



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0057414  
(43) 공개일자 2014년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 47/48 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)  
A61P 31/04 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7001853  
(22) 출원일자(국제) 2012년06월22일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2014년01월22일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/043717  
(87) 국제공개번호 WO 2012/177986  
국제공개일자 2012년12월27일  
(30) 우선권주장  
1770/DEL/2011 2011년06월22일 인도(IN)  
61/514,305 2011년08월02일 미국(US)

(71) 출원인  
바이옴 바이오사이언스 피브리티. 엘티디.  
인도 텔리 110092 파트파르간즈 인터스트리얼 에  
어리어 퍼스트 플로어 플롯넘버 459  
에프.아이.이.  
(72) 발명자  
바파트 아비지트 에스.  
인도 텔리 110092 파트파르간즈 72 아이.피. 익스  
텐션 밀란 비하르 씨-5/128  
마헤쉬 가우타미  
인도 이스트델리 110092 파트파르간즈 니어 맥스  
호스피탈 산카르 록 5-씨  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
문두현, 문기상

전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 **컨쥬게이트계 항진균 및 항세균 프로드러그**

**(57) 요약**

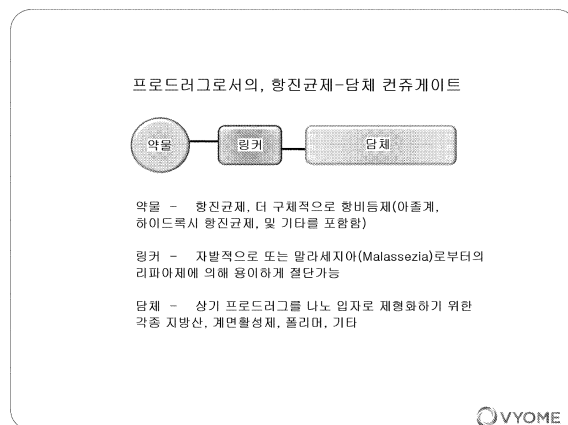
본 발명은 하나 이상의 링커 및/또는 담체와 하나 이상의 항진균제 또는 항세균제의 결합에 의해 형성된 컨쥬게이트계 항진균 또는 항세균 프로드러그를 제공한다.

상기 프로드러그는 다음의 식으로 이루어진다.

- (i)  $(AFA)_m-X-(L)_n$  (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; m은 1~10의 범위이며; n은 2~10의 범위임);
- (ii)  $[(AFA)_m-X]_p-L$  (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; m'은 1~10이고; p는 1~10임);
- (iii)  $AFA-[X-(L)_n]_q$  (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; n'은 1~10이고; q'와 n은 동시에 1은 아니라는 전제 하에 q는 1~10임); 또는
- (iv)  $(AFA)_m-X$  (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; X는 링커이며; m"은 1~10임).

본 발명은 또한 상기 컨쥬게이트 프로드러그를 포함하는 나노 입자를 제공한다. 추가로 본 발명은 나노 입자 형태의 비컨쥬게이트화 항진균 및 항세균제를 제공한다.

**대표도**



(72) 발명자

**고갈레 라제쉬 에스.**

인도 뉴델리 110065 마하라니 바그 씨.브이. 라만  
마르그 씨알알아이 콜로니 타입 브이아이-아이 디  
렉터스 벙글로우

**샤 사알리 에스.**

인도 이스트델리 110092 파트파크간즈 니어 맥스  
호스피탈 산카르 록 5-씨

**생굽타 쉐라디티아**

미국 매사추세츠주 02453 윌썸 에이피티. #씨 606  
사우쓰 스트리트

**프라사드 수다난드**

인도 우타르 프라데쉬 201010 가지아바드 바이살리  
섹터4 엘데코 아파트 에이/204

**고쉬 수마나**

인도 뉴델리 110065 플랫 넘버 2703 플롯 엔오-8에  
이 다르카 섹터-11 아쇼카 엔클레이브

**차우라이 수레쉬 알.**

인도 델리 110092 파트파크간즈 아이.피. 익스텐션  
플롯 넘버 116 비디 아파트 66

**아로라 니디**

인도 뉴델리 110015 만사로버 가든(그라운드 플로  
어) 지-1

**레디 디 스리다르**

인도 안드라 프라데쉬 507160 캄맘(디티) 벨라콘다  
팔리(엠디) 라마칸드라푸람

**미쉬라 말리카**

인도 가지아바드 201014 인디라푸람 모듈 19 앤드  
20 아바이칸드 3 바르단 아파트 에스에프 66

**바자즈 키르티**

인도 하리아나 125104 시르사 만디 다발리 워드 넘  
버 9 에이치. 넘버 1135

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기의 식의 컨쥬게이트계 항진균 또는 항균 프로드러그:

(i)  $(AFA)_m-X-(L)_n$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; m은 1~10의 범위이며; n은 2~10의 범위임);

(ii)  $[(AFA)_m-X]_p-L$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; m'은 1~10이고; p는 1~10임);

(iii)  $AFA-[X-(L)_n]_q$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; n'는 1~10이고; q'와 n은 동시에 1은 아니라는 전제 하에 q는 1~10임); 또는

(iv)  $(AFA)_m-X$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; X는 링커이며; m"는 1~10임).

**청구항 2**

제1항에 있어서,

m' 및 p는 1인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

q는 1이고 n'는 2인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

m"는 2인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

상기 컨쥬게이트계 프로드러그는 나노 입자인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

상기 나노 입자는 크기 1 nm~1000 nm인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 프로드러그는 리포솜, 폴리머 나노 입자, 나노 에멀전, 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템(SMEDDS), 고체-리포드 나노 입자, 나노-구조 액정, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 나노 입자로 제형화되는(formulated), 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

상기 나노 입자는 크기 20 nm~500 nm인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 상기 항진균제 또는 상기 항세균제의 아졸 모이티(azole moiety)의 고리 질소에 연결되거나 또는 상기 링커는 상기 항진균제 또는 상기 항세균제의 하이드록시기에 연결된, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 절단 가능한 링커인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 에스테라제에 의해 절단되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 12**

제11항에 있어서,

상기 에스테라제는 리파아제인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 진균 말라세지아(*Malassezia*)로부터의 리파아제에 의해 절단되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

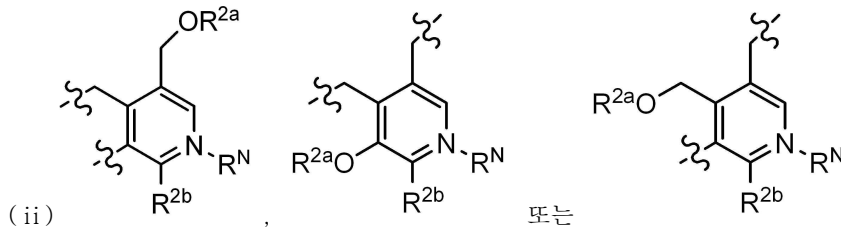
상기 진균은 말라세지아류(*Malassezia spp.*) 속(genus)인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 링커는 하기로 이루어지는 군에서 선택되는, 컨쥬게이트계 프로드러그:

(i)  $-\text{CH}(\text{R}^1)-(\text{R}^1)_n$ , 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬임);

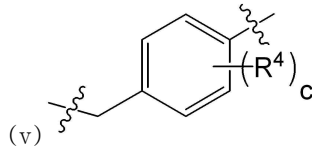


( $\text{R}^{2a}$ 는 하이드록시 보호기이고;  $\text{R}^{2b}$ 는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 또는 개재될 수 있는,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이며;  $\text{R}^N$ 은, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 부재(absent), H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는 아실임);

(iii) 식  $-\text{CH}_2\text{CH}_2[\text{OCH}_2\text{CH}_2]_a\text{OHC}_2\text{H}_4-$ 의 폴리에틸렌 글리콜(a는 1~50);

(iv)  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^{3a}\text{R}^{3b})\text{CH}(\text{OR}^{3c})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{3d})-(\text{CH}_2)_b-(\text{R}^{3a})$  및  $\text{R}^{3b}$ 는 독립적으로, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴,

사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며; R<sup>3c</sup>는 H 또는 담체이며; R<sup>3d</sup>는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; b는 1~10임);



(R<sup>4</sup>는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 할로, CN, CF<sub>3</sub>, 알킬, 알케닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>4a</sup>, OC(O)OR<sup>4a</sup>, N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)OR<sup>4a</sup>, NHC(O)OR<sup>4a</sup>, C(O)R<sup>4a</sup>, C(O)OR<sup>4a</sup>, SR<sup>4a</sup> 또는 SO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>이며; R<sup>4a</sup>는 각각의 경우에 대해 독립적으로, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; c는 0~4임);

(vi) -CH<sub>2</sub>CH(R<sup>6</sup>)-(R<sup>6</sup>은, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬임);

(vii) -CH(R<sup>7</sup>)C(O)-(R<sup>7</sup>은, 각각 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로 사이클릴임);

(viii) -CH(R<sup>8</sup>)OC(O)-L'-C(O)O-(R<sup>8</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임);

(ix) -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-, -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'-, -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'-Y- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'-Y-C(O)-(R<sup>9</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; Y는 O, S 또는 NH이며; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는 알킬임);

(x) -CH(R<sup>10a</sup>)OC(O)-L'-C(O)OCH(R<sup>10b</sup>)-(R<sup>10a</sup> 및 R<sup>10b</sup>는 독립적으로, 임의선택적으로 치환될 수 있는, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>이며; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬임);

(xi) -C(O)-L'-C(O)-, -C(O)-L'-, -C(O)-L'-Y-, 또는 -C(O)-L'-Y-C(O)-(Y는 O, S 또는 NH이고; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임);

(xii) -C(O)-L'-C(O)O-[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>v</sub>-(v'는 1~500이며 L'은, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임);

(xiii) PLGA;

(xiv) 직접 결합;

(xv) 디카르복시산;

(xvi) 베타-하이드록시산;

(xvii) 폴리하이드록시산, 및

(xviii) 이들의 임의의 조합.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항진균제는 아졸 모이에티 또는 하이드록시기를 포함하는, 칸주게이트계 프로드러그.

**청구항 17**

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항진균제는 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 클로르트리마졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 나타마이신, 루센소마이신, 나이스타틴, 암포테리신 B, 에키노칸딘, 칸시다스, 프라디미신, 베아노미신, 닉코마이신, 소르다린, 알릴아민, 트리클로산, 피록톤, 페노프로피모르프, 테르비나핀, 항진균 펩타이드 및 그 유도체 및 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 칸주게이트계 프로드러그.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항세균제는 *P. acnes*에 유효한, 칸주게이트계 프로드러그.

**청구항 19**

제1항 내지 제15항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항세균제는 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신 및 텔리트로마이신 등의 마크로라이드 또는 케툴라이드; 페니실린, 세팔로스포린, 및 카바페넴, 이미페넴, 및 메로페넴 등의 카바페넴류를 포함하는 베타-락탐; 페니실린 G, 페니실린 V, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 다이클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메지오실린, 피페라실린, 아즐로실린, 테모실린, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세팔로리딘, 세파졸린, 세파만돌, 세푸록심, 세팔렉신, 세프프로질(cefprozil), 세파클로르, 로라카르베프, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포탁심, 세프티즈옥심, 세프트리악손, 세포페라존, 세프타지딤, 세픽심, 세프포독심, 세프티뷰텐, 세프디니르, 세프피롬, 세페핌, 및 아스테오남 등의 모노박탐; 날리딕스산, 옥솔린산, 노르플록사신, 페플록사신, 에녹사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 시프로플록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 플레록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 트로바플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 가네플록사신, 제미플록사신 및 파주플록사신 등의 퀴놀론; 파라아미노벤조산, 설파디아진, 설프이속사졸, 설파메톡시졸 및 설파탈리딘을 포함하는 항균 설프아미드 및 항균 설프닐아미드; 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파라마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸미신, 스펙티노마이신, 시조미신, 디베칼린 및 이세파미신 등의 아미노글리코사이드; 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린 등의 테트라사이클린류; 리팜피신(리팜핀이라고도 함), 리파퀼린, 리파부틴, 벤즈옥사지노리파마이신 및 리팜시민 등의 리파마이신; 린코마이신 및 클린다마이신 등의 린코사미드; 반코마이신 및 테이코플라닌 등의 글리코펩타이드; 퀴뉴프리스틴 및 다플로프리스틴 등의 스트렙토그라민; 리네졸리드 등의 옥사졸리디논; 폴리믹신, 콜리스틴 및 콜리마이신; 및 트리메토프림 및 바시트라신으로 이루어지는 군에서 선택되는, 칸주게이트계 프로드러그.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 담체는 카복시 또는 하이드록시기를 포함하는, 칸주게이트계 프로드러그.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 담체는 폴리머; 카복시화 폴리머, 하이드록시화 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜; 카복시화 PEG, C<sub>6</sub>-C<sub>26</sub> 알킬(헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있음)을 포함하는 지방산; 아미노산; 펩타이드; 핵산; 글리세롤, 치환 글리세롤, 항세균제, 항진균제; 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 디카르복시산, 옥사디에시드 및 이들의 임의의 조합인, 칸주게이트계 프로드러그

그.

**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 담체는 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데실산, 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 헵타데칸산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 헨타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 미리스트올레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노에라이드산, α-리놀렌산, γ-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, cis-11-옥타데센산, cis-11-에이코센산, 운데실엔산, cis-13-도코센산, 네오헵탄산, 네오노난산, 네오데칸산, 이소스테아르산, 10-운데카엔산, 아다팔렌으로 이루어지는 군에서 선택되는 지방산인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 23**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 담체는 PLGA, PLA, PEG, 키토산, 폴루란, 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리엔하이드라이드, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리디하이드로피란, 폴리포스파젠, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 숙시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 폴리메틸 메타크릴레이트, 키틴, 키토산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리(글리세롤 세바케이트)(PGS), 및 코폴리머, 삼원 코폴리머, 젤라틴, 콜라겐, 실크, 키토산, 알기네이트, 셀룰로스, 폴리핵산, 셀룰로스 아세테이트(셀룰로스 디아세테이트 포함), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리부틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리염화비닐, 폴리스티렌, 폴리아미드, 나일론, 폴리카보네이트, 폴리실과이드, 폴리설폰, 하이드로겔(예, 아크릴), 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 니트로셀룰로스, 우레탄/카보네이트의 코폴리머, 스티렌/말레산의 코폴리머, 폴리(에틸렌이민), 플루로닉(폴록사머 407, 188), 히알루론, 헤파린, 아가로오스, 폴루란, 에틸렌/비닐 알콜 코폴리머(EVOH), 및 이들의 1 이상을 포함하는 코폴리머로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리머인, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 24**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 담체는 운데실엔산; 팔미트산; 올레아산, 리놀레산, 라우르산, lys-his-lys-his-lys-his 핵사펩타이드; L- 또는 D-티로신; L- 또는 D-세린; L- 또는 D-트레오닌; 2~10 아미노산의 펩타이드, 키토산, 및 폴루란으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 25**

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 컨쥬게이트가 에토코나졸 메틸렌 팔미테이트, 케토코나졸 1-에틸렌 팔미테이트, 케토코나졸 메틸렌 라우레이트, 케토졸 1-에틸렌 라우레이트, 케토코나졸 메틸렌 운데실레네이트, 케토코나졸 1-코나에틸렌 운데실레네이트, 케토코나졸 메틸렌 올레에이트, 케토코나졸 1-에틸렌 올레에이트, 케토코나졸 메틸렌 리놀레이트, 케토코나졸 1-에틸렌 리놀레이트, 케토코나졸-메틸렌-PLGA, 케토코나졸-피리독신-운데실엔산, 케토코나졸-팜테놀다이며, 케토코나졸-프로필렌 글리콜-핵사펩타이드, 케토코나졸-락트산-키토산, 케토코나졸-메틸렌 옥사아시드 에시드-키토산, 케토코나졸-메틸렌 옥사디에시드 다이며, 케토코나졸-메틸렌-글루탐산 다이며, 클린다마이신 라우르산 컨쥬게이트, 클린다마이신-글리콜산-PLGA 컨쥬게이트, 클린다마이신-숙신산-PLGA 컨쥬게이트, 클린다마이신-아다팔렌 컨쥬게이트, 에리트로마이신-라우르산 컨쥬게이트, 에리트로마이신-락트-라우르산 컨쥬게이트, 라우르산-PLGA-에리트로마이신 컨쥬게이트, 아다팔렌-트리에틸렌글리콜-에리트로마이신 컨쥬게이트, 아젤라산이 딸린 클린다마이신 다이며, 카르복시화 PEG가 딸린 클린다마이신 다이며, 글루탐산이 딸린 클린다마이신 다이며, 옥시디아세트산이 딸린 클린다마이신 다이며, 클린다마이신 트리클로산 컨쥬게이트, 클린다마이신-글루탐산-트리클로산 컨쥬게이트, 또는 클린다마이신-옥시디아세트산 트리클로산 컨쥬게이트로 이루어진 군에서 선택되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.

택되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.

**청구항 26**

(i) 항진균제, 항세균제 또는 이들의 조합으로부터 선택된 제1 성분, 및  
(ii) 리피드, 폴리머 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 제2 성분  
을 포함하는, 나노 입자.

**청구항 27**

제26항에 있어서,  
상기 제1 성분은 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 99 중량%인, 나노 입자 .

**청구항 28**

제26항 또는 제27항에 있어서,  
상기 리피드는 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 99 중량%인, 나노 입자 .

**청구항 29**

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 제1 성분 및 상기 제2 성분이 상호 공유 결합되어 있지 않은, 컨쥬게이트.

**청구항 30**

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 나노 입자는 리포솜, 폴리머 나노 입자, 나노 에멀전, 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템(SMEDDS), 고체-리피드 나노 입자(SLNs), 나노 구조 액정, 알부민계 나노 입자, 덴드리머, 탄소 나노 튜브, 나노 구조 리피드 담체(NLCs), 폴리머솜, 나노 결정, 나노 에멀전 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 나노 입자.

**청구항 31**

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 나노 입자는 약 1 nm~약 1000 nm의 크기인, 나노 입자.

**청구항 32**

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 나노 입자는 약 20 nm~약 500 nm의 크기인, 나노 입자.

**청구항 33**

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 나노 입자는 계면활성제를 더 포함하는, 나노 입자.

**청구항 34**

제33항에 있어서,  
상기 계면활성제는 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 30 중량%인, 방법.

**청구항 35**

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 나노 입자는 담체 또는 부형제를 더 포함하는, 나노 입자.



**청구항 36**

제35항에 있어서,

상기 부형제는 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 30 중량%인, 나노 입자.

**청구항 37**

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리피드는 지방산, 지방 알콜, 글리세로리피드(예, 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드), 포스포리피드, 글리세로포스포리피드, 스펅고리피드, 스테롤 리피드, 프레놀 리피드, 사카로리피드, 폴리케티드, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 나노 입자.

**청구항 38**

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리피드는 글리세릴 트리팔미테이트(Tripalm), 세테스-10, 에그 레시틴, 대두 레시틴, 글리세릴 모노카프릴레이트(Capmul MCM C8 EP), Capmul MCM C10, 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(CAPTEX® 355 EP/NF), 글리세롤 디스테아레이트(타입 I) EP(Precirol ATO 5), 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 노나코실산, 멜리스산, 헨아트리아콘틸산, 라세로산, 프실산, 게드산, 세로플라스트산, 헥사트리아콘틸산,  $\alpha$ -리놀레닉, 스테아리도닉, 에이코사펜타에노익, 도코사헥사에노익, 리놀레익,  $\gamma$ -리놀레닉, 디호모- $\gamma$ -리놀레닉, 아라키도닉, 올레익, 엘라이딕, 에이코세노익, 에루식, 네르보닉, 미드, 미리스톨레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산,  $\alpha$ -리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데실산, 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 헵타데칸산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 미리스톨레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산,  $\alpha$ -리놀렌산,  $\gamma$ -리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, 시스-11-옥타데센산, 시스-11-에이코센산, 운데실엔산, 시스-13-도코센산, 네오헵탄산, 네오노난산, 네오데칸산, 이소스테아르산, 10-운데센산, 포스파티드산(phosphatidate, PA), 포스파티딜에탄올아민(세팔린, PE), 포스파티딜콜린(레시틴, PC), 포스파티딜세린(PS), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜이노시톨 포스페이트(PIP), 포스파티딜이노시톨 비스포스페이트(PIP2), 포스파티딜이노시톨 트리포스페이트(PIP3), 세라마이드 포스포릴콜린(스펅고미엘린, SPH), 세라마이드 포스포릴에탄올아민(스펅고미엘린, Cer-PE), 세라마이드 포스포릴글리세롤, 콜레스탄, 콜란, 프레그난, 안드로스탄, 에스트란, 콜레스테롤, 카프릴 알코올, 2-에틸 헥산올, 펠라르고닉 알코올, 카프릭 알코올, 운데실 알코올, 라우릴 알코올, 트리데실 알코올, 미리스틸 알코올, 펜타데실 알코올, 세틸 알코올, 팔미트올레일 알코올, 헵타데실 알코올, 스테아릴 알코올, 이소스테아릴 알코올, 엘라이딜 알코올, 올레일 알코올, 리놀레일 알코올, 엘라이도리놀레일 알코올, 리놀레일 알코올, 엘라이도리놀레일 알코올, 리시놀레일 알코올, 노나데실 알코올, 아라키딜 알코올, 헨에이코실 알코올, 베헤닐 알코올, 에루실 알코올, 리그노세틸 알코올, 세틸 알코올, 1-헵타코사놀, 몬타닐 알코올, 클루이틸 알코올, 1-노나코사놀, 미리실 알코올, 멜리실 알코올, 1-도트리아콘타놀, 게딜 알코올, 세테아릴 알코올, 프로필렌 글리콜 디카프레이트, 1,3-프로판디올 디카프릴레이트, 포화 지방 알콜 C12-C18의 카프릴/카프르산 에스테르, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트, 1,3-프로판디올 디카프릴레이트/디카프레이트, 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트/라우레이트, 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 글리세린 트리카프릴레이트/카프레이트, 글리세롤 트리 아세테이트, 글리세린 트리카프릴레이트, 트리올레인 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 나노 입자.

**청구항 39**

제26항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 향진균제는 아연 피리티온, 피록톤 올라민, 아바편진, 알바코나졸, 알리신, 아몰로핀, 아니플라편진, 각질용해제와 함께 벤조산, 부테나핀, 부토코나졸, 카스포핀진, 시클로피록스(시클로피록스 올라민), 시트로벨라 오일, 클로트리마졸, 코코넛 오일, 크리스탈 바이올렛, 에코나졸, 펜티코나졸, 플루코나졸, 플루시토신, 또는 5-

플루오로시토신, 그리세오폴빈, 할로프로진, 요오드, 이사부코나졸, 이소코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 레몬 머틀(lemon myrtle), 미카편진, 미코나졸, 나프티핀, 님(Neem) 중자유, 올리브 잎 추출물, 오모코나졸, 오렌지 오일, 옥시코나졸, 팔마로사 오일, 패초울리(patchouli), 폴리고디알(Polygodial), 포사코나졸, 라부코나졸, 셀레늄, 세르타코나졸, 술코나졸, 티 트리 오일-ISO 4730("멜라루카의 오일, 테르피넨-4-올 타입"), 테르비나핀, 테르코나졸, 티오코나졸, 톨나프테이트, 운데실엔산, 보리코나졸, 아연 셀레늄 황화물, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 클로르트리마졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 나타마이신, 루센소마이신, 나이스타틴, 암포테리신 B, 에키노칸딘, 칸시다, 프라디미신, 베아노미신, 닉코마이신, 소르다린, 알릴아민, 트리클로산, 피록톤, 페노프로피모르프, 테르비나핀, 향진균 펩타이드 및 그 유도체 및 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 컨쥬게이트.

**청구항 40**

제26항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항생균제는 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신 및 텔리트로마이신 등의 매크로라이드 또는 케톨라이드; 페니실린, 세팔로스포린, 및 카바페넴, 이미페넴, 및 메로페넴 등의 카바페넴류를 포함하는 베타-락탐; 페니실린 G, 페니실린 V, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 다이클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메지오실린, 피페라실린, 아즐로실린, 테모실린, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세팔로리딘, 세파졸린, 세파만돌, 세푸록심, 세팔렉신, 세프프로질(cefprozil), 세파클로르, 로라카르베프, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포탁심, 세프티즈옥심, 세프트리악손, 세포페라존, 세프타지딤, 세픽심, 세프포독심, 세프티뷰텐, 세프디니르, 세프피롬, 세페핌, 및 아스테오남 등의 모노박탐; 날리딕스산, 옥솔린산, 노르플록사신, 페플록사신, 에녹사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 시프로플록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 플레록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 트로바플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 가네플록사신, 제미플록사신 및 파주플록사신 등의 퀴놀론; 파라아미노벤조산, 설파디아진, 설프이속사졸, 설파메톡시졸 및 설파탈리딘을 포함하는 항균 설폰아미드 및 항균 설파닐아미드; 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파로마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸미신, 스펙티노마이신, 시조미신, 디베칼린 및 이세파미신 등의 아미노글리코시드; 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린 등의 테트라사이클린류; 리팜피신(리팜핀이라고도 함), 리파퀀틴, 리파부틴, 벤즈옥사지노리파마이신 및 리팜시민 등의 리파마이신; 린코마이신 및 클린다마이신 등의 린코사미드; 반코마이신 및 테이코플라닌 등의 글리코펩타이드; 퀴뉴프리스틴 및 다플로프리스틴 등의 스트렙토그라민; 리네졸리드 등의 옥사졸리디논; 폴리믹신, 콜리스틴 및 콜리마이신; 및 트리메토프림 및 바시트라신으로 이루어지는 군에서 선택되는, 컨쥬게이트.

**청구항 41**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항의 컨쥬게이트계 프로드러그 또는 제26항 내지 제40항 중 어느 한 항의 나노입자의 유효량을 함유하는 퍼스널 케어 조성물.

**청구항 42**

제41항에 있어서,

상기 조성물은 약제 또는 국소제(topical agent)를 더 포함하는, 퍼스널 케어 조성물.

**청구항 43**

제42항에 있어서,

상기 약제 또는 국소제는 검버섯, 각화증 및 주름을 개선하거나 박멸하는 것; 국소 진통제 및 마취제, 향여드름제; 항생균제; 항이스트제; 항진균제, 항바이러스제, 항비듬제, 항피부염제, 항히스타민제, 항소양제, 항구토제, 항멀미제, 소염제, 항과다각질용해제, 발한 억제제, 항건선제, 항지루제, 헤어 컨디셔너 및 헤어 트리트먼트제, 노화 방지 및 주름 방지 제, 썬 블럭 및 선스크린 제; 피부 라이트닝제(skin lightening agent), 탈색제, 비타민, 코르티코스테로이드, 태닝제, 보습제, 호르몬, 레티노이드, 잇몸 질환 또는 구강 위생제, 국소 심혈관계, 티눈, 굳은 살과 사마귀 제거제, 제모제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 퍼스널 케어 조성물.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서,

상기 약제 또는 국소제는 아젤라산, 트리클로산, 알파-하이드록시산, 글리콜산, 만델산, 베타-하이드록시산, 살리실산, 폴리하이드록시산, 락토비온산, 갈락토오스, 글루콘산, 아다팔렌, 아바카비르, 아세부톨롤, 아세트아미노펜, 아세트아미노살롤, 아세타졸아미드, 아세토히드록삼산, 아세틸살리실산, 아시트레틴, 아클로베이트, 아크리바스틴, 아크틱(actiq), 아사이클로비르, 아다팔렌, 아데포비르 디피복실, 아데노신, 알부테롤, 알푸조신, 알로푸리놀, 알록산틴, 알모트립탄, 알프라졸람, 알프레놀롤, 알루미늄 아세테이트, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로하이드록사이드, 하이드록시화알루미늄, 아만타딘, 아밀로라이드, 아민아크린, 아미노벤조산(PABA), 아미노카프로산, 아미노살리실산, 아미오다론, 아미트립틸린, 암로디핀, 아모카르진, 아모디아퀸, 아몰핀, 아목사핀, 암페타민, 암피실린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안트라린, 아포모르핀, 아프레피탄트, 알부틴, 아리피프라졸, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아타자나비어, 아테놀롤, 아도목세틴, 아트로핀, 아자티오프린, 아젤라산, 아젤라스틴, 아지트로마이신, 바시트라신, 베클로메파손 디프로피오네이트, 베메그리드, 베나제프릴, 벤드로플루메타지드, 벤조카인, 벤조나테이트, 벤조페논, 벤즈트로핀, 베프리딜, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 브리모니딘, 브롬페니라민, 부피바카인, 부프레노르핀, 부프로피온, 부립아미드, 부테나핀, 부토코나졸, 카베르골린, 카페인산, 카페인, 칼시포트리엔, 캄포르, 칸데사르탄실렉세틸, 캅사이신, 카르바마제핀, 세프디토렌 피복실, 세페핀, 세프포독심 프록세틸, 셀레콕시브, 세티리진, 세비멜린, 키토산, 클로르디아제폭사이드, 클로르헥시딘, 클로로퀸, 클로로티아지드, 클로옥실레놀, 클로르페니라민, 클로르프로마진, 클로르프로파미드, 시클로피록스, 실로스타졸, 시메티딘, 시나칼세트, 시프로플록사신, 시탈로프람, 구연산, 클라드리빈, 클라리트로마이신, 클레마스틴, 클린다마이신, 클리오퀸, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로미펜, 클로니딘, 클로피도그렐, 클로트리마졸, 클로자핀, 코카인, 코데인, 크로몰린, 크로타미돈, 사이클리진, 사이클로벤즈아프린, 사이클로세린, 시타라빈, 다카르바진, 달포프리스틴, 답손, 답토마이신, 다투노루비신, 데페록사민, 디하이드로에피안드로스테론, 델라베르딘, 데시프라민, 데스로라타딘, 데스모프레신, 테속시메타손, 텍사메타손, 텍스메테토미딘, 텍스메틸페니데이트, 텍스라족산, 텍스트로암페타민, 디아제팜, 디시클로민, 디다노신, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 딜티아젯, 6,8-디메르캅토옥탄산(디하이드로리포산), 디펜하이드라민, 디페녹실레이트, 디피리다몰, 디소피라미드, 도부타민, 도페틸리드, 돌라세트론, 도네페질, 도파에스테르, 도팜이드, 도파민, 도르졸아미드, 독세핀, 독소루비신, 독시사이클린, 독실아민, 독시핀, 돌록세틴, 디클로니딘, 에코나졸, 에플로름틴, 엘레트립탄, 엠트리시타빈, 에날라프릴, 에페드린, 에피네프린, 에피닌, 에피루비신, 엠티피바티드, 에르고타르닌, 에리트로마이신, 에스시탈로프람, 에스몰롤, 에소메프라졸, 에스타졸람, 에스트라디올, 에타크린산, 에티닐 에스트라디올, 에티도카인, 에토미데이트, 팜사이클로비르, 파모티딘, 펠로디핀, 펜타닐, 페룰산, 펙소페나딘, 플레카이니드, 플루코나졸, 플루시토시인, 플루오시놀론 아세토나이드, 플루오시노니드, 5-플루오로우라실, 플루옥세틴, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복사민, 포르모테롤, 푸로세미드, 갈락타로락톤, 갈락톤산, 갈락토노락톤, 갈란타민, 가티플록사신, 게피티니브, 겐시타빈, 게미플록사신, 글리콜산, 그리세오폴빈, 구아이페네신, 구아네티딘, N-구아닐히스타민, 할로페리돌, 할로프로진, 핵실레조르시놀, 호마트로핀, 호모실레이트, 하이드랄라진, 하이드로클로리티아지드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 21-아세테이트, 하이드로코르티손 17-부티레이트, 하이드로코르티손 17-발레레이트, 하이드로모르핀, 하이드로퀸, 하이드로퀸 모노에테르, 하이드록시진, 하이오스사이아민(hyoscyamine), 하이포크산틴, 이부프로펜, 이크타몰(ichtammol), 이다루비신, 이마티니브, 이미프라민, 이미퀴모드, 인디나비르, 인도메타신, 이르베사르탄, 이리노테칸, 이소에타린, 이소프로테레놀, 이트라코나졸, 카나마이신, 케타민, 케탄세린, 케토코나졸, 케토프로펜, 케토티펜, 코즈산, 라베탈올, 락트산, 락토비온산, 라미부딘, 라모트리진, 란소프라졸, 레트로졸, 류프롤리드, 레발부테롤, 레보플록사신, 리도카인, 리네졸리드, 로벨린, 로페라미드, 로사르탄, 록사핀, 라이세르직 디에틸아미드, 마페니드, 말산, 말토비온산, 만델산, 마프로틸린, 메벤다졸, 메크아밀아민, 메크리진, 메크로사이클린, 메만틴, 멘톨, 메페리딘, 메피바카인, 메르캅토프린, 메스칼린, 메타네프린, 메타프로테레놀, 메타라미놀, 메트포르민, 메타돈, 메탐페타민, 메토티렉세이트, 메복사민, 메틸도파 에스테르, 메틸도파미드, 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민, 메틸락트산, 메틸니코티네이트, 메틸페니레이트, 메틸살리실레이트, 메티아미드, 메톨라존, 메토프롤롤, 메트로니다졸, 맥실레틴, 미코나졸, 미다졸람, 미도드린, 미글루스타트, 미노사이클린, 미녹시딜, 미르타자핀, 미톡산트론, 모엑시프리라트, 몰린돈, 모노벤존, 모르핀, 목시플록사신, 목소니딘, 뮤피로신, 나돌롤, 나프티핀, 날부핀, 날베펜, 날복손, 나프록센, 네파조돈, 넬피나비르, 네오마이신, 네비라핀, 니카르디핀, 니코틴, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니자티딘, 노르에피네프린, 니스타틴, 옥토파민, 옥트레오티드, 옥틸메톡시신나 메이트, 옥틸살리실레이트, 오픈록사신, 올란자핀, 올메사르탄메독소밀, 울로파타딘, 오메프라졸, 온단세트론, 옥시코나졸, 옥스트레모린, 옥시벤존, 옥시부티닌, 옥시코돈, 옥

시메타졸린, 파디메이트 0, 팔로노세트론, 판토텐산, 판토일 락톤, 파록세틴, 페몰린, 펜사이클로비르, 페니실라민, 페니실린, 펜타조신, 펜토바르비탈, 펜토스타틴, 펜톡시필린, 페르골리드, 페린도프릴, 페페트린, 펜사이클리딘, 페넬진, 페니라민, 펜메트라진, 페노바르비탈, 페놀, 페녹시벤즈아민, 펜톨아민, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 페니토인, 피조스티그민, 필로카르핀, 피모지트, 핀돌롤, 피오글리타존, 피파마진, 피페로닐 부톡사이드, 피렌제핀, 포도필록스, 포도필린, 프라티펙솔, 프라목신, 프라조신, 프레드니손, 프레날테롤, 프틸로카인, 프로카인아미드, 프로카인, 프로카르바진, 프로마진, 프로메타진, 프로메타진프로피오네이트, 프로파페논, 프로폭시펜, 프로프라놀롤, 프로필티오우라실, 프로트립틸린, 슈도에페드린, 피레트린, 피릴아민, 피리메타민, 퀘티아핀(quetiapine), 퀴나프릴, 퀴에타존, 퀴니딘, 퀴누프리스틴, 라베프라졸, 레세르핀, 레조르시놀, 레티날, 13-시스 레티노산, 레티노산, 레티놀, 레티닐 아세테이트, 레티닐 팔미테이트, 리바비린, 리본산, 리보노락톤, 리팜핀, 리파펜틴, 리팍시민, 릴루졸, 리만타딘, 리세드론산, 리스페리돈, 리토드린, 리바스피그민, 리자트립탄, 로피니롤, 로피바카인, 살리실아미드, 살리실산, 살메테롤, 스코폴아민, 셀레길린, 황화셀레늄, 세로토닌, 세르틴돌, 세르트랄린, 시부트라민, 실테나필, 소탈롤, 스트렙토마이신, 스트리키닌, 숄코나졸, 설파벤즈, 설파벤즈아미드, 설파브로모메타진, 설프아세트아미드, 설파클로르피리다진, 설파사이틴, 설파디아진, 설파디메톡신, 설파독신, 설파구아놀, 설파렌, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파닐아미드, 설파피라진, 설파피리딘, 설파살라진, 설파소미졸, 설파티아졸, 설피스옥사졸, 타달라필, 탐솔로신, 주석산, 타자로텐, 테가세롤, 텔리트로마이신, 텔미사르탄, 테모졸로마이드, 테노포비르 디소프록실, 테라조신, 테르비나핀, 테르부탈린, 테르코나졸, 테르페나딘, 테트라카인, 테트라사이클린, 테트라하이드로졸린, 테오브로민, 테오필린, 티아벤다졸, 티오리다진, 티오틱센, 티몰, 티아가빈, 티몰롤, 티니다졸, 티오코나졸, 티로피반, 티자니딘, 토브라마이신, 토키아니드, 툴라졸린, 툴부타미드, 툴나프테이트, 툴테로딘, 트라마돌, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리암시놀론 아세테이트, 트리암시놀론 디아세테이트, 트리암시놀론 헥사아세토니드, 트리암테렌, 트리아졸람, 트리클로산, 트리플루프로마진, 트리메토프림, 트리미프라민, 트리펠렌아민, 트리프롤리딘, 트로메타민, 트로프산, 타이라민, 운데실엔산, 요소, 유로칸산, 유르소디올, 마르데나필, 벤라팍신, 베라파밀, 비타민 E 아세테이트, 보리코나졸, 와파린, 크산틴, 자피르루카스트, 자레프론, 아연 피리티온, 지프라시돈, 졸미트립탄, 졸피렘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 퍼스널 케어 조성물.

**청구항 45**

제41항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은, 산화 방지제, 보존제, 충전제, 계면활성제, UVA 및/또는 UVB 선스크린, 향료, 점성화제(viscosifying agents), 습윤제, 음이온성 폴리머, 비이온성 폴리머, 양쪽성 폴리머, 점도/거품 안정제, 불투명화/필화제, 금속 이온 봉쇄제(sequestering agent), 안정화제, 헤어컨디셔닝제, 보습제(humectant), 대전방지제, 부동액제, 완충제, 염료, 안료, 탄화수소, 에스테르, 지방 알코올, 지방산, 유화제, 점도 조절제, 실리콘계 재료, 계면활성제, 연화제, 보습제(moisturizer), 안정화제, 막 형성 물질, 향료, 착색제, 킬레이트제, 방부제, 산화 방지제, pH 조절제, 방수처리제, 건조감 개선제, 비타민, 식물 추출물, 하이드록시산, 유기 선스크린제, 무기 선스크린제, 펩타이드계 무기 선스크린제, 및 무일광 태닝제로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 화장품 원료 또는 보조제를 더 포함하는, 퍼스널 케어 조성물.

**청구항 46**

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 퍼스널 케어 조성물은, 샴푸, 컨디셔너, 린스, 로션, 에어로졸, 젤, 무스 및 염모제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모발 케어 조성물인, 퍼스널 케어 조성물.

**청구항 47**

이를 필요로 하는 대상체의 두피에 제41항 내지 제46항 중 어느 한 항의 조성물을 도포하는 단계를 포함하는, 비듬의 치료 또는 예방 방법.

**청구항 48**

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 퍼스널 케어 조성물은 로션, 크림, 젤, 스틱, 스프레이, 연고, 클렌징 세정액, 클렌징 고체 바, 페이스트, 폼, 분말, 면도 크림 및 와이프(wipe)로 이루어진 군으로부터 선택되는 피부 케어 조성물인, 퍼스널 케어 조성물.

물.

**청구항 49**

이를 필요로 하는 대상체의 피부에 제41항 내지 제46항 및 제48항 중 어느 한 항의 조성물을 도포하는 단계를 포함하는, 대상체의 여드름의 치료 또는 예방 방법.

**청구항 50**

제1항 내지 제25항 및 제26항 내지 제40항 중 어느 한 항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 진균 또는 세균 감염의 치료 또는 예방 방법.

**청구항 51**

제50항에 있어서,  
상기 투여는 국소 또는 전신인, 방법.

**청구항 52**

제50항 또는 제51항에 있어서,  
상기 진균 또는 세균 감염은 경구/질 칸디다증, 백선증(예, 몸, 두피, 수염, 완선, 무좀의 백선 감염), 손톱 감염, 귀 감염, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 53**

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체가 포유류인, 방법.

**청구항 54**

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체가 인간인, 방법.

**청구항 55**

제50항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체가 비인간 포유류인, 방법.

**청구항 56**

대상체의 진균 또는 세균 감염의 치료 또는 예방에 대한 제1항 내지 제25항 및 제26항 내지 제40항 중 어느 한 항의 조성물의 용도.

**청구항 57**

제56항에 있어서,  
상기 조성물은 국소 도포 또는 전신 투여되는, 용도.

**청구항 58**

제56항 또는 제57항에 있어서,  
상기 진균 또는 세균 감염은  
구강/질 칸디다증, 백선증(예를 들면, 몸, 두피, 수염, 완선, 무좀의 백선 감염), 손톱 감염, 귀 감염, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.

**청구항 59**

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체가 포유류인, 용도.

**청구항 60**

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체가 인간인, 용도.

**청구항 61**

제56항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 대상체가 비인간 포유류인, 용도.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2011년 6월 22일자로 출원된 인도 특허출원 제1770/DEL/201호의 35 U.S.C. § 119(e)-119(d) 하에서의 및 2011년 8월 2일자로 출원된 미국 가출원 제61/514,305호의 35 U.S.C. § 119(e) 하에서의 1 이상의 이득을 주장하며, 이들 두 출원의 내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 퍼스널 케어 제품의 분야에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은, 항진균제 또는 항세균제의, 키크제이트계 프로드러그들을 포함하는 링커(들) 또는 담체(들) 및 나노 입자들과의 결합에 의해 형성된 키크제이트계 항진균 및 항균 프로드러그에 관한 것이다. 본 발명은 또한 나노 입자 형태의 키크제이트화 프로드러그에 관한 것이다. 본 발명은 또한 1 이상의 리피드를 따른 나노 입자의 형태의 비-키크제이트화(non-conjugated) 항진균 및 항세균제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0005] 비듬은 피부의 비늘화와 조각화이 유발하는 만성적인 두피 상태이다. 현재, 말라세지아(*Malassezia*) 속의 진균 탓이라고 여겨지고 있다((Dawson, Thomas L., *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* (2007), 12:1519). 이 진균은 체외 성장에서 외부 리피드에 크게 의존적이다(Chen TA, Hill PV 2005, *Vet Dermatol* 16:4). 말라세지아의 리피드 의존도는 지방산 합성 효소 유전자의 외관상의 부재에 의해 설명될 수 있다(Jun Xu, et al *PNAS*, 2007, 104:18730). 또한, 지방산 합성의 무능력성은 숙주 리피드의 하베스팅(harvesting)을 돕는 다중 분비된 리파아제의 존재에 의해 보완될 수 있다. 따라서, 이러한 진균은 이들 리파아제를 통해 피지에 존재하는 트리글리세라이드를 대사하여 그 결과 리피드 부산물이 생긴다. 이들 리피드 부산물들의 일부에 의한 표피 최상층, 각질층의 침투의 결과 민감한 사람에게서 염증 반응이 일어나 각질층 세포들의 불규칙적인 절단을 유발하는 항상성을 방해한다. 비듬의 1차 치료는 두피의 말라세지아 수준을 감소시키는 항진균제의 국소 도포이다. 전형적으로, 항진균제는 샴푸 또는 다른 모발 케어 조성물의 성분으로서 도포된다. 그러나, 항비듬제는 짧은 시간 동안 두피와 접촉하여 있어, 모발 케어 조성물의 길고 반복적인 사용을 필수로 한다. 오래 지속하는, 내구성 있는(durable) 비듬 치료는 당 기술분야에서 진보를 의미할 것이다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0006] 상기의 관점에서 장기 지속 효과를 위한 개선된 내구성을 제공하고 저렴하게 제조할 수 있는 항비듬제에 대한 필요가 존재한다.

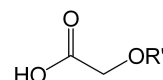
**과제의 해결 수단**

- [0007] 발명의 요약
- [0008] 본원에는 하나 이상의 링커 및/또는 담체와 적어도 하나의 항진균제 또는 항세균제의 결합에 의해 형성된 신규 컨주게이트계 항진균 또는 항균 프로드러그가 기술된다. 일부 실시형태에서 상기 컨주게이트계 프로드러그는 일반적인 구조를 갖는다.
- [0009]  $(AFA)_m-X-(L)_n$
- [0010] (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L 은 담체이며; X 는 링커이고;
- [0011] m 은 2~10의 범위이고; n은 2~10의 범위임).
- [0012] 전형적으로, m 은 2, 3, 4, 또는 5이다. 그리고, N 은 2, 3, 4, 또는 5이다.
- [0013] 일부 실시형태에서, 컨주게이트계 프로드러그는 하기 일반식을 갖는다:
- [0014]  $[(AFA)_m-X]_p-L$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; m'은 1~10이고; p는 1~10임)
- [0015] 일반적으로, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 그리고, P는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시형태에서, m' 및 p는 모두 1이다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 컨주게이트계 프로드러그는 하기 일반식을 갖는다:
- [0017]  $AFA-[X-(L)_{n'}]_q$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; n'는 1~10이고; q'와 n은 동시에 1은 아니라는 전제 하에 q는 1~10임)
- [0018] 일반적으로, n'는, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일반적으로 q는 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일부 실시형태에서 q는 1이고, n'는 2이다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 컨주게이트계 프로드러그는 하기 일반식을 갖는다:
- [0020]  $(AFA)_m-X$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; X는 링커이며; m"는 1~10임).
- [0021] 일반적으로, m"는 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 실시형태에서, m'는 2이다.
- [0022] 컨주게이트가 2개 이상의 항진균 및/또는 항세균제를 포함하는 경우, 이러한 제는 동일하거나 상이할 수 있다. 컨주게이트가 2개 이상의 담체를 포함하는 경우와 마찬가지로, 이러한 제는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0023] 또한, 본원에는 컨주게이트계 항진균 또는 본원에 기재된 항균성 프로드러그의 유효량을 포함하는 화장품 조성물이 기재된다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상의 두피에 본원에 기재된 퍼스널 케어 조성물을 도포하는 단계를 더 포함하는 비듬의 치료 또는 예방 방법을 제공한다 .
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체의 피부에 본원에 기재된 퍼스널 케어 조성물을 도포하는 단계를 더 포함하는 여드름의 치료 또는 예방 방법을 제공한다 .

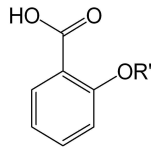
**도면의 간단한 설명**

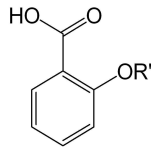
[0026] 도 1a 내지 도 21은 예시적인 컨주게이트된 프로드러그, 담체 및 링커를 도시한다. 도 13 및 도 14에서, RC<sub>2</sub>OH 는 하기로부터 선택될 수 있지만 이로 한정되는 것은 아니다:

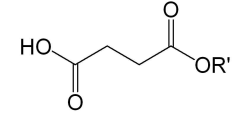
C<sub>8</sub> 내지 C<sub>26</sub> 탄소 사슬을 포함하는, 포화 또는 불포화 지방산으로부터 선택된 카르복실산; 말단 -CO<sub>2</sub>H 작용기(예: PLGA, PLA, HO<sub>2</sub>C-PEG-CO<sub>2</sub>H 등)를 갖는 중합체; -CO<sub>2</sub>H 작용기를 갖는 항세균제, 알파-하이드록시산;

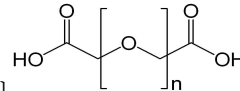


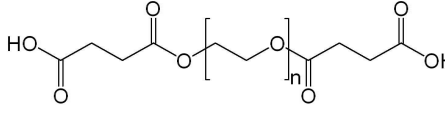
베타-하이드록시산; 아젤라산; 아다팔렌; 글리콜산 또는 화학식 OC(=O)COR' 의 그의 유도체(식에서, R'는 -CO<sub>2</sub>H 작용기 또는 컨주게이트의 '친수성-친유성 균형'을 조절하는 데 사용될 수 있는 카르복실산(예: PLGA)을

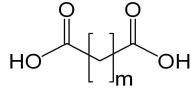


갖는 항세균제일 수 있음); 살리실산 또는 화학식  의 그의 유도체(식에서, R'는 -CO<sub>2</sub>H 작용기 또는

수 있음); 아미노산 또는 펩티드, 10-운데센산, 석신산 또는 화학식  의 그의 유도체(식에서, R"은 -OH 작용기 또는 컨쥬게이트의 '친수성-친유성 균형'을 조절하는 데 사용될 수 있는 알코올(예: HO-PEG-OH)을 갖는 항세균제임). 도 17 및 도 20에서, R(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub> 는 임의의 디카르복실산일 수 있으며,

예를 들어 R(CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>는 하기로부터 선택될 수 있다: 아젤라산, 화학식  의 옥사디에시드(식

에서, n은 1~500임), 화학식  의 PEG-디석시네이트(식에서, n은 1~

500임); 화학식  의 이산(diacid) (식에서, m은 1~28임); 아스파르트산, 글루탐산, 양쪽 말단에 -CO<sub>2</sub>H 작용기를 갖는 중합체(예: HO<sub>2</sub>C-PEG-CO<sub>2</sub>H); 또는 양쪽 말단에 -CO<sub>2</sub>H 작용기를 갖는 천연 또는 합성 링커.

도 22는 본 발명의 컨쥬게이트된 프로드러그의 개략적 설명이다.

도 23 및 도 24는 클린다마이신 운데실렌(도 23) 및 클린다마이신 라우레이트(도 24)를 을 포함하는 나노입자의 크기 분포를 도시한다.

도 25 내지 도 27은 TEG계 컨쥬게이트(도 25), 메틸렌 및 에틸렌계 컨쥬게이트(도 26), KMP 및 KAH 컨쥬게이트(도 27)에 대한 MIC 한천 플레이트 검정의 사진이다. 사용되는 약물의 농도는 0.0625 μg/ml~16 μg/ml(도 25), 성장 대조군, 생리 식염수 및 1% DMSO와 함께 0.0625 μg/ml~8 μg/ml(도 26), 및 0.125 μg/ml 및 4 μg/ml (도 27).

도 28은 한천 웰 확산 방법에 의해 결정된 대표적인 억제 구역(Zone of Inhibition)의 사진이다.

도 29는 억제 구역에 의해 대조 케토코나졸, 케토코나졸 메틸렌 팔미테이트 (KMP), 및 음성 대조 케토-N-헥사데실아세트아미드(KAH) 사이의 생물학적 효능 비교를 나타낸 선그래프이다. 프로드러그 컨쥬게이트는 에스테르 결합을 포함하였으며, 한편 음성 대조 KAH는 아미드 결합을 포함하였다.

도 30은 0.25 μg/ml 농도의 케토코나졸 및 케토코나졸-메틸렌-카프릴레이트(KMC)에 의한 M. 푸르푸르(*M. furfur*)의 시간 살균 검정(time kill assay)을 나타낸 선그래프이다.

도 31a는 상이한 농도의 프로드러그 KMC에 의한 M. 푸르푸르의 시간 살균 검정을 나타낸 선그래프이다. 프로드러그 KMC의 농도는 0.125 μg/ml~1.0 μg/ml의 범위였다.

도 31b는 상이한 농도의 비컨쥬게이트된 케토코나졸에 의한 M. 푸르푸르의 시간 살균 검정을 나타낸 선그래프이다. 케토코나졸의 농도는 0.125 μg/ml~1.0 μg/ml의 범위였다.

도 32a 내지 도 32c는 NP의 모낭내 보유(intra-follicular retention) 및 진균 또는 세균에 의한 약물의 향상된 흡수의 개략도이다. 도 32a는 각질층 상에의 미생물군(microbe)의 존재를 나타낸 모낭의 단면의 개략도이다. 이는 또한 진피를 향한 모낭내 공간 내로 보유된 NP를 도시하는데, 이때 NP는 서서히 그리고 연속적으로 땀과 피지로 흘러나간다. 도 32b는 온전한 NP, 방출된 약물 및 방출된 지질 부분과 미생물군의 상호작용을 나타낸 개략도이다. 지질 부분(이는 친유성 미생물군에 대한 먹이로서 작용함)의 존재는 온전한 나노입자 및/또는 방출된 약물의 흡수를 향상시키며, 결국 세포사로 이어진다. 도 32c는 본 명세서에 기재된 나노입자의



실시 형태의 개략도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0027] 본원에는 적어도 하나의 항진균제 또는 항세균제를 직접 또는 링커를 통해 적어도 하나의 담체와 결합하여 형성된 신규한 칸주게이트제 항진균 및/또는 항균 프로드러그가 기술된다. 또한 비-칸주게이트화 항진균 또는 항세균제 및 리피드를 포함하는 나노 입자가 기술된다.
- [0028] 본원에 기재된 조성물은(예를 들면, 칸주게이트제 항진균 또는 항균 조성물, 이를 포함하는 나노 입자, 및 비-칸주게이트화 항진균 또는 항세균제 및 리피드를 포함하는 나노 입자), 진균 또는 세균 감염의 치료를 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 국부적 도포(예, 국소) 또는 전신적 투여될 수 있다.
- [0029] 본원에 기재된 조성물은 모발 케어 조성물과 피부 케어 조성물 등의 퍼스널 케어 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 퍼스널 케어 조성물은 비듬을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 여드름을 치료하거나 예방하는 피부 케어 조성물에 사용될 수 있다. 일부 구체 예에서, 본원에 기재된 조성물은 진균 또는 세균 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 질/구강 칸디다증, 백선증(몸, 두피, 수염, 완선, 무좀의 백선 감염), 손톱 감염, 귀 감염 등을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0030] 일부 실시형태에서, 칸주게이트제 프로드러그는 하기 일반식을 갖는다:
- [0031] AFA-X-L
- [0032] (식에서, AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이고; X는 링커임).
- [0033] 일부 실시형태에서, 칸주게이트제 프로드러그는 하기 일반식을 갖는다:
- [0034] AFA-X-AFA,
- [0035] (AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; X는 링커임.)
- [0036] 이론에 구속됨 없이, 본 발명의 칸주게이트화 프로드러그는 비-칸주게이트화 항진균 및/또는 항세균제에 비해 다수의 이점을 제공한다. 예를 들어, 나노 입자에의 칸주게이트화 프로드러그의 제형화는 피부나 두피의 미세 균열을 잘 포착할 수 있다. 이것은 차례로, 피부 및/또는 두피에 향상된 보유 시간을 허용 하고, 활성제의 낮은 양을 허용하고 생체 이용률을 개선할 수 있다. 링커 및/또는 담체는 시너지 효과를 제공할 수 있다. 또한, 링커 및/또는 담체는 침투 향상을 제공할 수 있다. 칸주게이트화 프로드러그는 따라서 항진균제 또는 항세균제의 지속 방출을 제공하여, 이에 따라 더 나은 약물 동력학을 제공할 수 있다.
- [0037] 나노 입자
- [0038] 칸주게이트제 프로드러그 및 비-칸주게이트화 항진균 또는 항세균제는 입자(예를 들면 나노 또는 마이크로 입자)로 제형화될 수 있다. 칸주게이트제 프로드러그 또는 비-칸주게이트화 약물의 입자로의 제형화는 유리할 수 있다. 예를 들어, 입자는 피부나 두피의 미세 균열에 더 잘 갉힐 수 있으며, 따라서 내구성 있는, 장기 지속 효과를 제공한다. 종래의 항진균제와 항세균제에 비해 항진균 또는 항세균제의 낮은 농도를 사용하는 것이 가능할 수 있다 .
- [0039] 본원에서 사용된 용어 "나노 입자"는 크기가 1 m의 10<sup>-9</sup> 또는 수십억분의 1의 자릿수이며 10<sup>-6</sup> 또는 1 백만분의 1 미만의 크기인 입자를 말한다. 용어 "나노 입자"는 나노스피어; 나노로드; 나노셸; 및 나노프리즘을 포함하며, 이들 나노 입자는 나노 네트워크의 일부일 수 있다. 용어 "나노 입자"는 또한 나노 입자의 크기를 갖는 리포솜과 리피드 입자를 포괄한다. 상기 입자는 예를 들면 단분산 또는 다분산일 수 있고, 소정 분산의 입자들의 직경의 변동은, 예를 들어 약 0.1~100 nm 사이에서 변할 수 있다.
- [0040] 비제한적으로, 제형화될 수 있는 적어도 7 타입의 나노 입자가 있다: (1) 칸주게이트제 프로드러그가 흡착/흡수 하거나 또는 나노 입자 코어 상에 코팅을 형성하는 폴리머 또는 다른 재료로 형성된 나노 입자; (2) 폴리머 또는 다른 재료에 의해 코팅된, 칸주게이트제 프로드러그에 의해 형성된 코어로부터 형성된 나노 입자; (3) 칸주게이트제 프로드러그가 공유 결합하는 폴리머 또는 다른 재료로부터 형성된 나노 입자; (4) 칸주게이트제 프로드러그와 다른 분자들로부터 형성된 나노 입자; (5) 칸주게이트제 프로드러그와 나노 입자 또는 다른 비-약물 물질의 구성 성분과의 전반적으로 균질한 혼합물을 포함하도록 형성된 나노 입자; (6) 칸주게이트제 프로드러그

의 코어 상에의 코팅을 갖는 순수한 약물 또는 약물 혼합물의 나노 입자; (7) 전적으로 컨쥬게이트계 프로드러그로 구성된 나노 입자. 상기 컨쥬게이트화 프로드러그에 대한 참조로서 토의되었지만, 유사한 유형의 나노 입자로서 비컨쥬게이트화 항균 또는 항진균제를 갖는 것도 제조될 수 있다.

