를 포함하는 화합물.

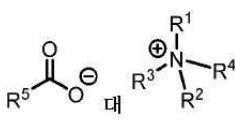
청구항 68

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 베돌리주맘 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제15항, 제41항 내지 제45항, 및 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 70

제68항 또는 제69항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:256의  대 몰비를 포함하는 화합물.

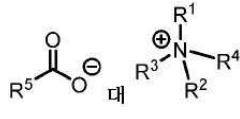
청구항 71

제1항 내지 제15항 및 제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 세르톨리주맘 페골 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 72

제1항 내지 제15항, 제41항 내지 제45항, 및 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:70의  대 물비를 포함하는 화합물.

청구항 74

제41항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 75

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 화합물.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함하는 것인 화합물.

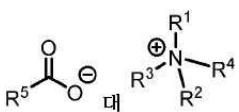
청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함하는 것인 화합물.

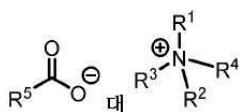
청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함하는 것인 화합물.

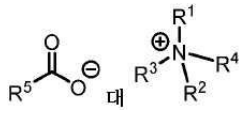
청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1 내지 약 1:20의  대 물비를 포함하는 화합물.

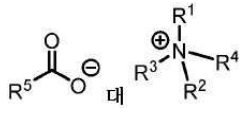
청구항 82

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:1의  대 물비를 포함하는 화합물.

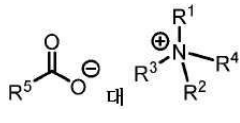
청구항 83

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:2의  대 몰비를 포함하는 화합물.

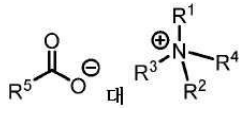
청구항 84

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:3의  대 몰비를 포함하는 화합물.

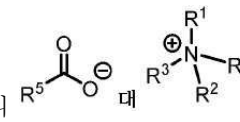
청구항 85

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:4의  대 몰비를 포함하는 화합물.

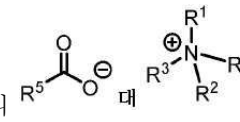
청구항 86

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:5의  대 몰비를 포함하는 화합물.

청구항 87

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:10의  대 몰비를 포함하는 화합물.

청구항 88

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1:20의  대 몰비를 포함하는 화합물.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 변형된 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, Glu 잔기, Asp 잔기, 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 99

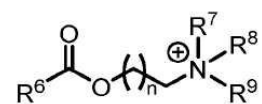
제98항에 있어서, 이산은 C10, C12, C14, C16, C18, 또는 C20 지방 이산을 포함하는 것인 화합물.

청구항 100

제98항 또는 제99항에 있어서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함하는 것인 화합물.

청구항 101

화학식 II에 따른 화합물:



[화학식 II]

식에서,

R⁶은 치료제이고,

R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 102

제101항에 있어서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸인 화합물.

청구항 103

제101항에 있어서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸인 화합물.

청구항 104

제101항에 있어서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필인 화합물.

청구항 105

제101항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸인 화합물.

청구항 106

제101항에 있어서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸인 화합물.

청구항 107

제101항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸인 화합물.

청구항 108

제101항에 있어서, R⁷ 및 R⁹는 에틸이고, R⁸은 메틸인 화합물.

청구항 109

제101항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 프로필이고, R⁹는 메틸인 화합물.

청구항 110

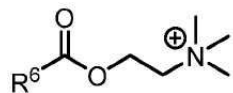
제101항에 있어서, R⁷ 및 R⁹는 프로필이고, R⁸은 메틸인 화합물.

청구항 111

제101항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물.

청구항 112

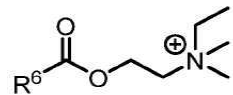
제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IIa에 따른 화합물:



[화학식 IIa].

청구항 113

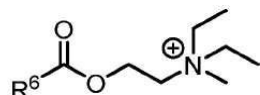
제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IIb에 따른 화합물:



[화학식 IIb].

청구항 114

제101항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 IIc에 따른 화합물:



[화학식 IIc].

청구항 115

제101항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(Y₂), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린인 화합물.

청구항 116

제101항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체인 화합물.

청구항 117

제115항 또는 제116항에 있어서, 도 17b에 도시된 구조를 포함하는 화합물.

청구항 118

제101항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 119

제101항 내지 제114항 및 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 120

제101항 내지 제114항, 제118항, 및 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물:

[이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

청구항 121

제101항 내지 제114항 및 제118항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 122

제118항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 123

제118항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 124

제101항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 125

제101항 내지 제114항 및 제124항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 화합물.

청구항 126

제101항 내지 제114항, 제124항 및 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 127

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 128

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

청구항 129

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 130

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제129항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 131

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 132

제101항 내지 제114항, 제124항 내지 제128항, 및 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 133

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 134

제101항 내지 제114항, 제124항 내지 제128항, 및 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 135

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 136

제101항 내지 제114항, 제124항 내지 제128항, 및 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 137

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 138

제101항 내지 제114항, 제124항 내지 제128항, 및 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 139

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 140

제101항 내지 제114항, 제124항 내지 제128항, 및 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 141

제101항 내지 제114항 및 제124항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 142

제101항 내지 제114항, 제124항 내지 제128항, 및 제141항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 143

제101항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 144

제101항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 145

제144항에 있어서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-항체 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-항체 비율을 포함하거나, 이들의 조합인 화합물.

청구항 146

제101항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 화합물.

청구항 147

제101항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 148

제101항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 149

제101항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 화합물.

청구항 150

제101항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 화합물.

청구항 151

제101항 내지 제150항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 화합물.

청구항 152

제1항 내지 제151항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 153

제1항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 염 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 154

제1항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 155

제1항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 156

제1항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 157

제1항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 158

제157항에 있어서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-치료제 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-치료제 비율을 포함하거나, 이들의 조합을 포함하는 것인 화합물.

청구항 159

제1항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 160

제1항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 161

제1항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 162

제1항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 163

제101항 내지 제162항 중 어느 한 항에 있어서, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 164

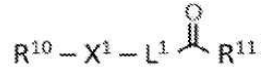
제163항에 있어서, 이산은 C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, 또는 C₂₀ 지방 이산을 포함하는 것인 화합물.

청구항 165

제163항 또는 제164항에 있어서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함하는 것인 화합물.

청구항 166

화학식 III에 따른 화합물:



[화학식 III]

식에서,

R¹⁰은 치료제이고;

R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고;

X¹은 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, 또는 $-\text{NH}-$ 이고;

L¹은 공유 결합 또는 링커이다.

청구항 167

제166항에 있어서, L¹은 절단 불가능한 링커인 화합물.

청구항 168

제167항에 있어서, L¹은 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로헥산 링커를 포함하는 것인 화합물.

청구항 169

제167항 또는 제168항에 있어서, L¹은  또는  를 포함하는 것인 화합물.

청구항 170

제166항에 있어서, L¹은 화학적으로 절단 가능한 링커인 화합물.

청구항 171

제170항에 있어서, L¹은 히드라존 링커 또는 이황화 링커를 포함하는 것인 화합물.

청구항 172

제167항 또는 제168항에 있어서, L¹은  또는  을 포함하는 것인 화합물.

청구항 173

제166항 내지 제172항 중 어느 한 항에 있어서, R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁₀인 화합물.

청구항 174

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린인 화합물.

청구항 175

제166항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체인 화합물.

청구항 176

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 177

제166항 내지 제173항 및 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 178

제166항 내지 제173항, 제176항, 및 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물:

[이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

청구항 179

제176항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 180

제176항 내지 제179항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 화합물.

청구항 181

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 182

제166항 내지 제173항 및 제181항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 화합물.

청구항 183

제166항 내지 제173항, 제181항, 및 제182항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;

- (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 184

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제183항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 185

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제184항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 화합물:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

청구항 186

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 187

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제186항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 188

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 189

제166항 내지 제173항, 제181항 내지 제185항, 및 제188항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 190

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 191

제166항 내지 제173항, 제181항 내지 제185항, 및 제190항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 192

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 193

제166항 내지 제173항, 제181항 내지 제185항, 및 제192항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 194

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 195

제166항 내지 제173항, 제181항 내지 제185항, 및 제194항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 196

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 베들리주맙 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 197

제166항 내지 제173항, 제181항 내지 제185항, 및 제196항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 198

제166항 내지 제173항 및 제181항 내지 제185항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 199

제166항 내지 제173항, 제181항 내지 제185항, 및 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 200

제166항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합에 연결된 하나 이상의 R¹¹을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편인 화합물.

청구항 201

제166항 내지 제173항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 화합물.

청구항 202

제166항 내지 제201항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 203

제166항 내지 제202항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함하는 것인 화합물.

청구항 204

제166항 내지 제203항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 화합물.

청구항 205

제166항 내지 제204항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 화합물.

청구항 206

제166항 내지 제205항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 화합물.

청구항 207

제166항 내지 제206항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 208

제166항 내지 제207항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 염 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 209

제166항 내지 제208항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 210

제166항 내지 제209항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 211

제166항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 212

제166항 내지 제211항 중 어느 한 항에 있어서, Lys 잔기, Cys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합에 연결된 하나

이상의 R¹¹을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 213

제212항에 있어서, R¹¹은 2-4의 링커-대-치료제 비율로 Lys 잔기에 연결되거나, R¹¹은 2-8의 링커-대-치료제 비율 또는 4의 링커-대-치료제 비율로 Cys 잔기에 연결되거나, 이들의 조합인 화합물.

청구항 214

제166항 내지 제213항 중 어느 한 항에 있어서, 이중 접합을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 215

제214항에 있어서, 이중 접합은 1-2의 링커-대-치료제 비율을 포함하는 것인 화합물.

청구항 216

제166항 내지 제215항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 217

제166항 내지 제216항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 218

제166항 내지 제217항 중 어느 한 항에 있어서, 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 219

제166항 내지 제218항 중 어느 한 항에 있어서, 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 220

제166항 내지 제219항 중 어느 한 항에 있어서, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함하는 화합물.

청구항 221

제220항에 있어서, 이산은 C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, 또는 C₂₀ 지방 이산을 포함하는 것인 화합물.

청구항 222

제220항 또는 제221항에 있어서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함하는 것인 화합물.

청구항 223

제1항 내지 제222항 중 어느 한 항의 화합물, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물.

청구항 224

제223항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 225

제223항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린

을 포함하는 것인 조성물.

청구항 226

제223항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설펜산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤질설펜산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노테옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 계란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타미온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설펜산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 227

제223항 내지 제226항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 228

제223항 내지 제225항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 229

제223항 내지 제228항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 230

제223항 내지 제228항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 231

제223항 내지 제228항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 232

제223항 내지 제231항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 233

제232항에 있어서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나

트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 234

제233항에 있어서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 235

제223항 내지 제234항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 236

치료제, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물로서, 치료제는

(i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

(ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

(iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

(iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인

조성물.

청구항 237

제236항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 238

제236항 또는 제237항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함하는 것인 조성물.

청구항 239

제236항 내지 제238항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설포산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아데추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설포산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설포산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루

타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 240

제236항 내지 제239항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 241

제236항 내지 제239항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 조성물.

청구항 242

제236항 내지 제241항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 243

제236항 내지 제241항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 244

제236항 내지 제241항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함하는 것인 조성물.

청구항 245

제236항 내지 제244항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제의 용해도는 이온성 액체가 없는 조성물 중의 치료제에 비해 증가되는 것인 조성물.

청구항 246

제236항 내지 제245항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율은 이온성 액체가 없는 조성물 중의 치료제에 비해 대상체에게 투여될 때 향상되거나 개선되는 것인 조성물.

청구항 247

제236항 내지 제246항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 248

제247항에 있어서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 249

제248항에 있어서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 250

제1항 내지 제222항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제223항 내지 제249항 중 어느 한 항의 조성물, 및 적어도 하

나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 251

제250항에 있어서, 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 252

제251항에 있어서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 253

제252항에 있어서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 254

질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제222항 중 어느 한 항의 화합물, 제223항 내지 제249항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제250항 내지 제253항 중 어느 한 항의 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 것인 방법.

청구항 255

제254항에 있어서, 질환 또는 장애는 대사 질환 또는 장애인 방법.

청구항 256

제254항 또는 제255항에 있어서, 질환 또는 장애는 당뇨병인 방법.

청구항 257

제254항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 제1형 당뇨병(T1DM)인 방법.

청구항 258

제254항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 제2형 당뇨병(T2DM)인 방법.

청구항 259

제254항 내지 제256항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)인 방법.

청구항 260

제254항 또는 제255항에 있어서, 질환 또는 장애는 비만 또는 과체중인 방법.

청구항 261

제254항 내지 제260항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 GIP 수용체 신호전달, GLP-1 수용체 신호전달, 또는 이들의 조합을 활성화시키는 것인 방법.

청구항 262

제254항 내지 제261항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 글루코오스 의존성 인슐린 분비를 증가시키거나 개선하거나, 글루코오스 내성을 개선하거나, 이들의 조합을 초래하는 것인 방법.

청구항 263

제254항 내지 제262항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 혈당 조절을 증가시키거나 개선하는 것인 방법.

청구항 264

제254항 내지 제263항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 공복 혈청 글루코오스를 감소시키거나 줄이는 것인 방법.

청구항 265

제254항 내지 제264항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 체중을 감소시키거나 줄이거나, 음식 섭취를 감소시키거나 줄이거나, 이들의 조합을 초래하는 것인 방법.

청구항 266

제254항 내지 제265항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 혈당 조절, 체중, 또는 이들의 조합을 개선하는 것인 방법.

청구항 267

제254항에 있어서, 질환 또는 장애는 자가면역 또는 면역학적 질환 또는 장애인 방법.

청구항 268

제254항 또는 제267항에 있어서, 질환 또는 장애는 크론병, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선, 건선성 관절염, 베체트병, 판상 건선, 화농성 한선염, 포도막염, 및 소아 특발성 관절염, 판상 건선, 다발성 경화증, 또는 호산구성 식도염인 방법.

청구항 269

비만 치료, 체중 증가 예방, 또는 체중 감소를 필요로 하는 대상체에서 비만을 치료하거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제222항 중 어느 한 항의 화합물, 제223항 내지 제249항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제250항 내지 제253항 중 어느 한 항의 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 것인 방법.

청구항 270

제254항 내지 제269항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 271

제254항 내지 제270항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 272

제254항 내지 제271항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 액체 충전 캡슐로 투여되는 것인 방법.

청구항 273

제254항 내지 제272항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 다중 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 274

제254항 내지 제272항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 단일 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 275

제254항 내지 제274항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 점막에 투여되는 것인 방

법.

청구항 276

제254항 내지 제275항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여되는 것인 방법.

청구항 277

제254항 내지 제276항 중 어느 한 항에 있어서, 제101항 내지 제222항 중 어느 한 항의 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v인 방법.

청구항 278

제254항 내지 제277항 중 어느 한 항에 있어서, 제101항 내지 제222항 중 어느 한 항의 화합물의 농도는 적어도 0.05M인 방법.

청구항 279

제254항 내지 제278항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 280

제279항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산, 소분자, 및 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 281

제280항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산인 방법.

청구항 282

제280항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 소분자인 방법.

청구항 283

제280항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드인 방법.

청구항 284

제280항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드인 방법.

청구항 285

제279항 내지 제284항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 대사 질환 또는 장애를 치료하는 치료제인 방법.

청구항 286

제279항 내지 제285항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 당뇨병을 치료하는 치료제인 방법.

청구항 287

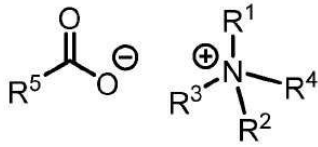
제279항 내지 제286항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 제2형 당뇨병(T2DM)을 치료하는 치료제인 방법.

청구항 288

제279항 내지 제285항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가 작용제는 비만 또는 과체중을 치료하는 치료제인 방법.

청구항 289

치료제의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법:



[화학식 I]

식에서,

R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

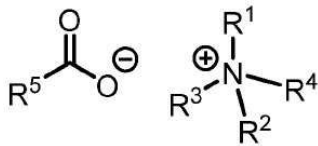
R⁵는 치료제이며;

치료제는

- (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;
- (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;
- (iii) 항체 또는 이의 항체 단편;
- (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

청구항 290

치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법:



[화학식 I]

식에서,

R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

R⁵는 치료제이며;

치료제는

- (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;
- (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

(iii) 향체 또는 이의 향체 단편;

(iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

청구항 291

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹, R², 및 R³은 메틸인 방법.

청구항 292

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹, R², 및 R³은 에틸인 방법.

청구항 293

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹, R², 및 R³은 프로필인 방법.

청구항 294

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹ 및 R²는 메틸이고, R³은 에틸인 방법.

청구항 295

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹ 및 R³은 메틸이고, R²는 에틸인 방법.

청구항 296

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹ 및 R²는 에틸이고, R³은 메틸인 방법.

청구항 297

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹ 및 R³은 에틸이고, R²는 메틸인 방법.

청구항 298

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹ 및 R²는 프로필이고, R³은 메틸인 방법.

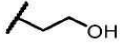
청구항 299

제289항 또는 제290항에 있어서, R¹ 및 R³은 프로필이고, R²는 메틸인 방법.

청구항 300

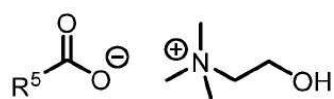
제289항 내지 제299항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 하이드록실로 치환된 C₂-C₅ 알킬인 방법.

청구항 301

제289항 내지 제300항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴는 인 방법.

청구항 302

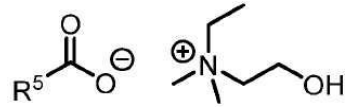
제289항 내지 제301항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 Ia에 따른 것인 방법:



[화학식 Ia].

청구항 303

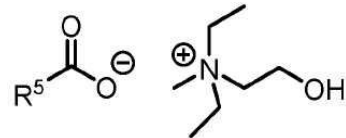
제289항 내지 제301항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 Ib에 따른 것인 방법:



[화학식 Ib].

청구항 304

제289항 내지 제301항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 화학식 Ic에 따른 것인 방법:



[화학식 Ic].

청구항 305

제289항 내지 제304항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린인 방법.

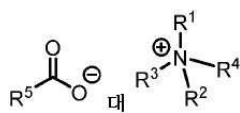
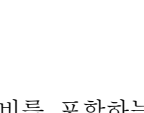
청구항 306

제289항 내지 제305항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체인 방법.

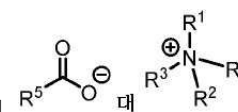
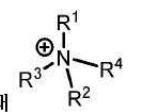
청구항 307

제305항 또는 제306항에 있어서, 화합물은 도 16에 도시된 구조를 포함하는 것인 방법.

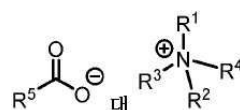
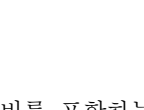
청구항 308

제305항 또는 제306항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:60의  대  몰비를 포함하는 것인 방법.

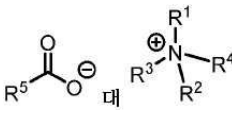
청구항 309

제305항 내지 제308항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대  몰비를 포함하는 것인 방법.

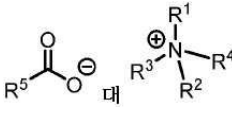
청구항 310

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:1의  대  몰비를 포함하는 것인 방법.

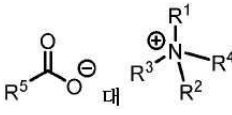
청구항 311

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:3의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

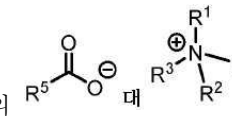
청구항 312

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:4의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

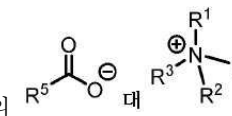
청구항 313

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:7의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

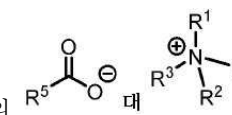
청구항 314

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:12의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

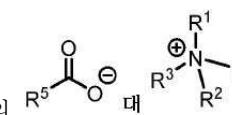
청구항 315

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:14의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

청구항 316

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:28의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

청구항 317

제305항 내지 제309항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:56의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

청구항 318

제289항 내지 제304항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 319

제289항 내지 제304항 및 제318항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 320

제289항 내지 제304항, 제318항, 및 제319항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법:

[이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

청구항 321

제289항 내지 제304항 및 제318항 내지 제320항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

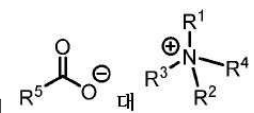
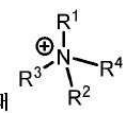
청구항 322

제318항 내지 제321항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

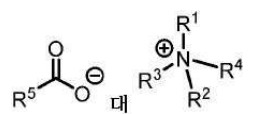
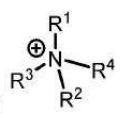
청구항 323

제318항 내지 제322항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

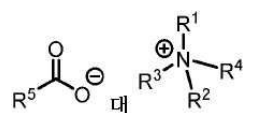
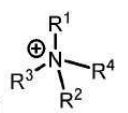
청구항 324

제318항 내지 제323항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대  몰비를 포함하는 것인 방법.

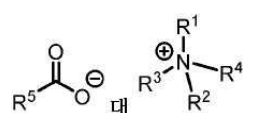
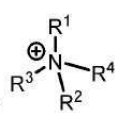
청구항 325

제318항 내지 제324항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:1의  대  몰비를 포함하는 것인 방법.

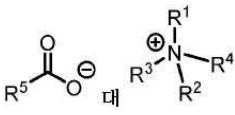
청구항 326

제318항 내지 제325항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:3의  대  몰비를 포함하는 것인 방법.

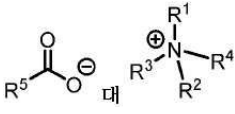
청구항 327

제318항 내지 제326항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:7의  대  몰비를 포함하는 것인 방법.

청구항 328

제318항 내지 제327항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:12의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

청구항 329

제318항 내지 제328항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:28의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

청구항 330

제289항 내지 제304항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 331

제289항 내지 제304항 및 제330항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베들리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 폐골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 방법.

청구항 332

제289항 내지 제304항, 제330항, 및 제331항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 333

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제332항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;

(v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;

(vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는

(vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 334

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제333항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

(i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;

(ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;

(iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;

(iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;

(v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;

(vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는

(vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

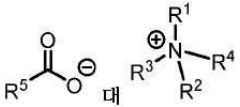
청구항 335

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

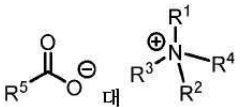
청구항 336

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함하는 것인 방법.

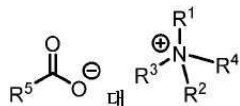
청구항 337

제335항 또는 제336항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:164의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

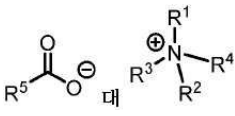
청구항 338

제335항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:1의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

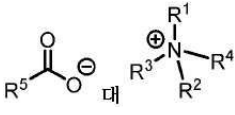
청구항 339

제335항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:33의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

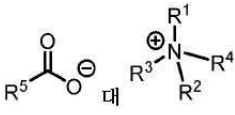
청구항 340

제335항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:41의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

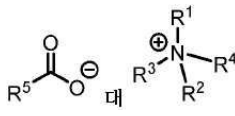
청구항 341

제335항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:66의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

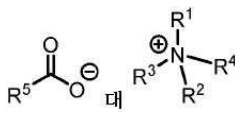
청구항 342

제335항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:82의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

청구항 343

제335항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:132의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

청구항 344

제335항 내지 제337항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:164의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

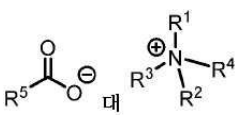
청구항 345

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 346

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제335항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 347

제345항 또는 제346항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:144의  대 몰비를 포함하는 것인 방법.

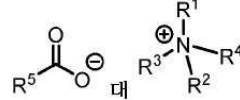
청구항 348

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 349

제289항 내지 제304항, 제330항 내지 제334항, 및 제348항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 350

제348항 또는 제349항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:140의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

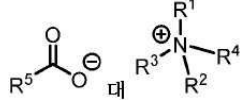
청구항 351

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 폴리우레탄 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 352

제289항 내지 제304항, 제330항 내지 제334항, 및 제351항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 353

제351항 또는 제352항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:80의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

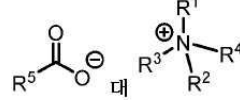
청구항 354

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 355

제289항 내지 제304항, 제330항 내지 제334항, 및 제354항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 356

제354항 또는 제355항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:156의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

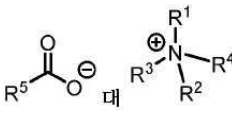
청구항 357

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 358

제289항 내지 제304항, 제330항 내지 제334항, 및 제357항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 359

제357항 또는 제358항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:256의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

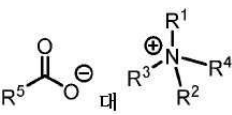
청구항 360

제289항 내지 제304항 및 제330항 내지 제334항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 361

제289항 내지 제304항, 제330항 내지 제334항, 및 제360항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 362

제360항 또는 제361항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:70의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

청구항 363

제289항 내지 제304항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 방법.

청구항 364

제363항에 있어서, R⁵는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 365

제363항 또는 제364항에 있어서, R⁵는 서열 번호 25의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 366

제363항 내지 제365항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함하는 것인 방법.

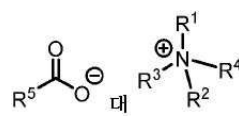
청구항 367

제363항 내지 제366항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함하는 것인 방법.

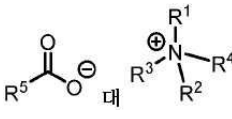
청구항 368

제363항 내지 제367항 중 어느 한 항에 있어서, R⁵는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함하는 것인 방법.

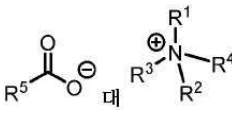
청구항 369

제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:20의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

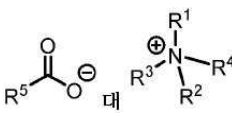
청구항 370

제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:1의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

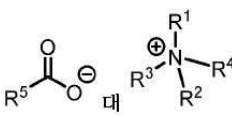
청구항 371

제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:2의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

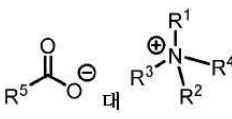
청구항 372

제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:3의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

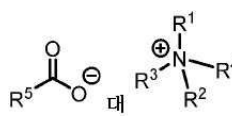
청구항 373

제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:4의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

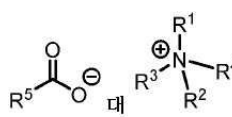
청구항 374

제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:5의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

청구항 375

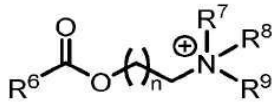
제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:10의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

청구항 376

제363항 내지 제368항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약 1:20의  대 물비를 포함하는 것인 방법.

청구항 377

치료제의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 화학식 II에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법:



[화학식 II]

식에서,

R⁶은 치료제이며,

치료제는

(i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

(ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

(iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

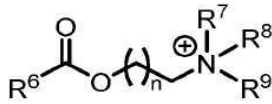
(iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이고;

R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이고;

n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 378

치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 화학식 II에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법:



[화학식 II]

식에서,

R⁶은 치료제이며,

치료제는

(i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

(ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

(iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

(iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이고;

R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이고;

n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 379

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸인 방법.

청구항 380

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸인 방법.

청구항 381

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필인 방법.

청구항 382

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸인 방법.

청구항 383

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸인 방법.

청구항 384

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸인 방법.

청구항 385

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷ 및 R⁹는 에틸이고, R⁸은 메틸인 방법.

청구항 386

제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷ 및 R⁸은 프로필이고, R⁹는 메틸인 방법.

청구항 387

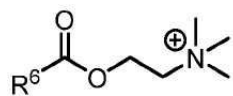
제377항 또는 제378항에 있어서, R⁷ 및 R⁹는 프로필이고, R⁸은 메틸인 방법.

청구항 388

제377항 또는 제378항에 있어서, n은 1인 방법.

청구항 389

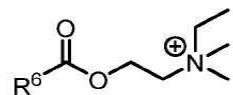
제377항 또는 제378항에 있어서, 화합물은 화학식 IIa에 따른 것인 방법:



[화학식 IIa].

청구항 390

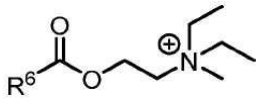
제377항 또는 제378항에 있어서, 화합물은 화학식 IIb에 따른 것인 방법:



[화학식 IIb].

청구항 391

제377항 또는 제378항에 있어서, 화합물은 화학식 IIc에 따른 것인 방법:



[화학식 IIc].

청구항 392

제377항 내지 제391항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(Y₂), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린인 방법.

청구항 393

제377항 내지 제392항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체인 방법.

청구항 394

제392항 또는 제393항에 있어서, 화합물은 도 17b에 도시된 구조를 포함하는 것인 방법.

청구항 395

제377항 내지 제391항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 396

제377항 내지 제391항 및 제395항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 397

제377항 내지 제391항, 제395항, 및 제396항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법:

[이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

청구항 398

제377항 내지 제391항 및 제395항 내지 제397항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 399

제395항 내지 제398항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 400

제395항 내지 제399항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 401

제377항 내지 제391항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 402

제377항 내지 제391항 및 제401항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나달리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 방법.

청구항 403

제377항 내지 제391항, 제401항, 및 제402항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 404

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제403항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 405

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제404항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;

(v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;

(vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는

(vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

청구항 406

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제405항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 407

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제406항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 408

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제405항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 409

제377항 내지 제391항, 제401항 내지 제405항, 및 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 410

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제405항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 411

제377항 내지 제391항, 제401항 내지 제405항, 및 제410항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 412

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제405항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 413

제377항 내지 제391항, 제401항 내지 제405항, 및 제412항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 414

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제405항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 415

제377항 내지 제391항, 제401항 내지 제405항, 및 제414항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 416

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제405항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 417

제377항 내지 제391항, 제401항 내지 제405항, 및 제416항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 418

제377항 내지 제391항 및 제401항 내지 제405항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 419

제377항 내지 제391항, 제401항 내지 제405항, 및 제418항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 420

제377항 내지 제391항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드인 방법.

청구항 421

제420항에 있어서, R⁶은 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 422

제420항 또는 제421항에 있어서, R⁶은 서열 번호 25의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 423

제420항 내지 제422항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 방법.

청구항 424

제420항 내지 제423항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 방법.

청구항 425

제420항 내지 제424항 중 어느 한 항에 있어서, R⁶은 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 방법.

청구항 426

제289항 내지 제425항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 하나 이상의 이온성 액체를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 427

제426항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 428

제426항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함하는 것인 방법.

청구항 429

제426항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설펜산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설펜산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노테옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 계란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레블린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설펜산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 430

제426항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 431

제426항 내지 제428항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 432

제426항 내지 제431항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함하는 것인 방법.

청구항 433

제426항 내지 제431항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함하는 것인 방법.

청구항 434

제426항 내지 제431항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함하는 것인 방법.

청구항 435

치료제의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 치료제 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하며,

치료제는

- (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 캅티드 티로신 티로

신(Y), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

(ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

(iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

(iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 방법.

청구항 436

치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 치료제 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계, 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며,

치료제는

(i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(Y), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

(ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

(iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

(iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 방법.

청구항 437

제435항 또는 제436항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 438

제435항 내지 제437항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함하는 것인 방법.

청구항 439

제435항 내지 제438항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설포산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키타에유산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설포산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사론산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설포산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 440

제435항 내지 제439항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산,

말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 441

제435항 내지 제440항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함하는 것인 방법.

청구항 442

제435항 내지 제441항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함하는 것인 방법.

청구항 443

제435항 내지 제441항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함하는 것인 방법.

청구항 444

제435항 내지 제441항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함하는 것인 방법.

청구항 445


치료제의 소수성을 향상시키는 방법으로서, R¹²를 치료제에 연결하는 단계를 포함하며,

R¹²는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고;

치료제는

- (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;
- (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;
- (iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는
- (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 방법.

청구항 446

제445항에 있어서, R¹²는 치료제의 , -S-, 또는 -NH-에 연결되는 것인 방법.

청구항 447

제445항 또는 제446항에 있어서, R¹²는 공유 결합 또는 링커를 통해 치료제에 연결되는 것인 방법.

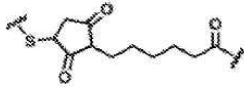
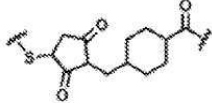
청구항 448

제447항에 있어서, 링커는 절단 불가능한 링커인 방법.

청구항 449

제448항에 있어서, 링커는 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로헥산 링커를 포함하는 것인 방법.

청구항 450

제448항 또는 제449항에 있어서, 링커는  또는  를 포함하는 것인 방법.



청구항 451

제447항에 있어서, 링커는 화학적으로 절단 가능한 링커인 방법.

청구항 452

제451항에 있어서, 링커는 히드라존 링커 또는 이황화 링커를 포함하는 것인 방법.

청구항 453

제451항 또는 제452항에 있어서, 링커는  또는  을 포함하는 것인 방법.

청구항 454

제445항 내지 제453항 중 어느 한 항에 있어서, R¹²는 치환 또는 비치환된 C₁₀인 방법.

청구항 455

제445항 내지 제454항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린인 방법.

청구항 456

제445항 내지 제455항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체인 방법.

청구항 457

제445항 내지 제454항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 458

제445항 내지 제454항, 및 제457항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 459

제445항 내지 제454항, 제457항, 및 제458항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법:

[이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

청구항 460

제445항 내지 제454항 및 제457항 내지 제459항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 461

제457항 내지 제460항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 462

제457항 내지 제461항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체인 방법.

청구항 463

제445항 내지 제454항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 464

제445항 내지 제454항 및 제463항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맵 또는 이의 항체 단편, 아달리무맵 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맵 또는 이의 항체 단편, 골리무맵 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맵 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맵 또는 이의 항체 단편, 및 세르틀리주맵 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나인 방법.

청구항 465

제445항 내지 제454항, 제463항, 및 제464항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 466

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제465항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는

(vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

청구항 467

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제466항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 다음을 포함하는 것인 방법:

- (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

청구항 468

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제467항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 469

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제468항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 470

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제467항에 있어서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 471

제445항 내지 제454항, 제463항 내지 제467항, 및 제470항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 472

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제467항에 있어서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 473

제445항 내지 제454항, 제463항 내지 제467항, 및 제472항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 474

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제467항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 475

제445항 내지 제454항, 제463항 내지 467항, 및 제474항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 476

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제467항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체

단편인 방법.

청구항 477

제445항 내지 제454항, 제463항 내지 제467항, 및 제476항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 478

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제467항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 베들리주맵 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 479

제445항 내지 제454항, 제463항 내지 제467항, 및 제478항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 480

제445항 내지 제454항 및 제463항 내지 제467항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 세르톨리주맵 페골 또는 이의 항체 단편인 방법.

청구항 481

제445항 내지 제454항, 제463항 내지 제467항, 및 제480항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 482

제445항 내지 제454항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 방법.

청구항 483

제482항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 484

제482항 또는 제483항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 485

제482항 내지 제484항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 방법.

청구항 486

제482항 내지 제485항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 방법.

청구항 487

제482항 내지 제496항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함하는 것인 방법.

청구항 488

제445항에 있어서, 치료제는 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결되는 것인 방법.

청구항 489

제488항에 있어서, 치료제는 이중 접합을 통해 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결되는 것인 방법.

청구항 490

제455항 또는 제488항에 있어서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함하는 것인 방법.

청구항 491

제488항 내지 제490항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 유리 아민과 비공유적으로 회합되는 것인 방법.

청구항 492

제488항 내지 제491항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합되는 것인 방법.

청구항 493

제488항 내지 제492항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합되는 것인 방법.

청구항 494

제488항 내지 제493항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 유리 아민에 공유적으로 접합되는 것인 방법.

청구항 495

제488항 내지 제494항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민에 공유적으로 접합되는 것인 방법.

청구항 496

제488항 내지 제495항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합되는 것인 방법.

청구항 497

치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 제1항 내지 제222항 중 어느 한 항의 화합물, 제223항 내지 제249항 중 어느 한 항의 조성물, 또는 제250항 내지 제253항 중 어느 한 항의 약학 조성물에 적어도 하나의 투과 강화제를 첨가하는 단계, 및 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 498

제497항에 있어서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 499

제498항에 있어서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 10월 19일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/380,125, 2022년 4월 25일에 출원된 미국 가출원 번호 63/334,410, 2021년 12월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 63/295,197, 및 2021년 11월 10일에 출원된 미국 가출원 번호 63/277,878의 이익을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본원에 기재된 기술은 비만, 대사 장애 및 위장 염증을 포함한 질환의 치료를 위한 이온성 액체 및 깊은 공융 액체(deep eutectic liquid)에 관한 것이다.

발명의 내용

[0005] 요약

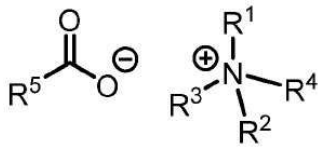
[0006] 질환 또는 장애의 치료를 위한 물질의 조성물 및 사용 방법이 본원에 제공된다.

[0007] 본 발명자들은 단백질에 대한 특정 변형이 제제화 및 전달을 위한 이온성 액체 조성물과의 사용을 놀랍게도 개선한다는 것을 발견하였다. 이들 제제는 환자 치료 목적으로 환자에게 경구로 전달될 수 있다.

[0008] 일 실시양태에서, 단백질 또는 펩티드가 하나 이상의 이온에 비공유적으로 부착되며, 이러한 이온이 제제에 존재하는 상기 이온성 액체에도 존재하는 조성물이 본원에 기재된다.

[0009] 일 실시양태에서, 단백질 또는 펩티드가 하나 이상의 이온에 공유적으로 부착되며, 이러한 이온이 제제에 존재하는 상기 이온성 액체에도 존재하는 조성물이 본원에 기재된다.

[0010] 한 측면에서, 특히 화학식 I에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



[0011] [화학식 I]
 [0012]

[0013] 식에서,

[0014] R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

[0015] R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

[0016] R⁵는 치료제이다.

[0017] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 메틸이다.

[0018] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 에틸이다.

[0019] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 프로필이다.

[0020] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 메틸이고, R³은 에틸이다.

[0021] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 메틸이고, R²는 에틸이다.

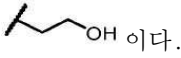
[0022] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 에틸이고, R³은 메틸이다.

[0023] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 에틸이고, R²는 메틸이다.

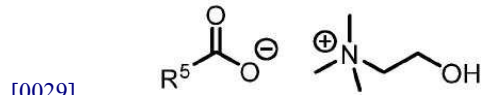
[0024] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 프로필이고, R³은 메틸이다.

[0025] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 프로필이고, R²는 메틸이다.

[0026] 일부 실시양태에서, R⁴는 하이드록실로 치환된 C₂-C₅ 알킬이다.

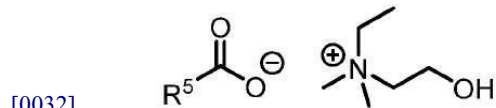
[0027] 일부 실시양태에서, R⁴는  이다.

[0028] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia에 따른다:



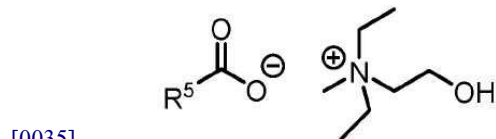
[0030] 화학식 Ia.

[0031] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib에 따른다:



[0033] 화학식 Ib.

[0034] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic에 따른다:

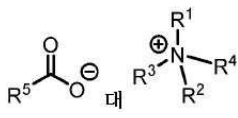
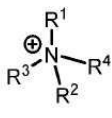


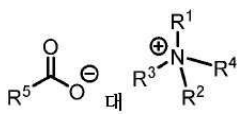
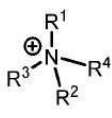
[0036] 화학식 Ic.

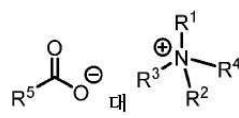
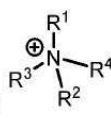
[0037] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

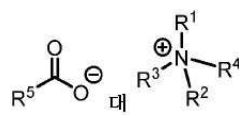
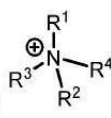
[0038] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

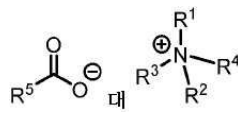
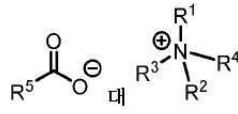
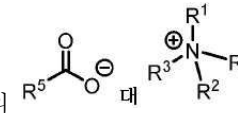
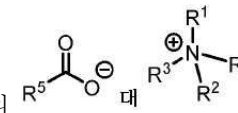
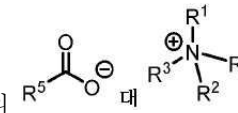
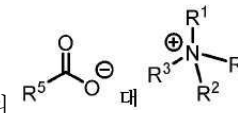
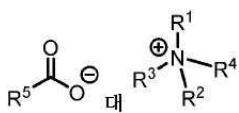
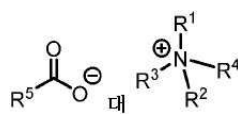
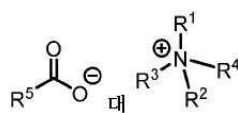
[0039] 일부 실시양태에서, 화합물은 도 16에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.