[0041] 일부 실시형태에서, 나노 입자의 크기는 약 1 nm~약 1000 nm, 약 50 nm~약 500 nm, 약 100 nm~약 250 nm, 또는 약 200 nm~약 350 nm이다. 일 실시형태에서, 나노 입자는 약 100 nm~약 1000 nm이다. 다른 실시형태에서, 나노 입자는 크기 약 80 nm~약 200 nm이다. 일 실시형태에서, 나노 입자는 크기 약 50 nm~약 500 nm이다. 다른 실시형태에서, 나노 입자의 크기는 약 158 nm, 약 218 nm, 또는 약 305 nm이다. 일부 실시형태에서, 나노 입자는 크기가 약 337 nm, 약 526 nm, 약 569 nm, 약 362 nm, 약 476 nm, 약 480 nm, 약 676 nm, 약 445 nm, 약 434 nm, 약 462 nm, 약 492 nm, 약 788 nm, 약 463 nm, 또는 약 65 nm이다.

[0042] 나노 입자는 통상 다분산 지수(PdI)에 의해 측정되는 좁은 크기 분포를 갖는다. 본원에서 사용되는 용어 "다분산 지수"는 시료의 분포 넓이의 측정이며, 당업자에게 잘 알려진 바와 같이 전형적으로 상관 감쇠율 분포에 있어서의 상대적 편차로 정의된다(누적 직경 및 다분산도의 토의를 위해, B J. Finken 참조, "Revisiting the method of cumulants for the analysis of dynamic light-scattering data," Applied Optics, 40(24), 4087-4091(2001)). 일반적으로, 본원에 기술된 나노 입자의 다분산도는 약 0.8 미만이다. 일부 실시형태에서, 나노 입자의 다분산도는 약 0.5 미만, 약 0.4 미만, 약 0.3 미만, 약 0.25 미만, 약 0.2 미만, 약 0.15 미만, 약 0.1 미만, 또는 약 0.05 미만이다. 일부 실시형태에서, 나노 입자의 다분산도는 약 0.072, 약 0.1, 약 0.149, 또는 약 0.236, 약 0.165, 약 0.221, 약 0.177, 약 0.213, 약 0.264, 약 0.241, 약 0.251, 약 0.273, 약 0.211, 약 0.181, 약 0.249, 약 0.298, 약 0.348, 또는 약 0.282이다.

[0043] 제한 없이, 나노 입자는 본원에 기재된 프로드러그 컨쥬게이트 또는 비컨쥬게이트화 약물에 더하여 다른 성분을 포함할 수 있다. 예를 들면, 나노 입자는 하나 이상의 폴리머, 음이온성 폴리머, 양이온성 폴리머, 양친성 폴리머, 계면활성제, 리피드, 포스포리피드, 양이온성 리피드, 양친매성 리피드, 부형제 등의 을 더 포함할 수 있다. 나노 입자에 존재하는 경우, 추가 성분의 각각은 나노 입자의 총 중량의 약 0.01%~약 90%, 예를 들면, 약 0.01%~약 80%, 약 0.01%~약 70%, 약 0.01%~약 60%, 약 0.01%~약 50%, 약 0.01%~약 40%, 약 0.01%~약 30%, 약 0.01%~약 25%이다. 이 성분의 양은 리포솜 또는 에멀전제 성분의 양으로부터 독립적으로 이해해야 한다.

[0044] 일부 실시형태에서, 추가적인 구성 요소는 스테아린산-PEG-이소스테아르산 또는 레시틴이다.

[0045] 나노 입자에 첨가될 수 있는 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 및 비이온성 계면활성제 중 임의의 것일 수 있다. 음이온성 계면활성제의 예는 소듐 스테아레이트, 포타슘 올레이트 및 반경화성 우지 지방산 소듐 등의 지방 에스테르; 소듐 도데실설페이트, 트리(2-하이드록시에틸)암모늄 도데실 설페이트 및 소듐 옥타데실 설페이트 등의 알킬 설페이트; 소듐 노닐 벤젠설포네이트, 소듐 도데실 벤젠설포네이트, 소듐 옥타데실 벤젠설포네이트 및 소듐 도데실 디페닐에테르 디설포네이트 등의 벤젠설포네이트류; 소듐 도데실 나프탈렌설포네이트 및 나프탈렌설포산 포르말린 축합물 등의 나프탈렌설포네이트류; 소듐 디도데실 설포석시네이트 및 소듐 디옥타도데실 설포석시네이트 등의 설포석시네이트류; 소듐 폴리옥시에틸렌도데실에테르 설페이트, 트리(2-하이드록시에틸) 암모니아 폴리옥시에틸렌 도데실에테르 설페이트, 소듐 폴리옥시에틸렌 옥타데실에테르 설페이트 및 소듐 폴리옥시에틸렌 도데실페닐에테르 설페이트 등의 폴리옥시에틸렌 설페이트; 포타슘 도데실 포스페이트 및 소듐 옥타데실 포스페이트 등의 포스페이트류를 들 수 있다. 양이온성 계면활성제의 예로는 옥타데실 암모늄 아세테이트 및 코코넛 오일 아민 아세테이트 등의 알킬아민염; 및 도데실 트리메틸 암모늄 클로라이드, 옥타데실 트리메틸 암모늄 클로라이드, 디옥타데실 디메틸 암모늄 클로라이드 및 도데실 벤질 디메틸 암모늄 클로라이드 등의 4급 암모니아염을 들 수 있다. 양쪽성 계면활성제의 예로는 도데실 베타인 및 옥타도데실 베타인 등의 알킬 베타인; 및 도데실 디메틸 아민 옥사이드 등의 아민 옥사이드를 들 수 있다. 비이온성 계면활성제의 예로는 폴리옥시에틸렌 도데실 에테르, 폴리옥시에틸렌 헥사데실 에테르, 폴리옥시에틸렌 옥타데실 에테르 및 폴리옥시에틸렌 (9-옥타데실) 에테르 등의 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르; 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐 에테르 및 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르 등의 폴리옥시에틸렌 페닐 에테르; 폴리옥시에틸렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 코폴리머 등의 옥시란 폴리머; 소르비탄 도데카노익 에스테르, 소르비탄 헥사데카노익 에스테르, 소르비탄 옥타데카노익 에스테르, 소르비탄 (9-옥타데세노익) 에스테르, 소르비탄 (9-옥타데세노익) 트리에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 도데카노익 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 헥사데카노익 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 옥타데카노익 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 옥타노익 트리에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 (9-옥타데세노익) 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 (9-옥타데세노익) 트리에스테르 등의 소르비탄 지방 에스테르; 폴리옥시에틸렌 소르비톨 (9-옥타데세노익) 테트라에스테르 등의 소르비톨 지방 에스테르; 글리세린 옥

타데카노의 에스테르 및 글리세린 (9-옥타데세노익) 에스테르 등의 글리세린 지방 에스테르; 폴록소머(PLURONIC® (BASF) 상표로 상업적으로 입수 가능) 등의 폴리알킬렌 등의 옥사이드 블록 코폴리머를 들 수 있다.

[0046] 적절한 상업적으로 입수 가능한 양쪽성 계면활성제로는, MIRANOL®HMA 소듐 라우로암포 아세테이트(38% 고형분) 및 Rhodia Novocare(Cranbury, N.J.)에서 입수 가능한 MIRANOL®ULTRA L32 소듐 라우로암포 아세테이트를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 상업적으로 입수 가능한 선형 알코올 에톡실레이트로는 Huntsman Performance Products(The Woodlands, Tex.)로부터 입수 가능한, SURFONIC®L12-6 선형, 1차 10-12 탄소수 알코올의 6몰 에톡실레이트를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 상업적으로 입수가능한 알킬 설페이트로는, Stepan Company(Northfield, 111.)로부터 입수 가능한 POLYSTEP®B-29 소듐 옥틸 설페이트를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 상업적으로 입수가능한 비이온성 계면활성제로는 Clariant Corporation (Cranbury, N.J.)로부터 입수 가능한 GENAPOL®UD 070 CI 1-옥소-알코올 폴리글리콜 에테르(® EO) 등의 옥소-알코올 폴리글리콜 에테르를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 상업적으로 입수가능한 선형 알킬벤젠 설펜산 및 그들의 염으로는, Nease Corporate (Cincinnati, Ohio)로부터 입수 가능한 NAXSOFT®98S 도데실 벤젠 설펜산 및 NAXSOFT®40S 소듐 도데실 벤젠 설펜네이트를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0047] 일부 실시형태에서, 계면활성제는 PEG-35 피마자유 폴록사머 188, 또는 소듐 라우레스 설페이트이다 .

[0048] 부형제로 사용될 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 만니톨, 락토스, 말토스, 글루코스 및 수크로스 등의 당류; (2) 옥수수 전분 및 감자 전분 등의 전분; (3) 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트 등의 셀룰로오스 및 그 유도체; (4) 분말 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 탈크 등의 활제; (8) 코코아 버터 및 좌약 왁스 등의 부형제; (9) 땅콩유, 면실유, 새플라워유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및대두유 등의 오일; (10) 프로필렌 글리콜 등의 글리콜; (11) 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 등의 폴리올; (12) 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트 등의 에스테르; 913) 아가; (14) 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드 등의 완충제; (15) 알긴산; (16) 파이로겐-프리 워터; (17) 등장식 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카보네이트 및/또는 폴리언 하이드라이드; (22) 폴리펩타이드 및 아미노산 등의 벌크제(bulking agent); (23) 혈청 알부민, HDL 및 LDL 등의 혈장 성분; 및 (23) 약제에 채용되는 다른 비독성의 호환 물질.

[0049] 일부 실시형태에서, 부형제는 만니톨이다.

[0050] 제한 없이, 컨쥬게이트는 리포솜, 에멀전, 마이크로에멀전, 나노 에멀전, 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템 (SMEDDS), 폴리머 나노 입자, 고체-리포드 나노 입자, 나노 구조 액정 등을 들 수 있지만 이에 한정되지 않는 어떤 타입의 나노 입자라도 제형화될 수 있다.

[0051] 일부 실시형태에서, 프로드러그 컨쥬게이트 또는 비컨쥬게이트화 약물은 리포솜으로 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "리포솜"은 단일층 또는 이중층일 수 있는 리피드층으로 둘러싸인 모든 구획을 포함한다. 리포솜은 막 타입과 크기에 따라 특정 지어질 수 있다. 리포솜은 또한 당 기술 분야에서 리피드 소낭이라고도 한다. 리포솜을 형성하기 위해 리피드 분자는 긴 비극성(소수성) 부분과 극성(친수성) 부분을 포함한다. 분자의 소수성 및 친수성 부분은 바람직하게는 길게 된 분자 구조의 두 단부에 위치된다. 리피드가 물에 분산될 때 이들은 자발적으로 라멜라 또는 자체 배치 소체라고도 하는 이중층 막을 형성한다 . 라멜라는 리피드 분자의 2개의 단일층 시트로 구성되어 그들의 비극성(소수성) 부분이 마주 보고 그들의 극성(친수성) 부분이 수성 매체를 향한다. 리피드에 의해 형성된 막은 셀의 내용물을 둘러싸는 세포막의 그것과 유사한 방식으로 수상의 일부를 봉입한다. 따라서, 리포솜의 이중층은 세포막에 존재하는 단백질 성분이 없는 세포막에 유사성을 갖는다.

[0052] 본 발명에 사용되는 리포솜은 바람직하게는 결합되었을 때 비교적 안정적인 소포를 형성하는 리피드로부터 형성된다. 그러한 리피드를 생성하는데 사용될 수 있는 엄청나게 다양한 리피드가 당 기술분야에 공지되어 있다. 바람직한 리피드로는 중성 및 음으로 하전된 포스포리피드 또는 스펅고리피드 및 콜레스테롤 등의 스테롤류를 들 수 있지만 이에 한정 되지 않는다. 리피드의 선택은 일반적으로, 예를 들면, 리포솜의 크기 및 퍼스널 케어 조성물의 안정성을 고려하여 안내된다.

[0053] 리포솜은 단일 리피드층으로 구성된 단층 라멜라 소포를 포함하고 일반적으로 20~100 nm의 직경을 갖는다; 보다 큰 단일 라멜라 소포(LUVS)는 전형적으로 100 nm보다 크며, 다층 라멜라 리포솜에 초음파를 가하여 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 리포솜은 20 nm~400 nm까지의 범위의 직경을 갖는다.

- [0054] 리포솜은 1 이상의 추가적인 리피드 및/또는 에컨대 콜레스테롤 등의 스테롤류 등의 다른 성분을 더 포함할 수 있다. 추가의 리피드는 리피드 산화 방지, 이중층 안정, 형성시에 응집 감소, 또는 리포솜 표면에 담체 부착 등의 다양한 목적으로 리포솜 조성물에 포함될 수 있다. 추가적인 리피드 및/또는 양친 매성, 중성, 양이온성, 음이온성 리피드, 및 프로그램 융합 리피드 등을 포함하여, 다른 성분들은 어떤 갯수로도 존재할 수 있다. 이러한 리피드 및/또는 성분은 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.
- [0055] 리포솜 조성물은 당 기술분야에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어 미국특허를 참조. 미국 특허 제4,235,871호; 제4,737,323호; 제4,897,355호 및 제5,171,678호; 국제 공개 W01996/14057호 및 W01996/37194호; Felgner, P. L. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA (1987) 8:7413-7417, Bangham, *et al. M. Mol. Biol.* (1965) 23:238, Olson, *et al. Biochim. Biophys. Acta* (1979) 557:9, Szoka, *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.* (1978) 75: 4194, Mayhew, *et al. Biochim. Biophys. Acta* (1984) 775:169, Kim, *et al. Biochim. Biophys. Acta* (1983) 728:339, 및 Fukunaga, *et al. Endocrinol.* (1984) 115:757 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 도입된다.
- [0056] 일부 실시형태에서, 프로드러그 컨쥬게이트 또는 비컨쥬게이트화 약물은 에멀전으로 제형될 수 있다. 본원에서 사용된 "에멀전"은 액적 형태로 서로에 분산한 액체의 불균질 시스템이다. 에멀전은 종종 속속들이 섞여 상호 분산한 2개의 비혼화성 액상을 포함한다. 에멀전의 상들 중 어느 한쪽은 반고체 또는 고체일 수 있으며 에멀전 스타일 연고 베이스와 크립이 그러하다. 컨쥬게이트는 수상에, 유상에 또는 분리된 상으로서 그 자체로 용액으로서 존재할 수 있다.
- [0057] 일부 실시형태에서, 조성물은 나노 에멀전으로 제형화된다. 용어 "나노 에멀전"은 입자가 nm 스케일인 에멀전을 의미한다. 나노 에멀전은 계면활성 분자의 계면 필름에 의해 안정화된 2개의 비혼화성 액체의 열역학적으로 안정, 등방성 투명 분산액을 들 수 있다. 피부과, 경구 및 비경구 루트를 통한 에멀전 제형의 응용 및 그 제조 방법이 문헌에 검토되어 있다. 예를 들면 참조: Idson, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199; Rosoff, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245; and Block, in *Pharmaceutical Dosage Forms*, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335. 이들의 내용은 본원에 그 전체가 참조로 편입된다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 컨쥬게이트화 또는 비컨쥬게이트화 약물은 폴리머 나노 입자로 제형 화될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "폴리머 나노 입자"는 프로드러그 컨쥬게이트가, 유지, 캡슐화 또는 흡착되는 담체 시스템을 지칭한다. 용어 폴리머 나노 입자는 나노 스피어 및 나노 캡슐을 나타내는 데 사용될 수 있다. 나노 스피어는 프로드러그 컨쥬게이트가, 유지, 캡슐화 또는 흡착되는 폴리머 매트릭스로 구성된다. 나노 캡슐은 프로드러그 컨쥬게이트가 핵 내에 용해, 유지, 또는 분산 및/또는 폴리머 벽에 흡착될 수 있는, 핵을 밀봉하는 폴리머 용기로 구성된다.
- [0059] 전체적으로 폴리머 나노 입자의 제조 공정은 인시츄(*in situ*) 중합 또는 예비 형성된 폴리머를 사용하는 방법으로 분류될 수 있다. 일반적으로 나노 입자의 제조에 사용되는 폴리머는, 예를 들어 폴리(락타이드), 폴리(락티드글리콜라이드), 폴리(글리콜라이드), 폴리(카프로락톤), 폴리(아미드), 폴리(엔하이드라이드), 폴리(아미노산), 폴리(에스테르), 폴리(시아노아크릴레이트), 폴리(포스파진), 폴리(포스포에스테르), 폴리(에스테르아미드), 폴리(디옥사논), 폴리(아세탈), 폴리(세탈), 폴리(카보네이트), 폴리(오르토카보네이트), 분해성 폴리(우레탄), 키틴, 키토산, 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리(하이드록시발레레이트), 폴리(말레산), 폴리(알킬렌 옥살레이트), 폴리(알킬렌 숙시네이트), 폴리(하이드록시 부티레이트-코-하이드록시발레레이트), 및 코폴리머, 삼원 코폴리머, 산화 셀룰로스, 또는 이들의 조합 또는 혼합물이다. 특히 흥미로운 것으로 입증된 일부 폴리머는 폴리(e-카프로락톤)(PCL; 예를 들면, 폴리(E-카프로락톤) 65 Kd-시그마 알드리치), 메타크릴레이트 산 코폴리머 및 메타크릴레이트 또는 아크릴릭 에스테르(예, EUDRAGITS®), 폴리(알킬 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트)(예 PMM)이다.
- [0060] 폴리머 나노 입자는 예를 들면, (i) De Jaeghere F *et al.* *Nanoparticles*. In: Mathiowitz E, ed. *The Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*. New York, N.Y.: Wiley and Sons Inc; 1999: 641-664 and Couvreur P, *et al.* *Controlled drug delivery with nanoparticles: Eur J Pharm Biopharm.* 1995; 41: 2-13에 기재된 바 등의, 모노머(라텍스) 또는 예비 형성된 폴리머(슈도라텍스 또는 인공 라텍스)의 분산의 *in situ* 중합 방법, (ii) Gurny R, Peppas N A, Harrington D D, Banker G S. *Development of biodegradable and*



injectable lattices for controlled release of potent drugs. *Drug Dev Ind Pharm.* 1981; 7: 1-25(미국특허 제4,177,177호에 기초함)에 의해 최초로 제안된, 약제학적 용도를 위한 에멀전-이페이퍼레이션 방법으로, 물에 비혼화성인 휘발성 유기 용매에 용해하는 폴리머에 의하는 방법이며, 유기 용액은 유화제 및 오일/물 에멀전 형성 촉진제를 함유하는 수상에 분산되는 방법, (iii) Fessi et al. 미국특허 제 5,049,322호에 기재되어 있는, 예비 형성된 폴리머(나노침전)의 계면 퇴적 방법에 의해 제조할 수 있다. 이들의 내용은 본원에 그 전체가 참조로 편입된다.

[0061] 나노 입자의 제조에 사용될 수 있는 유기 용매로는: 단쇄 알콜(메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등), 단쇄 케톤류(아세톤, 메틸 에틸 케톤 등), 경질 탄화수소 또는 경질 탄화수소(헥산, 석유 에테르 등), 가볍게 클로르화한 탄화수소 류(클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 트리하이드로클로라이드에틸렌 등), 또는 다른 통상의 경용매(light solvent) 예컨대 아세토니트릴, 디옥산 등을 들 수 있다. 아세톤은 특히 흥미로운 용매이다.

[0062] 계면활성제는 일반적으로 저장될 때 입자의 응집을 방지하기 위해 사용된다. 사용할 수 있는 계면활성제의 예는: 레시틴, 합성, 음이온성(예, 소듐 라우릴 설페이트), 양이온성(예를 들어 사급 암모늄) 또는 비이온성(예를 들면 소르비탄 모노 에스테르, 폴리옥시 에틸렌 잔기를 함유 또는 비함유, 지방 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 형성된 에테르, 폴리옥시 에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 등)이다. 특히 흥미로운 조합은, 낮은 친수성-친유성(EHL) 균형 값의 친유성 계면활성제(예를 들어, 소르비탄 에스테르-스판 20 또는 스펀 60)과 고 EHL 값의 친수성 계면활성제(예톡시화 소르비탄 에스테르-트윈 80) 또는, 고 EHL 값의 비이온성 계면활성제(예 : 트윈 80 등) 단독을 들 수 있다.

[0063] 일부 실시형태에서, 프로드러그 컨쥬게이트는 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템(SMEDDS)로 제형화될 수 있다. 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템은 물의 존재하에 가벼운 교반으로 수중유 마이크로에멀전을 형성하는, 오일, 계면활성제 및 약물의 광학적 등방성 시스템으로 설명될 수 있다. 제약학적 응용을 위한 SMEDDS는 따라서 체내에 도입될 때 재빠르게 분산되어 수중유 마이크로에멀전을 형성하는 농축액으로 간주될 수 있다.

[0064] 일부 실시형태에서, 프로드러그 컨쥬게이트는 고체 리피드 나노 입자로 제형화될 수 있다. 고체 리피드 나노 입자는 예컨대, 예를 들어, S투chlik, M. and Zak, S. (Lipid-Based Vehicle for Oral Delivery, *Biomed. Papers* 145 (2): 17-26, (2001))에 설명된 것처럼 당 기술분야의 통상적인 임의의 방식으로 제조될 수 있다. 고체 리피드 나노 입자는 고온에서 용융 리피드의 균질화에 의한 고온 균질화 공정에서 제조될 수 있다. 이 공정에서, 고체 리피드는 용융되고 프로드러그 컨쥬게이트는 용융 리피드에 용해시킨다. 상기 컨쥬게이트를 로딩한 용융 리피드에 예열한 분산매를 혼합하고, 그 조합물을 균질화기로 혼합하여 조(coarse) 예비 에멀전을 형성한다. 리피드 용점 초과 온도에서 고압 균질화하여, 오일/물 나노 에멀전을 생성한다. 나노에멀전을 실온까지 냉각하여 고체 리피드 나노 입자를 형성한다.

[0065] 대안적으로, 고체 리피드 나노 입자는 차가운 균질화 공정으로 제조될 수 있다. 이 과정에서, 리피드를 용융시키고 프로드러그 컨쥬게이트를 그 용융된 리피드에 용해시킨다. 프로드러그가 로딩된 리피드를 액체 질소 또는 드라이 아이스 중에서 고체화한다. 고체 프로드러그-리피드는 50~100 μm의 입자를 형성 하기 위하여 분말 밀로 분쇄된다. 리피드 입자는 다음으로 차가운 수성 분산매에 분산되어 실온 또는 그 이하에서 균질화하여 고체 리피드 나노 입자를 형성한다.

[0066] 항진균제

[0067] 본원에서 사용된 용어 "항진균제(antifungal agent)"는 진균 세포의 성장, 생존 및/또는 재생을 억제 또는 방지할 수 있는 물질을 의미한다. 바람직한 항진균제는 동물 또는 식물의 진균 감염을 치료 또는 예방할 수 있는 것이다. 바람직한 항진균제는 넓은 스펙트럼 항진균제이다. 그러나, 항진균제는 진균의 하나 이상의 특정 종에 특이적일 수 있다.

[0068] 항진균제의 예는 아졸(예, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 클로르트리마졸 등의 보리코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸 등), 폴리엔(예를 들면, 나타마이신, 루센소마이신, 니스타틴, 암포테리신 B 등), 에키노칸딘(예 칸시다스), 프라디미신(예 베아노미신, 닉코마이신, 소르다린, 알릴아민 등), 트리클로산, 피록톤, 펜프로피모르프, 터비나핀 및 이들의 유도체 및 유사체를 들 수 있으나, 이에 한정하는 것은 아니다. 추가 항진균제는 국제특허공개 제 W02001/066551호, W02002/090354호, W02000/043390호, W02010/032652 호, 제 W02003/008391호, W02004/018485호, W02005/006860호, W02003/086271호 W02002/067880 호, 미국특허 공개 제2008/0194661호, 제2008/0287440호, 2005/0130940호, 제2010/0063285호, 제2008/0032994

호, 제2006/0047135호, 2008/0182885호, 미국특허 제6,812,238호, 제4,588,525호, 제6,235,728호, 제6,265,584호, 제4,942,162호, 제6,362,172호에 기재된 것을 들 수 있다. 이들 문헌은 그 전 내용이 참조로 여기에 편입된다.

[0069] 일부 실시형태에서, 항진균제는 아졸계 항진균제이다. 아졸계 항진균제란 구조 중에 적어도 하나의 아졸을 포함하는 항진균제를 의미한다. 바람직한 아졸은 이미다졸 및 트리아졸이 있다. 대표적인 아졸계 항진균제로는 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 클로르트리마졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 및 라부코나졸을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 아졸계 항진균제는 아졸 모이에티의 고리 질소에 의해 링커 또는 담체에 연결되어 있다.

[0070] 일부 실시형태에서, 항진균제는 적어도 하나의 자유 하이드록시기를 포함한다. 자유 하이드록시기를 포함하는 항진균제로서는 시클로피록스, 플루코나졸, 보리코나졸, 피록톤, 트리클로산, 라부코나졸 및 이사부코나졸을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 일부 실시형태에서, 자유 하이드록시기를 포함하는 항진균제는 자유 하이드록시기에 의해 링커 또는 담체에 연결된다.

[0071] 일부 실시형태에서, 항진균제는 항진균성 펩타이드이다. 항진균성 펩타이드는 당 기술분야에 잘 알려져 있다 (예를 들어 참조, De Lucca et al., *Rev. Iberoam. Micol.* 17:116-120 (2000)). 항진균성 펩타이드는 자연 발생 펩타이드 또는 그의 유사체이거나 합성 펩타이드일 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "유사체(analog)"는 화학적으로 그 효과를 향상 및/또는 그것의 독성/부작용을 감소시키기 위해 개변된 자연 발생 항진균성 펩타이드를 말한다. 대표적인 항미생물 펩타이드는 시링고마이신, 시링고스타틴, 시링고톡신, 닉코마이신, 에키노칸딘, 뉴모카딘, 아클레아신, 물론도카딘, 세크로핀, 알파-디펜신, 베타-디펜신, 노비스피린, 및 이들의 조합을 들 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 기타 항진균제 펩타이드는 예를 들어, 미국특허 제6,255,279호 및 미국특허 공개 제2005/0239709호; 미국특허 공개 제2005/0187151호; 미국특허 공개 제2005/0282755호 및 제2005/0245452호에 설명된 것들을 포함하며, 이들 문헌의 내용은 참조로 본원에 편입된다.

[0072] 본원에서 사용된 용어 "진균(fungus)" 또는 "진균(fungi)"은 클로로필이 결여된 유핵이고, 포자를 갖는 다양한 유기체를 포함한다. 예를 들면 효모, 밀두(mildew), 곰팡이(mold), 녹병균(rust), 버섯이 있다. 진균의 예로는,

[0073] 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigates*), 아스페르길루스 플라부스(*Aspergillus flavus*), 아스페르길루스 니들란스(*Aspergillus nidulans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 구일리에르몽디(*Candida guilliermondii*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*), 칸디다 루시타니아(*Candida lusitanae*), 칸디다 파라프실로시스(*Candida parapsilosis*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 크립토크쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 이삿첸키아 오리엔탈리스(*Issatchenkia orientalis*), 콕시디오이데스(*Coccidioides*), 파라콕시디오이데스(*Paracoccidioides*), 히스토플라즈마(*Histoplasma*), 블라스토마이세스(*Blastomyces*), 및 뉴로스포라 크라사(*Neurospora crassa*)를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0074] 일부 실시형태에서, 진균은 말라세지아 속이다(예를 들면, *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. globosa*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. nana*, *M. yamatoensis*, *M. dermatis*, 및 *M. obtuse*).

[0075] 이론에 의해서 제한되기를 바라지 않고, 비듬 및 지루성 피부염의 가장 흔한 원인을 포함하여 인간에서 대부분의 피부 질환을 일으키는 말라세지아 종은 *M. globosa*이다(*M. restricta* 및 *M. furfur*도 관여 하지만). 어루러기(tinea versicolor)(pityriasis versicolor)의 피부 발진도 이 진균에 의한 감염에 의한 것이다. 이 진균은 성장을 위해 지방을 요하므로, 피지 분비 샘이 많은 영역(두피, 얼굴, 몸의 상부)에서 가장 빈발한다. 이 진균이 너무 빨리 성장하면 세포의 자연적인 재생을 방해하고 비듬이 가려움증과 함께 나타난다(비슷한 프로세스가 다른 진균 또는 세균에서도 발생할 수 있다).

[0076] 따라서, 일부 실시형태에서, 항진균제는 말라세지아 속의 진균에 대한 효과적인 항진균제이다. 이와 다른 실시형태에서, 항진균제는 진균 *M. globosa*에 유효한 항진균제이다.

[0077] 일부 실시형태에서, 항진균제는 이트라코나졸 또는 케토코나졸이다.

[0078] 항세균제

[0079] 본원에서 사용된 용어 "항세균제(antibacterial agent)"는 그 화합물에 의해 접촉시 세균에 대하여 살균 또는 정균 효과 중 하나를 갖는 것으로 정의된다. 본원에서 사용되는 용어 "살균성(bactericidal)"은 세균에 대한

과피적 치사 작용을 갖는 수단으로 정의된다. 본원에서 사용되는 용어 "정균성(bacteriostatic)"은 세균의 성장시에 억제 작용을 갖는 것을 의미하도록 정의된다.

[0080] 항세균제의 예로는 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신 및 텔리트로마이신 등의 매크로라이드 또는 케톨라이드; 페니실린, 세팔로스포린, 및 카바페넴, 이미페넴, 및 메로페넴 등의 카바페넴류를 포함하는 베타-락탐; 페니실린 G, 페니실린 V, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 다이클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메지오실린, 피페라실린, 아즐로실린, 테모실린, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세팔로리딘, 세파졸린, 세파만돌, 세푸록심, 세팔렉신, 세프프로질(cefprozil), 세파클로르, 로라카르베프, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포탁심, 세프티옥심, 세프트리악손, 세포페라존, 세프타지딴, 세픽심, 세프포독심, 세프티뷰텐, 세프디니르, 세프피롬, 세페핌, 및 아스테오남 등의 모노락탐; 날리딕스산, 옥솔린산, 노르플록사신, 페플록사신, 에녹사신, 오픈록사신, 레보플록사신, 시프로플록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 플레록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 트로바플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 가네플록사신, 제미플록사신 및 파주플록사신 등의 퀴놀론; 파라아미노벤조산, 설파디아진, 설프이속사졸, 설파메톡시졸 및 설파탈리딘을 포함하는 항균 설폰아미드 및 항균 설파닐아미드; 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파로마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸미신, 스펙티노마이신, 시조미신, 디베칼린 및 이세파미신 등의 아미노글리코시드; 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린 등의 테트라사이클린류; 리팜피신(리팜핀이라고도 함), 리파펜틴, 리파부틴, 벤즈옥사지노리파마이신 및 리팜시민 등의 리파마이신; 린코마이신 및 클린다마이신 등의 린코사미드; 반코마이신 및 테이코플라닌 등의 글리코펩타이드; 퀴뉴프리스트틴 및 다플로프리스트틴 등의 스트렙토그라민; 리네졸리드 등의 옥사졸리디논; 풀리믹신, 콜리스틴 및 콜리마이신; 트리메토프림, 바시트라신, 및 포스포노마이신을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0081] 일부 실시형태에서, 항세균제는 *P. acnes*에 대해 효과적이다.

[0082] 일부 실시형태에서, 항세균제는 항여드름제이다. 본원에서 사용되는 용어 "항여드름제"는 여드름 및/또는 이와 관련된 증상의 치료에 효과적인 임의의 화학 물질을 지칭한다. 항여드름제는 미국특허 공개 제2006/0008538호 및 미국특허 제5,607,980호로서 당 기술분야에 공지되어 있으며, 두 문헌의 내용은 참조로 본원에 편입된다. 유용한 항여드름제의 예에는, 살리실산, 살리실산 유도체, 및 레 소르시놀 등의 각질용해제(keratolytics); 레티노산, 트레티노인, 아다팔렌, 타자로텐 등의 레티노이드; 황 함유 D- 및 L-아미노산 및 그들의 유도체 및 염 등의 레티노이드; 리포산; 벤조일 퍼옥사이드, 트리클로산, 클로르헥시딘 글루코네이트, 옥토포록스, 테트라사이클린, 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시 다이페닐 에테르, 3,4,4' -트리클로로바닐라이드, 니코틴 아마이드, 티 트리 오일, 로페콕시브, 아젤라산 및 그의 유도체, 페녹시에탄올, 페녹시프로판올, 페녹시이소프로판올, 에틸 아세테이트, 클린다마이신, 에리트로마이신, 및 메클로사이클린 등의 항생제 및 항미생물제; 플라보노이드 등의 세보스타트(sebostats); 스킵놀 설페이트 및 그 유도체, 데옥시콜레이트 및 콜레이트 등의 담즙염(bile salts); 및 이들의 조합이 있으나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 제는 잘 알려져 있으며 일반적으로 퍼스널 케어 분야에 사용된다.

[0083] 또한, 항여드름제는 *P. acnes*에 대해 활성을 갖는 항미생물 펩타이드일 수 있다. 항미생물 펩타이드는 자연 속에서 도처에 존재하며 많은 종의 선천적 면역계에서 중요한 역할을 한다(Zaslloff, *Nature* 415:389-395 (2002) and Epand et al., *Biochim Biophys Acta* 1462:11-28 (1999)). 항미생물 펩타이드는 자연 발생 펩타이드 또는 그의 유사체이거나 합성 펩타이드일 수 있다. 본원에서 사용되는 "유사체(analog)"는 화학적으로 그 효과를 향상 및/또는 그것의 독성 부작용을 감소시키기 위해 개변된 자연 발생 항미생물 펩타이드를 말한다. 항미생물 펩타이드는 그람 양성 세균에 대해 효과적인 것으로 알려진 펩타이드일 수 있다. 비제한적 예로는, 니신, 서브틸린, 에피더민 및 갈리더민 등의 란티바이오틱(lantibiotics); 디펜신; 사르코톡신 등의 아타신; 세크로핀 A, 박테리시딘, 및 레피둡테란 등의 세크로핀; 마가인; 멜리틴스; 히스타틴; 브레비닌; 및 이들의 조합을 들 수 있다. 또한, *P. acnes*에 대해 활성을 갖는 항미생물 펩타이드가 예를 들어 미국특허 공개 제2005/0282755호; 제2005/02455452호; 및 제2005/0209157호 및 미국특허 제6,255,279호에 보고되었으며, 이들 문헌의 내용을 본원에 참조로 편입한다. *P. acnes*에 대해 활성을 갖는다고 보고된 항미생물 펩타이드의 적절한 예에는 노비스피린 (Hogenhaug, supra), 및 미국특허 공개 제2007/0265431호에 기재된 것을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 이들 문헌은 그 내용이 참조로 본원에 편입된다.

[0084] 일부 실시형태에서, 항세균제는 클린다마이신이다 .

[0085] 담체

[0086] 예를 들면 담체와 같은 광범위한 엔티티(entity)를 항진균 또는 항세균제에 결합시킬 수 있다. 담체는 자연적으로 발생하는 분자, 또는 재조합 또는 합성 분자를 포함할 수 있다. 담체는 폴리머; 카복시화 폴리머, 하이드록시화 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 모노- 또는 디-카르복시화 PEG; C<sub>6</sub>-C<sub>26</sub> 알킬(헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있음)을 포함하는 지방산; C<sub>6</sub>-C<sub>26</sub> 알킬(헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있음)을 포함하는 알코올; 글리세롤; 글리세롤 유도체; 아미노산; 핵산; 항세균제; 항진균제; 알파-하이드록시산; 베타-하이드록시산; 디에시드; 옥사디에시드; 펩티드, 펩티도미메틱; 폴리리신; 양이온기; 스페르민; 스페르미딘; 폴리아민; 티로트로핀; 멜라노트로핀; 렉틴; 당 단백질; 계면활성제 단백질 A; 뮤신; 당화 폴리아미노산; 트랜스페린; 앵터머; 면역 글로블린(예를 들어, 항체); 인슐린; 트랜스페린; 알부민; 당; 친유성 분자(예를 들면, 스테로이드, 담즙산, 콜레스테롤, 콜산, 및 지방산); 비타민 A; 비타민 E; 비타민 K; 비타민 B; 엽산; B12; 리보플라빈; 비타민 B 컨주게이트; 피리독살; 비타민 보조인자; 리포폴리사카라이드; 호르몬 및 호르몬 수용체; 렉틴; 탄수화물; 다가 탄수화물; 방사성 동위 원소 표지 마커; 형광 염료; 그리고 이들의 조합을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 담체는 하나 이상의(예: 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 또는 그 이상)의 치환기로 치환될 수 있다. 담체는 치료제가 될 수 있다.

[0087] 일부 실시형태에서, 담체는 유리 카르복시기 또는 유리 하이드록시기를 포함한다. 이 카르복시기 또는 하이드록시기는 링커에 대한 연결 지점이 될 수 있다.

[0088] 일부 실시형태에서, 담체는 6~25개의 탄소를 포함하는 지방산이다. 일부 실시형태에서, 담체는 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데실산, 라우르산, 트리데실산, 미리스트산, 펜타데실산, 팔미트산, 헵타데칸산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨 에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 헵타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 미리스트올레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노에라이드산, α-리놀렌산, γ-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, cis-11-옥타데센산, cis-11-에이코센산, 운데실엔산, cis-13-도코센산, 네오헵탄산, 네오노난산, 네오데칸산, 이소스테아르산, 10-운데카엔산, 및 아다팔렌으로 이루어지는 군에서 선택되는 지방산이다.

[0089] 일부 실시형태에서, 담체는 알킬 알코올, 예를 들어, C<sub>6</sub>-C<sub>25</sub> 알킬 알콜이다. 일부 실시형태에서, 담체는 운데카놀, 라우릴 알코올, 미리시틸 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올로 이루어지는 구에서 선택된 알킬 알코올이다.

[0090] 일부 실시형태에서, 담체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 그 유사체 또는 그의 유도체이다. PEG의 담체가 될 수 있는 일반식 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>[OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]<sub>a</sub>R (a는 1~500이고 R은 H, OH, O-알킬(예: O-CH<sub>3</sub>), 아미노, 알킬화된 아미노, 보호된 아미노기일 수 있다. 적절한 PEG는 약 200 g/몰~약 30,000 g/몰 범위의 평균분자량을 갖는 PEG를 들 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0091] 일부 실시형태에서, 담체는 생체 적절성 폴리머이다. 본원에서 사용된 "생체 적절성(biocompatible)"이란 용어는 체액 또는 조직과 접촉하는 동안 본질적으로 세포 독성 또는 면역원성을 나타내지 않음을 의미한다. 본원에서 사용되는 용어 "폴리머"는 올리고머, 코올리고머, 폴리머 및 코폴리머, 예를 들면, 랜덤 블록, 멀티 블록, 스타, 그래프트, 그라디언트 코폴리머 및 이들의 조합을 지칭한다.

[0092] 용어 "생체 적절성 폴리머"는 대상체에 내부적으로 사용시 비독성, 화학적 비활성, 실질적으로 비면역원성이고 혈액에 실질적으로 불용성인 폴리머를 의미한다. 생체 적절성 폴리머는 비생분해성일 수도 있고 바람직하게는 생분해성일 수도 있다. *in situ* 사용시 바람직하게는, 생체 적절성 폴리머는 비염증성 이다.

[0093] 생분해성 폴리머는 당해 분야에 개시되어 있다. 적절한 생분해성 폴리머의 예로는 이에 한정하는 것은 아니지만, 예컨대 폴리락티드 등의 선형 쇄상 폴리머, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리엔하이드라이드, 폴리엡실론 카프로락톤, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리에스테르아미드, 폴리 오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리락트산의 폴리케탈카보네이트, 폴리 오르토카보네이트, 폴리디 하이드로피란, 폴리포스파젠, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 숙시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 폴리메틸 메타크릴레이트, 키틴, 키토산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리(글리세롤 세바케이트)(PGS), 및 코폴리머, 삼원 코폴리머, 및 이들 중 하나 이상을 포함한 코폴리머를 들 수 있으나, 이에 한



정되는 것은 아니다. 기타 생분해성 폴리머는, 예를 들면, 젤라틴, 콜라겐, 실크, 키토산, 알기네이트, 셀룰로스, 폴리핵산 등을 포함한다.

[0094] 적절한 비-생분해성 생체 적절성 폴리머는 예로서, 셀룰로스 아세테이트(셀룰로스 디아세테이트 포함), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리부틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리염화비닐, 폴리스티렌, 폴리아미드, 나일론, 폴리카보네이트, 폴리설파이드, 폴리설폰, 하이드로겔(예, 아크릴), 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 니트로셀룰로스, 우레탄/카보네이트의 코폴리머, 스티렌/말레산의 코폴리머, 폴리(에틸렌이민), 플루로닉(폴록사머 407, 188), 히알루론, 헤파린, 아가로오스, 폴루란, 에틸렌/비닐알콜 코폴리머(EVOH) 등의 이들의 1 이상을 포함하는 코폴리머를 들 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 생체 적절성 폴리머는 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리(글리세롤 세바케이트)(PGS), 폴리(에틸렌이민), 플루로닉(폴록사머 407, 188), 히알루론, 헤파린, 아가로오스 또는 폴루란이다.

[0096] 일부 실시형태에서, 담체는 아미노산 또는 펩타이드이다. 본원에서 사용된 용어 "펩타이드"는 아미드 결합 또는 변형 아미드 결합 또는 변형 펩타이드 결합에 의해 서로 결합된 2개 이상의 아미노산을 지칭한다. 펩타이드 담체는 펩타이드의 아미노산의 측쇄에서의 N-말단 아미노기, C-말단 카르복실기 또는 관능기(예, 아미노, 히드록시, 티올, 카르복시)에 의해 연결될 수 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드 담체는 C-말단 카르복시기에 의해 연결되어 있다. 일부 실시형태에서, 펩타이드는 2-20 아미노산을 포함한다. 일 실시형태에서, 펩타이드는 2~10 아미노산을 포함한다. 펩타이드는 아르기닌; 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신; 히스타딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판; 티로신, 발린, 호모시스테인, 포스포세린; 포스포트레오닌; 포스포티로신, 하이드록시프롤린,  $\gamma$ -카르복시글루타메이트; 히푸르산; 옥타하이드로인돌-2-카복시산; 스타틴, 1,2,3,4,-테트라하이드로이소퀴놀린-3-카복시산; 페니실라민(3-머캅토-D-발린), 오르니틴(Orn); 시트룰린, 알파-메틸 알라닌, 파라벤조일페닐알라닌, 파라아미노페닐알라닌, p-플루오로페닐알라닌, 페닐글리신, 프로파르길글리신, N-메틸글리신(사르코신, Sar), tert-부틸 글리신; 디아미노부티르산; 7-하이드록시-테트라하이드로이소퀴놀린 카복시산; 나프틸알라닌; 비페닐알라닌; 사이클로헥실알라닌; 아미노-이소부티르산(Aib), 노르 발린, 노르류신(Nle); tert-류신; 테트라하이드로이소퀴놀린카르복시산; 피페콜산; 페닐글라이신, 호모페닐알라닌, 사이클로헥실글리신; 디하이드로류신; 2,2-디에틸글리신; 1-아미노-1-사이클로헥탄카복시산, 1-아미노-1-사이클로헥산카르복시산, 아미노-벤조산; 아미노-나프토산,  $\gamma$ -아미노부티르산; 디플루오로페닐알라닌; 니페 코트산, N- $\alpha$ -이미다졸 아세트산(IMA), 티에닐-알라닌, t-부틸글리신, 테스아미노-Tyr; 아미노발레르산(Ava); 파이로글루타민산(<Glu),  $\alpha$ -아미노이소부티르산( $\alpha$  Aib),  $\gamma$ -아미노부티르산( $\gamma$  Abu);  $\alpha$ -아미노부티르산( $\alpha$  Abu);  $\alpha$   $\gamma$ -아미노부티르산( $\alpha$   $\gamma$  Abu); 3-페리달알라닌(Pal); 이소프로필- $\alpha$ -N<sup>ε</sup> 리신(ILys); 나프틸알라닌(Nal);  $\alpha$ -나프틸알라닌( $\alpha$ -Nal),  $\beta$ -나프틸알라닌( $\beta$ -Nal), 아세틸- $\beta$ -나프틸알라닌(Ac- $\beta$ -나프틸알라닌);  $\alpha$ ,  $\beta$ -나프틸알라닌; N<sup>ε</sup>-피콜로일-라이신(PicLys), 4-할로페닐, 4-피롤리딘알라닌, 이소니페코트 카르복시산(inip);  $\beta$ -아미노산; 그 이성질체, 유사체 및 유도체, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 당업자는 이러한 정의가, D- 및 L-아미노산,  $\alpha$ - 및  $\beta$ -아미노산, 화학적으로 변형된 아미노산, 자연 발생 비-프로테오게닉 아미노산, 희귀 아미노산, 및 아미노산의 특성으로 알려진 성질을 갖는 화학 합성 화합물을 포함하는 것을 알 것이다.

[0097] 또한, 본원에서 사용된 용어 "아미노산"은 자연적으로 발생하는 아미노산의 구조로부터 벗어나지만 아미노산의 실질적 구조를 가지고 있는, 그 활성(예; 생물학적 활성)을 유지한 채로 펩티드 내에서 치환될 수 있는, 화합물을 포함한다. 따라서, 예를 들면, 일부 실시형태에서 아미노산은 측쇄 개변 또는 치환을 갖는 아미노산을 포함할 수도 있고, 관련된 유기산, 아미드 등을 포함할 수도 있다. 제한 없이, 아미노산 프로테오게닉 또는 비 프로테오게닉 아미노산일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "프로테오게닉(proteogenic)"은 그 아미노산이 주지의 대사 경로를 통하여 세포의 단백질에 혼입될 수 있음을 나타낸다 .

[0098] 일부 실시형태에서, 펩타이드 담체는 적어도 하나의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상) D 아미노산을 포함한다. D 아미노산 은 펩타이드의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 하나 이상의 D 아미노산이 존재하는 경우, 그들은 서로 이웃하여 또는 이웃하지 않고 위치될 수 있다. 세 개 이상의 D 아미노산이 존재하는 경우 D 아미노산의 일부가 다른 D 아미노산에 이웃하지 않으면서 D 아미노산 중 일부가 다른 D 아미노산에 이웃할 수 있다 .

[0099] 일부 실시형태에서, 펩타이드 담체는 펩티드 내의 두 아미노산을 서로 연결하는 적어도 하나의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 개 이상) 개질된 아미드 연결을 포함한다. 개변된 펩타이드는 펩타이드의 어떤 위치에든 존재할 수 있다. 펩타이드 대체 연결(peptide replacement linkage)보다 더 존재할 때, 그들은 이웃하

여 위치할 수 있고(예를 들면, 주어진 아미노산의 양측) 혹은 서로 이웃하지 않을 수 있다(예를 들어, 주어진 아미노산의 편측만이 펩타이드 대체 연결을 통해 이웃 아미노산에 연결됨). 예시적 개변 아미드 연결로는 감소된 psi 펩타이드 결합, 우레아, 티오 우레아, 카바메이트, 술폰일 우레아, 트리플루오로에틸아민, 오르토-(아미노알킬)-페닐아세트산, 파라-(아미노알킬)-페닐아세트산, 메타-(아미노알킬)-페닐아세트산, 티오아미드, 테트라졸, 보론 에스테르 및 올레핀기를 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0100]

일부 실시형태에서, 펩타이드 담체는 적어도 하나의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상)의 β-아미노산을 포함한다. β-아미노산은 펩타이드의 임의의 위치에 존재할 수 있다. 하나 이상의 β-아미노산이 존재하는 경우, 그들은 서로 이웃하거나 이웃하지 않고 위치될 수 있다. 세 개 이상의 β-아미노산이 존재할 경우 β-아미노산의 일부가 다른 베타-아미노산에 이웃하지 않으면서 β-아미노산의 일부는 다른 β-아미노산에 이웃하여 존재할 수 있다. 예시적 β-아미노산은 L-β-호모프롤린 하이드로클로라이드; (±)-3-(Boc-아미노)-4-(4-비페닐틸)부티르산; (±)-3-(Fmoc-아미노)-2-페닐프로피온산; (1S,3R)-(+)-3-(Boc-아미노)시클로펜탄카르복시산; (2R,3R)-3-(Boc-아미노)-2-하이드록시-4-페닐부티르산; (2S,3R)-3-(Boc-아미노)-2-하이드록시-4-페닐부티르산; (R)-2-[(Boc-아미노)메틸]-3-페닐프로피온산; (R)-3-(Boc-아미노)-2-메틸프로피온산; (R)-3-(Boc-아미노)-2-페닐프로피온산; (R)-3-(Boc-아미노)-4-(2-나프틸-)부티르산; (R)-3-(Boc-아미노)-5-페닐펜탄산; (R)-3-(Fmoc-아미노)-4-(2-나프틸-)부티르산; (R)-(?)-피롤리딘-3-카르복시산; (R)-Boc-3,4-디메톡시-β-Phe-OH; (R)-Boc-3-(3-피리딜)-β-Ala-OH; (R)-Boc-3-(트리플루오로메틸)-β-Phe-OH; (R)-Boc-3-시아노-β-Phe-OH; (R)-Boc-3-메톡시-β-Phe-OH; (R)-Boc-3-메틸-β-Phe-OH; (R)-Boc-4-(4-피리딜)-β-Homoala-OH; (R)-Boc-4-(트리플루오로메틸)-β-Homophe-OH; (R)-Boc-4-(트리플루오로메틸)-β-Phe-OH; (R)-Boc-4-브로모-β-Phe-OH; (R)-Boc-4-클로로-β-Homophe-OH; (R)-Boc-4-클로로-β-Phe-OH; (R)-Boc-4-시아노-β-Homophe-OH; (R)-Boc-4-시아노-β-Phe-OH; (R)-Boc-4-플루오로-β-Phe-OH; (R)-Boc-4-메톡시-β-Phe-OH; (R)-Boc-4-메틸-β-Phe-OH; (R)-Boc-β-Tyr-OH; (R)-Fmoc-4-(3-피리딜)-β-Homoala-OH; (R)-Fmoc-4-플루오로-β-Homophe-OH; (S)-(+)-피롤리딘-3-카르복시산; (S)-3-(Boc-아미노)-2-메틸프로피온산; (S)-3-(Boc-아미노)-4-(2-나프틸-)부티르산; (S)-3-(Boc-아미노)-5-페닐펜탄산; (S)-3-(Fmoc-아미노)-2-메틸프로피온산; (S)-3-(Fmoc-아미노)-4-(2-나프틸-)부티르산; (S)-3-(Fmoc-아미노)-5-헥센산; (S)-3-(Fmoc-아미노)-5-페닐-펜탄산; (S)-3-(Fmoc-아미노)-6-페닐-5-헥센산; (S)-Boc-2-(트리플루오로메틸)-β-Homophe-OH; (S)-Boc-2-(트리플루오로메틸)-β-Homophe-OH; (S)-Boc-2-(트리플루오로메틸)-β-Phe-OH; (S)-Boc-2-시아노-β-Homophe-OH; (S)-Boc-2-메틸-β-Phe-OH; (S)-Boc-3,4-디메톡시-β-Phe-OH; (S)-Boc-3-(트리플루오로메틸)-β-Homophe-OH; (S)-Boc-3-(트리플루오로메틸)-β-Phe-OH; (S)-Boc-3-메톡시-β-Phe-OH; (S)-Boc-3-메틸-β-Phe-OH; (S)-Boc-4-(4-피리딜)-β-Homoala-OH; (S)-Boc-4-(트리플루오로메틸)-β-Phe-OH; (S)-Boc-4-브로모-β-Phe-OH; (S)-Boc-4-클로로-β-Homophe-OH; (S)-Boc-4-클로로-β-Phe-OH; (S)-Boc-4-시아노-β-Homophe-OH; (S)-Boc-4-시아노-β-Phe-OH; (S)-Boc-4-플루오로-β-Phe-OH; (S)-Boc-4-iodo-β-Homophe-OH; (S)-Boc-4-메틸-β-Homophe-OH; (S)-Boc-4-메틸-β-Phe-OH; (S)-Boc-β-Tyr-OH; (S)-Boc-γ, γ-디페닐-β-Homoala-OH; (S)-Fmoc-2-메틸-β-Homophe-OH; (S)-Fmoc-3,4-디플루오로-β-Homophe-OH; (S)-Fmoc-3-(트리플루오로메틸)-β-Homophe-OH; (S)-Fmoc-3-시아노-β-Homophe-OH; (S)-Fmoc-3-메틸-β-Homophe-OH; (S)-Fmoc-γ, γ-디페닐-β-Homoala-OH; 2-(Boc-아미노메틸)페닐아세트산; 3-아미노-3-(3-브로모페닐)프로피온산; 3-아미노-4,4,4-트리플루오로부티르산; 3-아미노부탄산; DL-3-아미노이소부티르산; DL-β-아미노이소부티르산 퓨리스; DL-β-호모류신; DL-β-호모메티오닌; DL-β-호모페닐알라닌; DL-β-류신; DL-β-페닐알라닌; L-β-호모알라닌 하이드로클로라이드; L-β-호모글루탐산 하이드로클로라이드; L-β-호모글루타민 하이드로클로라이드; L-β-호모하이드록시프롤린 하이드로클로라이드; L-β-호모이소류신 하이드로클로라이드; L-β-호모류신 하이드로클로라이드; L-β-Homolysine 디하이드로클로라이드; L-β-호모메티오닌 하이드로클로라이드; L-β-호모페닐알라닌 알릴 에스테르 하이드로클로라이드; L-β-호모페닐알라닌 하이드로클로라이드; L-β-Homoserine; L-β-호모트레오닌; L-β-호모트립토판 하이드로클로라이드; L-β-호모티로신 하이드로클로라이드; L-β-류신 하이드로클로라이드; Boc-D-β-Leu-OH; Boc-D-β-Phe-OH; Boc-β-3-Homopro-OH; Boc-β-Glu(OBzl)-OH; Boc-β-Homoarg(Tos)-OH; Boc-β-Homoglu(OBzl)-OH; Boc-β-Homohyp(Bzl)-OH (디사이클로헥실암모늄) 염 테크니컬; Boc-β-Homolys(Z)-OH; Boc-β-Homoser(Bzl)-OH; Boc-β-Homothr(Bzl)-OH; Boc-β-Homotyr(Bzl)-OH; Boc-β-Ala-OH; Boc-β-Gln-OH; Boc-β-Homoala-OA11; Boc-β-Homoala-OH; Boc-β-Homogln-OH; Boc-β-Homoile-OH; Boc-β-Homoleu-OH; Boc-β-Homet-OH; Boc-β-Homophe-OH; Boc-β-Homotrp-OH; Boc-β-Homotrp-OMe; Boc-β-Leu-OH; Boc-β-Lys(Z)-OH (디사이클로헥실암모늄) salt; Boc-β-Phe-OH; 에틸 3-(벤질아미노)프로피오네이트; Fmoc-D-β-Homophe-OH; Fmoc-L-β-3-호모프롤린; Fmoc-β-D-Phe-OH; Fmoc-β-Gln(Trt)-OH; Fmoc-β-Glu(OtBu)-OH; Fmoc-β-Homoarg(Pmc)-OH; Fmoc-β-Homogln(Trt)-OH; Fmoc-β-Homoglu(OtBu)-OH; Fmoc-β-Homohyp(tBu)-OH; Fmoc-β-

Homolys(Boc)-OH; Fmoc-β-Homoser(tBu)-OH; Fmoc-β-Homothr(tBu)-OH; Fmoc-β-Homotyr(tBu)-OH; Fmoc-β-Ala-OH; Fmoc-β-Gln-OH; Fmoc-β-Homoala-OH; Fmoc-β-Homogln-OH; Fmoc-β-Homoile-OH; Fmoc-β-Homoleu-OH; Fmoc-β-Homomet-OH; Fmoc-β-Homophe-OH; Fmoc-β-Homotrp-OH; Fmoc-β-Leu-OH; Fmoc-β-Phe-OH; N-아세틸-DL-β-페닐알라닌; Z-D-β-Dab(Boc)-OH; Z-D-β-Dab(Fmoc)-OH 푸름,; Z-DL-β-호모알라닌; Z-β-D-Homoala-OH; Z-β-Glu(OtBu)-OH 테크니컬,; Z-β-Homotrp(Boc)-OH; Z-β-Ala-OH 푸름; Z-β-Ala-ONp 푸름,; Z-β-Dab(Boc)-OH; Z-β-Dab(Fmoc)-OH; Z-β-Homoala-OH; β-알라닌; β-알라닌 BioXtra,; β-알라닌 에틸 에스테르 하이드로클로라이드; β-알라닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드; β-글루탐산 하이드로클로라이드; cis-2-아미노-3-시클로펜텐-1-카르복시산 하이드로클로라이드; cis-3-(Boc-아미노)사이클로헥산카르복시산; 및 cis-3-(Fmoc-아미노)사이클로헥산카르복시산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0101] 일부 실시형태에서, 펩타이드는 Lys, Arg, His, 및 이들의 임의의 조합로 구성되는 군에서 선택된 아미노산들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커에 연결되는 아미노산은 Tyr, Ser, 및 Thr로 이루어지는 군에서 선택된다. 따라서, 펩타이드는 컨주게이트의 나머지에의 연결을 위해 N 말단 또는 C 말단에 Tyr, Ser, 및 Thr를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 펩티드 담체는 Lys-His-Lys-His-Lys-His 헥사펩타이드이다.

[0102] 일부 실시형태에서, 담체는 운데실렌산; 팔미트산, 올레산, 리놀레산, 라우르산, Lys-His-Lys-His-Lys-His 헥사펩타이드, L- 또는 D-티로신, L- 또는 D-세린, L- 또는 D-트레오닌 ; 2~10 아미노산의 펩타이드, 키토산, 폴루란, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 담체는 N-말단 또는 C-말단 아미노산은 L- 또는 D-티로신 , L- 또는 D-세린 또는 L- 또는 D-트레오닌인 2~10 아미노산의 펩타이드; 키토산, 폴루란, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0103] 담체는 컨주게이트화 프로드러그를 나노 입자로 제형화하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 담체는 자기 조립을 행하여 입자를 형성하는 모이에틸 수 있다.

[0104] 담체는 분자, 예를 들면, 젤, 예를 들면, 하이드로겔 또는 오르가노겔로 제형화될 수 있는 폴리머일 수 있다. 용어 "하이드로겔"은 가교된, 수불용성, 물 함유 물질을 나타낸다. 하이드로겔은 생물 의학 응용을 위한 많은 바람직한 특성이 있다. 예를 들어, 비독성이고 조직과 호환 가능하게 제조될 수 있으며 일반적으로 물, 이온과 소분자에 매우 투과성이 높다.

[0105] 젤은 일반적으로 침투팽창제와 평형에서 안정된 시스템을 형성할 수 있는 고체, 가교 결합된 폴리머 네트워크를 포함한다. 많은 젤 형성 폴리머가 당해 분야에 공지되어 있다. 적절한 젤은 이온화가능한 기 또는 중합가능한 이중 결합을 함유하는 모노머를 기초로 하는 폴리머, 코폴리머 및 블록 폴리머를 포함한다. 예시적인 모노머는, 아크릴산, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 아크릴산, 에틸 아크릴레이트, 비닐 설폰산, 스티렌, 스티렌 설폰산(예, p-스티렌 설폰산), 말레산, 부텐산, 비닐 포스페이트, 비닐 포스포네이트, 에틸렌, 프로필렌, 스티렌, 비닐 메틸 에테르, 비닐 아세테이트, 비닐 알코올, 아크릴로니트릴, 아크릴아미드, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)아크릴아미드(N-이소프로필아크릴아미드, N-t-부틸아크릴아미드 등) 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 다른 적절한 젤 물질은 알기네이트, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 히알루론산, 피브린, 아가로오스, 및 그 유도체를 포함할 수 있다. 젤은 하나의 코모노머 성분으로서 컨주게이트화 프로드러그를 혼입한 전술한 바와 같은 코폴리머일 수 있다.

[0106] 젤은 수화 또는 탈수 때 물리적으로 안정된 형태를 취할 수 있도록 가교될 수 있다. 적절한 가교 결합은 젤에 약 0.5 중량%~약 1.5 중량%의 가교제를 도입하여 제공될 수 있다. 가교 결합은 또한 젤에 약 0.01 중량%~약 15 중량%의 가교제를 도입하여 제공될 수도 있다.

[0107] 적절한 가교제는 그 분자가 복수의 반응기를 갖는 화합물을 포함한다. 이러한 분자 가교제는 N,N'-메틸렌-비스-아크릴아미드 또는 디비닐벤젠(DVB), 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디비닐 케톤, 비닐 메타크릴레이트 및 디비닐 옥살레이트일 수 있다. 금속 이온 등의 이온을 사용하는 이온성 가교제도 좋다. 감마선 등의 전자기파를 사용하는 것도 가능하다. 가교는 또한 정전 상호 작용, 수소 결합, 소수성 상호 작용 또는 (마이크로)결정 생성에 기초할 수 있다 .

[0108] 이온 가교 결합성 폴리머는 자연에서 음이온성 또는 양이온성일 수 있고, 카르복시, 설페이트, 히드록시 및 아민 작용기화 폴리머를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 폴리머를 가교하기 위해 사용하는 가교 이온은 폴리머가 음이온성 또는 양이온성으로 가교 결합 가능한지에 따라 음이온성 또는 양이온성일 수 있다. 적절한 가교 이온에는 칼슘, 마그네슘, 바륨, 스트론튬, 붕소, 베릴륨, 알루미늄, 철, 구리, 코발트, 납, 은 이온으로 이루어진 군으로부터 선택된 양이온이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 음이온은 포스페이트, 시트레이트, 보레이

트, 숙시네이트, 말레에이트, 아디페이트 및 옥살레이트 이온으로 이루어진 군에서 선택되나 이에 한정되는 것은 아니다. 더 넓게, 음이온은 다염기성 유기 또는 무기산 에서 유래된다. 바람직한 가교 양이온은 칼슘, 철, 및 바륨 이온이다. 가장 바람직한 가교 양이온은 칼슘, 및 바륨 이온이다. 가장 바람직한 가교 음이온은 포스페이트이다. 가교는 용해된 이온을 함유하는 분무 액적과 폴리머를 접촉시킴으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, 콜라겐 또는 알기네이트의 겔화는  $Ca^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ , 및  $Sr^{2+}$  등의 이온성 가교 결합제 또는 2가의 양이온의 존재하에 일어난다.

[0109] 링커

[0110] 본원에서 사용된 용어 "링커"는 화합물의 두 부분을 연결하는 유기 모이테리를 말한다. 링커는 전형적으로 직접 결합이나 또는 원자 예컨대 산소 또는 황, 유닛 예컨대  $NR^1$ ,  $C(O)$ ,  $C(O)NH$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $SO_2NH$ , 또는 원자들의 사슬 예컨대 1 이상의 메틸렌이  $O$ ,  $S$ ,  $S(O)$ ,  $SO_2$ ,  $N(R^1)_2$ ,  $C(O)$ , 절단 가능한 연결기, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로, 치환 또는 비치환 헤테로환( $R^1$ 은 수소, 아실, 지방족 또는 치환 지방족임)에 의해 중단 또는 종료될 수 있는, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알키닐, 아릴 알킬, 아릴 알케닐, 아릴 알키닐, 헤테로아릴 알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로 사이클릴, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로 사이클, 사이클로 알킬, 사이클로 알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알키닐아릴알킬, 알키닐아릴알케닐, 알키닐아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알케닐헤테로아릴알킬, 알케닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알킬, 알킬헤테로아릴알케닐, 알킬헤테로아릴알키닐, 알키닐헤테로아릴알킬, 알키닐헤테로아릴알케닐, 알키닐헤테로아릴알키닐, 알킬헤테로사이클릴알킬, 알킬헤테로사이클릴알케닐, 알킬헤테로사이클릴알키닐, 알케닐헤테로사이클릴알킬, 알케닐헤테로사이클릴알케닐, 알케닐헤테로사이클릴알키닐, 알키닐헤테로사이클릴알킬, 알키닐헤테로사이클릴알케닐, 알킬, 알케닐아릴, 알키닐, 알킬 헤테로아릴, 알케닐 헤테로아릴, 알키닐헤테로아릴을 포함한다.

[0111] 링커는 항진균 또는 항세균제의 아졸 모이테리의 고리 질소에 부착될 수 있다. 대안적으로, 링커는 항진균제 또는 항세균제의 하이드록시기 또는 카르복시기에 부착될 수 있다. 링커는 항진균제 또는 항세균제의, 예를 들면,  $O$ ,  $S$ , 또는  $N$ 의 헤테로 원자에 부착될 수 있다

[0112] 일부 실시형태에서, 링커는 하나 이상의 절단 가능한(cleavable) 연결기, 예를 들어, 링커는 절단 가능한 링커이다. 이론에 의해서 제한되기를 바라지 않고, 절단 가능한 링커를 사용하여 키크제이트로부터 항진균 또는 항세균제의 지속 방출을 제공 할 수 있다. 이것은 더 나은 약물 동력학을 제공할 수 있다. 예를 들어, 리파아제 절단 가능한 링커를 사용하여, no/상당하지 않은 절단이 진균 의 부재시 발생할 것이다. 따라서 약물의 no/상당하지 않은 양이 방출되어 약물이 갖고 있을 수 있는 독성을 낮추게 될 것이다.

[0113] 절단 가능한 연결기는 충분히 안정되어 있지만, 특정 조건 또는 특정 효소로 절단되는 것이다. 바람직한 실시 형태에서, 절단 가능한 연결기는 특정 조건 하 또는 제1 기준 조건(예를 들면, 세포 내 조건을 모방하거나 표현 하도록 선택될 수 있다) 하에서 적어도 10배 빠르게, 바람직하게는 적어도 100배 빠르게 절단될 것이다.

[0114] 링커는 특정 효소에 의해 분해될 수 있는 절단 가능한 연결기를 포함 할 수 있다. 링커에 도입된 절단 가능 연결기의 타입은 타겟 애플리케이션에 달려 있다. 예를 들어, *M. globosa* 는 두피의 기름을 분해하기 위해, 세개의 포스포리파아제와 함께, 리파아제의 서로 다른 8가지 타입을 사용한다. 따라서, *M. globosa*가 없는 경우에 대하여 *M. globosa*의 존재 하에서 에스테르 결합을 포함하는 링커가 더욱 효율적으로 절단될 것이다.

[0115] 절단 가능한 연결기는 절단제(cleavage agent), 예를 들어, pH, 산화 환원 전위 또는 분해 분자의 존재에 민감할 수 있다. 일반적으로, 절단제는 혈청이나 혈액보다 세포 내부에 더 지배적이거나 또는 더 높은 수준이나 활성으로 발견될 수 있다. 이러한 분해제(degradative agent)의 예로는, 특정 기질에 대하여 선택되거나 또는 기질 특이성이 없는, 산화환원제(redox agent)(예; 산화효소 또는 환원효소 또는 환원에 의해 산화환원 절단 연결기를 분해할 수 있는 세포 내에 존재하는 환원제(예, 메르캡탄); 에스테라제; 아미다아제; 엔도솜 또는 산성 환경, 예컨대, 5 이하의 pH로 만드는 제; 일반적인 산, 펩티다제(기질 특이적일 수 있음) 및 프로테아제, 및 포스파타제로서 작용하여 산 절단가능한 연결기를 가수분해 또는 분해할 수 있는 효소를 들 수 있다.

[0116] 일부 실시형태에서, 절단 가능한 연결기는 말라세지아 종의 존재시에 부재시에 비해 적어도 1.25, 1.5, 1.75,

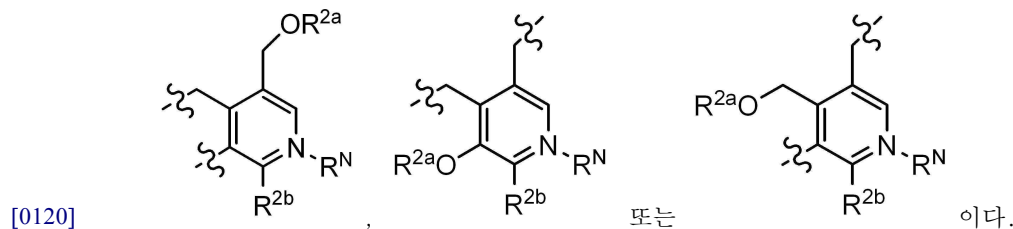


2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 또는 100 배 빠르게 절단된다. 일부 실시형태에서, 절단 가능 연결기는 말라세지아 종의 존재에 비해 부재시 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 또는 1% 미만으로 절단된다.

[0117] 일부 실시형태에서, 링커는 일반적으로 안전한(GRAS) 부형제로서 인식된다.

[0118] 일부 실시형태에서, 링커는  $-CH(R^1)-(R^1$ 은, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는  $C_1-C_6$  알킬임); 이 링커의 일 실시형태에서 H 또는 메틸이며, 즉, 링커는  $-CH_2-$  또는  $-CH(CH_3)-$ 이다. 도 1에 나타난 바와 같이, 이 링커가 카르복시화 담체와 아졸계 항진균제 또는 항세균제를 연결하는데 사용될 때, 접합체는 그 연결이 에스테라제에 의해 절단되어 아졸계 제와 포름알데히드 또는 아세트알데히드를 방출한 후 자발적 절단을 행한다. 유사한 자발적 절단은 링커가 항진균제 또는 항세균제의 비 고리 질소 원자에서의 연결에 사용될 때에도 일어날 수 있다. 이 링커를 포함하는 일부 예시적인 컨주게이트가 도 1에 도시된다. 이 링커를 포함하는 컨주게이트는 알데히드, 예를 들면 포름알데히드, 아세트알데히드, 파라포름알데히드 및 파라알데히드를 사용하여 합성될 수 있다. 도 1은 이 링커가 제의 아졸 모이에티의 고리 질소에서 연결에 사용되는 것을 보여주고 있지만 이 링커는 제의 비 고리 질소에서의 연결에도 사용될 수 있다. 이 링커에 의해 연결되는 제2 모이에티는 카복시기 또는 하이드록시기를 포함할 수 있다. 따라서 유리 카르복시기 또는 유리 하이드록시기를 포함하는 임의의 모이에티는 그 제와 컨주게이트화될 수 있다. 따라서, 이 링커는 도 5-7에 도시된 바와 같이 제2 링커(예, 유리 카르복시기 및/또는 유리 하이드록시기를 포함하는 링커)를 제에 연결하는데 사용될 수 있다.

[0119] 링커는 피리독신(비타민 B6) 또는 그 유사체 또는 유도체일 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 링커는

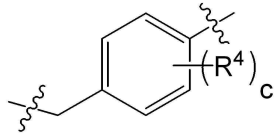


[0121] ( $R^{2a}$ 는 하이드록시 보호기이고;  $R^{2b}$ 는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 또는 개재될 수 있는,  $C_1-C_6$  알킬이며;  $R^N$ 은, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 부재(absent), H,  $C_1-C_6$  알킬, 또는 아실임). 이 링커의 일부 실시형태에서,  $R^{2a}$ 는 아실기, 즉,  $C(O)R^{2c}$  ( $R^{2c}$ 는  $C_1-C_6$  알킬임)이다. 일 실시형태에서,  $R^{2a}$ 는  $C(O)CH_3$ 이다. 바람직하게는  $R^{2b}$ 는 메틸 또는 에틸이다.  $R^N$ 이 상대 음이온을 포함하는 링커일 때, 상대 음이온은  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$  또는 약제학적으로 허용되는 음이온일 수 있다. 이 링커를 포함하는 몇 가지 예시적인 컨주게이트는 도 2에 나타내었다. 이 링커를 포함하는 컨주게이트는 피리독신을 이용하여 합성할 수 있다.

[0122] 일부 실시형태에서, 링커는, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 그 유사체 또는 유도체이다. PEG 링커는 일반식  $-CH_2CH_2[OCH_2CH_2]_aOHC_2H_4-$ (a는 1~50)일 수 있다. 적절한 PEG는 약 200g/몰~약 30,000g/몰 범위의 평균 분자량을 갖는 PEG를 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. PEG 링커를 포함하는 컨주게이트는 식  $HOCH_2CH_2[OCH_2CH_2]_aOHC_2H_4OH$ 의 디하이드록시 PEG를 사용하여 합성할 수 있다.

[0123] 일부 실시형태에서, 링커는  $-CH_2C(R^{3a}R^{3b})CH(OR^{3c})C(O)N(R^{3d})-(CH_2)_b-(R^{3a}$  및  $R^{3b}$ 는 독립적으로, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는  $C_1-C_6$  알킬이며;  $R^{3c}$ 는 H 또는 담체이며;  $R^{3d}$ 는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; b는 1~10임)이다.  $R^{3a}$  및  $R^{3b}$ 는 동일할 수도 상이할 수도 있다. 어느 경우에서는  $R^{3a}$  및  $R^{3b}$ 가 둘다 메틸이다. 이 링커의 일부 실시형태에서, b는 2 또는 3이다. 이 링커는 2개의 항진균제 또는 항세균제를 함께 연결하도록 사용될 수 있다. 2개의 항진균제 또는 항세균제를 연결하는 데 사용하는 경우, 담체는 하이드록시기에 부착될 수 있다. 이 링커를 포함하는 컨주게이트

는 알데히드를 이용하여 예를 들면, 파라 포름알데히드 또는 파라알데히드 및 판테놀 또는 디하이드록시 PEG를 사용하여 합성 할 수 있다. 이러한 유형의 링커는 물 매개 절단을 받을 수 있다.



- [0124] 일부 실시형태에서, 링커는 (v)
- [0125] ( $R^4$ 는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 할로, CN,  $CF_3$ , 알킬, 알케닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴,  $NO_2$ ,  $OR^6$ ,  $OC(O)R^{4a}$ ,  $OC(O)OR^{4a}$ ,  $N(R^{4a})_2$ ,  $NHC(O)OR^{4a}$ ,  $NHC(O)OR^{4a}$ ,  $C(O)R^{4a}$ ,  $C(O)OR^{4a}$ ,  $SR^{4a}$  또는  $SO_2R^{4a}$ 이며;  $R^{4a}$ 는 각각의 경우에 대해 독립적으로, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; c는 0~4임)이다. 일 실시형태에서, c는 0이다. 이 링커를 포함하는 컨주게이트는 p-하이드록시 벤질 알코올을 사용하여 합성할 수 있다. 이 링커를 포함하는 일부 예시적 컨주게이트는 도 3 및 도 4에 나타난다. 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 이 링커의 절단은 p-하이드록시 벤질 알콜 또는 그 유사체 또는 유도체 그 유사체 또는 유도체가 형성되게 한다.
- [0126] 일부 실시형태에서, 링커는 글리콜계이며, 예를 들면,  $-CH_2CH(R^6)-(R^6$ 은, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는  $C_1-C_6$  알킬임)이다. 일 실시형태에서,  $R^6$ 은 메틸이다. 이 링커가 아졸계 항진균제 또는 항세균제와 카복시화 담체를 연결하는데 사용되는 경우, 상기 컨주게이트는 글리세롤을 방출하는 에스테라제에 의한 링크 절단 후에 자발적 절단을 행하게 된다. 이 링커 를 포함하는 컨주게이트는  $HOCH_2CH(R^6)OH$ 의 글리콜을 이용하여 합성할 수 있다.
- [0127] 링커는 알파-하이드록시산 또는 그 유사체 또는 유도체에 기초할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 링커는  $-CH(R^7)C(O)-(R^7$ 은, 각각 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의 선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H,  $C_1-C_6$  알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴 임)이다. 일 실시형태에서,  $R^7$ 은 메틸이다. 일반적으로, 이 링커는 담체의 하이드록시기에 담체를 연결하는 데 사용된다. 이 링커를 하이드록시기 함유 담체와 아졸계 항진균제 또는 항세균제를 연결하는데 사용하는 경우, 이 컨주게이트는  $\alpha$ -하이드록시산, 예를 들면, 락트산 또는 그 유사체 또는 유도체를 방출하는 에스테라제에 의한 연결 절단 후에 자발 절단을 거친다. 이 링커를 포함하는 컨주게이트는 글리콜산, 락트산 및 만델산 등의  $\alpha$ -하이드록시산을 사용하여 합성할 수 있다.
- [0128] 일부 실시형태에서, 링커는  $-CH(R^8)OC(O)-L'-C(O)O-(R^8$ 은 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고;  $L'$ 는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임)이다. 이 링커의 일 실시형태에서  $L'$ 는  $-(CH_2OCH_2)_d-$ (d는 1~500임)이다. 이것의 또다른 실시형태에서,  $L'$ 은  $-(CH_2)_e-$ (e는 1~28임)이다. 본 링커의 또다른 실시형태에서,  $L'$ 는  $-CH(N(R^N))_2-(CH(R^{8a}))_f-(R^{8a}$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬이고,  $R^N$ 은 각각의 경우에 대해 독립적으로, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, f는 1~10, 바람직하게는 f는 1, 2, 또는 3임)이다. 바람직하게는,  $R^{8a}$ 가 H 또는 메틸이다. 일 실시형태에서,  $R^N$ 은 메틸이다. 또다른 실시형태에서,  $L'$ 는  $-O-CH(R^{8b})-(R^{8b}$ 는 H 또는  $C_1-C_6$  알킬임)이다. 일 실시형태에서,  $R^{8b}$ 는 메틸이다. 일 실시형태에서,  $L'$ 는  $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_f-C(O)CH_2CH_2-$ (f'는 1~500임)이다. 이 링커는 하이드록시기를 포함하는 담체를 연결하는데 사용할 수 있다. 이 링커를 포함하는 컨주게이트는 알데히드, 예; 파라포름알데히드 또는 파라알데히드, 및 디카르복시산을 사용하여 도 5와 본 명세서에 개시된 바와 같이 합성할 수 있다. 이 링커를 포함하는 일부 예시적인 컨주게이트는 도 5에 나타난다. 일 실시형태에서 이 링커는 아젤라산이다.

[0129] 일부 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-$ , 또는  $-\text{CH}(\text{R}^9)\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^9$ 는 H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬이고; Y는 O, S 또는 NH이며; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는 알킬임)이다. 이 링커의 일 실시형태에서, L'는  $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_g\text{CH}_2-$ (g는 1~500임)이다. 이것의 또다른 실시형태에서, L'는  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2)_g\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (g는 1~500임). 이것의 또다른 실시형태에서, L'는  $-(\text{CH}_2)_h\text{CH}_2-$ (h는 1~28임)이다. 이것의 또다른 실시형태에서, L'는  $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^N)_2)(\text{CH}(\text{R}^{9a}))_i(\text{R}^{9a}$ 는 H 또는 임의선택적으로 치환된  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 이고;  $\text{R}^N$ 은 각각의 경우에 대해 독립적이며, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; i는 1~10임)이다. 바람직하게는 i는 1, 2, 또는 3이다. 일 실시형태에서, L'은  $\text{R}^N$ 은 메틸이다. 일 실시형태에서,  $\text{R}^{9a}$ 는 H 또는 메틸이다. 또다른 실시형태에서, L'는  $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{8b})-(\text{R}^{8b}$ 는 H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬임)이다. 일 실시형태에서,  $\text{R}^{8b}$ 는 메틸이다. 한 실시형태에서, L'는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_i\cdot\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (i'는 1~500임)이다. 이 링커의 일 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_i\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (i'는 1~500임)이다. 일 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_i\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (i'는 1~500임)이다. 일 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_i\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (i'는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15임)이다. 이 링커의 다른 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_i\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (i'는 1~500임)이다. 이 링커의 다른 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_i\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ (i'는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15임)이다. 이 링커의 다른 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{O}]_h\cdot\text{C}(\text{O})-$ (h'는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15임)이다. 이 링커를 포함하는 컨쥬게이트는 예를 들면, 파라포름알데히드 또는 파라알데히드 등의 알데히드와, 도 6에 나타난 것 과 같이 카복시산, 또는 예를 들어 화합물의 1-할로알킬 에스테르류를 이용하여 합성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 1-할로알킬 에스테르는 1-클로로 에틸 에스테르일 수 있다. 본 단락에 기재된 링커를 포함하는 일부 예시적 컨쥬게이트는 도 6 에 나타낸다.

[0130] [ 00117 ] 일부 실시형태에서, 링커는  $-\text{CH}(\text{R}^{10a})\text{OC}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{R}^{10b})-(\text{R}^{10a}$  및  $\text{R}^{10b}$ 는 독립적으로, 임의선택적으로 치환될 수 있는, H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 이며; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는,  $\text{C}_1-\text{C}_{20}$  알킬임)이다.  $\text{R}^{10a}$  및  $\text{R}^{10b}$ 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일 실시형태에서,  $\text{R}^{10a}$  및  $\text{R}^{10b}$ 는 모두 메틸이다. 일 실시형태에서,  $\text{R}^{10a}$  및  $\text{R}^{10b}$ 는 모두 H이다. 이 링커의 일 실시형태에서, L'는  $-(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_j-$ (j는 1~500임)이다. 다른 실시형태에서, L'는  $-(\text{CH}_2)_k-$ (k는 1~28임)이다. 또다른 실시형태에서, L'는  $-\text{CH}(\text{N}(\text{R}^N)_2)(\text{CH}(\text{R}^{10c}))_t$ ( $\text{R}^{10c}$ 는 H 또는 임의선택적으로 치환될 수 있는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬이고;  $\text{R}^N$ 는 각각의 경우에 대하여 독립적으로, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; t는 1~10임)이다. 바람직하게는 t는 1, 2, 또는 3이다. 일 실시형태에서,  $\text{R}^N$ 는 메틸이다. 일 실시형태에서,  $\text{R}^{10c}$ 는 H 또는 메틸이다. 또다른 실시형태에서, L'는  $-\text{O}-\text{CH}(\text{R}^{10d})-(\text{R}^{10d}$ 는 H 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬임)이다. 일 실시형태에서,  $\text{R}^{10d}$ 는 메틸이다. 일 실시형태에서, L'는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_t\cdot\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (t'는 1~500임)이다.

[0131] 일 실시형태에서, L'는  $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_k\cdot\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-$ (k'는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15임)이다. 일 실시형태에서, 이 링커를 포함하는 컨쥬게이트는 알데히드, 예를 들면, 파라포름알데히드 또는 파라알데히드 및 디카복시산을 사용하여 도 7과 본 명세서에 기재된 바와 같이 합성할 수 있다. 이 링커를 포함하는 일부 예시적 컨쥬게이트를 도 7에 나타낸다.

[0132] 일부 실시형태에서, 링커는  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-$ , 또는  $-\text{C}(\text{O})-\text{L}'-\text{Y}-\text{C}(\text{O})-$ (Y는 O, S 또는 NH이고; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는

헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임)이다. 이 링커의 일 실시형태에서, L'는  $-(CH_2OCH_2)_a-$ (a'는 1~500임)이다. 이것의 또 다른 실시형태에서, L'는  $-(CH_2)_b-$ (b'는 1~28임)이다. 일부 실시형태에서, L'은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 또는 에틸렌이다. 또다른 실시형태에서, L'은  $-CH(N(R^N)_2)(CH(R^{11c}))_c$ . (R<sup>11c</sup>는 H 또는 임의선택적으로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; R<sup>N</sup>은 각각의 경우에 대해 독립적이며, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; c'는 1~10임)이다. 바람직하게는 c'는 1, 2, 또는 3이다. 일 실시형태에서, R<sup>N</sup>이 메틸이다. 일 실시형태에서, R<sup>11c</sup>는 H 또는 메틸이다. 또 다른 실시형태에서, L'는  $-O-CH(R^{11d})-$ (R<sup>11d</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬임)이다. 또다른 일 실시형태에서, L'는  $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_d-C(O)CH_2CH_2-$ (d'는 1~500임)이다. 이 링커를 포함하는 컨쥬게이트는 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 피멜산, 수베르산, 아젤라산, 세바크산, 운데칸2산, 및 도데칸2산 등의 디카르복시산을 사용하여 합성할 수 있다. 또한 이 링커를 포함하는 컨쥬게이트는 도 11 및 도 12에 도시된 이산(diacid)을 사용하여 합성할 수 있다. 이 링커를 포함하여 이루어지는 일부 예시적 컨쥬게이트를 도 11, 12, 및 17-21에 나타내었다. 링커의 이 유형은 도 17-21에 도시된 바와 같이 2개의 항진균제 및/또는 항세균제를 컨쥬게이트하는데 사용될 수 있다. 함께 연결되는 항진균제 및/또는 항세균제는 동일할 수도 상이할 수도 있다.

[0133] 일부 실시형태에서, 링커는  $-C(O)-L'-C(O)O-[CH_2CH_2O]_v-$ (v'는 1~500이며 L'은, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임)이다. 이 링커의 일 실시형태에서, L'은  $-(CH_2OCH_2)_e-$ (e'는 1~500임)이다. 다른 실시형태에서, L'은  $-(CH_2)_f-$ (f'는 1~28임)이다. 일부 실시형태에서, L'은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 또는 에틸렌이다. 또다른 실시형태에서, L'은  $-CH(N(R^N)_2)(CH(R^{12c}))_g$ (R<sup>12c</sup>은 H 또는 임의선택적으로 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; R<sup>N</sup>은 각각의 경우에 대해 독립적이며, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; g'는 1~10임)이다. 바람직하게는 g'는, 1, 2 또는 3이다. 일 실시형태에서, R<sup>N</sup>은 메틸이다. 일 실시형태에서, L'는  $-O-CH(R^{13d})-$ (R<sup>13d</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬임)이다. 일 실시형태에서, R<sup>13d</sup>는 메틸이다. 일 실시형태에서, L'은  $-CH_2CH_2C(O)O-[CH_2CH_2O]_h-(O)CH_2CH_2-$ (h'는 1~500임)이다. 이 링커를 포함하는 컨쥬게이트는 디카르복시산과 PEG를 이용하여 합성될 수 있다. 이 링커를 포함하는 일부 예시적 컨쥬게이트는 도 16에 나와 있다.

[0134] 링커는 디카르복시산일 수 있다. 대표적인 디카르복시산은, 아세톤디카르복시산; 아세틸렌디카르복시산; N-아세틸글루탐산; ACPD; 아디프산; 알다르산; 2-아미노-3-카르복시뷰코닉 세미알데히드; 알파-아미노아디프산; 2-아미노뷰콘산; 아스파르트산; 아젤라산; 4,4'-아조비스(4-시아노펜탄산); 바실리톨; 비신코닌산; 캄포르산; 카르바모일아스파르트산; 카르보시스테인; 시코르산; 실라스타틴; 클리노피프레이트; 디아미노피멜산; 디글리콜산; 디하이드록시말론산; 다이머산; 디메르캅토석신산; 디피롤린산; 도코산2산; 도데칸2산; 엽산; 푸마르산; 푸마릴아세토아세테이트; 2,5-퓨란디카르복시산; 글루타르산; 글루탐산; 4-(γ-글루타밀아미노)부탄산; 글루타르산; 3-히드록시아스파르트산; 알파하이드록시글루타르산; 하이포글리신 B; 이미노디아세탄산; 인디크약산틴; 이소프탈산; 이타콘산; 알파케토아디프산; 알파-케토 글루타르산; 레피돌리드; 말레산; 말레이아세탄산; 사과산; 말론산; 메콘산; 메글루톨; 메사콘산; 메속살산; N-메틸-D-아스파르트산; 3-메틸글루타콘산, 메틸말론산, 뮤콘산, 네도크로밀, 옥살산; 옥살로아세탄산; 옥살릴디아미노프로피온산; N-옥살릴글리신; 파모산; PCCG-4; 프탈산; 피멜산; 프레렌산; 퀴놀린산; 세바크산; 스티졸로브산; 수베르산; 숙신산; 타르타르산; 타트론산; 테레프탈산; 티오말산, 티디아크산; 및 트라우마트산을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 부가적으로, 2 이상의 카르복시기를 포함하는 중합체도 디카르복시산과 같이 링커로 사용할 수 있다. 디카르복시산을 링커로 포함하는 일부 예시적 컨쥬게이트를 도 17-21에 도시한다.

[0135] 일부 실시형태에서, 링커는 베타-하이드록시산이다. 링커로서 사용될 수 있는 베타-하이드록시산의 예로는 3-하이드록실-알칸산(알칸은 탄소수 약 3~약 25의 알칸으로부터 선택된다)을 들 수 있다. 일부 베타-하이드록시산의 예를 들면 3-하이드록시부티르산, 3-하이드록시펜탄산, 3-하이드록시카프로산, 트로프산, 및 트레토크산이



다. 다른 적절한 베타-하이드록시산은 미국특허 제 5,665,776호에 설명되어 있다. 링커로서 사용하기에 바람직한 하나의 베타-하이드록시산은 살리실산이다 .

- [0136] 베타 하이드록시산(BHA)은 지용성이다. 따라서, BHA는 피지와 죽은 세포의 축적으로 막힌 모공 내부에 침투하여 화이트 헤드와 블랙 헤드를 청소 하는 것에 매우 잘 작동한다. BHA는 모공의 피부 플러그를 분해 및 알파 하이드록시산보다 감염된 모공에 더 깊이 도달할 수 있는 강력한 각질제거제이다. BHA는 그것의 항 염증 작용으로 피부 자극의 위험이 낮다. BHA는 태양 손상 피부의 얼룩덜룩한 모양을 줄일 수 있다. BHA의 잠재적인 부작용은 가려움증, 통증, 연소 및 발적이 있다. 어두운 사람은 흉터의 위험이 더 높다.
- [0137] 하나의 예시적 BHA는 살리실산이다. 살리실산은 굳은 살, 습진, 건선, 사마귀 및 비듬을 줄이고 제거에 효과적이다. 살리실산은 손상된 피부 세포의 떨어뜨리고 새로운 피부의 성장을 촉진하는 방식으로 작동한다. 그것은 피부의 모공을 깨끗하게 유지하고, 따라서 막힘을 최소화하고 적극적으로 여드름의 모든 형태를 분해한다. 살리실산은 표피 단백질 각질을 부드럽게 하여 건조하고 손상된 피부 패치를 험겁게 한다. 그것은 모공을 치료하기에 충분히 피부 표면에 남아 있다. 살리실산 은 민감한 피부에 안전하며; 사소한 부작용으로서 건조, 찌르는 듯한 빛의 감각, 발적 및 박리를 들 수 있다.
- [0138] 일부 실시형태에서, 링커는 일반적으로 약 100~약 300 사이의 바람직한 분자량을 가진 분자 내에 적어도 2개의 하이드록시기를 갖는 전형적으로는 유기 카복시 화합물인, 폴리하이드록시산이다. 폴리하이드록시은 알돈산, 알다르산 및 알듀론산으로 나눌 수 있다. 이들 폴리하이드록시산으로는 글루콘산, 리본산, 갈락톤산, 글루코헵톤산, 글루쿠론산, 갈락투론산, 글루카르산, 갈락타르산, 락토비온산 등을 포함한다 .
- [0139] 알파 하이드록시 산(AHA)은 피부 표면에서 세포들이 서로 부착하는 것을 방지함으로써 작동한다. AHA는 피부의 꼭대기 층이 박리되어 떨어지게 하여, 그 아래의 새롭고 부드러운 피부를 드러나게 할 수 있다. 그것은 습진, 건선, 여드름, 및 검버섯 등의 피부 문제를 제거하는 효과가 있으며 세포에서 콜라겐 성장을 촉진하는 데 도움이 된다. AHA의 하나의 주요 부작용은 적용 영역의 태양 민감성의 증가이다. AHA는 자극, 발적, 가려움, 또는 피부의 연소를 일으킬 수 있으며 때로는 어두운 피부 톤의 흉터로 이어질 수 있다.
- [0140] 하나의 예시 AHA 는 글리콜산이다. 글리콜산은 피부에 침투할 수있는 훌륭한 기능을 가지고 있다. 글리콜산은 주름, 흉터 및 색소 침착과 광선 각화증, 각화증, 지루성 각화증 등의 많은 다른 피부 조건을 감소시키고, 피부의 외관 및 질감을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 글리콜산은 표피의 상부층과 반응하여, 죽은 피부 세포를 한데 유지하고 있는 리피드의 결합 특성을 약화시킨다. 이는 각질층을 박리시켜 살아있는 피부 세포를 노출시킨다. 그것은 피부 자극을 일으킬 수 있다.
- [0141] 또 다른 AHA는 만델산이다. 만델산은 항균 특성을 가지고 피부 케어에 글리콜산의 대안으로 사용된다.
- [0142] AHA는 피부에 빠르게 침투를 허용하는 단일 가닥 분자이며; 폴리하이드록시산(PHA)은 피부 침투를 더 느리게 만드는 여러 가닥 분자(큰 사이즈)이다. PHA는 더 느린 속도로 흡수되어, 쏘는 또는 자극 등의 부작용을 줄일 수 있다. PHA는 AHA의 다음 세대로 간주되는데 그 이유는 그것들이 천연적이고 비독성이기 때문이다. PHA는 피부의 최상층에서 각질화, 세포 발달을 조절하여, 각질층의 각질 제거 와 두께를 표준화할 수 있다. 부드러운 국소 침투는 민감성과 불편함을 감소시킨다. 대표적인 PHA로는 락토비온산, 갈락토스 및 글루콘산을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.
- [0143] 락토비온산은 우유 유래의 PHA이다(글루코노락톤+갈락토오스). 이것은D을 결합하는 8개의 하이드록시기에 기인하여 글리세롤, 소르비톨, 및 글리콜산 등의 다른 보습제를 능가하는 성능을 발휘한다. 락토비온산은 활성 산소 라디칼에 의한 조직의 손상을 차단하는 항산화 속성이 있다. 그것은 겔 필름을 형성하며, 이는 피부에 결합하여 진정 및 치유 혜택을 제공하고 수화과 플럼핑을 증가시킨다. 그것은 특히 민감한 피부를 대상으로 하여 노화 방지 효과가 있다.
- [0144] 갈락토스는 화학적으로 중성인 PHA이다. 갈락토스는 상처 치유 및 단백질 합성에 도움이 된다. 갈락토스는 갈라겐 합성과 상처 치유를 향상시킬 수있는 세포의 이동에 사용된다.
- [0145] 글루콘산은 피부에 유익한 효과를 제공하는 것으로 알려져 있는 PHA이다.
- [0146] 알도오즈라고도 불리우는 탄수화물이, 탄소 1위치에서 알데히드로부터 카복시기로 산화할 때, 그 생산물은 알돈산이라고 불린다. 예를 들어, 글루코오스가 탄소 1 위치에서 산화될 때, 생산물은 글루콘산이다. 알돈산은 통상 복수의 하이드록시기를 갖고 있다. 알돈산은 D, L 및 DL 또는 R, S 와 RS 형태로 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 많은 알돈산은 분자 내 락톤류, 알도아세톤을, 카복실기 및 하나의 하이드록시기 사이의 물 1 물을

제거하여 형성한다. 다음은 대표적인 알돈산으로서 2,3-디하이드록시프로판산(글리세르산); 2,3,4-트리하이드록시부탄산(입체 이성질체, 에리트론산 에리트로노락톤, 트레온산 트레오노락톤)2,3,4,5-테트라하이드록시펜탄산(입체 이성질체, 리본산 리보노락톤, 아라빈산 아라비노락톤, 자일산 자일로노락톤, 릭손산 릭소노락톤), 2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥산산(입체 이성질체, 알론산 알로노락톤, 알트론산 알트로노락톤, 글루콘산과 글루코노락톤, 만노산 만노락톤, 굴론산 굴로노락톤, 이돈산 이도노락톤, 갈락톤산 갈락토노락톤, 탈론산 탈로노락톤), 2,3,4,5,6,7-헥사하이드록시헵탄산(입체 이성질체, 알로헵톤산 알로헵토노락톤, 알트로헵톤산 알트로헵토노락톤, 글루코헵톤산 글루코헵토노락톤, 만노헵톤산 만노헵토노락톤, 굴로헵톤산 굴로헵토노락톤, 이도헵톤산 이도헵토노락톤, 갈락토헵톤산 갈락토헵토노락톤, 탈로헵톤산 탈로헵토노락톤).

[0147] 알다르산은 전형적으로 2개의 카르복시기로 둘러싸인 탄소 사슬에 부착한 복수개의 하이드록시기를 갖는다. 많은 알다르산은 2개의 카르복시기와 하나의 하이드록시공간에서 물 1몰을 제거함으로써 분자 내 락톤류인 알다로락톤을 형성한다. 알다르산은 D, L 및 DL 또는 R, S 와 RS 형태로 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 예시적인 알다르산에는 2,3-디하이드록시부탄-1,4-이산(입체 이성질체; 에리트라르산과 트레아르산); 2,3,4-트리하이드록시펜탄-1,5-이산(입체 이성질체 ; 리바르산 리바로락톤, 아라바르산 아라바로락톤, 자일라르산 자일라로락톤, 릭사르산 릭사로락톤)2,3,4,5-테트라하이드록시헥산-1,6-이산(입체 이성질체, 알라르산 알라로락톤, 알트라르산 알트라로락톤, 글루카르산 글루카로락톤, 만나르산 만나로락톤, 굴라르산 굴라로락톤, 이다르산 이다로락톤, 갈락타르산 갈락타로락톤, 탈라르산 탈라로락톤), 2,3,4,5,6-펜타하이드록시헵탄-1,7-이산(입체 이성질체, 알로헵타르산 알로헵타로락톤, 알트로헵타르산 알트로헵타로락톤, 글루코헵타르산 글루코헵타로락톤, 만노헵타르산 만노헵타로락톤, 굴로헵타르산 굴로헵타로락톤, 이도헵타르산 이도헵타로락톤, 갈락토헵타르산 갈락토헵타로락톤, 탈로헵타르산 탈로헵타로락톤)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0148] 알두론산은 전형적으로 말단 탄소를 카르복시기로 산화함으로써, 탄수화물, 알도오즈로부터 얻어지며, 글루코오스로부터 글루쿠론산과 같이, 탄소 1 위치는 알데히드기인 채로 남아 있다. 알돈산 및 알다르산과 유사하게, 알두론산도 2개의 작용기, 여기서는 1개의 알데히드기와 1개의 카르복시기, 사이의 탄소 사슬에 부착한 복수개의 하이드록시기를 갖는다. 글루타론산으로부터 글루쿠로노락톤과 같이, 많은 알두론산은 분자내 락톤인 알두로노락톤으로 존재한다. 알두론산은 D, L 및 DL 또는 R, S 와 RS 형태로 입체 이성질체로 존재할 수 있다. 대표적인 알두론산에는, 에리트루론산 트레우론산, 리뷰론산 리뷰로노락톤, 아라뷰론산 아라뷰로노락톤, 자일루론산 자일루로노락톤, 릭수론산 릭수로노락톤, 알루론산 알루로노락톤, 알트루론산 알트루로노락톤, 글루쿠론산, 글루쿠로노락톤, 만누 산 만누로노락톤, 굴루론산 굴루로노락톤, 듀론산 이듀로노락톤, 갈락투산 갈락투로노락톤, 탈루론산 탈루로노락톤, 알로헵투론산 알로헵투로노락톤, 알트로헵투론산 알트로헵투로노락톤, 글루코헵투론산 글루코헵투로노락톤, 만노헵투론산 만노헵투로노락톤, 굴로헵투론산 굴로헵투로노락톤, 이도헵투론산 이도헵투로노락톤, 갈락토헵투론산 갈락토헵투로노락톤, 탈로헵투론산 탈로헵투로노락톤이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0149] 일부 실시형태에서, 링커는 직접 결합이다. 링커로 결합을 갖는 대표적인 컨쥬게이트에는 클린다마이신 라우르산 컨쥬게이트, 아다팔렌 메 컨쥬게이트 클린다마이신, 및 도 16 및 도 17 에 도시한 에르티로마이신-라우르산 컨쥬게이트 가 있다.

[0150] 일부 실시형태에서, 링커는 PLGA, PLA이다. 링커로 PLGA를 포함하는 예시적인 컨쥬게이트는 도 17에 나와 있다.

[0151] 일부 실시형태에서, 링커는 분지 링커이다. 분지된 링커의 분지점은 적어도 3가지지만, 4가, 5가 또는 6가 원자 또는 그러한 다가를 나타내는 그룹일 수 있다. 일부 실시형태에서, 분지점은, -N, -N(Q)-C, -OC-SC, -SS-C, -C(O)N(Q)-C, -OC(O)N(Q)-C, -N(Q)C(O)-C 또는 -N(Q)C(O)O-C(Q)는 각 경우에 대해 독립적으로 H 또는 임의선택적으로 치환된 알킬임)이다. 일부 실시형태에서, 분지점은 글리세롤 또는 그 유도체이다.

[0152] 본원에 기재된 링커는 본원에 기재된 링커의 둘 이상을 포함하는 더 긴 링커를 형성하기 위해 함께 사용될 수 있다. 예를 들어 -CH(R<sup>1</sup>)-형 링커는 카복시산 분자에 기초한 링커에 연결될 수 있다. 하나의 이러한 예시적인 확장된 링커는 -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'- 또는 상술한 -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'-Y-C(O)-이다.

[0153] 일부 실시형태에서, 본 발명의 컨쥬게이트계 프로드러그는 2개 이상의 담체 분자를 포함할 수 있다. 둘 이상의 담체가 컨쥬게이트 프로드러그에 존재하는 경우, 모든 담체는, 동일할 수도 있고 상이할 수도 있으며 동이한 것과 상이한 것의 조합일 수 있다. 제한 없이, 각 담체는 유사한 링커나 다른 타입의 링커에 의해 연결될 수 있다 .

[0154] 퍼스널 케어 조성물

[0155] 본 발명의 컨쥬게이트계 프로드러그는 모발 케어 조성물과 피부 케어 조성물 등의 퍼스널 케어 조성물에 사용될 수 있다. 본 발명의 퍼스널 케어 조성물은 조성물의 총 중량에 대해 약 0.001%~약 10%, 바람직하게는 약 0.1%~약 5%, 더욱 바람직하게는 약 0.5%~약 3% 범위의 적어도 하나의 컨쥬게이트계 프로드러그의 유효량을 포함한다. 여기에서 사용된 용어 "유효량"은 원하는 개선을 달성 하기 위해 필요한 퍼스널 케어 조성물 내의 컨쥬게이트계 프로드러그의 양이다.

[0156] 컨쥬게이트계 프로드러그 이외에, 본 발명의 퍼스널 케어 조성물은 시너지 효과 또는 상승 효과를 위한 다른 약제 또는 국소 제제를 포함할 수 있다. 상기 조성물에 도입될 수 있는 약제 또는 국소 제제에는 김버섯, 각화증 및 주름을 개선하거나 박멸하는 것; 국소 진통제 및 마취제, 항여드름제; 항세균제; 항이스트제; 항진균제, 항바이러스제, 항비듬제, 항피부염제, 항히스타민제, 항소양제, 항구토제, 항멀미제, 소염제, 항과다각질용해제, 발한 억제제, 항건선제, 항지루제, 헤어 컨디셔너 및 헤어 트리트먼트제, 노화 방지 및 주름 방지 제, 섰 블록 및 선스크린 제; 피부 라이트닝제(skin lightening agent), 탈색제, 비타민, 코르티코스테로이드, 태닝제, 보습제, 호르몬, 레티노이드, 잇몸 질환 또는 구강 위생제, 국소 심혈관계, 티눈, 굳은 살과 사마귀 제거제, 및 제 모제가 포함된다.

[0157] 상기 제제의 예로는, 아젤라산, 트리클로산, 알파-하이드록시산, 글리콜산, 만델산, 베타-하이드록시산, 살리실산, 폴리하이드록시산, 락토비온산, 갈락토오스, 글루콘산, 아다팔렌, 아바카비르, 아세부톨롤, 아세트아미노펜, 아세트아미노살롤, 아세타졸아미드, 아세토히드록삼산, 아세틸살리실산, 아시트레틴, 아클로베이트, 아크리바스틴, 아크틱(actiq), 아사이클로비르, 아다팔렌, 아데포비르 디피복실, 아데노신, 알부테롤, 알푸조신, 알로푸리놀, 알록산틴, 알모트립탄, 알프라졸람, 알프레놀롤, 알루미늄 아세테이트, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로하이드록사이드, 하이드록시화알루미늄, 아만타딘, 아밀로라이드, 아민아크린, 아미노벤조산(PABA), 아미노카프로산, 아미노살리실산, 아미오다론, 아미트립틸린, 암로디핀, 아모카르진, 아모디아퀸, 아모롤핀, 아목사핀, 암페타민, 암피실린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안트라린, 아포모르핀, 아프레피탄트, 알부틴, 아리피프라졸, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아타자나비어, 아테놀롤, 아토목세틴, 아트로핀, 아자티오프린, 아젤라산, 아젤라스틴, 아지트로마이신, 바시트라신, 베클로메파손 디프로피오네이트, 베메그리드, 베나제프릴, 벤드로플루메티아지드, 벤조카인, 벤조나테이트, 벤조페논, 벤즈트로핀, 베프리딜, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 브리모니딘, 브롬페니라민, 부피바카인, 부프레노르핀, 부프로피온, 부립아미드, 부테나핀, 부토코나졸, 카베르골린, 카페인산, 카페인, 칼시포트리엔, 캄포르, 칸데사르탄실렉세틸, 캡사이신, 카르바마제핀, 세프티도렌 피복실, 세페핌, 세프포독심 프록세틸, 셀레콕시브, 세티리진, 세비멜린, 키토산, 클로르디아제폭사이드, 클로르헥시딘, 클로로퀸, 클로로티아지드, 클로옥실레놀, 클로르페니라민, 클로르프로마진, 클로르프로파미드, 시클로피록스, 실로스타졸, 시메티딘, 시나칼세트, 시프로플록사신, 시탈로프람, 구연산, 클라드리빈, 클라리트로마이신, 클레마스틴, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로미펜, 클로니딘, 클로피도그렐, 클로트리마졸, 클로자핀, 코카인, 코데인, 크로몰린, 크로타미돈, 사이클리진, 사이클로벤즈아프린, 사이클로세린, 시타라빈, 다카르바진, 달포프리스틴, 답손, 답토마이신, 다우노루비신, 데페록사민, 디하이드로에피안드로스테론, 델라비르딘, 데시프라민, 데스로라타딘, 데스모프레신, 데속시메타손, 텍사메타손, 텍스메토티딘, 텍스메틸페니데이트, 텍스라죽산, 텍스트로암페타민, 다이아제팜, 디시클로민, 디다노신, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 딜티아젠펜, 6,8-디메르캅토옥탄산(디하이드로리포산), 디펜하이드라민, 디페녹실레이트, 디피리다몰, 디스포라미드, 도부타민, 도페틸리드, 둘라세트론, 도네페질, 도파에스테르, 도팜나이드, 도파민, 도르졸아미드, 독세핀, 독소루비신, 독시사이클린, 독실아민, 독시핀, 둘록세틴, 디클로니딘, 에코나졸, 에플로름틴, 엘레트립탄, 엠트리시타빈, 에날라프릴, 에페드린, 에피네프린, 에피닌, 에피루비신, 엠티피바티드, 에르고타르닌, 에리트로마이신, 에스시탈로프람, 에스몰롤, 에스메프라졸, 에스타졸람, 에스트라디올, 에타크린산, 에티닐 에스트라디올, 에티도카인, 에토미데이트, 팜사이클로비르, 파모티딘, 펠로디핀, 펜타닐, 페룰산, 펙소페나딘, 플레카이니드, 플루코나졸, 플루시토시딘, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 5-플루오로우라실, 플루옥세틴, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복사민, 포르모테롤, 푸로세미드, 갈락타로락톤, 갈락톤산, 갈락토노락톤, 갈란타민, 가티플록사신, 게피티니브, 겐시타빈, 게미플록사신, 글리콜산, 그리세오폴빈, 구아이페네신, 구아네티딘, N-구아닐히스타민, 할로페리돌, 할로프로긴, 헥실레조르시놀, 호마트로핀, 호모실레이트, 하이드랄라진, 하이드로클로로티아지드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 21-아세테이트, 하이드로코르티손 17-부티레이트, 하이드로코르티손 17-발레레이트, 하이드로모르폰, 하이드로퀴논, 하이드로퀴논 모노에테르, 하이드록시진, 하이오스사이아민(hyoscyamine), 하이포크산틴, 이부프

로펜, 이크타몰(ichthammol), 이다루비신, 이마티니브, 이미프라민, 이미퀴모드, 인디나비르, 인도 메타신, 이 르베사르탄, 이리노테칸, 이소에타린, 이소프로테레놀, 이트라코나졸, 카나마이신, 케타민, 케탄세린, 케토코나 졸, 케토프로펜, 케토티펜, 코즈산, 라베탈올, 락트산, 락토비온산, 라미부딘, 라모트리진, 란소프라졸, 레트로 졸, 류프롤리드, 레발부테롤, 레보플록사신, 리도카인, 리네졸리드, 로벨린, 로페라미드, 로사르탄, 록사핀, 라 이세르직 디에틸아미드, 마페니드, 말산, 말토비온산, 만델산, 마프로틸린, 메벤다졸, 메크아말아민, 메크리진, 메크로사이클린, 메만틴, 멘톨, 메페리딘, 메피바카인, 메르캅토프린, 메스칼린, 메타네프린, 메타프로테레놀, 메타라미놀, 메트포르민, 메타돈, 메탐페타민, 메토티렉세이트, 메톡사민, 메틸도파 에스테르, 메틸도파미드, 3,4-메틸렌디옥시메트암페타민, 메틸락트산, 메틸니코티네이트, 메틸페니레이트, 메틸살리실레이트, 메티아미드, 메틀라존, 메토프롤롤, 메트로니다졸, 맥실레틴, 미코나졸, 미다졸람, 미도드린, 미글루스타트, 미 노사이클린, 미녹시딜, 미르타자핀, 미톡산트론, 모엑시프리라트, 몰린돈, 모노벤존, 모르핀, 목시플록사신, 목 소니딘, 뮤피로신, 나돌롤, 나프티핀, 날부핀, 날메펜, 날록손, 나프록센, 네과조돈, 넬피나비르, 네오마이신, 네비라핀, 니카르디핀, 니코틴, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니자티딘, 노르에피네프린, 나이스타틴, 옥토파 민, 옥트레오티드, 옥틸메톡시신나 메이트, 옥틸살리실레이트, 오플록사신, 올란자핀, 올메사르탄메독소밀, 울 로파타딘, 오메프라졸, 온단세트론, 옥시코나졸, 옥스트레모린, 옥시벤존, 옥시부티딘, 옥시코돈, 옥시메타졸린, 파디메이트 0, 팔로노세트론, 판토텐산, 판토일 락톤, 파록세틴, 페몰린, 펜사이클로비르, 페니 실라민, 페니실린, 펜타조신, 펜토바르비탈, 펜토스타틴, 펜톡시필린, 페르골리드, 페린도프릴, 페메트린, 펜사 이클리딘, 페닐진, 페니라민, 펜메트라진, 페노바르비탈, 페놀, 페녹시벤즈아민, 펜톨아민, 페닐에프린, 페닐프 로판올아민, 페니토인, 피조스티그민, 필로카르핀, 피모지트, 핀돌롤, 피오글리타존, 피파마진, 피페로닐 부톡 사이드, 피렌제핀, 포도필록스, 포도필린, 프라티펙솔, 프라목신, 프라조신, 프레드니손, 프레날테를, 프릴로카 인, 프로카인아미드, 프로카인, 프로카르바진, 프로마진, 프로메타진, 프로메타진프로피오네이트, 프로파페논, 프로폭시펜, 프로프라놀롤, 프로필티오우라실, 프로트립틸린, 슈도에페드린, 피레트린, 피릴아민, 피리메타민, 퀘티아핀(quetiapine), 퀴나프릴, 퀴에타존, 퀴니딘, 퀴누프리스틴, 라베프라졸, 레세르핀, 레조르시놀, 레티날, 13-시스 레티노산, 레티노산, 레티놀, 레티닐 아세테이트, 레티닐 팔미테이트, 리바비린, 리본산, 리보 노락톤, 리팜핀, 리파펜틴, 리팍시민, 릴루졸, 리만타딘, 리세드론산, 리스페리돈, 리토드린, 리바스피그민, 리 자트립탄, 로피니롤, 로피바카인, 살리실아미드, 살리실산, 살메테롤, 스코폴아민, 셀레길린, 황화 셀레늄, 세 로토닌, 세르틴돌, 세르트랄린, 시부트라민, 실데나필, 소탈롤, 스트렙토마이신, 스트리키닌, 슬코나졸, 설파벤 즈, 설파벤즈아미드, 설파브로모메타진, 설파아세트아미드, 설파클로로피리다진, 설파사이틴, 설파디아진, 설 파디메톡신, 설파독신, 설파구아놀, 설파렌, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파닐아미드, 설파피라진, 설파피리딘, 설파살라진, 설파소미졸, 설파티아졸, 설피스옥사졸, 타달라필, 탐솔로신, 주석산, 타자로텐, 테가 세롤, 텔리트로마이신, 텔미사르탄, 테모졸로마이드, 테노포비르 디소프록실, 테라조신, 테르비나핀, 테르부탈 린, 테르코나졸, 테르페나딘, 테트라카인, 테트라사이클린, 테트라하이드로졸린, 테오브로민, 테오필린, 티아벤 다졸, 티오리다진, 티오티센, 티몰, 티아가빈, 티몰롤, 티니다졸, 티오코나졸, 티로피반, 티자니딘, 토브라마이 신, 토카이니드, 툴라졸린, 툴부타미드, 툴나프테이트, 툴테로딘, 트라마돌, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리아 시놀론 아세테이트, 트리아시놀론 디아세테이트, 트리아시놀론 헥사아세토니드, 트리아테렌, 트리아졸람, 트리 클로산, 트리플루프로마진, 트리메토프림, 트리미프라민, 트리펠렌아민, 트리플롤리딘, 트로메타민, 트로프산, 타이라민, 운데실엔산, 요소, 유로칸산, 유르소디올, 바르데나필, 벤라팍신, 베라파밀, 비타민 E 아세테이트, 보리코나졸, 와파린, 크산틴, 자피르루카스트, 자레프론, 아연 피리티온, 지프라시돈, 졸미트립탄, 및 졸피렘을 들 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0158] 아젤라산은 자연적으로 발생하는 디카르복시산이다. 아젤라산은 각질 세포의 DNA 합성을 억제하고 comedolytic 이다. 아젤라산은 *S. epidermidis*와 *P. acnes*에 투여량 의존의 항미생물 효과가 있다. 높은 농도에서, 아젤 라산은 작열감을 줄 수 있다 .