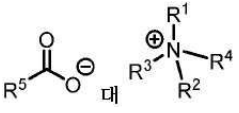
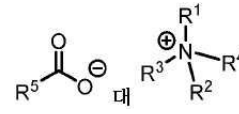
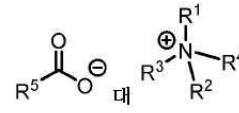
[0040] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:60의  대  몰비를 포함한다.

[0041] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대  몰비를 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대  몰비를 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대  몰비를 포함한다.

- [0044] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:4의  대 물비를 포함한다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:7의  대 물비를 포함한다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:12의  대 물비를 포함한다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:14의  대 물비를 포함한다.
- [0048] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:28의  대 물비를 포함한다.
- [0049] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:56의  대 물비를 포함한다.
- [0050] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0051] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다:
- [0053] [이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.
- [0054] 일부 실시양태에서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0056] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0057] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대 물비를 포함한다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대 물비를 포함한다.
- [0059] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대 물비를 포함한다.

- [0060] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:7의  대 몰비를 포함한다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:12의  대 몰비를 포함한다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:28의  대 몰비를 포함한다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르틀리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0066] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0067] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0068] (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0069] (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0070] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0071] (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0072] (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.
- [0073] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0074] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0075] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0076] (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0077] (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0078] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0079] (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0080] (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.
- [0081] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0082] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;

[0083] (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;

[0084] (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;

[0085] (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;

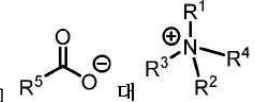
[0086] (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;

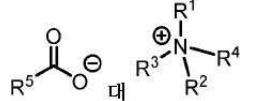
[0087] (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는

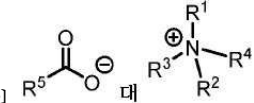
[0088] (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

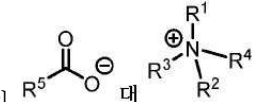
[0089] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편이다.

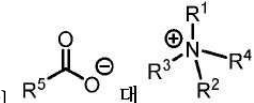
[0090] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.

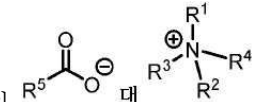
[0091] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:164의  대 몰비를 포함한다.

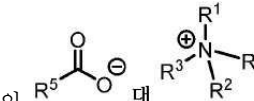
[0092] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.

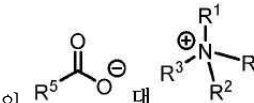
[0093] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:33의  대 몰비를 포함한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:41의  대 몰비를 포함한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:66의  대 몰비를 포함한다.

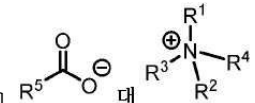
[0096] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:82의  대 몰비를 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:132의  대 몰비를 포함한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:164의  대 몰비를 포함한다.

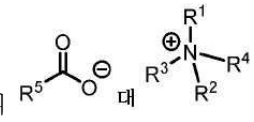
[0099] 일부 실시양태에서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0100] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.

[0101] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:144의  대 몰비를 포함한다.

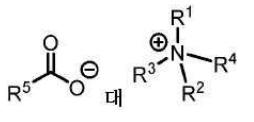
[0102] 일부 실시양태에서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.

[0104] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:140의  대 몰비를 포함한다.

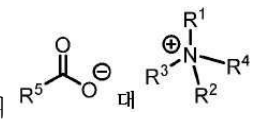
[0105] 일부 실시양태에서, 치료제는 콜리무맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0106] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열, 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:80의  대 몰비를 포함한다.

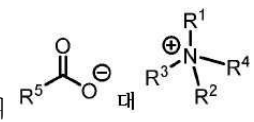
[0108] 일부 실시양태에서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0109] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.

[0110] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:156의  대 몰비를 포함한다.

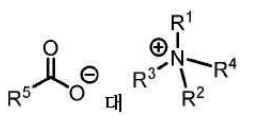
[0111] 일부 실시양태에서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0112] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:256의  대 몰비를 포함한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 치료제는 세프톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열, 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:70의  대 몰비를 포함한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 치료제는 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

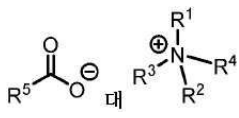
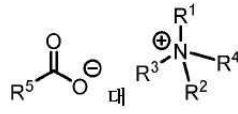
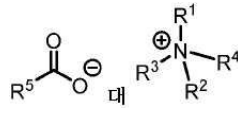
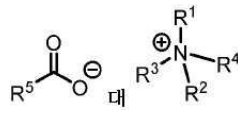
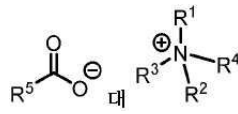
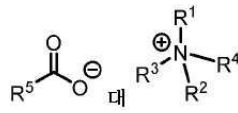
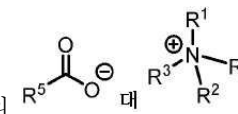
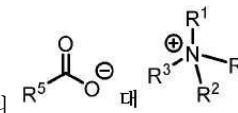
[0119] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0120] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

[0121] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

[0123] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

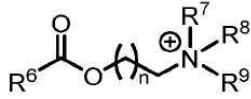
- [0124] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:20의  대 몰비를 포함한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.
- [0126] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:2의  대 몰비를 포함한다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대 몰비를 포함한다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:4의  대 몰비를 포함한다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:5의  대 몰비를 포함한다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:10의  대 몰비를 포함한다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:20의  대 몰비를 포함한다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 화합물은 변형된 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0133] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0134] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 화합물은 Glu 잔기, Asp 잔기, 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 화합물은 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제

를 포함한다.

[0142] 일부 실시양태에서, 이산은 C10, C12, C14, C16, C18, 또는 C20 지방 이산을 포함한다.

[0143] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.

[0144] 또 다른 측면에서, 화학식 II에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



[0145]

[화학식 II]

[0147] 식에서,

[0148] R⁶은 치료제이다.

[0149] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

[0150] n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다

[0151] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸이다.

[0152] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸이다.

[0153] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필이다.

[0154] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸이다.

[0155] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸이다.

[0156] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸이다.

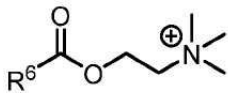
[0157] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 에틸이고, R⁸은 메틸이다.

[0158] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 프로필이고, R⁹는 메틸이다.

[0159] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 프로필이고, R⁸은 메틸이다.

[0160] 일부 실시양태에서, n은 1이다.

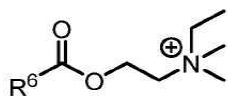
[0161] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa에 따른다:



[0162]

화학식 IIa.

[0164] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb에 따른다:

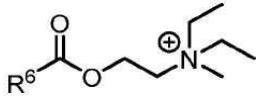


[0165]

화학식 IIb.

[0166]

[0167] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIc에 따른다:



[0168]

[0169] 화학식 IIc.

[0170] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

[0171] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

[0172] 일부 실시양태에서, 화합물은 도 17b에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.

[0173] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0174] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0175] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다:

[0176] [이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

[0177] 일부 실시양태에서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0180] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[0181] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[0182] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:

[0183] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;

[0184] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;

[0185] (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;

[0186] (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;

[0187] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;

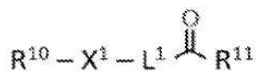
[0188] (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는

[0189] (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

[0190] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:

- [0191] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0192] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0193] (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0194] (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0195] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0196] (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0197] (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.
- [0198] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0199] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- [0200] (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- [0201] (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- [0202] (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- [0203] (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- [0204] (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- [0205] (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.
- [0206] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0207] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0209] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.
- [0210] 일부 실시양태에서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.
- [0212] 일부 실시양태에서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.
- [0214] 일부 실시양태에서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0215] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.
- [0216] 일부 실시양태에서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0217] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.
- [0218] 일부 실시양태에서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편이다.
- [0219] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.
- [0220] 일부 실시양태에서, 치료제는 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [0221] 일부 실시양태에서, 치료제는 Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편이다.


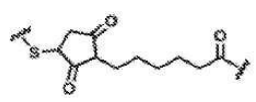
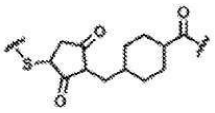
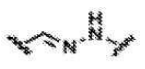

- [0222] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-항체 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-항체 비율을 포함하거나, 이들의 조합이다.
- [0223] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0225] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.
- [0226] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0227] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0229] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0230] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 염 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0231] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0232] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0233] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0234] 일부 실시양태에서, 화합물은 Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0235] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-치료제 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-치료제 비율을 포함하거나, 이들의 조합이다.
- [0236] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γGlu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0237] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γGlu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0239] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0240] 일부 실시양태에서, 화합물은 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0241] 일부 실시양태에서, 이산은 C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, 또는 C₂₀ 지방 이산을 포함한다.
- [0242] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [0243] 또 다른 측면에서, 화학식 III에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



[0244]

[0245] [화학식 III]

[0246] 식에서,

- [0247] R¹⁰은 치료제이고;
- [0248] R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고;
- [0249] X¹은 , -S-, 또는 -NH-이고;
- [0250] L¹은 공유 결합 또는 링커이다.
- [0251] 일부 실시양태에서, L¹은 절단 불가능한 링커이다.
- [0252] 일부 실시양태에서, L¹은 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로헥산 링커를 포함한다.
- [0253] 일부 실시양태에서, L¹은  또는  를 포함한다.
- [0254] 일부 실시양태에서, L¹은 화학적으로 절단 가능한 링커이다.
- [0255] 일부 실시양태에서, L¹은 히드라존 링커 또는 이황화 링커를 포함한다.
- [0256] 일부 실시양태에서, L¹은  또는  을 포함한다.
- [0257] 일부 실시양태에서, R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁₀이다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.
- [0259] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [0260] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0261] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0262] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다:
- [0263] [이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.
- [0264] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0265] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0266] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [0267] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.
- [0268] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0269] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0270] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6

또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;

- [0271] (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0272] (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0273] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0274] (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0275] (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.
- [0276] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0277] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0278] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0279] (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0280] (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0281] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0282] (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0283] (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.
- [0284] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0285] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- [0286] (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- [0287] (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- [0288] (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- [0289] (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- [0290] (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- [0291] (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.
- [0292] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0293] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0295] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.
- [0296] 일부 실시양태에서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.
- [0298] 일부 실시양태에서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편이다.

- [0299] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0301] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편이다.
- [0305] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.
- [0306] 일부 실시양태에서, 치료제는 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합에 연결된 하나 이상의 R¹¹을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [0307] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0308] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0309] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.
- [0310] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함한다.
- [0311] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함한다.
- [0312] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함한다.
- [0313] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0314] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 염 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0315] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0316] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0317] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함한다.
- [0318] 일부 실시양태에서, 화합물은 Lys 잔기, Cys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합에 연결된 하나 이상의 R¹¹을 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0319] 일부 실시양태에서, R¹¹은 2-4의 링커-대-치료제 비율로 Lys 잔기에 연결되거나, R¹¹은 2-8의 링커-대-치료제 비율 또는 4의 링커-대-치료제 비율로 Cys 잔기에 연결되거나, 이들의 조합이다.
- [0320] 일부 실시양태에서, 화합물은 이중 접합을 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0321] 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-2의 링커-대-치료제 비율을 포함한다.
- [0322] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0323] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0324] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 염을 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0325] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함한다.

- [0326] 일부 실시양태에서, 화합물은 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함한다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 이산은 C₁₀, C₁₂, C₁₄, C₁₆, C₁₈, 또는 C₂₀ 지방 이산을 포함한다.
- [0328] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [0329] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [0332] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설폰산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테유산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설폰산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 테옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타미온 환원형, 락트산, 라우르산, 레블린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설폰산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0334] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0335] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [0336] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [0337] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [0338] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [0339] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

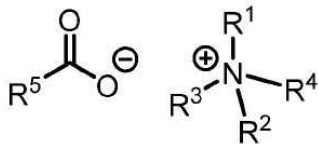
- [0340] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0341] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.
- [0342] 또 다른 측면에서, 치료제, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 치료제는 :
 - [0343] (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 켈티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;
 - [0344] (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;
 - [0345] (iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는
 - [0346] (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0347] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [0348] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [0349] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설포산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설포산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타미온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리도콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설포산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0350] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0351] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0352] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [0353] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [0354] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린

-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.

- [0355] 일부 실시양태에서, 치료제의 용해도는 이온성 액체가 없는 조성물 중의 치료제에 비해 증가된다.
- [0356] 일부 실시양태에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율은 이온성 액체가 없는 조성물 중의 치료제에 비해 대상체에게 투여될 때 향상되거나 개선된다.
- [0357] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [0358] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0359] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0360] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물 또는 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [0361] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [0362] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0363] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0364] 또 다른 측면에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0365] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 대사 질환 또는 장애이다.
- [0366] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 당뇨병이다.
- [0367] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 제1형 당뇨병(T1DM)이다.
- [0368] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 제2형 당뇨병(T2DM)이다.
- [0369] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이다.
- [0370] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 비만 또는 과체중이다.
- [0371] 일부 실시양태에서, 투여는 GIP 수용체 신호전달, GLP-1 수용체 신호전달, 또는 이들의 조합을 활성화시킨다.
- [0372] 일부 실시양태에서, 투여는 글루코오스 의존성 인슐린 분비를 증가시키거나 개선하거나, 글루코오스 내성을 개선하거나, 이들의 조합을 초래한다.
- [0373] 일부 실시양태에서, 투여는 혈당 조절을 증가시키거나 개선한다.
- [0374] 일부 실시양태에서, 투여는 공복 혈청 글루코오스를 감소시키거나 줄인다.
- [0375] 일부 실시양태에서, 투여는 체중을 감소시키거나 줄이거나, 음식 섭취를 감소시키거나 줄이거나, 이들의 조합을 초래한다.
- [0376] 일부 실시양태에서, 투여는 혈당 조절, 체중, 또는 이들의 조합을 개선한다.
- [0377] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 자가면역 또는 면역학적 질환 또는 장애이다.
- [0378] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 크론병, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선, 건선성 관절염, 베체트병, 판상 건선, 화농성 한선염, 포도막염, 및 소아 특발성 관절염, 판상 건선, 다발성 경화증,

또는 호산구성 식도염이다.

- [0379] 또 다른 측면에서, 비만 치료, 체중 증가 예방, 또는 체중 감소를 필요로 하는 대상체에서 비만을 치료하거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중을 감소시키는 방법으로서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [0380] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여된다.
- [0381] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 경구로 투여된다.
- [0382] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 액체 충전 캡슐로 투여된다.
- [0383] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 다중 용량으로 투여된다.
- [0384] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 단일 용량으로 투여된다.
- [0385] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 점막에 투여된다.
- [0386] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여된다.
- [0387] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v이다.
- [0388] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.05M이다.
- [0389] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함한다.
- [0390] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산, 소분자, 및 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0391] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산이다.
- [0392] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 소분자이다.
- [0393] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드이다.
- [0394] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드이다.
- [0395] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 대사 질환 또는 장애를 치료하는 치료제이다.
- [0396] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 당뇨병을 치료하는 치료제이다.
- [0397] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 제2형 당뇨병(T2DM)을 치료하는 치료제이다.
- [0398] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 비만 또는 과체중을 치료하는 치료제이다.
- [0399] 또 다른 측면에서, 치료제의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



- [0400]
- [0401] [화학식 I]
- [0402] 식에서,
- [0403] R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;
- [0404] R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;
- [0405] R⁵는 치료제이며;
- [0406] 여기서 치료제는
- [0407] (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로

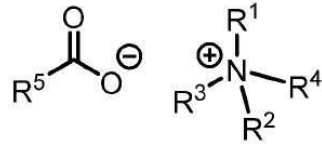
신(Y), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

[0408] (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

[0409] (iii) 항체 또는 이의 항체 단편;

[0410] (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0411] 또 다른 측면에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



[0412]

[화학식 I]

[0413]

식에서,

[0414]

[0415] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 독립적으로 C_1 - C_5 알킬이고;

[0416]

[0417] R^4 는 C_2 - C_5 알킬이며, 여기서 C_2 - C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

[0418]

[0419] R^5 는 치료제이며;

[0420]

[0421] 여기서 치료제는

[0422]

[0423] (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(Y), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

[0424]

[0425] (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

[0426]

[0427] (iii) 항체 또는 이의 항체 단편;

[0428]

[0429] (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0430]

[0431] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 메틸이다.

[0432]

[0433] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 에틸이다.

[0434]

[0435] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 프로필이다.

[0436]

[0437] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 메틸이고, R^3 은 에틸이다.

[0438]

[0439] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 메틸이고, R^2 는 에틸이다.

[0440]

[0441] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 에틸이고, R^3 은 메틸이다.

[0442]

[0443] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 에틸이고, R^2 는 메틸이다.

[0444]

[0445] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 프로필이고, R^3 은 메틸이다.

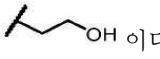
[0446]

[0447] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 프로필이고, R^2 는 메틸이다.

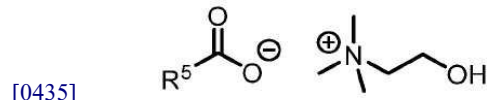
[0448]

[0449] 일부 실시양태에서, R^4 는 하이드록실로 치환된 C_2 - C_5 알킬이다.

[0450]

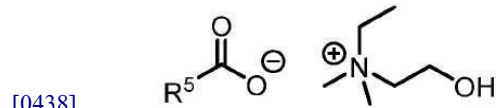
[0433] 일부 실시양태에서, R⁴는  이다.

[0434] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia에 따른다:



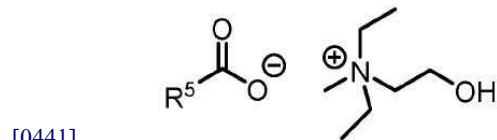
[0436] 화학식 Ia.

[0437] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib에 따른다:



[0439] 화학식 Ib.

[0440] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic에 따른다:

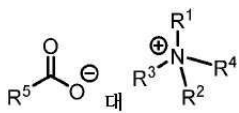
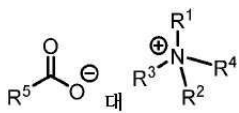


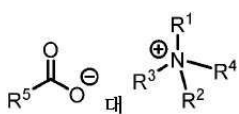
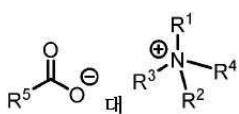
[0442] 화학식 Ic.

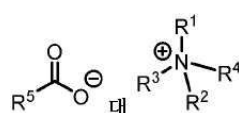
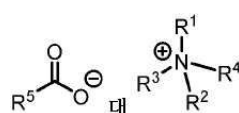
[0443] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 팡티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

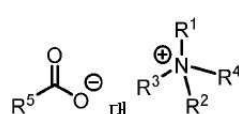
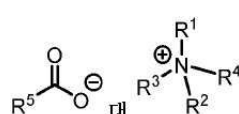
[0444] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

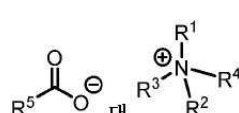
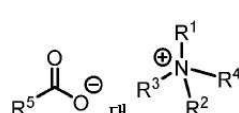
[0445] 일부 실시양태에서, 화합물은 도 16에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.

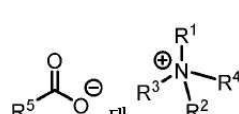
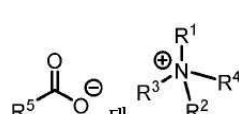
[0446] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:60의  대  몰비를 포함한다.

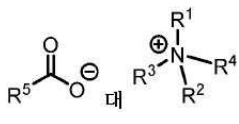
[0447] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대  몰비를 포함한다.

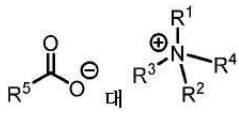
[0448] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대  몰비를 포함한다.

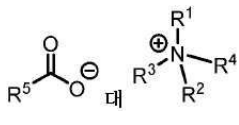
[0449] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대  몰비를 포함한다.

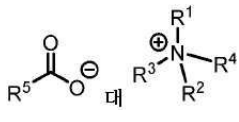
[0450] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:4의  대  몰비를 포함한다.

[0451] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:7의  대  몰비를 포함한다.

[0452] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:12의  대 몰비를 포함한다.

[0453] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:14의  대 몰비를 포함한다.

[0454] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:28의  대 몰비를 포함한다.

[0455] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:56의  대 몰비를 포함한다.

[0456] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0457] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

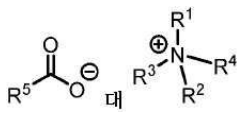
[0458] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다:

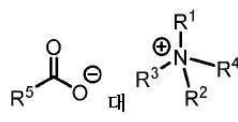
[0459] [이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

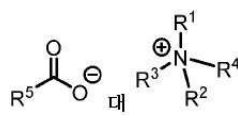
[0460] 일부 실시양태에서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

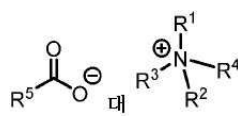
[0461] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

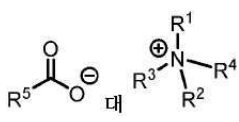
[0462] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

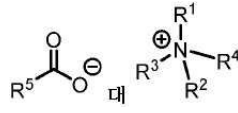
[0463] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대 몰비를 포함한다.

[0464] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.

[0465] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대 몰비를 포함한다.

[0466] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:7의  대 몰비를 포함한다.

[0467] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:12의  대 몰비를 포함한다.



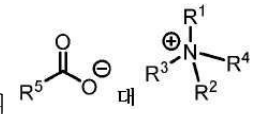
- [0468] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:28의 $R^5-C(=O)-O^-$ 대 $N^+(R^1)(R^2)(R^3)(R^4)$ 몰비를 포함한다.
- [0469] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [0470] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.
- [0471] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0472] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0473] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0474] (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0475] (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0476] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0477] (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0478] (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.
- [0479] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0480] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0481] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0482] (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0483] (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0484] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0485] (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0486] (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.
- [0487] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0488] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- [0489] (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- [0490] (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- [0491] (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- [0492] (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;

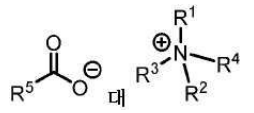
[0493] (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는

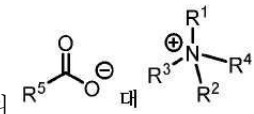
[0494] (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

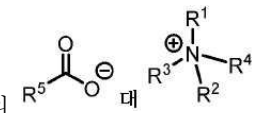
[0495] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편이다.

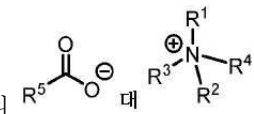
[0496] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.

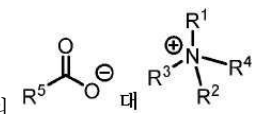
[0497] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:164의  대 몰비를 포함한다.

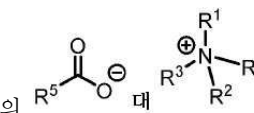
[0498] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.

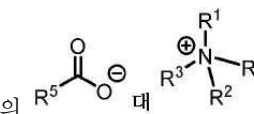
[0499] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:33의  대 몰비를 포함한다.

[0500] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:41의  대 몰비를 포함한다.

[0501] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:66의  대 몰비를 포함한다.

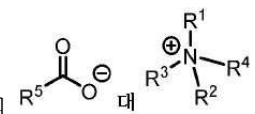
[0502] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:82의  대 몰비를 포함한다.

[0503] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:132의  대 몰비를 포함한다.

[0504] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:164의  대 몰비를 포함한다.

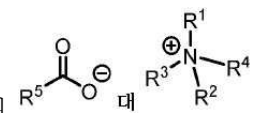
[0505] 일부 실시양태에서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0506] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.

[0507] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:144의  대 몰비를 포함한다.

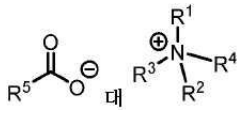
[0508] 일부 실시양태에서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0509] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.

[0510] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:140의  대 몰비를 포함한다.

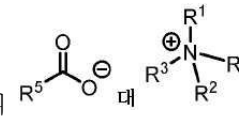
[0511] 일부 실시양태에서, 치료제는 폴리무랍 또는 이의 항체 단편이다.

[0512] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.

[0513] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:80의  대 몰비를 포함한다.

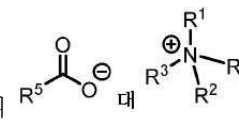
[0514] 일부 실시양태에서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0515] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.

[0516] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:156의  대 몰비를 포함한다.

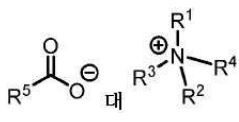
[0517] 일부 실시양태에서, 치료제는 베들리주맙 또는 이의 항체 단편이다.

[0518] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.

[0519] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:256의  대 몰비를 포함한다.

[0520] 일부 실시양태에서, 치료제는 세프톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편이다.

[0521] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.

[0522] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:70의  대 몰비를 포함한다.

[0523] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

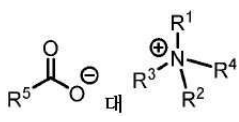
[0524] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

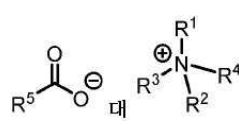
[0525] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

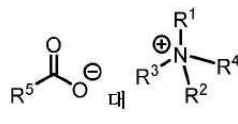
[0526] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

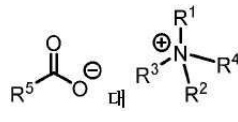
[0527] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

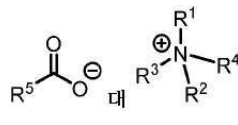
[0528] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

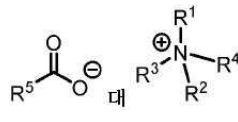
[0529] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:20의  대 몰비를 포함한다.

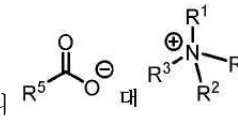
[0530] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.

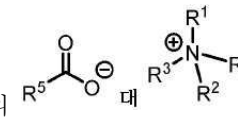
[0531] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:2의  대 몰비를 포함한다.

[0532] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대 몰비를 포함한다.

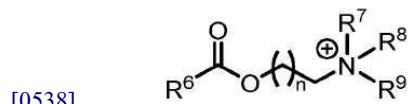
[0533] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:4의  대 몰비를 포함한다.

[0534] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:5의  대 몰비를 포함한다.

[0535] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:10의  대 몰비를 포함한다.

[0536] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:20의  대 몰비를 포함한다.

[0537] 또 다른 측면에서, 치료제의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 화학식 II에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



[0539] [화학식 II]

[0540] 식에서,

[0541] R⁶은 치료제이며, 여기서 치료제는

[0542] (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

[0543] (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

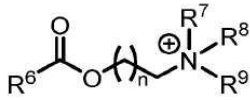
[0544] (iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

[0545] (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이고;

[0546] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이고;

[0547] n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0548] 또 다른 측면에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 화학식 II에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



[0549]

[0550]

[0551]

[0552]

[0553]

[0554]

[0555]

[0556]

[0557]

[0558]

[0559]

[0560]

[0561]

[0562]

[0563]

[0564]

[0565]

[0566]

[0567]

[0568]

[0569]

[화학식 II]

식에서,

R⁶은 치료제이며, 여기서 치료제는

(i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

(ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

(iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

(iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이고;

R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이고;

n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸이다.

일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸이다.

일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필이다.

일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸이다.

일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸이다.

일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸이다.

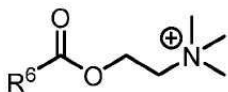
일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 에틸이고, R⁸은 메틸이다.

일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 프로필이고, R⁹는 메틸이다.

일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 프로필이고, R⁸은 메틸이다.

일부 실시양태에서, n은 1이다.

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa에 따른다:



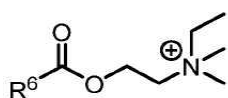
[0570]

[0571]

[0572]

화학식 IIa.

일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb에 따른다:

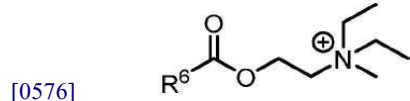


[0573]

[0574]

화학식 IIb.

[0575] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIc에 따른다:



[0577] 화학식 IIc.

[0578] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

[0579] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

[0580] 일부 실시양태에서, 화합물은 도 17b에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.

[0581] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0582] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0583] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0584] [이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

[0585] 일부 실시양태에서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0586] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0587] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0588] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[0589] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[0590] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:

[0591] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;

[0592] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;

[0593] (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;

[0594] (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;

[0595] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;

[0596] (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는

[0597] (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

[0598] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:

- [0599] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0600] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0601] (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0602] (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0603] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0604] (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0605] (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.
- [0606] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0607] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- [0608] (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- [0609] (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;
- [0610] (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- [0611] (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- [0612] (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- [0613] (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.
- [0614] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0615] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.
- [0616] 일부 실시양태에서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0617] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.
- [0618] 일부 실시양태에서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0619] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.
- [0620] 일부 실시양태에서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0621] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.
- [0622] 일부 실시양태에서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0623] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.
- [0624] 일부 실시양태에서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0625] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.
- [0626] 일부 실시양태에서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편이다.
- [0627] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.
- [0628] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드이다.
- [0629] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0630] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

- [0631] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0632] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0633] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0634] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 이온성 액체를 추가로 포함한다.
- [0635] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [0636] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [0637] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)-α-리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설폰산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설폰산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타미온 환원형, 락트산, 라우르산, 레블린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설폰산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피펠산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α-케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0638] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0639] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0640] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [0641] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [0642] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [0643] 또 다른 측면에서, 치료제의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 치료제 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,
- [0644] 여기서 치료제는
- [0645] (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 켈티드 티로신 티로

신(Y_Y), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

- [0646] (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;
- [0647] (iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는
- [0648] (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0649] 또 다른 측면에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 치료제 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계, 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,
- [0650] 여기서,
- [0651] 치료제는
- [0652] (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(Y_Y), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;
- [0653] (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;
- [0654] (iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는
- [0655] (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0656] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [0657] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [0658] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설포산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히프루산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설포산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설포산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시령산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0659] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0660] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0661] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유

도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.

[0662] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.

[0663] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.

[0664] 또 다른 측면에서, 치료제의 소수성을 향상시키는 방법으로서, R¹²를 치료제에 연결하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,

[0665] 여기서 R¹²는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고;


[0666] 치료제는

[0667] (i) GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린;

[0668] (ii) 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체;

[0669] (iii) 항체 또는 이의 항체 단편; 또는

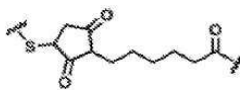
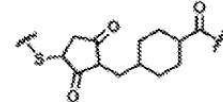
[0670] (iv) 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0671] 일부 실시양태에서, R¹²는 치료제의 , -S-, 또는 -NH-에 연결된다.

[0672] 일부 실시양태에서, R¹²는 공유 결합 또는 링커를 통해 치료제에 연결된다.

[0673] 일부 실시양태에서, 링커는 절단 불가능한 링커이다.

[0674] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로hex산 링커를 포함한다.

[0675] 일부 실시양태에서, 링커는  또는  를 포함한다.

[0676] 일부 실시양태에서, 링커는 화학적으로 절단 가능한 링커이다.

[0677] 일부 실시양태에서, 링커는 히드라존 링커 또는 이황화 링커를 포함한다.

[0678] 일부 실시양태에서, 링커는  또는  을 포함한다.

[0679] 일부 실시양태에서, R¹²는 치환 또는 비치환된 C₁₀이다.

[0680] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

[0681] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

[0682] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0683] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[0684] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다:

[0685] [이산]-[링커]-KCNTATCATQRLANFLVHSSNFGPILPPTNVGSNTY-아미드.

- [0686] 일부 실시양태에서, 치료제는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0687] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0688] 일부 실시양태에서, 치료제는 N14E의 아미노산 치환을 포함하는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [0689] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [0690] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.
- [0691] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0692] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0693] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0694] (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0695] (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합;
- [0696] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0697] (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0698] (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.
- [0699] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0700] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0701] (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0702] (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0703] (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합;
- [0704] (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합;
- [0705] (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는
- [0706] (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.
- [0707] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다:
- [0708] (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열;
- [0709] (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열;
- [0710] (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열;

- [0711] (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열;
- [0712] (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열;
- [0713] (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는
- [0714] (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.
- [0715] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0716] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.
- [0717] 일부 실시양태에서, 치료제는 아달리무맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0718] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.
- [0719] 일부 실시양태에서, 치료제는 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0720] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.
- [0721] 일부 실시양태에서, 치료제는 골리무맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0722] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.
- [0723] 일부 실시양태에서, 치료제는 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0724] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.
- [0725] 일부 실시양태에서, 치료제는 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편이다.
- [0726] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.
- [0727] 일부 실시양태에서, 치료제는 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편이다.
- [0728] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.
- [0729] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0730] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0731] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.
- [0732] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0733] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0734] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0735] 일부 실시양태에서, 치료제는 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다.
- [0736] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 접합을 통해 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다.
- [0737] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함한다.
- [0738] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다.
- [0739] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다.
- [0740] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.

- [0741] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 유리 아민에 공유적으로 접합된다.
- [0742] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민에 공유적으로 접합된다.
- [0743] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.
- [0744] 또 다른 측면에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물에 적어도 하나의 투과 강화제를 첨가하는 단계, 및 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0745] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0746] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

- [0747] **도 1**은 예시적인 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 구조를 도시한다.
- 도 2**는 변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태를 도시한다.
- 도 3**은 콜린-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 유도체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태를 도시한다.
- 도 4**는 콜린-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 에스테르 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태를 도시한다.
- 도 5**는 중쇄의 C-말단 카르복실산 상에 형성된 콜린-펩티드 유도체를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편의 예시적인 실시양태를 도시한다.
- 도 6a**는 중쇄의 C-말단 카르복실산 상에 형성된 콜린-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편의 예시적인 실시양태를 도시한다. **도 6b**는 항체 또는 이의 항체 단편의 공유적 콜린 유도체(예를 들어, 콜린-항체 공유적 에스테르 접합)를 제조하기 위한 예시적인 화학 반응을 도시한다.
- 도 7**은 항체 또는 이의 항체 단편의 중쇄의 Cys 잔기 또는 Lys 잔기 상에 형성된 콜린-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편의 예시적인 실시양태를 도시한다. 일부 실시양태에서, 시스테인 접합에 대한 링커 대 항체 비율(LAR)은 2-8이다. 일부 실시양태에서, 리신 접합에 대한 링커 대 항체 비율(LAR)은 2-4이다.
- 도 8a**는 중쇄의 C-말단 카르복실산 상의 지방산에 연결된 항체 또는 이의 항체 단편의 예시적인 실시양태를 도시한다. 지방산은 C5(헥산산)에서 C10(데칸산) 사이의 다른 길이를 포함할 수 있다. **도 8b**는 지방산에 연결된 항체 또는 이의 항체 단편을 제조하기 위한 예시적인 화학 반응을 도시한다. **도 8c**는 지방산에 연결된 항체 또는 이의 항체 단편을 연결하는 데 사용될 수 있는 예시적인 링커를 도시한다. **도 8d**는 항체 또는 이의 항체 단편에 연결될 수 있는 예시적인 지방산을 도시한다.
- 도 9a**는 항체 또는 이의 항체 단편의 중쇄의 Lys 잔기 또는 Cys 잔기 상에 지방산에 연결된 항체 또는 이의 항체 단편, 또는 이중 접합을 통해 지방산에 연결된 항체 또는 이의 항체 단편의 예시적인 실시양태를 도시한다. 일부 실시양태에서, 리신 접합에 대한 링커 대 항체 비율(LAR)은 2-4이다. 일부 실시양태에서, 시스테인 접합에 대한 링커 대 항체 비율(LAR)은 2-8이다. 일부 실시양태에서, 이중 접합을 통해 지방산에 연결된 항체 또는 이의 항체 단편에 대한 링커 대 항체 비율(LAR)은 1-2이다. **도 9b**는 이중 접합을 통해 지방산에 연결된 항체 또는 이의 항체 단편을 제조하기 위한

예시적인 화학 반응을 도시한다.

도 10은 예시적인 콜린 및 콜린 유도체를 도시한다.

도 11은 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트의 구조를 도시한다.

도 12는 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트의 구조 개략도를 도시한다.

도 13은 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 백본을 사용한 콜린-변형된 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 이온성 유도체 구조의 예시적인 실시양태를 도시한다. 원은 이온화 가능한 아미노산 측쇄 또는 카르복실기의 예시적인 부위를 나타낸다.

도 14는 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 백본을 사용한 콜린-변형된 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 에스테르 구조의 예시적인 실시양태를 도시한다. 원은 잠재적인 에스테르화의 예시적인 부위를 나타낸다.

도 15a는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 서열을 도시한다.

도 15b는 또 다른 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 서열을 도시한다.

도 16은 화학식 I에 따른 화합물의 예시적인 실시양태를 도시한다.

도 17a는 공유적 부착의 예시적인 형태를 도시한다.

도 17b는 화학식 II에 따른 화합물의 예시적인 실시양태를 도시한다.

도 18은 신남산 유도체의 예시적인 형태의 화학 구조를 도시한다.

도 19는 산을 콜린 또는 콜린 유도체 중탄산염과 혼합하여 이온성 액체를 제조하는 예시적인 공정을 도시한다.

20a-20d는 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 화학 구조적 변형을 도시한다. 도 20a는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 화학적 구조를 도시한다. 도 20b는 1:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 구조를 도시한다. 일부 실시양태에서, 콜린 이온화는 -COOH 부위 중 어느 곳에서나 발생할 수 있다. 도 20c는 7:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 구조를 도시한다. 도 20d는 28:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 구조를 도시한다. 일부 실시양태에서, 28:1 비율에서는 과잉 중탄산염도 존재한다.

도 21은 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체") 질량 정규화 계산을 보여주는 표 3을 도시한다.

도 22는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화를 보여준다.

도 23a-23d는 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화를 나타낸다. 도 23a는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있지 않다. 도 23b는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다. 도 23c는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시하며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 중탄산콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다. 도 23d는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 음성 대조군의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시하며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 염화콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-Cl-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다.

도 24a-24d는 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사

체")의 예시적인 분석적 특성화를 나타낸다. 도 24a는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있지 않다. 도 24b는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다. 도 24c는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시하며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 중탄산콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다. 도 24d는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 음성 대조군의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시하며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 염화콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-Cl-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다.

도 25a 및 25b는 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체") 비율의 NMR에 기초한 예시적인 분석적 특성화를 나타낸다. 도 25a는 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체") 비율의 NMR에 기초한 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 도 25b는 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체") 비율의 NMR에 기초한 예시적인 분석적 특성화 결과를 더 크게 도시한다.

도 26은 푸리에 변환 적외선 분광법(FTIR)에 기초한 예시적인 분석적 특성화를 나타낸다.

도 27은 신남산-글루카곤 유사 펩티드(GLP-1) 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0748] 본 발명은 경구 투여로 환자를 치료하기 위해 이온성 액체를 사용하여 제제를 개선하기 위한 이온에 의한 약물의 변형을 기재한다. 경구 투여는 환제, 캡슐, 캡슐, 에어로졸 스프레이, 또는 액체를 포함한 투여 형태 중 하나로 달성될 수 있다. 이온성 액체 또는 이온성 액체와 함께 전달될 약물은 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 투여 형태를 갖는 이온성 액체는 투명하고 순수한 이온성 액체, 이온성 액체와 약학적으로 허용 가능한 희석제의 균질한 혼합물, 에멀전, 또는 현탁액을 포함한 임의의 물리적 형태로 존재할 수 있다. 경구 용량은 또한 시럽이나 스프레이 또는 에어로졸로 제공될 수 있다. 본원에 개시된 임의의 경구 용량의 조성물은 미리 결정된 양의 이온성 액체 및 선택적으로 하나의 약물을 함유할 수 있으며, 당업자에게 잘 알려진 약학 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0749] 일 실시양태에서, 이온성 액체와 조합된 인슐린의 경구 제제를 경구 투여하는 단계를 포함하는 환자의 치료 방법이 본원에 기재된다.
- [0750] 일 실시양태에서, 이온성 액체와 조합된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 이의 유사체의 경구 제제를 경구 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 치료 방법이 본원에 기재된다.
- [0751] 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같이, 이온성 액체는 경구 투여 중에 직면하게 되는 점막을 통해 활성 화합물을 안전하게 운반할 수 있다.
- [0752] 본원의 실시예에 기재된 바와 같이, 이온성 액체는 약물의 가용화 및 전신 순환으로의 향상된 전달을 제공한다. 따라서, 이는 점막으로/을 통한 전달 비히클로서 특히 적합하다.
- [0753] 일 실시양태에서, 이온성 액체는 용해도 및/또는 전달을 향상시키기 위해 또 다른 용매와 조합될 수 있다. 용매는 수성 또는 비수성일 수 있다. 일 실시양태에서, 용매의 목적은 점막 또는 위장관에 의해 경험되는 이온성 액체의 용량을 조절하는 것이다. 용매에 의한 이온성 액체의 희석은 대상체에게 안전한 용량을 전달하는 목적을 충족시킬 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 용매의 목적은 약물의 용해도를 개선하는 것이다. 이러한 개선은 약물의 화학적 특성과 일치하도록 이온성 액체의 물리화학적 환경을 제어하는 용매의 능력에서 비롯될 수 있다.

일 실시양태에서, 용매는 점막을 통한 전달을 개선하는 목적을 충족시킬 수 있다.

- [0754] 임의의 실시양태에서 사용되는 용매에는 멸균수, 식염수, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 오일, 에틸 올레이트, 이소프로필 미리스테이트, 벤질 벤조에이트, 또는 계면활성제가 제한 없이 포함된다.
- [0755] 일 실시양태에서, 용매는 이온성 액체와 캡슐의 상용성에 부정적인 영향을 미치지 않도록 선택된다.
- [0756] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "이온성 액체"는 실온에서 액체 상태인 유기 염 또는 유기 염의 혼합물을 의미한다. 이온성 액체는 산업 공정, 촉매, 약학, 및 전기화학을 비롯한 다양한 분야에서 유용한 것으로 나타났다. 이온성 액체는 하나 이상의 음이온성 성분과 하나 이상의 양이온성 성분을 함유한다. 추가 수소 결합 공여체(즉, -OH 또는 -NH 기를 제공할 수 있는 임의의 분자)를 포함할 수 있으며, 예로는 알코올, 지방산, 및 아민이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 음이온성 성분과 양이온성 성분은 임의의 몰비(양이온:음이온)로 존재할 수 있다. 예시적인 몰비(양이온:음이온)에는 1:1, 1:2, 2:1, 및 이들 비율 사이의 범위가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 이온성 액체 또는 용매는 100°C 미만에서 액체로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이온성 액체 또는 용매는 실온에서 액체로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 하나 초과 음이온 성분과 하나의 양이온 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜린 또는 콜린 유도체, 및 신남산 및 만델산을 포함한다.
- [0757] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 음이온과 양이온 사이의 이온 상호작용에 의해 지배된다. 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 음이온과 양이온 사이의 수소 결합 상호작용에 의해 지배된다. 이온 결합과 수소 결합 상호작용의 상대적 우세는 이온의 성질에 따라 달라질 수 있다.
- [0758] 본원에 사용되는 바와 같이, "조합하여"는 임의의 형태로 대상체에게 투여되는 동일한 용량으로 존재하는 2개 이상의 물질을 의미한다.
- [0759] 일부 실시양태에서, 약물(들)은 미셀 또는 기타 자가 조립된 구조를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 구조는 이온성 액체가 존재하는 경우에만 발생할 수 있다.
- [0760] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료제" 및 "약물"은 상호교환적으로 사용된다. 치료제 또는 약물은 표적 세포 또는 유기체에 효과를 발휘하는 모든 작용제이다. 약물은 화학물질; 유기 또는 무기 소분자; 펩티드; 단백질; 또는 핵산으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 본원에 기재된 방법에 사용하기 위해 고려되는 활성 화합물의 비제한적인 예에는 소분자, 폴리펩티드, 핵산, 항체, 백신, 항체 또는 이의 항체 단편, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체, 아미린, 아미린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, PYY, 프람린티드, 및 인슐린이 포함된다.
- [0761] 일부 실시양태에서, 용어 "모방체", "기능적 변이체", "기능적 유사체", 또는 "이의 기능적 동족체"는 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0762] **이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 기능적 유사체 또는 이의 기능적 동족체**
- [0763] 일부 실시양태에서, 이중 GIP(글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드)/GLP-1(글루카곤 유사 펩티드-1) 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 티르제파티드 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 기능적 유사체 또는 이의 기능적 동족체이다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "티르제파티드"는 LY3298176 및 GIP/GLP-1 RA로도 알려져 있으며 이중 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드(GIP) 및 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 수용체 아고니스트 활성을 갖는 지방산 변형 펩티드를 의미한다. 일부 실시양태에서, 티르제파티드는 이중 GIP 및 GLP-1 수용체 아고니스트이다.
- [0764] 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 GIP 기반 이중 인크레틴 수용체 아고니스트이다. 일부 실시양태에서, GIP 및 GLP-1은 혈당 조절에 관여하는 호르몬이다. 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 GLP-1 및 GIP 수용체 둘 다를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 GIP 및 GLP-1 수용체 신호전달 둘 다를 활성화시킨다. 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 GIP 및 GLP-1 수용체 둘 다에 작용함으로써 글루코오스 의존성 인슐린 분비 및 개선된 글루코오스 내성을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 개선된 혈당 조절을 유도한다. 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 체중 및 음식 섭취를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 GIP의 대

사 작용이 제2형 당뇨병(T2DM)에서 선택적 GLP-1 수용체 아고니스트의 확립된 임상적 이점을 추가한다는 것을 보여준다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 공복 혈청 글루코오스를 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 체중 감소를 초래한다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 당뇨병을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 제2형 당뇨병을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 T2DM 환자를 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 혈당 조절 및 체중에서 임상적으로 의미 있는 개선을 전달하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 혈당 조절에서 임상적으로 의미 있는 개선을 전달하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 체중에서 임상적으로 의미 있는 개선을 전달하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 T2DM 및 비만의 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 비만 치료를 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 주 1회 피하 투여용으로 설계된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 경구 투여용으로 설계된다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 만성 투여용으로 설계된다.

[0765] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 체장으로부터 인슐린의 방출을 자극하는 인간 호르몬인 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드(GIP)의 유사체이다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 지질화에 의해 화학적으로 변형된 39개 아미노산의 선형 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 세포로의 흡수 및 대사에 대한 안정성을 향상시키도록 지질화에 의해 화학적으로 변형된 39개 아미노산의 선형 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 도 11 또는 도 12에 도시된 바와 같은 화합물이다.

[0766] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 다음 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다:

[0767] YAibEGTFTSDYSIAibLDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS (여기서 Aib는 α-아미노 이소부티르산을 나타냄)(서열 번호 25).

[0768] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 다음 서열을 포함한다:

[0769] YAibEGTFTSDYSIAibLDKIAQKAFVQWLIAGGPSSGAPPPS (여기서 Aib는 α-아미노 이소부티르산을 나타냄)(서열 번호 25).

[0770] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0771] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0772] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열의 (N-말단으로부터) 위치 20에 있는 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열의 (N-말단으로부터) 위치 20에 있는 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-

(AEEA)₂를 포함한다.

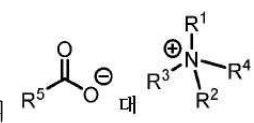
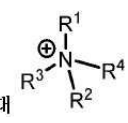
[0773] 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열과 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열의 (N-말단으로부터) 위치 20에 있는 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 서열 번호 25의 서열의 (N-말단으로부터) 위치 20에 있는 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0774] 본원에 사용되는 바와 같이, 위 억제 폴리펩티드, GIP, 또는 위 억제 펩티드로도 알려진 "글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드"는 세크레틴 호르몬 계열의 억제 호르몬을 의미한다. 일부 실시양태에서, 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드는 위산 분비의 약한 억제제이다. 일부 실시양태에서, 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드의 주요 역할은 인슐린 분비를 자극하는 것이다. 본원에 사용되는 바와 같이 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드에는 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

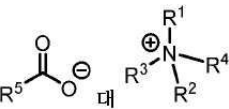
[0775] 본원에 사용되는 바와 같이, GLP-1로도 알려진 "글루카곤 유사 펩티드-1"은 프로글루카곤 펩티드의 조직 특이적 번역 후 처리로부터 유래하는 30개 또는 31개 아미노산 길이의 펩티드 호르몬을 의미한다. 일부 실시양태에서, 글루카곤 유사 펩티드-1은 음식 섭취 시 장의 장내분비 L 세포 및 뇌간의 고립로 핵 내의 특정 뉴런에 의해 생산되고 분비된다. 본원에 사용되는 바와 같이 글루카곤 유사 펩티드-1에는 글루카곤 유사 펩티드-1 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 글루카곤 유사 펩티드-1 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 글루카곤 유사 펩티드-1과 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다.

[0776] 일부 실시양태에서, 양이온으로 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 존재하는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개의 이온화 가능한 기가 있다(예를 들어, 도 13). 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 콜린:이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율은 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, 21:1, 22:1, 23:1, 24:1, 25:1, 26:1, 27:1, 28:1, 29:1, 30:1, 31:1, 32:1, 33:1, 34:1, 35:1, 36:1, 37:1, 38:1, 39:1, 40:1, 41:1, 42:1, 43:1, 44:1, 45:1, 46:1, 47:1, 48:1, 49:1, 50:1, 51:1, 52:1, 53:1, 54:1, 55:1, 56:1, 57:1, 58:1, 59:1, 60:1, 61:1, 62:1, 63:1, 64:1, 65:1, 66:1, 67:1, 68:1, 69:1, 70:1, 71:1, 72:1, 73:1, 74:1, 75:1, 76:1, 77:1, 78:1, 79:1, 80:1, 81:1, 82:1, 83:1, 84:1, 85:1, 86:1, 87:1, 88:1, 89:1, 90:1, 91:1, 92:1, 93:1, 94:1, 95:1, 96:1, 97:1, 98:1, 99:1, 또는 100:1이다.

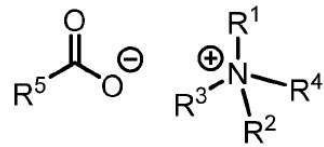
[0777] 일부 실시양태에서, 양이온으로 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 존재하는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 또는 40개의 잠재적인 에스테르화 부위가 있다(예를 들어, 도 14). 일부 실시양태에서, 콜린:이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 에스테르 유도체는 양이온(예를 들어, 콜린)을 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 구조 상의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개 부위에 접합시킴으로써 형성될 수 있다.

[0778] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:20의  대  몰비를 포함한다. 일부 실시양태에

1:153, 약 1:152, 약 1:151, 약 1:150, 약 1:149, 약 1:148, 약 1:147, 약 1:146, 약 1:145, 약 1:144, 약 1:143, 약 1:142, 약 1:141, 약 1:140, 약 1:139, 약 1:138, 약 1:137, 약 1:136, 약 1:135, 약 1:134, 약 1:133, 약 1:132, 약 1:131, 약 1:130, 약 1:129, 약 1:128, 약 1:127, 약 1:126, 약 1:125, 약 1:124, 약 1:123, 약 1:122, 약 1:121, 약 1:120, 약 1:119, 약 1:118, 약 1:117, 약 1:116, 약 1:115, 약 1:114, 약 1:113, 약 1:112, 약 1:111, 약 1:110, 약 1:109, 약 1:108, 약 1:107, 약 1:106, 약 1:105, 약 1:104, 약 1:103, 약 1:102, 약 1:101, 약 1:100, 약 1:99, 약 1:98, 약 1:97, 약 1:96, 약 1:95, 약 1:94, 약 1:93, 약 1:92, 약 1:91, 약 1:90, 약 1:89, 약 1:88, 약 1:87, 약 1:86, 약 1:85, 약 1:84, 약 1:83, 약 1:82, 약 1:81, 약 1:80, 약 1:79, 약 1:78, 약 1:77, 약 1:76, 약 1:75, 약 1:74, 약 1:73, 약 1:72, 약 1:71, 약 1:70, 약 1:69, 약 1:68, 약 1:67, 약 1:66, 약 1:65, 약 1:64, 약 1:63, 약 1:62, 약 1:61, 약 1:60, 약 1:59, 약 1:58, 약 1:57, 약 1:56, 약 1:55, 약 1:54, 약 1:53, 약 1:52, 약 1:51, 약 1:50, 약 1:49, 약 1:48, 약 1:47, 약 1:46, 약 1:45, 약 1:44, 약 1:43, 약 1:42, 약 1:41, 약 1:40, 약 1:39, 약 1:38, 약 1:37, 약 1:36, 약 1:35, 약 1:34, 약 1:33, 약 1:32, 약 1:31, 약 1:30, 약 1:29, 약 1:28, 약 1:27, 약 1:26, 약 1:25, 약 1:24, 약 1:23, 약 1:22, 약 1:21, 약 1:20, 약 1:19, 약 1:18, 약 1:17, 약 1:16, 약 1:15, 약 1:14, 약 1:13, 약 1:12, 약 1:11, 약 1:10, 약 1:9, 약 1:8, 약 1:7, 약 1:6, 약 1:5, 약 1:4, 약

1:3, 약 1:2 또는 약 1:1의  대 물비를 포함한다.

[0780] 일부 측면에서, 특히 화학식 I에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



[0781]

[0782] [화학식 I].

[0783] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₁-C₅ 알킬이다.

[0784] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 독립적으로 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₈ 알킬이다. 일부

실시양태에서, R³은 C₂₀ 알킬이다.

[0786] 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다, 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₂₀ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₉ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₈ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₇ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₆ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₅ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₄ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₃ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₂ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₁ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₁₀ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₉ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₈ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₇ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₆ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₄ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₂-C₃ 알킬이고, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R⁴는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, 또는 C₂₀ 알킬이고, 여기서 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, 또는 C₂₀ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다.

[0787] 일부 실시양태에서, R⁵는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0788] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 치료제이다. 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열을 포함하는 치료제이다.

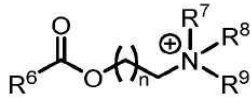
[0789] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

[0790] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아

고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0791] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, 또는 C₅₀ 지방 이산을 포함한다.

[0792] 일부 실시양태에서, 화학식 II에 따른 화합물이 본원에 제공된다:



[0793]

[0794] [화학식 II].

[0795] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이다.

[0796] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁷은 비치환 또는 치환된 C₁-C₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁-C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은

C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁸은 비치환 또는 치환된 C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₂₀ 알킬이다.

- [0798] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30이다.
- [0799] 일부 실시양태에서, R⁶은 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0800] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하는 치료제이다. 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열을 포함하는 치료제이다.
- [0801] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0802] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0803] 일부 실시양태에서, 화합물은 Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0804] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나

이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함하거나, 이들의 조합이다.

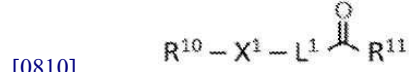
[0805] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-7, 2-8, 3-9, 4-10, 5-11, 6-12, 7-13, 8-14, 9-15, 10-16, 11-17, 12-18, 13-19, 14-20, 15-21, 16-22, 17-23, 18-24, 19-25, 20-26, 21-27, 22-28, 23-29, 24-30, 25-31, 26-32, 27-33, 28-34, 29-35, 30-36, 31-37, 32-38, 33-39, 34-40, 35-41, 36-42, 37-43, 38-44, 39-45, 40-46, 41-47, 42-48, 43-49, 또는 44-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다.

[0806] 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 5-7, 6-8, 7-9, 8-10, 9-11, 10-12, 11-13, 12-14, 13-15, 14-16, 15-17, 16-18, 17-19, 18-20, 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 24-26, 25-27, 26-28, 27-29, 28-30, 29-31, 30-32, 31-33, 32-34, 33-35, 34-36, 35-37, 36-38, 37-39, 38-40, 39-41, 40-42, 41-43, 42-44, 43-45, 44-46, 45-47, 46-48, 47-49, 또는 48-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다.

[0807] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0808] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, 또는 C₅₀ 지방 이산을 포함한다.

[0809] 일부 실시양태에서, 화학식 III에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



[0811] [화학식 III],

[0812] 식에서,

[0813] R^{10} 은 치료제이고;

[0814] R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_5-C_{10} 이고;

[0815] X^1 은 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, 또는 $-\text{NH}-$ 이고;

[0816] L^1 은 공유 결합 또는 링커이다.

[0817] 일부 실시양태에서, 화합물은 Lys 잔기, Cys 잔기, 또는 이들의 조합에 연결된 하나 이상의 R^{11} 을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0818] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 2-4의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Lys 잔기에 연결되거나, R^{11} 은 2-8의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 또는 4의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Cys 잔기에 연결되거나, 이들의 조합이다.

[0819] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Lys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Lys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Lys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 5-7, 6-8, 7-9, 8-10, 9-11, 10-12, 11-13, 12-14, 13-15, 14-16, 15-17, 16-18, 17-19, 18-20, 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 24-26, 25-27, 26-28, 27-29, 28-30, 29-31, 30-32, 31-33, 32-34, 33-35, 34-36, 35-37, 36-38, 37-39, 38-40, 39-41, 40-42, 41-43, 42-44, 43-45, 44-46, 45-47, 46-48, 47-49, 또는 48-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Lys 잔기에 연결된다.

[0820] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Cys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Cys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R^{11} 은 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-

50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Cys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R¹¹은 1-7, 2-8, 3-9, 4-10, 5-11, 6-12, 7-13, 8-14, 9-15, 10-16, 11-17, 12-18, 13-19, 14-20, 15-21, 16-22, 17-23, 18-24, 19-25, 20-26, 21-27, 22-28, 23-29, 24-30, 25-31, 26-32, 27-33, 28-34, 29-35, 30-36, 31-37, 32-38, 33-39, 34-40, 35-41, 36-42, 37-43, 38-44, 39-45, 40-46, 41-47, 42-48, 43-49, 또는 44-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Cys 잔기에 연결된다.

[0821] 일부 실시양태에서, R¹¹은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 연결된다.

[0822] 일부 실시양태에서, 화합물은 이중 집합을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 집합은 1-2의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다.

[0823] 일부 실시양태에서, 이중 집합은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 집합은 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 집합은 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 집합은 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 16-17, 17-18, 18-19, 19-20, 20-21, 21-22, 22-23, 23-24, 24-25, 25-26, 26-27, 27-28, 28-29, 29-30, 30-31, 31-32, 32-33, 33-34, 34-35, 35-36, 36-37, 37-38, 38-39, 39-40, 40-41, 41-42, 42-43, 43-44, 44-45, 45-46, 46-47, 47-48, 48-49, 또는 49-50의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다.

[0824] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0825] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

[0826] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

[0827] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v이다.

[0828] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 99% w/v이다.

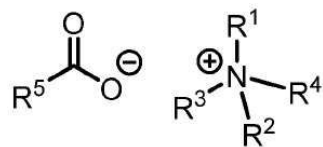
[0829] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.05M이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55,

60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100M이다.

- [0830] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 양이온의 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 1에 열거된 음이온의 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 이온성 액체의 군으로부터 선택된 이온성 액체를 포함한다.
- [0831] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 약학 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 및 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체를 포함한다.
- [0832] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [0833] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설폰산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설폰산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 테옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설폰산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0834] 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3,7-디메틸옥탄산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아라키돈산, 카페인산, 신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 테옥시콜산, 에이코사펜탄산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헥산산, 3-페닐프로피온산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 말레산, 말론산, 메사콘산, 만델산, 노난산, 옥탄산, 올레산, p-톨루엔설폰산, 페릴산, 인산, 피멜산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 소르빈산, 시링산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 바닐산, α -케토글루타르산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 4-하이드록시벤젠설폰산, 4-하이드록시벤조산, 아코니트산, 벤조산, 케노데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온(하이드라트로프)산, DL-트로프산, 에이코산이산, 엘라그산, 포름산, 헵탄산, 이소부티르산, DL-타르타르산, 리토콜산, 말산, 니코틴산, p-쿠마르산, 팔미트산, 피발산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 숙신산, 티글산, 발레르산, 스테아르산, 및 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군

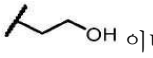
으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

- [0835] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [0836] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [0837] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [0838] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 양이온의 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 1에 열거된 음이온의 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 이온성 액체의 군으로부터 선택된 이온성 액체를 포함한다.
- [0839] 일부 실시양태에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 소수성을 향상시키기 위해, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체는 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 접합(또는 이중 공유 접합)을 통해 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산이다.
- [0840] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.
- [0841] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.
- [0842] 한 측면에서, 특히 화학식 I에 따른 화합물이 본원에 제공되며,

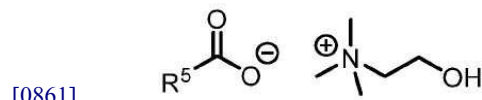


- [0843] [화학식 I],
- [0844] 식에서,
- [0845] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 독립적으로 C_1 - C_5 알킬이고;
- [0846] R^4 는 C_2 - C_5 알킬이며, 여기서 C_2 - C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;
- [0847] R^5 는 치료제이다.
- [0848] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 메틸이다.

- [0850] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 에틸이다.
- [0851] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 프로필이다.
- [0852] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 메틸이고, R^3 은 에틸이다.
- [0853] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 메틸이고, R^2 는 에틸이다.
- [0854] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 에틸이고, R^3 은 메틸이다.
- [0855] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 에틸이고, R^2 는 메틸이다.
- [0856] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 프로필이고, R^3 은 메틸이다.
- [0857] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 프로필이고, R^2 는 메틸이다.
- [0858] 일부 실시양태에서, R^4 는 하이드록실로 치환된 C_2-C_5 알킬이다.

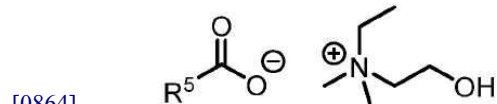
[0859] 일부 실시양태에서, R^4 는 이다.

[0860] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia에 따른다:



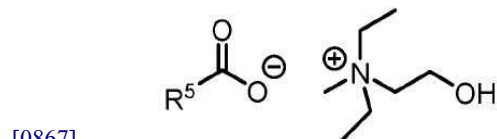
[0862] 화학식 Ia.

[0863] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib에 따른다:



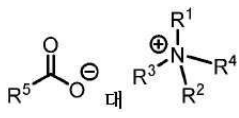
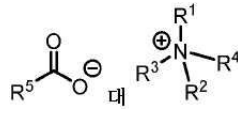
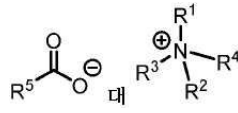
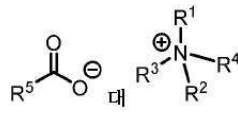
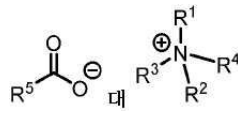
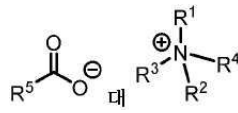
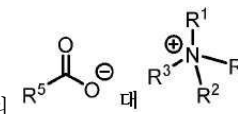
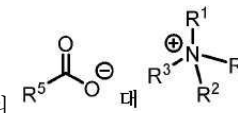
[0865] 화학식 Ib.

[0866] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic에 따른다:



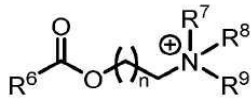
[0868] 화학식 Ic.

- [0869] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP(글루코오스 의존성 인슐린 자극 폴리펩티드)/GLP-1(글루카곤 유사 펩티드-1) 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.
- [0870] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.
- [0871] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.
- [0872] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0873] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)2를 포함한다.
- [0874] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)2를 포함한다.

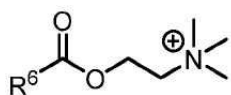
- [0875] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:20의  대 몰비를 포함한다.
- [0876] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.
- [0877] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:2의  대 몰비를 포함한다.
- [0878] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대 몰비를 포함한다.
- [0879] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:4의  대 몰비를 포함한다.
- [0880] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:5의  대 몰비를 포함한다.
- [0881] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:10의  대 몰비를 포함한다.
- [0882] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:20의  대 몰비를 포함한다.
- [0883] 일부 실시양태에서, 화합물은 변형된 구조를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0884] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0885] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0886] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0887] 일부 실시양태에서, 화합물은 Glu 잔기, Asp 잔기, 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0888] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트 (γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0889] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트 (γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0890] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

다.

- [0891] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0892] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0893] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다.
- [0894] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [0895] 또 다른 측면에서, 화학식 II에 따른 화합물이 본원에 제공되며,

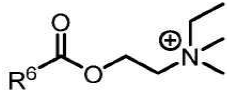


- [0896] [화학식 II]
- [0897] 식에서,
- [0899] R⁶은 치료제이다.
- [0900] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;
- [0901] n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [0902] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸이다.
- [0903] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸이다.
- [0904] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필이다.
- [0905] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸이다.
- [0906] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸이다.
- [0907] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸이다.
- [0908] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 에틸이고, R⁸은 메틸이다.
- [0909] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 프로필이고, R⁹는 메틸이다.
- [0910] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 프로필이고, R⁸은 메틸이다.
- [0911] 일부 실시양태에서, n은 1이다.
- [0912] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa에 따른다:



- [0913] 화학식 IIa.
- [0914]

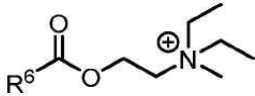
[0915] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb에 따른다:



[0916]

[0917] 화학식 IIb.

[0918] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIc에 따른다:



[0919]

[0920] 화학식 IIc.

[0921] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0922] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0923] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

[0924] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0925] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0926] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0927] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0928] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0929] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0930] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0931] 일부 실시양태에서, 화합물은 Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0932] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함하거나, 또는 이들의 조합이다.

[0933] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γGlu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0934] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γGlu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0935] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

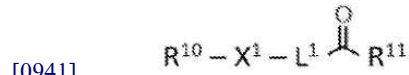
[0936] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0937] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.

[0938] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다.

[0939] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.

[0940] 또 다른 측면에서, 화학식 III에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



[0942] [화학식 III]

[0943] 식에서,

[0944] R¹⁰은 치료제이고;

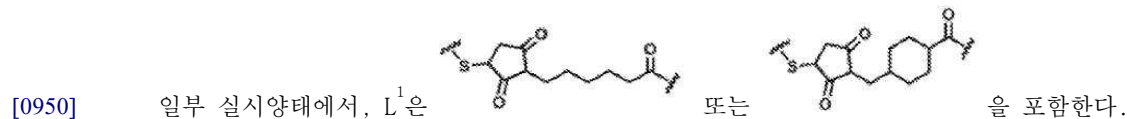
[0945] R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고;

[0946] X¹은 $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}-$, 또는 $-\text{NH}-$ 이고;

[0947] L¹은 공유 결합 또는 링커이다.

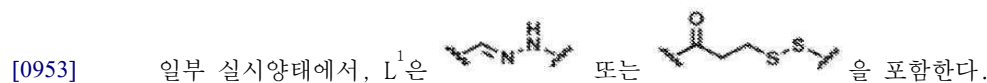
[0948] 일부 실시양태에서, L¹은 절단 불가능한 링커이다.

[0949] 일부 실시양태에서, L¹은 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로헥산 링커를 포함한다.



[0951] 일부 실시양태에서, L¹은 화학적으로 절단 가능한 링커이다.

[0952] 일부 실시양태에서, L¹은 히드라존 링커 또는 이황화 링커를 포함한다.



[0954] 일부 실시양태에서, R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₁₀이다.

[0955] 일부 실시양태에서, 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[0956] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[0957] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

[0958] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0959] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

[0960] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C₂₀ 이산-γ-Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

- [0961] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 구조를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0962] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0963] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0964] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0965] 일부 실시양태에서, 화합물은 Lys 잔기, Cys 잔기, 또는 이들의 조합에 연결된 하나 이상의 R¹¹을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0966] 일부 실시양태에서, R¹¹은 2-4의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Lys 잔기에 연결되거나, R¹¹은 2-8의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율로 Cys 잔기에 연결되거나, 이들의 조합이다.
- [0967] 일부 실시양태에서, 화합물은 이중 접합을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0968] 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-2의 링커-대-이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율을 포함한다.
- [0969] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0970] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0971] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0972] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0973] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 포함한다.
- [0974] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다.
- [0975] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [0976] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0977] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [0978] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [0979] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설폰산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산,

3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설포산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타미온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설포산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나퀀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α-케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

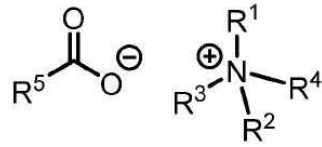
- [0980] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0981] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0982] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [0983] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [0984] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [0985] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [0986] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0987] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0988] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.
- [0989] 또 다른 측면에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [0990] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [0991] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [0992] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)-α-리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설포산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산,

3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설포산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타미온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설포산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α-케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

- [0993] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0994] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [0995] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [0996] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [0997] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [0998] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 용해도는 이온성 액체가 없는 조성물 중 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 비해 증가된다.
- [0999] 일부 실시양태에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 필요로 하는 대상체에서 이의 전달 효율은 이온성 액체가 없는 조성물 중 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 비해 대상체에게 투여될 때 향상되거나 개선된다.
- [1000] 일부 실시양태에서, 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [1001] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1002] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1003] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [1004] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [1005] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [1006] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1007] 또 다른 측면에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 투여는 대상체의 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 것인 방법이 본원에 제공된다.
- [1008] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 대사 질환 또는 장애이다.
- [1009] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 당뇨병이다.
- [1010] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 제2형 당뇨병(T2DM)이다.
- [1011] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 비만 또는 과체중이다.
- [1012] 일부 실시양태에서, 투여는 GIP 수용체 신호전달, GLP-1 수용체 신호전달 또는 이들의 조합을 활성화시킨다.
- [1013] 일부 실시양태에서, 투여는 글루코오스 의존성 인슐린 분비를 증가시키거나 개선하거나, 글루코오스 내성을 개선하거나, 이들의 조합을 초래한다.
- [1014] 일부 실시양태에서, 투여는 혈당 조절을 증가시키거나 개선한다.
- [1015] 일부 실시양태에서, 투여는 공복 혈청 글루코오스를 감소시키거나 줄인다.
- [1016] 일부 실시양태에서, 투여는 체중 감소시키거나 줄이거나, 음식 섭취를 감소시키거나 줄이거나, 이들의 조합을 초래한다.
- [1017] 일부 실시양태에서, 투여는 혈당 조절, 체중, 또는 이들의 조합을 개선한다.
- [1018] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여된다.
- [1019] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 경구로 투여된다.
- [1020] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 액체 충전 캡슐로 투여된다.
- [1021] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 다중 용량으로 투여된다.
- [1022] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 단일 용량으로 투여된다.
- [1023] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 점막에 투여된다.
- [1024] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여된다.
- [1025] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v이다.
- [1026] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.05M이다.
- [1027] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함한다.
- [1028] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산, 소분자, 및 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1029] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산이다.
- [1030] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 소분자이다.
- [1031] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드이다.
- [1032] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드이다.
- [1033] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 대사 질환 또는 장애를 치료하는 치료제이다.
- [1034] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 당뇨병을 치료하는 치료제이다.
- [1035] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 제2형 당뇨병(T2DM)을 치료하는 치료제이다.
- [1036] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 비만 또는 과체중을 치료하는 치료제이다.
- [1037] 또 다른 측면에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 용해도를 증가시키는 방법으

로서, 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



[1038]

[1039] [화학식 I]

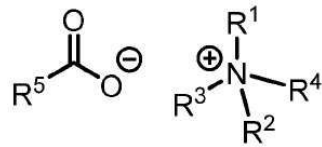
[1040] 식에서,

[1041] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 독립적으로 C_1 - C_5 알킬이고;

[1042] R^4 는 C_2 - C_5 알킬이며, 여기서 C_2 - C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

[1043] R^5 는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[1044] 또 다른 측면에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 필요로 하는 대상체에서 이의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



[1045]

[1046] [화학식 I]

[1047] 식에서,

[1048] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 독립적으로 C_1 - C_5 알킬이고;

[1049] R^4 는 C_2 - C_5 알킬이며, 여기서 C_2 - C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

[1050] R^5 는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이다.

[1051] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 메틸이다.

[1052] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 에틸이다.

[1053] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 프로필이다.

[1054] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 메틸이고, R^3 은 에틸이다.

[1055] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 메틸이고, R^2 는 에틸이다.

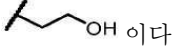
[1056] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 에틸이고, R^3 은 메틸이다.

[1057] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 에틸이고, R^2 는 메틸이다.

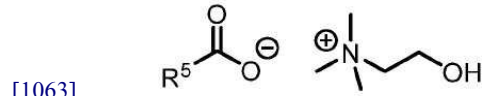
[1058] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 프로필이고, R^3 은 메틸이다.

[1059] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 프로필이고, R^2 는 메틸이다.

[1060] 일부 실시양태에서, R^4 는 하이드록실로 치환된 C_2 - C_5 알킬이다.

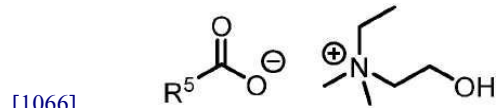
[1061] 일부 실시양태에서, R⁴는  이다.

[1062] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia에 따른다:



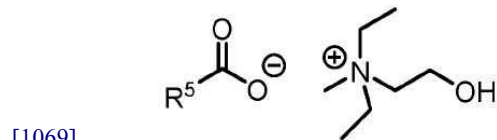
[1064] 화학식 Ia.

[1065] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib에 따른다:



[1067] 화학식 Ib.

[1068] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic에 따른다:



[1070] 화학식 Ic.

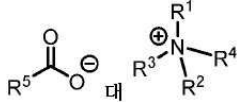
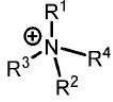
[1071] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

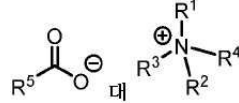
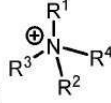
[1072] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

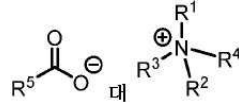
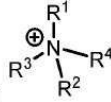
[1073] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

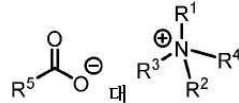
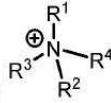
[1074] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

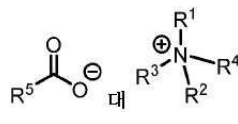
[1075] 일부 실시양태에서, R⁵는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

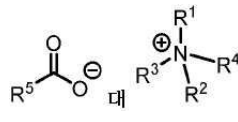
[1076] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1 내지 약 1:20의  대  몰비를 포함한다.

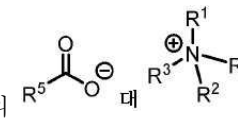
[1077] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:1의  대  몰비를 포함한다.

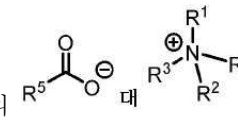
[1078] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:2의  대  몰비를 포함한다.

[1079] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:3의  대  몰비를 포함한다.

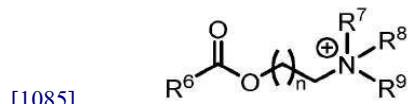
[1080] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:4의  대 몰비를 포함한다.

[1081] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:5의  대 몰비를 포함한다.

[1082] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:10의  대 몰비를 포함한다.

[1083] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:20의  대 몰비를 포함한다.

[1084] 또 다른 측면에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 화학식 II에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



[1086] [화학식 II]

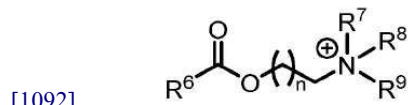
[1087] 식에서,

[1088] R⁶은 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이고;

[1089] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이고;

[1090] n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[1091] 또 다른 측면에서, 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 필요로 하는 대상체에서 이의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 화학식 II에 따른 화합물을 포함하는 조성물을 제조하는 단계 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,



[1093] [화학식 II]

[1094] 식에서,

[1095] R⁶은 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체이고;

[1096] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C₁-C₅ 알킬이고;

[1097] n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[1098] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸이다.

[1099] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸이다.

[1100] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필이다.

[1101] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸이다.

[1102] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸이다.

[1103] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸이다.

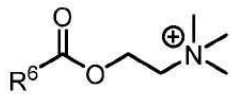
[1104] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 에틸이고, R⁸은 메틸이다.

[1105] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 프로필이고, R⁹는 메틸이다.

[1106] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 프로필이고, R⁸은 메틸이다.

[1107] 일부 실시양태에서, n은 1이다.

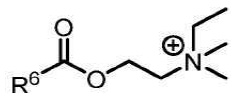
[1108] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa에 따른다:



[1109]

[1110] 화학식 IIa.

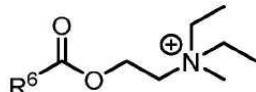
[1111] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb에 따른다:



[1112]

[1113] 화학식 IIb.

[1114] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIc에 따른다:



[1115]

[1116] 화학식 IIc.

[1117] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[1118] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

[1119] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

[1120] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

[1121] 일부 실시양태에서, R⁶은 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산-γ-Glu-(AEEA)2를 포함한다.

[1122] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 이온성 액체를 추가로 포함한다.

[1123] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.

[1124] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.

[1125] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)-α-리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이

소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설향산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설향산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레블린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설향산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

- [1126] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1127] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1128] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [1129] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [1130] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [1131] 또 다른 측면에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1132] 또 다른 측면에서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체를 필요로 하는 대상체에서 이의 전달 효율을 향상 또는 개선하는 방법으로서, 이 중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1133] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [1134] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [1135] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설향산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설향산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-

2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 계란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 핵산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레블린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설폰산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페롤산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

[1136] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

[1137] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

[1138] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.

[1139] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.

[1140] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.

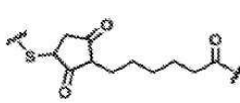
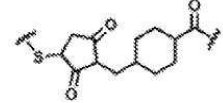
[1141] 또 다른 측면에서, 치료제의 소수성을 향상시키는 방법으로서, R¹²를 치료제에 연결하는 단계를 포함하며, R¹²는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고; 치료제는 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체인 방법이 본원에 제공된다.

[1142] 일부 실시양태에서, R¹²는 치료제의 -C(=O)- , -S- , 또는 -NH- 에 연결된다.

[1143] 일부 실시양태에서, R¹²는 공유 결합 또는 링커를 통해 치료제에 연결된다.

[1144] 일부 실시양태에서, 링커는 절단 불가능한 링커이다.

[1145] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로헥산 링커를 포함한다.

[1146] 일부 실시양태에서, 링커는  또는  이다.

[1147] 일부 실시양태에서, 링커는 화학적으로 절단 가능한 링커이다.

[1148] 일부 실시양태에서, 링커는 히드라존 링커 또는 이황화 링커이다.

[1149] 일부 실시양태에서, 링커는  또는  이다.

[1150] 일부 실시양태에서, R¹²는 치환 또는 비치환된 C₁₀이다.

[1151] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다.

[1152] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열을 포함한다.

[1153] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열의 잔기에 부착된 C20

이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함한다.

- [1154] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함한다.
- [1155] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 25의 서열의 N-말단으로부터 위치 20의 Lys 잔기에 부착된 C20 이산- γ -Glu-(AEEA)₂를 포함한다.
- [1156] 또 다른 측면에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물에 적어도 하나의 투과 강화제를 첨가하는 단계, 및 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1157] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1158] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1159] **항체 또는 이의 항체 단편**
- [1160] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 항원에 특이적으로 결합하는 면역글로불린 분자로부터 유래된 단백질 또는 폴리펩티드를 의미한다. 일부 실시양태에서, 항체는 다클론성 또는 단클론성이다. 일부 실시양태에서, 항체는 다중 사슬 또는 단일 사슬을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 온전한 면역글로불린을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 자연적으로 유도된다. 일부 실시양태에서, 항체는 재조합적으로 유도된다. 일부 실시양태에서, 항체는 단일 도메인 항체, 맥시바디, 미니바디, 나노바디, 인트라바디, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 및 다중특이적 항체의 형태이다.
- [1161] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "항체 단편"은 온전한 항체 또는 이의 재조합 변이체의 적어도 일부를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 항체 단편은 항원을 인식하고 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인이다. 예시적인 항체 단편에는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv 단편, scFv 항체 단편, 단일 도메인 항체(sdAb), 낙타과 VhH 도메인, 및 단일 도메인 상어 가변 도메인(BNAR)이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.
- [1162] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 항종양 괴사 인자-알파(TNF- α) 항체 또는 항-TNF- α 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 인플릭시맵 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1163] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "인플릭시맵"은 종양 괴사 인자-알파(TNF- α)에 결합하는 키메라 단클론 항체를 의미한다.
- [1164] 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 TNF- α 가 세포 상의 이의 수용체와 상호작용하는 것을 방지함으로써 TNF- α 를 중화시킨다. 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 크론병, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선, 건선성 관절염, 및 베체트병과 같은 자가면역 질환을 치료하는 데 사용된다.
- [1165] 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:

```

EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSKSINSAT
HYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLMQTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDWGQGTTLTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 1).
    
```

[1166]

- [1167] 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
- EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWRQSPKGLEWVAEIRSKSINSAT
HYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYGSTYDYWGQGTTLTVS
SASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT (서열 번호 24).
- [1168] 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 4G3Y_H로 식별된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [1170] 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:
- DILLTQSPAILSVPGERVFSFCRASQFVGSSIHWYQQRNNGSPRLLIKYASESMSGIPSRFSG
SGSGTDFTLSTINTVESEDIADYYCQSHSWPFTFGSGTNLEVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKLS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE
KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호 2).
- [1171] 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 중쇄의 Asn 300(위치 300의 아스파라긴)은 글리코실화 부위이다. 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 중쇄의 Asn 300은 글리코실화된다.
- [1173] 일부 실시양태에서, 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 4G3Y_L로 식별된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [1174] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 항-종양 괴사 인자-알파(TNF- α) 항체 또는 항-TNF- α 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 아달리무맙 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1175] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "아달리무맙"은 TNF- α 결합하는 단클론 항체를 지칭한다.
- [1176] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 TNF- α 를 불활성화시킴으로써 작용한다. 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 궤양성 대장염, 판상 건선, 화농성 한선염, 포도막염, 및 소아 특발성 관절염을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 질환 조정 항류마티스 약물(DMARD)이다.
- [1177] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHID
YADSVGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTTLVT
VSSASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC (서열 번호 3).
- [1178] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
- EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHID
YADSVGRFTISRDNKNSLYLDMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTTLVT
VSSASTKGPSVFPFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKI (서열 번호 4).