[0159] 트리클로산은 응급 처치 크림, 구강세정제, 탈취제, 치약, 손 비누 및 얼굴 세정제(Clearsil)와 같은 가정품목 에 들어 있는 항세균제이다. 트리클로산은 피부 표면에서 세균의 형성을 제거해 버린다. 트리클로산의 주요 이 점은 연장된 시간 동안 피부에 남을 수 있는 기능이다. 트리클로산은 그다지 수용성이 아니고, 피부에 남아 세 척 후 세균 박멸을 계속할 수 있도록 분해 시간이 느리다. 남용은 항생제에 저항하는 새로운 균주 개발을 일으 킬 수 있으며, 환경 위험의 원인이될 수 있다. 과산화 벤조일 또는 살리실산을 포함하는 제품과 결합될 때 트리 클로산이 가장 성공적이다. 트리클로산은 여드름의 다른 치료의 장수명과 효과를증진하는 보호제 역할을 할 수 있다.

[0160] 알파 하이드록시 산(AHA)은 피부 표면에서 세포들이 서로 부착하는 것을 방지함으로써 작동한다. AHA는 피부의 꼭대기 층이 박리되어 떨어지게 하여, 그 아래의 새롭고 부드러운 피부를 드러나게 할 수 있다. 그것은 습진,



건선, 여드름, 및 검버섯 등의 피부 문제를 제거하는 효과가 있으며 세포에서 콜라겐 성장을 촉진하는 데 도움이 된다. AHA의 하나의 주요 부작용은 적용 영역의 태양 민감성의 증가이다. AHA는 자극, 발적, 가려움, 또는 피부의 연소를 일으킬 수 있으며 때로는 어두운 피부 톤의 흉터로 이어질 수 있다.

[0161] 하나의 예시 AHA 는 글리콜산이다. 글리콜산은 피부에 침투할 수 있는 훌륭한 기능을 가지고 있다. 글리콜산은 주름, 흉터 및 색소 침착과 광선 각화증, 각화증, 지루성 각화증 등의 많은 다른 피부 조건을 감소시키고, 피부의 외관 및 질감을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 글리콜산은 표피의 상부층과 반응하여, 죽은 피부 세포를 한데 유지하고 있는 리피드의 결합 특성을 약화시킨다. 이는 각질층을 박리시켜 살아있는 피부 세포를 노출시킨다. 그것은 피부 자극을 일으킬 수 있다.

[0162] 또 다른 AHA는 만델산이다. 만델산은 항균 특성을 가지고 피부 케어에 글리콜산의 대안으로 사용된다.

[0163] 베타 하이드록시산(BHA)은 지용성이다. 따라서, BHA는 피지와 죽은 세포의 축적으로 막힌 모공 내부에 침투하여 화이트 헤드와 블랙 헤드를 청소 하는 것에 매우 잘 작동한다. BHA는 모공의 피부 플러그를 분해 및 알파 하이드록시산보다 감염된 모공에 더 깊이 도달할 수 있는 강력한 각질제거제이다. BHA는 그것의 항 염증 작용으로 피부 자극의 위험이 낮다. BHA는 태양 손상 피부의 얼룩덜룩한 모양을 줄일 수 있다. BHA의 잠재적인 부작용은 가려움증, 통증, 연소 및 발적이 있다. 어두운 사람은 흉터의 위험이 더 높다.

[0164] 하나의 예시적 BHA는 살리실산이다. 살리실산은 굳은 살, 습진, 건선, 사마귀 및 비듬을 줄이고 제거에 효과적이다. 살리실산은 손상된 피부 세포의 떨어뜨리고 새로운 피부의 성장을 촉진하는 방식으로 작동한다. 그것은 피부의 모공을 깨끗하게 유지하고, 따라서 막힘을 최소화하고 적극적으로 여드름의 모든 형태를 분해한다. 살리실산은 표피 단백질 각질을 부드럽게 하여 건조하고 손상된 피부 패치를 헐겁게 한다. 그것은 모공을 치료하기에 충분히 피부 표면에 남아 있다. 살리실산은 민감한 피부에 안전하며; 사소한 부작용으로서 건조, 찌르는 듯한 빛의 감각, 발적 및 박리를 들 수 있다.

[0165] AHA는 피부에 빠르게 침투를 허용하는 단일 가닥 분자이며; 폴리하이드록시산(PHA)은 피부 침투를 더 느리게 만드는 여러 가닥 분자(큰 사이즈)이다. PHA는 더 느린 속도로 흡수되어, 쏘는 또는 자극 등의 부작용을 줄일 수 있다. PHA는 AHA의 다음 세대로 간주되는데 그 이유는 그것들이 천연적이고 비독성이기 때문이다. PHA는 피부의 최상층에서 각질화, 세포 발달을 조절하여, 각질층의 각질 제거 와 두께를 표준화할 수 있다. 부드러운 국소 침투는 민감성과 불편함을 감소시킨다. 대표적인 PHA로는 락토비온산, 갈락토스 및 글루콘산을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0166] 락토비온산은 우유 유래의 PHA이다(글루코노락톤+갈락토오스). 이것은D을 결합하는 8개의 하이드록시기에 기인하여 글리세롤, 소르비톨, 및 글리콜산 등의 다른 보습제를 능가하는 성능을 발휘한다. 락토비온산은 활성 산소 라디칼에 의한 조직의 손상을 차단하는 항산화 속성이 있다. 그것은 겔 필름을 형성하며, 이는 피부에 결합하여 진정 및 치유 혜택을 제공하고 수화와 플럼핑을 증가시킨다. 그것은 특히 민감한 피부를 대상으로 하여 노화 방지 효과가 있다.

[0167] 갈락토스는 화학적으로 중성인 PHA이다. 갈락토스는 상처 치유 및 단백질 합성에 도움이 된다. 갈락토스는 콜라겐 합성과 상처 치유를 향상시킬 수 있는 세포의 이동에 사용된다.

[0168] 글루콘산은 피부에 유익한 효과를 제공하는 것으로 알려져 있는 PHA이다.

[0169] 아다팔렌은 국소 클린다마이신의 효능을 향상시키는 것으로 나타났다. 클린다마이신 도포 3~5분 전에 피부에 아다팔렌 겔의 적용은 피부에 클린다마이신의 침투를 강화한다. 그것은 각질 제거 및 항 염증 효과를 모두 갖는다. 여드름의 치료에 트레티노인 0.025% 겔보다 더 효과적인 것이다.

[0170] 본 발명의 퍼스널 케어 조성물은 모발 케어 또는 퍼스널 케어 제품에 사용하는 것이 공지된 1 이상의 선택적인 성분들을 본원에 기재된 필수 성분과 물리적 또한 화학적으로 양립가능하다거나 또는 제품의 안정성, 미적 특성 또는 성능을 저해하지 않는다는 전제 하에 더 포함할 수 있다. 이러한 선택적 성분의 개별 농도는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001중량%~약 10중량% 범위일 수 있다.

[0171] 조성물에 사용하기 위한 선택적 성분의 비 제한적인 예로서는 침착 조제, 양이온성 폴리머, 비이온성 폴리머, 분산 입자, 컨디셔닝제(실리콘 및 유기 컨디셔닝 오일), 보습제, 현탁제, 추가 항비듬제, 점도 조절제, 염료, 비휘발성 용제 나 희석제(수용성 및 불용성), 진주광택제, 거품 촉진제, 추가 계면활성제 또는 비이온성 공계면활성제, 페디쿨로사이드(pediculocides), pH 조절제, 향료, 방부제, 킬레이트제, 단백질, 피부 활성제, 선스크린, 자외선 흡수제, 비타민, 산화 방지제, 보전제, 충전제, 계면활성제, UVA 및/또는 UVB 선스크린, 향료, 점성

화제, 습윤제, 음이온성 폴리머, 비이온성 폴리머, 양쪽성 폴리머, 점도/거품 안정제, 불투명화/필화제, 금속이온봉쇄제, 안정화제, 모발 컨디셔닝제, 습윤제, 대전방지제, 동결 방지제, 완충제, 염료 및 안료를 들 수 있다. 이들 보조제는 화장품 분야에서 잘 알려져 있으며, 다양한 출판물에 기술되어 있다, 예를 들면 *Harry's Book of Cosmetology*, 8th edition, Martin Rieger, ed., Chemical Publishing, New York (2000).

[0172] 본 발명의 퍼스널 케어 조성물은 침착 조제(deposition aid)을 포함할 수 있다. 침착 조제는 퍼스널 케어 조성물 성분들의 침착을 효과적으로 증진시키기 위해 포함되어 있다. 침착 조제는 머리 두피, 또는 피부에 퍼스널 케어 조성물 성분의 침착을 강화하는 임의의 재료를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 침착 조제는 양이온 폴리머이다. 퍼스널 케어 조성물의 침착 조제의 농도는 유효성분의 침착을 강화하기에 충분해야 하고 퍼스널 케어 조성물의 총량에 대하여, 일반적으로 약 0.05%~약 5%, 바람직하게는 약 0.075%~약 2.5%, 더욱 바람직하게는 약 0.1%~약 1.0%이다.

[0173] 본 발명의 조성물은 양이온성 폴리머를 함유할 수 있다. 조성물 중양이온성 폴리머의 농도는 일반적으로 조성물의 중량을 기준으로 약 0.05%~약 3%, 바람직하게는 약 0.075%~약 2.0%, 더 바람직하게는 약 0.1%~약 1.0%이다. 바람직한 양이온성 폴리머는 적어도 약 0.9meq/gm, 바람직하게는 적어도 약 1.2meq/gm, 더 바람직하게는 적어도 약 1.5meq/gm이지만, 또한 바람직하게는 7meq/gm 미만, 더욱 바람직하게는 5meq/gm의 양이온 전하 밀도를 가질 것이다. 조성물의 의도한 용도의 pH는 일반적으로 약 pH 3~약 pH 9, 바람직하게는 약 pH 4~약 pH 8이다. 적절한 양이온성 폴리머의 평균 분자량은 일반적으로 약 10,000~약 10,000,000 사이, 바람직하게는 약 50,000~약 5,000,000 사이, 더욱 바람직하게는 약 100,000 ~약 5,000,000 사이이다 .

[0174] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 양이온성 폴리머는 4급 암모늄 또는 양이온성 양성자화 아미노 모이에티 등의 모이에티를 함유하는 양이온성 질소를 함유한다. 양이온성 양성자화 아민은 특정 중 및 조성물의 선택된 pH를 따라(바람직하게는 2급 또는 3급), 1급, 2급 또는 3급 아민일 수 있다. 폴리머가 조성물 중에 수용성으로 있는 한, 또는 그 조성물의 코아세르베이트 상에 있는 한, 또한 상대 이온들이 본원에 기재된 필수 성분과 물리적 또한 화학적으로 양립가능하다거나 또는 제품의 안정성, 미적 특성 또는 성능을 저해하지 않는다는 전제 하에 임의의 음이온성 상대 이온이 양이온성 폴리머와 함께 사용될 수 있다. 이러한 상대 이온의 비 제한적인 예로는 할로겐화물(예를 들면, 염소, 불소, 브롬, 요오드), 설페이트 및 메틸설페이트가 있다.

[0175] 양이온성 폴리머의 비제한적 예는 CTFA Cosmetic Ingredient Dictionary, 3rd edition, edited by Estrin, Crosley, and Haynes, (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc., Washington, D.C. (1982))에 기재되어 있다.

[0176] 적절한 양이온성 폴리머의 비제한적 예로는 아크릴아미드, 메타크릴 아미드, 알킬 및 디알킬 아크릴아미드, 알킬 및 디알킬 메타크릴 아미드, 알킬 아크릴레이트, 알킬 메타크릴레이트, 비닐 카프로락톤 또는 비닐 피롤리돈 등의 수용성 스페이서 모노머와 양이온성 양성자화 아민 또는 4급 암모늄 작용기를 갖는 비닐 모노머의 코폴리머를 들 수 있다.

[0177] 본원 조성물의 양이온성 폴리머에 사용하기에 적절한 양이온성 양성자화 아미노 및 4급 암모늄 모노머로는, 디알킬아미노알킬 아크릴레이트, 디알킬아미노알킬 메타크릴레이트, 모노알킬아미노알킬 아크릴레이트, 모노알킬아미노알킬 메타크릴레이트, 트리알킬메타크릴옥시알킬 암모늄염, 트리알킬 아크릴옥시알킬 암모늄염, 디알릴 4급 암모늄염으로 치환된 비닐 화합물과, 사이클릭 양이온성 질소 함유 고리, 예컨대 피리디늄, 이미다졸륨, 및 4급 피롤리돈(예; 알킬 비닐 이미다졸륨, 알킬 비닐 피리디늄, 알킬 비닐 피롤리돈염)을 갖는 비닐 4급 암모늄 모노머를 들 수 있다.

[0178] 조성물에 사용하기 위한 다른 적절한 양이온성 폴리머로는, 1-비닐-2-피롤리돈과 1-비닐-3-메틸이미다졸륨염(예. 클로라이드염)(화장품, 세면용품, 및 향료 협회(CTFA)에서는, 폴리쿼터늄-16으로 호칭), 1-비닐-2-피롤리돈과 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트(CTFA의 업계에서 폴리쿼터늄 11로 호칭); 양이온성 디알릴 사급 암모늄 함유 폴리머로서, 디메틸디알릴암모늄 클로라이드 호모폴리머, 아크릴아미드와 디메틸디알릴암모늄 클로라이드의 코폴리머(CTFA의 업계에서 각각 폴리쿼터늄 6과 폴리쿼터늄 7로 호칭); 아크릴산의 양친매성 코폴리머로서, 아크릴산과 디메틸디알릴암모늄 클로라이드의 코폴리머(CTFA의 업계에서 폴리쿼터늄 22로 호칭), 아크릴산과 디메틸디알릴암모늄 클로라이드와 아크릴아미드의 삼원 코폴리머(CTFA의 업계에서 폴리쿼터늄 39로 호칭), 및 아크릴산과 메타크릴아미도프로필 트리메틸암모늄 클로라이드와 메틸아크릴레이트의 삼원 코폴리머(CTFA의 업계에서 폴리쿼터늄 47로 호칭)을 들 수 있다.

[0179] 조성물에 사용하기에 적절한 다른 양이온성 폴리머로서는 양이온성 셀룰로스 유도체 및 양이온성 전분 유도체

등의 다당류 폴리머를 들 수 있다. 바람직한 양이온성 셀룰로스 폴리머는 트리메틸 암모늄 치환된 에폭사이드와 반응된 하이드록시에틸 셀룰로오스의 염으로서, 이는 CTFA의 업계에서 폴리쿼터늄 10으로 호칭되며, Amerchol Corp.(Edison, N.J., USA)로부터 그들의 Polymer LR, JR, 및 KG 시리즈로서 입수 가능하다. 다른 적절한 타입의 양이온성 셀룰로오스로서는 라우릴 디메틸 암모늄-치환된 에폭사이드와 반응된 하이드록시에틸 셀룰로오스의 폴리머성 4급 암모늄염으로서 CTFA의 업계에서 폴리쿼터늄 24으로 호칭된다, 이들 물질은 Amerchol Corp.로부터 상표명 Polymer LM-200으로서 입수 가능하다.

[0180] 다른 적절한 양이온성 폴리머로서는, 구아 하이드록시프로필트리암모늄 클로라이드 등의 양이온성 구아 검 유도체들을 들 수 있으며, 구체예로는 Rhone-Poulenc Incorporated의 Jaguar 시리즈와 Aqualon Division of Hercules, Inc의 N-Hance series가 상업적으로 입수 가능한 것을 들 수 있다. 다른 적절한 양이온성 폴리머로서, 4급 질소 함유 셀룰로오스 에테르를 들 수 있으며, 그 구체예는 미국특허 제 3,962,418호에 개시된 것을 들 수 있다. 다른 적절한 양이온성 폴리머로서는 에테르화 셀룰로오스, 구아 및 전분을 들 수 있으며, 일부 구체예는 미국특허 제3,958,581호에 기재되어 있다. 사용시, 본원의 양이온성 폴리머는 조성물에 가용이거나 또는 본원에 기재된 양이온성 폴리머와 음이온성, 양친매성 및/또는 양쪽성 유도체 계면활성제 성분에 의해 형성된 조성물 내의 복합체 코아세르베이트 상에 가용성이다. 양이온성 폴리머의 복합체 코아세르베이트는 조성물의 다른 하전된 물질과 함께 형성될 수도 있다.

[0181] 약 1000 이상의 분자량을 갖는 폴리알킬렌 글리콜이 본 발명에 유용하다. 본 발명에 유용한 폴리알킬렌 글리콜 폴리머는 PEG-2M(Union Carbide로부터 PEG-2,000으로서 입수 가능하며 Polyox WSR® N-10으로도 알려져 있음); PEG-5M(Union Carbide로부터 PEG-5,000과 폴리알킬렌글리콜 300,000으로서 입수 가능하며 Polyox WSR® N-35와 Polyox WSR® N-80로도 알려져 있음); PEG-7M(Union Carbide로부터 입수 가능하며 Polyox WSR® N-750로도 알려져 있음); PEG-9M(Union Carbide로부터 입수 가능하며 Polyox WSR® N-3333로도 알려져 있음); 및 PEG-14M(Union Carbide로부터 입수 가능하며 Polyox WSR® N-3000로도 알려져 있음)을 들 수 있다.

[0182] 본 발명의 조성물은 분산 입자를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은, 적어도 0.025중량%, 바람직하게는 적어도 0.05중량%, 더 바람직하게는 적어도 0.25중량%, 그보다 더 바람직하게는 적어도 0.5중량%의 분산 입자를 분산 입자를 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물에서는, 분산 입자를 약 20중량% 이하, 바람직하게는 약 10중량% 이하, 더 바람직하게는 5중량% 이하, 그보다 더 바람직하게는 3중량% 이하, 더욱 더 바람직하게는 2중량% 이하 함유한다.

[0183] 컨디셔닝제는 머리 및/또는 피부에 특별한 컨디셔닝 효과를 제공하는 데 사용되는 임의의 물질을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 유용한 컨디셔닝제는, 전형적으로, 유화된 액체 입자를 형성하거나, 또는 음이온성 세정성 계면활성제 성분(전술한)에서 계면활성제 미셀에 의해 가용화되는, 수불용성, 수분산성, 비휘발성의 액체를 포함한다. 조성물에 사용하기에 적절한 컨디셔닝제는 실리콘(예를 들면, 실리콘 오일, 양이온성 실리콘, 실리콘 검, 고 굴절률 실리콘, 및 실리콘 수지), 유기 컨디셔닝 오일(예를 들면, 탄화수소 오일, 폴리올레핀, 및 지방산) 또는 그 조합, 또는 본 명세서에 기재된 수성 계면활성제 매트릭스에서 액체 분산 입자를 형성하는 컨디셔닝제이다.

[0184] 본 발명의 조성물의 컨디셔닝제는 불용성 실리콘 컨디셔닝제일 수 있다. 실리콘 컨디셔닝제 입자는 이들의 휘발성 실리콘, 비 휘발성실리콘, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 바람직한 것은 비휘발성 실리콘 컨디셔닝제이다. 휘발성 실리콘이 존재하는 경우, 이는 일반적으로 실리콘 검 및 수지 등의 비휘발성 실리콘 물질 성분의 시판 형태를 위한 용매 또는 담체로서 그들의 사용에 따른 것이다. 실리콘 컨디셔닝제 입자는 실리콘 플루이드 컨디셔닝제를 포함할 수 있으며, 실리콘 플루이드 침착 효율이나 모발의 광택을 증진시키기 위한 실리콘 수지와 같은 다른 성분도 포함할 수 있다.

[0185] 실리콘 컨디셔닝제의 농도는 전형적으로 조성물 전체 중량에 대하여 약 0.01%~약 10%, 바람직하게는 약 0.1%~약 8%, 더 바람직하게는 약 0.1%~약 5%, 보다 더 바람직하게는 약 0.2%~약 3%의 범위이다. 적절한 실리콘 컨디셔닝제와 실리콘을 위한 임의선택적인 현탁액의 비제한적 예는, 미국 재특허 제34,584호, 미국특허 제 5,104,646호, 및 미국특허 제5,106,609호에 기재되어 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 실리콘 컨디셔닝제는 바람직하게는 25°C 측정 점도가 약 20~약 2,000,000 센티스토크("csk"), 더 바람직하게는 약 1,000~약 1,800,000 csk, 보다 더 바람직하게는 약 50,000~약 1,500,000 csk, 그보다 더 바람직하게는 약 100,000~약 1,500,000 csk이다.

[0186] 분산 실리콘 컨디셔닝제 입자는 통상적으로 약 0.01 μm~약 50 μm 범위의 체적평균입경을 갖는다. 모발에 소입자 적용을 위해, 체적평균입경은 통상적으로 약 0.01 μm~약 41 μm, 바람직하게는 약 0.01 μm~약 2 μm, 보다

바람직하게는 약 0.01  $\mu\text{m}$ ~약 0.51  $\mu\text{m}$ 의 범위이다. 모발에 더 큰 입자 적용을 위해, 체적평균입경은 통상적으로 약 5  $\mu\text{m}$ ~약 125  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 약 10  $\mu\text{m}$ ~약 90  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는 약 15  $\mu\text{m}$ ~약 70  $\mu\text{m}$ , 그보다 더 바람직하게는 약 20  $\mu\text{m}$ ~약 50  $\mu\text{m}$ 의 범위이다.

- [0187] 실리콘 플루이드, 검, 수지 뿐만 아니라 실리콘 제조에 대해 논의하는 섹션을 포함하는 실리콘에 대한 배경 자료는 *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, vol. 15, 2d ed., pp 204-308, John Wiley & Sons, Inc. (1989)에서 찾을 수 있다.
- [0188] 실리콘 플루이드는 실리콘 오일을 포함하며, 실리콘 오일은 25°C 측정 점도가 1,000,000 csk 미만, 바람직하게는 약 5 csk~1,000,000 csk, 더 바람직하게는 약 100 csk~600,000 csk인 유동성의 실리콘 재료이다. 본 발명의 조성물에 사용에 적절한 실리콘 오일로서는 폴리알킬 실록산, 폴리알킬 실록산, 폴리알킬 아릴 실록산, 폴리에테르 실록산 코폴리머 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 모발 컨디셔닝 특성을 갖는 기타 불용성, 비휘발성 실리콘 플루이드도 사용될 수 있다.
- [0189] 본 발명의 조성물에 사용하기 적절한 기타 실리콘 플루이드는 불용성 실리콘 검이다. 이들 검은 25°C 측정 점도가 1,000,000 csk 이상인 폴리오르가노실록산 물질이다. 실리콘 검은 미국특허 제4,152,416호; Noll and Walter, *Chemistry and Technology of Silicones*, New York: Academic Press (1968); 및 General Electric Silicone Rubber Product Data Sheets SE 30, SE 33, SE 54 and SE 76에 설명되어 있다. 구체적인 비 제한적인 예로는 폴리디메틸 실록산, (폴리디메틸실록산)(메틸비닐실록산)코폴리머, (폴리디메틸실록산)(디페닐실록산)(메틸비닐실록산)코폴리머 및 이들의 혼합물을 포함한다 .
- [0190] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 다른 비휘발성, 불용성 실리콘 오일 컨디셔닝제는 "고 굴절률 실리콘"으로 알려져 있는 것으로서 적어도 약 1.46의 굴절률, 바람직하게는 적어도 약 1.48, 보다 바람직하게는 적어도 약 1.52, 그보다 더 바람직하게는 적어도 약 1.52의 굴절률을 갖는 것이다. 폴리실록산 플루이드의 굴절률은 일반적으로 약 1.70 미만이며, 전형적으로 약 0.160 미만이다. 이러한 맥락에서 폴리실록산 "플루이드"는 검 뿐만 아니라 오일도 포함한다.
- [0191] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 실리콘 플루이드는 미국특허 제2,826,551호, 미국특허 제3,964,500호, 미국특허 제4,364,837호, 영국 특허 제849,433호, 및 *Silicon Compounds*, Petrarch Systems, Inc. (1984)에 개시되어 있다.
- [0192] 실리콘 수지는 본 발명의 조성물의 실리콘 컨디셔닝제에 포함될 수 있다. 이들 수지는 고가교 폴리머성 실록산 시스템이다. 가교는 실리콘 수지의 제조 중에 1관능 또는 2관능, 또는 이들 둘다의 실란과 함께 3관능 및 4관능 실란의 도입을 통해 도입된다.
- [0193] 실리콘 재료, 특히 실리콘 수지는, 당업자에게 "MDTQ" 명명법으로 알려진 간편한 명명법 체계에 따라 편리하게 식별될 수 있다. 이 시스템에서, 실리콘은 실리콘을 구성하는 다양한 실록산 모노머 단위의 존재에 따라 기술된다. 간단히, 기호 M은 1관능 단위 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO<sub>0.5</sub>를 나타내고, D는 2관능성 단위 (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiO를 나타내고, T는 3관능성 단위 (CH<sub>3</sub>)SiO<sub>1.5</sub>를 나타내고, 그리고 Q는 4관능성 단위 SiO<sub>2</sub>를 나타낸다. 단위 기호의 프라임(예 : m', D', T' 및 Q')는 메틸 이외의 치환기를 나타내고, 구체적으로 각 경우마다 정의되어야 한다.
- [0194] 본 발명의 조성물에 사용하기에 바람직한 실리콘 수지는 MQ, MT, MTQ, MDT 및 MDTQ 수지를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 메틸은 바람직한 실리콘 치환기이다. 특히 바람직한 실리콘 수지는 MQ 수지이며, M:Q 비율은 약 0.5:1.0~약 1.5:1.0이고 실리콘 수지의 평균분자량은 약 1000~약 10,000이다.
- [0195] 본 발명의 조성물의 컨디셔닝 성분은 조성물 중량에 대하여 약 0.05%~약 3%, 바람직하게는 약 0.08%~약 1.5%, 더 바람직하게는 약 0.1%~약 1%의 적어도 하나의 유기 컨디셔닝 오일을, 단독으로 또는 다른 컨디셔닝제(예를 들면 실리콘(상술한 것)과 조합하여, 컨디셔닝제로서 포함할 수 있다.
- [0196] 본 발명의 조성물에 컨디셔닝제로서 사용하기에 적절한 유기 컨디셔닝 오일은, 적어도 약 10개의 탄소 원자를 갖는 탄화수소 오일로서, 예컨대 사이클릭 탄화수소, 직쇄 지방족 탄화수소(포화 또는 불포화), 및 분기쇄 지방족 탄화수소(포화 또는 불포화), 이들의 폴리머 및 혼합물과 같은 것을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 직쇄 탄화수소 오일은 바람직하게는 약 C~약 C19이다. 탄화수소 폴리머를 포함하여 분기쇄 탄화수소 오일은 전형적으로 19개 초과 탄소 원자를 포함할 것이다.
- [0197] 이러한 탄화수소 오일의 구체적인 비 제한적인 예로는 파라핀 오일, 미네랄 오일, 포화 및 불포화 도데칸, 포화 및 불포화 트리데칸, 포화 및 불포화 테트라데칸, 포화 및 불포화 펜타데칸, 포화 및 불포화 헥사데칸, 폴리부



텐, 폴리테센 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 이들 화합물의 분기쇄 이성질체, 뿐만 아니라 더 긴 사슬 길이의 탄화수소도 사용될 수 있으며, 그 예로서는, 고도로 분지된, 포화 또는 불포화의, 알칸 예컨대 퍼메틸-치환 이성질체(예, 헥사데칸과 에이코산의 퍼메틸 치환 이성질체, 예컨대 2,2,4,4,6,6,8,8-디메틸-10-메틸운데칸 및 2,2,4,4,6,6-디메틸-8-메틸노난(Permethylation)으로부터 입수 가능)을 들 수 있다. 폴리테센 및 폴리부텐 등의 탄화수소계 폴리머가 바람직하다. 바람직한 탄화수소 폴리머는 이소부틸렌 및 부텐의 코폴리머 등의 폴리부텐이다. 이 유형의 상업적으로 입수 가능한 재료는 Amoco Chemical Corporation의 L-14 폴리부텐 이다.

[0198] 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 유기 컨디셔닝 오일로서는, 액체 폴리올레핀, 더 바람직하게는 액체 폴리- $\alpha$ -올레핀, 더 바람직하게는 수소화된 액체 폴리- $\alpha$ -올레핀을 들 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 폴리올레핀은 약 C4 ~ 약 C14, 바람직하게는 약 C6 ~ 약 C12의 올레핀 모노머의 중합에 의해 제조된다.

[0199] 본원에서 폴리올레핀 액체를 제조하는데 사용하는 올레핀 모노머의 비제한적 예로는, 에틸렌, 프로필렌, 1-부텐, 1-펜텐, 1-헥센, 1-옥텐, 1-데센, 1-도데센, 1-테트라데센, 분기쇄 이성질체로 예컨대 4-메틸-1-펜텐, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 또한 폴리올레핀 액체를 제조하는데 적절한 것으로서 올레핀 함유 정제 공급 원료 또는 폐수도 들 수 있다. 바람직한 수화 알과 올레핀 모노머의 비제한적 예로서 1-헥센 내지 1-헥사데센, 1-옥텐 내지 1-테트라데센, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

[0200] 본 발명의 조성물에서 컨디셔닝제로서 사용하기에 적절한 다른 유기 컨디셔닝제의 비제한적 예로서는 적어도 10 개의 탄소 원자를 갖는 지방 에스테르를 들 수 있다. 이들 지방산 에스테르는 지방산 또는 알콜의 유래 탄화수소 사슬을 포함한다(예, 모노-에스테르, 다가 알콜 에스테르, 및 디- 및 트리-카르복시산 에스테르). 지방 에스테르의 탄화수소 라디칼은, 다른 양립가능한 작용기, 예컨대 아마이드 및 알콕시 모이에티(예; 에톡시 또는 에테르 결합 등)를 포함하거나 또는 공유 결합할 수 있다.

[0201] 바람직한 지방 에스테르의 비제한적 구체예로는, 이소프로필 이소스테아레이트, 헥실 라우레이트, 이소헥실 라우레이트, 이소헥실 팔미테이트, 이소프로필 팔미테이트, 데실 올레에이트, 이소데실 올레에이트, 헥사데실 스테아레이트, 데실 스테아레이트, 디헥실데실 아디페이트, 라우릴 락테이트, 미리스틸 락테이트, 세틸 락테이트, 올레일 스테아레이트, 올레일 올레에이트, 올레일 미리스테이트, 라우릴 아세테이트, 세틸 프로피로네이트, 및 올레일 아디페이트를 들 수 있다.

[0202] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 다른 지방 에스테르는 R'COOR (R' 및 R은 알킬 또는 알케닐 라디칼이고, R'과 R의 탄소수의 합은 적어도 10, 바람직하게는 적어도 22임)의 일반식의 모노카르복시산 에스테르이다.

[0203] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 또 다른 지방 에스테르로서는 카르복시산의 디- 및 트리-알킬 및 알케닐 에스테르, 예컨대 C4~C8 디카르복시산의 에스테르(예컨대, 석신산, 글루타르산, 및 아디프산의, C1~C22 에스테르, 바람직하게는 C1~C6 에스테르)를 들 수 있다. 카르복시산의 디- 및 트리-알킬 및 알케닐 에스테르의 구체적인 비제한적인 예는 아이소세틸 스테아리올 스테아레이트, 디이소프로필 아디페이트, 및 트리스테아릴 시트레이트를 포함한다 .

[0204] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 다른 지방 에스테르는 다가 알콜 에스테르로 알려진 것들이다. 이러한 다가 알코올 에스테르로서는 에틸렌 글리콜 모노 및 디-지방산 에스테르, 디 에틸렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 모노-및 디-지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜 모노올레에이트, 폴리프로필렌 글리콜 2000 모노스테아레이트, 에톡시화 프로필렌글리콜 모노스테아레이트, 글리세틸 모노- 및 디-지방산 에스테르, 폴리가리세롤 폴리-지방산 에스테르, 에톡시화 글리세틸 모노 스테아레이트, 1,3-부틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 1,3-부틸렌 글리콜 디스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 폴리올 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 등의 알킬렌 글리콜 에스테르를 들 수 있다.

[0205] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 다른 지방 에스테르는, 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드, 바람직하게는 디- 및 트리 글리세라이드, 더 바람직하게는 트리글리세라이드를 포함하는 글리세라이드이다. 본원에 기재된 조성물에 사용하기 위한 글리세라이드는, 바람직하게는 글리세롤과 장쇄 카르복시산(C10~C22 카르복시산 등)의 모노, 디, 및 트리-에스테르이다. 이러한 물질의 다양한 타입을 식물 및 동물 지방 및 오일, 예를 들어 피마자유, 새플라워유, 면실유, 옥수수유, 올리브유, 대구 간유, 아몬드유, 아보카도유, 팜유, 참기름, 라놀린 및 대두유 등의 식물성 및 동물성 지방 및 오일로부터 얻을 수 있다. 합성 오일의 비제한적 예로서 트리올레인 및 트리스테아린 글리세릴 디라우레이트를 들 수 있다.

[0206] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 다른 지방산 에스테르는 수불용성 합성 지방 에스테르이다 .

- [0207] 본 발명의 조성물에 사용하기에 적절한 합성 지방 에스테르의 구체적인 비제한적인 예는 다음을 포함한다: P-43(트리메틸올프로판의 C8-C10 트리에스테르), MCP-684(3,3 디에탄올-1,5 펜타디올의 테트라에스테르), MCP121(아디프산의 C8-C10 디에스테르) 모두 Mobil Chemical Company로부터 입수 가능하다.
- [0208] 컨디셔닝제로서 본원의 조성물에 사용에 적절한 것으로서 Procter & Gamble Company에 의해 기술된 미국특허 제 5,674,478호, 및 제5,750,122호에 기재된 것을 들 수 있다. 마찬가지로 컨디셔닝제로서 본원의 조성물에 사용에 적절한 것으로서 미국특허 제4,529,586호(Claïrol), 미국특허 제4,507,280호 (Claïrol), 미국특허 제 4,663,158호(Claïrol), 미국특허 제4,197,865호 (L'Oreal), 미국특허 제4,217,914호(L'Oreal), 미국특허 제 4,381,919호 (L'Oreal), 및 미국특허 제4,422,853호(L'Oreal)에 기재된 것을 들 수 있다.
- [0209] 본 발명의 조성물은 보습제(humectant)를 함유할 수 있다. 본원의 보습제는 다가 알코올, 수용성 알콕시화 비이온성 폴리머 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에서 사용될 때 보습제는, 조성물의 중량 기준으로 약 0.1%~약 20%, 더 바람직하게는 약 0.5%~약 5%의 수준으로 사용된다.
- [0210] 본 발명에 유용한 다가 알코올로서는, 글리세린, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 에톡시화 글루코오스, 1,2-헥산 디올, 헥산트리올, 디프로필렌 글리콜, 에리스리톨, 트레할로스, 디글리세린, 자일리톨, 말티톨, 맥아당, 포도당, 과당, 소듐 콘드로이틴 설페이트, 소듐 하이알루로 네이트, 소듐 아데노신 포스페이트, 소듐 락테이트, 피롤리돈 카보네이트, 글루코사민, 사이클로텍스트린, 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0211] 본 발명에 유용한 수용성 알콕시화 비이온성 폴리머는 최대 약 1000의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜과 프로필렌글리콜, 예컨대 CTFA명으로 PEG-200, PEG-400, PEG-600, PEG-1000 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.
- [0212] 본 발명의 조성물은 조성물에 분산된 형태의 불용성 물질을 현탁 또는 조성물의 점도를 수정하기 위해 유효한 농도로 현탁제를 포함할 수 있다. 이러한 농도는 조성물의 중량을 기준으로, 약 0.1%~약 10%, 바람직하게는 약 0.3%~약 5.0%의 범위이다.
- [0213] 적절한 현탁제로서는 아실 유도체, 장쇄 아민 옥사이드, 또는 이들의 조합을 들 수 있다. 이들 현탁제는 미국 특허 제4,741,855호에 기재되어 있다.
- [0214] 본 발명의 조성물은 비타민이나 아미노산, 예컨대 비타민 B1, B2, B6, B12, C, 판토텐산, 판토텐일 에틸 에테르, 판테놀, 비오틴, 및 이들의 유도체 등의 수용성 비타민, 아스파라긴, 알라닌, 인돌, 글루탐산과 그 염 등의 수용성 아미노산, 비타민 A, D, E 등의 수불용성 비타민, 및 그들의 유도체, 티로신, 트립 타민 등의 수 불용성 아미노산 및 그들의 염 등을 함유할 수 있다.
- [0215] 본 발명의 조성물은 또한 니트로소, 모노아조, 디아조, 카로티노이드, 트리페닐 메탄, 트리아릴 메탄, 크산텐, 퀴놀린, 옥사진, 아진, 안트라퀴논, 인디고이드, 티오인디고이드, 퀴나크리돈, 프탈로시아닌, 보태니컬, 및 수용성 염료 성분을 포함하는 보태니컬, 천연 칼라 등의 안료 물질을 함유할 수 있다.
- [0216] 퍼스널 케어 조성물은 당 기술분야에 잘 알려져 있다. 미국특허 미국 특허 제6,274,150호; 제6,599,513호; 제 6,0969,169호; 제4,735,742호; 제6,451,300호; 제4,942,161호; 제5,456,851호; 제5,854,246호; 제6,099,870호; 제7,094,422호; 제7,732,450호; 제6,663,875호; 제6,812,238호; 제7,732,450호; 제5,654,293호; 제6,099,870호; 제6,375,939호; 제6,451,300호; 제6,616,941호; 제6,649,155호; 제6,974,569호; 제6,491902호; 제6,524,594호; 제6,419,913, 제6,284,234호; 제6,908,889호; 제6,495,498호; 및 제6,514,490호, 미국특허공개 제2010/0183539호; 제2009/0317502 제2006/0269501호; 제2003/0003070호; 제2008/0107749호; 제2008/0200539호; 제2003/0206958호; 제2002/0176894호; US2006/0110415호; 제2010/0104646호; 제 2010/0040697호; 제2010/0215775호; 제2009/0214628호; 제2007/0110700호; 및 제20080152611, 및 국제공개 WO2001051014호; WO2001066551호; WO2002090354호; WO2003006009호; WO2000043390호; WO2001032652호; WO2001066551호; WO2002090354호; WO2003008391호; WO2004028502호; WO2004018485호; WO2005006860호; WO2010138674호; WO2003086271호; WO2002067880호; WO2010/051918호; WO2006109642호; WO2009006212호; WO2007021789호; WO2008006712호; WO2010149424호; WO2010127924호; WO2009071408호; WO2009053431호; WO2008006712호; WO2008003677호; WO2004035015호; 상기 조성물은 본 발명의 컨주게이트화 프로드러와 함께 제형화될 수 있다. 예를 들어, 상술한 조성물의 활성 성분이 본 발명의 컨주게이트 프로드러로 대체될 수 있다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 퍼스널 케어 조성물은 헤어 케어 조성물이다. 헤어 케어 조성물은 비듬 방지에 사용될 수

있다. 모발을 치료하기 위한 본 발명의 헤어 케어 조성물로서는, 샴푸, 컨디셔너, 린스, 로션, 에어로졸, 젤, 무스, 염모제를 들 수 있으나, 이에 한정 되지 않는다. 본 발명의 헤어 케어 조성물은, 적어도 하나의 키크제이트계 프로드러그(예를 들면, 키크제이트계 항진균 프로드러그)의 유효량, 즉, 조성물의 전체 중량에 대하여 약 0.001%~약 10%, 바람직하게는 약 0.1%~약 5%, 더 바람직하게는 약 0.5%~약 3%를 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 바람직한 개선을 달성하는 데 필요한 헤어 케어 조성물 내의 키크제이트계 항진균 프로드러그의 양이다.

[0218] 키크제이트계 프로드러그 이외에, 모발 케어 조성물은 헤어 케어 조성물에 수용 화장용으로 수용가능한 매질 (medium)을 포함할 수 있으며, 그 예는 예를 들어 미국 특허 제6,280,747호; 제6,139,851호, 및 제6,013,250호를 들 수 있고, 이들 모두의 내용은 본원에 참고로 편입된다. 예를 들어, 이들 헤어 케어 조성물은 수성, 알콜성, 또는 수성-알콜성 용액일 수 있으며, 알코올은 바람직하게는 에탄올 또는 이소프로판올로, 수성-알콜성 용액을 위해서는, 그 총 중량에 대하여 약 1%~약 75%의 비율이다. 또한 모발 케어 조성물은 하나 이상의 종래의 화장품 또는 피부 과학적 첨가제 또는 보조제를 함유할 수 있으며, 그 비제한적 예로는, 향산화제, 충전제, 계면활성제, UVA 및/또는 UVB 선스크린, 향료, 점성화제, 습윤제, 음이온성 폴리머, 비이온성 폴리머, 양쪽성 폴리머, 점도/거품 안정제, 불투명화/필화제, 금속이온봉쇄제, 안정화제, 헤어컨디셔닝제, 보습제, 정전기 방지제, 동결방지제, 완충제, 염료 및 안료를 들 수 있다. 이들 보조제는 화장품의 분야에 공지되어 있고, 많은 출판물에 설명되어 있다. 예를 들면, *Harry's Book of Cosmeticology*, 8th edition, Martin Rieger, ed., Chemical Publishing, New York (2000)를 참조할 수 있다.

[0219] 키크제이트계 항진균제 프로드러그는 샴푸에 사용할 수 있다. 적절한 샴푸 조성물은 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 샴푸 조성물의 성분은 Wells et al.에 의해 미국특허 제6,930, 078호에, Patel et al.에 의해 미국특허 제5,747,436호에, Niemiec et al.에 의해 미국특허 제6,908,889호에 기술되어 있다. 헤어 샴푸 조성물은 수용액, 수성 알코올 용액이나 수중유(O/W) 또는 수중유중수(W/O/W) 에멀전일 수 있다. 본 발명의 샴푸 조성물은 조성물 총량을 기준으로 약 10%~약 0.001%, 바람직하게는 약 0.1%~약 5%, 더욱 바람직하게는 약 0.5%~약 3%의 키크제이트계 항진균 프로드러그의 유효량을 함유한다. 샴푸 조성물의 밸런스는 유체 비이클, 계면활성제, 및 기타 첨가제로 구성된다. 전형적으로, 액체 비이클은 물과, 비제한적 예로서 광유 및 지방 알코올을 들 수 있는 다른 용매를 포함한다.

[0220] 계면활성제는 샴푸 조성물의 기초 성분이다. 기초 계면활성제의 양은 조성물의 최종 중량 기준으로 일반적으로 약 10%~20%, 바람직하게는 약 8%~18%이다. 보조 계면활성제도 존재할 수 있으며, 일반적으로 약 0%~약 6%이다. 본 발명에 따른 샴푸 조성물에서 계면활성제는 음이온성, 양쪽성, 비이온성 또는 양이온성 계면활성제 적어도 하나 또는 이들의 조합을 포함 할 수 있다. 음이온성 계면활성제의 예로는, 비누, 알킬 및 알킬 에테르 설페이트, 및  $\alpha$ -올레핀 술포네이트를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 음이온성 계면활성제는 라우릴(암모늄, 소듐, 트리에탄올아민 및 디에탄올아민과 라우레스(소듐 및 암모늄)설페이트이다. 보조 음이온성 계면활성제로는, 설포석시네이트, 선형 알킬벤젠 설포네이트, N-아실 메틸타우레이트, N-아실 사르코시네이트, 아실이소타이네이트, N-아실 폴리펩타이드 축합물, 폴리알콕시화 에테르 글리콜레이트, 모노글리세라이드 설페이트, 지방 글리세롤 에테르 설포네이트를 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 비이온성 계면활성제의 예로는 지방 알칸올아미드, 아민 옥사이드, 폴리머 에테르, 폴리소르베이트 20, PEG-80 소르비탄, 및 논옥시놀 (nonoxynol)을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 양쪽성 계면활성제의 비제한적 예로는 베타인, 알킬-치환된 아미노산(소듐 라우라미노프로피오네이트 및 소듐 라우리미노프로피오네이트)을 들 수 있다.

[0221] 본 발명에 따른 샴푸 조성물은 또한 일반적으로 조성물의 최종 중량을 기준으로 약 5%~약 1.5%의 범위에서 점도/거품 안정화제를 포함할 수 있다. 점도/거품 안정화제의 구체적인 예로는 알칸올아미드(예컨대 Cocamide MEA 등)를 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0222] 또한, 샴푸 조성물은, 최종 생성물에 바람직한 저자극성, 성능 또는 미적 특성을 방해하지 않도록 제공된, 하나 이상의 종래의 화장품 또는 피부과학적 첨가제나 보조제를 적은 비율로 포함할 수 있다. 첨가 성분의 총 농도는 일반적으로 전체 조성물의 중량 기준으로 5% 미만, 바람직하게는 3% 미만이다. 이러한 마이너 성분의 예로서는, 스테아르산 유도체(예를 들면, 에틸렌글리콜 모노스테아레이트 또는 에틸렌 글리콜 디스테아레이트) 등의 불투명화/필화제; 용매; 디소듐 에틸렌 디아민테트라아세트산(EDTA) 및 그 염, 시트르산, 또는 폴리포스페이트 등의 등의 금속 이온 봉쇄제; 안정화제; 음이온성 제형용으로, 염(예: 소듐 클로라이드 또는 암모늄 클로라이드) 등의 점성화제; 음이온/비이온성 제형용으로 PEG-120 메틸 글루코스 디올레이트 및 PEG-150 펜타 에리스리틸 테트라스테아레이트; 양이온성 폴리머 폴리쿼터늄 10(Ucare Polymers), 양이온성 구아(Jacquar C-261N), 폴리쿼터늄-7(Merquat Polymers) 및 디메티콘 및 아미노디메티콘 등의 실리콘 등의 헤어 컨디셔닝제; 보

습제; 대전방지제; 동결방지제, 완충제; BHT, BHA와 토크페롤 등의 항산화제; 벤조페논 등의 UV 흡수제; 파라벤 등의 보존제; 향료; 및 염료 또는 안료를 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 이들 보조제는 화장품 업계에 잘 알려져 있으며 많은 출판물에 기재되어 있다. 예를 들어 *Harry's Book of Cosmetology* 참조.

[0223] 샴푸 조성물에서 최종 필수 성분은 샴푸 조성물의 밸런스를 구성하는 수성 매체를 제공하는 물이다. 일반적으로, 물의 비율은 얻어진 샴푸 조성물의 중량을 기준으로, 약 53%~약 95%, 바람직하게는 약 68%~약 92%, 더욱 바람직하게는 약 80%~약 87%이다.

[0224] 본 발명의 샴푸 조성물은 종래의 제형 및 혼합 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 고체 계면활성제나 왁스 성분의 용융 또는 용해가 요구되는 경우 이러한 계면활성제의 예비 혼합물, 또는 계면활성제의 일부에 이들을 첨가하고, 혼합하고, 예를 들어 약 50°C~약 95°C로 가열할 수 있다. 이 혼합물은 임의선택적으로 고전단 밀을 통해 처리되고 냉각된 후 나머지 성분을 혼합한다. 조성물은 전형적으로 약 2,000에서 20,000 cps(센티 포이즈)의 최종 점도를 가질 수 있다. 조성물의 점도는 필요에 따라 염화소듐 또는 암모늄 자일렌설포네이트의 첨가를 포함한 종래 기술에 의해 조절될 수 있다.

[0225] 헤어 케어 조성물은 또한 하나 이상의 항비듬제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "항비듬제"는 비듬 및/또는 이와 관련된 증상의 치료에 효과적인 임의의 화학물질을 지칭한다. 항비듬제는 당 업계에 공지되어 있다. 예를 들어 미국특허공개 제2004/0202636호 및 제2003/0003070호 및 미국특허 제 6,284,234호를 참조할 수 있으며 이들 모두의 내용은 본원에 참고로 편입된다. 일반적으로 항비듬제는 진균 말라세지아에 대한 효과적인 항진균제이다. 적절한 항비듬제로서는, 피리딘티온염, 예컨대 칼슘, 마그네슘, 바륨, 스트론튬, 아연 및 지르코늄 피리딘티온염; 아졸, 예컨대 클림바졸, 케토코나졸, 및 이트라코나졸, 피록톤 올라민(octopirox); 운데실렌산, 운데실엔아미도프로필베타인(AMPHORAM U®), 콜타르(NeutrogenaT/gel, CAS No. 8030-31-7; 살리실산(Ionil T); 셀레늄 셀파이드(Selsun Blue) 및 티 트리, 및 이들의 혼합물을 들 수 있으나 이에 한정되지 않는다. 피리딘티온염의 하나는 1-하이드록시-2-피리딘티온의 아연염(아연 피리딘티온으로도 알려짐)이다. 이들 항진균제는 일반적으로 상업적으로 입수 가능하다. 예를 들어, 아연 피리딘티온은 Olin Corporation (Norwalk, Conn.); 옥토피록스는 Hoechst AG (Frankfurt, Germany); AMPHORAM U®은 ECA Arkema Group (France); 케토코나졸은 Alfa Chem (Kings Point, N.Y.)에서 입수 가능하다.

[0226] 일부 실시형태에서, 퍼스널 케어 조성물은 피부 케어 조성물이다. 피부 케어 조성물은 여드름의 예방에 사용할 수 있다. 본원에서 피부 치료용으로 정의되는 피부 케어 조성물은 피부 컨디셔너, 보습제, 파운데이션, 주름 방지 제품, 스킨 클렌저, 바디 워시 등을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 피부 케어 조성물은 피부에 국소적으로 적용될 수 있는 임의의 조성물일 수 있으며, 예로서 로션, 크림, 젤, 스틱, 스프레이, 연고, 클렌징 액 세정액, 클렌징 고체 바, 페이스트, 폼, 분말, 면도 크림, 및 와이프 등을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0227] 본 발명의 피부 케어 조성물은 화장품에 허용 가능한 국소 담체의 몇몇 유형을 포함할 수 있다. 그 비제한적 예로서는, 용액, 콜로이드 현탁액, 분산액, 에멀전(마이크로 에멀전, 나노 에멀전, 다중 및 비-수성 에멀션), 하이드로겔, 비이클(리포솜, 니오솜, 노바솜)을 들 수 있다. 화장용으로 허용 가능한 적절한 국소용 담체의 성분과 배합 방법은 당해 분야에 공지되어 있고 예를 들면 미국특허 제6,797,697호 및 미국특허공개 제 2005/0142094호 및 제2005/0008604호, 국제공개 제2006/029818호 및 제2000/062743호에 기재되어 있으며 이들 모든 문헌의 내용은 본원에 참조로 편입된다. 당업자는 이러한 각종 형태의 제품을 제조하기 위한 다양한 방법을 알 것이다.

[0228] 본 발명의 피부 케어 조성물은 적어도 하나의 키크제이트계 프로드러그(예, 키크제이트 계 항균 프로드러그)를 조성물의 총 중량에 대하여 약 0.001%~약 10%, 바람직하게는 약 0.1%~약 5%, 더 바람직하게는 약 0.5%~약 3% 범위의 유효량으로 포함한다. 여기에서 사용된 용어 "유효량"은 원하는 개선을 달성하는 데 필요한 피부 케어 조성물 내의 키크제이트계 프로드러그의 양이다.

[0229] 전형적으로, 피부 케어 조성물을 위한 화장용으로 허용 가능한 매질은 물 및 다른 용매(비제한적 예로서 미네랄 오일 및 지방 오일)를 포함한다. 화장용으로 허용 가능한 매질은 조성물의 중량을 기준으로 약 10%~약 99.9%, 바람직하게는 약 50%~약 99%이며, 다른 보조제의 부재의 경우, 조성물의 나머지를 구성할 수 있다.

[0230] 용어 "화장용으로 허용 가능한 매질"은 피부, 모발 및/또는 손톱을 치료하는데 사용되고 피부, 모발 및/또는 손톱을 치료하는 데 사용되는 제품을 제형화하기 위해 당업자에 의해 사용되는 하나 이상의 성분을 함유하는 제형을 말한다. 화장용으로 허용 가능한 매질은 임의의 적절한 형태, 즉, 액체, 크림, 에멀전, 젤, 증점 로션 또



는 분말일 수 있으며, 일반적으로 물을 함유하고, 화장품에 허용되는 용매 및/또는 하나 이상의 계면활성제를 함유할 수 있다.

- [0231] 피부 케어 조성물은 다음의 기초 화장품 원료를 추가로 포함할 수 있다. 이들로서 탄화수소, 에스테르, 지방 알코올, 지방산, 유화제, 보습제, 점도 조정제, 및 실리콘계 재료를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 조성물은 이러한 기본 구성 성분을 광범위하게 포함할 수 있다. 첨가 성분의 총 농도는 전체 조성물의 중량을 기준으로 일반적으로 50% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 그리고 가장 바람직하게는 10% 미만이다. 당업자는 원하는 상품 형태를 달성하기 위한 이들 기본 성분의 다양한 농도 및 조합을 알 것이다.
- [0232] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 적절한 탄화수소는 미네랄 오일, 이소헥사데칸, 스쿠알렌, 수소화 폴리이소부텐, 페트플라툼, 파라핀, 마이크로크리스탈린 왁스, 폴리에틸렌을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0233] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 적절한 에스테르는 이소 프로필 팔미테이트, 옥틸 스테아레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 식물 왁스(Canelilla, Caranauba), 식물성 오일(자연 글리세리드) 및 식물유(호호바)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0234] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 적절한 지방 알코올에는 미리스틸, 세틸, 스테아릴, 이소스테아릴 및 베헤닐이 포함되지만 이에 한정되지 않는다.
- [0235] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 적절한 유화제로서는, 음이온성(TEA/K 스테아레이트(트리에탄올 아민/포타슘 스테아레이트), 소듐 라우릴 스테아레이트, 소듐 세테아릴 설페이트, 밀랍/보락스), 비이온성(글리세롤 디스테아레이트, PEG(폴리에틸렌 글리콜)-100 스테아레이트, 폴리오르베이트 20, 스테아레스 2 및 스테아레스 20), 및 양이온성(디스테아릴디메틸암모늄 클로라이드, 베헨알코늄 클로라이드 및 스테아피륨 클로라이드), 폴리머(아크릴레이트/C 10-30 알킬 아크릴레이트 가교 폴리머, 폴리아크릴아미드, 폴리쿼터늄-37, 프로필렌 글리콜, 디카프릴레이트/디카파레이트 및 PPG-1 트리데세트-6), 및 실리콘계 물질(알킬 변성 디메티콘 코폴리올), 및 폴리글리세릴 에스테르 및 에톡시화 디-지방 에스테르를 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0236] 본 발명의 조성물에 사용하기 위한 예시적인 습윤제는 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 부틸렌 글리콜, 핵실렌 글리콜, 아세트아미드 MEA(아세틸에탄올아민), 꿀, 및 소듐 PCA(소듐-2-피롤리돈 카복시레이트)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0237] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 점도 조절제로서는, 크산틴 겜, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 셀룰로스 겜, 수소첨가 피마자 기름을 들 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0238] 또한, 피부 케어 조성물은 최종 생성물에 바람직한 저자극, 성능 또는 미적 특성을 방해하지 않는 것을 전제로 하여 하나 이상의 통상적인 기능성 화장품 또는 피부과 첨가제 또는 보조제를 포함할 수 있다. CTFA(화장품, 세면 용품 및 향료 협회; 현재 퍼스널 케어 프로덕트 위원회로 알려져 있음), *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*, Eleventh Edition (2006), and *McCutcheon's Functional Materials*, North America and International Editions, MC Publishing Co. (2007)는 본 발명에 사용하기에 적절한, 피부 케어 조성물에 통상 사용되는 광범위한 화장품 및 약제학적 성분들을 기술하고 있다. 본 발명의 조성물은 이들 추가의 임의 성분을 넓은 범위로 더 포함할 수 있다. 첨가 성분의 총 농도는 조성물의 총 중량을 기준으로 일반적으로 약 20% 미만, 바람직하게는 약 5% 미만이고, 가장 바람직하게는 약 3% 미만이다. 그러한 성분들은, 계면활성제, 연화제, 보습제, 안정제, 필름 형성 물질, 향료, 착색제, 킬레이트제, 방부제, 산화 방지제, pH 조절제, 향미생물제, 방수처리제, 건조감 개선제, 비타민, 식물 추출물,(알파-하이드록시산 및 베타 하이드록시산 등), 및 무일광 태닝제 등을 들 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다. 여드름 치료 조성물에 적절한 일반적인 원료 및 보조제는 Beumer et al. supra and Robinson et al.에 설명되어 있다.
- [0239] 치료 방법
- [0240] 본 발명은 또한 대상체의 진균 또는 세균 감염을 치료 또는 방지하기 위한 방법을 제공한다. 상기 방법은 본원에 기재된 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 제한 없이, 진균 또는 세균 감염은 구강/질 칸디다증, 백선(몸, 두피, 수염, 완선, 무좀의 백선 감염), 손톱 감염, 귀 감염 으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 나아가, 대상체는 인간 또는 비인간 동물(예, 수의학 용도)일 수 있다.
- [0241] 본원에서 사용되는 용어 "투여"는 원하는 사이트에 조성물의 적어도 부분적인 국지화를 초래하는 방법 또는 경로에 의해 대상체에게 본 발명의 조성물을 배치하는 것을 말한다. 본원에 기재된 조성물은 대상체에 효과적인

치료 결과를 초래하는 임의의 적절한 경로를 통해 투여될 수 있다. 투여의 바람직한 형태는 주사, 주입, 점안, 또는 섭취를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. "주사"는 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 경막 내, 뇌실 내, 관절 내, 안와 내, 심장 내, 피부 내, 복강 내, 경기관, 피하, 표피밑(subcuticular), 관절 내, 서브캡슐, 지주막 하, 척수 내, 대뇌 내 척수 내, 흉골 내 주사 또는 주입을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 제한 없이, 투여는 국부 또는 전신적일 수 있다.