- [1181] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
 EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHID
 YADSVGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGLVT
 VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
 PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
 STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 5).
- [1182] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 3WD5_H로 식별된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [1183] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGVPSRF
 SGSGSGTDFLTITSSLPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호 6).
- [1184] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGVPSRF
 SGSGSGTDFLTITSSLPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPTVMKILQSSCDG
 GGHPPTIQLLCLVSGYTPGTIQTWLEDGQVMDVDLSTASTTQEGELASTQSELTLSQKH
 WLSDRITYTCQVTYQGHTFEDSGKKCA (서열 번호 7).
- [1185] 일부 실시양태에서, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 3WD5_L로 식별된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [1186] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 항-인간 인터루킨 12(IL-12) 및 인터루킨 23(IL-23) 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1187] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "우스테키누맙"은 면역계 및 면역 매개성 염증 질환을 조절하는 인간 인터루킨 12(IL-12) 및 인터루킨 23(IL-23)의 서브유닛을 표적으로 하는 단클론 항체를 지칭한다.
- [1188] 일부 실시양태에서, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편은 크론병, 궤양성 대장염, 판상 건선 및 건선성 관절염을 치료하는 데 사용된다.
- [1189] 일부 실시양태에서, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTTYWLGWVRQMPGKGLDWIGIMSPVDSDIRY
 SPSFQGVVTVMSVSKSITAYLQWNSLKASDTAMYVCARRRPGQGYFDFWQGLTVTVSS
 SSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
 YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKVEPKSCDKTH (서열 번호 8).
- [1190] 일부 실시양태에서, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 3HMX_H로 식별된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.
- [1191] 일부 실시양태에서, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF
 SGGSGGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNIYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호 9).

[1196]

[1197]

일부 실시양태에서, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 3HMX_L로 식별된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1198]

일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 골리무맙 또는 이의 항체 단편을 포함한다.

[1199]

본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "골리무맙"은 TNF- α 를 표적으로 하는 인간 단클론 항체를 지칭한다.

[1200]

일부 실시양태에서, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 TNF- α 억제체로서 작용한다. 일부 실시양태에서, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 염증성 마커 및 골 대사의 효과적인 조절자로서 기능을 한다. 일부 실시양태에서, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 면역억제 약물로서 사용된다.

[1201]

일부 실시양태에서, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:

SKLQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFISSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGS
 NKKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIAAGGNYYYYYGM

[1202]

VWGQGTITVSS (서열 번호 10).

[1203]

일부 실시양태에서, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 5YOY_R로 식별된 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다.

[1204]

일부 실시양태에서, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:

AGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIP
 ARFSGSGGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKTSENLYFQ (서열

[1205]

번호 11).

[1206]

일부 실시양태에서, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 5YOY_0로 식별된 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1207]

일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편을 포함한다.

[1208]

본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "나탈리주맙"은 인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 을 표적으로 하는 인간 단클론 항체를 지칭한다.

[1209]

일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 염증과 관련된 백혈구 상의 인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 을 표적으로 한다. 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 인테그린에 부착하여 백혈구가 뇌 및 척수 조직으로 들어가는 것을 차단함으로써 염증 및 그에 따른 신경 손상을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 염증성 면역 세포가 장 및 혈액 뇌관문을 감싸는 세포층에 부착하여 이를 통과하는 능력을 감소시킴으로써 작동한다. 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 두 질환의 증상을 치료하고 재발, 시력 상실, 인지 저하를 예방하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 다발성 경화증 및 크론병을 치료하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 완화율을 높이고 다발성 경화증의 재발을 예방한다.

- [1210] 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQRLEWMGRIDPANGYTK
 YDPKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDEAVYYCAREGYYGNYGVYAMDYWGQGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
- [1211] LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDK RVE (서열 번호 12).
- [1212] 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다:
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGFNIKDTYIHWVRQAPGQRLEWMGRIDPANGYTK
 YDPKFQGRVTITADTSASTAYMELSSLRSEDEAVYYCAREGYYGNYGVYAMDYWGQGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
 LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDK RVESKYGPPENLYFQ (서열
 번호 13).
- [1213] 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 4IRZ_H로 식별된 서열을 포
 함하는 중쇄를 포함한다.
- [1214] 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKTSQDINKYMAWYQQTPGKAPRLLIHYTSALQPGIPSRF
 SGSGSGRDTYFTISSLQPEDATYYCLQYDNLWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR (서열 번호 14).
- [1215] 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 다음 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다:
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKTSQDINKYMAWYQQTPGKAPRLLIHYTSALQPGIPSRF
 SGSGSGRDTYFTISSLQPEDATYYCLQYDNLWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
 KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG (서열 번호 15).
- [1216] 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편은 Pubmed의 PDB: 4IRZ_L로 식별된 서열을 포
 함하는 경쇄를 포함한다.
- [1217] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실
 시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다. 일부 실
 시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 베돌리주맵 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1218] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "베돌리주맵"은 인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 을 표적으로 하는 인간 단클론 항체를 지칭한
 다.
- [1219] 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 이의 항체 단편은 인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 을 차단하여 장 선택적 항
 염증 활성을 초래한다. 일부 실시양태에서, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 이의 항체 단편은 궤양성 대장염 및
 크론병을 치료하는 데 사용된다.

갖는 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 또는 99.9% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

[1235] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

[1236] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열 및 서열 번호 2의 서열; (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열; (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열; (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열; (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열; (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

[1237] 본원에 사용되는 바와 같이, 종양 괴사 인자 알파, TNF, DIF, TNF-알파, TNFA, TNFSF2, 종양 괴사 인자(Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor), TNLG1F로도 알려진 "TNF-α"는 TNF 슈퍼패밀리의 구성원을 의미하며, 상동성 TNF 도메인을 갖는 다양한 막횡단 단백질로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 아디포카인으로서 TNF-α는 인슐린 저항성을 촉진하고 비만 유발 제2형 당뇨병과 관련이 있다. 일부 실시양태에서, 아디포카인으로서 TNF-α는 세포 신호전달을 위해 면역계에 의해 사용된다. 본원에 사용되는 바와 같이 TNF-α에는 TNF-α 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 제조법 또는 자연 발생 형태의 TNF-α 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 TNF-α와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, TNF-α는 UniProt 참조 번호 P01375로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

[1238] 본원에 사용되는 바와 같이, 인터루킨 12로도 알려진 "IL-12"는 2개의 개별 유전자, IL-12A(p35) 및 IL-12B(p40)에 의해 코딩되는 이중이량체 사이토카인을 지칭한다. 일부 실시양태에서, IL-12는 항원 자극에 반응하여 수지상 세포, 대식세포, 호중구, 및 인간 B-림프모구성 세포에 의해 자연적으로 생산된다. IL-12는 IL-12, IL-23, IL-27 및 IL-35를 포함하는 이중이량체 사이토카인을 포함하는 IL-12 계열에 속한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 "IL-12A"에는 IL-12A 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 제조법 또는 자연 발생 형태의 IL-12A 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 IL-12A와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실

시양태에서, IL-12A는 UniProt 참조 번호 P29459로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 본원에 사용되는 바와 같이 "IL-12B"에는 IL-12B 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 IL-12B 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 IL-12B와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-12B는 UniProt 참조 번호 P29460으로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

[1239] 본원에 사용되는 바와 같이, 인터루킨 23으로도 알려진 "IL-23"은 IL-12B(IL-12p40) 서브유닛과 IL-23A(IL-23p19) 서브유닛으로 구성된 이종이량체 사이토키인을 지칭한다. IL-23은 IL-12 계열의 사이토키인에 속한다. 일부 실시양태에서, IL-23은 T 헬퍼 유형 17 세포(Th17 세포) 유지 및 확장에 중요한 역할을 하는 염증성 사이토키인이다. 본원에 사용되는 바와 같이 "IL-23A"에는 IL-23A 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 IL-23A 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 IL-23A와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-23A는 UniProt 참조 번호 Q9NPF7로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

[1240] 본원에 사용되는 바와 같이, "인테그린 $\alpha 4\beta 1$ "은 매우 후기 항원-4로도 알려져 있으며 CD49d(알파 4) 및 CD29(베타 1)로 구성된 인테그린 이량체를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이 "인테그린 $\alpha 4$ (인테그린 알파-4)"에는 인테그린 $\alpha 4$ 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 인테그린 $\alpha 4$ 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 인테그린 $\alpha 4$ 와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 인테그린 $\alpha 4$ 는 UniProt 참조 번호 P13612로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 본원에 사용되는 바와 같이 "인테그린 $\beta 1$ (인테그린 베타-1)"에는 인테그린 $\beta 1$ 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 인테그린 $\beta 1$ 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 인테그린 $\beta 1$ 와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 인테그린 $\beta 1$ 는 UniProt 참조 번호 P05556으로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

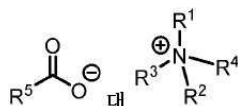
[1241] 본원에 사용되는 바와 같이, "인테그린 $\alpha 4\beta 7$ "은 LPAM-1, 림프구 페이퍼 패치 접착 분자 1, 인테그린 알파-4 및 인테그린 베타-7의 이량체로도 알려져 있으며, CD49d(알파 4)와 베타 7로 구성된 인테그린 이량체를 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이 "인테그린 $\beta 7$ (인테그린 베타-7)"에는 인테그린 $\beta 7$ 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 인테그린 $\beta 7$ 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 인테그린 $\beta 7$ 와 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 인테그린 $\beta 7$ 는 UniProt 참조 번호 P26010으로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다.

[1242] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 지정된 서열, 또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 지정된 서열과 적어도 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8% 또는 99.9% 이상 동일한 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함한다.

[1243] 용어 "상동성" 및 "서열 동일성"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며 두 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 의미한다. 두 서열 간의 동일성 백분율은 간격 수와 각 간격의 길이를 고려하여 서열이 공유하는

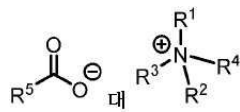
동일한 위치 수의 함수이다. 두 서열 사이의 서열 비교 및 동일성 백분율은 수학적 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성 백분율은 Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 간격 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하는 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램(<http://www.gcg.com>에서 이용 가능)에 통합된 Needleman and Wunsch((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453) 알고리즘을 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 2개의 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 사이의 동일성 백분율은 PAM120 가중치 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 E. Meyers and W. Miller((1989) CABIOS, 4:11-17)의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 동일성 백분율은 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>에서 공개적으로 이용 가능한 온라인 상동성 알고리즘 "BLAST" 프로그램을 사용하여 결정될 수 있다.

- [1244] 본원에 기재된 바와 같이, 핵산 분자는 벡터, 발현 벡터, 역제성 핵산, 압타머, 주형 분자 또는 카세트(예를 들어, 유전자 편집용), 또는 표적화 분자(예를 들어, CRISPR-Cas 기술용), 또는 유기체에 전달하기 위한 기타 천연 또는 합성 핵산 분자일 수 있다.
- [1245] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비치환된"은 지정된 기가 치환기를 갖지 않음을 의미한다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "치환된"은 달리 지시하지 않는 한, 주어진 구조에서 하나 이상의 수소 라디칼이 개별적이고 독립적으로 지정된 치환기의 라디칼로 대체되는 것을 의미할 수 있다.
- [1246] 임의의 실시양태에서, 약물은 국소 조직, 예를 들어 장의 점막, 원거리 조직, 예를 들어, 간 또는 전신 순환을 치료할 목적으로 설계될 수 있다.
- [1247] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 예를 들어 이온성 액체 및 약물을 포함하는 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 적합한 부형제에는 예를 들어 물, 식염수, 글리세롤, 에탄올 등 및 이들의 조합이 포함된다. 또한, 바람직한 경우, 조성물은 유화제, 계면활성제, pH 완충제 등과 같은 약물의 효과를 향상시키는 소량의 추가 부형제를 함유할 수 있다.
- [1248] 일부 실시양태에서, 이온성 액체를 포함하는 조성물은 유기체로의 전달을 용이하게 하도록 설계된 투여량으로 추가로 캡슐화될 수 있다. 이러한 용량의 비제한적인 예에는 캡슐, 정제 또는 시럽이 포함된다.
- [1249] 일부 실시양태에서, 제제에는 부형제, 락토스와 같은 당; 옥수수 전분과 같은 전분; 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체; 젤라틴; 및 약학 제제에서 일반적으로 고려되는 기타 호환 가능한 물질이 필요할 수 있다.
- [1250] 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "유효량"은 질환 또는 장애의 적어도 하나 이상의 증상을 완화하는데 필요한 조성물의 양을 의미하며, 원하는 효과를 제공하기에 충분한 약리학적 조성물의 양에 관한 것이다.



- [1251] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:164의 $R^5-C(=O)-O^-$ 대 $R^3-N^+(R^1)(R^2)(R^4)$ 몰비를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:500, 약 1:1 내지 약 1:499, 약 1:1 내지 약 1:498, 약 1:1 내지 약 1:497, 약 1:1 내지 약 1:496, 약 1:1 내지 약 1:495, 약 1:1 내지 약 1:494, 약 1:1 내지 약 1:493, 약 1:1 내지 약 1:492, 약 1:1 내지 약 1:491, 약 1:1 내지 약 1:490, 약 1:1 내지 약 1:489, 약 1:1 내지 약 1:488, 약 1:1 내지 약 1:487, 약 1:1 내지 약 1:486, 약 1:1 내지 약 1:485, 약 1:1 내지 약 1:484, 약 1:1 내지 약 1:483, 약 1:1 내지 약 1:482, 약 1:1 내지 약 1:481, 약 1:1 내지 약 1:480, 약 1:1 내지 약 1:479, 약 1:1 내지 약 1:478, 약 1:1 내지 약 1:477, 약 1:1 내지 약 1:476, 약 1:1 내지 약 1:475, 약 1:1 내지 약 1:474, 약 1:1 내지 약 1:473, 약 1:1 내지 약 1:472, 약 1:1 내지 약 1:471, 약 1:1 내지 약 1:470, 약 1:1 내지 약 1:469, 약 1:1 내지 약 1:468, 약 1:1 내지 약 1:467, 약 1:1 내지 약 1:466, 약 1:1 내지 약 1:465, 약 1:1 내지 약 1:464, 약 1:1 내지 약 1:463, 약 1:1 내지 약 1:462, 약 1:1 내지 약 1:461, 약 1:1 내지 약 1:460, 약 1:1 내지 약 1:459, 약 1:1 내지 약 1:458, 약 1:1 내지 약 1:457, 약 1:1 내지 약 1:456, 약 1:1 내지 약 1:455, 약 1:1 내지 약 1:454, 약 1:1 내지 약 1:453, 약 1:1 내지 약 1:452, 약 1:1 내지 약 1:451, 약 1:1 내지 약 1:450, 약 1:1 내지 약 1:449, 약 1:1 내지 약 1:448, 약 1:1 내지 약 1:447, 약 1:1 내지 약 1:446, 약 1:1 내지 약 1:445, 약 1:1 내지 약 1:444, 약 1:1 내지 약 1:443, 약 1:1 내지 약 1:442, 약 1:1 내지 약 1:441, 약 1:1 내지 약 1:440, 약 1:1 내지 약 1:439, 약 1:1 내지 약 1:438, 약 1:1 내지 약 1:437, 약 1:1 내지 약 1:436, 약 1:1 내지 약 1:435, 약 1:1 내지 약 1:434, 약 1:1 내지 약 1:433, 약 1:1 내지 약 1:432, 약 1:1 내지 약 1:431, 약 1:1 내지 약 1:430, 약 1:1 내지 약 1:429, 약 1:1 내지 약 1:428, 약 1:1 내지 약 1:427,

1:423, 약 1:422, 약 1:421, 약 1:420, 약 1:419, 약 1:418, 약 1:417, 약 1:416, 약 1:415, 약 1:414, 약 1:413, 약 1:412, 약 1:411, 약 1:410, 약 1:409, 약 1:408, 약 1:407, 약 1:406, 약 1:405, 약 1:404, 약 1:403, 약 1:402, 약 1:401, 약 1:400, 약 1:399, 약 1:398, 약 1:397, 약 1:396, 약 1:395, 약 1:394, 약 1:393, 약 1:392, 약 1:391, 약 1:390, 약 1:389, 약 1:388, 약 1:387, 약 1:386, 약 1:385, 약 1:384, 약 1:383, 약 1:382, 약 1:381, 약 1:380, 약 1:379, 약 1:378, 약 1:377, 약 1:376, 약 1:375, 약 1:374, 약 1:373, 약 1:372, 약 1:371, 약 1:370, 약 1:369, 약 1:368, 약 1:367, 약 1:366, 약 1:365, 약 1:364, 약 1:363, 약 1:362, 약 1:361, 약 1:360, 약 1:359, 약 1:358, 약 1:357, 약 1:356, 약 1:355, 약 1:354, 약 1:353, 약 1:352, 약 1:351, 약 1:350, 약 1:349, 약 1:348, 약 1:347, 약 1:346, 약 1:345, 약 1:344, 약 1:343, 약 1:342, 약 1:341, 약 1:340, 약 1:339, 약 1:338, 약 1:337, 약 1:336, 약 1:335, 약 1:334, 약 1:333, 약 1:332, 약 1:331, 약 1:330, 약 1:329, 약 1:328, 약 1:327, 약 1:326, 약 1:325, 약 1:324, 약 1:323, 약 1:322, 약 1:321, 약 1:320, 약 1:319, 약 1:318, 약 1:317, 약 1:316, 약 1:315, 약 1:314, 약 1:313, 약 1:312, 약 1:311, 약 1:310, 약 1:309, 약 1:308, 약 1:307, 약 1:306, 약 1:305, 약 1:304, 약 1:303, 약 1:302, 약 1:301, 약 1:300, 약 1:299, 약 1:298, 약 1:297, 약 1:296, 약 1:295, 약 1:294, 약 1:293, 약 1:292, 약 1:291, 약 1:290, 약 1:289, 약 1:288, 약 1:287, 약 1:286, 약 1:285, 약 1:284, 약 1:283, 약 1:282, 약 1:281, 약 1:280, 약 1:279, 약 1:278, 약 1:277, 약 1:276, 약 1:275, 약 1:274, 약 1:273, 약 1:272, 약 1:271, 약 1:270, 약 1:269, 약 1:268, 약 1:267, 약 1:266, 약 1:265, 약 1:264, 약 1:263, 약 1:262, 약 1:261, 약 1:260, 약 1:259, 약 1:258, 약 1:257, 약 1:256, 약 1:255, 약 1:254, 약 1:253, 약 1:252, 약 1:251, 약 1:250, 약 1:249, 약 1:248, 약 1:247, 약 1:246, 약 1:245, 약 1:244, 약 1:243, 약 1:242, 약 1:241, 약 1:240, 약 1:239, 약 1:238, 약 1:237, 약 1:236, 약 1:235, 약 1:234, 약 1:233, 약 1:232, 약 1:231, 약 1:230, 약 1:229, 약 1:228, 약 1:227, 약 1:226, 약 1:225, 약 1:224, 약 1:223, 약 1:222, 약 1:221, 약 1:220, 약 1:219, 약 1:218, 약 1:217, 약 1:216, 약 1:215, 약 1:214, 약 1:213, 약 1:212, 약 1:211, 약 1:210, 약 1:209, 약 1:208, 약 1:207, 약 1:206, 약 1:205, 약 1:204, 약 1:203, 약 1:202, 약 1:201, 약 1:200, 약 1:199, 약 1:198, 약 1:197, 약 1:196, 약 1:195, 약 1:194, 약 1:193, 약 1:192, 약 1:191, 약 1:190, 약 1:189, 약 1:188, 약 1:187, 약 1:186, 약 1:185, 약 1:184, 약 1:183, 약 1:182, 약 1:181, 약 1:180, 약 1:179, 약 1:178, 약 1:177, 약 1:176, 약 1:175, 약 1:174, 약 1:173, 약 1:172, 약 1:171, 약 1:170, 약 1:169, 약 1:168, 약 1:167, 약 1:166, 약 1:165, 약 1:164, 약 1:163, 약 1:162, 약 1:161, 약 1:160, 약 1:159, 약 1:158, 약 1:157, 약 1:156, 약 1:155, 약 1:154, 약 1:153, 약 1:152, 약 1:151, 약 1:150, 약 1:149, 약 1:148, 약 1:147, 약 1:146, 약 1:145, 약 1:144, 약 1:143, 약 1:142, 약 1:141, 약 1:140, 약 1:139, 약 1:138, 약 1:137, 약 1:136, 약 1:135, 약 1:134, 약 1:133, 약 1:132, 약 1:131, 약 1:130, 약 1:129, 약 1:128, 약 1:127, 약 1:126, 약 1:125, 약 1:124, 약 1:123, 약 1:122, 약 1:121, 약 1:120, 약 1:119, 약 1:118, 약 1:117, 약 1:116, 약 1:115, 약 1:114, 약 1:113, 약 1:112, 약 1:111, 약 1:110, 약 1:109, 약 1:108, 약 1:107, 약 1:106, 약 1:105, 약 1:104, 약 1:103, 약 1:102, 약 1:101, 약 1:100, 약 1:99, 약 1:98, 약 1:97, 약 1:96, 약 1:95, 약 1:94, 약 1:93, 약 1:92, 약 1:91, 약 1:90, 약 1:89, 약 1:88, 약 1:87, 약 1:86, 약 1:85, 약 1:84, 약 1:83, 약 1:82, 약 1:81, 약 1:80, 약 1:79, 약 1:78, 약 1:77, 약 1:76, 약 1:75, 약 1:74, 약 1:73, 약 1:72, 약 1:71, 약 1:70, 약 1:69, 약 1:68, 약 1:67, 약 1:66, 약 1:65, 약 1:64, 약 1:63, 약 1:62, 약 1:61, 약 1:60, 약 1:59, 약 1:58, 약 1:57, 약 1:56, 약 1:55, 약 1:54, 약 1:53, 약 1:52, 약 1:51, 약 1:50, 약 1:49, 약 1:48, 약 1:47, 약 1:46, 약 1:45, 약 1:44, 약 1:43, 약 1:42, 약 1:41, 약 1:40, 약 1:39, 약 1:38, 약 1:37, 약 1:36, 약 1:35, 약 1:34, 약 1:33, 약 1:32, 약 1:31, 약 1:30, 약 1:29, 약 1:28, 약 1:27, 약 1:26, 약 1:25, 약 1:24, 약 1:23, 약 1:22, 약 1:21, 약 1:20, 약 1:19, 약 1:18, 약 1:17, 약 1:16, 약 1:15, 약 1:14, 약 1:13, 약 1:12, 약 1:11, 약 1:10, 약 1:9, 약 1:8, 약 1:7, 약 1:6, 약 1:5, 약 1:4, 약

1:3, 약 1:2 또는 약 1:1의  대 물비를 포함한다.

[1253] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 경쇄의 C-말단 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 중쇄의 C-말단 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 경쇄의 C-말단 및 중쇄의 C-말단 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함한다.

[1254] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단

편은 경쇄의 C-말단 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 중쇄의 C-말단 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 경쇄의 C-말단 및 중쇄의 C-말단 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다.

[1255] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 Cys 잔기 및 Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-30, 2-30, 3-30, 4-30, 5-30, 6-30, 7-30, 8-30, 9-30, 10-30, 11-30, 12-30, 13-30, 14-30, 15-30, 16-30, 17-30, 18-30, 19-30, 20-30, 21-30, 22-30, 23-30, 24-30, 25-30, 26-30, 27-30, 28-30, 또는 29-30의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-6, 2-8, 3-10, 4-12, 5-14, 6-16, 7-18, 8-20, 9-22, 10-24, 11-26, 12-28, 또는 14-30의 링커-대-항체 비율을 포함한다.

[1256] 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-30, 2-30, 3-30, 4-30, 5-30, 6-30, 7-30, 8-30, 9-30, 10-30, 11-30, 12-30, 13-30, 14-30, 15-30, 16-30, 17-30, 18-30, 19-30, 20-30, 21-30, 22-30, 23-30, 24-30, 25-30, 26-30, 27-30, 28-30, 또는 29-30의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-2, 2-4, 3-6, 4-8, 5-10, 6-12, 7-14, 8-16, 9-18, 10-20, 11-22, 12-24, 13-26, 14-28, 또는 15-30의 링커-대-항체 비율을 포함한다.

[1257] 일부 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 또는 40개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함한다.

[1258] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 경쇄의 C-말단에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 중쇄의 C-말단에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 경쇄의 C-말단 및 중쇄의 C-말단에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다.

[1259] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 Lys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 Cys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 Lys 잔기 및 Cys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1-30, 2-30, 3-30, 4-30, 5-30, 6-30, 7-30, 8-30, 9-30, 10-30, 11-30, 12-30, 13-30, 14-30, 15-30, 16-30, 17-30, 18-30, 19-30, 20-30, 21-30, 22-30, 23-30, 24-30, 25-30, 26-30, 27-30, 28-30, 또는 29-30의 링커-대-항체 비율로 Lys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-항체 비율로 Lys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 링커-대-항체 비율로 Lys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1-2, 2-4, 3-6, 4-8, 5-10, 6-12, 7-14, 8-16, 9-18, 10-20, 11-

22, 12-24, 13-26, 14-28, 또는 15-30의 링커-대-항체 비율로 Lys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다.

[1260] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1-30, 2-30, 3-30, 4-30, 5-30, 6-30, 7-30, 8-30, 9-30, 10-30, 11-30, 12-30, 13-30, 14-30, 15-30, 16-30, 17-30, 18-30, 19-30, 20-30, 21-30, 22-30, 23-30, 24-30, 25-30, 26-30, 27-30, 28-30, 또는 29-30의 링커-대-항체 비율로 Cys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-항체 비율로 Cys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 링커-대-항체 비율로 Cys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 1-6, 2-8, 3-10, 4-12, 5-14, 6-16, 7-18, 8-20, 9-22, 10-24, 11-26, 12-28, 또는 14-30의 링커-대-항체 비율로 Cys 잔기에 연결된 하나 이상의 지방산을 포함한다.

[1261] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편은 이중 접합을 통해 지방산에 연결된다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-30, 2-30, 3-30, 4-30, 5-30, 6-30, 7-30, 8-30, 9-30, 10-30, 11-30, 12-30, 13-30, 14-30, 15-30, 16-30, 17-30, 18-30, 19-30, 20-30, 21-30, 22-30, 23-30, 24-30, 25-30, 26-30, 27-30, 28-30, 또는 29-30의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30의 링커-대-항체 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 16-17, 17-18, 19-20, 20-21, 21-22, 22-23, 23-24, 25-26, 27-28, 28-29, 또는 29-30의 링커-대-항체 비율을 포함한다.

[1262] 일부 실시양태에서, 지방산은 치환 또는 비치환된 C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C27, C28, C29, 또는 C30 지방산이다. 일부 실시양태에서, 지방산은 치환 또는 비치환된 C1-C30, C1-C29, C1-C28, C1-C27, C1-C26, C1-C25, C1-C24, C1-C23, C1-C22, C1-C21, C1-C20, C1-C19, C1-C18, C1-C17, C1-C16, C1-C15, C1-C14, C1-C13, C1-C12, C1-C11, C1-C10, C1-C9, C1-C8, C1-C7, C1-C6, C1-C5, C1-C4, C1-C3, 또는 C1-C2 지방산이다. 일부 실시양태에서, 지방산은 치환 또는 비치환된 C2-C30, C3-C30, C4-C30, C5-C30, C6-C30, C7-C30, C8-C30, C9-C30, C10-C30, C11-C30, C12-C30, C13-C30, C14-C30, C15-C30, C16-C30, C17-C30, C18-C30, C19-C30, C20-C30, C21-C30, C22-C30, C23-C30, C24-C30, C25-C30, C26-C30, C27-C30, C28-C30, 또는 C29-C30 지방산이다. 일부 실시양태에서, 지방산은 치환 또는 비치환된 C2-C25, C3-C20, C4-C15, 또는 C5-C10 지방산이다.

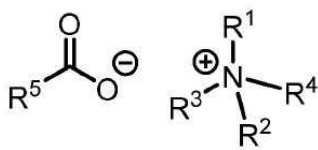
[1263] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[1264] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.

[1265] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체를 포함한다.

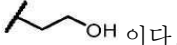
[1266] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3,7-디메틸옥탄산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아라키돈산, 카페인산, 신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 에이코사펜탄산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헥산산, 3-페닐프로피온산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-글루타미온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 말레산, 말론산, 메사콘산, 만델산, 노난산, 옥탄산, 올레산, p-톨루엔설폰산, 페릴산, 인산, 피멜산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 소르빈산, 시링산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

- [1267] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 및 메사콘산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1268] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산을 포함한다.
- [1269] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 및 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체를 포함한다.
- [1270] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [1271] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체를 포함한다.
- [1272] 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3,7-디메틸옥탄산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아라키돈산, 카페인산, 신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 에코사펜탄산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헥산산, 3-페닐프로피온산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 말레산, 말론산, 메사콘산, 만델산, 노난산, 옥탄산, 올레산, p-톨루엔설포산, 페릴산, 인산, 피멜산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 소르빈산, 시링산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1273] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 및 메사콘산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1274] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산을 포함한다.
- [1275] 일부 측면에서, 특히 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 제공되며,

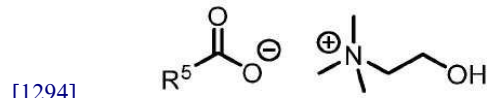


- [1276]
- [1277] [화학식 I]
- [1278] 식에서,
- [1279] R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;
- [1280] R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;
- [1281] R⁵는 치료제이다.
- [1282] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 메틸이다.
- [1283] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 에틸이다.
- [1284] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 프로필이다.

- [1285] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 메틸이고, R³는 에틸이다.
- [1286] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 메틸이고, R²는 에틸이다.
- [1287] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 에틸이고, R³은 메틸이다.
- [1288] 일부 실시양태에서, R¹, 및 R³은 에틸이고, R²는 메틸이다.
- [1289] 일부 실시양태에서, R¹, 및 R²는 프로필이고, R³는 메틸이다.
- [1290] 일부 실시양태에서, R¹, 및 R³은 프로필이고, R²는 메틸이다.
- [1291] 일부 실시양태에서, R⁴는 하이드록실로 치환된 C₂-C₅ 알킬이다.

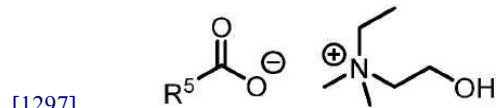
[1292] 일부 실시양태에서, R⁴는  이다.

[1293] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia에 따른다:



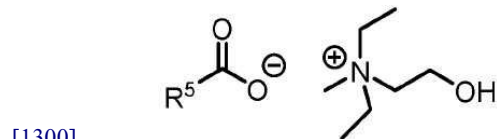
[1295] 화학식 Ia.

[1296] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib에 따른다:



[1298] 화학식 Ib.

[1299] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic에 따른다:



[1301] 화학식 Ic.

[1302] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[1303] 일부 실시양태에서, 치료제는 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 항체 이의 단편, 및 항-TNF- α 항체의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1304] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1305] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

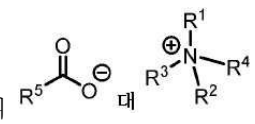
열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

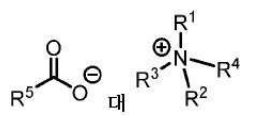
[1306] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16, 서열 번호 17, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

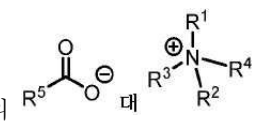
[1307] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열; (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열; (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열; (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열; (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열; (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

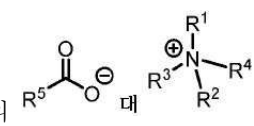
[1308] 일부 실시양태에서, 치료제는 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.

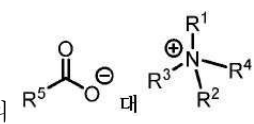
[1309] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.

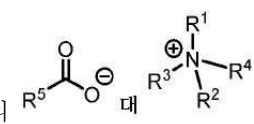
[1310] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:164의  대 몰비를 포함한다.

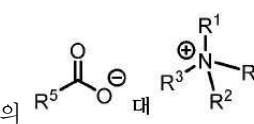
[1311] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.

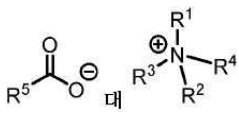
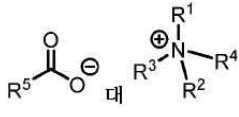
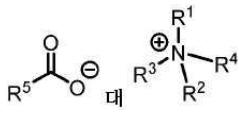
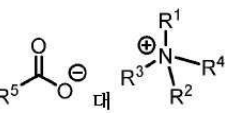
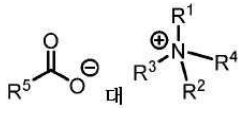
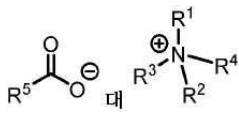
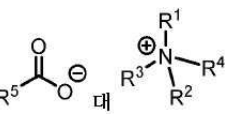
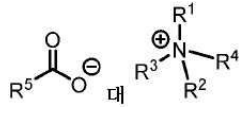
[1312] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:33의  대 몰비를 포함한다.

[1313] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:41의  대 몰비를 포함한다.

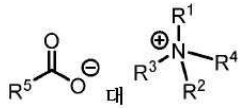
[1314] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:66의  대 몰비를 포함한다.

[1315] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:82의  대 몰비를 포함한다.

[1316] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:132의  대 몰비를 포함한다.

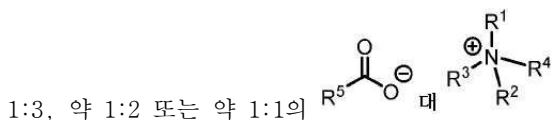
- [1317] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:164의  대 몰비를 포함한다.
- [1318] 일부 실시양태에서, 치료제는 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1319] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.
- [1320] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:144의  대 몰비를 포함한다.
- [1321] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1322] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.
- [1323] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:140의  대 몰비를 포함한다.
- [1324] 일부 실시양태에서, 치료제는 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1325] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.
- [1326] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:80의  대 몰비를 포함한다.
- [1327] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1328] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.
- [1329] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:156의  대 몰비를 포함한다.
- [1330] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1331] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.
- [1332] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:256의  대 몰비를 포함한다.
- [1333] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-TNF- α 항체의 단편이다.
- [1334] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.
- [1335] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:70의  대 몰비를 포함한다.
- [1336] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:20의  대 몰비를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:260, 약 1:1 내지 약 1:259, 약 1:1 내지 약 1:258, 약 1:1 내지 약 1:257, 약

약 1:1 내지 약 1:15, 약 1:1 내지 약 1:14, 약 1:1 내지 약 1:13, 약 1:1 내지 약 1:12, 약 1:1 내지 약 1:11, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:9, 약 1:1 내지 약 1:8, 약 1:1 내지 약 1:7, 약 1:1 내지 약 1:6, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:3, 또는 약 1:1 내지 약 1:2의



물비를 포함한다.

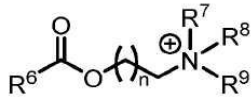
- [1337] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:260, 약 1:259, 약 1:258, 약 1:257, 약 1:256, 약 1:255, 약 1:254, 약 1:253, 약 1:252, 약 1:251, 약 1:250, 약 1:249, 약 1:248, 약 1:247, 약 1:246, 약 1:245, 약 1:244, 약 1:243, 약 1:242, 약 1:241, 약 1:240, 약 1:239, 약 1:238, 약 1:237, 약 1:236, 약 1:235, 약 1:234, 약 1:233, 약 1:232, 약 1:231, 약 1:230, 약 1:229, 약 1:228, 약 1:227, 약 1:226, 약 1:225, 약 1:224, 약 1:223, 약 1:222, 약 1:221, 약 1:220, 약 1:219, 약 1:218, 약 1:217, 약 1:216, 약 1:215, 약 1:214, 약 1:213, 약 1:212, 약 1:211, 약 1:210, 약 1:209, 약 1:208, 약 1:207, 약 1:206, 약 1:205, 약 1:204, 약 1:203, 약 1:202, 약 1:201, 약 1:200, 약 1:199, 약 1:198, 약 1:197, 약 1:196, 약 1:195, 약 1:194, 약 1:193, 약 1:192, 약 1:191, 약 1:190, 약 1:189, 약 1:188, 약 1:187, 약 1:186, 약 1:185, 약 1:184, 약 1:183, 약 1:182, 약 1:181, 약 1:180, 약 1:179, 약 1:178, 약 1:177, 약 1:176, 약 1:175, 약 1:174, 약 1:173, 약 1:172, 약 1:171, 약 1:170, 약 1:169, 약 1:168, 약 1:167, 약 1:166, 약 1:165, 약 1:164, 약 1:163, 약 1:162, 약 1:161, 약 1:160, 약 1:159, 약 1:158, 약 1:157, 약 1:156, 약 1:155, 약 1:154, 약 1:153, 약 1:152, 약 1:151, 약 1:150, 약 1:149, 약 1:148, 약 1:147, 약 1:146, 약 1:145, 약 1:144, 약 1:143, 약 1:142, 약 1:141, 약 1:140, 약 1:139, 약 1:138, 약 1:137, 약 1:136, 약 1:135, 약 1:134, 약 1:133, 약 1:132, 약 1:131, 약 1:130, 약 1:129, 약 1:128, 약 1:127, 약 1:126, 약 1:125, 약 1:124, 약 1:123, 약 1:122, 약 1:121, 약 1:120, 약 1:119, 약 1:118, 약 1:117, 약 1:116, 약 1:115, 약 1:114, 약 1:113, 약 1:112, 약 1:111, 약 1:110, 약 1:109, 약 1:108, 약 1:107, 약 1:106, 약 1:105, 약 1:104, 약 1:103, 약 1:102, 약 1:101, 약 1:100, 약 1:99, 약 1:98, 약 1:97, 약 1:96, 약 1:95, 약 1:94, 약 1:93, 약 1:92, 약 1:91, 약 1:90, 약 1:89, 약 1:88, 약 1:87, 약 1:86, 약 1:85, 약 1:84, 약 1:83, 약 1:82, 약 1:81, 약 1:80, 약 1:79, 약 1:78, 약 1:77, 약 1:76, 약 1:75, 약 1:74, 약 1:73, 약 1:72, 약 1:71, 약 1:70, 약 1:69, 약 1:68, 약 1:67, 약 1:66, 약 1:65, 약 1:64, 약 1:63, 약 1:62, 약 1:61, 약 1:60, 약 1:59, 약 1:58, 약 1:57, 약 1:56, 약 1:55, 약 1:54, 약 1:53, 약 1:52, 약 1:51, 약 1:50, 약 1:49, 약 1:48, 약 1:47, 약 1:46, 약 1:45, 약 1:44, 약 1:43, 약 1:42, 약 1:41, 약 1:40, 약 1:39, 약 1:38, 약 1:37, 약 1:36, 약 1:35, 약 1:34, 약 1:33, 약 1:32, 약 1:31, 약 1:30, 약 1:29, 약 1:28, 약 1:27, 약 1:26, 약 1:25, 약 1:24, 약 1:23, 약 1:22, 약 1:21, 약 1:20, 약 1:19, 약 1:18, 약 1:17, 약 1:16, 약 1:15, 약 1:14, 약 1:13, 약 1:12, 약 1:11, 약 1:10, 약 1:9, 약 1:8, 약 1:7, 약 1:6, 약 1:5, 약 1:4, 약



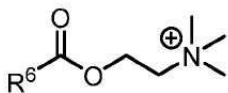
- [1338] 일부 실시양태에서, 조성물은 변형된 항체 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1339] 일부 실시양태에서, 조성물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 항체 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1340] 일부 실시양태에서, 조성물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1341] 일부 실시양태에서, 조성물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1342] 일부 실시양태에서, 조성물은 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1343] 일부 실시양태에서, 조성물은 Glu 잔기, Asp 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1344] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 감마 글루타메이트 (γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥

탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.