- [0242] 일부 실시형태에서, 투여는 예를 들면, 조성물이 원하는 사이트에 국소적으로 도포되는, 국소이다.
- [0243] 본 발명은 대상체의 두피에, 본원에 기술된 바와 같은, 적어도 하나의 컨주게이트제 항진균 프로드러그를 포함하는 헤어 케어 조성물을 도포하는 단계를 더 포함하는 비듬의 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 헤어 케어 조성물은 사용 조성물의 타입에 따라 두피로부터 행귀질 수도 있고 또는 두피에 남아 있을 수도 있다. 본원에 기재된 조성물은 스프레이, 브러싱, 손 도포 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 방법에 의해 두피에 도포될 수 있다.
- [0244] 다른 측면에서, 여드름의 치료 또는 예방 방법이 제공되며, 그 방법은 이를 필요로 하는 대상체의 피부에 본원에 기재된 피부 케어 조성물을 도포하는 단계를 포함한다. 도포 후, 피부 케어 조성물은 사용 조성물의 타입에 따라 피부로부터 행귀질 수도 있고 또는 피부에 남아 있을 수도 있다. 피부 케어 조성물은 스프레이, 브러싱, 손 도포 등을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 방법에 의해 피부에 도포될 수 있다.
- [0245] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간이나 동물을 의미한다. 보통 동물은 영장류, 설치류, 가축 또는 수렵 동물 등의 척추 동물이다. 영장류는 예를 들어, 붉은 털 원숭이, 침팬지, 사이노몰로거스 원숭이, 거미 원숭이, 그리고 원숭이를 포함한다. 설치류로는 래트, 마우스, 우드 칩, 흰 족제비, 토끼, 햄스터가 있다. 가축 및 수렵 동물로는 소, 말, 돼지, 사슴, 들소, 버팔로, 고양이 종, 예를 들면, 가축 고양이, 개 종, 예를 들면, 개, 여우, 늑대, 조류 종, 예를 들면, 닭고기, 예류, 타조, 및 예를 들어, 송어, 메기, 연어를 포함하는 물고기가 있다. 환자 또는 대상체는 전술한 것의 어느 부분 집합일 수도 있다. 그것은, 전술한 전부일 수도 있고, 또는 예를 들면, 인간, 영장류나 설치류 등의 하나 이상의 그룹을 제외하는 것일 수도 있다. 본원에 기재된 양태의 특정 실시형태에서, 대상체는포유 동물, 예를 들면, 영장류, 예를 들면, 인간이다. 용어 "환자"와 "대상체"는 본원에서 호환적으로 사용된다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다.
- [0246] 바람직하게는, 대상체는 포유류이다. 포유류는 인간, 비인간 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 말, 소일 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다. 인간 이외의 포유 동물은 바람직하게는 자기 면역 질환 또는 염증과 관련된 질환의 동물 모델을 나타내는 대상체로서 유용하다. 또, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 가축 및/또는 애완동물을 치료하는 데 사용될 수 있다.
- [0247] 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0248] 다른 실시형태에서는, 대상체는 비-인간 동물이다.
- [0249] 대상체는 이전에 진균 또는 세균 감염을 특징으로 하는 질환을 가지거나 겪는 것으로 확인되거나 진단된 적이 있는 자일 수 있다.
- [0250] 일부 실시형태에서, 대상체는 비듬 및/또는 여드름 치료를 필요로 한다.
- [0251] 일부 실시형태에서, 대상체는 구강/질 칸디다증, 백선(몸, 두피, 수염, 완선, 무좀 백선 감염), 손톱 감염, 또는 귀 감염에 대한 치료가 필요하다.
- [0252] 대상체는 현재 비듬, 여드름, 구강/질 칸디다증, 백선(몸, 두피, 수염, 완선, 무좀 백선 감염), 손톱 감염, 또는 귀 감염에 대한 치료를 받고 있는 자일 수 있다.
- [0253] 본원에 기재된 양태의 일부 실시형태에서 상기 방법은 본원에 기재된 방법과 치료의 발병 전에 진균 감염에 대하여 대상체를 진단하는 단계를 더 포함한다.
- [0254] 본원에 기재된 양태의 일부 실시형태에서, 이 방법은 비듬, 여드름, 구강/질 칸디다증, 백선(몸, 두피, 수염, 완선, 무좀 백선 감염), 손톱 감염, 또는 귀 감염에 대하여 그것들의 치료 개시 전에 대상체를 진단하는 단계를 더 포함한다.
- [0255] 일부 실시형태에서, 대상체는 동물이다. 즉, 본원의 조성물 및 방법은 수의학용이다.
- [0256]



[0257] 약물(Drug)

[0258] 이론에 구속됨 없이, 본원에 기재된 컨쥬게이트계 프로드러그는 항진균 또는 항세균 프로드러그이다. 본원에서 사용되는 "프로드러그(prodrug)"는 몇몇 화학적 또는 생리학적 과정(예를 들어, 효소적 공정 및 대사분해)를 통해 활성 화합물로 변환될 수 있는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "프로드러그"는 또한 약제학적으로 허용되는 생물학적으로 활성인 화합물의 전구체를 말한다. 프로드러그는 대상체에게 투여될 때는 불활성이지만(에스테르), 생체내에서 활성 화합물로 전환될 수 있으며, 예를 들어, 가수분해에 의해 유리 카르복시기나 유리 하이드록시기로 될 수 있다. 프로드러그 화합물들은 유기체 내에서 용해도, 조직 적절성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다. 용어 "프로드러그"는 또한 임의의 공유결합된 담체를 포함하는 것을 의미하기도 하며, 이는 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 활성 화합물을 방출한다. 활성 화합물의 프로드러그는 활성 모(parent) 화합물에 대하여 통상의 조작을 통해 또는 생체내에서 개변이 절단되게 하는 방식으로 활성 화합물 내의 작용기를 개변(modify)하여 제조할 수 있다. 프로드러그는 하이드록시, 아미노 또는 머캡토기가 임의의 기에 결합되는 화합물을 포함하며, 즉, 활성 화합물의 프로드러그는 대상체에게 투여될 때, 절단하여 각각 유리(free) 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캡토기를 형성한다. 프로드러그의 예로는 활성 화합물 내의, 알콜 또는 아세트아미드의, 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체와, 아민 작용기의 포름아미드 및 벤즈아미드 유도체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 참조: Harper, "Drug Latentiation" in Jucker, ed. Progress in Drug Research 4:221-294 (1962); Morozowich et al, "Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design" in E. B. Roche ed. Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, APHA Acad. Pharm. Sci. 40 (1977); Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, E. B. Roche, ed., APHA Acad. Pharm. Sci. (1987); Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Elsevier (1985); Wang et al. "Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug" in Curr. Pharm. Design. 5(4):265-287 (1999); Pauletti et al. (1997) Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, Adv. Drug. Delivery Rev. 27:235-256; Mizen et al. (1998) "The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of (3-Lactam antibiotics," Pharm. Biotech. 11:345-365; Gagnault et al. (1996) "Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs," Pract. Med. Chem. 671-696; Asgharnejad, "Improving Oral Drug Transport", in Transport Processes in Pharmaceutical Systems, G. L. Amidon, P. I. Lee and E. M. Topp, Eds., Marcell Dekker, p. 185-218 (2000); Balant et al., "Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration", Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 15(2): 143-53 (1990); Balimane and Sinko, "Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues", Adv. DrugDelivery Rev., 39(1-3): 183-209 (1999); Browne, "Fosphenytoin (Cerebyx)", Clin. Neuropharmacol. 20(1): 1-12 (1997); Bundgaard, "Bioreversible derivatization of drugs? principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs", Arch. Pharm. Chemi 86(1): 1-39 (1979); Bundgaard H. "Improved drug delivery by the prodrug approach", Controlled Drug Delivery 17: 179-96 (1987); Bundgaard H. "Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs", Arfv. Drug Delivery Rev. 8(1): 1-38 (1992); Fleisher et al. "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Arfv. Drug Delivery Rev. 19(2): 115-130 (1996); Fleisher et al. "Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting", Methods Enzymol. 112 (Drug Enzyme Targeting, Pt. A): 360-81, (1985); Farquhar D, et al., "Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups", Pharm. Sci., 72(3): 324-325 (1983); Freeman S, et al., "Bioreversible Protection for the Phospho Group: Chemical Stability and Bioactivation of Di(4-acetoxy-benzyl) Methylphosphonate with Carboxyesterase," Chem. Soc., Chem. Commun., 875-877 (1991); Friis and Bundgaard, "Prodrugs of phosphates and phosphonates: Novel lipophilic alphaacyloxyalkyl ester derivatives of phosphate- or phosphonate containing drugs masking the negative charges of these groups", Eur. J. Pharm. Sci. 4: 49-59 (1996); Gangwar et al., "Pro-drug, molecular structure and percutaneous delivery", Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, [Symp.] Meeting Date 1976, 409-21. (1977); Nathwani and Wood, "Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use", Drugs 45(6): 866-94 (1993); Sinhababu and Thakker, "Prodrugs of anticancer agents", Adv. Drug Delivery Rev. 19(2): 241-273 (1996); Stella et al., "Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?", Drugs 29(5): 455-73 (1985); Tan et al. "Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity

relationships and pharmacokinetics”, Adv. Drug Delivery Rev. 39(1-3): 117-151 (1999); Taylor, “Improved passive oral drug delivery via prodrugs”, Adv. Drug Delivery Rev., 19(2): 131-148 (1996); Valentino and Borchardt, “Prodrug strategies to enhance the intestinal absorption of peptides”, Drug Discovery Today 2(4): 148-155 (1997); Wiebe and Knaus, “Concepts for the design of anti-HIV nucleoside prodrugs for treating cephalic HIV infection”, Adv. Drug Delivery Rev.: 39(1-3):63-80 (1999); Waller et al., “Prodrugs”, Br. J. Clin. Pharmac. 28: 497-507 (1989) 이들 모두는 그 내용을 본원에 참조로 편입한다.

[0259] 활성제 및 리피드를 포함하는 나노 입자

[0260] 입수 가능한 국소 항진균 및 항세균 제형의 주요한 제약은 매우 매우 짧은 도포면의 약물의 잔류 시간이다. 예를 들어, 두피와 모발에 비듬 샴푸 도포의 경우, 활성 약물은 모발 세정 후 즉시 두피로부터 씻겨나간다. 이러한 방식으로는, 약물은 항진균 효과로서의 반응을 유도할 수 있는 충분한 시간을 얻을 수 없다. 따라서, 진균에 미치는 효과를 발휘할 수 있도록 약물이 장시간 동안 두피에 머물 수 있도록 제형을 설계할 필요가 있다. 이 목적을 달성하기 위해 본원에서는 도포 부위에 나노 입자의 유지를 증진시키는 적절한 크기 범위의 나노 미립자화된 시스템을 제공한다. 비듬의 경우, 나노 입자는 두피의 미세 균열 및 모낭 공간 내에 트래핑되어 더 장시간 동안 머물 것으로 기대되며, 나노 입자의 특성은 약물의 조절된 방출을 가능하게 할 것이다. 나아가, 친유성 진균 및 세균의 리피드 의존성이 미생물에게 먹이로 작용하는 적절한 리피드 소스(예를 들면, 지방산(들), 트리-, 디- 또는 모노-글리세라이드(들), 또는 다른 리피드)를 포함하는 나노 미립자화 시스템 개발에 이용될 수 있다. 나노 미립자화 시스템은, 따라서 온전한 나노 입자 또는 "트로이 목마 전략"을 활용하는 방출 약물의 흡수를 증진한다.

[0261] 따라서, 다른 측면에서, 본원에서는 (i) 항진균제, 항세균제 또는 이들의 조합으로부터 선택된 제1 성분, 및 (ii) 리피드, 폴리머 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 제2 성분을 포함하는, 나노 입자를 제공한다. 전술한 나노 입자에 관한 토의 및 실시형태가 이 측면에도 적용될 수 있다.

[0262] 제1 및 제2 성분은 나노 입자에 임의의 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 제1 및 제2 성분은 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 99 중량% 독립적으로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 성분 및 제2 성분은 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 99 중량%, 약 0.01 중량%~약 90 중량%, 약 0.01 중량%~약 80 중량%, 약 0.01 중량%~약 70 중량%, 약 0.01 중량%~약 60 중량%, 약 0.01 중량%~약 50 중량%, 약 0.01 중량%~약 40 중량%, 약 0.01 중량%~약 30 중량%, 약 0.01 중량%~약 25 중량%, 약 0.1 중량%~약 80 중량%, 약 0.1 중량%~약 70 중량%, , 약 0.1 중량%~약 60 중량%, 약 0.1 중량%~약 50 중량%, 약 0.1 중량%~약 40 중량%, 약 0.1 중량%~약 30 중량%, 약 0.0 중량%~약 25 중량% 존재할 수 있다.

[0263] 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 성분은 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 하한 약 0.1, 0.5, 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, 30, 50, 60, 70, 80 또는 85중량% 상한 약 22, 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, 30, 50, 60, 70, 80, 85 또는 90 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0264] 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 성분이 서로 공유 결합할 수 있다. 제1 및 제2 성분이 서로 공유 결합되는 경우, 이들은 상술한 바와 같이 컨쥬게이트 프로드러그의 형태로 될 수 있다. 대안적으로는, 제1 성분 및 제2 성분이 서로 공유 결합되지 않는다.

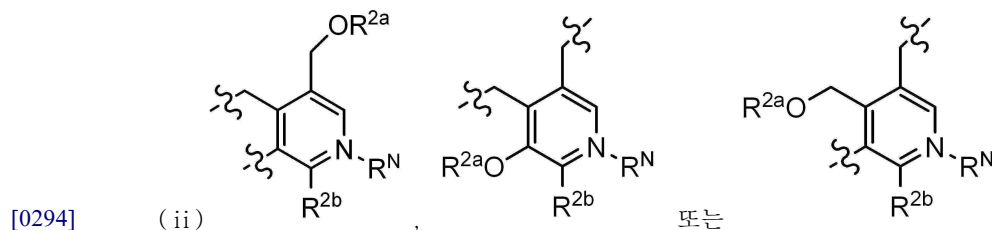
[0265] 상기 제1 및 제2 성분을 포함하는 나노 입자는, 리포솜, 폴리머 나노 입자, 나노 에멀전, 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템(SMEDDS), 고체-리피드 나노 입자(SLNs), 나노 구조 액정, 알부민계 나노 입자, 덴드리머, 탄소 나노 튜브, 나노 구조 리피드 담체(NLCs), 폴리머솜, 나노 결정, 나노 에멀전으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0266] 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 성분을 포함하는 나노 입자는 추가로 계면활성제를 포함할 수 있다. 대표적인 계면활성제는 전술되어 있다.

[0267] 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 성분을 포함하는 나노 입자는 추가의 부형제를 포함할 수 있다. 부형제로서 사용될 수 있는 예시적 분자는 전술한 바와 같다. .

- [0268] 일부 실시형태에서, 제2 성분은 리피드이다. 리피드는 지방산, 지방 알콜, 글리세로리피드(예, 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드), 포스포리피드, 글리세로포스포리피드, 스펅고리피드, 스테롤 리피드, 프레놀 리피드, 사카로리피드, 폴리케티드, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0269] 일부 실시형태에서, 리피드는 글리세릴 트리팔미테이트(Tripalm), 세테스-10, 에그 레시틴, 대두 레시틴, 글리세릴 모노카프릴레이트(Capmul MCM C8 EP), Capmul MCM C10, 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(CAPTEX® 355 EP/NF), 글리세롤 디스테아레이트(타입 I) EP(Precirol ATO 5), 라우르산, 트리데실산, 미리스탄, 펜탄데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 노나코실산, 펠리스산, 헨아트리아콘틸산, 라세로산, 프실산, 게드산, 세로플라스탄산, 헥사트리아콘틸산,  $\alpha$ -리놀레닉, 스테아리도닉, 에이코사펜타에노익, 도코사헥사에노익, 리놀레익,  $\gamma$ -리놀레닉, 디호모- $\gamma$ -리놀레닉, 아라키도닉, 올레익, 엘라이딕, 에이코세노익, 에루식, 네르보닉, 미드, 미리스톨레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산,  $\alpha$ -리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데실산, 라우르산, 트리데실산, 미리스탄, 펜탄데실산, 팔미트산, 헵타데칸산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 미리스톨레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산,  $\alpha$ -리놀렌산,  $\gamma$ -리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, 시스-11-옥타데센산, 시스-11-에이코센산, 운데실엔산, 시스-13-도코센산, 네오헵탄산, 네오노난산, 네오데칸산, 이소스테아르산, 10-운데센산, 포스파티드산(phosphatidate, PA), 포스파티딜에탄올아민(세팔린, PE), 포스파티딜콜린(레시틴, PC), 포스파티딜세린(PS), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜이노시톨 포스페이트(PIP), 포스파티딜이노시톨 비스포스페이트(PIP2), 포스파티딜이노시톨 트리포스페이트(PIP3), 세라마이드 포스포릴콜린(스펅고미엘린, SPH), 세라마이드 포스포릴에탄올아민(스펅고미엘린, Cer-PE), 세라마이드 포스포릴글리세롤, 콜레스탄, 콜란, 프로그난, 안드로스탄, 에스트란, 콜레스테롤, 카프릴 알코올, 2-에틸 헥산올, 펠라르곤닉 알코올, 카프릭 알코올, 운데실 알코올, 라우릴 알코올, 트리데실 알코올, 미리스틸 알코올, 펜타데실 알코올, 세틸 알코올, 팔미트올레일 알코올, 헵타데실 알코올, 스테아릴 알코올, 이소스테아릴 알코올, 엘라이딜 알코올, 올레일 알코올, 리놀레일 알코올, 엘라이도리놀레일 알코올, 리놀레닐 알코올, 엘라이도리놀레닐 알코올, 리시놀레일 알코올, 노나데실 알코올, 아라키딜 알코올, 헨에이코실 알코올, 베헤닐 알코올, 에루실 알코올, 리그노세릴 알코올, 세틸 알코올, 1-헵타코사놀, 몬타닐 알코올, 클루이틸 알코올, 1-노나코사놀, 미리실 알코올, 펠리실 알코올, 1-도트리아콘타놀, 게딜 알코올, 세테아릴 알코올, 프로필렌 글리콜 디카프레이트, 1,3-프로판디올 디카프릴레이트, 포화 지방 알콜 C12-C18의 카프릴/카프르산 에스테르, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트, 1,3-프로판디올 디카프릴레이트/디카프레이트, 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트/라우레이트, 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 글리세린 트리카프릴레이트/카프레이트, 글리세롤 트리 아세테이트, 글리세린 트리카프릴레이트, 트리올레인 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.
- [0270] 본원에 기재된 나노 미립자화 시스템은 친유성 진균 및 친유성 세균에 의한 온전한 NPs 및/또는 방출 약물의 증진된 흡수를 위한 새로운 메커니즘을 제공한다. 이러한 나노 미립자화 시스템은 인간과 다른 포유류에서 진균 및 세균 감염의 치료에 유용하다. 본 발명은 일반적으로 개략도(도 32)에 의해 나타낸 NPs를 제공한다.
- [0271] 본원에 기재된 나노 미립자화 시스템은 폴리머 NP, 리포솜, 알부민계 NP, 덴드리머, 탄소 나노 튜브, 고체 리피드 NP(SLN), 나노 구조 리피드 담체(NLCS), 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템(SMEDDS), 폴리머솜, 나노 결정, 나노 에멀전 등으로 제형화될 수 있다. 이 나노 입자는 나노 입자의 다른 유형을 제조하는 당업자에 의해 사용되는 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0272] 제조 후에 NP 분산액은 고속 원심분리하여 NP를 침강시키거나 또는 원심 여과 장치, 투석막, 탄제니얼(크로스)플로우 여과 시스템을 사용하여 농축될 수 있다. 농축된 분산액은 자유 유동 NPs를 얻기 위해 동결 방지제를 사용하여 동결 건조할 수 있다. NP 분산액 또는 동결 건조 분말은 주사 전자 현미경(SEM) 및/또는 투과 전자 현미경(TEM) 및/또는 원자 힘 현미경(AFM) 이미징 등을 사용하여 특징 규명할 수 있다. 또한, NPs는 최종적으로 특정 적응증에 대해 의료 용도에 따른 투여 형태로 제형화될 수 있다.
- [0273] 본 발명은 다음 번호매겨진 단락 들 중 1 이상에 의해 더 기재될 수 있다.
- [0274] 1. 하기의 식의 컨주게이트계 항진균 또는 항균 프로드러그:

- [0275] (i)  $(AFA)_m-X-(L)_n$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; m은 1~10의 범위이며; n은 2~10의 범위임);
- [0276] (ii)  $[(AFA)_m-X]_p-L$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; m'은 1~10이고; p는 1~10임);
- [0277] (iii)  $AFA-[X-(L)_n]_q$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; L은 담체이며; X는 링커이고; n'는 1~10이고; q'와 n은 동시에 1은 아니라는 전제 하에 q는 1~10임); 또는
- [0278] (iv)  $(AFA)_m-X$ (식에서 AFA는 항진균제 또는 항세균제이고; X는 링커이며; m"는 1~10임).
- [0279] 2. 단락 1에 있어서, m' 및 p는 1인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0280] 3. 단락 1에 있어서, q는 1이고 n'는 2인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0281] 4. 단락 1에 있어서, m"는 2인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0282] 5. 단락 1에 있어서, 상기 컨쥬게이트계 프로드러그는 나노 입자인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0283] 6. 단락 5에 있어서, 상기 나노 입자는 크기 1 nm~1000 nm인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0284] 7. 단락 1 내지 단락 6 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 프로드러그는 리포솜, 폴리머 나노 입자, 나노 에멀전, 자기 마이크로유화 약물 전달 시스템(SMEDDS), 고체-리포드 나노 입자, 나노-구조 액정, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 나노 입자로 제형화되는(formulated), 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0285] 8. 단락 7에 있어서, 상기 나노 입자는 크기 20 nm~500 nm인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0286] 9. 단락 1 내지 단락 8 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 링커는 상기 항진균제 또는 상기 항세균제의 아졸 모이티에티(azole moiety)의 고리 질소에 연결되거나 또는 상기 링커는 상기 항진균제 또는 상기 항세균제의 하이드록시기에 연결된, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0287] 10. 단락 1 내지 단락 9 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 링커는 절단 가능한 링커인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0288] 11. 단락 1 내지 단락 10 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 링커는 에스테라제에 의해 절단되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0289] 12. 단락 11에 있어서, 상기 에스테라제는 리파아제인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0290] 13. 단락 1 내지 단락 12 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 링커는 진균 말라세지아(*Malassezia*)로부터의 리파아제에 의해 절단되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0291] 14. 단락 13에 있어서, 상기 진균은 말라세지아류(*Malassezia spp.*) 속(genus)인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0292] 15. 단락 1 내지 단락 14 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 링커는 하기로 이루어지는 군에서 선택되는, 컨쥬게이트계 프로드러그:
- [0293] (i)  $-CH(R^1)-(R^1$ 은, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는  $C_1-C_6$  알킬임);

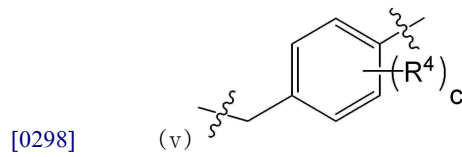


- [0295] ( $R^{2a}$ 는 하이드록시 보호기이고;  $R^{2b}$ 는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 또는 개재될 수 있는,  $C_1-C_6$  알킬이며;  $R^N$ 은, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는,

부재(absent), H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 아실임);

[0296] (iii) 식 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>[OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>]<sub>a</sub>OHC<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-의 폴리에틸렌 글리콜(a는 1~50);

[0297] (iv) -CH<sub>2</sub>C(R<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup>)CH(OR<sup>3c</sup>)C(O)N(R<sup>3d</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(R<sup>3a</sup> 및 R<sup>3b</sup>는 독립적으로, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며; R<sup>3c</sup>는 H 또는 담체이며; R<sup>3d</sup>는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; b는 1~10임);



[0299] (R<sup>4</sup>는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 할로, CN, CF<sub>3</sub>, 알킬, 알케닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, NO<sub>2</sub>, OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>4a</sup>, OC(O)OR<sup>4a</sup>, N(R<sup>4a</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)OR<sup>4a</sup>, NHC(O)OR<sup>4a</sup>, C(O)R<sup>4a</sup>, C(O)OR<sup>4a</sup>, SR<sup>4a</sup> 또는 SO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>이며; R<sup>4a</sup>는 각각의 경우에 대해 독립적으로, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이며; c는 0~4임);

[0300] (vi) -CH<sub>2</sub>CH(R<sup>6</sup>)-(R<sup>6</sup>은, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬임);

[0301] (vii) -CH(R<sup>7</sup>)C(O)-(R<sup>7</sup>은, 각각 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 및 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴임);

[0302] (viii) -CH(R<sup>8</sup>)OC(O)-L'-C(O)O-(R<sup>8</sup>은 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임);

[0303] (ix) -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-, -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'-, -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'-Y- 또는 -CH(R<sup>9</sup>)OC(O)-L'-Y-C(O)- (R<sup>9</sup>는 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고; Y는 O, S 또는 NH이며; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는 알킬임);

[0304] (x) -CH(R<sup>10a</sup>)OC(O)-L'-C(O)OCH(R<sup>10b</sup>)-(R<sup>10a</sup> 및 R<sup>10b</sup>는 독립적으로, 임의선택적으로 치환될 수 있는, H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>이며; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬임);

[0305] (xi) -C(O)-L'-C(O)-, -C(O)-L'-, -C(O)-L'-Y-, 또는 -C(O)-L'-Y-C(O)- (Y는 O, S 또는 NH이고; L'는, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임);

[0306] (xii) -C(O)-L'-C(O)O-[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O]<sub>v</sub>- (v'는 1~500이며 L'은, 각각 임의선택적으로 치환될 수 있는, 1 이상의 헤테로 원자, 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있는, 알킬임);

[0307] (xiii) PLGA;

[0308] (xiv) 직접 결합;



- [0309] (xv) 디카르복시산;
- [0310] (xvi) 베타-하이드록시산;
- [0311] (xvii) 폴리하이드록시산, 및
- [0312] (xviii) 이들의 임의의 조합.
- [0313] 16. 단락 1 내지 단락 15 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항진균제는 아졸 모이에티 또는 하이드록시기를 포함하는, 칸주게이트계 프로드러그.
- [0314] 17. 단락 1 내지 단락 16 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항진균제는 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 클로르트리마졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 나타마이신, 루센소마이신, 나이스타틴, 암포테리신 B, 에키노칸딘, 칸시다스, 프라디미신, 베아노미신, 닉코마이신, 소르다린, 알릴아민, 트리클로산, 피록톤, 페노프로피모르프, 테르비나핀, 항진균 펩타이드 및 그 유도체 및 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 칸주게이트계 프로드러그.
- [0315] 18. 단락 1 내지 단락 17 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항세균제는 *P. acnes*에 유효한, 칸주게이트계 프로드러그.
- [0316] 19. 단락 1 내지 단락 15 및 단락 18 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항세균제는 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신 및 텔리트로마이신 등의 마크로라이드 또는 케톨라이드; 페니실린, 세팔로스포린, 및 카바페넴, 이미페넴, 및 메로페넴 등의 카바페넴류를 포함하는 베타-락탐; 페니실린 G, 페니실린 V, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 다이클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메지오실린, 피페라실린, 아즐로실린, 테모실린, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세팔로리딘, 세파졸린, 세파만돌, 세푸록심, 세팔렉신, 세프프로질(cefprozil), 세파클로르, 로라카르베프, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포탁심, 세프티즈옥심, 세프트리악손, 세포페라존, 세프타지딤, 세픽심, 세프포독심, 세프티뷰텐, 세프디니르, 세프피롬, 세페핌, 및 아스테오남 등의 모노박탐; 날리딕스산, 옥솔린산, 노르플록사신, 페플록사신, 에녹사신, 오폴록사신, 레보플록사신, 시프로플록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 플레록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 트로바플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 가네플록사신, 제미플록사신 및 과주플록사신 등의 퀴놀론; 파라아미노벤조산, 설파디아진, 설프이속사졸, 설파페톡시졸 및 설파탈리딘을 포함하는 항균 설폰아미드 및 항균 설파닐아미드; 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파로마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네티미신, 스펙티노마이신, 시조미신, 디베칼린 및 이세파미신 등의 아미노글리코시드; 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린 등의 테트라사이클린류; 리팜피신(리팜핀이라고도 함), 리파헨틴, 리파부틴, 벤즈옥사지노리파마이신 및 리팜시딘 등의 리파마이신; 린코마이신 및 클린다마이신 등의 린코사미드; 반코마이신 및 테이코플라닌 등의 글리코펩타이드; 퀴뉴프리스틴 및 다플로프리스틴 등의 스트렙토그라민; 리네졸리드 등의 옥사졸리딘; 폴리믹신, 콜리스틴 및 콜리마이신; 및 트리메토프림 및 바시트라신으로 이루어지는 군에서 선택되는, 칸주게이트계 프로드러그.
- [0317] 20. 단락 1 내지 단락 19 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 담체는 카르복시 또는 하이드록시기를 포함하는, 칸주게이트계 프로드러그.
- [0318] 21. 단락 1 내지 단락 20 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 담체는 폴리머; 카복시화 폴리머, 하이드록시화 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜; 카복시화 PEG, C<sub>6</sub>-C<sub>26</sub> 알킬(헤테로 원자, 아틸, 헤테로아틸, 사이클릴, 또는 헤테로사이클릴에 의해, 임의선택적으로 치환 및/또는 개재될 수 있음)을 포함하는 지방산; 아미노산; 펩타이드; 핵산; 글리세롤, 치환 글리세롤, 항세균제, 항진균제; 알파-하이드록시산, 베타-하이드록시산, 디카르복시산, 옥사디에시드 및 이들의 임의의 조합인, 칸주게이트계 프로드러그.
- [0319] 22. 단락 1 내지 단락 21 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 담체는 카프틸산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데실산, 라우르산, 트리데실산, 미리스탄, 펜타데실산, 팔미트산, 헵타데칸산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 미리스톨레산, 팔미톨레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노에라이드산, α-리놀렌산, γ-리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, cis-11-옥타데센산, cis-11-에이코센산, 운데실엔산, cis-13-도코센산, 네오헵탄산, 네오노난산, 네오데칸산, 이소스테아르산, 10-운데카엔산, 아다팔렌으로 이루어지는 군에서 선택되는 지방산인, 칸주게이트계 프로드러그.



- [0320] 23. 단락 1 내지 단락 21 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 담체는 PLGA, PLA, PEG, 키토산, 폴루란, 폴리락티드, 폴리글리콜라이드, 폴리카프로락톤, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리언하이드라이드, 폴리엩실론 카프로락톤, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리디하이드로피란, 폴리포스포젠, 폴리하이드록시부티레이트, 폴리하이드록시발레레이트, 폴리알킬렌 옥살레이트, 폴리알킬렌 숙시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 폴리메틸 메타크릴레이트, 키틴, 키토산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 코폴리머, 폴리(글리세롤 세바케이트)(PGS), 및 코폴리머, 삼원 코폴리머, 젤라틴, 콜라겐, 실크, 키토산, 알기네이트, 셀룰로스, 폴리핵산, 셀룰로스 아세테이트(셀룰로스 디아세테이트 포함), 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리부틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리염화비닐, 폴리스티렌, 폴리아미드, 나일론, 폴리카보네이트, 폴리설페이드, 폴리설피온, 하이드로겔(예, 아크릴), 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 니트로셀룰로스, 우레탄/카보네이트의 코폴리머, 스티렌/말레산의 코폴리머, 폴리(에틸렌이민), 플루로닉(플록사머 407, 188), 히알루론, 헤파린, 아가로오스, 폴루란, 에틸렌/비닐 알콜 코폴리머(EVOH), 및 이들의 1 이상을 포함하는 코폴리머로 이루어지는 군에서 선택되는 폴리머인, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0321] 24. 단락 1 내지 단락 21 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 담체는 운데실렌산; 팔미트산; 올레아산, 리놀레산, 라우르산, lys-his-lys-his-lys-his 헥사펩타이드; L- 또는 D-티로신; L- 또는 D-세린; L- 또는 D-트레오닌; 2~10 아미노산의 펩타이드, 키토산, 및 폴루란으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0322] 25. 단락 1 내지 단락 24 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 컨쥬게이트가 에토코나졸 메틸렌 팔미테이트, 케토코나졸 1-에틸렌 팔미테이트, 케토코나졸 메틸렌 라우레이트, 케토졸 1-에틸렌 라우레이트, 케토코나졸 메틸렌 운데실레네이트, 케토코나졸 1-코나에틸렌 운데실레네이트, 케토코나졸 메틸렌 올레에이트, 케토코나졸 1-에틸렌 올레에이트, 케토코나졸 메틸렌 리놀레이트, 케토코나졸 1-에틸렌 리놀레이트, 케토코나졸-메틸렌-PLGA, 케토코나졸-피리독신-운데실렌산, 케토코나졸-팜테놀 다이머, 케토코나졸-프로필렌 글리콜-헥사펩타이드, 케토코나졸-락트산-키토산, 케토코나졸-메틸렌 옥사아세트 에시드-키토산, 케토코나졸-메틸렌 옥사디아세트 다이머, 케토코나졸-메틸렌-글루탐산 다이머, 클린다마이신 라우르산 컨쥬게이트, 클린다마이신-글리콜산-PLGA 컨쥬게이트, 클린다마이신-숙신산-PLGA 컨쥬게이트, 클린다마이신-아다팔렌 컨쥬게이트, 에리트로마이신-라우르산 컨쥬게이트, 에리트로마이신-락트-라우르산 컨쥬게이트, 라우르산-PLGA-에리트로마이신 컨쥬게이트, 아다팔렌-트리에틸렌글리콜-에리트로마이신 컨쥬게이트, 아젤라산이 딸린 클린다마이신 다이머, 카르복시화 PEG가 딸린 클린다마이신 다이머, 글루탐산이 딸린 클린다마이신 다이머, 옥시디아세트산이 딸린 클린다마이신 다이머, 클린다마이신 트리클로산 컨쥬게이트, 클린다마이신-글루탐산-트리클로산 컨쥬게이트, 또는 클린다마이신-옥시디아세트산 트리클로산 컨쥬게이트로 이루어진 군에서 선택되는, 컨쥬게이트계 프로드러그.
- [0323] 26. (i) 항진균제, 항세균제 또는 이들의 조합으로부터 선택된 제1 성분, 및 (ii) 리피드, 폴리머 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 제2 성분을 포함하는, 나노 입자.
- [0324] 27. 단락 26에 있어서, 상기 제1 성분은 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 99 중량%인, 나노 입자 .
- [0325] 28. 단락 26 또는 단락 27에 있어서, 상기 리피드는 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 99 중량%인, 나노 입자 .
- [0326] 29. 단락 26 내지 단락 28 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 제1 성분 및 상기 제2 성분이 상호 공유 결합되어 있지 않은, 컨쥬게이트.
- [0327] 30. 단락 26 내지 단락 29 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 나노 입자는 리포솜, 폴리머 나노 입자, 나노 에멀전, 자기 마이크로유체 약물 전달 시스템(SMEDDS), 고체-리피드 나노 입자(SLNs), 나노 구조 액정, 알부민계 나노 입자, 덴드리머, 탄소 나노 튜브, 나노 구조 리피드 담체(NLCs), 폴리머솜, 나노 결정, 나노 에멀전 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 나노 입자.
- [0328] 31. 단락 26 내지 단락 30 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 나노 입자는 약 1 nm~약 1000 nm의 크기인, 나노 입자.
- [0329] 32. 단락 26 내지 단락 31 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 나노 입자는 약 20 nm~약 500 nm의 크기인, 나노 입자.

- [0330] 33. 단락 26 내지 단락 32 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 나노 입자는 계면활성제를 더 포함하는, 나노 입자.
- [0331] 34. 단락 33에 있어서, 상기 계면활성제는 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 30 중량%인, 방법.
- [0332] 35. 단락 26 내지 단락 34 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 나노 입자는 담체 또는 부형제를 더 포함하는, 나노 입자.
- [0333] 36. 단락 35에 있어서, 상기 부형제는 상기 나노 입자의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량%~약 30 중량%인, 나노 입자.
- [0334] 37. 단락 26 내지 단락 36 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 리피드는 지방산, 지방 알콜, 글리세로리피드(예, 모노글리세라이드, 디글리세라이드 및 트리글리세라이드), 포스포리피드, 글리세로포스포리피드, 스펅고리피드, 스테롤 리피드, 프레놀 리피드, 사카로리피드, 폴리케티드, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 나노 입자.
- [0335] 38. 단락 26 내지 단락 37 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 리피드는 글리세릴 트리팔미테이트(Tripalm), 세테스-10, 에그 레시틴, 대두 레시틴, 글리세릴 모노카프릴레이트(Capmul MCM C8 EP), Capmul MCM C10, 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(CAPTEX® 355 EP/NF), 글리세롤 디스테아레이트(타입 I) EP(Precirol ATO 5), 라우르산, 트리데실산, 미리스탄, 펜탄데실산, 팔미트산, 마르가르산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 노나코실산, 펠리스산, 헨아트리아콘틸산, 라세로산, 프실산, 게드산, 세로플라스트산, 헥사트리아콘틸산,  $\alpha$ -리놀레닉, 스테아리도닉, 에이코사펜타에노익, 도코사헥사에노익, 리놀레익,  $\gamma$ -리놀레닉, 디호모- $\gamma$ -리놀레닉, 아라키도닉, 올레익, 엘라이딕, 에이코세노익, 예루식, 네르보닉, 미드, 미리스톨레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산,  $\alpha$ -리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, 카프릴산, 펠라르곤산, 카프르산, 운데실산, 라우르산, 트리데실산, 미리스탄, 펜탄데실산, 팔미트산, 헵타데칸산, 스테아르산, 노나데실산, 아라키드산, 헨에이코실산, 베헨산, 트리코실산, 리그노세르산, 펜타코실산, 세로트산, 헵타코실산, 몬탄산, 미리스톨레산, 팔미트올레산, 사피엔산, 올레산, 엘라이드산, 박센산, 리놀레산, 리노엘라이드산,  $\alpha$ -리놀렌산,  $\gamma$ -리놀렌산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 에루크산, 도코사헥사엔산, 시스-11-옥타데센산, 시스-11-에이코센산, 운데실엔산, 시스-13-도코센산, 네오헵탄산, 네오노난산, 네오데칸산, 이소스테아르산, 10-운데센산, 포스파티드산(phosphatidate, PA), 포스파티딜에탄올아민(세팔린, PE), 포스파티딜콜린(레시틴, PC), 포스파티딜세린(PS), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜이노시톨 포스페이트(PIP), 포스파티딜이노시톨 비스포스페이트(PIP2), 포스파티딜이노시톨 트리포스페이트(PIP3), 세라마이드 포스포릴콜린(스펅고미엘린, SPH), 세라마이드 포스포릴에탄올아민(스펅고미엘린, Cer-PE), 세라마이드 포스포릴글리세롤, 콜레스탄, 콜란, 프레그난, 안드로스탄, 에스트란, 콜레스테롤, 카프릴 알코올, 2-에틸 헥산올, 펠라르곤 알코올, 카프릭 알코올, 운데실 알코올, 라우릴 알코올, 트리데실 알코올, 미리스틸 알코올, 펜타데실 알코올, 세틸 알코올, 팔미트올레일 알코올, 헵타데실 알코올, 스테아릴 알코올, 이소스테아릴 알코올, 엘라이딜 알코올, 올레일 알코올, 리놀레일 알코올, 엘라이도리놀레일 알코올, 리놀레닐 알코올, 엘라이도리놀레닐 알코올, 리시놀레일 알코올, 노나데실 알코올, 아라키딜 알코올, 헨에이코실 알코올, 베헤닐 알코올, 예루실 알코올, 리그노세릴 알코올, 세틸 알코올, 1-헵타코사놀, 몬타닐 알코올, 클루이틸 알코올, 1-노나코사놀, 미리실 알코올, 펠리실 알코올, 1-도트리아콘타놀, 게딜 알코올, 세테아릴 알코올, 프로필렌 글리콜 디카프레이트, 1,3-프로판디올 디카프릴레이트, 포화 지방 알콜 C12-C18의 카프릴/카프르산 에스테르, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트, 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트, 1,3-프로판디올 디카프릴레이트/디카프레이트, 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트/라우레이트, 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 글리세린 트리카프릴레이트/카프레이트, 글리세롤 트리 아세테이트, 글리세린 트리카프릴레이트, 트리에올레인 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 나노 입자.
- [0336] 40. 단락 26 내지 단락 39 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 항세균제는 에리트로마이신, 아지트로마이신, 클라리트로마이신 및 텔리트로마이신 등의 마크로라이드 또는 케톨라이드; 페니실린, 세팔로스포린, 및 카바페넴, 이미페넴, 및 메로페넴 등의 카바페넴류를 포함하는 베타-락탐; 페니실린 G, 페니실린 V, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 다이클록사실린, 나프실린, 암피실린, 아목시실린, 카르베니실린, 티카르실린, 메지오실린, 피페라실린, 아즐로실린, 테모실린, 세팔로틴, 세파피린, 세프라딘, 세팔로리딘, 세파졸린, 세파만들, 세푸록심, 세팔렉신, 세프프로질(cefprozil), 세파클로르, 로라카르베프, 세폭시틴, 세프메타졸, 세포탁심, 세프티즈옥심,

세프트리아손, 세포페라존, 세프타지딴, 세픽심, 세프포독심, 세프티뷰텐, 세프디니르, 세프피롬, 세페핌, 및 아스테오남 등의 모노박탐; 날리딕산, 옥술린산, 노르플록사신, 페플록사신, 에녹사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 시프로플록사신, 테마플록사신, 로메플록사신, 플레록사신, 그레파플록사신, 스파르플록사신, 트로바플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 가네플록사신, 제미플록사신 및 파주플록사신 등의 퀴놀론; 파라아미노벤조산, 설파디아진, 설프이속사졸, 설파메톡시졸 및 설파탈리딘을 포함하는 항균 설폰아미드 및 항균 설파닐아미드; 스트렙토마이신, 네오마이신, 카나마이신, 파로마이신, 겐타미신, 토브라마이신, 아미카신, 네틸미신, 스펙티노마이신, 시조미신, 디베칼린 및 이세파미신 등의 아미노글리코시드; 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 미노사이클린, 옥시테트라사이클린, 메타사이클린, 독시사이클린 등의 테트라사이클린류; 리팜피신(리팜핀이라고도 함), 리파펜틴, 리파부틴, 벤즈옥사지노리파마이신 및 리팜시민 등의 리파마이신; 린코마이신 및 클린다마이신 등의 린코사미드; 반코마이신 및 테이코플라닌 등의 글리코펩타이드; 퀴뉴프리스트틴 및 다플로프리스트틴 등의 스트렙토그라민; 리네졸리드 등의 옥사졸리딘; 폴리믹신, 콜리스틴 및 콜리마이신; 및 트리메토프림 및 바시트라신으로 이루어지는 군에서 선택되는, 컨쥬게이트.

[0337] 41. 단락 1 내지 단락 25 중 어느 한 단락의 컨쥬게이트계 프로드러그 또는 단락 26 내지 단락 40 중 어느 한 단락의 나노 입자의 유효량을 함유하는 퍼스널 케어 조성물.

[0338] 42. 단락 41에 있어서, 상기 조성물은 약제 또는 국소제(topical agent)를 더 포함하는, 퍼스널 케어 조성물.

[0339] 43. 단락 42에 있어서, 상기 약제 또는 국소제는 검버섯, 각화증 및 주름을 개선하거나 박멸하는 것; 국소 진통제 및 마취제, 항여드름제; 항세균제; 항이스트제; 항진균제, 항바이러스제, 항비듬제, 항피부염제, 항히스타민제, 항소양제, 항구토제, 항멀미제, 소염제, 항과다각질용해제, 발한 억제제, 항건선제, 항지루제, 헤어 컨디셔너 및 헤어 트리트먼트제, 노화 방지 및 주름 방지 제, 썬 블록 및 선스크린 제; 피부 라이트닝제(skin lightening agent), 탈색제, 비타민, 코르티코스테로이드, 태닝제, 보습제, 호르몬, 레티노이드, 잇몸 질환 또는 구강 위생제, 국소 심혈관계, 티눈, 굳은 살과 사마귀 제거제, 제모제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 퍼스널 케어 조성물.

[0340] 44. 단락 42 또는 단락 43에 있어서, 상기 약제 또는 국소제는 아젤라산, 트리클로산, 알파-하이드록시산, 글리콜산, 만델산, 베타-하이드록시산, 살리실산, 폴리하이드록시산, 락토비온산, 갈락토오스, 글루콘산, 아다팔렌, 아바카비르, 아세부톨롤, 아세트아미노펜, 아세트아미노살롤, 아세타졸아미드, 아세토히드록삼산, 아세틸살리실산, 아시트레틴, 아클로베이트, 아크리바스틴, 아크티(actiq), 아사이클로비르, 아다팔렌, 아데포비르 디피복실, 아데노신, 알부테롤, 알푸조신, 알로푸리놀, 알록산틴, 알모트립탄, 알프라졸람, 알프레놀롤, 알루미늄 아세테이트, 알루미늄 클로라이드, 알루미늄 클로로하이드록사이드, 하이드록시화알루미늄, 아만타딘, 아밀로라이드, 아민아크린, 아미노벤조산(PABA), 아미노카프로산, 아미노살리실산, 아미오다론, 아미트립틸린, 암로디핀, 아모카르진, 아모디아퀸, 아모롤핀, 아목사핀, 암페타민, 암피실린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안트라린, 아포모르핀, 아프레피탄트, 알부틴, 아리피프라졸, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 아타자나비어, 아테놀롤, 아토목세틴, 아트로핀, 아자티오프린, 아젤라산, 아젤라스틴, 아지트로마이신, 바시트라신, 베클로메파손 디프로피오네이트, 베메그리드, 베나제프릴, 벤드로플루메티아지드, 벤조카인, 벤조나테이트, 벤조페논, 벤زت트로핀, 베프리딜, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 브리모니딘, 브롬페니라민, 부피바카인, 부프레노르핀, 부프로피온, 부립아미드, 부테나핀, 부토코나졸, 카베르골린, 카페인산, 카페인, 갈시포트리엔, 캄포르, 칸데사르탄실렉세틸, 캡사이신, 카르바마제핀, 세프티도렌 피복실, 세페핌, 세프포독심 프록세틸, 셀레코시브, 세티리진, 세비멜린, 키토산, 클로르디아제폭사이드, 클로르헥시딘, 클로로퀸, 클로로티아지드, 클로옥실레놀, 클로르페니라민, 클로르프로마진, 클로르프로파미드, 시클로피록스, 실로스타졸, 시메티딘, 시나칼세트, 시프로플록사신, 시탈로프람, 구연산, 클라드리빈, 클라리트로마이신, 클레마스틴, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로베타솔 프로피오네이트, 클로미펜, 클로니딘, 클로피도그렐, 클로트리마졸, 클로자핀, 코카인, 코테인, 크로몰린, 크로타미돈, 사이클리진, 사이클로벤즈아프린, 사이클로세린, 시타라빈, 다카르바진, 달포프리스트틴, 답손, 답토마이신, 다우노루비신, 데페록사민, 디하이드로에피안드로스테론, 델라비르딘, 데시프라민, 데스로라타딘, 데스모프레신, 데속시메타손, 텍사메타손, 텍스메테도미딘, 텍스메틸페니데이트, 텍스라족산, 텍스트로암페타민, 다이아제팜, 디시클로민, 디다노신, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 딜티아젠펜, 6,8-디메르캅토옥탄산(디하이드로리포산), 디펜하이드라민, 디페녹실레이트, 디피리다몰, 디소피라미드, 도부타민, 도페틸리드, 둘라세트론, 도네페질, 도파에스테르, 도팜니드, 도파민, 도르줄아미드, 독세핀, 독소루비신, 독시사이클린, 독실아민, 독시핀, 둘록세틴, 디클로니딘, 에코나졸, 에플로람틴, 엘레트립탄, 엠트리시타빈, 에날라프릴, 에페드린, 에피네프린, 에피닌, 에피루비신, 엠티피바티드, 에르고타르닌, 에리트로

마이신, 에스시탈로프람, 에스몰롤, 에소메프라졸, 에스타졸람, 에스트라디올, 에타크린산, 에티닐 에스트라디올, 에티도카인, 에토미데이트, 팜사이클로비르, 파모티딘, 펠로디핀, 펜타닐, 페룰산, 펙소페나딘, 플레카이니드, 플루코나졸, 플루시토시인, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 5-플루오로우라실, 플루옥세틴, 플루페나진, 플루라제팜, 플루복사민, 포르모테롤, 푸로세미드, 갈락타로락톤, 갈락톤산, 갈락토노락톤, 갈란타민, 가티플록사신, 게피티니브, 겐티아민, 게이플록사신, 글리콜산, 그리세오폴빈, 구아이페네신, 구아네티딘, N-구아닐히스타민, 할로페리돌, 할로프로진, 핵실레조르시놀, 호마트로핀, 호모실레이트, 하이드랄라진, 하이드로클로로티아지드, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 21-아세테이트, 하이드로코르티손 17-부티레이트, 하이드로코르티손 17-발레레이트, 하이드로모르폰, 하이드로퀴논, 하이드로퀴논 모노에테르, 하이드록시진, 하이오스사이아민(hyoscyamine), 하이포크산틴, 이부프로펜, 이크타몰(ichthammol), 이다루비신, 이마티니브, 이미프라민, 이미퀴모드, 인디나비르, 인도 메타신, 이르베사르탄, 이리노테칸, 이소에타린, 이소프로테레놀, 이트라코나졸, 카나마이신, 케타민, 케탄세린, 케토코나졸, 케토프로펜, 케토티펜, 코즈산, 라베탈올, 락트산, 락토비온산, 라미부딘, 라모트리진, 란소프라졸, 레트로졸, 류프롤리드, 레발부테롤, 레보플록사신, 리도카인, 리네졸리드, 로벨린, 로페라미드, 로사르탄, 록사핀, 라이세르직 디에틸아미드, 마페니드, 말산, 말토비온산, 만델산, 마프로틸린, 메벤다졸, 메크아밀아민, 메크리진, 메크로사이클린, 메만틴, 멘톨, 메페리딘, 메피바카인, 메르캅토프린, 메스칼린, 메타네프린, 메타프로테레놀, 메타라미놀, 메트포르민, 메타돈, 메탐페타민, 메토티렉세이트, 메톡사민, 메틸도파 에스테르, 메틸도파미드, 3,4-메틸렌디옥시메트암페타민, 메틸락트산, 메틸니코티네이트, 메틸페니레이트, 메틸살리실레이트, 메티아미드, 메톨라존, 메토프롤롤, 메트로니다졸, 맥실레틴, 미코나졸, 미다졸람, 미도드린, 미글루스타트, 미노사이클린, 미녹시딜, 미르타자핀, 미톡산트론, 모엑시프리라트, 몰린돈, 모노벤존, 모르핀, 목시플록사신, 목소니딘, 뮤퍼로신, 나돌롤, 나프티핀, 날부핀, 날메펜, 날록손, 나프록센, 네파조돈, 넬피나비르, 네오마이신, 네비라핀, 니카르디핀, 니코틴, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니자티딘, 노르에피네프린, 니스타틴, 옥토파민, 옥트레오티드, 옥틸메톡시신나 메이트, 옥틸살리실레이트, 오픈록사신, 올란자핀, 올메사르탄메톡소밀, 울로파타딘, 오메프라졸, 온단세트론, 옥시코나졸, 옥스토레모린, 옥시벤존, 옥시부티딘, 옥시코돈, 옥시메타졸린, 과디메이트 0, 팔로노세트론, 판토텐산, 판토일 락톤, 파록세틴, 페몰린, 펜사이클로비르, 페니실라민, 페니실린, 펜타조신, 펜토바르비탈, 펜토스타틴, 펜톡시필린, 페르골리드, 페린도프릴, 피메트린, 펜사이클리딘, 페닐진, 페니라민, 펜메트라진, 페노바르비탈, 페놀, 페녹시벤즈아민, 펜톨아민, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 페니토인, 피조스티그민, 필로카르핀, 피모지트, 핀돌롤, 피오글리타존, 피파마진, 피페로닐 부톡사이드, 피렌제핀, 포도필록스, 포도필린, 프라티펙솔, 프라록신, 프라조신, 프레드니손, 프레날테롤, 프릴로카인, 프로카인아미드, 프로카인, 프로카르바진, 프로마진, 프로메타진, 프로메타진프로피오네이트, 프로파페논, 프로폭시펜, 프로프라놀롤, 프로필티오우라실, 프로트립틸린, 슈도에페드린, 피레트린, 피릴아민, 피리메타민, 퀘티아핀(quetiapine), 퀴나프릴, 퀴에타존, 퀴니딘, 퀴누프리스틴, 라베프라졸, 레세르핀, 레조르시놀, 레티날, 13-시스 레티노산, 레티노산, 레티놀, 레티닐 아세테이트, 레티닐 팔미테이트, 리바비린, 리본산, 리보노락톤, 리팜핀, 리파펜틴, 리팍시민, 티루졸, 리만타딘, 리세드론산, 리스페리돈, 리토드린, 리바스피그민, 리자트립탄, 로피니롤, 로피바카인, 살리실아미드, 살리실산, 살메테롤, 스코폴아민, 셀레길린, 황화 셀레늄, 세로토닌, 세르틴돌, 세르트랄린, 시부트라민, 실데나필, 소탈롤, 스트렙토마이신, 스트리키닌, 술코나졸, 설파벤즈, 설파벤즈아미드, 설파브로모메타진, 설파아세트아미드, 설파클로르피리다진, 설파사이틴, 설파디아진, 설파디메톡신, 설파독신, 설파구아놀, 설파펜, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파닐아미드, 설파피라진, 설파피리딘, 설파살라진, 설파소미졸, 설파티아졸, 설피스옥사졸, 타달라필, 탐솔로신, 주석산, 타자로텐, 테가세롤, 텔리트로마이신, 텔미사르탄, 테모졸로마이드, 테노포비르 디소프록실, 테라조신, 테르비나핀, 테르부탈린, 테르코나졸, 테르페나딘, 테트라카인, 테트라사이클린, 테트라하이드로졸린, 테오브로민, 테오필린, 티아벤다졸, 티오리다진, 티오티센, 티몰, 티아가빈, 티몰롤, 티니다졸, 티오코나졸, 티로피반, 티자니딘, 토브라마이신, 토카이니드, 툴라졸린, 툴부타미드, 툴나프레이트, 툴테로딘, 트라마돌, 트라닐시프로민, 트라조돈, 트리아시놀론 아세테이트, 트리아시놀론 디아세테이트, 트리아시놀론 헥사아세토니드, 트리아메텐, 트리아졸람, 트리클로산, 트리플루프로마진, 트리메토프림, 트리미프라민, 트리펠렌아민, 트리프롤리딘, 트로메타민, 트로프산, 타이라민, 운데실엔산, 요소, 유로칸산, 유르소디올, 바르데나필, 벤라팍신, 베라파밀, 비타민 E 아세테이트, 보리코나졸, 와파린, 크산틴, 자피르루카스트, 자레프론, 아연 피리티온, 지프라시돈, 졸미트립탄, 졸피렘, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 퍼스널 케어 조성물.

[0341] 45. 단락 41 내지 단락 44 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 조성물은, 산화 방지제, 보존제, 충전제, 계면활성제, UVA 및/또는 UVB 선스크린, 향료, 점성화제(viscosifying agents), 습윤제, 음이온성 폴리머, 비이온성 폴리머, 양쪽성 폴리머, 점도/거품 안정제, 불투명화/흰화제, 금속 이온 봉쇄제(sequestering agent), 안정화제,



헤어컨디셔닝제, 보습제(humectant), 대전방지제, 부동액제, 완충제, 염료, 안료, 탄화수소, 에스테르, 지방 알코올, 지방산, 유화제, 점도 조절제, 실리콘계 재료, 계면활성제, 연화제, 보습제(moisturizer), 안정화제, 막형성 물질, 향료, 착색제, 킬레이트제, 방부제, 산화 방지제, pH 조절제, 방수처리제, 건조감 개선제, 비타민, 식물 추출물, 하이드록시산, 유기 선스크린제, 무기 선스크린제, 펩타이드계 무기 선스크린제, 및 무일광 태닝제로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 화장품 원료 또는 보조제를 더 포함하는, 퍼스널 케어 조성물.

- [0342] 46. 단락 41 내지 단락 45 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 퍼스널 케어 조성물은, 샴푸, 컨디셔너, 린스, 로션, 에어로졸, 젤, 무스 및 염모제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 모발 케어 조성물인, 퍼스널 케어 조성물.
- [0343] 47. 이를 필요로 하는 대상체의 두피에 제41항 내지 제46항 중 어느 한 단락의 조성물을 도포하는 단계를 포함하는, 비듬의 치료 또는 예방 방법.
- [0344] 48. 단락 41 내지 단락 45 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 퍼스널 케어 조성물은 로션, 크림, 젤, 스틱, 스프레이, 연고, 클렌징 세정액, 클렌징 고체 바, 페이스트, 폼, 분말, 면도 크림 및 와이프(wipe)로 이루어진 군으로부터 선택되는 피부 케어 조성물인, 퍼스널 케어 조성물.
- [0345] 49. 이를 필요로 하는 대상체의 피부에 단락 41 내지 단락 46 및 단락 48 중 어느 한 단락의 조성물을 도포하는 단계를 포함하는, 대상체의 여드름의 치료 또는 예방 방법.
- [0346] 50. 단락 1 내지 단락 25 및 단락 26 내지 단락 40 중 어느 한 단락의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 진균 또는 세균 감염의 치료 또는 예방 방법.
- [0347] 51. 단락 50에 있어서, 상기 투여는 국소 또는 전신인, 방법.
- [0348] 52. 단락 50 또는 단락 51에 있어서, 상기 진균 또는 세균 감염은 경구/질 칸디다증, 백선증(예, 몸, 두피, 수염, 완선, 무좀의 백선 감염), 손톱 감염, 귀 감염, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0349] 53. 단락 50 내지 단락 52 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체가 포유류인, 방법.
- [0350] 54. 단락 50 내지 단락 53 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 방법.
- [0351] 55. 단락 50 내지 단락 53 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체가 비인간 포유류인, 방법.
- [0352] 56. 대상체의 진균 또는 세균 감염의 치료 또는 예방에 대한 단락 1 내지 단락 25 및 단락 26 내지 단락 40 중 어느 한 단락의 조성물의 용도.
- [0353] 57. 단락 56에 있어서, 상기 조성물은 국소 도포 또는 전신 투여되는, 용도.
- [0354] 58. 단락 56 또는 단락 57에 있어서, 상기 진균 또는 세균 감염은 구강/질 칸디다증, 백선증(예를 들면, 몸, 두피, 수염, 완선, 무좀의 백선 감염), 손톱 감염, 귀 감염, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0355] 59. 단락 56 내지 단락 58 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체가 포유류인, 용도.
- [0356] 60. 단락 56 내지 단락 59 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체가 인간인, 용도.
- [0357] 61. 단락 56 내지 단락 59 중 어느 한 단락에 있어서, 상기 대상체가 비인간 포유류인, 용도.

[0358] 정의

[0359] 편의를 위해, 본원 명세서, 실시예, 및 첨부 청구범위에 사용된 일부 용어들을 여기에 모아놓는다. 별도의 언급이 없거나, 또는 문맥으로부터 묵시적이지 않는 한, 다음의 용어와 구문은 후술하는 의미를 포함한다. 달리 명백히 언급하거나, 또는 문맥으로부터 분명하지 않는 한, 아래 용어들과 구문들은 그 용어 또는 구문이 당 기술분야에서 획득한 의미를 배제하지 않는다. 그 정의는 특정의 실시형태를 기술하는 것을 보조하기 위해 제공되며, 청구된 발명을 제한하려는 것이 아닌데, 본 발명의 범위는 오직 청구범위에 의해 제한되기 때문이다. 나아가, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수를 포함하고 복수 용어는 단수를 포함한다.



- [0360] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술용어와 과학용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에게 보통으로 이해되는 것 등의 의미를 갖는다. 임의의 공지된 방법, 장치, 및 재료를 본 발명의 실시 또는 시험에 사용할 수 있으나, 이와 관련하여 방법, 장치, 및 재료를 본원에 기술한다.
- [0361] 본원에 있어서 용어 "포함하는(comprising)" 또는 "포함한다(comprise)"는 본 발명에 필수적인 조성물, 방법, 및 각각의 구성요소(들)에 대하여 사용되나, 필수적이든 그렇지 않든 불특정 요소의 포함에 개방적이다.
- [0362] 본원에 있어서 용어 "로 본질적으로 이루어진(consisting essentially of)"은 주어진 실시형태에 필요한 요소들을 말한다. 이 용어는 본 발명의 그러한 실시형태의 기본적이고 신규하거나 기능적인 특성(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 추가 요소의 존재를 허용한다.
- [0363] 용어 "로 구성된(consisting of)"은 본원에 기술된 조성물, 방법, 및 이들의 각각의 구성요소들이 실시형태의 설명에서 언급되지 않은 임의의 요소를 배제하는 것을 말한다.
- [0364] 실시예 외에서는, 또는 달리 지시되지 않는 한, 본원에서 성분의 양이나 반응 조건을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 있어서 용어 "약(about)"에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 백분율과 연계 사용될 때 용어 "약(about)"은  $\pm 1\%$ 를 의미할 수 있다.
- [0365] 단수 용어("a", "an" 및 "the")는 문맥이 달리 명확하게 언급하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 유사하게, 단어 "또는(or)"은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한 "및(and)"을 포함하도록 의도된다.
- [0366] 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질을 본 발명의 실시 또는 시험에 사용할 수 있지만, 적절한 방법 및 재료에 대하여 설명한다. 용어 "포함한다(comprise)"란 포함한다(include)"를 의미한다. 약어 "예(e.g.)"는 라틴어(exempli gratia)에서 파생되었으며 본원에서는 비제한적 예를 가리키는데 사용된다. 따라서, 약어 "예"는 용어 "예를 들면"과 동의어이다.
- [0367] 용어 "감소하다(decrease)", "감소된(reduced)", "감소(reduction)", "감소(decrease)" 또는 "억제하다(inhibit)"는 일반적으로 통계적으로 유의한 양만큼의 감소를 말한다. 그러나, 의심을 피하기 위해, "감소된", "감소", 또는 "감소하다", 또는 "억제하다"는, 기준 수준에 비해 적어도 10%의 감소, 예를 들면 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 그 이상의, 및 100%의 감소를 포함한다(즉, 기준 샘플에 비해 부재 수준), 또는 기준 수준에 비해 10~100% 사이의 임의의 감소를 의미한다.
- [0368] 용어 "증가한(increased)", "증가하다(increase)" 또는 "증진하다(enhance)" 또는 "활성화하다(activate)"는 일반적으로 통계적으로 유의한 양만큼의 증가를 말한다.; 의심의 소지를 없애기 위해, 용어 "증가한", "증가하다" 또는 "증진하다" 또는 "활성화하다"는 기준 수준에 비해 적어도 10%의 증가, 예를 들면 기준 레벨보다, 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90% 또는 그 이상의, 100% 증가 또는 10~100% 사이 증가를 포함, 또는 적어도 2 배, 또는 적어도 약 3 배, 또는 약 4 배, 또는 적어도 약 5 배 또는 적어도 10 배, 또는 2 배와 10 배 사이의 임의의 증가 또는 더 큰 증가를 의미한다.
- [0369] 용어 "통계적으로 유의한" 또는 "유의하게"는 통계적 의미를 의미하고, 일반적으로 평균보다 2 표준 편차(2SD) 아래, 또는 그 이하의, 마커의 농도를 의미한다. 이 용어는 차이가 존재한다는 통계적 증거를 의미한다. 그것은 귀무 가설이 실제로 참일 때 귀무 가설을 기각하는 결정을 내릴 확률로 정의된다. 결정은 종종 p-값을 사용한다.
- [0370] "치료(treatment)", "예방(prevention)" 또는 "개선(amelioration)"은 질병이나 장애의 발병의 지연 또는 방지, 또는 그 질병이나 장애와 관련된 상태의 진행 또는 중증도의 진행, 악화 또는 열화의 역전, 완화, 개선, 억제, 감속 또는 정지를 의미한다. 일 실시형태에서, 질병 또는 장애의 하나 이상의 증상이 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 또는 적어도 50% 경감된다.
- [0371] 본원에서 사용된 용어 "유효(effective)"와 "효과(effectiveness)"는 약리 효과 및 생리적 안전성을 모두 포함한다. 약리 효과는 환자의 원하는 생물학적 효과가 발생할 수 있는 처리 능력을 의미한다. 생리적 안전성은 독성의 수준, 또는 세포, 기관 및/또는 치료의 투여로 인한 유기체 레벨에서 다른 불리한 생리적 효과(중증 부작용이라 한다)를 의미한다. "덜 효과적(less effective)"은 그 치료 결과가 약리 효과의 치료적으로 유의한 낮은 수준의 약리 효과 및/또는 치료적으로 더 높은 수준의 불리한 생리적 효과를 낳는 것이다.
- [0372] 간소함을 위하여, 명세서 전체에 걸쳐 정의되고 언급된 화학적 모이에티(chemical moiety)는 당업자에게 명확한

적절한 구조적 상황 하에서 1가 화학적 모이에티(예: 알킬, 아릴 등) 또는 다가 모이에티일 수 있다. 예를 들어, "알킬" 모이에티는 1가 라디칼(예:  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$ )을 지칭할 수 있거나, 다른 경우에는 2가 연결 모이에티가 "알킬"일 수 있는데, 이 경우에 당업자는 알킬이 2가 라디칼(예:  $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ )인 것을 이해할 것이며, 이때 이는 용어 "알킬렌"과 동가이다. 유사하게, 2가 모이에티가 필요하고 "알콕시", "알킬아미노", "아릴옥시", "알킬티오", "아릴", "헤테로아릴", "헤테로사이클릭", "알킬", "알케닐", "알키닐", "지방족", 또는 "사이클로알킬"인 것으로 언급되는 상황에서, 당업자는 이들 용어 "알콕시", "알킬아미노", "아릴옥시", "알킬티오", "아릴", "헤테로아릴", "헤테로사이클릭", "알킬", "알케닐", "알키닐", "지방족", 또는 "사이클로알킬"이 상응하는 2가 모이에티를 지칭한다는 것을 이해할 것이다.

- [0373] 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드의 임의의 라디칼을 지칭한다.
- [0374] 용어 "아실"은 알킬카르보닐, 사이클로알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 헤테로사이클릭카르보닐, 또는 헤테로아릴 카르보닐 치환체를 지칭하며, 이들 중 임의의 것은 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있다. 예시적인 아실기에는 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )알카노일(예: 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸, 발레릴, 카프로일, t-부틸아세틸 등), ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )사이클로알킬카르보닐(예: 사이클로프로필카르보닐, 사이클로부틸카르보닐, 사이클로펜틸카르보닐, 사이클로헥실 카르보닐 등), 헤테로사이클릭 카르보닐(예: 피롤리딘카르보닐, 피롤리드-2-온-5-카르보닐, 피페리딘카르보닐, 피페라지닐카르보닐, 테트라하이드로푸라닐카르보닐 등), 아로일(예: 벤조일) 및 헤테로아로일(예: 티오펜-2-카르보닐, 티오펜-3-카르보닐, 푸라닐-2-카르보닐, 푸라닐-3-카르보닐, 1H-피로일-2-카르보닐, 1H-피로일-3-카르보닐, 벤조[b]티오펜-2-카르보닐 등)이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 게다가, 아실기의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴 및 헤테로아릴 부분은 각각의 정의에 기재된 기 중 어느 하나일 수 있다.
- [0375] 용어 "알킬"은 지시된 개수의 탄소 원자를 함유하는, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있는 포화 또는 불포화 비방향족 탄화수소 사슬(이들은 제한 없이, 프로필, 알릴, 또는 프로파르길을 포함함)을 지칭하며, 이는 임의선택적으로 N, O, 또는 S가 개재될 수 있다. 예를 들어,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ 은 그 기가 그 안에 1~6개(중점 포함)의 탄소 원자를 가질 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0376] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 알킬을 지칭한다. 예시적인 알케닐 기에는, 예를 들어 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0377] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하는 알킬을 지칭한다.
- [0378] 용어 "알콕시"는 -O-알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0379] 용어 "아미노알킬"은 아미노로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0380] 용어 "메르캡토"는 -SH 라디칼을 지칭한다.
- [0381] 용어 "티오알콕시"는 -S-알킬 라디칼을 지칭한다.
- [0382] 용어 "아릴"은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭 방향족 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 각각의 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4 개의 원자는 치환체로 치환될 수 있다. 예시적인 아릴기에는 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 아즐레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐, 나프틸, 페닐, 테트라하이드로나프틸 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0383] 용어 "아릴알킬"은 아릴로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0384] 용어 "사이클릴" 또는 "사이클로알킬"은 3~12개의 탄소, 예를 들어 3~8개의 탄소, 및, 예를 들어 3~6개의 탄소를 갖는 포화 및 부분 불포화 사이클릭 탄화수소를 지칭하며, 여기서 사이클로알킬기는 추가로 임의선택적으로 치환될 수 있다. 예시적인 사이클로알킬기에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클록옥틸 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0385] 용어 "헤테로아릴"은 모노사이클릭일 경우 1~3개의 헤테로원자, 바이사이클릭일 경우 1~6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭일 경우 1~9개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5~8원 모노사이클릭, 8~12원 바이사이클릭, 또는 11~14원 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택되며(예를 들어, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭일 경우 각각 N, O, 또는 S의 1~3개, 1~6개, 또는 1~9개의

헤테로원자 및 탄소 원자), 여기서 각각의 고리의 0, 1, 2, 3, 또는 4개의 원자는 치환체로 치환될 수 있다. 예시적인 헤테로아릴기에는 피리딜, 푸릴 또는 푸라닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 피리미디닐, 티오펜릴 또는 티에닐, 피리다지닐, 피라지닐, 퀴놀리닐, 인돌릴, 티아졸릴, 나프티리디닐 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.

- [0386] 용어 "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴로 치환된 알킬을 지칭한다.
- [0387] 용어 "헤테로사이클릴"은 모노사이클릭일 경우 1~3개의 헤테로원자, 바이사이클릭일 경우 1~6개의 헤테로원자, 또는 트리사이클릭일 경우 1~9개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 5~8원 모노사이클릭, 8~12원 바이사이클릭, 또는 11~14원 트리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 상기 헤테로원자는 O, N, 또는 S로부터 선택되며(예를 들어, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 또는 트리사이클릭일 경우 각각 N, O, 또는 S의 1~3개, 1~6개, 또는 1~9개의 헤테로원자 및 탄소 원자), 여기서 각각의 고리의 0, 1, 2 또는 3개의 원자는 치환체로 치환될 수 있다. 예시적인 헤테로사이클릴기에는 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0388] 용어 "할로알킬"은 1개, 2개, 3개 또는 그 초과와 할로젠 원자가 부착된 알킬기를 지칭한다. 예시적인 할로알킬기에는 클로로메틸, 브로모에틸, 트리플루오로메틸 등이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0389] 용어 "임의선택적으로 치환된"은 지정된 기 또는 모이에티, 예컨대 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 사이클릴기, 헤테로사이클릴기, 아릴기, 헤테로아릴기 등이 비치환되거나, 또는 "치환체"에 대한 정의에서 하기에 열거되거나 달리 지정된 치환체의 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(통상적으로, 1~4개의 치환체)으로 치환되는 것을 의미한다.
- [0390] 용어 "치환체"는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴기 상에서 그 기의 임의의 원자에서 "치환된" 기를 지칭한다. 적합한 치환체에는 제한 없이, 할로, 하이드록시, 옥소, 니트로, 할로알킬, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알크아릴, 아릴, 아르알킬, 알콕시, 아릴옥시, 아미노, 아실아미노, 알킬카르바노일, 아릴카르바노일, 아미노알킬, 알콕시카르보닐, 카르복시, 하이드록시알킬, 알칸설포닐, 아렌설포닐, 알칸설포나미도, 아렌설포나미도, 아르알킬설포나미도, 알킬카르보닐, 아실옥시, 시아노 또는 우레이도가 포함된다. 일부 경우에는, 2개의 치환체가 그들이 부착된 탄소와 함께 고리를 형성할 수 있다.
- [0391] 많은 경우에, 보호기가 본 발명의 화합물의 제조 동안 사용된다. 본 명세서에 사용된 용어 "보호된"은 지지된 모이에티가 거기에 부착된 보호기를 갖는 것을 의미한다. 본 발명의 일부 바람직한 실시 형태에서, 화합물은 하나 이상의 보호기를 함유한다. 매우 다양한 보호기가 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 일반적으로, 보호기는 화학적 작용기를 특정 반응 조건에 대해 불활성하게 하며, 분자의 나머지를 실질적으로 손상시키지 않고서 분자 내의 그러한 작용기에 부착되고 그로부터 제거될 수 있다.
- [0392] 대표적인 보호기는 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 2, 2d ed., John Wiley & Sons, New York, 199]에 개시되어 있다. 하이드록실 보호기의 예에는 t-부틸, t-부톡시메틸, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 2-트리메틸실릴에틸, p-클로로페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, 2,6-디클로로벤질, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈하이드릴, p-니트로벤질, 트리페닐메틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리페닐실릴, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 피발로에이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트, 메실레이트 및 토실레이트가 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다. 예시적인 아미노-보호기에는 카르바메이트 보호기, 예컨대 2-트리메틸실릴에톡시카르보닐(Teoc), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에톡시카르보닐(Bpoc), t-부톡시카르보닐(BOC), 알릴옥시카르보닐(Alloc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐(Fmoc), 및 벤질옥시카르보닐(Cbz); 아미드 보호기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 트리할로아세틸, 벤조일, 및 니트로페닐아세틸; 설포나미드 보호기, 예컨대 2-니트로벤젠설포닐; 및 이민 및 사이클릭 이민 보호기, 예컨대 프탈이미도 및 디티아석시노일이 포함되지만 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0393] 본 명세서에 사용된 용어 "이성체"는 동일한 분자식을 갖지만 구조가 상이한 화합물을 말한다. 단지 입체배치(configuration) 및/또는 입체형태(conformation)만이 상이한 이성체는 "입체이성체"라 지칭된다. 용어 "이성체"는 또한 거울상 이성체를 말하는 데 사용된다.
- [0394] 용어 "거울상 이성질체"는 서로 거울상이고 겹쳐질 수 없는 한 쌍의 분자 이성체 중 하나를 기술하는 데 사용된다. 거울상 이성체를 지정하거나 말하는 데 사용되는 다른 용어에는 "입체이성체" (키랄 중심 주위의 상이한 배열 또는 입체화학 때문이며; 모든 거울상 이성체는 입체이성체이지만, 모든 입체이성체가 거울상 이성체인 것

은 아님) 또는 "광학 이성체" (순수 거울상 이성체의 광학 활성 때문이며, 이는 상이한 순수 거울상 이성체가 평면 편광을 상이한 방향으로 회전시킬 수 있는 능력임)가 포함된다. 거울상 이성체는 일반적으로 동일한 물리적 특성, 예컨대 용점 및 비점을 가지며, 또한 동일한 분광학적 특성을 갖는다. 거울상 이성체는 평면 편광과의 그들의 상호작용에 대해, 그리고 생물학적 활성에 대해 서로 상이할 수 있다.

- [0395] 기호 "R 및 S"는 키랄 중심(들)에 대해 분자의 절대 입체배치를 나타내는 데 사용된다. 이들 기호는 접두사 또는 접미사로서 나타날 수 있으며; 이들은 하이픈에 의해 이성체로부터 분리될 수 있거나 분리될 수 없고; 이들은 하이픈 처리될 수 있거나 하이픈 처리되지 않을 수 있고; 이들은 괄호로 둘러싸일 수 있거나 둘러싸이지 않을 수 있다.
- [0396] 기호 또는 접두사 "(+)" 및 "(-)"는 화합물에 의한 평면-편광의 회전의 신호를 지정하기 위해 사용되며, 이때 (-)는 화합물이 좌선성(왼쪽으로 회전)이라는 것을 의미한다. (+)로 접두사 처리된 화합물은 우선성(오른쪽으로 회전)이다.
- [0397] 용어 "라세미 혼합물", "라세미 화합물" 또는 "라세미체"는 한 화합물의 2개의 거울상 이성체의 혼합물을 말한다. 이상적인 라세미 혼합물은, (+) 거울상 이성체의 광학 회전이 (-) 거울상 이성체의 광학 회전을 상쇄하도록 화합물의 양쪽 거울상 이성체의 50:50 혼합물이 존재하는 것이다.
- [0398] 라세미 혼합물과 관련하여 사용될 경우 용어 "분할하는" 또는 "분할"은 라세미체를 그의 2개의 거울상 형태(enantiomeric form) (즉, (+) 및 (-); 65 <<역자주: or의 오기로 보임>> (R) 및 (S) 형태)로 분리하는 것을 말한다. 이들 용어는 또한 라세미체의 한 이성체의 생성물로의 거울상 선택적 전환을 말할 수 있다.
- [0399] 용어 "거울상 이성체 과잉(enantiomeric excess)" 또는 "ee"는 한 거울상 이성체가 다른 한 거울상 이성체의 과잉으로 생성되는 반응 생성물을 말하며, (+)- 및 (-)-거울상 이성체의 혼합물에 대해 정의되는데, 이때 조성은 몰 또는 중량 또는 부피 분율  $F_{(+)}$  및  $F_{(-)}$  (여기서,  $F_{(+)}$ 와  $F_{(-)}$ 의 합 = 1)로서 주어진다. 거울상 이성체 과잉은  $* F_{(+)} - F_{(-)}$ 로 정의되며, %거울상 이성체 과잉은  $100x* F_{(+)} - F_{(-)}$ 로 정의된다. 거울상 이성체의 "순도"는 그의 ee 또는 % ee 값(% ee)으로 기술된다.
- [0400] "정제된 거울상 이성체" 또는 "순수 거울상 이성체" 또는 "분할된 거울상 이성체" 또는 "거울상 이성체 과잉의 화합물"로서 표현되든, 이들 용어는 한 거울상 이성체의 양이 다른 한 거울상 이성체의 양을 초과하는 것을 나타내는 것으로 의미된다. 따라서, 거울상 이성체 제제에 대해 언급할 경우, 주요 거울상 이성체의 % (예를 들어, 몰 기준 또는 중량 기준 또는 부피 기준) 및(또는) 주요 거울상 이성체의 % 거울상 이성체 과잉의 양쪽(또는 어느 한쪽)이, 그 제제가 정제된 거울상 이성체 제제를 나타내는지의 여부를 결정하는 데 사용될 수 있다.
- [0401] 이성체의 "거울상 이성체 순도" 또는 "거울상체 순도"라는 용어는 정제된 거울상 이성체의 정성적 또는 정량적 척도를 말하며; 통상적으로, 이 측정은 ee 또는 거울상 이성체 과잉에 기초하여 표현된다.
- [0402] 용어 "실질적으로 정제된 거울상 이성체", "실질적으로 분할된 거울상 이성체", "실질적으로 정제된 거울상 이성체 제제"는 한 거울상 이성체가 다른 한 거울상 이성체에 비하여 부화(enrich)되어 있으며, 더 바람직하게는 다른 한 거울상 이성체는 거울상 이성체 또는 거울상 이성체 제제의 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만, 그리고 더 바람직하게는 5% 미만, 그리고 훨씬 더 바람직하게는, 2% 미만을 나타내는 제제(예를 들어, 광학적으로 비활성인 출발 재료, 기질, 또는 중간체로부터 유도됨)를 가리키는 것으로 의미된다.
- [0403] 용어 "정제된 거울상 이성체", "분할된 거울상 이성체" 및 "정제된 거울상 이성체 제제"는 한 거울상 이성체(예를 들어, R-거울상 이성체)가 다른 한 거울상 이성체에 비하여 부화되며, 더 바람직하게는 다른 한 거울상 이성체(예를 들어, S-거울상 이성체)는 제제의 30% 미만, 바람직하게는 20% 미만, 더 바람직하게는 10% 미만(예를 들어, 이러한 특정 경우에, R-거울상 이성체는 S-거울상 이성체가 실질적으로 없음), 그리고 더 바람직하게는 5% 미만, 그리고 훨씬 더 바람직하게는, 2% 미만을 나타내는 제제(예를 들어, 광학적으로 비활성인 출발 재료, 기질, 또는 중간체로부터 유도됨)를 가리키는 것으로 의미된다. 정제된 거울상 이성체는 다른 한 거울상 이성체가 실질적으로 없도록 합성될 수 있거나, 또는 정제된 거울상 이성체는 입체적으로 바람직한 절차(stereopreferred procedure)로 합성된 후 분리 단계가 후속될 수 있거나, 또는 정제된 거울상 이성체는 라세미 혼합물로부터 유도될 수 있다.
- [0404] 기호 "E"로 표시된 거울상 이성체 비로도 불리는 용어 "거울상 선택성"은 라세미 기질로부터 한 거울상 이성체를 생성물 라세미 혼합물 내의 다른 한 거울상 이성체에 대해 발생시킬 수 있는 효소의 선택적 능력을 말한다. 비선택적 반응은 E가 1이며, E가 20 초과인 분할이 일반적으로 합성 또는 분할에 유용한 것으로 여겨진다. 거



울상 선택성은 대상이 되는 거울상 이성체들 사이의 전환율의 차이에 놓여 있다. 거울상 이성체 중 하나가 부화된 반응 생성물이 수득되며; 대조적으로, 남아 있는 기질은 다른 한 거울상 이성체가 부화된다. 실용적으로는, 거울상 이성체 중 하나가 크게 과잉으로 수득될 것이 일반적으로 요망된다. 이는 특정 전환도에서 전환 공정을 종결시킴으로써 달성된다.

[0405] 본 명세서에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 예를 들어 비독성 유기 또는 무기 산으로부터의, 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 지칭한다. 이들 염은 투여 비히클 또는 투여형 제조 공정에서 동일계내에서(*in situ*) 제조될 수 있거나, 또는 유리 염기 또는 산 형태의 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 별도로 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 후속 정제 동안 단리함으로써 제조될 수 있다. 통상적인 비독성 염에는 황산, 설파산, 인산, 질산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 염; 및 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설포산, 메탄설포산, 에탄디설포산, 옥살산, 이소티온산 등과 같은 유기 산으로부터 제조된 염이 포함된다. 예를 들어, 문헌[Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977)]을 참조하며, 이의 내용은 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0406] 본 명세서에 기재된 태양의 일부 실시 형태에서, 대표적인 염에는 브롬화수소산염, 염산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 질산염, 아세트산염, 석신산염, 말레르산염, 올레산염, 팔미트산염, 스테아르산염, 라우르산염, 벤조산염, 락트산염, 인산염, 토실산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 석신산염, 타르트산염, 나프틸산염, 메실산염, 글루코헵톤산염, 락토비온산염, 및 라우릴설포산염 등이 포함된다.

[0407] 본 명세서에 사용된 용어 "유사체"는 부모 화합물로부터의 다양한 유기 기 또는 수소 원자의 치환, 대체 또는 결실로부터 생성되는 화합물을 지칭한다. 그렇기 때문에, 일부 모노테르페노이드는 모노테르펜의 유사체, 또는 일부 경우에는, 모노테르펜의 유도체를 포함한 다른 모노테르페노이드의 유사체인 것으로 간주될 수 있다. 유사체는 부모 화합물과 구조적으로 유사하지만, 심지어는 대체되는 원소와 동일한 주기율표의 원자가 및 족의 단일 원소에 의해 상이할 수 있다.

[0408] 본 명세서에 사용된 용어 "유도체"는 또 다른, 즉 "원래의" 물질(이는 "부모" 화합물로 지칭될 수 있음)과 구조적으로 관련된 화학적 물질을 지칭한다. "유도체"는 구조적으로-관련된 부모 화합물로부터 1 단계 이상으로 제조될 수 있다. 어구 "근연 유도체(closely related derivative)"는 분자량이 부모 화합물의 중량을 50% 초과로 초과하지 않는 유도체를 의미한다. 근연 유도체의 일반적인 물리적 및 화학적 성질은 또한 부모 화합물과 유사하다.

[0409] 바람직한 실시 형태가 본 명세서에 상세히 도시되고 설명되어 있지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 다양한 수정, 부가, 치환 등이 이루어질 수 있고, 따라서 이들은 하기의 특허청구범위에 한정된 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 여겨진다는 것이 관련 기술분야에서의 숙련자에게 명백할 것이다. 또한, 이미 지시되지 않는 한, 본 명세서에서 설명되고 예시된 다양한 실시 형태 중 어느 것도 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태 중 임의의 것에 나타난 특징부를 포함하도록 추가로 수정될 수 있다는 것이 당업자에게 이해될 것이다.

[0410] 하기의 실시예는 본 발명의 일부 실시 형태 및 태양을 예시한다. 본 발명의 사상 또는 범주를 변경시키지 않고서 다양한 수정, 부가, 치환 등이 수행될 수 있으며, 그러한 수정 및 변형은 하기의 특허청구범위에 한정된 본 발명의 범주 내에 포함된다는 것이 관련 기술분야에서의 숙련자에게 명백할 것이다. 하기의 실시예는 어떤 식으로든 본 발명을 제한하지 않는다.

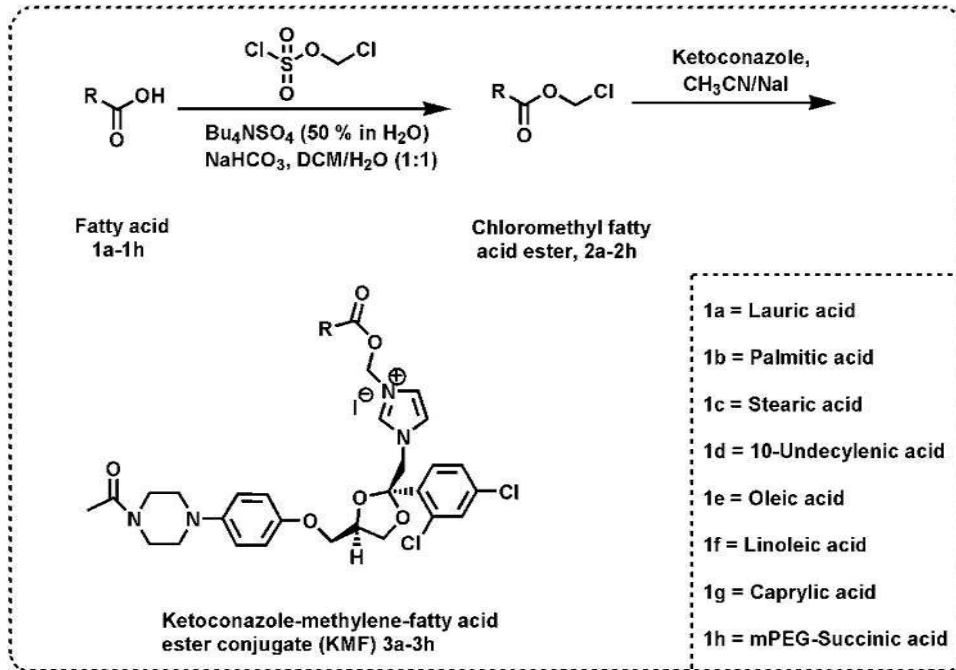
[0411] 실시예

[0412] 실시예 1: 케토코나졸-메틸렌-지방산 에스테르 퀴뉴게이트의 합성.

[0413] 반응도식 1에 도시된 바와 같이 케토코나졸-메틸렌-지방산 퀴뉴게이트(3a 내지 3h)를 합성하였다.



[0414] [반응도식 1]



[0415]

[0416] 케토코나졸-메틸렌-팔미테이트 컨쥬게이트(3b):

[0417] **단계-1: 클로로메틸 팔미테이트 (2b)의 합성:** 팔미트산 (0.3 g, 1.17 mmol)을 5 ml 디클로로메탄 (DCM) 중에 용해시킨 후, 중탄산나트륨 (0.4 g, 4.68 mmol), 5 ml 물 및 테트라부틸암모늄 설페이트 (0.135 ml, 0.117 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 격렬하게 교반하였다. 10분 후에, DCM 중 클로로메틸 클로로설페이트 (0.14 ml, 1.4 mmol)를 반응 혼합물 내로 첨가하고, 생성된 용액을 실온이 달성될 때까지 격렬하게 교반되게 하였다. 유기층을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 순수한 클로로메틸 팔미테이트 (0.3 g, 85% 수율)를 수득하였다.

[0418] **단계-2: 케토코나졸-메틸렌-팔미테이트 컨쥬게이트(3b)의 합성:** 케토코나졸 (0.26 g, 0.49 mmol), 클로로메틸 팔미테이트 (0.3 g, 0.98 mmol), 요오드화나트륨 (0.147 g, 0.98 mmol)을 아세트니트릴 중에 현탁시키고, 생성된 용액을 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰으며, 잔류물을 디에틸에테르로 분쇄하여 조(crude) 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 4~5% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 (60~120 메쉬) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 화합물 (0.3 g, 65% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0.885 (t, 3H), 1.24-1.25 (bs, 24H), 1.668-1.73 (m, 2H), 2.157 (s, 3H), 2.28-2.31 (t, 2H), 3.07-3.14 (dd, 4H), 3.667-3.71 (d, 3H), 3.74-3.75 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.81-4.11 (m, 2H), 4.12-4.413 (m, 1H), 4.856 (s, 2H), 6.0-6.117 (dd, 2H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.9 (s, 1H). ESI-MS, m/z 관찰치: 799.5 (M), 계산치: 799.4 (M).

[0419] 유사하게, 3b에 대해 상기에 기재된 바와 유사한 절차를 사용하여 케토코나졸로부터 다른 메틸렌 지방산 에스테르 컨쥬게이트를 또한 합성하였다. 합성된 케토코나졸-메틸렌-지방산 컨쥬게이트 중 일부에 대한 질량 분석 데이터가 표 1에 나타나 있다.

표 1

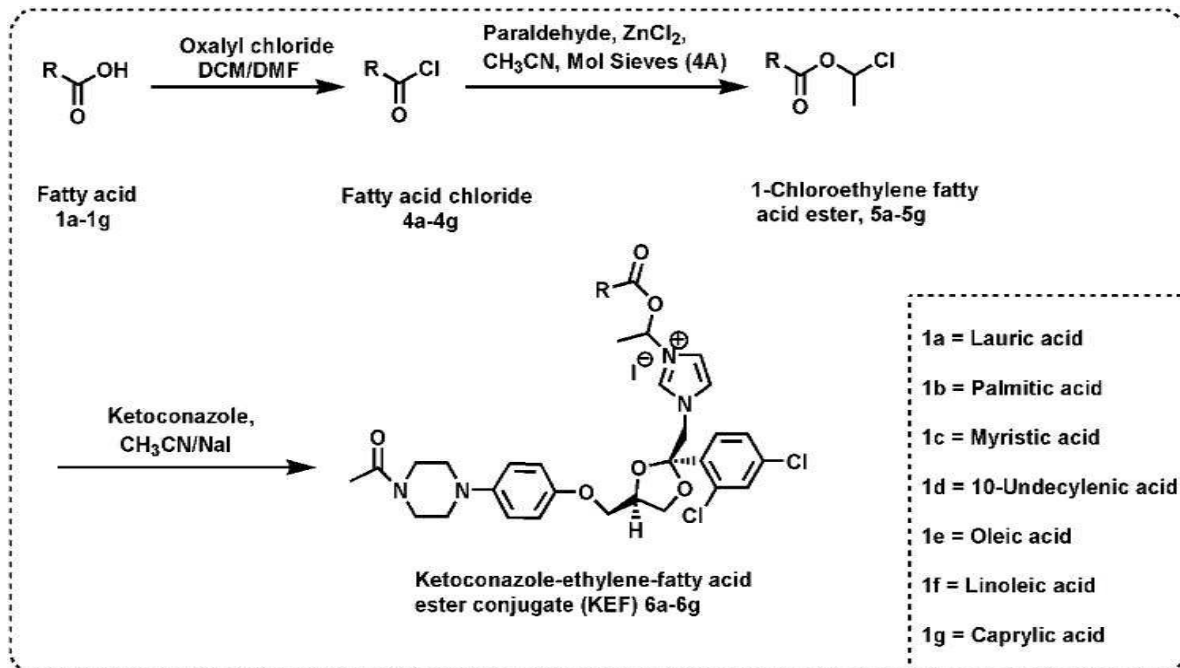
[0420]

화합물 명칭	계산된 질량	관찰된 질량
케토코나졸-메틸렌-라우레이트, 3a	743.33	743.58 (M)
케토코나졸-메틸렌-10-운데실레네이트, 3d	727.3	727.4 (M), 462.2 (M/2)
케토코나졸-메틸렌-올레에이트, 3e	825.41	825.7 (M), 412.2 (M/2)
케토코나졸-메틸렌-리놀레에이트, 3f	823.39	823.71 (M)
케토코나졸-메틸렌-카프릴레이트, 3g	687.27	687.2, 343.83 (M/2), 366.29 (M/2 + 23)

[0421] 실시예 2: 케토코나졸-1-에틸렌-지방산 에스테르 컨쥬게이트의 합성.

[0422] 반응도식 2에 도시된 바와 같이 케토코나졸-1-에틸렌-지방산 에스테르 컨쥬게이트 (6a 내지 6g)를 합성하였다.

[0423] [반응도식 2]



[0424]

[0425] 케토코나졸-1-에틸렌-팔미테이트 컨쥬게이트 (6b):

[0426] **단계 1: 팔미토일 클로라이드(4b)의 합성:** 6~7 ml DCM 중 팔미트산 (0.2 g, 0.78 mmol)의 교반된 용액에, 한 방울의 디메틸포름아미드 (DMF)에 이어 염화옥살릴 (0.087 ml, 1.014 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 생성된 생성물(85~90% 단리 수율)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0427] **단계 2: 1-클로로에틸 팔미테이트 (5b)의 합성:** 팔미토일 클로라이드 (2.0 ml, 6.6 mmol)를 최소량의 아세토니트릴 및 파라알데하이드 (0.3 ml, 2.2 mmol) 중에 용해시키고, 4 Å 분자체와 함께 염화아연 (무수) (0.027 g, 0.199 mmol)을 생성된 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 60~65 °C에서 가열하고, 실온으로 냉각되게 하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피 (60~120 메쉬)로 정제하였다. 1~2% EtOAc/헥산으로 용리하면서, 필요한 반고체 백색 생성물(0.84 g, 40% 수율)을 수득하였다.

[0428] **단계 3: 케토코나졸-1-에틸렌-팔미테이트 컨쥬게이트(6b)의 합성:** 케토코나졸 (0.1 g, 0.19 mmol), 1-클로로에틸 팔미테이트 (0.121 g, 0.38 mmol), 요오드화나트륨 (NaI, 0.057g, 0.38 mmol)을 10 ml 아세토니트릴 중에 현탁시키고, 생성된 용액을 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 조 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하고, 4~6% MeOH/DCM으로 용리하는 플래쉬 실리카 (60~120 메쉬) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 화합물 (0.1 g, 60% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub>0.894 (t, 3H), 1.24-1.3 (bs, 24H), 1.67 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.27-2.31(m, 2H), 3.03-3.1(dd, 4H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.77-3.808 (m, 4H), 3.81-3.942 (m, 2H), 4.3-4.45 (m, 1H), 4.94-5.07 (m, 2H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.9 (s, 1H). ESI-MS, m/z 관찰치: 813.73 (M), 407.3 (M/2), 428.18 (M/2 + 23), 계산치: 813.41 (M).

[0429] 유사하게, 6b에 대해 상기에 기재된 바와 유사한 절차를 사용하여 케토코나졸로부터 다른 에틸렌 지방산 에스테르 컨쥬게이트를 또한 합성하였다. 합성된 케토코나졸-에틸렌-지방산 컨쥬게이트 중 일부에 대한 질량 분석 데이터가 표 2에 나타나 있다.

표 2

[0430]

화합물 명칭	관찰된 질량	계산된 질량
케토코나졸-1-에틸렌-라우레이트, <b>6a</b>	757.35	757.58
케토코나졸-1-에틸렌-미리스테이트, <b>6c</b>	785.38	785.35
케토코나졸-1-에틸렌-10-운데실레이트, <b>6d</b>	741.32	741.45, 371.55 (M/2), 391.69 (M/2 + 23)
케토코나졸-1-에틸렌-올레레이트, <b>6e</b>	839.43	839.7, 419.31 (M/2), 440.59 (M/2 + 23)
케토코나졸-1-에틸렌-리놀레이트, <b>6f</b>	837.41	837.24
케토코나졸-1-에틸렌-카프릴레이트, <b>6g</b>	701.3	701.26

[0431]

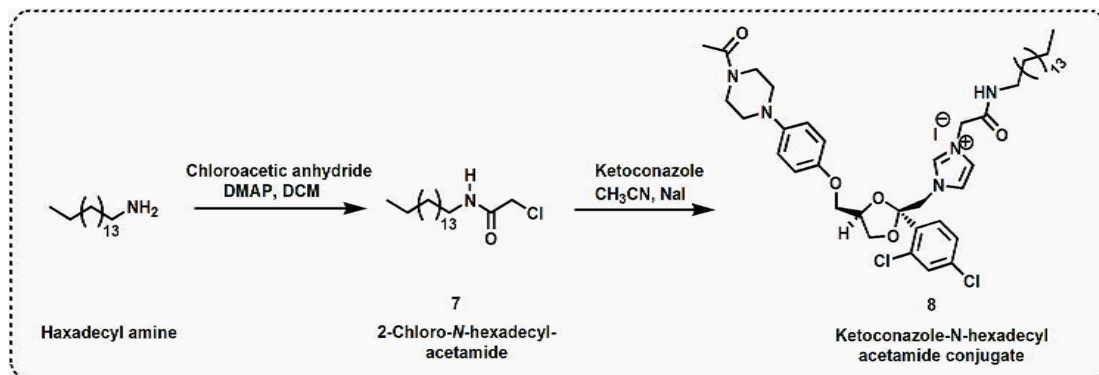
실시예 3: 케토코나졸-N-헥사데실-아세트아미드 컨쥬게이트(8)의 합성.

[0432]

케토코나졸-N-헥사데실-아세트아미드 컨쥬게이트(8)는 반응도식 3에 도시된 바와 같았다. 이는 메틸렌 및 에틸렌 지방산 에스테르 프로드러그 컨쥬게이트에 대한 대비를 위한 음성 대조 화합물로서 간주하였다. 이 화합물(8)의 생물학적 효능을 다른 프로드러그 에스테르 및 카르보네이트 컨쥬게이트에 대해 비교하였다.

[0433]

[반응도식 3]



[0434]

[0435]

단계-1: 2-클로로-N-헥사데실-아세트아미드(7)의 합성: 10 ml DCM 중 헥사데실 아민 (0.4 g, 1.65 mmol)의 교반된 용액에, 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP, 0.243 g, 1.98 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -15 °C에서 냉각시키고, 클로로아세트산 무수물 (0.24 g, 1.98 mmol)의 DCM 용액을 온도를 -15 °C에서 유지함으로써 반응 혼합물 내로 적가하였다. 생성된 용액을 5~6시간 동안 교반한 후에 실온에 도달되게 하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석하고, 물, 1N HCl 및 마지막으로 염수로 세척하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 증발시켜 조 갈색 고체를 수득하였다. 수득된 고체는 거의 순수하였으며 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0436]

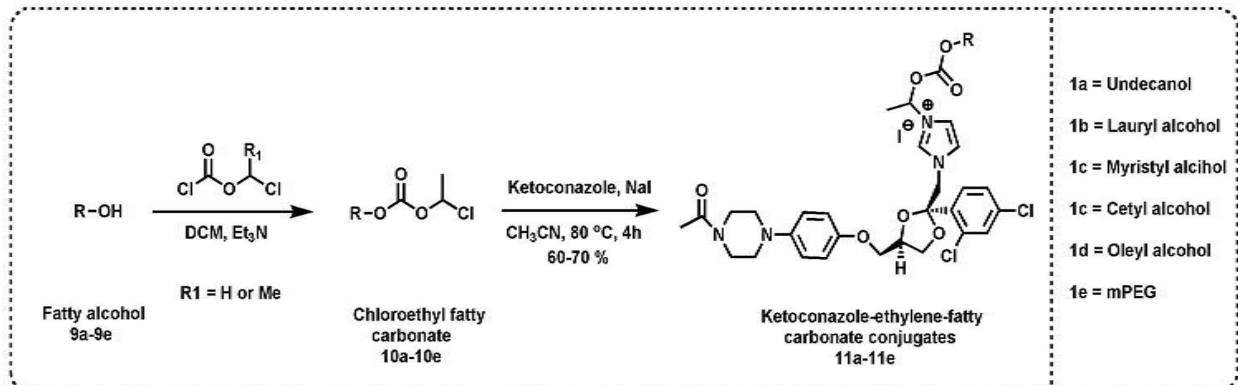
단계-2: 케토코나졸-N-헥사데실-아세트아미드 컨쥬게이트(8)의 합성: 케토코나졸 (0.15 g, 0.28 mmol), 2-클로로-N-헥사데실-아세트아미드 (0.3 g, 0.946 mmol), 요오드화나트륨 (0.142 g, 0.946 mmol)을 10 ml 아세트니트릴 중에 현탁시키고, 생성된 용액을 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰으며, 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 4 내지 6% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 화합물 (0.17 g, 65% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0.87 (t, 3H), 1.23-1.25 (bs, 26H), 1.44-1.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.08 (q, 2H), 3.21-3.36 (m, 4H), 3.67-4.07 (m, 8H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.9 (s, 1H). ESI-MS, m/z 관찰치: 812.54 (M), 406.84 (M/2), 427.17 (M/2 + 23), 계산치: 812.43 (M).

[0437]

실시예 4: 케토코나졸-1-에틸렌-지방산 카르보네이트 컨쥬게이트의 합성.

[0438] 반응도식 4에 도시된 바와 같이 케토코나졸-1-에틸렌-지방산 카르보네이트 컨쥬게이트(11a 내지 11e)을 합성하였다.

[0439] [반응도식 4]



[0440]

[0441] 케토코나졸-1-에틸렌-라우릴 카르보네이트 컨쥬게이트 (11b)의 합성:

[0442] **단계-1: 1-클로로에틸-라우릴카르보네이트 (10b)의 합성:** 라우릴 알코올 (1 g, 5.36 mmol)을 6 ml DCM 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (1.2 ml, 8.58 mmol)을 거기에 첨가하였다. 생성된 용액을 -15 °C에서 냉각되게 하고, DCM 중 클로로에틸클로포르메이트 (0.75 ml, 6.97 mmol)를 반응 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에 도달할 때까지 교반하였다. 8시간의 종료시에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물 및 염수 용액으로 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켰다. 조 액체를 케토코나졸에 의한 4급화를 위한 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0443] **단계-2: 케토코나졸-1-에틸렌-라우릴카르보네이트(11b)의 합성:** 케토코나졸 (0.7 g, 1.32 mmol), 1-클로로에틸-라우릴카르보네이트 (1.1 g, 3.95 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.6 g, 3.95 mmol)을 15 ml 아세토니트릴 중에 현탁시키고, 생성된 용액을 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰으며, 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 4~5% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 컬럼 (60~120 메쉬) 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 화합물 (0.72 g, 60% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0.9 (t, 3H), 1.27 (bs, 16H), 1.61-1.63 (m, 2H), 1.92-1.96 (dd, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.17-3.23 (m, 4H), 3.82-4.20 (m, 11H), 4.4-4.43 (m, 1H), 4.89-5.06 (m, 2H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.9 (s, 1H). ESI-MS, m/z 관찰치: 787.58 (M), calculated 787.36 (M).

[0444] 유사하게, 11b에 대해 상기에 기재된 바와 유사한 절차를 사용하여 케토코나졸로부터 다른 지방산 카르보네이트 컨쥬게이트를 또한 합성하였다. 합성된 케토코나졸-카르보네이트-지방산 컨쥬게이트 중 일부에 대한 질량 분석 데이터가 표 3에 나타나 있다.

표 3

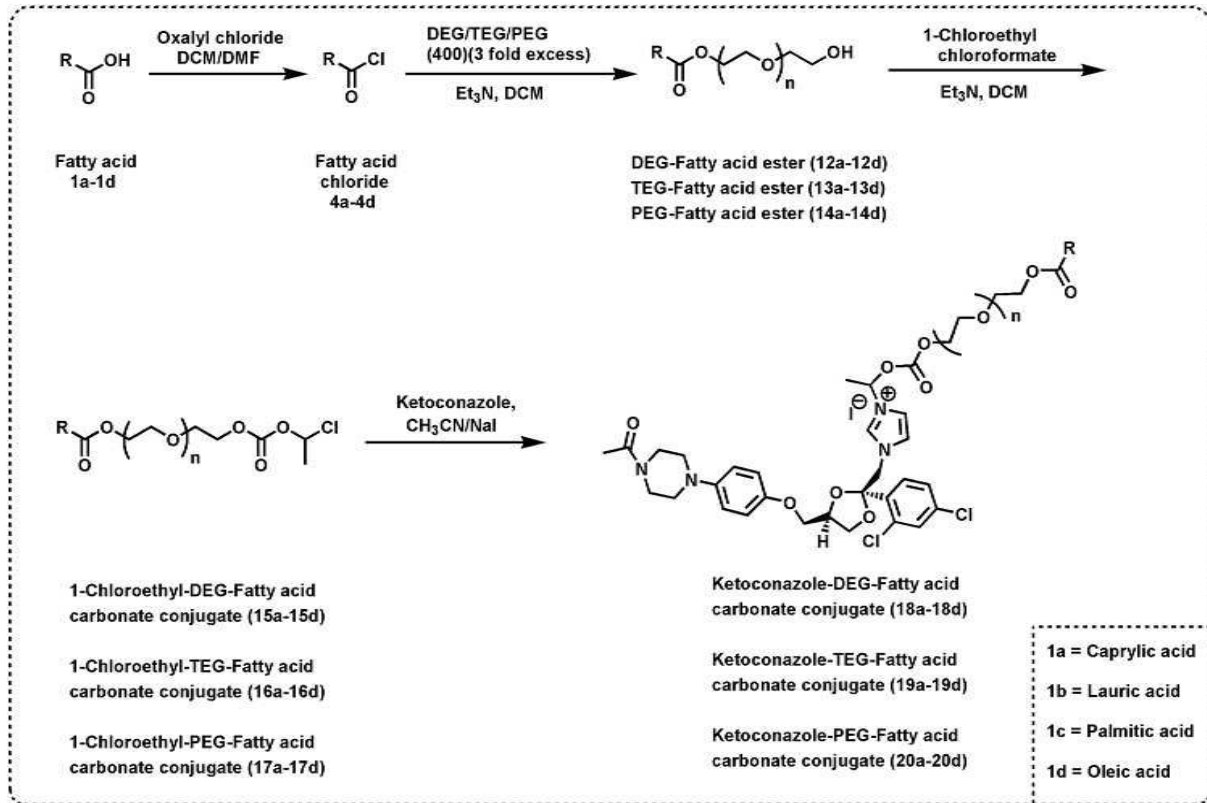
화합물 명칭	관찰된 질량	계산된 질량
케토코나졸-1-에틸렌-헥사데실카르보네이트 컨쥬게이트, 11c	843.42	843.73 (M), 674.22 (단편화된).
케토코나졸-1-에틸렌-올레일카르보네이트 컨쥬게이트, 11d	869.44	869.5 (M), 434.8 (M/2).

[0446] 실시예 5: 케토코나졸-1-에틸렌-DEG/TEG/PEG-지방산 카르보네이트 컨쥬게이트(18a 내지 18d, 19a 내지 19d, 및 20a 내지 20d)의 합성.

[0447] 반응도식 5에 도시된 바와 같이 케토코나졸-1-에틸렌-DEG/TEG/PEG-지방산 카르보네이트 컨쥬게이트(18a 내지 18d, 19a 내지 19d, 및 20a 내지 20d)를 합성하였다.



[0448] [반응도식 5]



[0449]

[0450] 케토코나졸-라우릴트리에틸렌글리세릴-카르보네이트 컨쥬게이트 (19b)의 합성:

[0451]

**단계-1: 라우릴 클로라이드(4b)의 합성:** 10 ml 디클로로메탄 중 라우르산 (1 g, 5.0 mmol)의 교반된 용액에, 한 방울의 디메틸포름아미드에 이어 염화옥살릴 (0.556 ml, 6.48 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반되게 하였다. 용매를 진공 중에서 제거하고, 생성된 생성물, 0.98 g (85~90% 수율)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0452]

**단계-2: 트리에틸렌글리세릴-라우레이트 (13b)의 합성:** 트리에틸렌 글리콜 (TEG, 1.65 ml, 12.36 mmol)을 10 ml DCM 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (0.7 ml, 4.94 mmol)을 그것에 첨가하였다. 라우르산 클로라이드 (0.9 g, 4.12 mmol)를 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 반응 혼합물 내로 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 아르곤 분위기 하에서 하룻밤 동안 실온에서 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물 (2 x 10 ml), 0.5N HCl (10 ml x 2)로 연속해서 세척하고, 마지막으로

[0453]

황산나트륨으로 건조시켜 조 순수 고체 생성물 (0.9 g, 70% 수율)을 수득하였으며, 이것을 클로로에틸화 반응에 직접 사용하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub>0.874 (t, 3H), 1.25 (bs, 16H), 1.59-1.64 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.96-2.98 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 10H), 4.23 및 4.31-4.32 (bs, 2H). ESI-MS, m/z 관찰치: 332.5 (M), 계산치: 332.2 (M).

[0454]

**단계-3: 1-클로로에틸-라우릴트리에틸렌글리세릴-카르보네이트(16b)의 합성:** 6 ml DCM 중 1-클로로에틸클로로포르메이트 (0.2 ml, 1.95 mmol)의 교반된 용액에, 10 ml DCM 중 트리에틸렌글리세릴-라우레이트 (0.5 g, 1.5 mmol) 및 트리에틸아민 (0.3 ml, 2.1 mmol)의 혼합물을 온도를 -15 °C에서 유지함으로써 적가하였다. 반응물을 실온에 도달할 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물, 0.5N HCl, 염수 용액으로 연속해서 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켰다. 조 유상 생성물 (0.46 g, 70%)을 케토코나졸에 의한 4급화를 위한 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0455]

**단계-4: 케토코나졸-라우릴트리에틸렌글리세릴-카르보네이트 컨쥬게이트 (19b)의 합성:** 케토코나졸 (0.454 g, 0.85 mmol), 1-클로로에틸-라우릴트리에틸렌글리세릴-카르보네이트 (1.12 g, 2.55 mmol) 및 요오드화나트륨 (0.39 g, 2.6 mmol)을 15 ml 아세트오닐트릴 중에 현탁시키고, 생성된 용액을 아르곤 분위기 중에서 3~4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰으며, 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 조 생성물을 수득

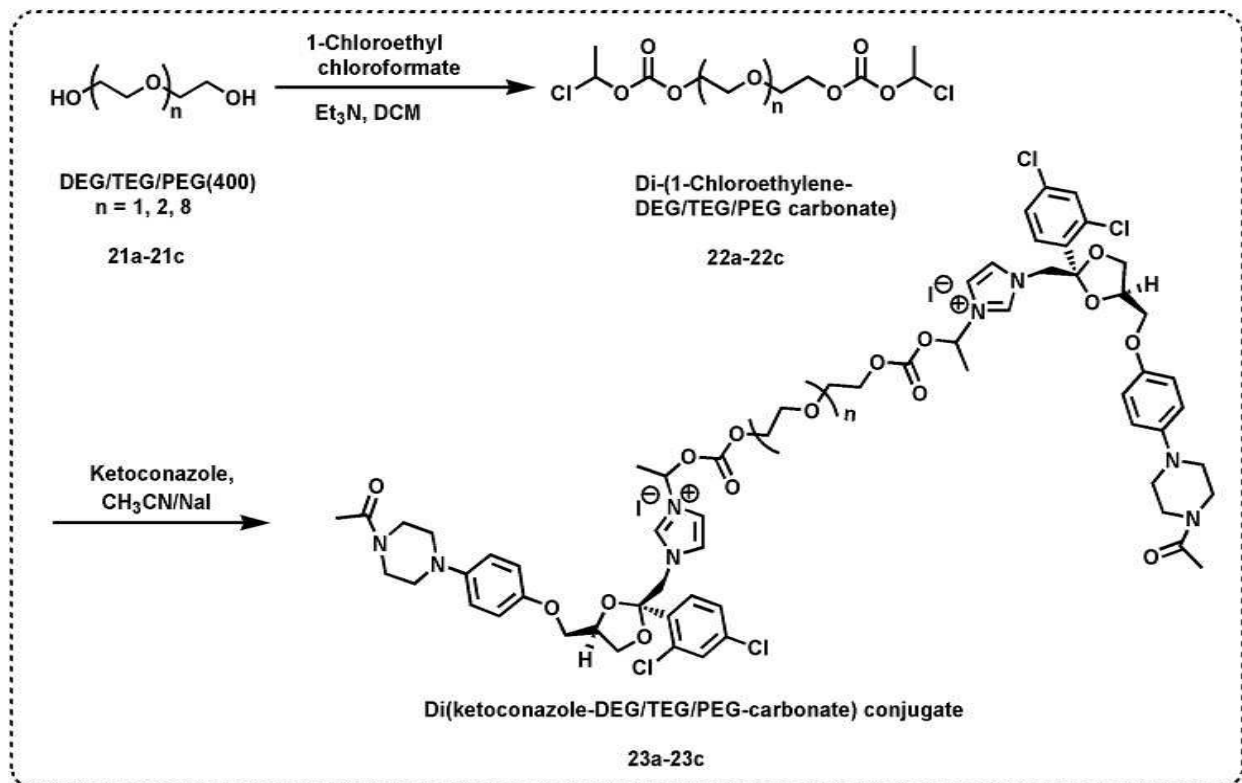


하였다. 조 생성물을 4~5% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색의 순수한 고체 화합물 (0.5 g, 55% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 0.875 (t, 3H), 1.25 (bs, 16H), 1.57-1.61 (m, 2H), 1.92-1.96 (dd, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.3 (t, 2H), 3.07-3.13 (m, 4H), 3.63-4.04 (m, 12H), 4.14-4.45 (m, 12H), 4.89-5.06 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 9.9 (s, 1H). ESI-MS, *m/z* 관찰치: 933.8 (M), 계산치: 933.42 (M).