- [1345] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 감마 글루타메이트 (γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1346] 일부 실시양태에서, 조성물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1347] 일부 실시양태에서, 조성물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1348] 일부 실시양태에서, 조성물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1349] 일부 실시양태에서, 이산은 C20 지방 이산을 포함한다.
- [1350] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [1351] 또 다른 측면에서, 화학식 II에 따른 화합물이 본원에 제공되며,

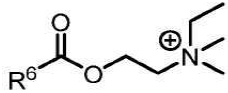


- [1352] [화학식 II]
- [1353] 식에서,
- [1355] R⁶은 치료제이다.
- [1356] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;
- [1357] n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다
- [1358] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸이다.
- [1359] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸이다.
- [1360] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필이다.
- [1361] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸이다.
- [1362] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸이다.
- [1363] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸이다.
- [1364] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 에틸이고, R⁸은 메틸이다.
- [1365] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 프로필이고, R⁹는 메틸이다.
- [1366] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 프로필이고, R⁸은 메틸이다.
- [1367] 일부 실시양태에서, n은 1이다.
- [1368] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa에 따른다:



- [1369] 화학식 IIa.
- [1370]

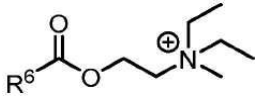
[1371] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb에 따른다:



[1372]

[1373] 화학식 IIb.

[1374] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIc에 따른다:



[1375]

[1376] 화학식 IIc.

[1377] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[1378] 일부 실시양태에서, 치료제는 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 항체 이의 단편, 및 항-TNF- α 항체의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1379] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1380] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

[1381] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16의 서열, 서열 번호 17의 서열, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

[1382] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열; (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열; (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열; (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열; (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열; (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

[1383] 일부 실시양태에서, 치료제는 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.

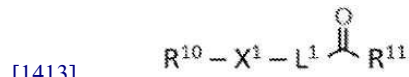
[1384] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.

[1385] 일부 실시양태에서, 치료제는 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.

- [1386] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.
- [1387] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1388] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.
- [1389] 일부 실시양태에서, 치료제는 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1390] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.
- [1391] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1392] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.
- [1393] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1394] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.
- [1395] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-TNF- α 항체의 단편이다.
- [1396] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.
- [1397] 일부 실시양태에서, 화합물은 변형된 항체 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1398] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 항체 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1399] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1400] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1401] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1402] 일부 실시양태에서, 화합물은 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1403] 일부 실시양태에서, 화합물은 Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1404] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-항체 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-항체 비율을 포함하거나, 이들의 조합이다.
- [1405] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1406] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1407] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1408] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1409] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1410] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다.

[1411] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.

[1412] 다른 측면에서, 화학식 III에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



[1414] [화학식 III]

[1415] 식에서,

[1416] R^{10} 은 치료제이고;

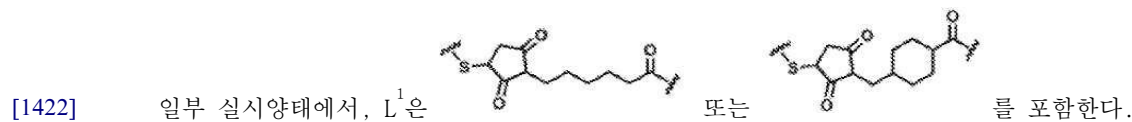
[1417] R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_5-C_{10} 이고;

[1418] X^1 은 $-\overset{\text{O}}{\parallel}$, $-S-$, 또는 $-NH-$ 이고;

[1419] L^1 은 공유 결합 또는 링커이다.

[1420] 일부 실시양태에서, L^1 은 절단 불가능한 링커이다.

[1421] 일부 실시양태에서, L^1 은 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로헥산 링커를 포함한다.



[1423] 일부 실시양태에서, L^1 은 화학적으로 절단 가능한 링커이다.

[1424] 일부 실시양태에서, L^1 은 히드라존 링커 또는 이황화 링커를 포함한다.



[1426] 일부 실시양태에서, R^{11} 은 치환 또는 비치환된 C_{10} 이다.

[1427] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[1428] 일부 실시양태에서, 치료제는 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 항체 이의 단편, 및 항-TNF- α 항체의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1429] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리우맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1430] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적

어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

- [1431] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16, 서열 번호 17, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.
- [1432] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열; (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열; (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열; (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열; (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열; (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.
- [1433] 일부 실시양태에서, 치료제는 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1434] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열을 포함한다.
- [1435] 일부 실시양태에서, 치료제는 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1436] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열을 포함한다.
- [1437] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1438] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열을 포함한다.
- [1439] 일부 실시양태에서, 치료제는 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1440] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열을 포함한다.
- [1441] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1442] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열을 포함한다.
- [1443] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 이의 항체 단편이다.
- [1444] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열을 포함한다.
- [1445] 일부 실시양태에서, 치료제는 항-TNF- α 항체의 단편이다.
- [1446] 일부 실시양태에서, 치료제는 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열을 포함한다.
- [1447] 일부 실시양태에서, 화합물은 변형된 항체 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1448] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 항체 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1449] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1450] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 에스테르 구조를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1451] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1452] 일부 실시양태에서, 화합물은 경쇄의 C-말단, 중쇄의 C-말단 또는 이들의 조합에 연결된 하나 이상의 R¹¹을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.


- [1453] 일부 실시양태에서, 화합물은 Lys 잔기, Cys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합에 연결된 하나 이상의 R¹¹을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1454] 일부 실시양태에서, R¹¹은 2-4의 링커-대-항체 비율로 Lys 잔기에 연결되거나, R¹¹은 2-8의 링커-대-항체 비율 또는 4의 링커-대-항체 비율로 Cys 잔기에 연결되거나, 이들의 조합이다.
- [1455] 일부 실시양태에서, 화합물은 이중 접합을 포함하는 항체 또는 이의 항체 단편을 포함한다.
- [1456] 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-2의 링커-대-항체 비율을 포함한다.
- [1457] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1458] 일부 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1459] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-캡티드 유도체를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1460] 일부 실시양태에서, 화합물은 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성된 콜린 또는 콜린 유도체-캡티드 에스테르를 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1461] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 항체 또는 항체 단편을 포함한다.
- [1462] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다.
- [1463] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [1464] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [1465] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [1466] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체를 포함한다.
- [1467] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3,7-디메틸옥탄산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아라키돈산, 카페인산, 신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 에이코사펜탄산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헥산산, 3-페닐프로피온산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 말레산, 말론산, 메사콘산, 만델산, 노난산, 옥탄산, 올레산, p-톨루엔설포산, 페릴산, 인산, 피멜산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 소르빈산, 시링산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1468] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 및 메사콘산으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1469] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산을 포함한다.
- [1470] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [1471] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의

의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [1472] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1473] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다.
- [1474] 또 다른 측면에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [1475] 또 다른 측면에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1476] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 자가면역 또는 면역학적 질환 또는 장애이다.
- [1477] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 크론병, 궤양성 대장염, 류마티스 관절염, 강직성 척추염, 건선, 건선성 관절염, 베체트병, 판상 건선, 화농성 한선염, 포도막염, 및 소아 특발성 관절염, 판상 건선, 다발성 경화증, 또는 호산구성 식도염이다.
- [1478] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여된다.
- [1479] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 경구로 투여된다.
- [1480] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 액체 충전 캡슐로 투여된다.
- [1481] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 다중 용량으로 투여된다.
- [1482] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 단일 용량으로 투여된다.
- [1483] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 점막에 투여된다.
- [1484] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v이다.
- [1485] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.05M이다.
- [1486] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함한다.
- [1487] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산, 소분자, 및 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1488] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산이다.
- [1489] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 소분자이다.
- [1490] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드이다.
- [1491] 또 다른 측면에서, 치료제의 소수성을 향상시키는 방법으로서, R¹²를 치료제에 연결하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공되며,

[1492] 여기서 R¹²는 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고;

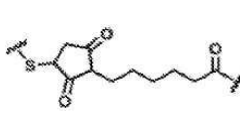
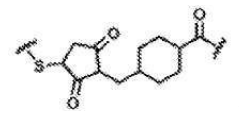
[1493] 치료제는 항체 또는 이의 항체 단편이다.

[1494] 일부 실시양태에서, R¹²는 치료제의 , -S-, 또는 -NH-에 연결된다.

[1495] 일부 실시양태에서, R¹²는 공유 결합 또는 링커를 통해 치료제에 연결된다.

[1496] 일부 실시양태에서, 링커는 절단 불가능한 링커이다.

[1497] 일부 실시양태에서, 링커는 말레이미드 알칸 링커 또는 말레이미드 사이클로헥산 링커를 포함한다.

[1498] 일부 실시양태에서, 링커는  또는  를 포함한다.

[1499] 일부 실시양태에서, 링커는 화학적으로 절단 가능한 링커이다.

[1500] 일부 실시양태에서, 링커는 히드라존 링커 또는 이황화 링커를 포함한다.

[1501] 일부 실시양태에서, 링커는  또는  를 포함한다.

[1502] 일부 실시양태에서, R¹²는 치환 또는 비치환된 C₁₀이다.

[1503] 일부 실시양태에서, 치료제는 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편, 인간 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체 또는 항체 이의 단편, 및 항-TNF- α 항체의 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1504] 일부 실시양태에서, 치료제는 인플릭시맙 또는 이의 항체 단편, 아달리무맙 또는 이의 항체 단편, 우스테키누맙 또는 이의 항체 단편, 골리무맙 또는 이의 항체 단편, 나탈리주맙 또는 이의 항체 단편, 베돌리주맙 또는 이의 항체 단편, 및 세르톨리주맙 페골 또는 이의 항체 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나이다.

[1505] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 2의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 9의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 11의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 17의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 서열 번호 19의 서열과 적어도 75% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 이들의 조합.

[1506] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 서열 번호 2의 서열, 또는 이들의 조합; (ii) 서열 번호 3, 서열 번호 4, 또는 서열 번호 5의 서열, 서열 번호 6 또는 서열 번호 7의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (iii) 서열 번호 8의 서열, 서열 번호 9의 서열, 또는 이들의 조합; (iv) 서열 번호 10의 서열, 서열 번호 11의 서열, 또는 이들의 조합; (v) 서열 번호 12 또는 서열 번호 13의 서열, 서열 번호 14 또는 서열 번호 15의 서열, 또는 이들의 임의의 조합; (vi) 서열 번호 16, 서열 번호 17, 또는 이들의 조합; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열, 서열 번호 19의 서열, 또는 이들의 조합.

[1507] 일부 실시양태에서, 치료제는 다음을 포함한다: (i) 서열 번호 1 또는 서열 번호 24의 서열, 및 서열 번호 2의 서열; (ii) 서열 번호 3의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 서열 번호 4의 서열 및 서열 번호 6의 서열, 또는 서열 번호 5 및 서열 번호 7의 서열; (iii) 서열 번호 8의 서열 및 서열 번호 9의 서열; (iv) 서열 번호 10의 서열 및 서열 번호 11의 서열; (v) 서열 번호 12의 서열 및 서열 번호 14의 서열, 또는 서열 번호 13의 서열 및 서열 번호 15의 서열; (vi) 서열 번호 16의 서열 및 서열 번호 17의 서열; 또는 (vii) 서열 번호 18의 서열 및 서열 번호 19의 서열.

[1508] 또 다른 측면에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물, 본원에 제공된 바와 같은 화합물, 또는 본원에 제공된 바와 같은 약학 조성물에 적어도 하나의 투과 강화제를 첨가하는 단계, 및 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[1509] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설포네이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1510] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

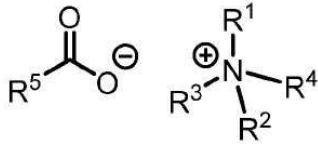
- [1511] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항체 단편의 소수성을 향상시키기 위해, 항체 또는 이의 항체 단편은 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 접합(또는 이중 공유 접합)을 통해 항체 또는 이의 항체 단편에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산이다.
- [1512] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 항체 또는 이의 항체 단편의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 항체 또는 이의 항체 단편의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 항체 또는 이의 항체 단편의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.
- [1513] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 항체 또는 이의 항체 단편의 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 항체 또는 이의 항체 단편의 펩티드 백본에 있는 N-말단 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 항체 또는 이의 항체 단편의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.
- [1514] **아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 이의 기능적 동족체**
- [1515] 일 실시양태에서, 이온성 액체와 조합된 아밀린 유사체, 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경구 제제를 경구 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 치료 방법이 본원에 기재된다.
- [1516] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 기능적 유사체 또는 이의 기능적 동족체는 프람린티드 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 기능적 유사체이다. 본원에 사용되는 바와 같이, Symlin으로도 알려져 있는 "프람린티드"는 당뇨병(제1형 및 제2형 모두)을 위한 주사 가능한 아밀린 유사체 약물을 지칭한다.
- [1517] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체는 아세테이트 유도체 형태이다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체는 내인성 아밀린과의 상승작용으로 위 배출을 늦추고, 시상하부 수용체를 통해 포만감을 촉진하고, 인슐린과 아밀린의 효과에 반대되는 이화 호르몬인 글루카곤의 부적절한 분비를 억제함으로써 혈당 조절을 돕는다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체는 식사 후 급성 제1기 인슐린 반응 역치를 높이는 효과를 갖는다.
- [1518] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체는 다음 서열을 포함한다.
- [1519] KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-아미드 (서열 번호 20).
- [1520] 일부 실시양태에서, 위치 2의 Cys 및 위치 7의 Cys는 이황화 결합을 형성한다.
- [1521] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체는 도 1에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.
- [1522] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 다음 서열을 포함한다:
- [1523] [이산]-[링커]-KCNTATCATQ RLANFLVHSS NNFPGILPPT NVGSNTY-아미드 (서열 번호 21).
- [1524] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 도 2에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.
- [1525] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 다음 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, 및 V17E. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 V17R의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 Y37P의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 F15E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 L16E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 V17E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들

의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함한다.

- [1526] 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 및/또는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 감마 글루타메이트(γ Glu)를 포함한다.
- [1527] 일부 실시양태에서, 이산은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 C20 지방 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [1528] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 도 3에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.
- [1529] 일부 실시양태에서, 양이온 모이어티 콜린 또는 콜린 유도체를 포함한다.
- [1530] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 다음 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, 및 V17E. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 V17R의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 Y37P의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 F15E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 L16E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 V17E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1531] 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 및/또는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu)를 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 감마 글루타메이트(γ Glu)를 포함한다.
- [1532] 일부 실시양태에서, 이산은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 C20 지방 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [1533] 일부 실시양태에서, 예시적인 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 포함한다.
- [1534] 일부 실시양태에서, 양이온 모이어티 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함한다.
- [1535] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 다음 아미노산 치환 중 하나 이상을 포함한다: N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, 및 V17E. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 V17R의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 Y37P의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 F15E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 L16E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 V17E의 아미노산 치환을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1536] 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 및/또는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu)를 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 감마 글루타메이트(γ Glu)를 포함한다.
- [1537] 일부 실시양태에서, 이산은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 C20 지방 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.

[1538] 본원에 사용되는 바와 같이, 퀘도 아밀로이드 폴리펩티드, IAPP, DAP, IAP, 퀘도 아밀로이드 폴리펩티드로도 알려진 "아밀린"은 식사 후 인슐린과 함께 췌장의 β 세포에 의해 혈류로 방출되는 37개 잔기의 소형 펩티드 호르몬을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 아밀린은 대략 100:1(인슐린:아밀린)의 비율로 췌장 β 세포로부터 인슐린과 공동 분비된다. 일부 실시양태에서, 아밀린은 위 배출을 늦추고 포만감을 촉진함으로써 혈당 조절에 역할을 하여 식후 혈당 수준의 급등을 방지한다. 일부 실시양태에서, 인슐린과 마찬가지로 아밀린은 제1형 당뇨병이 있는 개체에서 전혀 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 사용되는 바와 같이 아밀린에는 아밀린 활성(예를 들어, 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 활성)을 갖거나 유지하는 임의의 재조합 또는 자연 발생 형태의 아밀린 또는 이의 변이체 또는 동족체가 포함된다. 일부 측면에서, 변이체 또는 동족체는 자연 발생 아밀린과 비교하여 전체 서열 또는 서열의 일부(예를 들어, 50, 100, 150 또는 200 개의 연속 아미노산 부분)에 걸쳐 적어도 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 아미노산 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 아밀린은 UniProt 참조 번호 P10997로 식별된 단백질 또는 그에 대해 실질적인 동일성을 갖는 변이체 또는 동족체와 실질적으로 동일하다. 일부 실시양태에서, UniProt 참조 번호 P10997은 예시적인 인간 아밀린 아미노산 서열을 제공한다. 일부 실시양태에서, 아밀린 분자는 자연적으로 존재하는 아밀린 또는 이의 기능적 변이체 또는 단편이다.

[1539] 한 측면에서, 특히 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물이 본원에 제공되며,



[1540]

[1541] [화학식 I]

[1542] 식에서,

[1543] R^1 , R^2 , 및 R^3 은 독립적으로 C_1 - C_5 알킬이고;

[1544] R^4 는 C_2 - C_5 알킬이며, 여기서 C_2 - C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

[1545] R^5 는 아밀린 또는 이의 모방체 또는 유사체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.

[1546] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 메틸이다.

[1547] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 에틸이다.

[1548] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , 및 R^3 은 프로필이다.

[1549] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 메틸이고, R^3 은 에틸이다.

[1550] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 메틸이고, R^2 는 에틸이다.

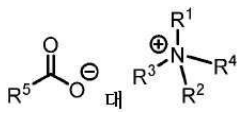
[1551] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 에틸이고, R^3 은 메틸이다.

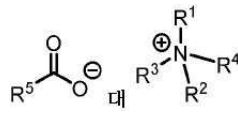
[1552] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 에틸이고, R^2 는 메틸이다.

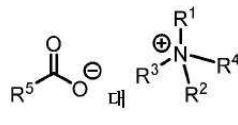
[1553] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 프로필이고, R^3 은 메틸이다.

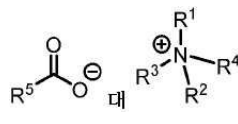
[1554] 일부 실시양태에서, R^1 , 및 R^3 은 프로필이고, R^2 는 메틸이다.

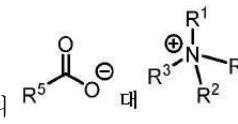
[1555] 일부 실시양태에서, R^4 는 하이드록실로 치환된 C_2 - C_5 알킬이다.

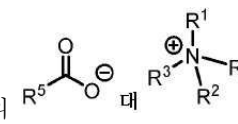
[1556] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대 몰비를 포함한다.

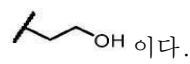
[1557] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1의  대 몰비를 포함한다.

[1558] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:3의  대 몰비를 포함한다.

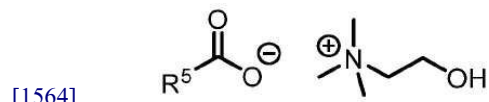
[1559] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:7의  대 몰비를 포함한다.

[1560] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:12의  대 몰비를 포함한다.

[1561] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:28의  대 몰비를 포함한다.

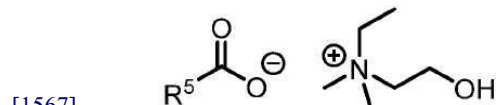
[1562] 일부 실시양태에서, R⁴는  이다.

[1563] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia에 따른다:



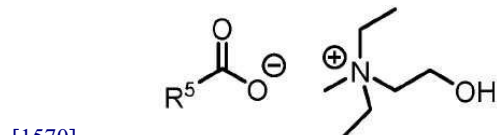
[1565] 화학식 Ia.

[1566] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib에 따른다:



[1568] 화학식 Ib.

[1569] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic에 따른다:

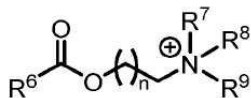


[1571] 화학식 Ic.

[1572] 일부 실시양태에서, R⁵는 아밀린 또는 이의 모방체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

[1573] 일부 실시양태에서, R⁵는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

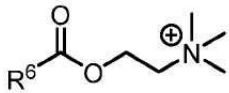
- [1574] 일부 실시양태에서, R⁵는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다:
- [1575] [이산]-[링커]-KCNTATCATQ RLANFLVHSS NNFPGILPPT NVGSNTY-아미드 (서열 번호 21).
- [1576] 일부 실시양태에서, R⁵는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1577] 일부 실시양태에서, R⁵는 변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1578] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 유도체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1579] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어터를 포함한다.
- [1580] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 에스테르 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1581] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어터를 포함한다.
- [1582] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1583] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함한다.
- [1584] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함한다.
- [1585] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 유도체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이고, 여기서 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성되는 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함한다.
- [1586] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 에스테르 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이고, 여기서 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성되는 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다.
- [1587] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1588] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함한다.
- [1589] 일부 실시양태에서, 이산은 C20 지방 이산을 포함한다.
- [1590] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [1591] 또 다른 측면에서, 화학식 II에 따른 화합물이 본원에 제공되며,



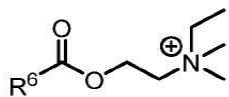
[1592]

[1593] [화학식 II]

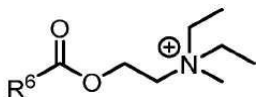
- [1594] 식에서,
- [1595] R^6 은 아밀린 또는 이의 모방체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이고;
- [1596] R^7 , R^8 , 및 R^9 는 독립적으로 C_1 - C_5 알킬이고;
- [1597] n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [1598] 일부 실시양태에서, R^7 , R^8 , 및 R^9 는 메틸이다.
- [1599] 일부 실시양태에서, R^7 , R^8 , 및 R^9 는 에틸이다.
- [1600] 일부 실시양태에서, R^7 , R^8 , 및 R^9 는 프로필이다.
- [1601] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 메틸이고, R^9 는 에틸이다.
- [1602] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^9 는 메틸이고, R^8 은 에틸이다.
- [1603] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 에틸이고, R^9 는 메틸이다.
- [1604] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^9 는 에틸이고, R^8 은 메틸이다.
- [1605] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 프로필이고, R^9 는 메틸이다.
- [1606] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^9 는 프로필이고, R^8 은 메틸이다.
- [1607] 일부 실시양태에서, n 은 1이다.
- [1608] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa에 따른다:



- [1609]
- [1610] 화학식 IIa.
- [1611] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb에 따른다:



- [1612]
- [1613] 화학식 IIb.
- [1614] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIc에 따른다:



- [1615]
- [1616] 화학식 IIc.
- [1617] 일부 실시양태에서, R^6 은 아밀린 또는 이의 모방체, 또는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1618] 일부 실시양태에서, R^5 는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1619] 일부 실시양태에서, R^5 는 다음 서열을 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다:
- [1620] [이산]-[링커]-KCNTATCATQ RLANFLVHSS NNFPGILPPT NVGSNTY-아미드 (서열 번호 21).

- [1621] 일부 실시양태에서, R⁵는 도 2, 도 3, 또는 도 4에 도시된 바와 같은 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1622] 일부 실시양태에서, R⁵는 변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1623] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 유도체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1624] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 콜린 또는 콜린 유도체를 포함하는 양이온 모이어티를 포함한다.
- [1625] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 에스테르 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1626] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 포함한다.
- [1627] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E, V17R, Y37P, F15E, L16E, V17E, 또는 이들의 임의의 조합의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1628] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(OEG) 잔기, 또는 이들의 조합을 포함하는 링커를 포함한다.
- [1629] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 하나 이상의 감마 글루타메이트(γ Glu) 잔기를 포함하는 링커를 포함한다.
- [1630] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 유도체 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이고, 여기서 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성되는 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 유도체를 포함한다.
- [1631] 일부 실시양태에서, R⁵는 콜린 또는 콜린 유도체-변형된 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 에스테르 구조를 갖는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이고, 여기서 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 링커의 하나 이상의 감마 글루타메이트 잔기의 카르복실산 상에 형성되는 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함한다.
- [1632] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 N14E의 아미노산 치환을 포함한다.
- [1633] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함한다.
- [1634] 일부 실시양태에서, 이산은 C20 지방 이산을 포함한다.
- [1635] 일부 실시양태에서, 이산은 1,20-이코산이산을 포함한다.
- [1636] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물 또는 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [1637] 또 다른 측면에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1638] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 당뇨병이다.
- [1639] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 제1형 당뇨병이다.

- [1640] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 제2형 당뇨병이다.
- [1641] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이다.
- [1642] 또 다른 측면에서, 비만 치료, 체중 증가 예방, 또는 체중 감소를 필요로 하는 대상체에서 비만을 치료하거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중을 감소시키는 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1643] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여된다.
- [1644] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 경구로 투여된다.
- [1645] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 액체 충전 캡슐로 투여된다.
- [1646] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 다중 용량으로 투여된다.
- [1647] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 단일 용량으로 투여된다.
- [1648] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 점막에 투여된다.
- [1649] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v이다.
- [1650] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.05M이다.
- [1651] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함한다.
- [1652] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산, 소분자, 및 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1653] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산이다.
- [1654] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 소분자이다.
- [1655] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드이다.
- [1656] 본원에 사용되는 바와 같이, "당뇨병"은 췌장에 의한 인슐린 분비의 결핍 또는 부재를 특징으로 하는 대사 질환인 진성 당뇨병을 의미한다. 전체적으로 사용되는 바와 같이, "당뇨병"에는 본원에 달리 명시하지 않는 한 제1형 및 제2형 당뇨병을 포함한 모든 유형이 포함된다. 당뇨병의 가장 흔한 두 가지 형태는 인슐린 생산 감소(제1형) 또는 인슐린에 대한 신체의 반응 감소(제2형)에 기인한다. 제1형 당뇨병에서, 췌장의 기능이 점차 상실되어 결국 환자는 당뇨병 관리를 위해 외인성으로 전달되는 인슐린에 전적으로 의존하게 된다. 제2형에서, 환자는 췌장의 일부 기능을 유지하지만 인슐린에 대한 신체의 민감도가 감소하여 환자가 유지하는 혈당 수준이 감소한다. 제2형 환자는 글루코오스 민감성을 증가시키는 경구 약물, 프람린티드, 프람린티드 모방체/유사체, GLP-1, GLP-1 모방체/유사체 또는 인슐린을 포함한 다양한 약물로 치료된다.
- [1657] 두 유형의 당뇨병 모두 고혈당증을 유발하며 이는 과도한 소변 생성, 갈증 증가 및 수분 섭취 증가, 시야 흐림, 설명할 수 없는 체중 감소, 무기력, 및 에너지 대사 변화인 당뇨병의 급성 징후를 유발한다. 당뇨병은 신경병증, 망막병증, 미세혈관 기능 저하, 신부전, 및 상처 치유 불량을 비롯한 많은 합병증을 유발할 수 있다.
- [1658] 일부 실시양태에서, 대상체는 당뇨병 진단받았 수 있으며, 이는 예를 들어 공복 혈당이 상승하거나 식후 혈당이 상승하여 혈당 수준이 당뇨병의 현재 의학적 정의에 맞지 않는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [1659] 일부 실시양태에서, 대상체는 새로 진단받을 수 있으며, 이는 진단 후 1-3년 이내에 있는 환자를 의미한다. 이 환자 집단은 일반적인 제1형 당뇨병 집단과 생리학적이나 감정적으로 다를 수 있다.
- [1660] 또 다른 측면에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 및 콜리늄 양이온과 신남산, 하이드로신남산, 말론산, 시트로넬산, 글루타르산, 만델산, 올레산, 리놀레산, 및 리시놀레산으로부터 선택된 음이온의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [1661] 일부 실시양태에서, 치료제는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.
- [1662] 일부 실시양태에서, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 소수성을 향상시키기 위해, 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 접합(또는 이중 공유 접

합)을 통해 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산이다.

[1663] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.

[1664] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 아밀린 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.

[1665] **GLP-1 또는 이의 모방체 또는 기능적 변이체, 기능적 유사체, 또는 기능적 동족체**

[1666] 일 실시양태에서, 이온성 액체와 조합된 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 경구 제제를 경구 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 치료 방법이 본원에 기재된다.

[1667] 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1)은 인간의 음식 섭취와 배고픔을 감소시키는 것으로 알려져 있으며 글루코오스 항상성에 기여하는 프로글루카곤 유전자의 전사 산물로부터 유래된 인크레틴이다. 천연 GLP-1은 반감기가 매우 짧아 치료에 사용하기 어렵다. 안정성 문제를 극복하기 위해 변형된 버전의 GLP-1이 존재한다. 이러한 변형은 펩티드의 서열에서 또는 펩티드에 다른 엔티티를 접합시킴으로써 수행될 수 있다. 일반적인 변형에는 지질 꼬리 부착이 포함된다. GLP-1 모방체는 현재 제2형 당뇨병의 치료에 사용되고 있다. 최근 임상 시험에서는 이러한 치료법이 글루코오스 항상성을 향상시키는 것으로 나타났다. 또한, 체중 감량을 달성하는 데 도움이 된다.

[1668] 예시적인 GLP-1 서열은 다음과 같다: His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-Gly-OH (서열 번호 22).

[1669] 다양한 GLP-1 모방체가 당업계에 공지되어 있으며 당뇨병 치료에 사용된다. GLP-1 모방체(또는 유사체)에는 엑세나티드가 포함될 수 있다.

[1670] 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 서열은 다음과 같다: His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-NH₂ (서열 번호 23).

[1671] 일부 실시양태에서, GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 다른 예에는 효소 분해를 감소시키기 위한 유도체, 예를 들어 락시세나티드, 둘라글루티드, 세마글루티드, 알비글루티드, 리라글루티드, 및 타스포글루티드가 포함된다. 예를 들어, 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 도 15a에 도시되어 있고 또 다른 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 도 15b에 도시되어 있다.

[1672] "비만"이라는 용어는 체내에 과도한 지방을 말한다. 비만은 당업자가 인정하고 활용하는 임의의 척도에 의해 결정될 수 있다. 현재 비만의 인정되는 척도는 체질량지수(BMI)이다. 비만의 결과에는 심혈관 질환, 높은 혈압(예를 들어, 고혈압), 골관절염, 암 및 당뇨병이 포함된다.

[1673] 일 실시양태에서, 펩티드의 변형은 비공유 부착을 포함하는 다음 화학식을 취할 수 있다.



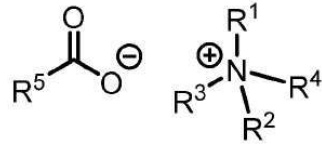
[1675] R은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 YY, 글루카곤, GIP, 아밀린을 포함하지만 이에 제한되지는 않는 펩티드이다. 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 대

표적인 예가 도 16에 도시되어 있다.

[1676] 다른 실시양태에서, 변형은 도 17에 도시된 바와 같은 공유 부착의 예시적인 형태를 취할 수 있다.

[1677] 일부 실시양태에서, 대사 장애 또는 대사 증후군을 치료하기 위해 대상체에게 이온성 액체를 포함하는 조성물이 투여된다. 대사 장애에는 비만, 당뇨병, 지방간 질환, 또는 비알코올성 지방간 질환이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[1678] 한 측면에서, 화학식 I에 따른 화합물을 포함하는 조성물이 본원에서 제공되며,



[1679]

[1680] [화학식 I]

[1681] R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

[1682] R⁴는 C₂-C₅ 알킬이며, 여기서 C₂-C₅ 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환되고;

[1683] R⁵는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

[1684] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 메틸이다.

[1685] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 에틸이다.

[1686] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 프로필이다.

[1687] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 메틸이고, R³은 에틸이다.

[1688] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 메틸이고, R²는 에틸이다.

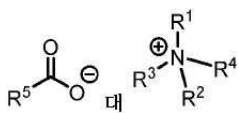
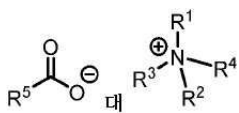
[1689] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 에틸이고, R³은 메틸이다.

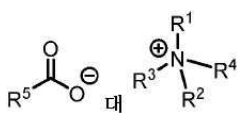
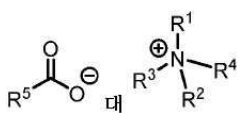
[1690] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 에틸이고, R²는 메틸이다.

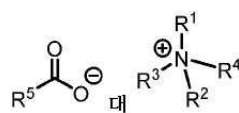
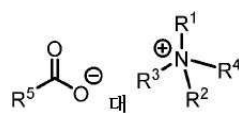
[1691] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 프로필이고, R³은 메틸이다.

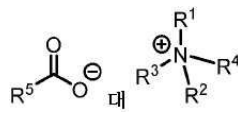
[1692] 일부 실시양태에서, R¹ 및 R³은 프로필이고, R²는 메틸이다.

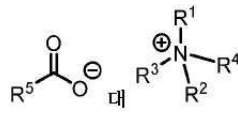
[1693] 일부 실시양태에서, R⁴는 하이드록실로 치환된 C₂-C₅ 알킬이다.

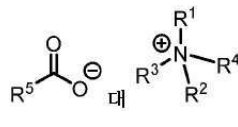
[1694] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:60의  대  몰비를 포함한다.

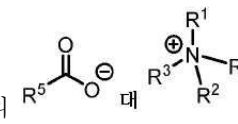
[1695] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:30의  대  몰비를 포함한다.

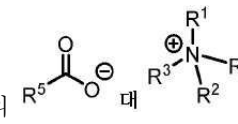
[1696] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1의  대  몰비를 포함한다.

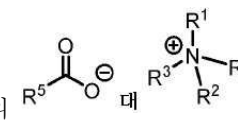
[1697] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:3의  대 몰비를 포함한다.

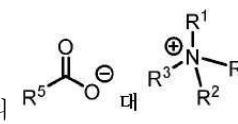
[1698] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:4의  대 몰비를 포함한다.

[1699] 일부 실시양태에서, 화합물은 약 1:7의  대 몰비를 포함한다.

[1700] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:12의  대 몰비를 포함한다.

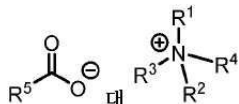
[1701] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:14의  대 몰비를 포함한다.

[1702] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:28의  대 몰비를 포함한다.

[1703] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:56의  대 몰비를 포함한다.

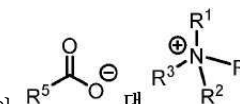
[1704] 일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:1 내지 약 1:200, 약 1:1 내지 약 1:199, 약 1:1 내지 약 1:198, 약 1:1 내지 약 1:197, 약 1:1 내지 약 1:196, 약 1:1 내지 약 1:195, 약 1:1 내지 약 1:194, 약 1:1 내지 약 1:193, 약 1:1 내지 약 1:192, 약 1:1 내지 약 1:191, 약 1:1 내지 약 1:190, 약 1:1 내지 약 1:189, 약 1:1 내지 약 1:188, 약 1:1 내지 약 1:187, 약 1:1 내지 약 1:186, 약 1:1 내지 약 1:185, 약 1:1 내지 약 1:184, 약 1:1 내지 약 1:183, 약 1:1 내지 약 1:182, 약 1:1 내지 약 1:181, 약 1:1 내지 약 1:180, 약 1:1 내지 약 1:179, 약 1:1 내지 약 1:178, 약 1:1 내지 약 1:177, 약 1:1 내지 약 1:176, 약 1:1 내지 약 1:175, 약 1:1 내지 약 1:174, 약 1:1 내지 약 1:173, 약 1:1 내지 약 1:172, 약 1:1 내지 약 1:171, 약 1:1 내지 약 1:170, 약 1:1 내지 약 1:169, 약 1:1 내지 약 1:168, 약 1:1 내지 약 1:167, 약 1:1 내지 약 1:166, 약 1:1 내지 약 1:165, 약 1:1 내지 약 1:164, 약 1:1 내지 약 1:163, 약 1:1 내지 약 1:162, 약 1:1 내지 약 1:161, 약 1:1 내지 약 1:160, 약 1:1 내지 약 1:159, 약 1:1 내지 약 1:158, 약 1:1 내지 약 1:157, 약 1:1 내지 약 1:156, 약 1:1 내지 약 1:155, 약 1:1 내지 약 1:154, 약 1:1 내지 약 1:153, 약 1:1 내지 약 1:152, 약 1:1 내지 약 1:151, 약 1:1 내지 약 1:150, 약 1:1 내지 약 1:149, 약 1:1 내지 약 1:148, 약 1:1 내지 약 1:147, 약 1:1 내지 약 1:146, 약 1:1 내지 약 1:145, 약 1:1 내지 약 1:144, 약 1:1 내지 약 1:143, 약 1:1 내지 약 1:142, 약 1:1 내지 약 1:141, 약 1:1 내지 약 1:140, 약 1:1 내지 약 1:139, 약 1:1 내지 약 1:138, 약 1:1 내지 약 1:137, 약 1:1 내지 약 1:136, 약 1:1 내지 약 1:135, 약 1:1 내지 약 1:134, 약 1:1 내지 약 1:133, 약 1:1 내지 약 1:132, 약 1:1 내지 약 1:131, 약 1:1 내지 약 1:130, 약 1:1 내지 약 1:129, 약 1:1 내지 약 1:128, 약 1:1 내지 약 1:127, 약 1:1 내지 약 1:126, 약 1:1 내지 약 1:125, 약 1:1 내지 약 1:124, 약 1:1 내지 약 1:123, 약 1:1 내지 약 1:122, 약 1:1 내지 약 1:121, 약 1:1 내지 약 1:120, 약 1:1 내지 약 1:119, 약 1:1 내지 약 1:118, 약 1:1 내지 약 1:117, 약 1:1 내지 약 1:116, 약 1:1 내지 약 1:115, 약 1:1 내지 약 1:114, 약 1:1 내지 약 1:113, 약 1:1 내지 약 1:112, 약 1:1 내지 약 1:111, 약 1:1 내지 약 1:110, 약 1:1 내지 약 1:109, 약 1:1 내지 약 1:108, 약 1:1 내지 약 1:107, 약 1:1 내지 약 1:106, 약 1:1 내지 약 1:105, 약 1:1 내지 약 1:104, 약 1:1 내지 약 1:103, 약 1:1 내지 약 1:102, 약 1:1 내지 약 1:101, 약 1:1 내지 약 1:100, 약 1:1 내지 약 1:99, 약 1:1 내지 약 1:98, 약 1:1 내지 약 1:97, 약 1:1 내지 약 1:96, 약 1:1 내지 약 1:95, 약 1:1 내지 약 1:94, 약 1:1 내지 약 1:93, 약 1:1 내지 약 1:92, 약 1:1 내지 약 1:91, 약 1:1 내지 약 1:90,

약 1:1 내지 약 1:89, 약 1:1 내지 약 1:88, 약 1:1 내지 약 1:87, 약 1:1 내지 약 1:86, 약 1:1 내지 약 1:85, 약 1:1 내지 약 1:84, 약 1:1 내지 약 1:83, 약 1:1 내지 약 1:82, 약 1:1 내지 약 1:81, 약 1:1 내지 약 1:80, 약 1:1 내지 약 1:79, 약 1:1 내지 약 1:78, 약 1:1 내지 약 1:77, 약 1:1 내지 약 1:76, 약 1:1 내지 약 1:75, 약 1:1 내지 약 1:74, 약 1:1 내지 약 1:73, 약 1:1 내지 약 1:72, 약 1:1 내지 약 1:71, 약 1:1 내지 약 1:70, 약 1:1 내지 약 1:69, 약 1:1 내지 약 1:68, 약 1:1 내지 약 1:67, 약 1:1 내지 약 1:66, 약 1:1 내지 약 1:65, 약 1:1 내지 약 1:64, 약 1:1 내지 약 1:63, 약 1:1 내지 약 1:62, 약 1:1 내지 약 1:61, 약 1:1 내지 약 1:60, 약 1:1 내지 약 1:59, 약 1:1 내지 약 1:58, 약 1:1 내지 약 1:57, 약 1:1 내지 약 1:56, 약 1:1 내지 약 1:55, 약 1:1 내지 약 1:54, 약 1:1 내지 약 1:53, 약 1:1 내지 약 1:52, 약 1:1 내지 약 1:51, 약 1:1 내지 약 1:50, 약 1:1 내지 약 1:49, 약 1:1 내지 약 1:48, 약 1:1 내지 약 1:47, 약 1:1 내지 약 1:46, 약 1:1 내지 약 1:45, 약 1:1 내지 약 1:44, 약 1:1 내지 약 1:43, 약 1:1 내지 약 1:42, 약 1:1 내지 약 1:41, 약 1:1 내지 약 1:40, 약 1:1 내지 약 1:39, 약 1:1 내지 약 1:38, 약 1:1 내지 약 1:37, 약 1:1 내지 약 1:36, 약 1:1 내지 약 1:35, 약 1:1 내지 약 1:34, 약 1:1 내지 약 1:33, 약 1:1 내지 약 1:32, 약 1:1 내지 약 1:31, 약 1:1 내지 약 1:30, 약 1:1 내지 약 1:29, 약 1:1 내지 약 1:28, 약 1:1 내지 약 1:27, 약 1:1 내지 약 1:26, 약 1:1 내지 약 1:25, 약 1:1 내지 약 1:24, 약 1:1 내지 약 1:23, 약 1:1 내지 약 1:22, 약 1:1 내지 약 1:21, 약 1:1 내지 약 1:20, 약 1:1 내지 약 1:19, 약 1:1 내지 약 1:18, 약 1:1 내지 약 1:17, 약 1:1 내지 약 1:16, 약 1:1 내지 약 1:15, 약 1:1 내지 약 1:14, 약 1:1 내지 약 1:13, 약 1:1 내지 약 1:12, 약 1:1 내지 약 1:11, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:9, 약 1:1 내지 약 1:8, 약 1:1 내지 약 1:7, 약 1:1 내지 약 1:6, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:3, 또는 약

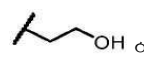
1:1 내지 약 1:2의  때 물비를 포함한다.

[1705]

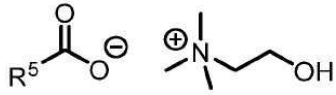
일부 실시양태에서, 조성물은 약 1:200, 약 1:199, 약 1:198, 약 1:197, 약 1:196, 약 1:195, 약 1:194, 약 1:193, 약 1:192, 약 1:191, 약 1:190, 약 1:189, 약 1:188, 약 1:187, 약 1:186, 약 1:185, 약 1:184, 약 1:183, 약 1:182, 약 1:181, 약 1:180, 약 1:179, 약 1:178, 약 1:177, 약 1:176, 약 1:175, 약 1:174, 약 1:173, 약 1:172, 약 1:171, 약 1:170, 약 1:169, 약 1:168, 약 1:167, 약 1:166, 약 1:165, 약 1:164, 약 1:163, 약 1:162, 약 1:161, 약 1:160, 약 1:159, 약 1:158, 약 1:157, 약 1:156, 약 1:155, 약 1:154, 약 1:153, 약 1:152, 약 1:151, 약 1:150, 약 1:149, 약 1:148, 약 1:147, 약 1:146, 약 1:145, 약 1:144, 약 1:143, 약 1:142, 약 1:141, 약 1:140, 약 1:139, 약 1:138, 약 1:137, 약 1:136, 약 1:135, 약 1:134, 약 1:133, 약 1:132, 약 1:131, 약 1:130, 약 1:129, 약 1:128, 약 1:127, 약 1:126, 약 1:125, 약 1:124, 약 1:123, 약 1:122, 약 1:121, 약 1:120, 약 1:119, 약 1:118, 약 1:117, 약 1:116, 약 1:115, 약 1:114, 약 1:113, 약 1:112, 약 1:111, 약 1:110, 약 1:109, 약 1:108, 약 1:107, 약 1:106, 약 1:105, 약 1:104, 약 1:103, 약 1:102, 약 1:101, 약 1:100, 약 1:99, 약 1:98, 약 1:97, 약 1:96, 약 1:95, 약 1:94, 약 1:93, 약 1:92, 약 1:91, 약 1:90, 약 1:89, 약 1:88, 약 1:87, 약 1:86, 약 1:85, 약 1:84, 약 1:83, 약 1:82, 약 1:81, 약 1:80, 약 1:79, 약 1:78, 약 1:77, 약 1:76, 약 1:75, 약 1:74, 약 1:73, 약 1:72, 약 1:71, 약 1:70, 약 1:69, 약 1:68, 약 1:67, 약 1:66, 약 1:65, 약 1:64, 약 1:63, 약 1:62, 약 1:61, 약 1:60, 약 1:59, 약 1:58, 약 1:57, 약 1:56, 약 1:55, 약 1:54, 약 1:53, 약 1:52, 약 1:51, 약 1:50, 약 1:49, 약 1:48, 약 1:47, 약 1:46, 약 1:45, 약 1:44, 약 1:43, 약 1:42, 약 1:41, 약 1:40, 약 1:39, 약 1:38, 약 1:37, 약 1:36, 약 1:35, 약 1:34, 약 1:33, 약 1:32, 약 1:31, 약 1:30, 약 1:29, 약 1:28, 약 1:27, 약 1:26, 약 1:25, 약 1:24, 약 1:23, 약 1:22, 약 1:21, 약 1:20, 약 1:19, 약 1:18, 약 1:17, 약 1:16, 약 1:15, 약 1:14, 약 1:13, 약 1:12, 약 1:11, 약 1:10, 약 1:9, 약 1:8, 약 1:7, 약 1:6, 약 1:5, 약 1:4, 약

1:3, 약 1:2 또는 약 1:1의  때 물비를 포함한다.

[1706]

일부 실시양태에서, R⁴는  이다.

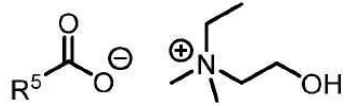
[1707] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ia에 따른다:



[1708]

[1709] 화학식 Ia.

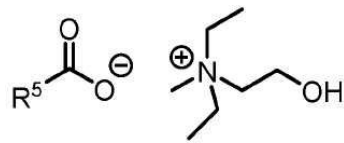
[1710] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ib에 따른다:



[1711]

[1712] 화학식 Ib.

[1713] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 Ic에 따른다:



[1714]

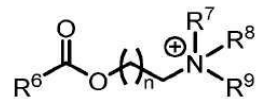
[1715] 화학식 Ic.

[1716] 일부 실시양태에서, R⁵는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(Y₂), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

[1717] 일부 실시양태에서, R⁵는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

[1718] 일부 실시양태에서, 화합물은 도 16에 도시된 바와 같은 화합물이다.

[1719] 또 다른 측면에서, 화학식 II에 따른 화합물이 본원에서 제공되며,



[1720]

[1721] [화학식 II]

[1722] 식에서,

[1723] R⁶은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(Y₂), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이고,

[1724] R⁷, R⁸, 및 R⁹는 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이고;

[1725] n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[1726] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 메틸이다.

[1727] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 에틸이다.

[1728] 일부 실시양태에서, R⁷, R⁸, 및 R⁹는 프로필이다.

[1729] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 메틸이고, R⁹는 에틸이다.

[1730] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁹는 메틸이고, R⁸은 에틸이다.

[1731] 일부 실시양태에서, R⁷ 및 R⁸은 에틸이고, R⁹는 메틸이다.

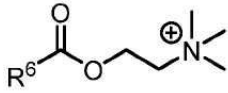
[1732] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^9 는 에틸이고, R^8 은 메틸이다.

[1733] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^8 은 프로필이고, R^9 는 메틸이다.

[1734] 일부 실시양태에서, R^7 및 R^9 는 프로필이고, R^8 은 메틸이다.

[1735] 일부 실시양태에서, n 은 1이다.

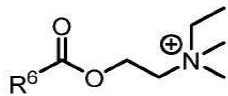
[1736] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIa에 따른다:



[1737]

[1738] 화학식 IIa.

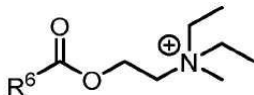
[1739] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIb에 따른다:



[1740]

[1741] 화학식 IIb.

[1742] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 IIc에 따른다:



[1743]

[1744] 화학식 IIc.

[1745] 일부 실시양태에서, R^6 은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체, 리라글루티드, 엑세나티드, 펩티드 티로신 티로신(YY), 글루카곤, 위 억제 폴리펩티드(GIP), 또는 아밀린이다.

[1746] 일부 실시양태에서, R^5 는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

[1747] 일부 실시양태에서, 화합물은 도 17b에 도시된 바와 같은 화합물이다.

[1748] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[1749] 또 다른 측면에서, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[1750] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 당뇨병이다.

[1751] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 제1형 당뇨병이다.

[1752] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 제2형 당뇨병이다.

[1753] 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이다.

[1754] 또 다른 측면에서, 비만 치료, 체중 증가 예방, 또는 체중 감소를 필요로 하는 대상체에서 비만을 치료하거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 조성물, 또는 제40항에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[1755] 또 다른 측면에서, 비만 치료, 체중 증가 예방, 또는 체중 감소를 필요로 하는 대상체에서 비만을 치료하거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중을 감소시키는 방법으로서, 제23항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제41항에 따른 약학 조성물의 치료 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

- [1756] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 피하, 정맥내, 또는 경구 투여를 통해 투여된다.
- [1757] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 경구로 투여된다.
- [1758] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 액체 충전 캡슐로 투여된다.
- [1759] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 다중 용량으로 투여된다.
- [1760] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 단일 용량으로 투여된다.
- [1761] 일부 실시양태에서, 조성물, 화합물, 또는 약학 조성물은 점막에 투여된다.
- [1762] 일부 실시양태에서, 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v이다.
- [1763] 일부 실시양태에서, 화합물의 농도는 적어도 0.05M이다.
- [1764] 일부 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 추가 작용제를 추가로 포함한다.
- [1765] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산, 소분자, 및 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1766] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 핵산이다.
- [1767] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 소분자이다.
- [1768] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 추가 작용제는 폴리펩티드이다.
- [1769] 일부 실시양태에서, 치료제는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체이다.
- [1770] 일부 실시양태에서, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 소수성을 향상시키기 위해, GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체는 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 접합(또는 이중 공유 접합)을 통해 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산이다.
- [1771] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.
- [1772] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 백본에 있는 N-말단 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 폴리펩티드 또는 이의 모방체 또는 유사체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.
- [1773] 일부 실시양태에서, GLP-1 유사체, 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 소수성을 향상시키기 위해, GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 접합(또는 이중 공유 접합)을 통해 GLP-1 유사체, 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산이다.
- [1774] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기,

Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.

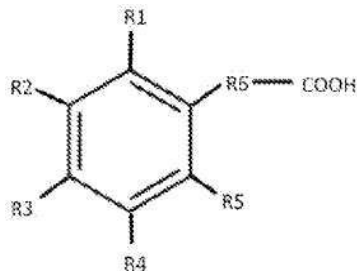
[1775] 일부 실시양태에서, 신남산은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 신남산은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 신남산은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.

[1776] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.

[1777] 일부 실시양태에서, 신남산은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 신남산은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 신남산은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.

[1778] **이온성 액체**

[1779] 일 실시양태에서, 이온성 액체의 음이온은 신남산, 하이드로신남산, 하이드록시신남산(3-페닐프로판산 또는 벤질아세트산), 메톡시신남산, 페롤산, 이소페롤산, 2-페닐프로피온(하이드라트로프산), 쿠마르산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,5-디메톡시-4-하이드록시-신남산(시나펜산)으로부터 선택될 수 있다. 신남산의 다른 구조적 유사체가 사용될 수 있다. 신남산 유도체의 화학적 구조는 아래와 도시된 형태이다(도 18).



[1780] 신남산의 경우, R1=R2=R3=R4=R5는 H이고 R6은 CH=CH이다. 하이드로신남산의 경우, R1=R2=R3=R4=R5는 H이고 R6은 CH₂-CH₂이다.

[1782] 일 실시양태에서, 음이온은 다음 화학식의 이산이며,

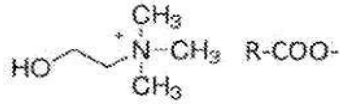


[1784] 여기서, R은 CH₂(말론산) 또는 CH₂-CH₂-CH₂(글루타르산)일 수 있다.

[1785] 여기에 나열된 예에서는 콜린 또는 콜린 유도체(또는 콜리늄)를 양이온으로 사용한다. 그러나 양이온이 콜린 또는 콜린 유도체, 예를 들어 콜린 또는 콜린 유도체 염화물, 콜린의 유도체, 또는 달리 본원에 기재된 음이온과 이온성 액체를 형성할 수 있는 임의의 다른 생체적합성 양이온을 포함한 다양한 분자로부터 선택될 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 일부 실시양태에서, 본원에 사용되는 바와 같이 콜린 유도체는 콜린으로부터 유도된 물질을 의미한다.

[1786] 일 실시양태에서, 이온성 액체는 도 19에 도시된 공정에 의해 산을 콜린 또는 콜린 유도체 중탄산염과 혼합함으로써 제조된다. 콜린 또는 콜린 유도체 중탄산염은 카르복실산과 반응하여 물과 이산화탄소의 부산물을 생성한다. 반응 혼합물에서 이산화탄소가 제거되고 이어서 물이 제거되어 이온성 액체가 남게 된다.

[1787] 생성된 이온성 액체는 다음 식으로 표시된다:



[1788]

[1789] 반응 혼합물의 음이온과 양이온의 비율에 따라, 생성된 혼합물에는 과량의 산이나 과량의 콜린 또는 콜린 유도체 중탄산염이 포함될 수도 있다. 본원에서 사용된 이온성 액체라는 용어는 등물의 산 및 콜린 또는 콜린 유도체 탄산염, 과량의 산 또는 과량의 콜린 또는 콜린 유도체 중탄산염을 포함하는 모든 화학양론을 포함한다.

[1790] 양성자가 있거나 없이 그려진 이온성 액체 구조는 농도와 조성에 따라 동등하고 상호 교환 가능하다.

[1791] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 바와 같은 조성물 또는 본원에 사용된 바와 같은 약학 조성물은 표 1에 열거된 하나 이상의 이온성 액체를 포함한다.

[1792] [표 1]

예시적인 이온성 액체

음이온	양이온
(R)- α -리포산	콜린
12-하이드록시스테아르산	콜린
2-(4-이소부틸페닐)프로피온산	콜린
2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산	콜린
2-아미노에탄설펜산(타우린산)	콜린
2-헥실데칸산	콜린
2-하이드록시히푸르산	콜린
3-(4-하이드록시페닐)프로피온산	콜린
3-메틸크로톤산	콜린
3,3-디페닐프로피온산	콜린
3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산)	콜린
3,7-디메틸옥탄산	콜린
4-하이드록시벤젠설펜산	콜린
4-하이드록시벤조산	콜린
4-메틸헥산산	콜린
4-메틸옥탄산	콜린
4-메틸발레르산	콜린
5-노르보넨-2-카르복실산	콜린
8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산	콜린
아비에트산	콜린
아세트산	콜린
아세틸시스테인	콜린
아코니트산	콜린
아라키돈산	콜린
베헨산	콜린
벤조산	콜린
카페인산	콜린
케노데옥시콜산	콜린
시스-신남산	콜린
시트르산	콜린
시트로넬산	콜린
크로톤산	콜린
D-(+)-갈락톤산	콜린
데칸산	콜린
데옥시콜산	콜린
디하이드로카페인산	콜린
DL-2-페닐프로피온산(하이드로아트로프)산	콜린

[1793]

DL-타르타르산	콜린
DL-트로프산	콜린
에이코산이산	콜린
에이코사펜탄산(EPA)	콜린
엘라이드산	콜린
엘라그산	콜린
에루크산	콜린
에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)	콜린
포름산	콜린
푸마르산	콜린
게란산	콜린
글루타르산	콜린
글리콜산	콜린
헵탄산	콜린
헥산산	콜린
하이드로신남산(3-페닐프로피온산)	콜린
이소부티르산	콜린
이소발레르산	콜린
L-(+)-타르타르산	콜린
L-아스코르빈산	콜린
L-아스파르트산	콜린
L-글루탐산	콜린
L-글루타티온 환원형	콜린
락트산	콜린
라우르산	콜린
레블린산	콜린
리놀레산	콜린
리놀렌산	콜린
리토콜산	콜린
말레산	콜린
말산	콜린
말론산	콜린
만델산	콜린
메사콘산	콜린
니코틴산	콜린
노난산	콜린
옥탄산	콜린
올레산	콜린
옥살산	콜린

[1794]

p-쿠마르산	콜린
p-톨루엔설펜산	콜린
팔미트산	콜린
페틸산	콜린
인산	콜린
피멜산	콜린
피발산	콜린
프로피온산	콜린
피로글루탐산	콜린
피루브산	콜린
리시놀레산	콜린
살리실산(2-하이드록시벤조산)	콜린
시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산)	콜린
소르빈산	콜린
스테아르산	콜린
숙신산	콜린
시링산	콜린
티글산	콜린
트랜스-2-데센산	콜린
트랜스-2-헥센산	콜린
트랜스-2-옥텐산	콜린
트랜스-3-옥텐산	콜린
트랜스-7-옥텐산	콜린
트랜스-신남산	콜린
트랜스-페롤산	콜린
운데칸산	콜린
발레르산	콜린
바닐산	콜린
α-케토글루타르산	콜린

[1795]

[1796]

일부 실시양태에서, 하기 양이온이 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 생성물에 사용된다. 일부 실시양태에서, 하기 양이온은 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 생성물에 공유 부착으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 하기 양이온은 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 생성물에 비공유 부착으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 표 2의 양이온은 치료 생성물에 사용된다. 일부 실시양태에서, 표 2의 양이온은 항체 또는 이의 항체 단편에 사용된다. 일부 실시양태에서, 표 2의 양이온은 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 생성물에 사용된다. 일부 실시양태에서, 표 2의 양이온은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 생성물에 공유 부착으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 표 2의 양이온은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 생성물에 비공유 부착으로 사용된다.

[1797]

[표 2]

치료제에 사용되는 예시적인 양이온

양이온
아세틸콜린
아미노구아니딘
암모늄
카르니틴
콜린
구아니딘 유도체
테트라부틸 암모늄
테트라에틸 암모늄
테트라메틸 암모늄

[1798]

[1799]

한 측면에서, 다음을 포함하는 조성물의 경구 투여에 의해 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다: a. 적어

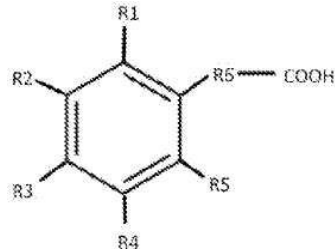
도 하나의 회합된 이온 중을 갖는 폴리펩티드, 및 b. 상기 이온 종이 이온성 액체를 구성하는 이온과 실질적으로 유사하도록 하는 적어도 하나의 이온성 액체.

[1800] 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드와 이온 종 사이의 회합은 비공유적이다.

[1801] 일부 실시양태에서, 상기 폴리펩티드와 이온 종 사이의 회합은 공유적이다.

[1802] 일부 실시양태에서, 경구 투여는 당뇨병을 치료하기 위한 것이다.

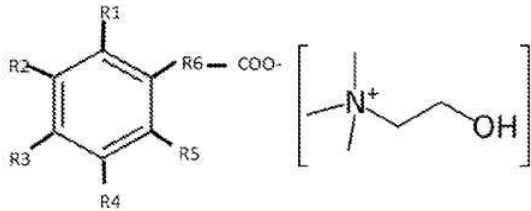
[1803] 또 다른 측면에서, 음이온이 다음의 화학적 형태를 갖는 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:



[1804]

[1805] 일부 실시양태에서, R1, R2, R3, R4 및 R5는 수소이고 R6은 CH=CH 또는 CH₂-CH₂이다.

[1806] 또 다른 측면에서, 하기 화학식으로 표시되는 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:



[1807]

[1808] 일부 실시양태에서, R1, R2, R3, R4 및 R5는 수소이고 R6은 CH=CH 또는 CH₂-CH₂이다.

[1809] 또 다른 측면에서, 콜리늄 양이온 및 신남산, 하이드로신남산, 말론산, 시트로넬산, 글루타르산, 만델산, 올레산, 리놀레산, 및 리시놀레산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[1810] 또 다른 측면에서, 추가의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 실시양태 1, 3 또는 6의 조성물을 포함하는 캡슐이 본원에 제공된다.

[1811] 일부 실시양태에서, 약물은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체이다.

[1812] 일부 실시양태에서, 약물은 리라글루티드, 엑세나티드, 또는 세마글루티드로부터 선택된 GLP-1 모방 약물이다.

[1813] 일부 실시양태에서, 약물은 리라글루티드, 엑세나티드, 또는 세마글루티드이다.

[1814] 또 다른 측면에서, 적어도 하나의 약물의 전달 방법으로서, 이온성 액체와 조합된 약물을 점막에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[1815] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 적어도 0.1% w/v의 농도로 존재한다.

[1816] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 2:1 내지 약 1:2의 양이온:음이온 비율을 포함한다.

[1817] 일부 실시양태에서, 이온성 액체와 조합된 활성 화합물은 1회 투여된다.

[1818] 일부 실시양태에서, 이온성 액체와 조합된 활성 화합물은 다중 용량으로 투여된다.

[1819] 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 핵산 분자를 포함한다.

[1820] 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 소분자를 포함한다.

[1821] 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 폴리펩티드를 포함한다.

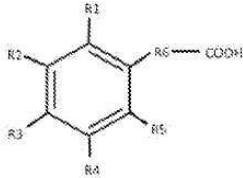
[1822] 또 다른 측면에서, 비만을 치료하거나, 체중 증가를 예방하거나, 대상체의 체중을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 다음을 포함하는 조성물을 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함한다: a. 적어도 하나의 회합

된 이온 종을 갖는 폴리펩티드; 및 b. 상기 이온 종이 또한 이온성 액체 내의 이온이 되도록 하는 적어도 하나의 이온성 액체.

[1823] 또 다른 측면에서, 이온성 액체를 포함하는 조성물을 투여함으로써 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 투여는 혈당 수준의 적어도 약간의 감소를 유도하는 것인 방법이 본원에 제공된다.

[1824] 또 다른 측면에서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:

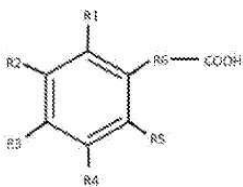
[1825] a. 다음 화학식을 갖는 화합물,



[1826] 및 b. 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체가 적어도 하나의 이온 종과 회합되도록 하는 상기 글루카곤 유사 펩티드-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체.

[1828] 또 다른 측면에서, 다음을 포함하는 조성물이 본원에 제공된다:

[1829] a. 다음 화학식을 갖는 화합물,



[1830] 및 b. 리라글루티드, 엑세나티드, 또는 세마글루티드로부터 선택된 글루카곤 유사 펩티드가 적어도 하나의 이온 종과 회합되도록 하는 상기 글루카곤 유사 펩티드.

[1832] 일부 실시양태에서, R1, R2, R3, R4 및 R5는 수소이고 R6은 CH=CH 또는 CH₂-CH₂이다.

[1833] 본 발명자들은 단백질에 대한 특정 변형이 제제화 및 전달을 위한 이온성 액체 조성물과의 사용을 놀랍게도 개선했다는 것을 발견하였다. 이들 제제는 환자 치료 목적으로 환자에게 경구로 전달될 수 있다.

[1834] 일 실시양태에서, 단백질 또는 펩티드가 하나 이상의 이온에 비공유적으로 부착되고, 이러한 이온이 제제에 존재하는 상기 이온성 액체에도 존재하는 조성물이 본원에 기재된다.

[1835] 일 실시양태에서, 단백질 또는 펩티드가 하나 이상의 이온에 공유적으로 부착되고, 이러한 이온이 제제에 존재하는 상기 이온성 액체에도 존재하는 조성물이 본원에 기재된다.

[1836] 일 실시양태에서, 펩티드의 공유적 또는 비공유적 변형에 사용되는 이온은 콜린 또는 콜린 유도체이다.

[1837] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 콜린 또는 콜린 유도체의 양이온 및 신남산을 포함하는 조성물이다.

[1838] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 적어도 0.1% w/v의 농도로 존재한다. 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 약 2:1 내지 약 1:2의 양이온:음이온 비율을 포함한다.

[1839] 일부 실시양태에서, 펩티드 제제는 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 제제는 다중 용량으로 투여된다.

[1840] 일 실시양태에서, 이온성 액체는 액체 충전 캡슐로 전달된다.

[1841] 일부 실시양태에서, 이온성 액체와 함께 전달되는 펩티드는 글루카곤 유사 펩티드(GLP-1) 또는 글루카곤 유사 펩티드 유도체이다.

[1842] 일부 실시양태에서, 이온성 액체와 함께 전달되는 단백질은 항체 또는 항체 단편이다.

[1843] 임의의 실시양태의 한 측면에서, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, NASH, 당뇨병 전증, 비만, 또는 기타 대사 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[1844] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 이온성 액체가 적어도 0.05M의 농도로 존재하도록 약학적으로 허용 가능한

희석제와 혼합된다.

- [1845] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 투여 후에 용해된다.
- [1846] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 순수 또는 무수 액체이다. 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 수용액이다.
- [1847] 일부 실시양태에서, 이온성 액체는 전달될 펩티드를 용해시키고 안정화시키는 역할을 한다.
- [1848] 또 다른 측면에서, 치료제 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.
- [1849] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [1850] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [1851] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설펜산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히프루산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키아테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설펜산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 핵산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설펜산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1852] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1853] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1854] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [1855] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [1856] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [1857] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 적어도 하나의 투과 강화제를 추가로 포함한다.
- [1858] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 투과 강화제는 살카프로제이트 나트륨(SNAC), 카프릴산 나트륨, 카프르산 나트륨, 담즙염, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜-비스-(2-아미노에틸에테르)-N,N',N'-테트라아세트산(EGTA), 및 3-[N,N-디메틸(3-팔미토일아미노프로필)-암모니오]-프로판설펜레이트(PPS), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [1859] 일부 실시양태에서, 담즙염은 데옥시콜산 나트륨, 케노데옥시콜산 나트륨, 타우로데옥시콜산 나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [1860] 또 다른 측면에서, 치료제의 용해도를 증가시키는 방법으로서, 치료제 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1861] 또 다른 측면에서, 치료제를 필요로 하는 대상체에서 치료제의 전달 효율을 향상시키거나 개선하는 방법으로서, 치료제 및 하나 이상의 이온성 액체를 포함하는 조성물을 제조하는 단계, 및 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.
- [1862] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다.
- [1863] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.
- [1864] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설폰산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설폰산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설폰산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나편산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1865] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1866] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.
- [1867] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.
- [1868] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.
- [1869] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.
- [1870] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 양이온의 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 1에 열거된 음이온의 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 이온성 액체의 군으로부터 선택된 이온성 액체를 포함한다.
- [1871] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는 약학 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 조성물 또는

본원에 제공된 바와 같은 화합물, 및 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체를 포함한다.

[1872] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아미노구아니딘, 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 아세틸콜린, 암모늄, 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 및 구아니딘 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체, 카르니틴, 또는 아세틸콜린을 포함한다.

[1873] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 12-하이드록시스테아르산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-아미노에탄설폰산(타우린산), 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3,7-디메틸옥탄산, 4-하이드록시벤젠설폰산, 4-하이드록시벤조산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아코니트산, 아라키돈산, 베헨산, 벤조산, 카페인산, 케노데옥시콜산, 시스-신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온산(하이드라트로프)산, DL-타르타르산, DL-트로프산, 에이코산이산, 에이코사펜탄산(EPA), 엘라이드산, 엘라그산, 에루크산, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 포름산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헵탄산, 헥산산, 하이드로신남산(3-페닐프로피온산), 이소부티르산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 리토콜산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메사콘산, 니코틴산, 노난산, 옥탄산, 올레산, 옥살산, p-쿠마르산, p-톨루엔설폰산, 팔미트산, 페릴산, 인산, 피멜산, 피발산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 소르빈산, 스테아르산, 숙신산, 시링산, 티글산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-신남산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 발레르산, 바닐산, 및 α -케토글루타르산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

[1874] 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 (R)- α -리포산, 2-(4-이소부틸페닐)프로피온산, 2-(4,4-디메틸-2-펜타닐)-5,7,7-트리메틸옥탄산, 2-헥실데칸산, 2-하이드록시히푸르산, 3,7-디메틸옥탄산, 4-메틸헥산산, 4-메틸옥탄산, 4-메틸발레르산, 5-노르보넨-2-카르복실산, 아비에트산, 아세트산, 아세틸시스테인, 아라키돈산, 카페인산, 신남산, 시트르산, 시트로넬산, 크로톤산, D-(+)-갈락톤산, 데칸산, 데옥시콜산, 에이코사펜탄산, 푸마르산, 게란산, 글루타르산, 글리콜산, 헥산산, 3-페닐프로피온산, 이소발레르산, L-(+)-타르타르산, L-아스코르빈산, L-글루타티온 환원형, 락트산, 라우르산, 레볼린산, 리놀레산, 리놀렌산, 말레산, 말론산, 메사콘산, 만델산, 노난산, 옥탄산, 올레산, p-톨루엔설폰산, 페릴산, 인산, 피멜산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 리시놀레산, 소르빈산, 시링산, 트랜스-2-데센산, 트랜스-2-헥센산, 트랜스-2-옥텐산, 트랜스-3-옥텐산, 트랜스-7-옥텐산, 트랜스-페룰산, 운데칸산, 바닐산, α -케토글루타르산, 3,3-디페닐프로피온산, 3,4-디하이드록시벤조산(프로토키테추산), 3-(4-하이드록시페닐)프로피온산, 3-메틸크로톤산, 4-하이드록시벤젠설폰산, 4-하이드록시벤조산, 아코니트산, 벤조산, 케노데옥시콜산, 디하이드로카페인산, DL-2-페닐프로피온(하이드라트로프)산, DL-트로프산, 에이코산이산, 엘라그산, 포름산, 헵탄산, 이소부티르산, DL-타르타르산, 리토콜산, 말산, 니코틴산, p-쿠마르산, 팔미트산, 피발산, 살리실산(2-하이드록시벤조산), 시나핀산(3,5-디메톡시-4-하이드록시신남산), 숙신산, 티글산, 발레르산, 스테아르산, 및 8-[(2-하이드록시벤조일)아미노]옥탄산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 글리콜산, 타르타르산, 말산, 하이드로신남산, 시트르산, 신남산, 만델산, 메사콘산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 신남산, 만델산, 시트르산, 리시놀레산, 리놀레산, 및 티글산으로 이루어진 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다.

[1875] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 콜린 또는 콜린 유도체-신남산, 콜린 또는 콜린 유도체-만델산, 콜린 또는 콜린 유도체-시트르산, 콜린 또는 콜린 유도체-리시놀레산, 콜린 또는 콜린 유도체-리놀레산, 또는 콜린 또는 콜린 유도체-티글산을 포함한다.

[1876] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 카르니틴-신남산, 카르니틴-만델산, 카르니틴-시트

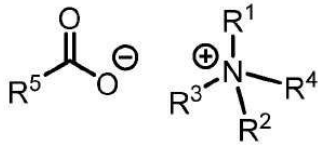
르산, 카르니틴-리시놀레산, 카르니틴-리놀레산, 또는 카르니틴-티글산을 포함한다.

[1877] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이온성 액체는 독립적으로 아세틸콜린-신남산, 아세틸콜린-만델산, 아세틸콜린-시트르산, 아세틸콜린-리시놀레산, 아세틸콜린-리놀레산, 또는 아세틸콜린-티글산을 포함한다.

[1878] 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 양이온의 군으로부터 선택된 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 1에 열거된 음이온의 군으로부터 선택된 음이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제8, 제9, 제10, 또는 그 이상의 이온성 액체는 독립적으로 표 2에 열거된 이온성 액체의 군으로부터 선택된 이온성 액체를 포함한다.

[1879] **치료제**

[1880] 일부 측면에서, 특히 화학식 I에 따른 화합물이 본원에 제공된다:



[1881]

[1882] 화학식 I.

[1883] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₁-C₅ 알킬이다.

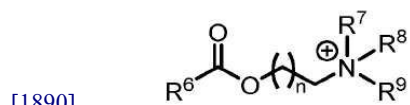
[1884] 일부 실시양태에서, R¹, R², 및 R³은 독립적으로 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R¹은 C₁-C₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₁₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R²는 C₁-C₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₁-C₂₀ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₁-C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₁-C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₁-C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R³은 C₁-C₁₆ 알킬이다. 일부 실시

치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{19} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{18} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{17} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{16} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{15} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{14} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{13} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{12} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{11} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_{10} 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_9 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_8 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_7 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_6 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_5 알킬이며, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_4 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 C_2-C_3 알킬이고, 여기서 C_2-C_5 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, 또는 C_{20} 알킬이고, 여기서 $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}$, 또는 C_{20} 알킬은 비치환되거나 1개 이상의 하이드록실로 치환된다.

[1887] 일부 실시양태에서, R^5 는 치료제이다.

[1888] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개의 탄소 원자 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 C_{20} 지방 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}$, 또는 C_{50} 지방산을 포함한다.

[1889] 일부 실시양태에서, 화학식 II에 따른 화합물이 본원에 제공된다:



[1891] 화학식 II.

[1892] 일부 실시양태에서, R^7, R^8 , 및 R^9 는 독립적으로 비치환 또는 치환된 C_1-C_5 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7 은

실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₁ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₂ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₃ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₄ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₅ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₆ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₈ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₁₉ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R⁹는 비치환 또는 치환된 C₂₀ 알킬이다.

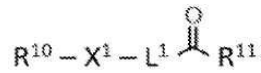
- [1895] 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시양태에서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 30이다.
- [1896] 일부 실시양태에서, R⁶은 치료제이다.
- [1897] 일부 실시양태에서, 화합물은 콜린 또는 콜린 유도체 유사 잔기를 포함하는 양이온 모이어티를 갖는 치료제를 포함한다.
- [1898] 일부 실시양태에서, 화합물은 Cys 잔기, Lys 잔기, 또는 이들의 조합 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르를 포함하는 치료제를 포함한다.
- [1899] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-8의 링커-대-치료제 비율을 포함하거나, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-4의 링커-대-치료제 비율을 포함하거나, 이들의 조합이다.
- [1900] 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Cys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-7, 2-8, 3-9, 4-10, 5-11, 6-12, 7-13, 8-14, 9-15, 10-16, 11-17, 12-18, 13-19, 14-20, 15-21, 16-22, 17-23, 18-24, 19-25, 20-26, 21-27, 22-28, 23-29, 24-30, 25-31, 26-32, 27-33, 28-34, 29-35, 30-36, 31-37, 32-38, 33-39, 34-40, 35-41, 36-42, 37-43, 38-44, 39-45, 40-46, 41-47, 42-48, 43-49, 또는 44-50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다.
- [1901] 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, Lys 잔기 상에 형성

된 하나 이상의 콜린 또는 콜린 유도체-펩티드 에스테르는 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 5-7, 6-8, 7-9, 8-10, 9-11, 10-12, 11-13, 12-14, 13-15, 14-16, 15-17, 16-18, 17-19, 18-20, 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 24-26, 25-27, 26-28, 27-29, 28-30, 29-31, 30-32, 31-33, 32-34, 33-35, 34-36, 35-37, 36-38, 37-39, 38-40, 39-41, 40-42, 41-43, 42-44, 43-45, 44-46, 45-47, 46-48, 47-49, 또는 48-50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다.

[1902] 일부 실시양태에서, 화합물은 18 또는 20개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50개의 탄소 길이로 이루어진 이산을 포함하는 치료제를 포함한다.

[1903] 일부 실시양태에서, 이산은 C₂₀ 지방 이산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이산은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, 또는 C₅₀ 지방산을 포함한다.

[1904] 일부 측면에서, 화학식 III에 따른 화합물이 본원에 제공된다:



[1905]

[1906] [화학식 III]

[1907] 식에서,

[1908] R¹⁰은 치료제이다;

[1909] R¹¹은 치환 또는 비치환된 C₅-C₁₀이고;

[1910] X¹은 -, -S-, 또는 -NH-이고;

[1911] L¹은 공유 결합 또는 링커이다.

[1912] 일부 실시양태에서, 화합물은 Lys 잔기, Cys 잔기, 또는 이들의 임의의 조합에 연결된 하나 이상의 R¹¹을 포함하는 치료제를 포함한다.

[1913] 일부 실시양태에서, R¹¹은 2-4의 링커-대-치료제 비율로 Lys 잔기에 연결되거나, R¹¹은 2-8의 링커-대-치료제 비율 또는 4의 링커-대-치료제 비율로 Cys 잔기에 연결되거나, 이들의 조합이다.

[1914] 일부 실시양태에서, R¹¹은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-치료제 비율로 Lys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R¹¹은 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-치료제 비율로 Lys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R¹¹은 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-치료제 비율로 Lys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R¹¹은 1-3, 2-4, 3-5, 4-6, 5-7, 6-8, 7-9, 8-10, 9-11, 10-12, 11-13, 12-14, 13-15, 14-16, 15-17, 16-18, 17-19, 18-20, 19-21, 20-22, 21-23, 22-24, 23-25, 24-26, 25-27, 26-28, 27-29, 28-30, 29-31, 30-32, 31-33, 32-34, 33-35, 34-36, 35-37, 36-38, 37-39, 38-40, 39-41, 40-42, 41-43, 42-44, 43-45, 44-46, 45-47, 46-48, 47-49, 또는 48-50의 링커-대-치료제 비율로 Lys 잔기에 연결된다.

- [1915] 일부 실시양태에서, R¹¹은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-치료제 비율로 Cys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R¹¹은 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-치료제 비율로 Cys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R¹¹은 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-치료제 비율로 Cys 잔기에 연결된다. 일부 실시양태에서, R¹¹은 1-7, 2-8, 3-9, 4-10, 5-11, 6-12, 7-13, 8-14, 9-15, 10-16, 11-17, 12-18, 13-19, 14-20, 15-21, 16-22, 17-23, 18-24, 19-25, 20-26, 21-27, 22-28, 23-29, 24-30, 25-31, 26-32, 27-33, 28-34, 29-35, 30-36, 31-37, 32-38, 33-39, 34-40, 35-41, 36-42, 37-43, 38-44, 39-45, 40-46, 41-47, 42-48, 43-49, 또는 44-50의 링커-대-치료제 비율로 Cys 잔기에 연결된다.
- [1916] 일부 실시양태에서, R¹¹은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-치료제 비율로 치료제에 연결된다.
- [1917] 일부 실시양태에서, 화합물은 이중 접합을 포함하는 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-2의 링커-대-치료제 비율을 포함한다.
- [1918] 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-50, 1-49, 1-48, 1-47, 1-46, 1-45, 1-44, 1-43, 1-42, 1-41, 1-40, 1-39, 1-38, 1-37, 1-36, 1-35, 1-34, 1-33, 1-32, 1-31, 1-30, 1-29, 1-28, 1-27, 1-26, 1-25, 1-24, 1-23, 1-22, 1-21, 1-20, 1-19, 1-18, 1-17, 1-16, 1-15, 1-14, 1-13, 1-12, 1-11, 1-10, 1-9, 1-8, 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 또는 1-2의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 2-50, 3-50, 4-50, 5-50, 6-50, 7-50, 8-50, 9-50, 10-50, 11-50, 12-50, 13-50, 14-50, 15-50, 16-50, 17-50, 18-50, 19-50, 20-50, 21-50, 22-50, 23-50, 24-50, 25-50, 26-50, 27-50, 28-50, 29-50, 30-50, 31-50, 32-50, 33-50, 34-50, 35-50, 36-50, 37-50, 38-50, 39-50, 40-50, 41-50, 42-50, 43-50, 44-50, 45-50, 46-50, 47-50, 48-50, 또는 49-50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이중 접합은 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 16-17, 17-18, 18-19, 19-20, 20-21, 21-22, 22-23, 23-24, 24-25, 25-26, 26-27, 27-28, 28-29, 29-30, 30-31, 31-32, 32-33, 33-34, 34-35, 35-36, 36-37, 37-38, 38-39, 39-40, 40-41, 41-42, 42-43, 43-44, 44-45, 45-46, 46-47, 47-48, 48-49, 또는 49-50의 링커-대-치료제 비율을 포함한다.
- [1919] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.1% w/v이다.
- [1920] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 99% w/v이다.
- [1921] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.05M이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물의 농도는 적어도 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 100M이다.
- [1922] 일부 실시양태에서, 치료제의 소수성을 향상시키기 위해, 치료제는 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 이중 접합(또는 이중 공유 접합)을 통해 치료제에 연결된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 신남산이다.