[0456] 실시예 6: 디-(케토코나졸-1-에틸렌)-DEG/TEG/PEG-디카르보네이트 컨쥬게이트(23a 내지 23c)의 합성.

[0457] 반응도식 6에 도시된 바와 같이 디-(케토코나졸-1-에틸렌)-DEG/TEG/PEG-디카르보네이트 컨쥬게이트(23a 내지 23c)를 합성하였다.

[0458] [반응도식 6]



[0459]

[0460] [디-(케토코나졸-1-에틸렌)-트리에틸렌글리세릴-디카르보네이트 컨쥬게이트 (23b)의 합성:

[0461] 단계-1: (디-1-클로로에틸)-트리에틸렌글리세릴-디카르보네이트(22b)의 합성: 10 ml DCM 중 1-클로로에틸클로로포르메이트 (5.6 ml, 52 mmol)의 교반된 용액에, 트리에틸렌글리콜 (3.0 g, 20 mmol) 및 트리에틸아민 (6.9 ml, 50.0 mmol)의 혼합물을 온도를 -15 °C에서 유지함으로써 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달되게 하고 6~8시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 물, 염수로 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조하였다. 유기층을 증발시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 물질 (4.1 g, 65%)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

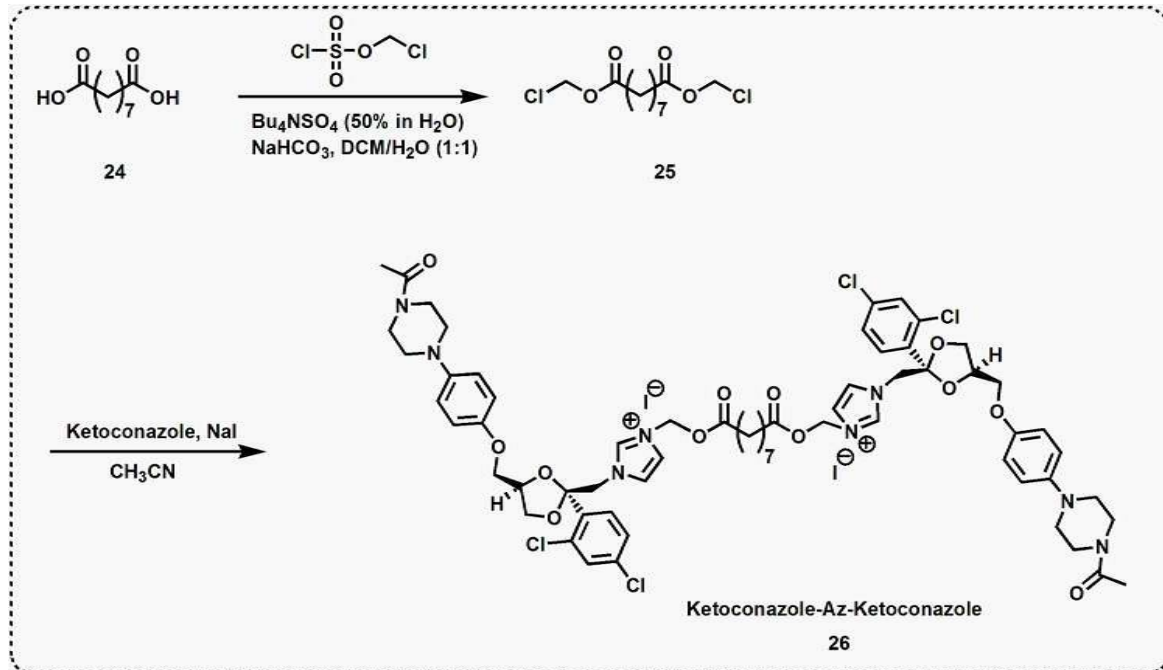
[0462] 단계-2: [디-(케토코나졸-1-에틸렌)-트리에틸렌글리세릴-디카르보네이트 컨쥬게이트 (23b)의 합성: 10 ml 아세트니트릴 중 디-[1-클로로에틸-트리에틸렌글리세릴카르보네이트] (0.3 g, 0.94 mmol)의 교반된 용액에, 요오드화나트륨 (0.35 g, 2.35 mmol) 및 케토코나졸 (1.0 g, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 4~5시간 동안 85 °C에서 가열하였다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 농축시켜 조 덩어리를 수득하였다. 조 물질을 플래쉬 실리카 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 5~6% MeOH/DCM으로 용리하여 50% (0.75 g) 단리 수율을 갖는 황색의 순수한 고체 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub>1.86-1.93 (t, 6H), 2.15 (s, 6H), 3.09-3.27(dd, 8H), 3.62-3.97 (m, 32H), 4.15-4.367 (m, 4H), 4.86-5.0 (m, 4H), 6.6-6.67 (d, 2H), 6.84 (d, *J* = 9 Hz, 4H), 6.93 (d, *J* = 9 Hz, 4H), 7.31-7.36 (m, 4H), 7.48 (s, 4H), 7.7-7.72 (d, *J* =

8.5 Hz, 2H), 9.9\_(s, 2H). MALDI-TOF, m/z 관찰치: 1479.4 (M + 요오다이드 반대이온), 계산치: 1352.4 (M).

**실시예 7: 디-(케토코나졸-메틸렌-산 에스테르) 컨쥬게이트의 합성.**

반응도식 7에 도시된 바와 같이 디-(케토코나졸-메틸렌-산 에스테르) 컨쥬게이트(26)를 합성하였다.

[반응도식 7]



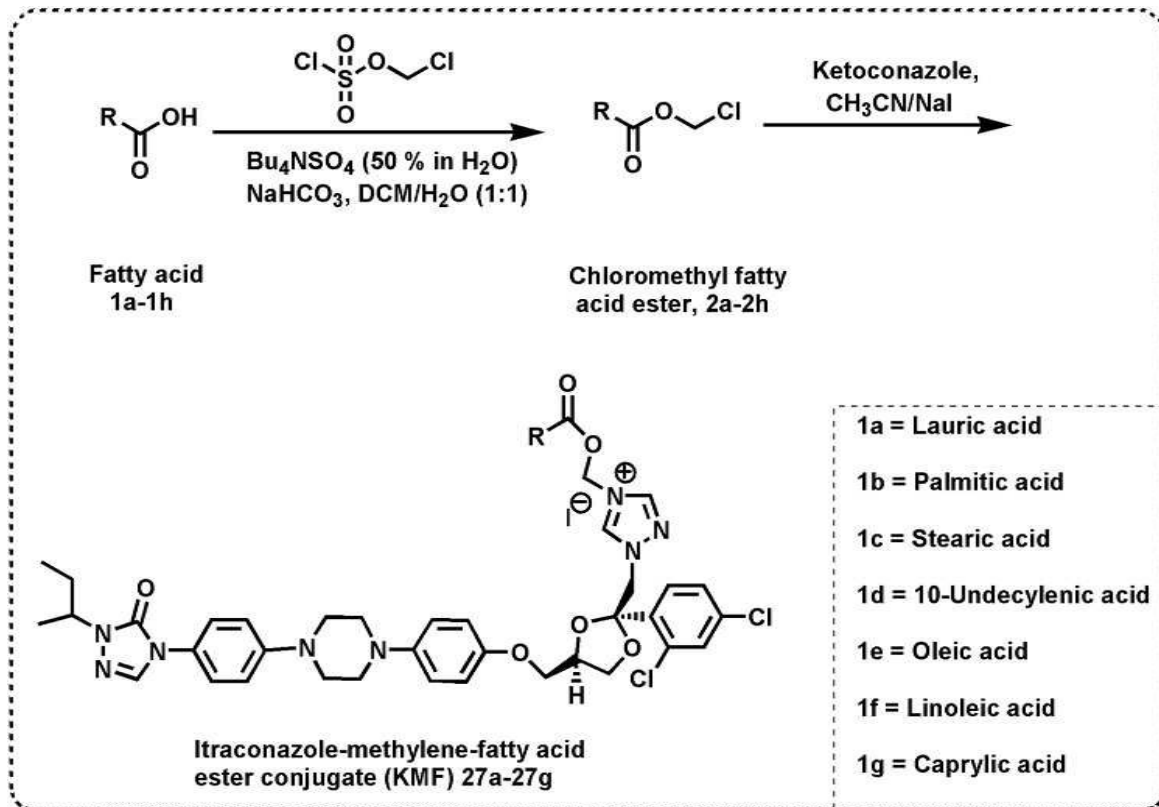
**단계-1: (디-1-클로로메틸)-노난-디에스테르(25)의 합성:** 아젤라산 (3.0 g, 15.94 mmol)을 50 ml DCM 중에 용해시킨 후, 중탄산나트륨 (10.71 g, 127.52 mmol), 50 ml 물 및 테트라부틸암모늄 설페이트 (3.7 ml, 3.19 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 격렬하게 교반하였다. 10분 후에, DCM 중 클로로메틸 클로로설페이트 (3.9 ml, 38.25 mmol)를 반응 혼합물 내로 첨가하고, 생성된 용액을 실온에 도달할 때까지 격렬하게 교반되게 하였다. 유기층을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 순수한 디-(1-클로로메틸)-노난-이산 에스테르 (3.8 g, 85% 수율)를 수득하였다.

**단계-2: [디-(케토코나졸-메틸렌)-노난-디에스테르 컨쥬게이트(26)의 합성:** 케토코나졸 (7.48 g, 14.08 mmol), (디-1-클로로메틸)-노난-디에스테르 (2.0 g, 7.04 mmol), 요오드화나트륨 (2.1 g, 14.08 mmol)을 아세토니트릴 중에 현탁시키고, 생성된 용액을 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰으며, 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 4~5% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 (60~120 메쉬) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 화합물 (5 g, 50% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> 1.23-1.26 (m, 3H), 1.52-1.61 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.29 (q, 2H), 3.07-3.14 (dd, 4H), 3.667-3.71 (d, 3H), 3.74-3.75 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.81-4.11 (m, 2H), 4.12-4.413 (m, 1H), 4.856 (s, 2H), 6.0-6.117 (dd, 2H), 6.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.7-7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 9.9 (s, 1H).

**실시예 8: 이트라코나졸-메틸렌-지방산 에스테르 컨쥬게이트의 합성.**

반응도식 8에 도시된 바와 같이 이트라코나졸-메틸렌-지방산 에스테르 컨쥬게이트(27a 내지 27g)을 합성하였다.

[0471] [반응도식 8]



[0472] 이트라코나졸-메틸렌-카프릴레이트 컨쥬게이트(27g)의 합성:

[0473] **단계-1: 클로로메틸 카프릴레이트(2g)의 합성:** 카프릴산 (5.0 g, 34.7 mmol)을 40 ml DCM 중에 용해시킨 후, 중탄산나트륨 (11.66 g, 138.8 mmol), 40 ml 물 및 테트라부틸암모늄 설페이트 (3.7 ml, 3.47 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 0 °C에서 격렬하게 교반하였다. 10분 후에, DCM 중 클로로메틸 클로로설페이트 (4.2 ml, 41.6 mmol)를 반응 혼합물 내로 첨가하고, 생성된 용액을 실온이 달성될 때까지 격렬하게 교반되게 하였다. 유기층을 DCM으로 추출하고, 염수로 세척하고, 마지막으로 황산나트륨으로 건조시켜 순수한 클로로메틸 카프릴레이트(5.3 g, 80% 수율)를 수득하였다.

[0475] **단계-2: 이트라코나졸-메틸렌-카프릴레이트 컨쥬게이트 (27g)의 합성:** 이트라코나졸 (3.67 g, 5.2 mmol), 클로로메틸 카프릴레이트(2.0 g, 10.41 mmol), 요오드화나트륨 (1.56 g, 10.41 mmol)을 아세트니트릴 중에 현탁시키고, 생성된 용액을 아르곤 분위기 하에서 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰으며, 잔류물을 디에틸 에테르로 분쇄하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 4~5% MeOH/DCM으로 용리하는 실리카 (60~120 메쉬) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체 화합물 (2.7 g, 60% 수율)을 수득하였다. ESI-MS, m/z 관찰치: 861.7(M), 계산치: 861.36 (M).

[0476] **실시예 9: 케토코나졸 프로드러그 컨쥬게이트의 나노입자화.**

[0477] 2가지 상이한 방법, 즉 나노침전 및 나노에멀전에 의해 케토코나졸-지방산 컨쥬게이트 중 일부의 나노입자화를 조사하였다.

[0478] **나노침전:** 이 방법에서는, 프로드러그 컨쥬게이트 및 지질 또는 중합체와 같은 상이한 외부 양친매성 담체를 테트라하이드로푸란 및 아세톤 (1:3)의 혼합물 용액 중에 초기에 용해시키고, 격렬한 교반 조건 하에서 물을 함유하는 계면활성제 (0.1~0.25%) 내로 적가하였다. 이어서, 최종 용액을 18~20시간 동안 실온에서 교반되게 하여 유기 용매를 증발시켰다. 이어서, 생성된 용액을 희석시키고, 원리분리하고, 제타-사이저(zeta-sizer)로 분석하여 입자 크기 및 용액의 균질성을 얻었다. 표 4는 케토코나졸-메틸렌-카프릴레이트 컨쥬게이트(KMC)로부터 제조된 나노입자 중 일부의 조성, 크기 및 다분산도(PDI)를 나타낸다.

표 4

[0479]

프로드러그 컨주게이트	외부 담체	H <sub>2</sub> O 중 계면활성제	Z <sub>avg</sub> nm(PDI)
KMC (15mg)	15mg 스테아르산-PEG-스테아르산(SA-PEG-SA)	0.25% Polaxomer	256.3-268.2 (0.142)
	15mg SA-PEG-SA	0.5% PVA	252.3-277.6 (0.15-0.227)
	30mg PLGA		213.3-230.2 (0.03-0.07)
	0.1% Tween 80	0.25% Polaxomer	185.5-210.4 (0.15-0.2)
	30mg 레시틴 (에그(egg)로부터)	0.25% Polaxomer	178.2-190.8 (0.17-0.2)

[0480]

나노에멀전: 이 방법에서는, 라우릴 알코올, 또는 에탄올 및 Captex 355 (카프릴산의 디/트리글리세라이드)의 혼합물 중에 프로드러그를 용해시켰다. 이 지질계 용액을 특정 백분율의 계면활성제, 예를 들어 수소화 PEG35 피마자유 (Cremophor EL) 내로 첨가하였다. 이어서, 지질 및 계면활성제의 혼합물을, 겔보기에 조대(coarse) 에멀전으로 이루어진 탁한 액체를 형성할 때까지 물에 대해 점증(titrate)시켰다. 생성된 용액을 제타-사이저로 분석하여 입자 크기 및 용액의 균질성을 얻었다. 표 5는 케토코나졸-메틸렌-카프릴레이트 컨주게이트(KMC)로부터 제조된 나노에멀전 중 일부의 조성 및 크기를 나타낸다.

표 5

[0481]

오일상	계면활성제	오일 : 계면활성제	물 %	소적(droplet) 크기(nm)
라우릴 알코올	PEG-35 수소화 피마자유	1:2	70	341
			80	273
			90	107
라우릴 알코올: Captex 355 (1:1)	PEG-35 수소화 피마자유	1:2	70	1016
			80	274
			90	124
Captex 355 : 에탄올 (2:1)	PEG-35 수소화 피마자유	1:2	70	140
			80	40
			90	33

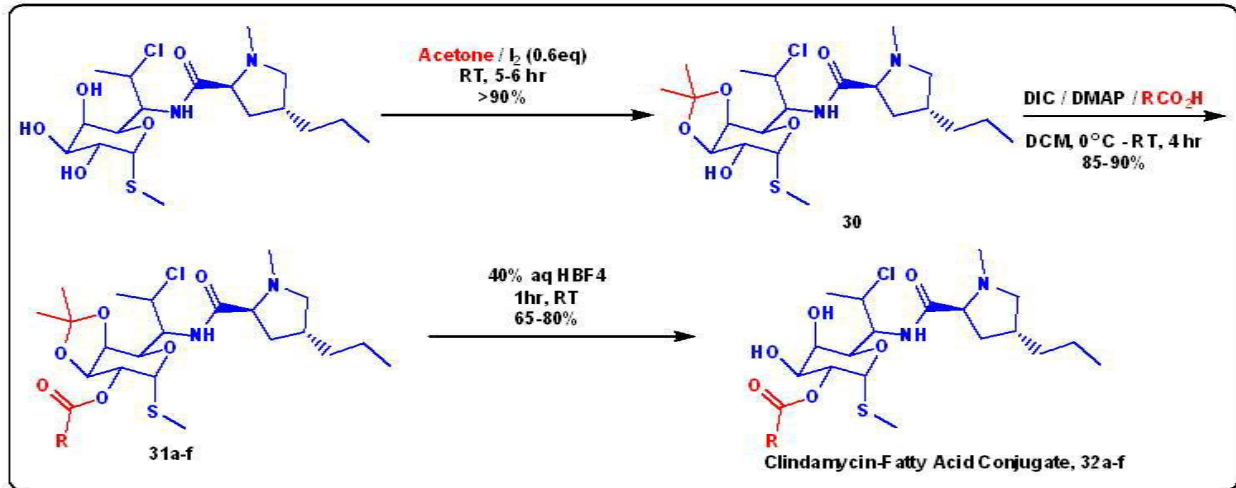
[0482]

실시예 10: 항세균 클린다마이신 컨주게이트의 합성.

[0483]

반응도식 9에 도시된 바와 같이 클린다마이신 지방산 컨주게이트(32a 내지 32f)를 합성하였다.

[0484] [반응도식 9]



[0485]

[0486] 클린다마이신 운데실레네이트 (32a)의 합성

[0487] **단계-1: 클린다마이신 아세트나이드(30)의 합성:** 아세톤 (20ml) 중 클린다마이신 염산염 (1g, 2.167mmol)의 현탁액에, 실온에서 아르곤 하에서 요오드 펠릿 (0.220g, 0.866mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5~6시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 티노황산나트륨의 포화 수용액으로 요오드를 케칭하고, 회전 증발기를 사용하여 과량의 아세톤을 증발시켰다. 남아 있는 수성상을 DCM (3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.2:9.8)으로 통과시켜 백색 포말(fluffy) 분말로서 클린다마이신 아세트나이드를 수득하였다. *R<sub>f</sub>* 0.6 (MeOH:DCM; 1:9).

[0488] **단계-2: 클린다마이신 아세트나이드 운데실레네이트(31a)의 합성:** 건조 DCM 중 운데실레네산 (0.238g, 1.292mmol)의 교반 중 용액에 0°C에서 DIC를 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반되게 하였다. 이어서, DCM 중 클린다마이신 아세트나이드 (0.5g, 1.077mmol) 및 DMAP (0.039g, 0.323mmol)의 용액을 0°C에서 적가하고, 추가 4시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 1N HCl 및 염화암모늄의 포화 수용액으로 케칭하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.1:9.9)으로 통과시켜 끈적끈적한 황색 화합물로서 클린다마이신 아세트나이드 운데실레네이트를 수득하였다. *R<sub>f</sub>* 0.9 (MeOH:DCM; 1:9).

[0489] **단계-3: 클린다마이신 운데실레네이트(32a)의 합성:** MeOH 중 클린다마이신 아세트나이드 운데실레네이트 (0.713g, 1.1308mmol)의 교반 중 용액에 0°C에서 수성 HBF<sub>4</sub> (1.34ml)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반되게 하였다. 메탄올을 증발시켰으며, NaHCO<sub>3</sub>의 수성 현탁액을 잔류물에 첨가하고, 이어서 DCM (3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.125:9.875)으로 통과시켜 시럽상 담황색 화합물로서 클린다마이신 운데실레네이트를 수득하였다. *R<sub>f</sub>* 0.7 (MeOH:DCM; 1:9). δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (3H, t, *J* 6.5), 1.25-1.45 (16H, m), 1.54 (3H, d, *J* 6.5), 1.66 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.41 (2H, t, *J* 7.5), 2.45 (3H, s), 2.75 (1H, d, *J* 10.5), 3.09 (1H, dd, *J* 7.0 및 3.0), 3.25 (1H, br s), 3.67-3.69 (2H, m), 3.87 (1H, dd, *J* 9.5 및 10.0), 4.10 (1H, d, *J* 9.5), 4.20 (1H, dd, *J* 9.5 및 10.0), 4.72 (1H, q, *J* 7.0), 4.94 (1H, d, *J* 10.5), 5.00 (1H, d, *J* 17.0), 5.13 (1H, br s), 5.16 (1H, dd, *J* 5.5 및 10.0), 5.56 (1H, d, *J* 5.5), 5.79-5.87 (1H, m), 8.13 (1H, d, *J* 9.0). HRMS, *m/z* 관찰치: 591.2728, C<sub>29</sub>H<sub>52</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sup>+</sup> (*M+H*)<sup>+</sup> 계산치: 591.3229.

[0490] **클린다마이신 팔미테이트(32b)의 합성:** 클린다마이신 운데실레네이트에 대해 기재된 것과 유사한 방법으로 클린다마이신으로부터 클린다마이신 팔미테이트를 합성하였다. δ<sub>H</sub> (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.92 (6H, m, *J* 6.5), 1.25-1.52(24H, m), 1.53 (3H, *J* 6.5), 1.67 (2H, m), 1.95(2H, m), 2.11 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.38 (2H, t, *J* 7.5), 2.42 (3H, s), 2.73 (1H, d, *J* 10.5), 3.08 (1H, dd, *J* 10.5 및 3.5), 3.23 (1H, br s), 3.67 (1H, br



s), 3.85 (1H, dd, *J* 10.5 및 10.0), 4.08 (1H, d, *J* 10), 4.19 (1H, dd, *J* 8.5 및 10.0), 4.72 (1H, q, *J* 6.5), 5.10 (1H, br s), 5.16 (1H, dd, *J* 5.5 및 10.0), 5.55 (1H, d, *J* 5.5), 8.115 (1H, d, *J* 9.5). HRMS, *m/z* Observed 663.6183,  $C_{34}H_{64}ClN_2O_6S^+$  (*M+H*)<sup>+</sup> 계산치: 663.4168.

[0491] 유사하게, 32b에 대해 상기에 나타난 바와 유사한 절차를 사용하여 클린다마이신으로부터 다른 지방산 컨쥬게이트를 또한 합성하였다. 합성된 클린다마이신 컨쥬게이트 지방산 컨쥬게이트 중 일부에 대한 질량 분석 데이터가 표 6에 나타나 있다.

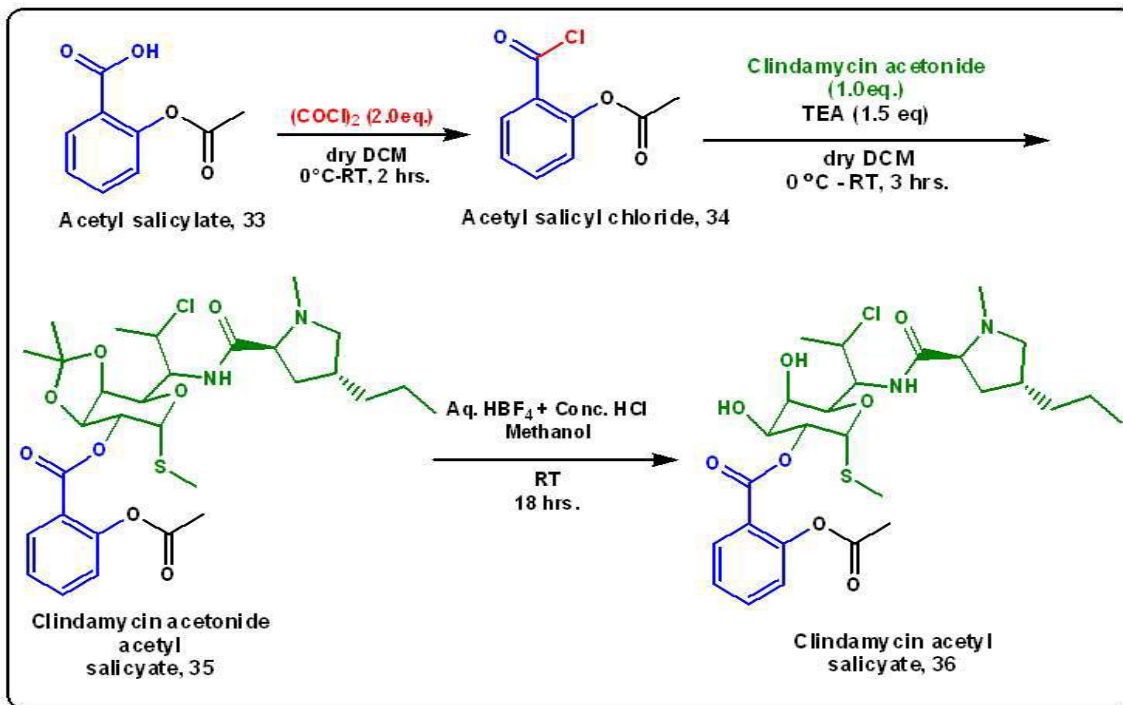
표 6

화합물 명칭	분자식	관찰된 질량	계산된 질량
클린다마이신 라우레이트 (32c)	$C_{30}H_{56}ClN_2O_6S^+$ [ <i>M+1</i> ] <sup>+</sup>	607.2750	607.3542
클린다마이신 스테아레이트 (32d)	$C_{36}H_{68}ClN_2O_6S^+$ [ <i>M+1</i> ] <sup>+</sup>	691.4557	691.4481
클린다마이신 올레레이트 (32e)	$C_{36}H_{66}ClN_2O_6S^+$ [ <i>M+1</i> ] <sup>+</sup>	689.4393	689.4325
클린다마이신 리놀레이트 (32f)	$C_{36}H_{64}ClN_2O_6S^+$ [ <i>M+1</i> ] <sup>+</sup>	687.4228	687.4168

[0493] 실시예 11: 클린다마이신 살리실산 컨쥬게이트의 합성.

[0494] 반응도식 10에 도시된 바와 같이 클린다마이신 살리실산 컨쥬게이트를 합성하였다.

[0495] [반응도식 10]



[0496]

[0497] 단계-1: 클린다마이신 아세토나이드(30)의 합성: 아세톤 (20ml) 중 클린다마이신 염산염 (1g, 2.167mmol)의 현탁액에, 실온에서 아르곤 하에서 요오드 펠릿 (0.220g, 0.866mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5~6시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 티노황산나트륨의 포화 수용액으로 요오드를 케칭하고, 회전 증발기를 사용하여 과량의 아세톤을 증발시켰다. 남아 있는 수성상을 DCM (3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.2:9.8)으로 통과시켜 백색 포말 분말로서 클린다마이신 아세토나이드를 수득하였다. *R<sub>f</sub>* 0.6 (MeOH:DCM; 1:9).

[0498] 단계-2: 클린다마이신 아세토나이드 아세틸 살리실레이트(35)의 합성: DCM 중 염화옥살릴 (0.21g, 1.666mmol)을

함유하는 교반 중 반응 혼합물에, DMF (0.5ml)를 0°C에서 적가하였다. 버블링의 중지 후에, 이 혼합물을 DCM 중 아세틸 살리실레이트 (아스피린) (0.15g, 0.833mmol)를 함유하는 교반 중 반응 혼합물에 첨가하고 2시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 건조 DCM 중 클린다마이신 아세트나이드 (0.351g, 0.7575mmol), TEA (0.114g, 1.1363mmol)를 함유하는 반응 혼합물에 적가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 으로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 황색을 띤 분말을 수득하였다.  $R_f$  0.4 (EtOAc:Hex; 1:1).

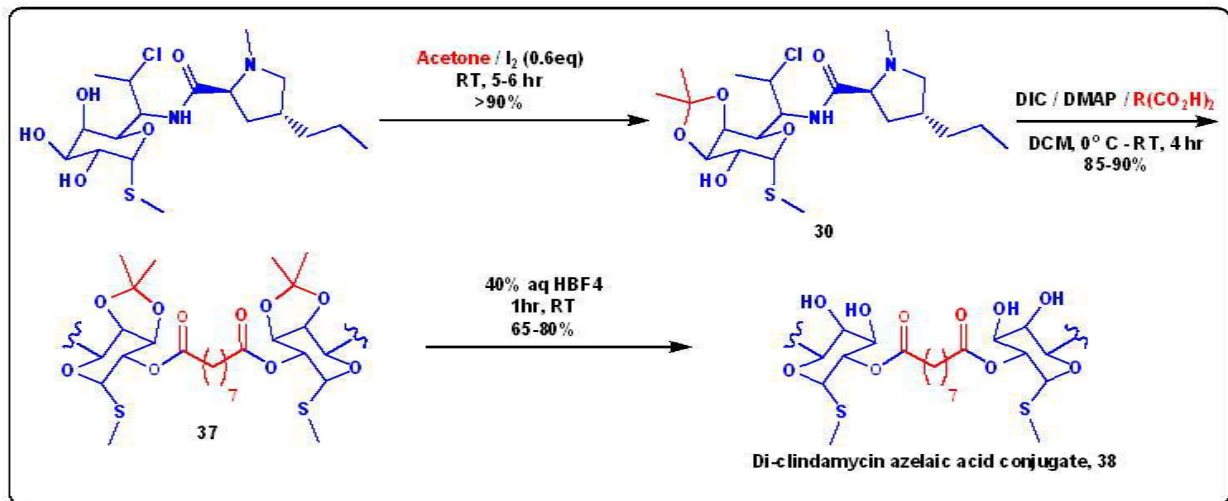
[0499] **단계-3: 클린다마이신 아세틸 살리실레이트(36)의 합성:** MeOH 중 클린다마이신 아세트나이드 아세틸 살리실레이트 (0.5g, 0.7972mmol)를 함유하는 교반 중 반응 혼합물에, 수성 HBF<sub>4</sub> (1.5ml)를 0°C에서 적가하고, 5시간 동안 교반되게 하였다. 몇 방울의 진한 HCl을 첨가하고 72시간 동안 교반하였다. 메탄올을 증발시키고, NaHCO<sub>3</sub>의 수성 현탁액을 첨가하고, DCM (3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.15:9.85)으로 통과시켜 황색을 띤 분말을 수득하였다.  $R_f$  0.2 (MeOH:DCM; 0.2:9.8).  $\delta_H$  (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (6H, m), 1.250-1.411 (7H, m), 1.537 (3H, s), 2.005 (3H, s), 2.353-2.459 (1H, m), 2.485 (3H, br s), 3.014-3.038 (1H, m), 3.117 (1H, s), 3.298 (1H, m), 4.064-4.078 (1H, d, *J* 7), 4.437 (1H, m), 4.477 (1H, m), 4.553 (1H, m), 4.668 (1H, m), 4.668 (1H, m), 5.400-5.612 (2H, m), 6.886-6.917(1H, m), 6.961-6.977 (1H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.448-7.464 (1H, m), 7.859 (1H, br s), HRMS, *m/z* 관찰치: 545.2108, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>C<sub>1</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sup>+</sup> (*M*-Ac+H)<sup>+</sup> 계산치: 545.2083.

[0500] 유사하게, 클린다마이신 아세틸 살리실레이트(36)에 대해 상기에 기재된 바와 유사한 절차를 사용하여 케토코나졸로부터 다른 메틸렌 지방산 에스테르 컨쥬게이트를 또한 합성하였다.

[0501] **실시예 12: 아젤라산의 클린다마이신 이량체의 합성.**

[0502] 반응도식 11에 도시된 바와 같이 아젤라산의 클린다마이신 이량체(38)를 수행하였다.

[0503] [반응도식 11]



[0504]

[0505] **단계-1: 클린다마이신 아세트나이드(30)의 합성:** 아세톤 (20ml) 중 클린다마이신 염산염 (1g, 2.167mmol)의 현탁액에, 실온에서 아르곤 하에서 요오드 펠릿 (0.220g, 0.866mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5~6시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 티노황산나트륨의 포화 수용액으로 요오드를 퀀칭하고, 회전 증발기를 사용하여 과량의 아세톤을 증발시켰다. 남아 있는 수성상을 DCM (3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.2:9.8)으로 통과시켜 백색 포말 분말로서 클린다마이신 아세트나이드를 수득하였다.  $R_f$  0.6 (MeOH:DCM; 1:9).

[0506] **단계-2: 아젤라산에 의한 클린다마이신 아세트나이드의 이량체(37)의 합성:** 건조 DCM 중 아젤라산 (0.202g, 1.077mmol)의 교반 중 용액에, 0°C에서 DIC (0.380g, 3.015mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반되게 하였다. 이어서, DCM 중 클린다마이신 아세트나이드 (1.0g, 2.154mmol) 및 DMAP (0.078g,

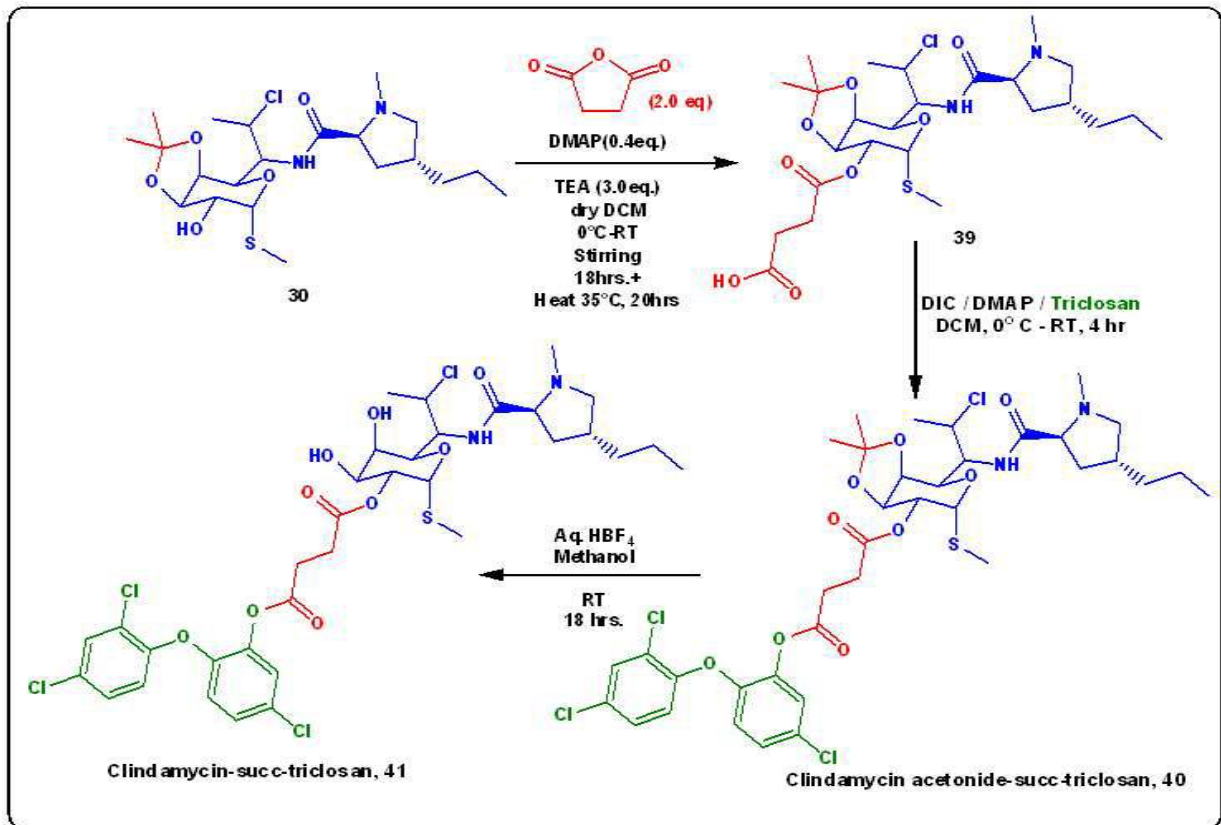
0.646mmol)의 용액을 0°C에서 적가하고, 4시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 및 염화암모늄의 포화 수용액으로 켄칭하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.1:9.9)으로 통과시켜 고체 무색 화합물로서 원하는 클린다마이신 유도체를 수득하였다.  $R_f$  0.8 (MeOH:DCM; 1:9).

[0507] **단계-3: 아젤라산에 의한 클린다마이신의 이량체(38)의 합성:** 메탄올 중 아젤라산에 의한 클린다마이신 아세트나이드 이량체 (0.690g, 0.689mmol)를 함유하는 교반 중 반응 혼합물에, 수성  $\text{HBF}_4$  (1.16ml)를 0°C에서 적가하고, 2시간 동안 그것을 교반되게 하였다. 메탄올을 증발시켰으며,  $\text{NaHCO}_3$ 의 수성 현탁액을 잔류물에 첨가하고, 이어서 DCM (3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼 (용리제 - MeOH:DCM; 0.1:9.9)으로 통과시켜 고체 무색 화합물로서 원하는 클린다마이신 이량체 유도체를 수득하였다.  $R_f$  0.6 (MeOH:DCM; 1:9).  $\delta_H$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (6H, t,  $J$  6.5), 1.27-1.35 (8H, m), 1.44 (2H, d,  $J$  11.5), 1.54 (6H, d,  $J$  7.0), 1.66 (2H, m), 2.05 (4H, m), 2.11 (4H, m), 2.13 (6H, s), 2.41 (4H, t,  $J$  7.5), 2.45 (6H, br s), 2.75 (2H, d,  $J$  11), 3.08 (2H, dd,  $J$  10.0 및 3.0), 3.25 (2H, br s), 3.69 (2H, m), 3.86 (2H, dd,  $J$  10.0 및 10.0), 4.10 (2H, d,  $J$  9.5), 4.19 (2H, dd,  $J$  9.5 및 9.5), 4.73 (2H, q,  $J$  6.5), 5.11 (2H, br s), 5.16 (2H, dd,  $J$  5.5 및 10.0), 5.55-5.56 (2H, d,  $J$  5.5), 8.12 (2H, d,  $J$  9.0). ESI-MS,  $m/z$  관찰치: 501.73,  $\text{C}_{45}\text{H}_{80}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_{12}\text{S}_{22}^+$  [(M+2H)/2]<sup>+</sup> 계산치: 501.23.

[0508] **실시예 13: 클린다마이신 트리클로산 컨주게이트의 합성.**

[0509] 반응도식 12에 도시된 바와 같이 클린다마이신 트리클로산 컨주게이트(41)를 합성하였다.

[0510] [반응도식 12]



[0511]

[0512] **단계-1: 클린다마이신 아세트나이드 석시네이트(39)의 합성:** THF 중 석신산 무수물 (0.214g, 2.154mmol)을 함유하는 교반 중 반응 혼합물에, THF 중 DMAP (N,N'-디메틸 아미노피리딘) (0.052g, 0.4308mmol)의 용액을 0°C에서 적가하고, 1시간 동안 교반되게 하였다. 상기 교반 중 반응 혼합물에, THF 중 클린다마이신 아세트나이드 (0.5g, 1.077mmol) 및 TEA의 용액을 0°C에서 적가하고, 18시간 동안 교반되게 하였다. 이어서, 이를 20시간 동안 35°C에서 가열하였다. 교반 중 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 1N HCl로 세척하고, DCM

(3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다.  $R_f$  0.4 (MeOH:DCM; 1:9).

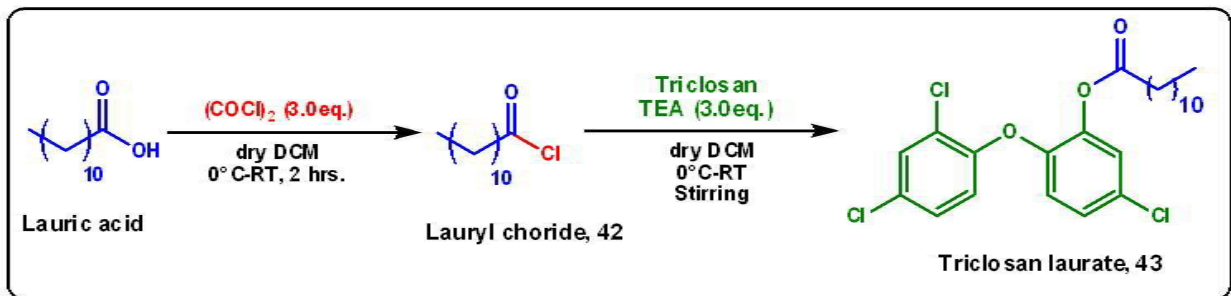
[0513] **단계-2: 클린다마이신 아세트나이드 석시네이트 트리클로산(40)의 합성:** 건조 DCM 중 클린다마이신 아세트나이드 석시네이트 (0.323g, 0.5715mmol)를 함유하는 교반 중 반응 혼합물에, DIC (0.1g, 0.8001mmol)를 0°C에서 적가하고, 10분 동안 교반되게 하였다. 상기 교반 중 반응 혼합물에, 건조 DCM 중 트리클로산 (0.165g, 0.5715mmol) 및 DMAP (N,N'-디메틸 아미노피리딘) (0.020g, 0.1714mmol)의 용액을 0°C에서 적가하고, 3시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 및 염화암모늄의 포화 수용액으로 켄칭하고, DCM (3 X 15ml)으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켜 끈적끈적한 황색 화합물을 수득하였다.  $R_f$  0.9 (MeOH:DCM; 1:9).

[0514] **단계-3: 클린다마이신 석시네이트 트리클로산 (41)의 합성:** MeOH 중 클린다마이신 아세트나이드 석시네이트 트리클로산 (0.210g, 0.2510mmol)을 함유하는 교반 중 반응 혼합물에, 수성  $\text{HBF}_4$  (0.4ml)를 0°C에서 적가하고, 18 시간 동안 교반되게 하였다. 메탄올을 증발시켰으며,  $\text{NaHCO}_3$ 의 수성 현탁액을 첨가하고, DCM (3 X ml)으로 추출 하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼(용리제 - MeOH:DCM; 1:9)으로 통과시켜 황색을 띤 분말을 수득하였다.  $R_f$  0.7 (MeOH:DCM; 0.2:9.8).  $\delta_H$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.90 (3H, m), 1.135-1.467 (7H, m), 1.514 (3H, s), 2.160(3H, s), 2.472 (3H, br s), 2.719-2.826 (3H, m), 3.039-3.077 (1H, m), 3.117 (1H, br s), 3.190-3.229 (1H, d,  $J$  19.5), 3.663-3.688 (1H, m), 3.847 (1H, m), 3.979-4.011 (1H, m), 4.058-4.076 (1H, d,  $J$  9), 4.152-4.169 (1H, d,  $J$  8.5), 4.348-4.468 (2H, m), 4.686 (1H, br s), 5.159-5.149 (1H, br s), 5.489 (1H, m), 6.814-6.797 (1H, d,  $J$  8.5), 6.875-6.857 (1H, d,  $J$  9), 7.229-7.142 (3H, m), 7.449 (1H, s). ESI-MS,  $m/z$  관찰치: 797.07,  $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_9\text{S}^+$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 계산치: 797.14.

[0515] **실시예 14: 트리클로산 지방산 컨쥬게이트의 합성.**

[0516] 반응도식 13에 도시된 바와 같이 트리클로산 지방산 컨쥬게이트(43)를 합성하였다.

[0517] [반응도식 13]



[0518]

[0519] **단계-1: 트리클로산 라우레이트(43)의 합성:** DCM 중 염화옥살릴 (2.534g, 19.96mmol)을 함유하는 교반 중 반응 혼합물에, DMF (0.6ml)를 0°C에서 적가하였다. 버블링의 중지 후에, 이 혼합물을 DCM 중 라우르산 (2.0g, 9.98mmol)을 함유하는 교반 중 반응 혼합물에 첨가하고 2시간 동안 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 건조 DCM 중 트리클로산 (2.64g, 9.14mmol), TEA (2.09g, 20.72mmol)를 함유하는 반응 혼합물에 적가하고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl으로 세척하고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 컬럼(용리제 - MeOH:DCM; 0:10)으로 통과시켜 유상 액체를 수득하였다.  $R_f$  0.9 (MeOH:DCM; 0.2:10).  $\delta_H$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.881 (3H, t,  $J$  6.5), 1.230-1.252 (16H, m), 1.632 (2H, quin,  $J$  7, 7.5), 2.463 (2H, t,  $J$  7.5), 6.838 (1H, d,  $J$  3), 6.856 (1H, d,  $J$  3.5), 7.149-7.157 (1H, m), 7.186-7.191 (1H, m), 7.444 (1H, d,  $J$  2.5) ESI-MS,  $m/z$  관찰치:  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{O}_3$  관찰치: 501.73,  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{Cl}_3\text{O}_3$  [( $M+2H$ )/2]<sup>+</sup> 계산치: 501.23.

[0520] **실시예 16: 클린다마이신 컨쥬게이트의 나노입자의 제조.**

[0521] 클린다마이신 프로드러그 클린다마이신 컨쥬게이트 중 일부에 나노입자 형성을 수행하였다. 다음과 같은 2가지



기술로 나노입자를 형성하였다: 나노침전에 의한 중합체 나노입자, 및 필름-수화 방법에 의한 자기-집합(self-assembly) 나노입자.

- [0522] 나노침전에 의한 중합체 나노입자: 클린다마이신 운데실레네이트 (25mg)를 THF (1.0ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 이 용액을 실온에서 1200rpm으로 교반하면서 1% PVA 수용액에 적가하였다. 24시간 동안 교반을 계속하여 THF를 제거하였다. 이어서, 분산액을 10분 동안 1000rpm으로 원심분리하여 임의의 더 큰 입자를 제거하였다. 도 23에 도시된 바와 같이, 생성된 분산액은 평균 입자 크기가 약 218nm였으며 급격한 분포(PDI = 0.149)를 가졌다.
- [0523] 필름-수화 방법에 의한 자기-집합 나노입자: 난황 레시틴 (3 mg) 및 클린다마이신 라우레이트 (10 mg)를 4.0ml 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 0.1ml의 물로 수화하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 60 °C에서 대기압에서 회전 증발기 상에서 회전시켜 자기-집합된 조 입자(또는 리포솜)를 수득하였다. 조 입자를 Sephadex G-25 컬럼으로 통과시켜 임의의 유리 상태의 클린다마이신 라우레이트를 제거하였다. 초기의 탁한(turbid) 분획을 수집하고, 함께 풀링(pooling)하고, 마지막으로 200 nm 막이 고정된 크기 배제기(30X, 왕복으로)로 통과시켰다. 가공된 리포솜 현탁액을 Malvern ZetaSizer로 특성화하여 크기 분포를 얻었다. 얻어진 분포는 좁았으며, 리포솜의 평균 크기는 도 24에 도시된 바와 같이 약 158 nm였다.
- [0524] **실시예 17: 합성된 항진균 킨주게이트의 시험관내 생물학적 효능 연구.**
- [0525] 주로 하기의 3가지 방법에 의해 본 발명의 항진균 킨주게이트의 효능을 조사하였다:
- [0526] (i) a) 한천 플레이트 연속 희석, 및 b) 브로쓰 매크로 및 마이크로 희석 방법에 의한 최소 억제 농도(MIC)의 결정
- [0527] (ii) a) 한천 웰 확산 방법 및 b) Kirby Bauer(Kirby Bauer) 디스크 확산 방법에 의한 억제 구역(ZOI)의 결정
- [0528] (iii) 알라머 블루 및 생존 카운트 방법에 의한 시간 살균 속도론 검정
- [0529] 최소 억제 농도(MIC): 본 명세서에서, MIC는 진균의 100% 성장을 억제하는 최소 억제 농도로 여겨지며, 이는 최소 살진균 농도(minimum fungicidal concentration, MFC)와 등가이다.
- [0530] M. 푸르푸르를 리밍 노트만(Leeming Notman, LN) 배지로 제조된 한천 플레이트 상에서 성장시킨다(문헌[Journal of Clinical Microbiology (1987), 25:2017-9 및 그 안의 참고문헌]). 한천 희석 방법에 의한 MIC를 위하여, 가용화된 항진균 조성물의 적절한 희석액을 용융된 LN 배지가 들어있는 오토클레이빙된 실린더에 첨가하였다. 용액을 보텍싱(vortex)하고, 내용물을 적절하게 표지된 별개의 멸균 페트리 디쉬 내로 부었다. 일단 플레이트를 세팅했으면, 소정의 CFU/ml로 조정된 M. 푸르푸르 접종균을 한천 플레이트 상에 스트리킹(streak)하고, CO<sub>2</sub> 분위기 중에서 2일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, M. 푸르푸르 성장을 확인하기 위해 플레이트를 시각적으로 관찰하였다. MIC는 성장을 일으키지 않는 항진균 활성제의 시험된 최저 희석액으로 정의된다. 대조 화합물인 케토코나졸에 대한 MIC 값에 대한 항진균 활성제의 MIC 값의 대비를 행하였다. 항진균 활성제의 효능은 상응하는 MIC 값으로 나타내었다.
- [0531] 장비 및 시약: 미생물균: 말라세지아 푸르푸르(Malassezia furfur) (MTCC 1374); 한천 배지: 각각의 농도에서 시험하고자 하는 각 활성제를 위한 60ml 리밍 노트만 배지; 용매: DMSO (디메틸설폭사이드), 물, 활성화제에 적합한 기타 물질; 페트리 디쉬: 시험하고자 하는 농도당 항진균 활성제당 3개의 디쉬, 멸균됨, 크기 = 15mm x 100mm.
- [0532] 실험 절차: 브로쓰 및 한천 희석은 항미생물 감수성 시험을 위하여 일상적으로 사용되는 방법이다. 따라서, MIC를 연구하기 위해, 한천 플레이트 희석 방법을 LN 배지와 함께 사용하였다. 각각의 실험 셋업을 3회 반복하여 행하였으며, 다음과 같이 수행하였다:
- [0533] (i) 제조업체의 사용설명서에 따라 LN 배지를 제조하였다.
- [0534] (ii) 배지를 오토클레이빙(121 °C, 15 min)하고, 50 °C로 냉각시켰다. 항생제 클로람페니콜 (작업 농도 0.25mg/ml) 및 사이클로헥시미드 (작업 농도 0.04mg/ml) 및 2% 올리브유를 적절하게 첨가하였다.
- [0535] (iii) 일단 배지를 냉각시켰으면, 항진균 조성물 및 대조 용액의 필요한 양을 계산하였다. 항진균 조성물 및 대조균의 스톱을 DMSO 중의 소정 농도로 제조하였다. 항진균제의 MIC에 따라 농도의 범위를 조사하였다.
- [0536] (iv) 스톱으로부터 각각 (최고 희석을 위한) 적절한 부피를 취하고, LN 배지로 추가로 희석시켜 최종 부피에 필



요한 범위를 달성하였다.

- [0537] (v) 한 예로서, 최초 희석액을 120ml에 이르게 하고 멸균 조건 하에서 200ml 오토클레이빙된 실린더 중에서 희석시키고, 20초 동안 보텍싱하고, 적절하게 표지된 3개의 멸균 페트리 플레이트 내에 20ml씩 부었다. 유사하게, 상기 절차에 의해 대조군을 또한 제조하였다. 이런 방법으로 모든 희석을 행하였으며, 항진균 조성물 및 대조군을 함유하는 한천 플레이트를 제조하였다.
- [0538] (vi) 이들 플레이트를 바이오세이프티 후드(biosafety hood) 내에 고화되게 두고, 고화 후에는, 다음날에 행할 오염 점검을 위해 이들을 스택하고 보관하였다.
- [0539] (vii) 다음날에 접종균의 제조를 행하였으며, 접종균 밀도를  $5.1 \times 10^3$ 으로 조정하고, 약물을 함유하는 한천 플레이트를 무균적으로 스트리킹하였다.
- [0540] (viii) 플레이트를  $(30 \pm 2)^\circ\text{C}$  및 5%  $\text{CO}_2$ 에서  $\text{CO}_2$  인큐베이터 내에서 인큐베이션하였으며, 6일 동안 매 24시간 후마다 판독을 수행하였다.
- [0541] 도 25는 TEG계 칸주게이트에 대한 MIC 한천 플레이트 검정의 대표적인 사진을 도시한다. 도 26은 메틸렌 및 에틸렌계 칸주게이트에 대한 MIC 한천 플레이트 검정의 대표적인 사진을 도시한다. 도 27은 칸주게이트 KMP 및 KAH에 대한 MIC 한천 플레이트 검정의 대표적인 사진을 도시한다.
- [0542] 예시적인 케토코나졸 프로드러그 칸주게이트 중 일부에 대한 MIC 값이 표 7에 요약되어 있다.

**표 7**

케토코나졸의 일부 예시적인 칸주게이트의 MIC 값

[0543]

칸주게이트	MIC ( $\mu\text{M}$ )
케토코나졸-메틸렌-카프릴레이트(KMC)	0.94-3.7
케토코나졸-메틸렌-올레이트(KMO)	1.88-7.5
케토코나졸-메틸렌-리놀레이트(KMLi)	7.5
케토코나졸-메틸렌-라우레이트(KML)	1.88-3.7
케토코나졸-메틸렌-운데실레네이트(KMU)	3.7-7.5
케토코나졸-메틸렌-팔미테이트(KMP)	1.88
케토코나졸-에틸렌-카프릴레이트(KEC)	1.88
케토코나졸-1-에틸렌-올레이트(KEO)	1.88-3.7
케토코나졸-1-에틸렌- 라우레이트(KEL)	1.88-3.7
케토코나졸-1-에틸렌-운데실레네이트(KEU)	1.88-7.5
케토코나졸-1-에틸렌-팔미테이트(KEP)	3.7-7.5
케토코나졸-1-에틸렌-미리스테이트(KEM)	1.88-3.7
케토코나졸-1-에틸렌-올레일카르보네이트(KCO)	1.88
케토코나졸-트리에틸렌글리세릴-케토코나졸	0.94-3.7
케토코나졸- 올레일-트리에틸렌글리세릴카르보네이트	7.5-15

- [0544] 억제 구역(ZOI) 검정에 의한 케토코나졸 칸주게이트의 비교 연구: 말라세지아 푸르푸르는 인간 피부 분비물 세포외 리파제의 정상 미생물종이며, 이때 상기 세포외 리파제는 그들 주위 환경 내의 지방-산의 에스테르/카르보네이트 결합에 대해 작용하고 그들의 생존을 위한 영양분을 제공한다. 실시예 3에 기재된 바와 같이 음성 대조 화합물인 케토-N-헥사데실아세트아미드(KAH)를 합성하였다. KAH는 지방산과 케토코나졸 사이의 링커가 아미드 결합이기 때문에 음성 대조군으로서 작용한다. 리파제는 아미드 결합에 작용하여 화합물을 다시 케토코나졸로 절단할 수 없다. 음성 대조(KAH) 및 양성 대조 케토코나졸과 함께 케토코나졸 칸주게이트를 사용하여 생물학적 효능 비교 연구를 수행하였다.
- [0545] 한천 웰 확산 방법에 의한 ZOI의 결정을 사용하여 미생물 성장의 완전 억제를 연구하였다.
- [0546] 장비 및 시약: 미생물균: 말라세지아 푸르푸르 (MTCC 1374); 한천 배지: 각각의 농도에서 시험하고자 하는 각 활성제를 위한 60ml 리밍 노트만 배지; 용매: DMSO, 물 및 활성화제에 적합한 기타 물질; 페트리 디쉬: 시험하고자 하는 농도당 항진균 활성제당 3개의 디쉬, 멸균됨, 크기 = 15mm x 100mm; 및 한천 플레이트 내로의 편칭

구멍(6mm 직경)을 위한 멸균 스트로.