- [1923] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 유리 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민과 비공유적으로 회합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합과 비공유적으로 회합된다.
- [1924] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 유리 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 펩티드 백본에 있는 N-말단 아민에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 치료제의 Gln 잔기의 아민 기, Asn 잔기의 아민 기, Arg 잔기의 아민 기, Lys 잔기의 아민 기, His 잔기의 아민 기, 또는 이들의 조합에 공유적으로 접합된다.
- [1925] **실시예**
- [1926] **실시예 1: 콜린-예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편**
- [1927] 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 비공유적 콜린 유도체(예를 들어, 도 5)를 1:1 (콜린: 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 단편) 내지 164:1(콜린: 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편)의 비율로 제조하였다. 콜린-예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편을 제조하기 위해, 164, 132, 82, 66, 41, 33, 또는 1 당량의 중탄산콜린(80 중량% 용액)을 5 mL Protein LoBind® Eppendorf Tube에 들어 있는 100 μ L의 인산 완충 식염수 중 10 mg 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편에 첨가하였다. 동결건조로 물을 제거하였다. 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 콜린 유도체의 물리적 외관은 백색 고체 결정이다.
- [1928] 일부 실시양태에서, 반응할 수 있는 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 잔기에는 다음이 포함된다: 44개의 E(글루탐산), 34개의 D(아스파르트산) 잔기, 4개의 C-말단 영역(중쇄 및 경쇄 각각에 1개), 서열 번호 24 및 서열 번호 2의 서열에 따라 총 82개의 잔기. 일부 실시양태에서, 반응할 수 있는 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 중쇄 잔기에는 서열 번호 24의 서열에 따라 하나의 중쇄에 10개의 E 잔기 및 8개의 D 잔기가 포함된다. 일부 실시양태에서, 반응할 수 있는 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 경쇄의 잔기에는 서열 번호 2의 서열에 따라 각 경쇄에 12개의 E 및 9개의 D 잔기가 포함된다. 일부 실시양태에서, 반응할 수 있는 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 잔기에는 44개의 E 잔기와 34개의 D 잔기가 포함된다. 일부 실시양태에서, 4개의 C-말단 영역은 이온화 가능하다. 일부 실시양태에서, 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편은 전체적으로 82개의 이온화 가능한 잔기를 포함한다.
- [1929] 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 공유적 콜린 유도체(예를 들어, 도 6a)는 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편에 콜린을 연결하기 위해 도 6b에 도시된 바와 같은 예시적인 화학 반응에 의해 제조한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 콜린은 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 리신 잔기, 시스테인 잔기 또는 이들의 조합에 추가로 연결한다(예를 들어, 도 7).
- [1930] **실시예 2: 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편 지질화**
- [1931] 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편의 소수성을 향상시키기 위해, 지방산에 연결된 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편(예를 들어, 도 8a)을 도 8b에 도시된 바와 같은 예시적인 화학 반응에 의해 제조한다. 일부 실시양태에서, 지방산 또는 카르복실산 함유 분자는 반응 조건이 일반적으로 예를 들어 문헌[Chaubet et al., Investigating Ugi/Passerini Multicomponent Reactions for the Site-Selective Conjugation of Native Trastuzumab, Chem. Eur. J. 2020, 26, 13797 - 13805]에 기술된 반응 절차에 따라 이중 접합(또는 이중 공유 접합)을 통해 예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편에 연결한다(예를 들어, 도 9a).
- [1932] **실시예 3: 콜린-기타 항체**
- [1933] 실시예 1 및 2에 기재된 유사한 절차를 사용하여, 다른 항체 및 지방산 또는 카르복실산 함유 분자에 연결된 항체의 콜린 유도체 형태를 제조한다. 일부 실시양태에서, 예시적인 항체에는 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편, 항-인간 IL-12 및 IL-23 서브유닛 항체 또는 이의 항체 단편, 인간 단클론 항-TNF- α 항체, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 1$ 항체, 항-인테그린 $\alpha 4\beta 7$ 항체, 및 항-TNF- α 항체의 단편이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

일부 실시양태에서, 예시적인 항체에는 아달리무맙, 우스테키누맙, 콜리무맙, 나탈리주맙, 베돌리주맙, 및 세르틀리주맙 펩타이드가 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

- [1934] **실시예 4: 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체**
- [1935] 콜린의 비공유적 유도체는 1:1(콜린: 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체) 내지 28:1(콜린: 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체)의 비율로 제조하였다. 유사한 절차를 사용하여 펩티드 YY, 아밀린, 글루카곤, GIP, 리라글루티드, 엑세나티드의 콜린 유도체 형태를 제조할 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체를 제조하기 위해, 28, 7, 또는 1 당량의 중탄산콜린(80 중량% 용액)을 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 들어 있는 200 μ L의 정제수 중 50 mg의 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체에 첨가하였다. 40°C, 15 mbar에서 1시간 동안 회전 증발에 의해 물을 제거하였다. 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 콜린 유도체의 물리적 외관은 백색 고체 결정이다.
- [1936] **실시예 5: 공유적 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체**
- [1937] 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 공유적 콜린 유도체(예를 들어, 도 17b)는 1:1(콜린: 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체) 내지 28:1(콜린: 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체)의 비율로 제조한다.
- [1938] 일부 실시양태에서, 양이온으로 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체에 존재하는 7개의 잠재적인 에스테르화 부위가 있다(예를 들어, 도 17b). 일부 실시양태에서, 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 에스테르 유도체는 양이온(예를 들어 콜린)을 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 구조 상의 적어도 1개 또는 최대 7개 부위에 접합시킴으로써 형성할 수 있다.
- [1939] 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 화학적 구조는 도 20a에 도시되어 있고 다양한 비율로 나타낸 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 구조는 도 20b(1:1 비율), 도 20c(7:1 비율) 및 도 20d(28:1 비율)에 도시되어 있다. 일부 실시양태에서, 콜린 이온화는 -COOH 부위 중 어느 곳에서나 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 과잉 중탄산염은 28:1 비율에서도 존재한다.
- [1940] **실시예 6: HPLC에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화**
- [1941] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화는 도 22에 나타낸다.
- [1942] 체류 시간은 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경우 22.039분이었고; 1:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경우 22.031분이었고; 7:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경우 22.047분이었고; 28:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경우 22.043분이었다.
- [1943] 목표 농도가 8.00 mg/mL이지만, 1:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 농도는 7.848 mg/mL이었고; 7:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 농도는 6.573 mg/mL이었고; 28:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 농도는 3.868 mg/mL이었다.
- [1944] 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 계산된/결정된 % 질량은 1:1의 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경우 98%/98%였고; 7:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경우 85%/82%였고; 28:1 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 경우 50%/48%였다.
- [1945] **결론**
- [1946] 동일한 질량의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체를 각 이온 비율에 대해 계량하였다.
- [1947] 피크 면적의 차이는 각각의 고체 형태에 존재하는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의

모방체의 %에 해당한다.

- [1948] 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 피크는 중탄산콜린으로 이온화될 때 이동되거나 변경되지 않는다.
- [1949] 새로운 피크는 나타나지 않으며, 이는 이온화 반응 동안 펩티드가 그대로 유지된다는 것을 나타낸다.
- [1950] **실시예 7: pH에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화**
- [1951] pH에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화는 **도 23a-23d**에 나타난다. **도 23a**는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 대해 정규화되어 있지 않다. **도 23b**는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다.
- [1952] 참고 데이터 - 콜린의 pKa는 대략 14였고, 중탄산염의 pKa는 대략 6이었다.
- [1953] **결론**
- [1954] 각각의 이온 비율에 존재하는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 정규화를 고려할 때 매우 작은 차이가 관찰되었다.
- [1955] 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 7:1은 약간 더 산성인 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 1:1 및 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 28:1에 비해 물에서 염기성이 가장 큰 pH를 갖는다.
- [1956] 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 7:1은 존재하는 중탄산염의 양이 가장 적을 것이며, 이는 중탄산염의 거의 100%가 반응 동안 소모되어 용액이 콜린 pKa 방향으로 기울게 만들 것이기 때문이다.
- [1957] 더 많은 중탄산콜린이 첨가될 때 pH의 비선형 상승 및 하강 때문에, 이는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체가 이온화되었음을 나타내는 것으로 보인다.
- [1958] **도 23c**는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시하며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 중탄산콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다. **도 23d**는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 pH에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 음성 대조군의 예시적인 분석적 특성화 결과를 보여주며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 염화콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-Cl-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다.
- [1959] 참고 데이터 - 콜린의 pKa는 대략 14였고, 중탄산염의 pKa는 대략 6이었다.
- [1960] 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 4:1은 중탄산콜린을 사용하여 형성될 때 물에서 염기성이 가장 큰 pH를 갖는 반면, 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 1:1, 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 7:1, 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 14:1, 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 28:1, 및 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 56:1은 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 4:1과 비교하여 더 낮은 pH를 나타낸다.
- [1961] 중탄산콜린 대신 염화콜린을 반응에 사용한 경우, pH는 1:1 및 4:1의 비율의 미접합된 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체에 가깝게 유지되었고, 염화콜린의 양이 증가할수록 더 산성이 되었다.

- [1962] 더 많은 중탄산콜린이 첨가될 때 pH의 비선형 상승 및 하강 때문에, 이는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체가 이온화되었음을 나타내는 것으로 보이며, 특히 이 개념은 음성 대조군인 염화콜린의 존재하에서 관찰되지 않았다.
- [1963] 일부 실시양태에서, 중탄산콜린은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 상의 유리 카르복실기와 반응하여 신규 콜린-GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화콜린은 유리 카르복실산기와 반응하지 않으므로 음성 대조군으로 사용할 수 있다. 반응하지 않은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 도면에서 콜린-Cl-GLP 유사체로 열거하였다. 상기 기재된 바와 같은 포함된 pH 데이터는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체가 중탄산콜린이 사용될 때 실제로 이온화된다는 것을 추가로 뒷받침한다.
- [1964] **실시예 8: 전도도에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화**
- [1965] 전도도에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화는 도 24a-24d에 나타난다. 도 24a는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 대해 정규화되어 있지 않다. 도 24b는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시한다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다.
- [1966] **결론**
- [1967] 용액 중 다양한 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 각각의 전도도는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 유사체 질량에 대해 정규화한 후에도 콜린 양이 증가함에 따라 증가한다.
- [1968] 도 24c는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시하며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 중탄산콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다. 도 24d는 물 중 2 mg/mL 용액을 사용한 전도도에 기초한 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체("GLP-1 유사체")의 음성 대조군의 예시적인 분석적 특성화 결과를 도시하며, 여기서 그래프 위에 표시된 바와 같이 염화콜린을 사용한 예시적인 반응이 사용되었다. 콜린-Cl-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 결과는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 질량에 정규화되어 있다.
- [1969] **결론**
- [1970] 용액 중 다양한 비율의 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 각각의 전도도는 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 유사체 질량에 대해 정규화한 후에도 콜린 양이 증가함에 따라 증가한다.
- [1971] 염화콜린(음성 대조군)과 비교하여 중탄산콜린을 반응에 사용한 경우 전도도는 1:1 내지 7:1의 비율 사이에서 더 점진적으로 증가하였는데, 이는 중탄산콜린을 사용할 때 GLP-1 유사체 또는 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 의도된 이온화가 발생하였음을 시사한다.
- [1972] 일부 실시양태에서, 중탄산콜린은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 상의 유리 카르복실기와 반응하여 신규 콜린-GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체를 생성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 염화콜린은 유리 카르복실산기와 반응하지 않으므로 음성 대조군으로 사용할 수 있다. 반응하지 않은 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체는 도면에서 콜린-Cl-GLP 유사체로 열거하였다. 상기 기재된 바와 같은 포함된 전도도 데이터는 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체가 중탄산콜린이 사용될 때 실제로 이온화된다는 것을 추가로 뒷받침한다.
- [1973] **실시예 9: NMR에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실**

시양태의 예시적인 분석적 특성화

- [1974] NMR에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화는 **도 25a 및 25b**에 나타난다. **도 25a**는 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 비율의 NMR에 기초한 예시적인 분석적 특성화 결과를 보여준다. **도 25b**는 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 비율의 NMR에 기초한 예시적인 분석적 특성화 결과를 더 크게 도시한 것이다.
- [1975] 결론
- [1976] 카르복실산 양성자 피크(화살표로 강조 표시됨)는 콜린 양이 증가함에 따라 사라지며, 이는 펩티드의 이온화를 나타낸다.
- [1977] **실시예 10: 푸리에 변환 적외선 분광법(FTIR)에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특성화**
- [1978] 푸리에 변환 적외선 분광법(FTIR)에 기초한 콜린-예시적인 GLP-1 유사체, 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 예시적인 실시양태의 예시적인 분석적 특징은 **도 26**에 나타난다.
- [1979] 결론
- [1980] 약 1648 nm(화살표로 강조 표시)의 카르복실산 기 관련 피크는 콜린 양이 증가함에 따라 이동하며, 이는 결합 에너지의 변화를 나타낸다.
- [1981] **실시예 11: 신남산-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체**
- [1982] 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체의 공유적 신남산 유도체(예를 들어, 도 27)는 1:1(신남산: 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체) 내지 28:1(신남산: 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체)의 비율로 제조한다.
- [1983] 일부 실시양태에서, 음이온으로 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체에 존재하는 7개의 잠재적인 에스테르화 부위가 있다(예를 들어, 도 27). 일부 실시양태에서, 신남산-예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 에스테르 유도체는 음이온(예를 들어 신남산)을 예시적인 GLP-1 유사체 또는 이의 기능적 변이체 또는 이의 모방체 구조 상의 적어도 1개 또는 최대 7개 부위에 접합시킴으로써 형성할 수 있다.
- [1984] **실시예 12: 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 백본을 사용한 예시적인 콜린-변형된 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 이온성 유도체 구조**
- [1985] 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 비공유적 콜린 유도체(예를 들어, 도 13)는 1:1(콜린:예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체) 내지 20:1(콜린: 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체)의 비율로 제조한다. 콜린-예시적인 키메라 단클론 항-TNF- α 항체 또는 이의 항체 단편을 제조하기 위해, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 또는 20 당량의 중탄산콜린(80 중량% 용액)을 5 mL Protein LoBind® Eppendorf 튜브에 들어 있는 인산 완충 식염수 중 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 첨가한다. 동결건조로 물을 제거한다.
- [1986] 일부 실시양태에서, 양이온으로 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 존재하는 5개의 이온화 가능한 기가 있다(예를 들어, 도 13). 일부 실시양태에서, 콜린-예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 이온성 유도체의 콜린:예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 비율은 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 또는 20:1이다.
- [1987] **실시예 13: 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 백본을 사용한 예시적인 콜린-변형된 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 에스테르 구조**
- [1988] 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체의 공유적 콜린 유도체(예를 들어, 도 14)는 1:1(콜린: 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체) 내지 20:1(콜린: 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체)의 비율 형태로 제조한다.
- [1989] 일부 실시양태에서, 양이온으로 예시적인 이중 GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체에 존재하는 5개의 잠재적인 에스테르화 부위가 있다(예를 들어, 도 14). 일부 실시양태에서, 콜린-예시적인 이중

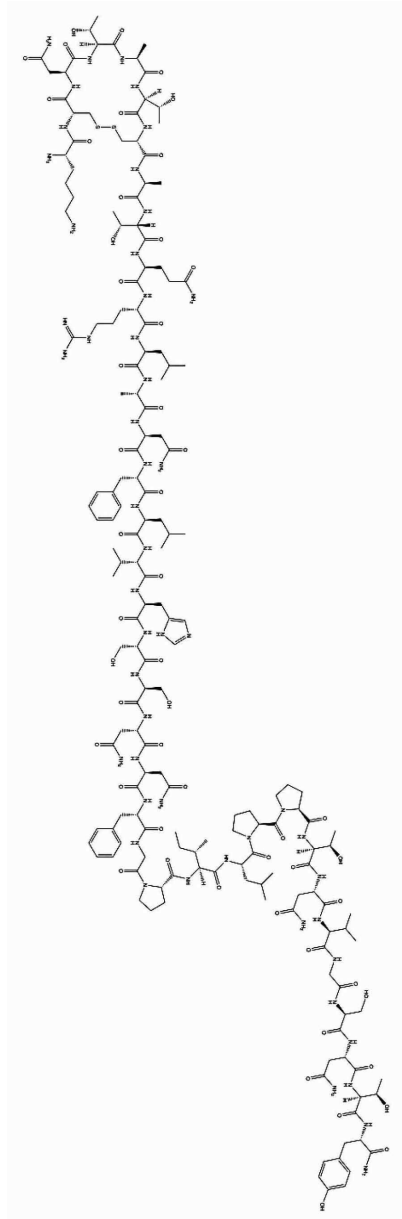
GIP/GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 에스테르 유도체는 양이온(예를 들어 콜린)을 예시적인 이 중 GLP-1 수용체 아고니스트 또는 이의 기능적 변이체 구조 상의 적어도 1개 또는 최대 5개 부위에 접합시킴으로써 형성할 수 있다.

[1990]

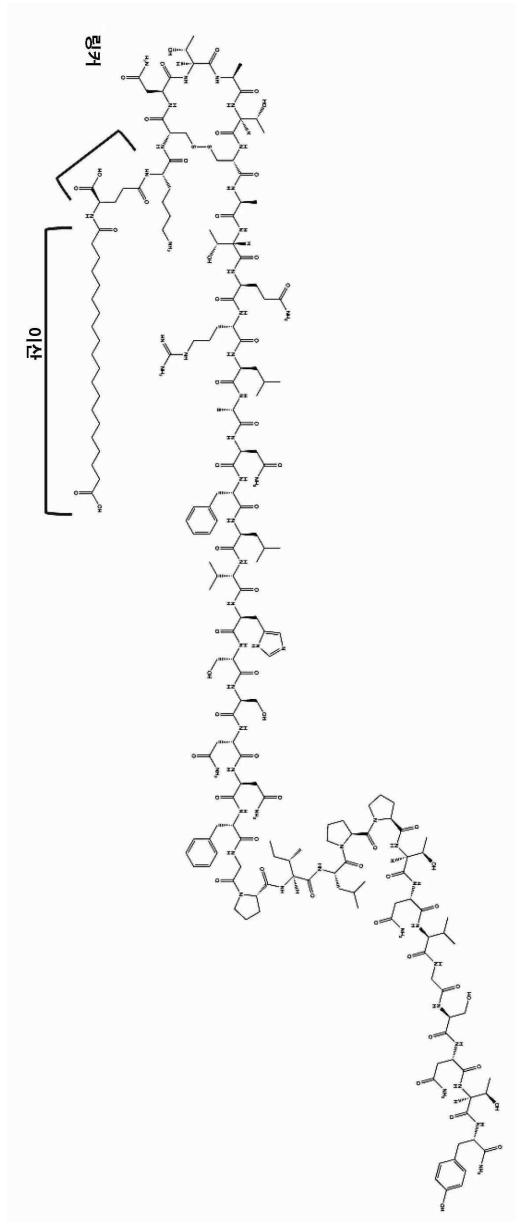
또한, 본 개시 내용을 검토함으로써, 관련된 조항 중 하나 또는 그 군에 제시된 하나 이상의 측면 또는 특징이 다른 조항에 또는 다른 조항 중 하나 이상의 측면 또는 특징과 조합되어 포함될 수도 있다는 것이 고려된다는 것이 이해될 것이다.

도면

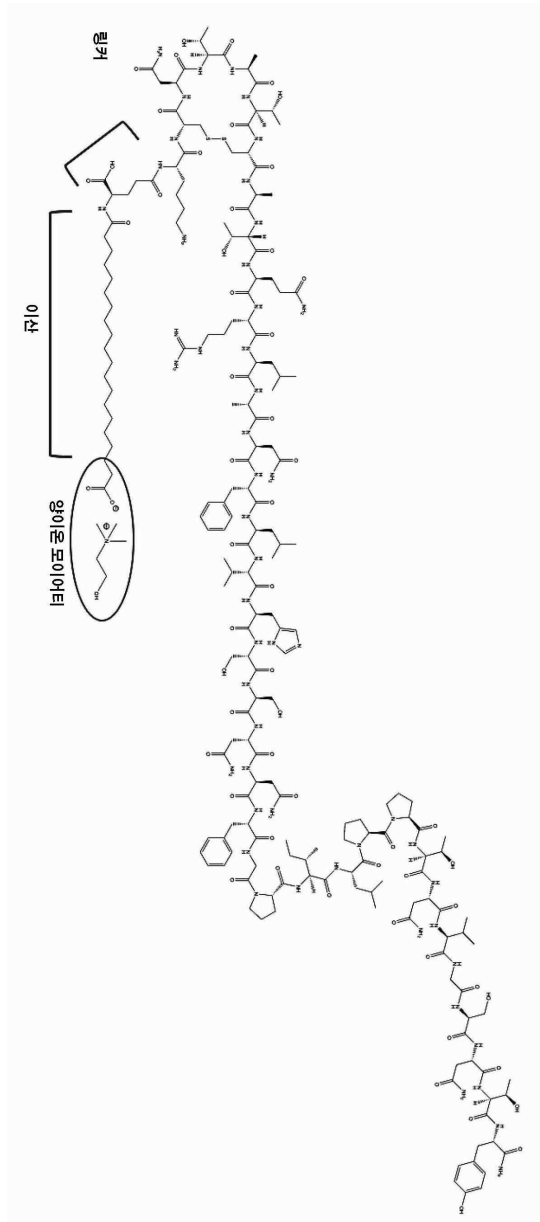
도면1



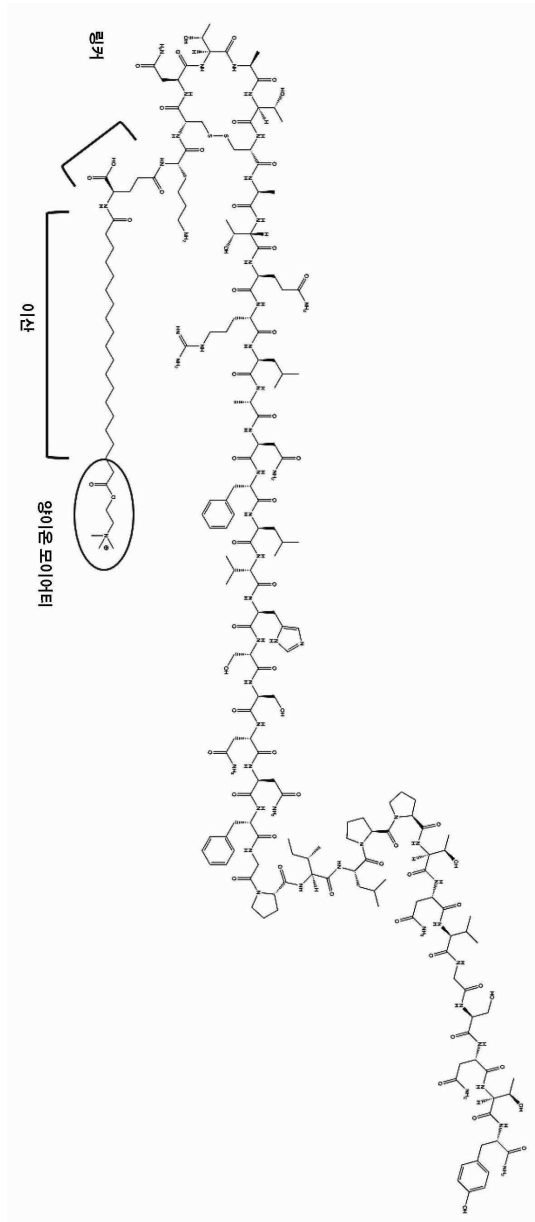
도면2



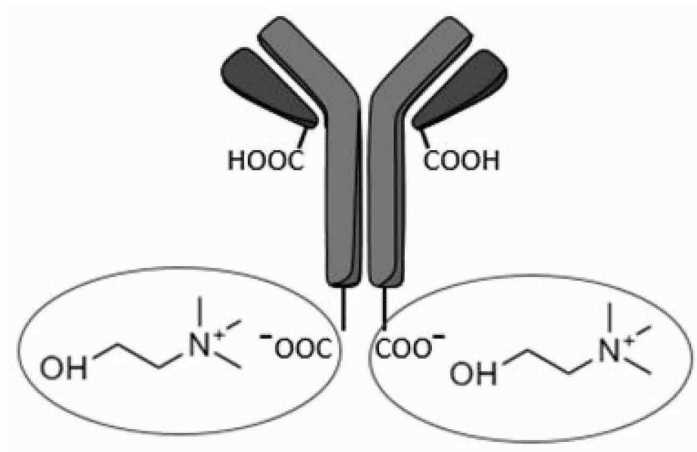
도면3



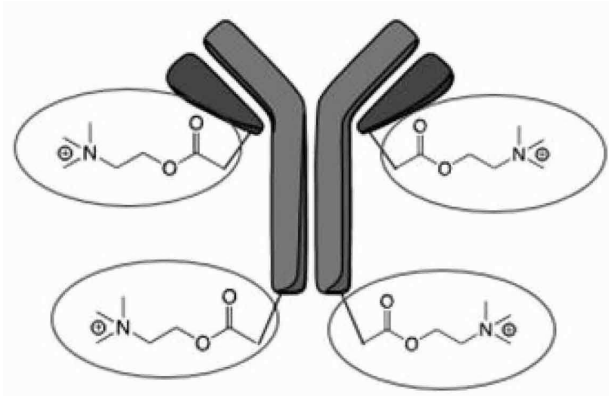
도면4



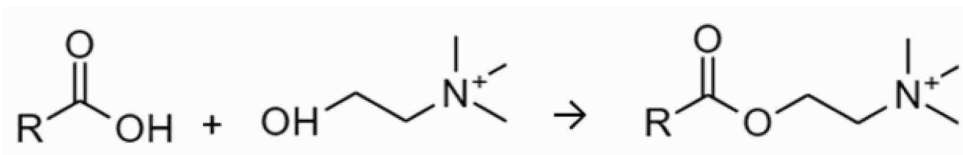
도면5



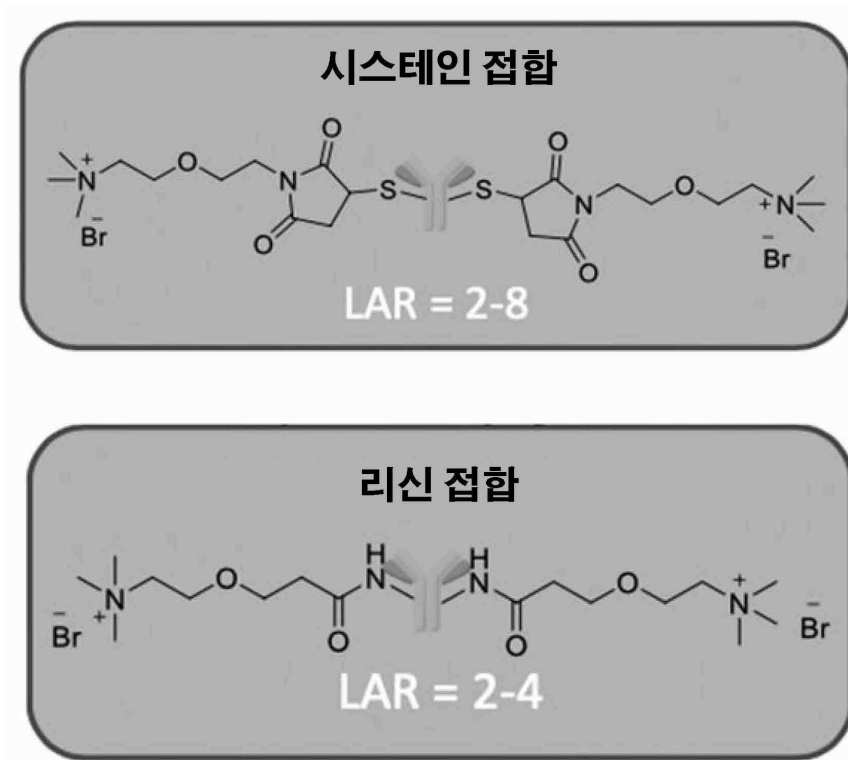
도면6a



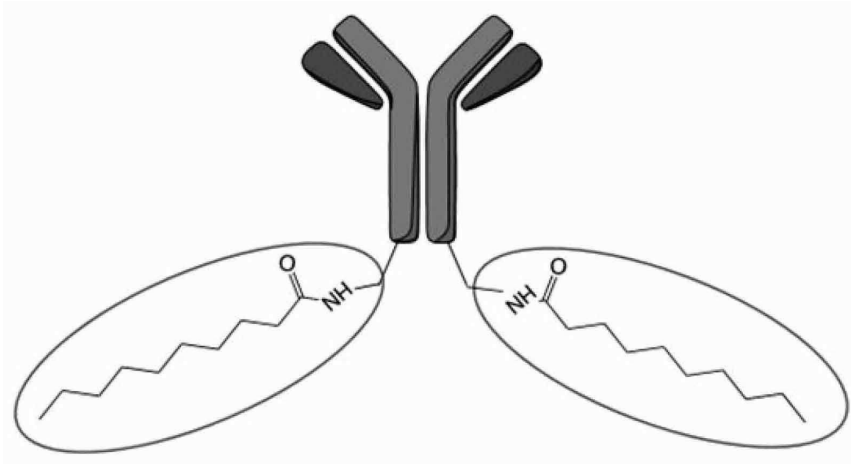
도면6b



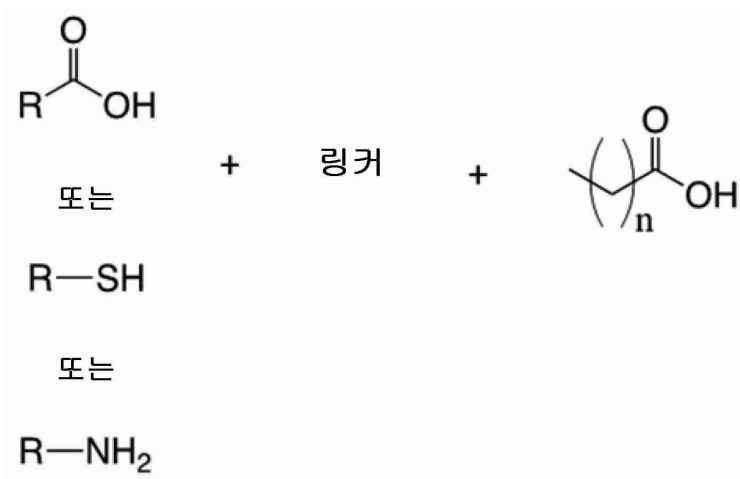
도면7



도면8a

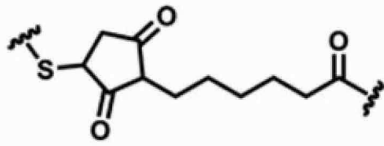


도면8b

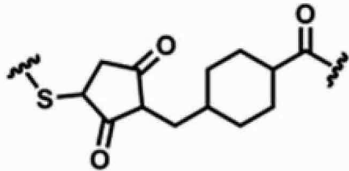


도면8c

절단 불가능한 링커

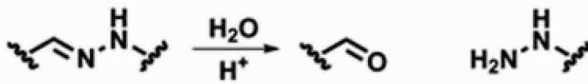


말레이미드 알칸 링커



말레이미드 사이클로헥산 링커 "MCC"

화학적으로 절단 가능한 링커

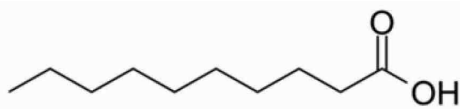


히드라존 링커

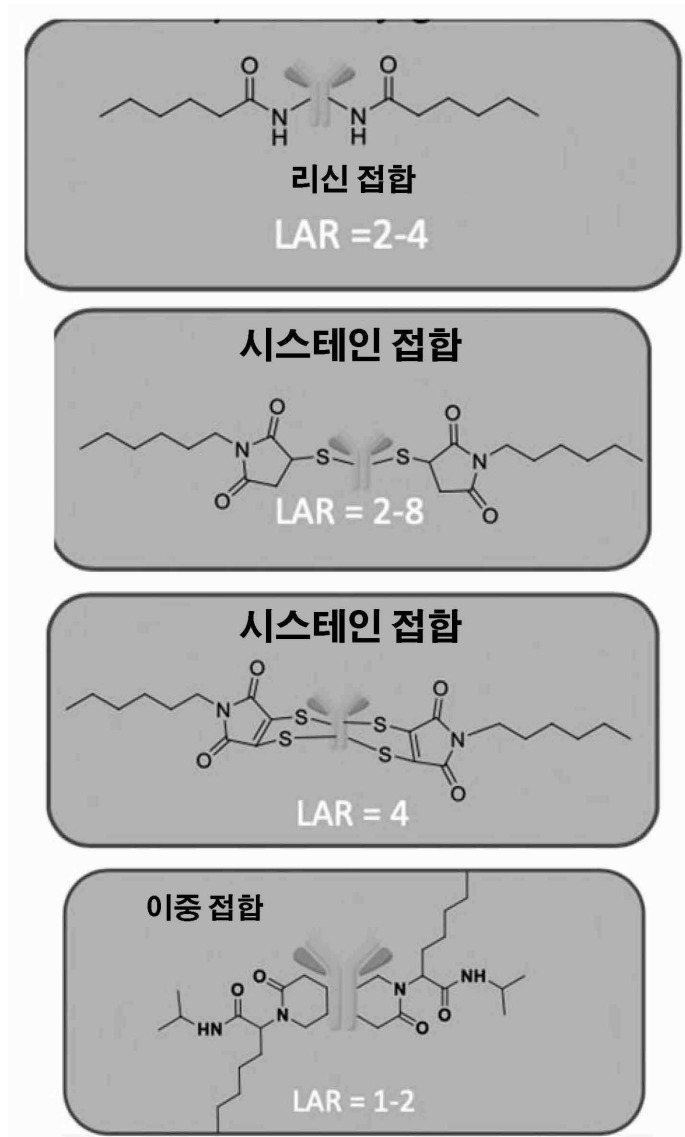


이황화 링커 "SPP"

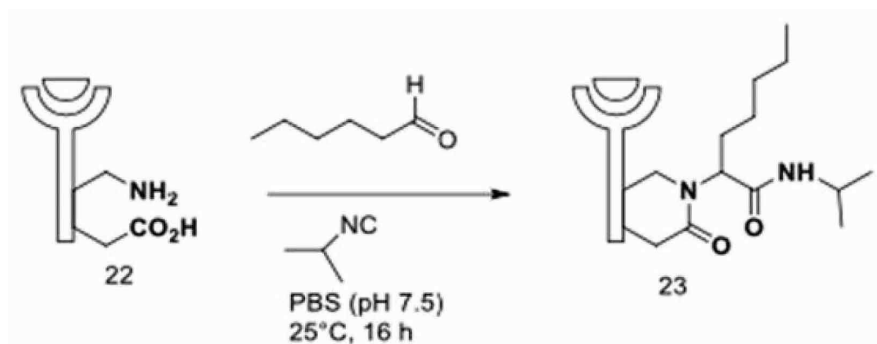
도면8d



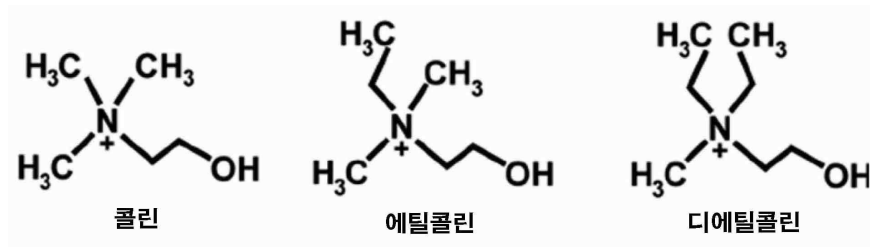
도면9a



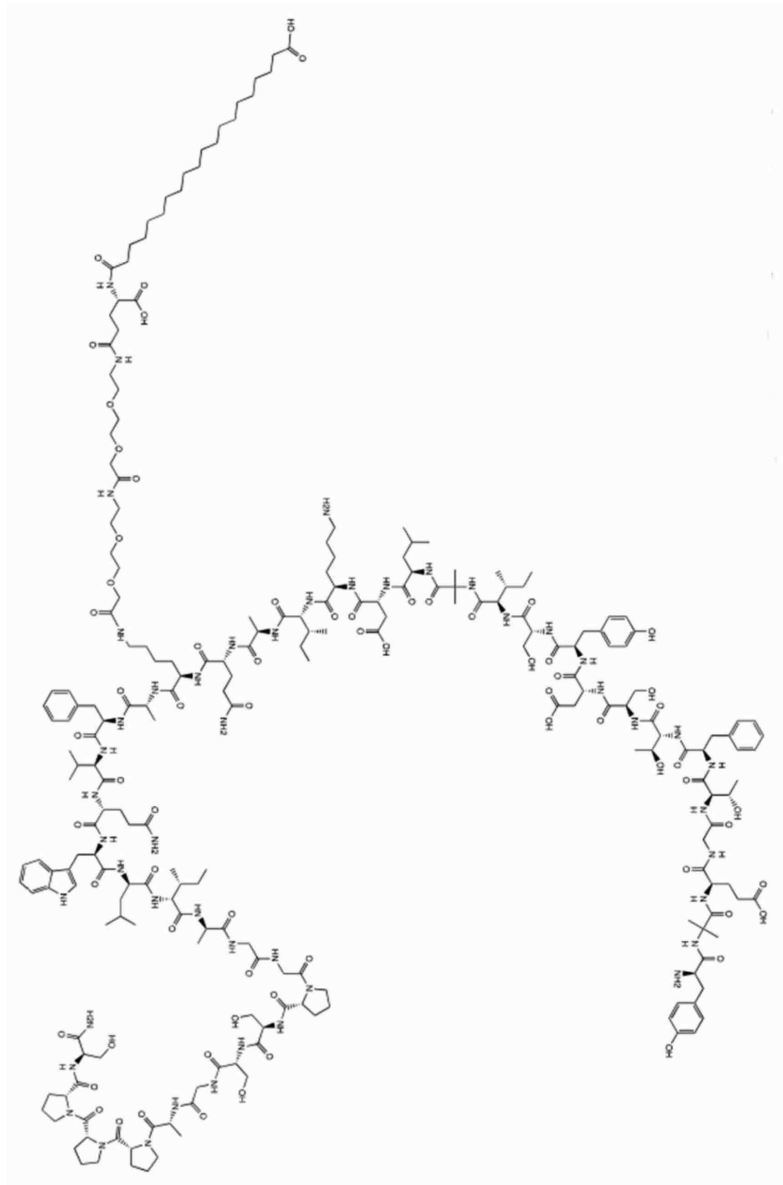
도면9b



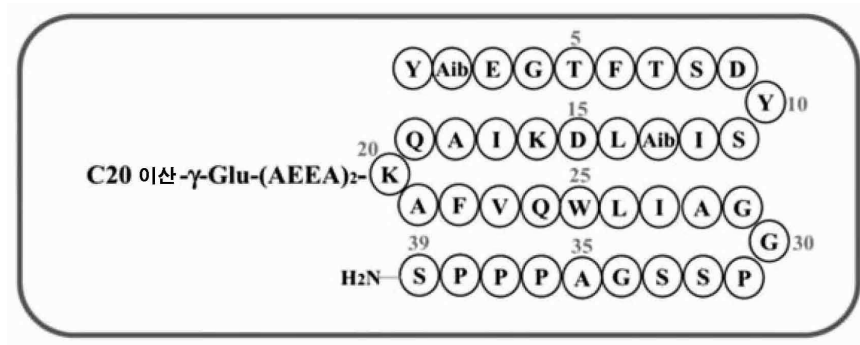
도면10



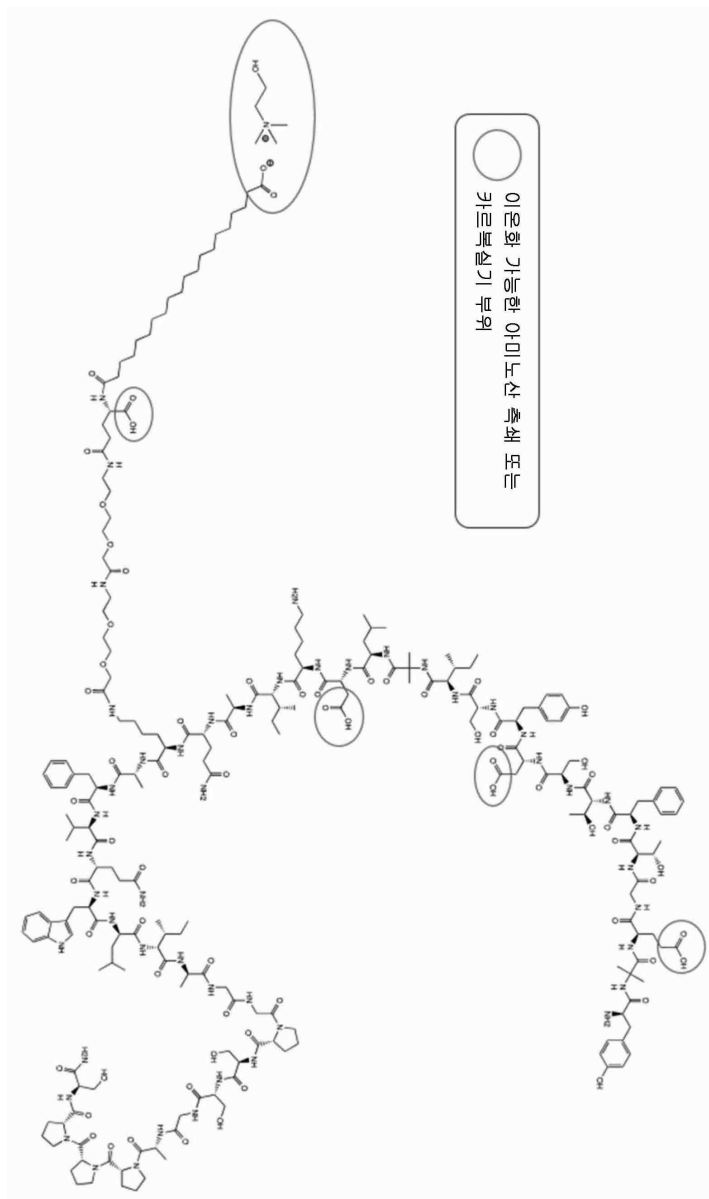
도면11



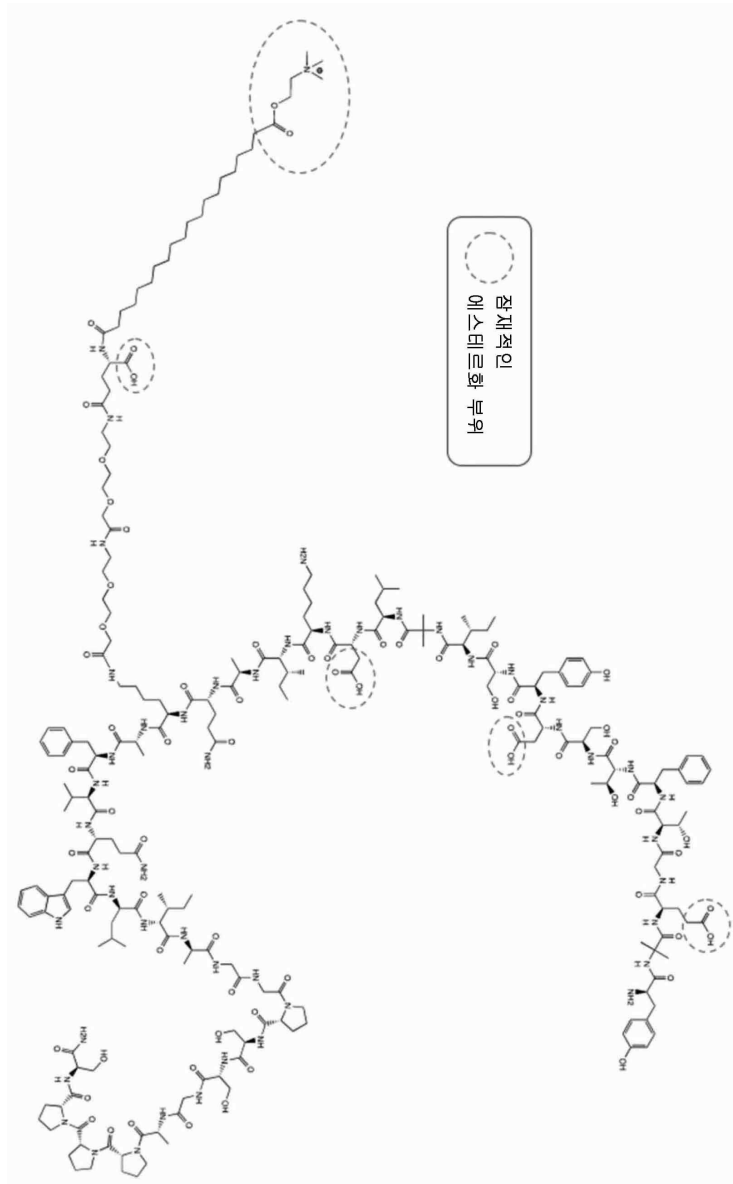
도면12



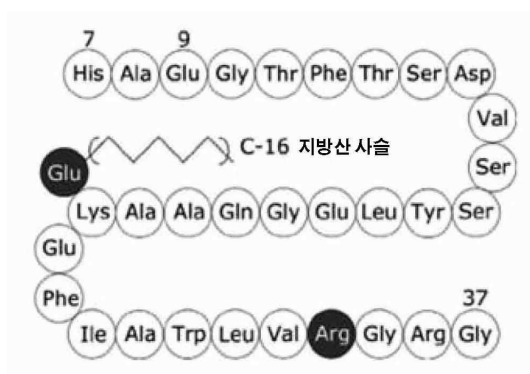
도면13



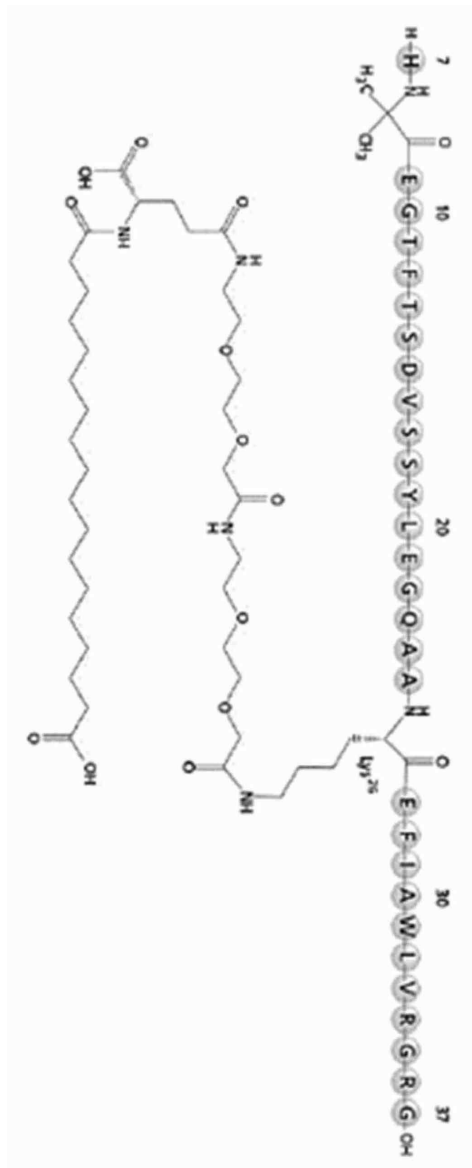
도면14



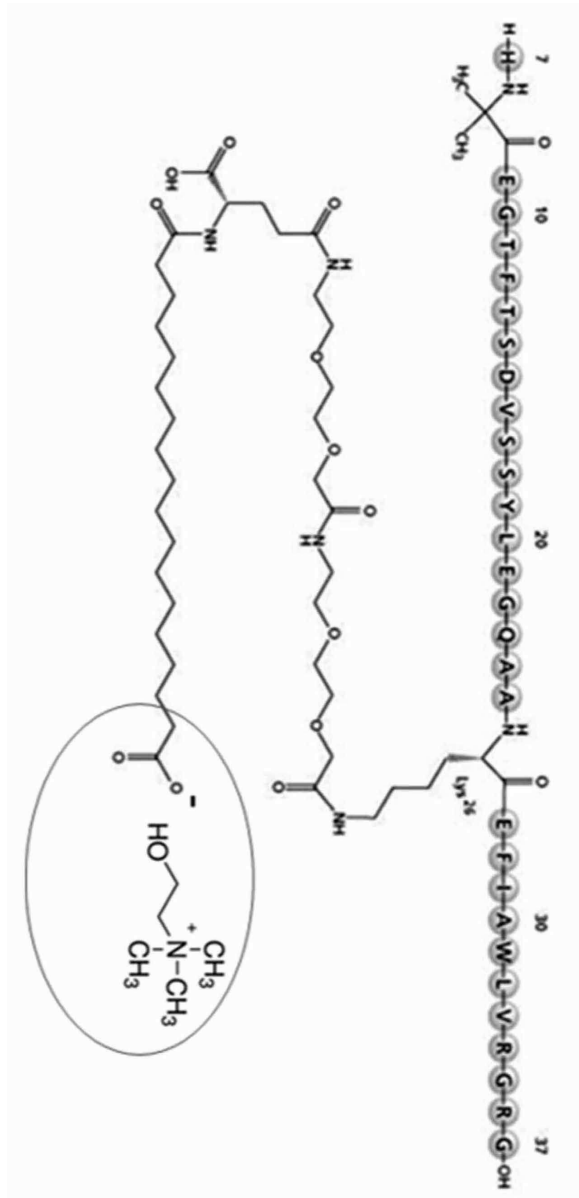
도면15a



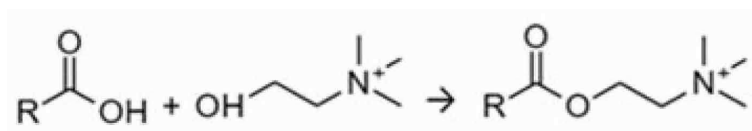
도면15b



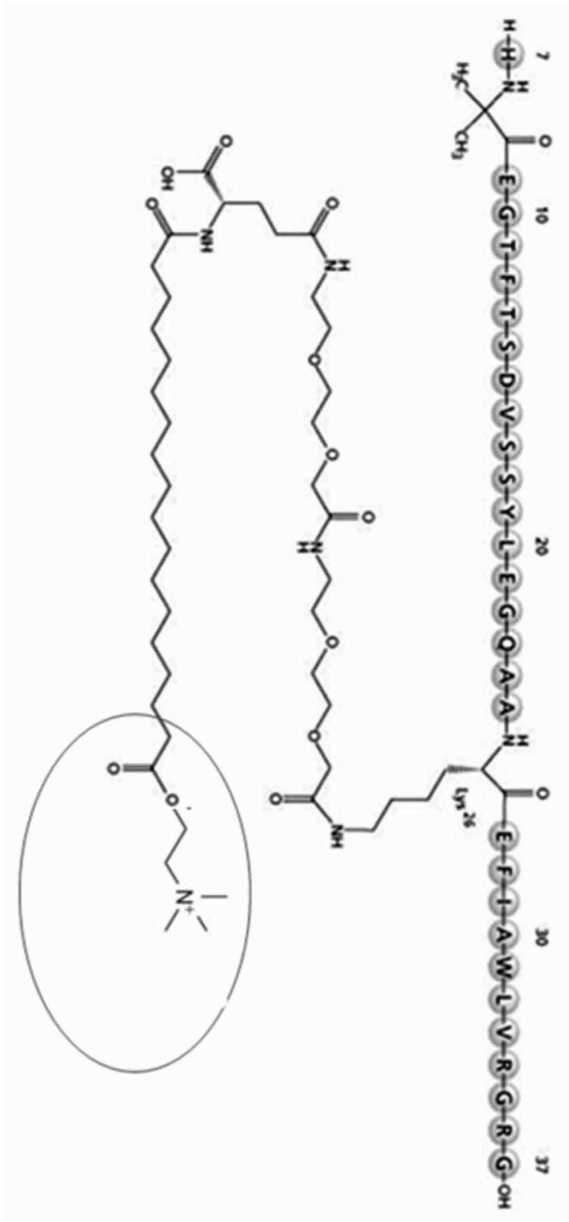
도면16



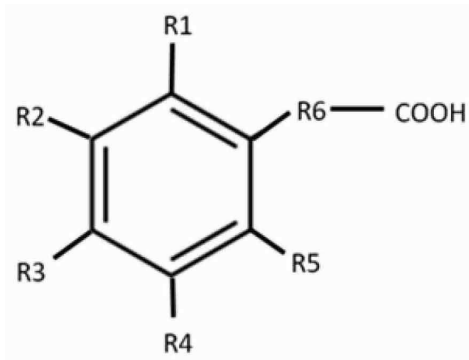
도면17a



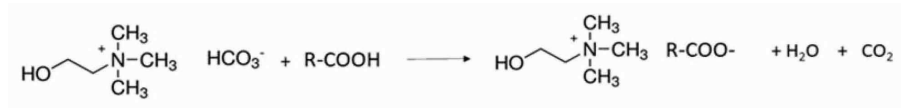
도면17b



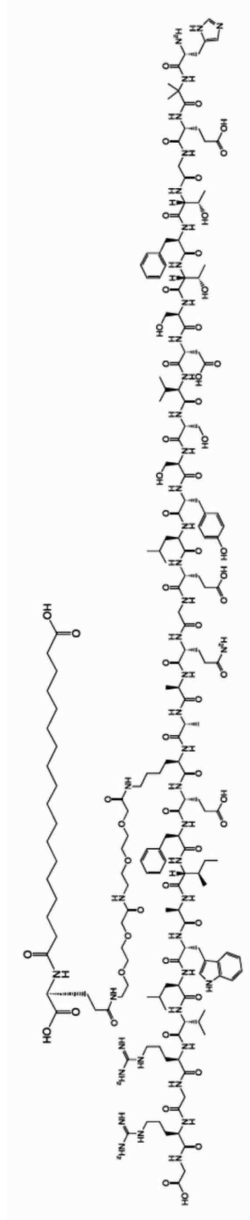
도면18



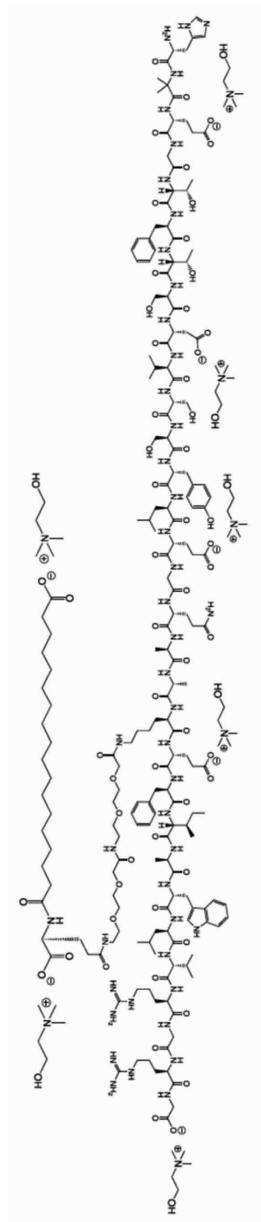
도면19



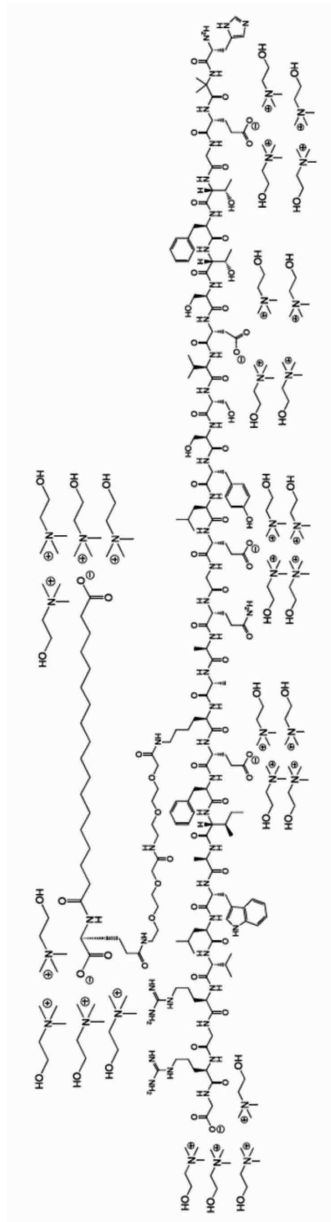
도면20a



도면20c



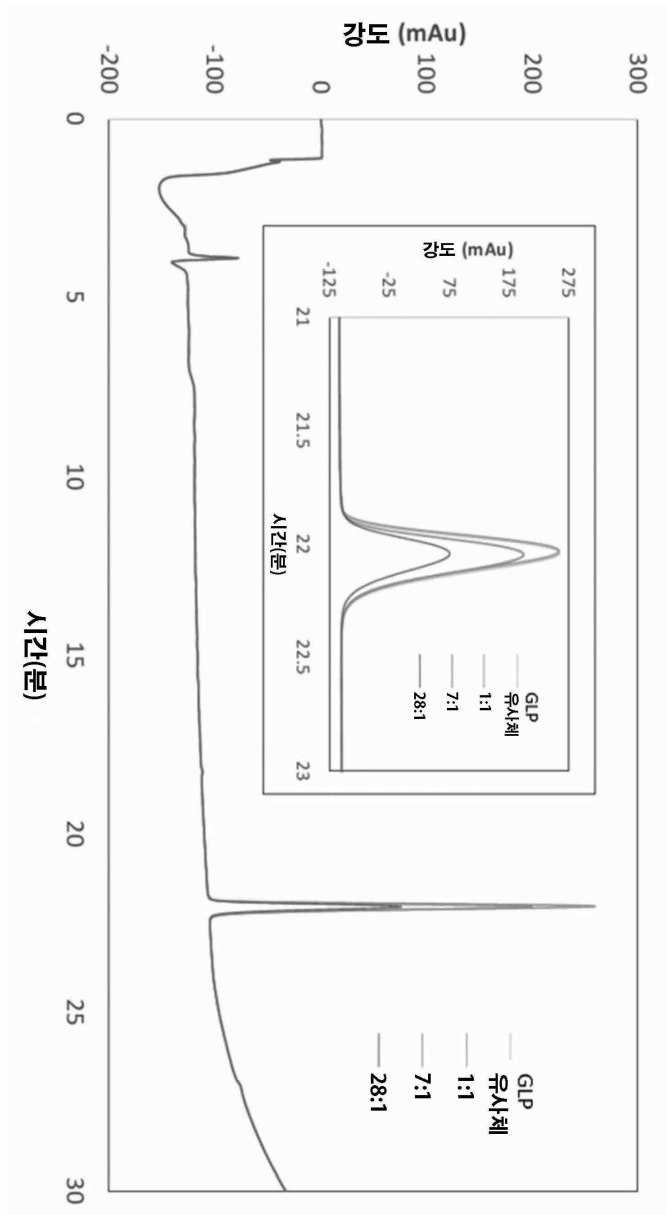
도면20d



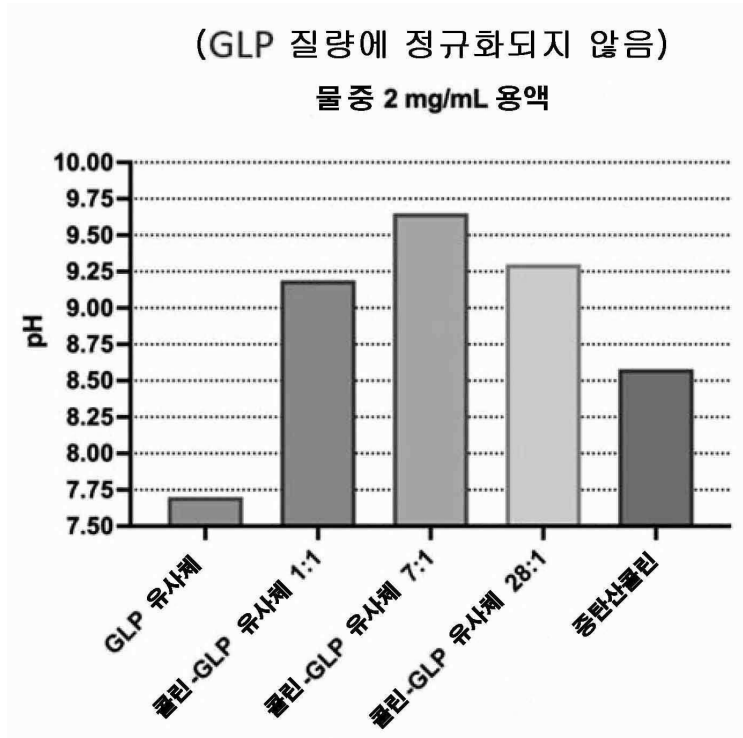
도면21

범용 x1	GLP 유사체 (mg)	중단성분의 양 (μl)	중단성분의 몰	중단성분의 농도 (mg)	폴린의 질량 (mg)	중단성분의 질량 (연용)	중단성분의 몰 (연용 후)	중단성분의 질량 (연용 후) (mg)	GLP 유사체의 총 질량 (mg)	폴린의 총 질량 (mg)	중단성분의 총 질량 (mg)	총 질량 (mg)	% GLP 유사체	% 폴린	% 중단성분
0	60	0	0.0000	0.0	0.0	0.0	0.0000	0.0	60.0	0.0	0.0	60.0	100%	0%	0%
1	60	3.1	0.0145	2.4	1.5	0.9	0.0000	0.0	60.0	1.5	0.0	61.5	98%	2%	0%
7	60	21.7	0.1015	16.8	10.6	6.2	0.0000	0.0	60.0	10.6	0.0	70.6	85%	15%	0%
28	60	86.8	0.4059	67.1	42.3	24.8	0.304	18.6	60.0	42.3	18.6	120.9	50%	35%	15%

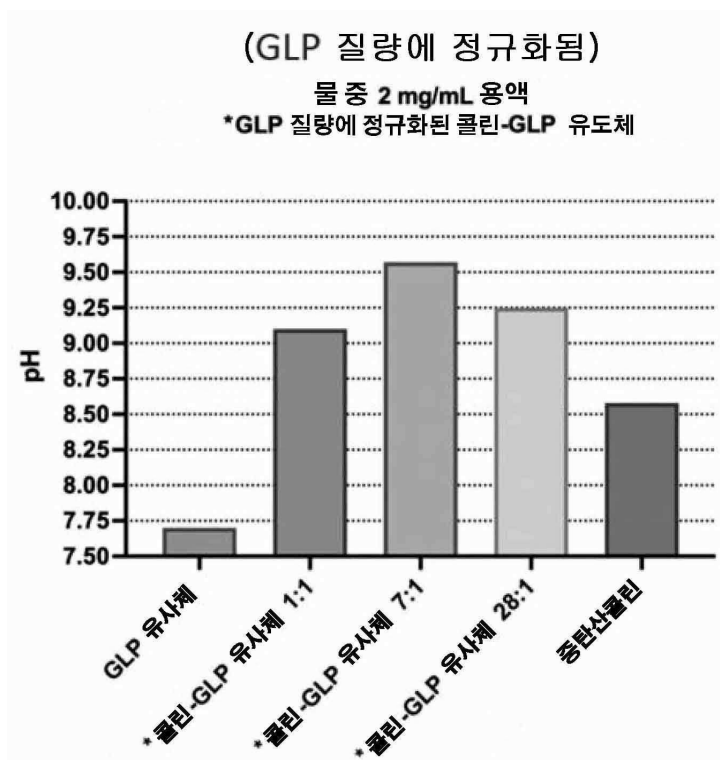
도면22



도면23a

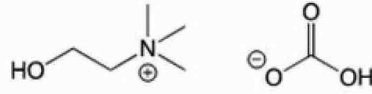


도면23b

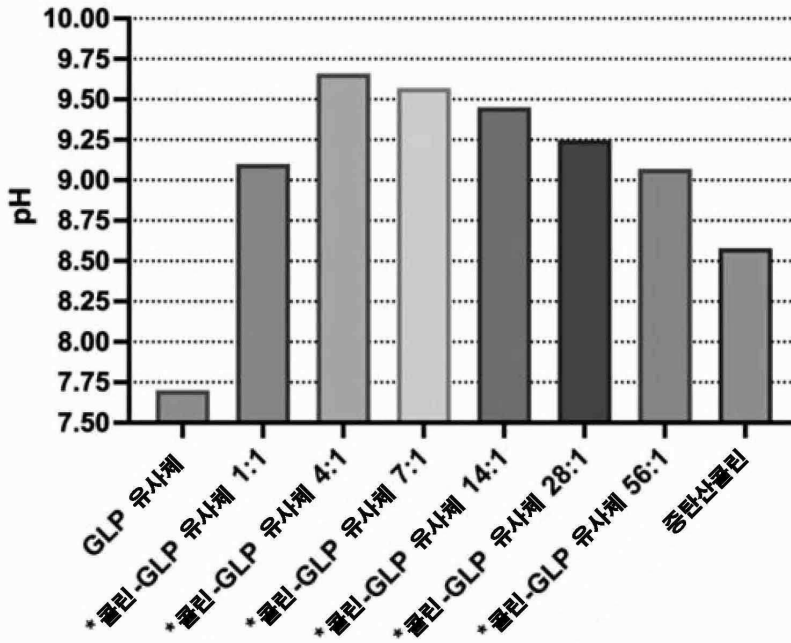


도면23c

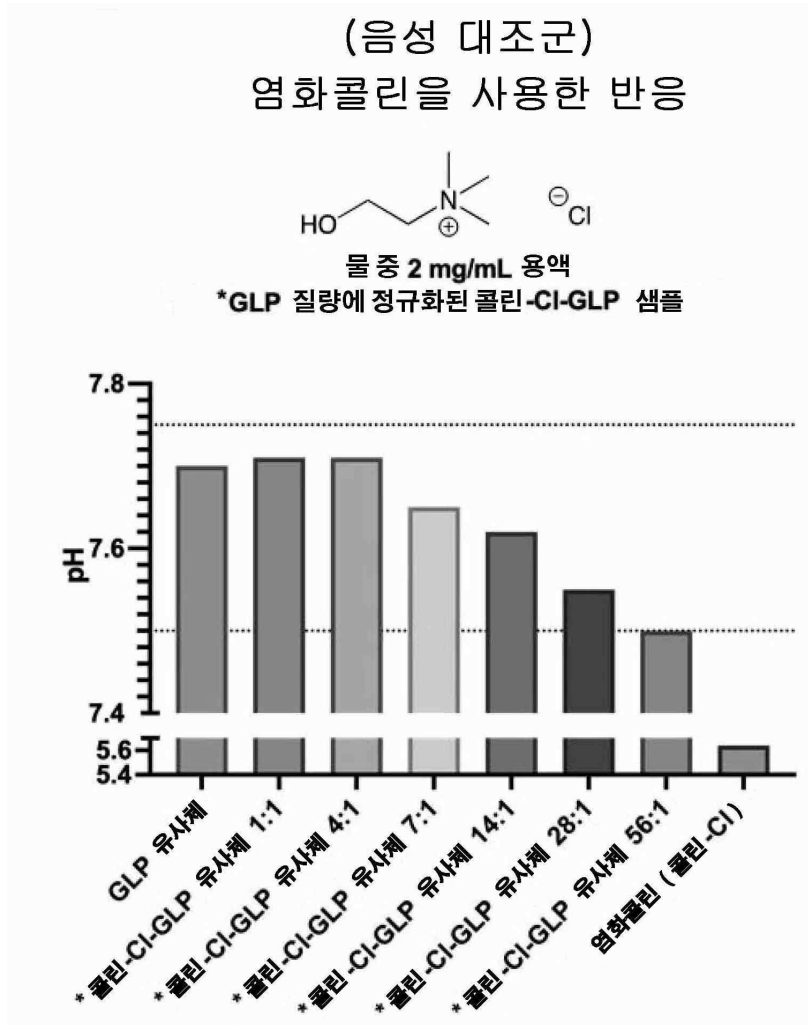
중탄산콜린을 사용한 반응



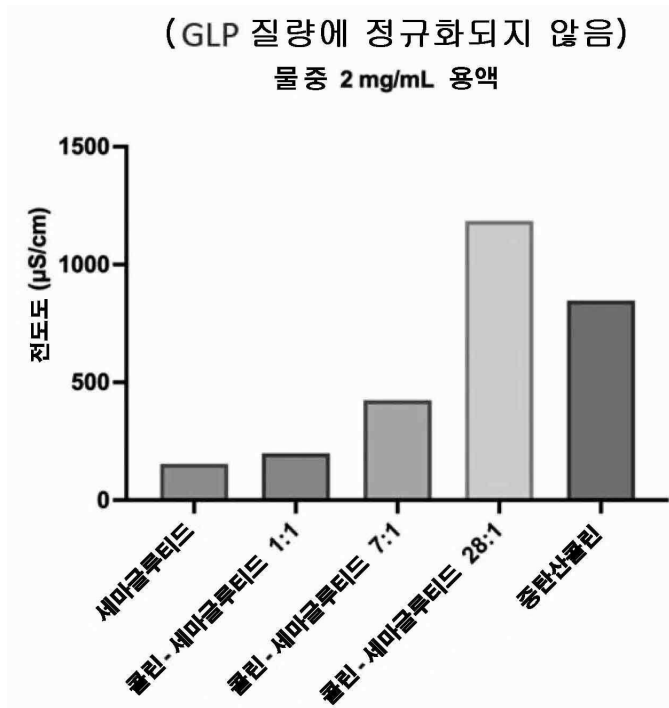
물 중 2 mg/mL 용액
*GLP 질량에 정규화된 콜린-GLP 유도체



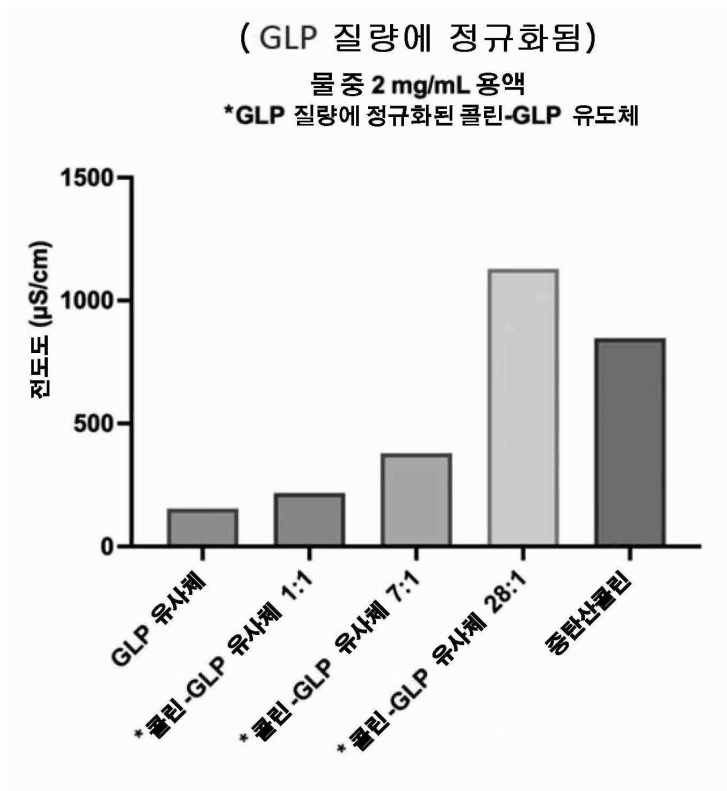
도면23d



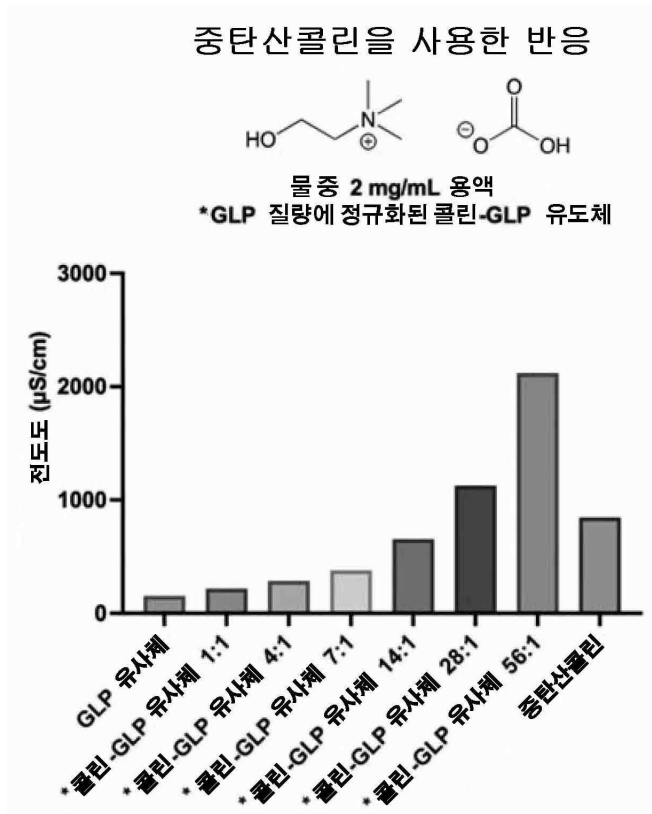
도면24a



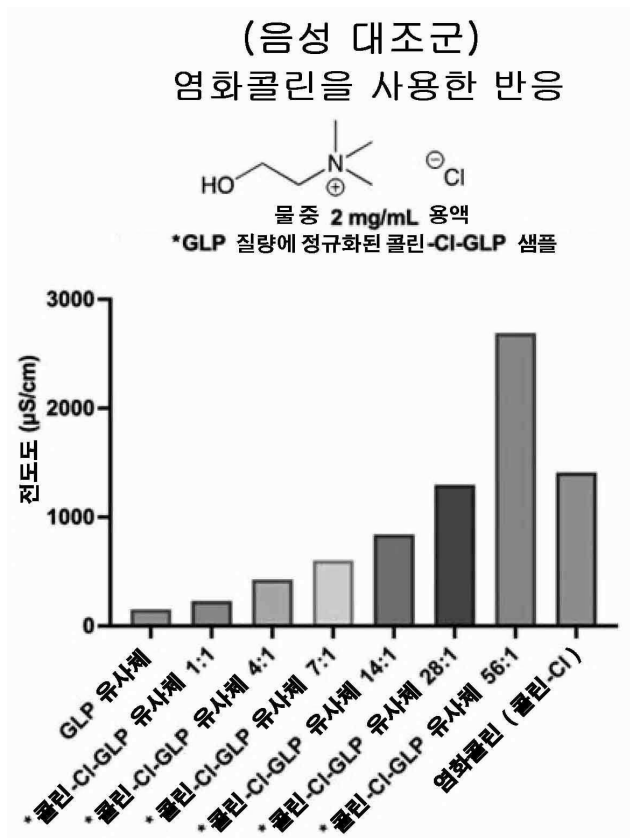
도면24b



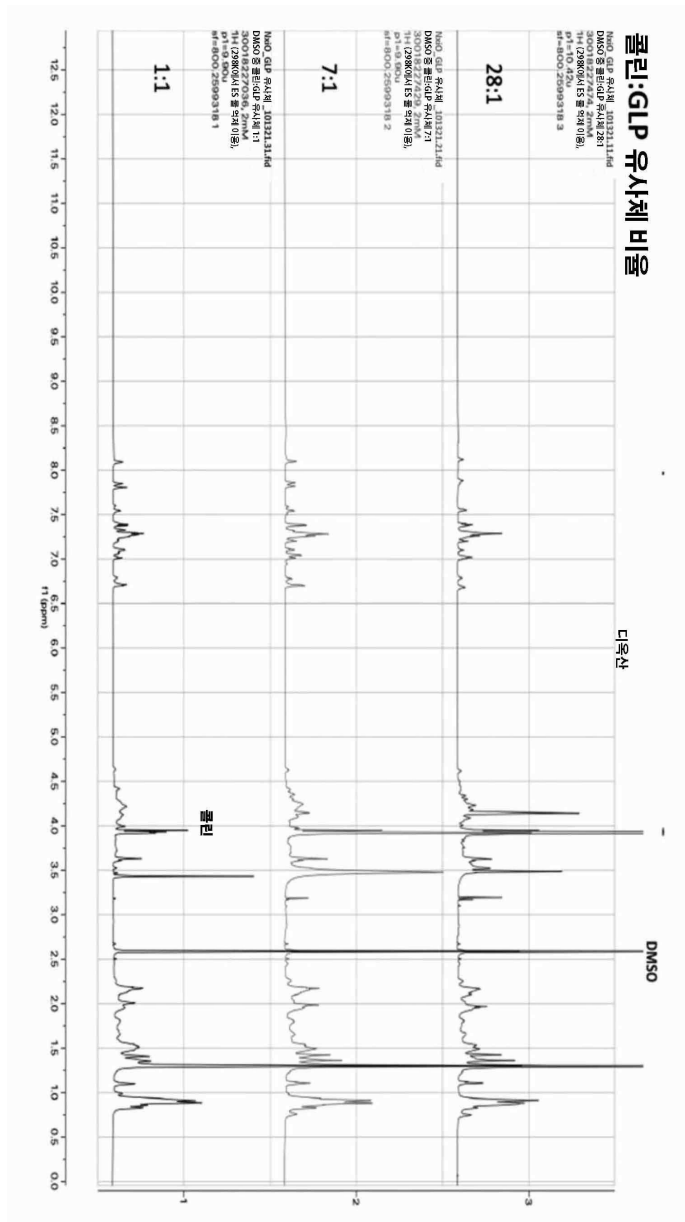
도면24c



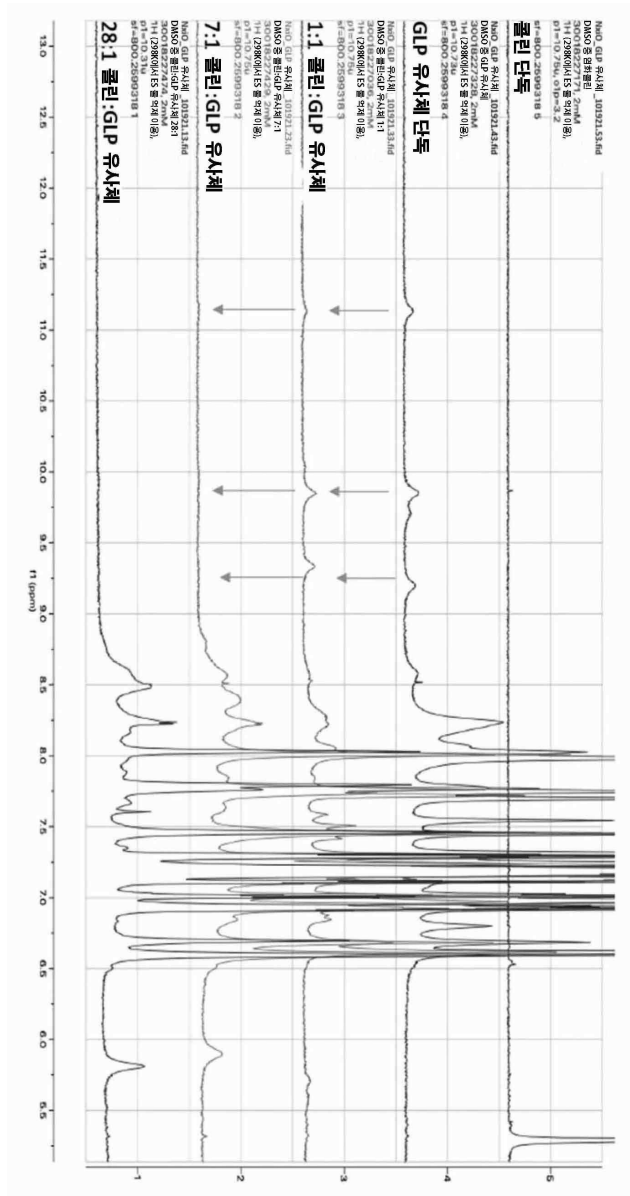
도면24d



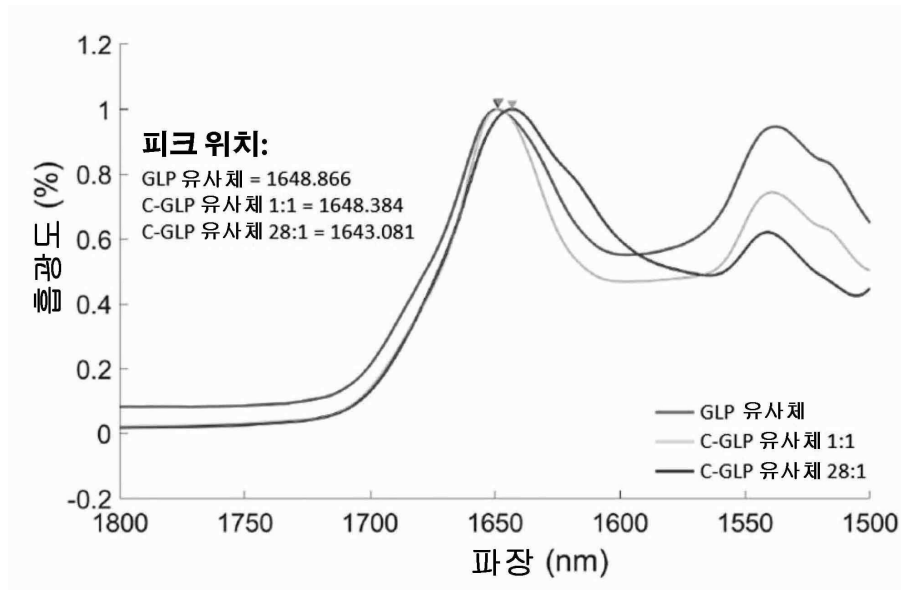
도면25a



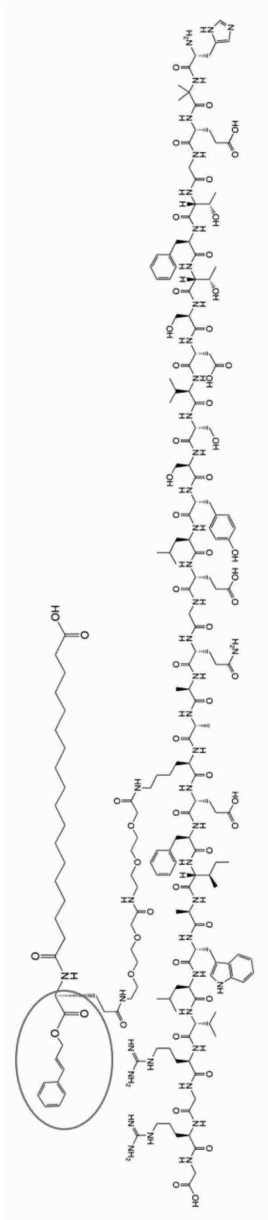
도면25b



도면26



도면27



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.