- [0547] 실험 절차: 한천 웰 확산 방법에 의한 ZOI의 결정을 사용하여 미생물 성장의 억제를 보여주었다. 다음과 같이 실험을 수행하였다:
- [0548] (i) 제조업체의 사용설명서에 따라 사보라우드 텍스트로스 한천(Sabouraud's Dextrose agar, SDA) 배지를 제조하였다.
- [0549] (ii) SDA 배지를 오토클레이빙(121 °C, 15 min)하고, 50 °C로 냉각시켰다. 클로람페니콜 (작업 농도 0.25mg/ml), 사이클로헥시미드 (작업 농도 0.04mg/ml) 및 2% 올리브유를 적절하게 첨가하였다.
- [0550] (iii) 혈구계에 의해 접종균의 제조를 행하였으며, 접종균 밀도를  $5.1 \times 10^3$ 으로 조정하고, 약물을 함유하는 한천 플레이트를 무균적으로 스트리킹하였다.
- [0551] (iv) 일단 배지를 냉각시켰으면, 멸균 스트로를 사용하여 한천 플레이트 상에 6mm 폭의 웰을 펀칭하였다.
- [0552] (v) 필요에 따라 항진균 조성물 및 대조 용액의 양을 계산하였다. 항진균 조성물 및 대조균의 스톡을 DMSO 중의 소정 농도로 제조하였다.
- [0553] (vi) 음성 대조 화합물과 함께 프로드러그의 각각의 농도를 갖는 스톡으로부터 60  $\mu$ l의 적절한 부피를 취하였다.
- [0554] (vii) 플레이트를 (30  $\pm$  2)°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 CO<sub>2</sub> 인큐베이터 내에서 인큐베이션하였으며, 6일 동안 매 24시간 후마다 관독을 수행하였다. ZOI는 M. 푸르푸르의 완전 억제 웰 주위에서 확인되는 약물의 최저 농도로 정의된다.
- [0555] 도 28은 한천 웰 확산 방법에 의해 결정된 대표적인 ZOI의 사진을 도시한다. 도 29에 요약된 데이터가 나타내는 바와 같이, 케토코나졸-지방산 컨쥬게이트 및 케토코나졸에 대한 억제 구역 크기는 유사하였다. 그러나, 음성 대조 KAH에 대한 억제 구역 크기는 존재하지 않았다.
- [0556] 시간 살균 속도론 검정: 미생물의 성장 억제를 보여주기 위해 실험을 수행하였다. 제어된 조건 하에서의 하나 이상의 항진균제에 의한 효모 단리물의 살균의 결정이 시간 살균 검정으로 알려져 있다. 시간 살균 속도론 결과는 항진균/항세균 효능에 대한 지표가 되는 척도이다. 일반적으로, 진균 성장의 억제는 시험되는 프로드러그 화합물의 항진균 효능에 정비례한다.
- [0557] 2% 올리브유와 함께 사보라우드 텍스트로스 한천 브로쓰(SDB) 배지가 들어있는 플라스크에 말라세지아 푸르푸르를 접종하였다. 이어서, 대조 화합물인 케토코나졸과 함께 특정 농도의 활성 프로드러그 화합물을 브로쓰 배지에 첨가하였다. 사전 결정된 시점에서 샘플을 플라스크로부터 꺼내고, 멸균수로 희석시키고, SDA 한천 플레이트 상에 스트리킹하였다. 소정 온도에서 플레이트의 접종 후에 M. 푸르푸르 콜로니의 시각적 성장을 관찰하였다. 관찰된 콜로니의 개수를 카운팅하고, 그 수를 SDB 배지 ml당 콜로니 형성 단위(Colony Forming Unit), 즉 CFU/ml로 환산하였다. 따라서, CFU/ml 값이 더 낮을수록, 시험되는 화합물의 항진균 효과는 더 우수하다.
- [0558] 장비 및 시약: 미생물균: 말라세지아 푸르푸르 (MTCC 1374); 한천 배지: 각각의 농도에서 시험하고자 하는 각 활성제를 위한 60ml 리밍 노트만 배지; 용매: DMSO, 물 및 활성제에 적합한 기타 물질; 페트리 디쉬: 시험하고자 하는 활성제당 농도당 항진균 활성제당 3개의 디쉬, 멸균됨, 크기 = 15mm x 100mm; 및 튜브: 15ml 팔콘 (falcon) 멸균 튜브.
- [0559] 실험 절차: 다음과 같이 실험을 수행하였다:
- [0560] (i) M. 푸르푸르를 SDA 한천 플레이트 상에서 하룻밤 배양함으로써 이것을 로그 단계(log phase)로 가져왔다. 실험의 접종균 출발 밀도를 위하여 혈구계에 의해 세포 농도를 결정하고, 1ml의 조정된 접종균을 사이클로헥시미드 및 클로람페니콜 항생제를 가진 2% 올리브유를 함유하는 9ml의 SDB에 첨가하였다.
- [0561] (ii) 브로쓰를 첨가한 후에, 접종균 밀도를 희석 계수(dilution factor) 1:10으로 감소시켰는데, 예를 들어 출발 접종균이  $5 \times 10^5$  CFU/ml인 경우에는 이를  $5 \times 10^4$  CFU/ml 로 희석시켰다.
- [0562] (iii) 브로쓰-희석된 접종균 1.5ml씩을 15ml 팔콘 튜브에 첨가하였다. 이들 반응 튜브는 프로드러그 화합물의 0.25xMIC, 0.5xMIC, 1xMIC, 2xMIC, 및 4xMIC 및 8xMIC 농도를 위해 준비된 것이며, 이들 튜브를 온화하게 보택싱하였다.

- [0563] (iv) 사전 정의된 시점을 적절하게 선택하였다. 매시간 간격으로, 100 μl씩을 피펫으로 취하고 30초 동안 보텍싱하였다. 반응 튜브를 가능한 한 곧바로 30℃, 5% CO<sub>2</sub>의 인큐베이터로 다시 되돌려 놓았다.
- [0564] (v) 100 μl 용액으로부터, 30 μl씩을 SDA 한천 플레이트 상에서 평판배양하였다. 일단 플레이트를 스트리킹하고 인큐베이션하였으면, 콜로니를 48시간 후에 수동으로 카운팅하였다.
- [0565] 효모의 항진균 시간-살균 시험을 위한 표준화 파라미터가 표 8에 나타나 있다. 시간 살균 속도론 검정의 결과가 표 9 및 도 30 및 도 31b에 도시되어 있다. 도 30에서, 0.25 μg/ml에 대해 4시간에서의 시간 살균 곡선의 데이터는 케토코나졸 비교하여 KMC의 더 우수한 흡수를 보여주었다. 따라서, KMC는 케토코나졸보다 0.25 μg/ml에서 더 신속하게 작용하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 관찰은 도 31a 및 도 31b에 입증된 바와 같이 케토코나졸 및 KMC 둘 모두의 농도 범위 (0.125~1.0 μg/ml)에 대해 유효하다.
- [0566] [표 8] 항진균제에 대한 효모의 시간-살균 검정의 표준화 프로토콜
- [0567] 시험 방법 ..... 매크로회석 (10 ml) 시간-살균
- [0568] 배지.....2% 올리브유를 함유하는 사보라우드 텍스트로스 브로스 (SDB)
- [0569] 접종균 크기.....5 x 10<sup>5</sup> CFU/ml
- [0570] 인큐베이션 조건 (브로스)
- [0571] 온도 (℃) .....35
- [0572] 지속시간 (hr).....24
- [0573] 샘플링 시간 (hr) .....0, 2, 4, 8, 12, 및 24
- [0574] 전달 부피 (μl).....30
- [0575] 샘플링 전의 보텍싱.....에
- [0576] 한천 배지 ..... 사보라우드 텍스트로스 한천
- [0577] 인큐베이션 조건 (한천)
- [0578] 온도 (℃) .....35
- [0579] 지속시간 (h).....48
- [0580] 정량의 한계 (CFU/ml) ...50 해석(Interpretation)
- [0581] 살진균제 ..... 출발 접종균에 대비하여 CFU/ml에서 3-log<sub>10</sub>-단위 감소 또는 99.9%
  
- [0582] 표 9: 케토코나졸, KMC에 대한, 그리고 약물의 부재하에서의 시간-살균 속도론 검정에 대한 데이터

**표 9**

항미생물제 농도 (μg/ml)	콜로니화된 플레이트 면적 (mm <sup>2</sup> )			
	0hr	2hr	4hr	6hr
약물 없음	1.00E+05	1.30E+06	2.30E+06	3.30E+06
0.125 μg/ml KMC	1.00E+05	1.00E+06	6.60E+05	1.70E+05
0.125 μg/ml 케토코나졸	1.00E+05	1.30E+06	6.80E+05	1.30E+05
0.25 μg/ml KMC	1.00E+05	1.00E+06	1.00E+05	9.30E+04
0.25 μg/ml 케토코나졸	1.00E+05	6.90E+05	6.10E+05	1.50E+05
0.5 μg/ml KMC	1.00E+05	8.50E+05	4.30E+04	4.30E+04
0.5 μg/ml 케토코나졸	1.00E+05	6.30E+05	8.50E+05	6.60E+04
1.0 μg/ml KMC	1.00E+05	4.90E+05	6.00E+04	2.00E+04
1.0 μg/ml 케토코나졸	1.00E+05	8.00E+05	7.60E+05	1.80E+05

- [0584] 케토코나졸 칸쥬게이트의 리파제 매개 가수분해: 이 연구에서는, 케토코나졸 칸쥬게이트의 리파제 매개 가수분해를 연구하였다.
- [0585] 장비 및 시약: 미생물균: 말라세지아 푸르푸르 (MTCC 1374); 배지: 2개의 상이한 농도(125 및 250 µg/ml)의 시험하고자 하는 활성제를 갖는 SDB 50ml; 용매: 배지, 물, 활성화제에 적합한 기타 물질; 및 튜브: 15ml 팔콘 멸균 튜브.
- [0586] 실험 절차: 다음과 같이 실험을 수행하였다:
- [0587] (i) M. 푸르푸르를 SDA 한천 플레이트 상에서 하룻밤 배양함으로써 이것을 로그 단계로 가져왔다. 실험의 접종균 출발 밀도를 얻기 위하여 혈구계에 의해 세포 농도를 결정하였다.
- [0588] (ii) 1ml의 조정된 접종균  $10^5$  CFU/ml를 250 µg/ml 농도의 프로드러그와 함께 사이클로헥시미드 및 클로람페니콜 항생제를 가진 2% 올리브유를 함유하는 10ml의 SDB 내로 첨가하였다. 최종 혼합물을 30초 동안 보텍싱하였다.
- [0589] (iii) 5ml의 상기 혼합물을 피펫으로 취하여 15 ml 팔콘 튜브 내로 넣고, 5ml SDBO (올리브유를 함유하는 SDB)를 연속해서 첨가하여 125 µg/ml 농도의 프로드러그 제조하고, 생성된 용액을 보텍싱하였다.
- [0590] (iv) 유사하게, 음성 대조 KAH를 접종균 없이 동일한 농도의 프로드러그를 가진 SDBO 배지 중에 취입하였다. 그 후에, 튜브를 32°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 인큐베이션하였다. 일주 3에, KAH 용액을 함유하는 것을 포함한 1ml의 반응 혼합물을 취출하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하여 동일한 실험 조건 하에서 남아 있는 프로드러그 및 전환된 약물 둘 모두를 정량적으로 측정하였다.
- [0591] (v) 샘플을 농축시키고 HPLC로 분석하였다.
- [0592] 표 10의 데이터로부터 알 수 있는 바와 같이, 케토코나졸 칸쥬게이트는 아미드 칸쥬게이트, KAH에 대해 진균에 의해 분비되는 리파제에 감수성을 나타내었다. 프로드러그의 약물로의 절단 백분율의 결정을 HPLC에 의해 분석하였다. 시험 유기물은 말라세지아 푸르푸르였으며, 프로드러그의 가수분해 속도의 평가로서 시험 원칙에 임하였다.
- [0593] [표 10] HPLC 분석에 의한 프로드러그의 약물로의 리파제 매개 절단

**표 10**

	125 µg/ml		250 µg/ml	
<b>KAH + 접종균</b>	Keto=19%	KAH=80.4%	N/A	N/A
<b>KAH (접종균 없음)</b>	Keto=17.3%	KAH=82.6%	N/A	N/A
<b>KEC + 접종균</b>	Keto=77.0%	KEC=23%	Keto=74.05%	KEC=25.95%
<b>KEC (접종균 없음)</b>	Keto=21.8%	KEC=78.19%	Keto=16.8%	KEC=83.2%
<b>KMC + 접종균</b>	Keto=78.0%	KMC=21.0%	Keto=71.7%	KMC=28.2%
<b>KMC (접종균 없음)</b>	Keto=22.8%	KMC=77.1%	Keto=20.47%	KMC=79.5%

- [0595] 실시예 18: 합성된 항세균 칸쥬게이트의 시험관내 효능 연구
- [0596] S. 아루레우스(*S. aureus*)는 많은 다른 유형의 감염에 더하여 피부 감염을 일으킨다. 이는 연조직염(피부 바로 아래에 놓인 피부 및 조직의 감염), 보일스(boils) (모낭의 농(pus) 충전 감염), 농양(abscess) (피부 안 또는 아래의 농의 집합체), 용종(carbuncle) (농양보다 더 큰 감염, 통상 피부에 수 개의 개구를 가짐), 농가진 (농 충전 수포를 갖는 피부 감염)), 및 발진 (피부가 붉은색을 띠거나 붉게 착색된 부위인 것으로 보임)을 일으킬 수 있다. 본 발명의 합성된 칸쥬게이트의 효능을 조사하기 위하여, 미생물 성장의 완전 억제를 보여주기 위해 실험을 수행하였다. 이 실험에서는, 한천 플레이트 연속 희석 방법에 의해 MIC를 결정하여 합성된 칸쥬게이트의 효능을 평가하였다.
- [0597] 최소 억제 농도 (MIC): MIC는 항여드름 효능을 측정하는 지수이다. 일반적으로, 조성물의 MIC 값이 더 낮을수록, 그의 항세균 효능은 더 높는데, 그 이유는 세균의 성장을 억제할 수 있는 그의 고유 능력 때문이다.
- [0598] 이 실험에서는, 채프만 배지(Chapman Medium)로 제조된 한천 플레이트 상에서 S. 아루레우스를 성장시켰다(문헌 [*American Veterinary Research* (1947) 8:173]). 한천 희석 방법에 의한 MIC를 위하여, 가용화된 항세균 조성물의 적절한 희석액을 용융된 채프만 배지 (CM)가 들어있는 오토클레이빙된 측정 실린더에 첨가하였다. 실린더

를 보택싱하고, 내용물을 적절하게 표지된 별개의 멸균 페트리 디쉬 내로 부었다. 일단 플레이트를 세팅했으면, 소정의 CFU/ml로 조정된 S. 아우레우스 접종균을 한천 플레이트 상에 스트리킹하고, 혐기성 단지(anaerobic jar) 중에서 2일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 가시적인 S. 아우레우스 성장에 대해 플레이트를 관찰하였다. MIC는 성장을 일으키지 않은 항세균 활성제의 시험된 최저 희석액으로 정의하였다. 대조 화합물인 클린다마이신의 MIC 값에 대한 항세균 활성제의 MIC 값의 대비를 행하였다. 항세균 활성제의 효력은 상응하는 MIC 값으로 나타난다.

- [0599] **장비 및 시약:** 미생물균: S. 아우레우스 (MTCC 3160); 한천 배지: 각각의 농도에서 시험하고자 하는 각 활성제를 위한 60ml 채프만 배지; 용매: DMSO (디메틸설폭사이드), 물, 활성화제에 적합한 기타 물질; 및 시험하고자 하는 농도당 항진균 활성제당 3회 반복에서의 멸균된 페트리 디쉬.
- [0600] **실험 절차:** 브로쓰 및 한천 희석은 항미생물 감수성 시험을 위하여 일상적으로 사용되는 방법이다. 최소 억제 농도를 연구하기 위해, 한천 플레이트 희석 방법을 채프만 배지와 함께 사용하였다. 각각의 실험 셋업을 3회 반복하여 행하였다. 실험을 다음과 같이 수행하였다:
- [0601] (i) 제조업체의 사용설명서에 따라 채프만 배지를 제조하였다.
- [0602] (ii) 배지를 오토클레이빙(121 °C, 15 min)하고, 50 °C로 냉각시킨 후, 항생제를 첨가하였다.
- [0603] (iii) 일단 배지를 냉각시켰으면, 항세균 조성물 및 대조 용액의 양을 필요에 따라 계산하였다. 항세균 조성물 및 대조균의 스톱을 DMSO 중의 필요한 농도로 제조하였다.
- [0604] (iv) 스톱으로부터 각각 적절한 부피를 취하고, 채프만 배지로 추가로 희석시켜 최종 부피에 필요한 범위를 달성하였다.
- [0605] (v) 한 예로서, 최초 희석액을 120ml에 이르게 하고 멸균 조건 하에서 20초 동안 보택싱하고, 적절하게 표지된 3개의 멸균 페트리 플레이트 내에 20ml씩 부었다. 유사하게, 상기 절차에 의해 대조균을 또한 제조하였다.
- [0606] (vi) 이들 플레이트를 바이오세이프티 후드 내에 고화되게 두고, 고화 후에는, 이들 플레이트를 스택하고 보관하였다.
- [0607] (vii) 다음날에 접종균의 제조를 행하였으며, 접종균 밀도를 조정하고, 약물을 함유하는 한천 플레이트를 무균적으로 스트리킹하였다.
- [0608] (viii) 플레이트를 혐기성 조건 하에서 (36± 2)°C에서 인큐베이터 내에서 인큐베이션하였으며, 6일 동안 매 24시간 후마다 판독을 수행하였다. MIC는 S. 아우레우스의 완전 억제에 확인되는 약물의 최저 농도로 정의된다.
- [0609] 클린다마이신 프로드러그 컨쥬게이트 중 일부에 대한 MIC 값이 표 11에 나타나 있다.
- [0610] [표 11] 클린다마이신의 상이한 컨쥬게이트의 MIC 값 (단위: µg/ml 농도)

**표 11**

컨쥬게이트	MIC (µg/ml)
클린다마이신-팔미테이트	128
클린다마이신-라우레에이트	128
클린다마이신-스테아레에이트	32
클린다마이신-10-운데실레네에이트	128
클린다마이신-석시네에이트-트리클로산	32

- [0612] **실시예 19: 항진균제 및 항세균제의 나노화**
- [0613] 국소 사용을 위한 항진균제 및 항세균제 중 일부에 나노화를 수행하였다. 다음과 같은 2가지 접근법을 사용하여 나노입자를 형성하였다: 단일 중합체를 사용한 나노침전, 및 중합체의 조합을 사용한 나노침전. 나노침전 및 생성된 희석액의 추가의 가공을 사용한 중합체 나노입자 형성을 항진균제로서 아연 피리티온을 사용하여 예시하였다.
- [0614] **ZPTO 중합체 나노입자의 제조**
- [0615] 상이한 중합체의 조합 및 지방산(들)/지질(들)과 함께 아연 피리티온을 사용하여 수 개의 나노입자 분산액을 제



조하였으며, 이들 중 일부에 추가의 가공을 가하여 최종적으로 안정한 나노입자 및 적절한 약물 함량을 갖는 자유 유동 분말을 수득하였다.

[0616] 폴리(비닐 알코올) (PVA)에 의한 ZPTO의 나노침전물: 아연 피리티온, DMSO 및 THF의 용액을 약 1200rpm으로 교반하면서 PVA (80% 가수분해됨)의 1% 수용액에 적가하였다. THF를 제거하기 위해 분산액을 24시간 동안 계속 교반하고, 이어서 10분 동안 1000rpm으로 원심분리하여 만약 있다면 더 큰 입자를 제거하였다. 이어서, 조제물에 Malvern ZetaSizer ZS90을 사용하여 동적 광산란(DLS) 분석을 수행하였다 [ $Z_{avg}$ : 337nm, PDI: 0.165].

[0617] 트리팔미틴 (글리세릴 트리팔미테이트) 및 PVA에 의한 ZPTO의 나노침전물: 아연 피리티온, 트리팔미틴, DMSO 및 THF의 용액을 약 1200rpm으로 교반하면서 PVA (80% 가수분해됨)의 1% 수용액에 적가하였다. THF를 제거하기 위해 분산액을 24시간 동안 계속 교반하고, 이어서 10분 동안 1000rpm으로 원심분리하여 만약 있다면 더 큰 입자를 제거하였다. 이어서, 조제물에 DLS 분석을 수행하였다 [ $Z_{avg}$ : 337nm, PDI: 0.165].

[0618] Capmul MCM C8 EP (글리세릴 모노카프릴레이트) 및 PVA에 의한 ZPTO의 나노침전물: 아연 피리티온, Capmul MCM C8 EP (Abitec으로부터의 것), DMSO 및 THF의 용액을 약 1200rpm으로 교반하면서 PVA (80% 가수분해됨)의 1% 수용액에 적가하였다. 분산액을 24시간 동안 계속 교반하고, 이어서 10분 동안 1000rpm으로 원심분리하여 만약 있다면 더 큰 입자를 제거하였다. 상청액을 원심 필터 유닛(50KD; Millipore로부터의 것)에 의해 원심분리하였다. 이어서, 농축된 분산액에 DLS 분석 [ $Z_{avg}$ : 337nm, PDI: 0.165], 약물 로딩 효율(90%), 비-나노제형화된 ZPTO에 대비한 생체활성을 수행하였다. 농축된 분산액을 동결보호제(cryoprotectant)로서의 수크로스(5%)와 함께 최종적으로 동결건조시켰으며, 약물 함량(7%)을 또한 결정하였다.

[0619] PLGA, Capmul MCM C8 EP 및 PVA에 의한 ZPTO의 나노침전물: 아연 피리티온, PLGA, Capmul MCM C8 EP (Abitec로부터의 것) 및 DMSO의 용액을 약 1200rpm으로 교반하면서 PVA (80% 가수분해됨)의 1% 수용액에 적가하였다. 분산액을 24시간 동안 계속 교반하고, 이어서 10분 동안 1000rpm으로 원심분리하여 만약 있다면 더 큰 입자를 제거하였다. 제조물에 DLS 분석을 수행하였다 [ $Z_{avg}$ : 330nm, PDI: 0.176].

[0620] PLGA, Capmul MCM C8 EP 및 SLES (나트륨 라우레스 설페이트)에 의한 ZPTO의 나노침전물: 아연 피리티온, PLGA, capmul MCM C8 EP 및 DMSO의 용액을 약 1200rpm으로 교반하면서 SLES의 0.1% 수용액에 적가하였다. 분산액을 추가 48시간 동안 계속 교반하고, 이어서 10분 동안 1000rpm으로 원심분리하여 만약 있다면 더 큰 입자를 제거하였다. 상청액을 원심 필터 유닛(50KD; Millipore로부터의 것)에 의해 원심분리하였다. 이어서, 농축된 분산액에 DLS 분석 [ $Z_{avg}$ : 140nm, PDI: 0.231], 약물 로딩 효율(48%), 비-나노제형화된 ZPTO에 대비한 생체활성을 수행하였다. 농축된 분산액을 동결보호제로서의 만니톨(2~5%)와 함께 최종적으로 동결건조시켰으며, 약물 함량(8%)을 또한 결정하였다.

[0621] 표 12는 아연 피리티온의 예시적인 나노-조제물 중 일부에 대한 데이터를 요약한다.

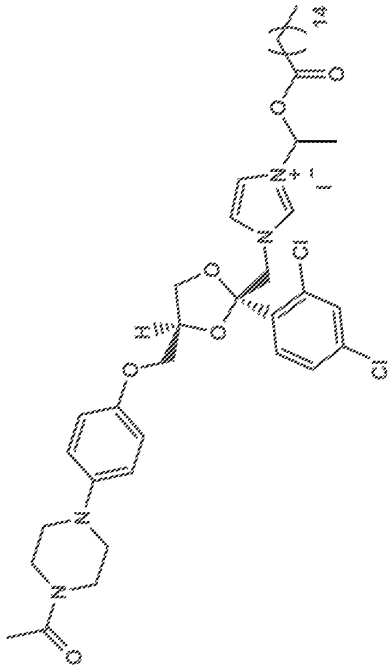
[0622] [표 12] 아연 피리티온에 대한 나노-조제물 중 일부의 평균 크기 분포( $Z_{avg}$ ), 다분산 지수(PDI) 및 주요 조성

표 12

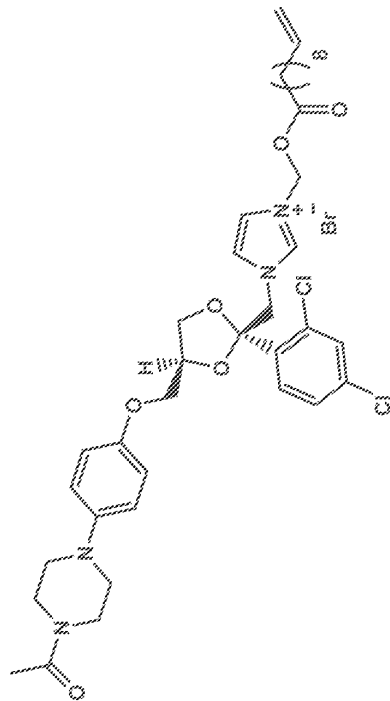
조제물 코드	$Z_{avg}$ (nm)	PDI	사전 성분
VZP-NP-028	337	0.165	(ZPTO : DMSO : THF) + 1% PVA
VZP-NP-054	526	0.221	(ZPTO : DMSO : THF: Tripalm) + 1% PVA
VZP-NP-063	569	0.177	(ZPTO : DMSO : THF: Ceteth-10) + 1% PVA
VZP-NP-068	362	0.213	(ZPTO : DMSO : THF: Capmul MCM C10) + 1% PVA
VZP-NP-070	476	0.264	(ZPTO : DMSO : THF: Capmul MCM C8 EP + Precirol ATO 5) + 1% PVA
VZP-NP-072	480	0.241	(ZPTO : DMSO : THF: Captex 355 EP/NP) + 1% PVA
VZP-NP-083	676	0.251	(ZPTO : DMSO : THF: Tripalm) + 1% Poloxamer 188
VZP-NP-092	445	0.273	(ZPTO : DMSO : THF: Captex 355 EP/NP + 스테아르산) + 1% Poloxamer 188
VZP-NP-100	434	0.211	(ZPTO : DMSO : THF: THF 중 난황 레시틴) + 1% PVA
VZP-NP-108	462	0.181	(ZPTO : DMSO : THF: THF 중 대두 레시틴) + 1% PVA
VZP-NP-112	492	0.249	(ZPTO : DMSO : THF: Capmul MCM C8 EP) + 1% PVA
VZP-NP-115	788	0.298	(ZPTO : DMSO : THF: Capmul MCM C8 EP + 스테아르산) + 1% PVA



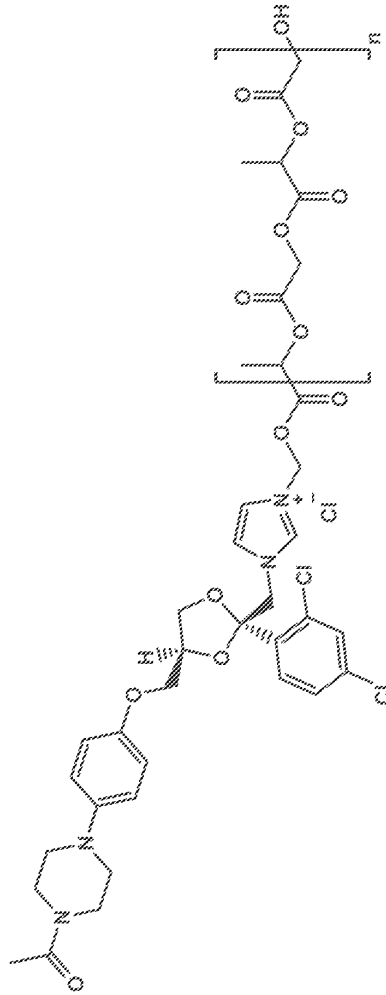
도면1b



케토코나졸-1-에틸렌-말미테이트 컨쥬게이트



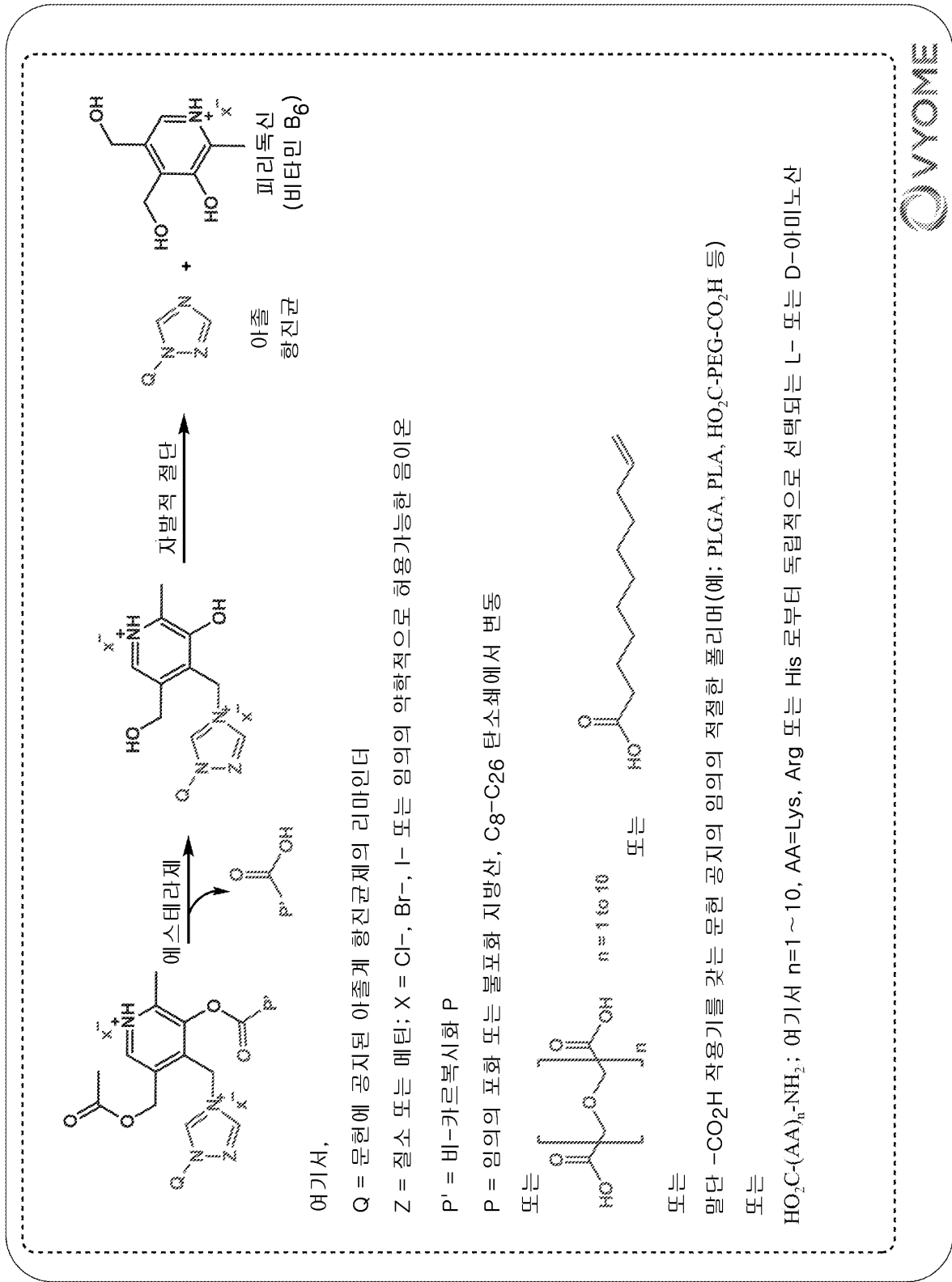
케토코나졸-10-운데실레네이트 컨쥬게이트



케토코나졸-메틸렌-PLGA 컨쥬게이트

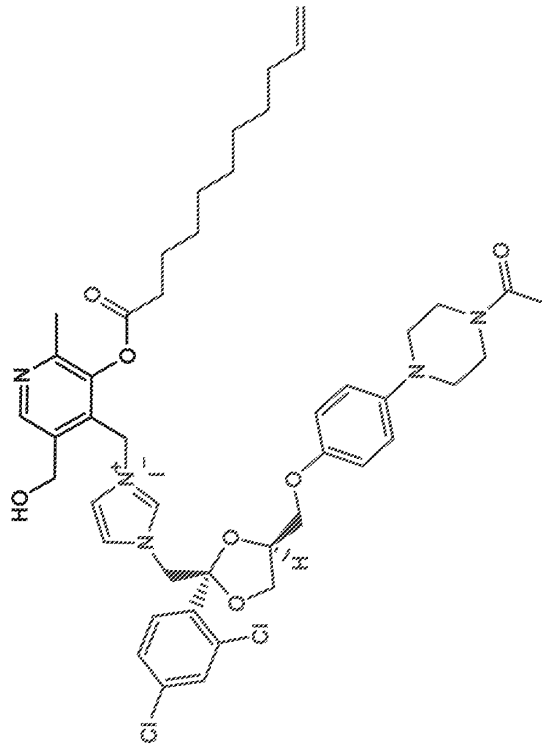
OYOME

도면2a



QVYOME

도면2b

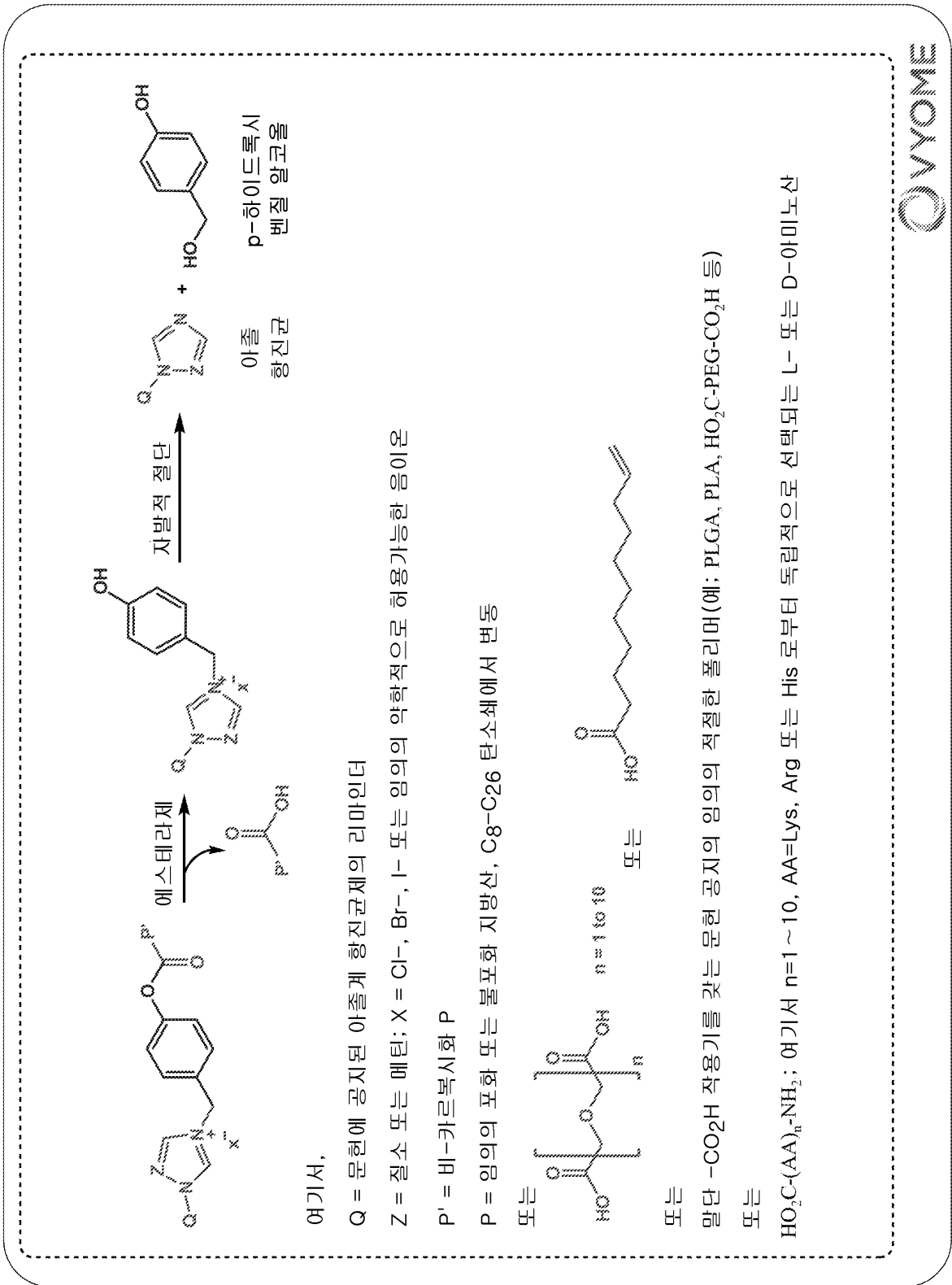


케토크나졸-피리독신-옥살인산 컨주게이트

OYOME

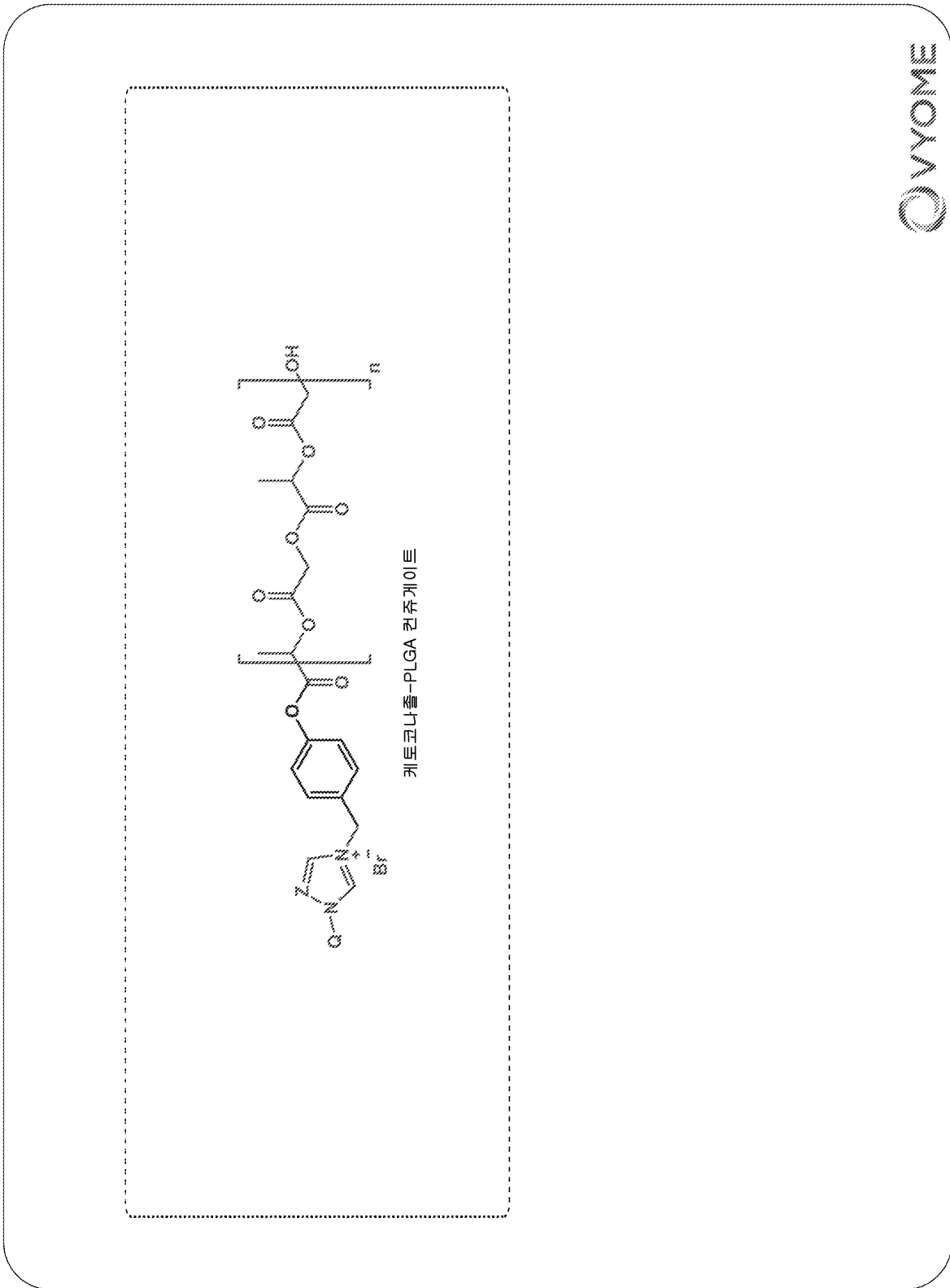


도면3a



QVYOME

도면3b

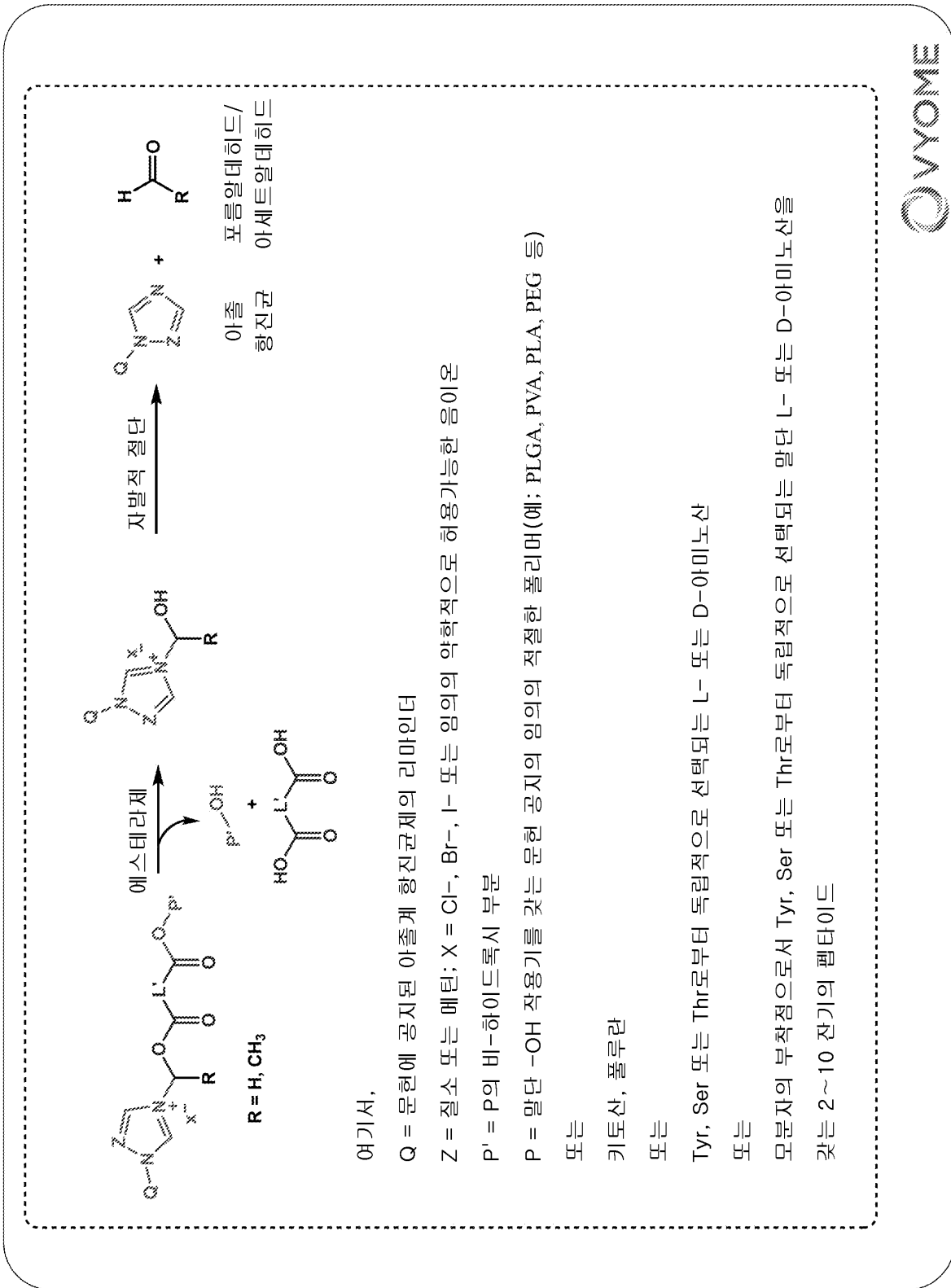


OYONE





도면5a

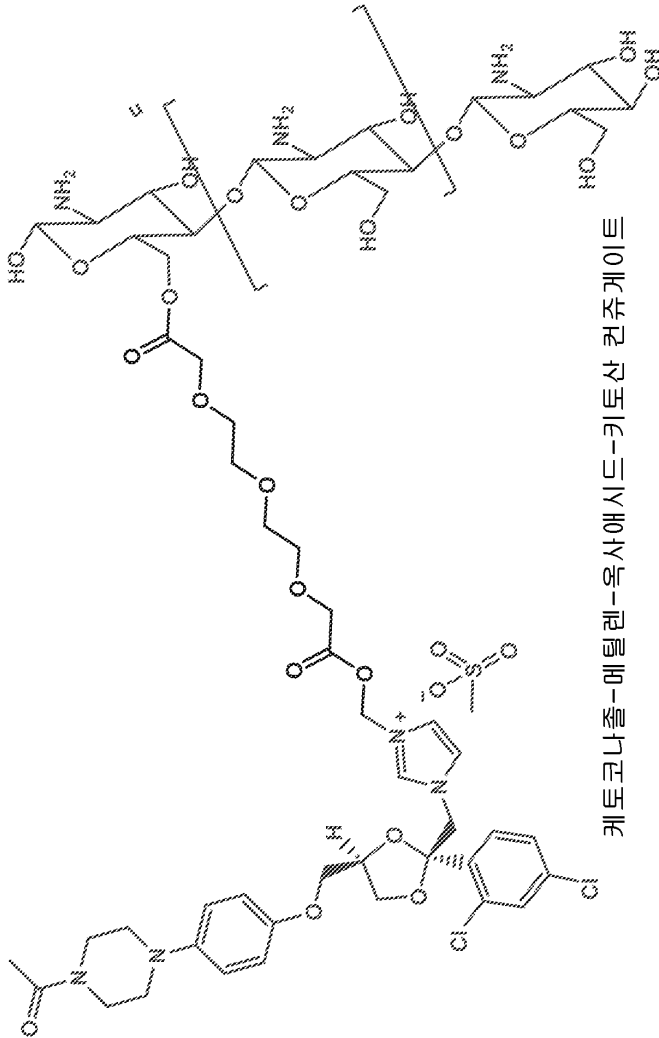


QVYOME





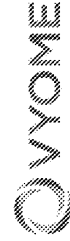
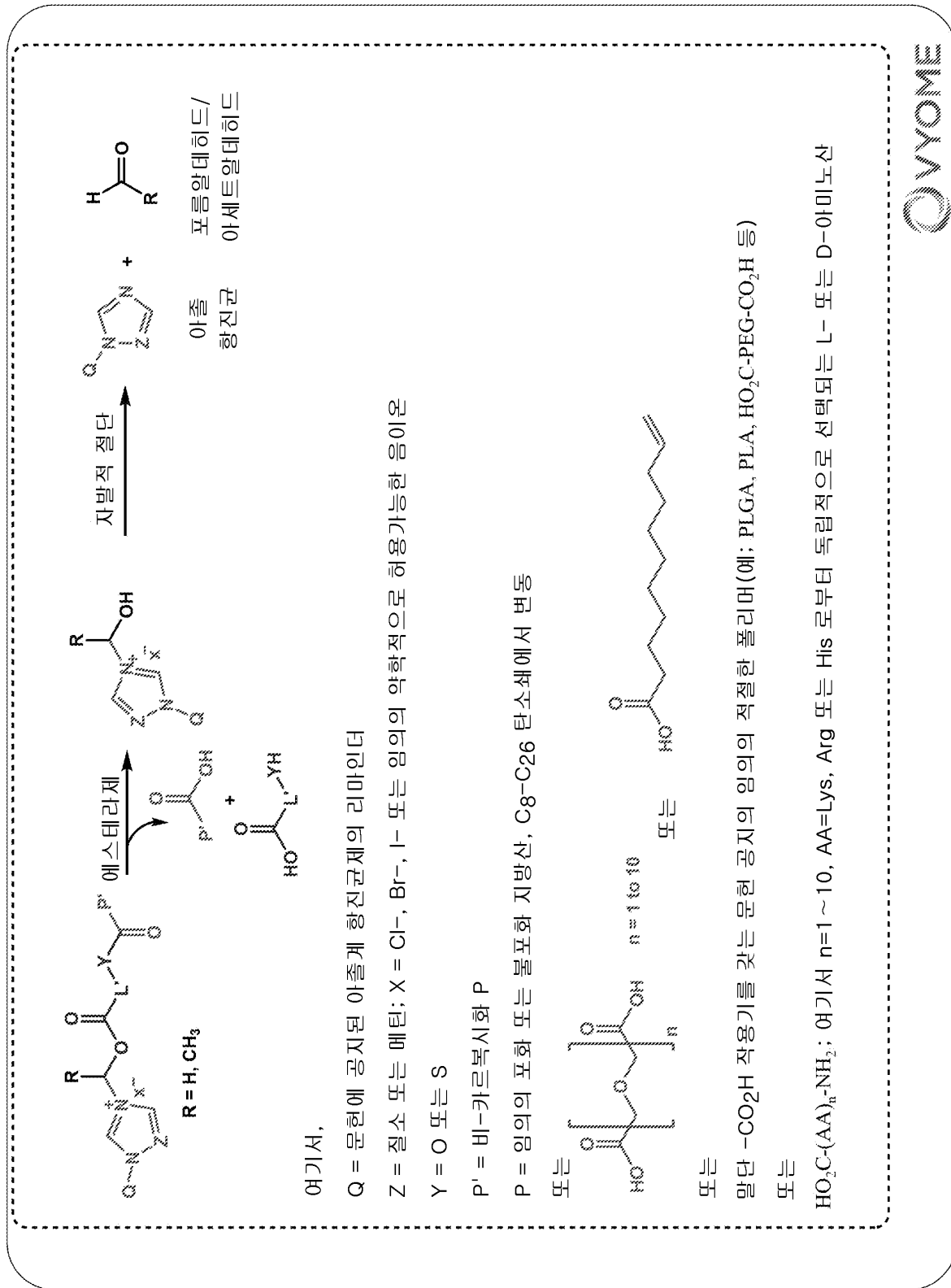
도면5c



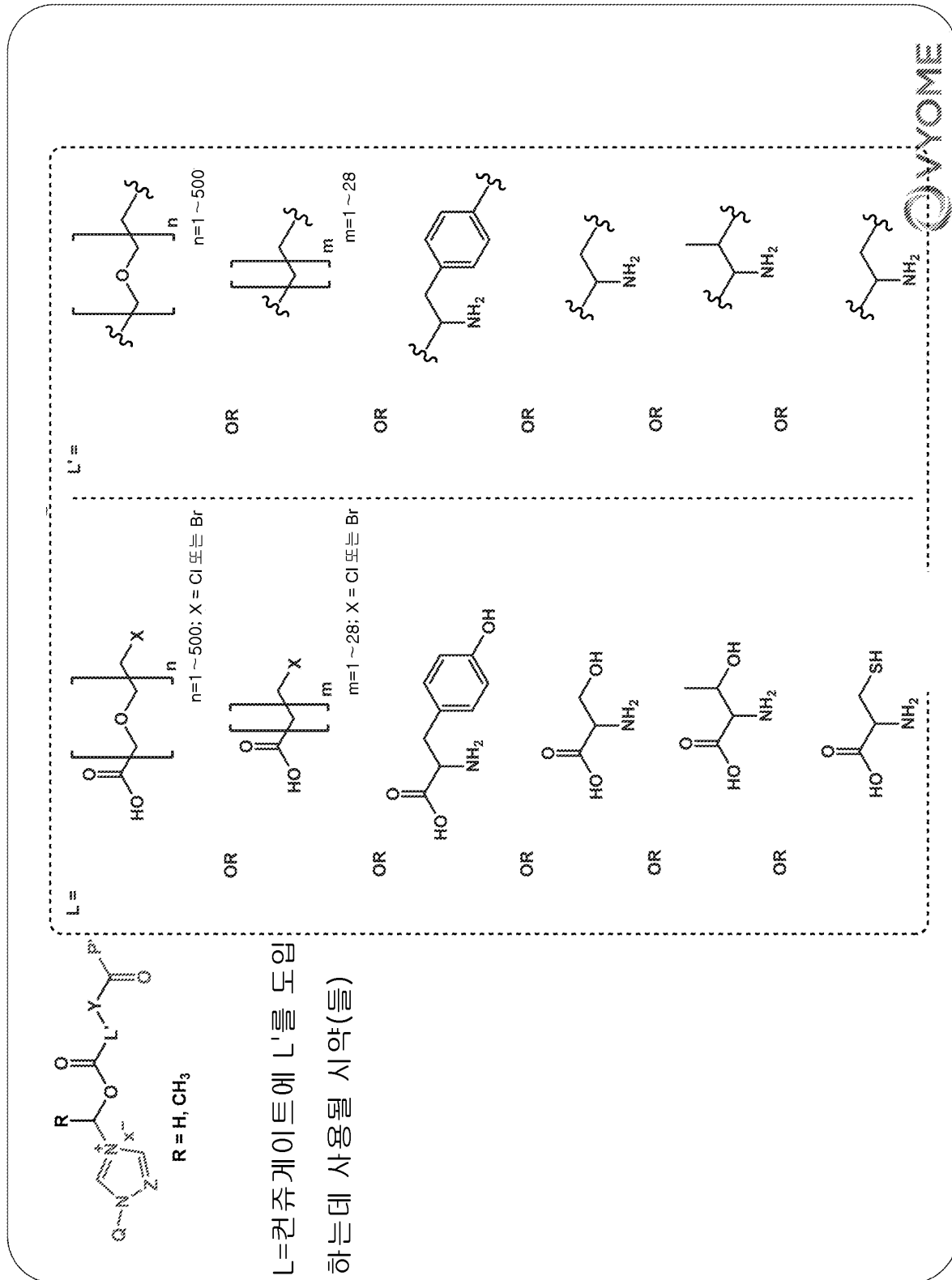
케토코나졸-메틸렌-옥사이드-키토산 컨쥬게이트

OYOME

도면6a



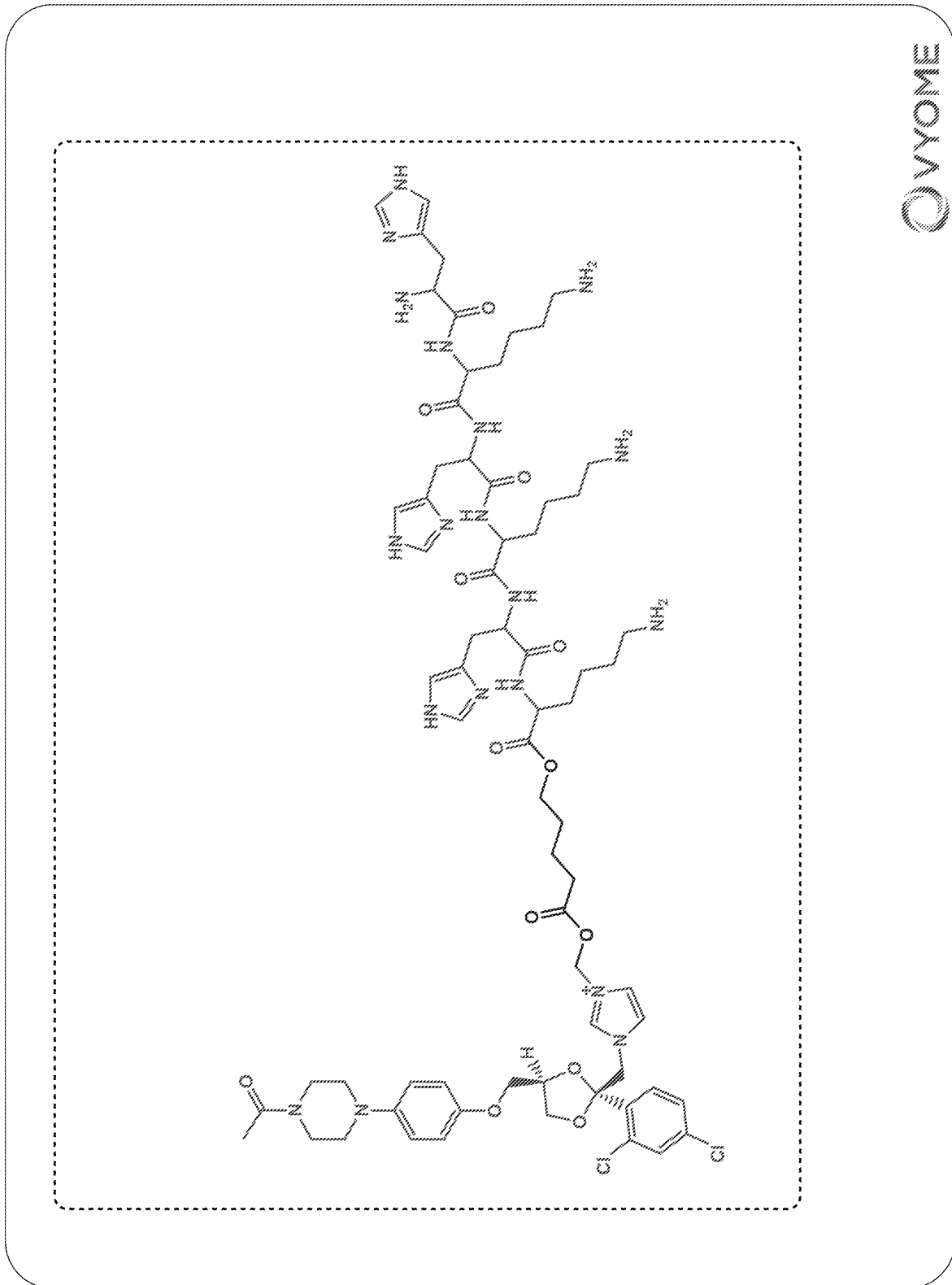
도면6b



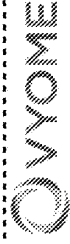
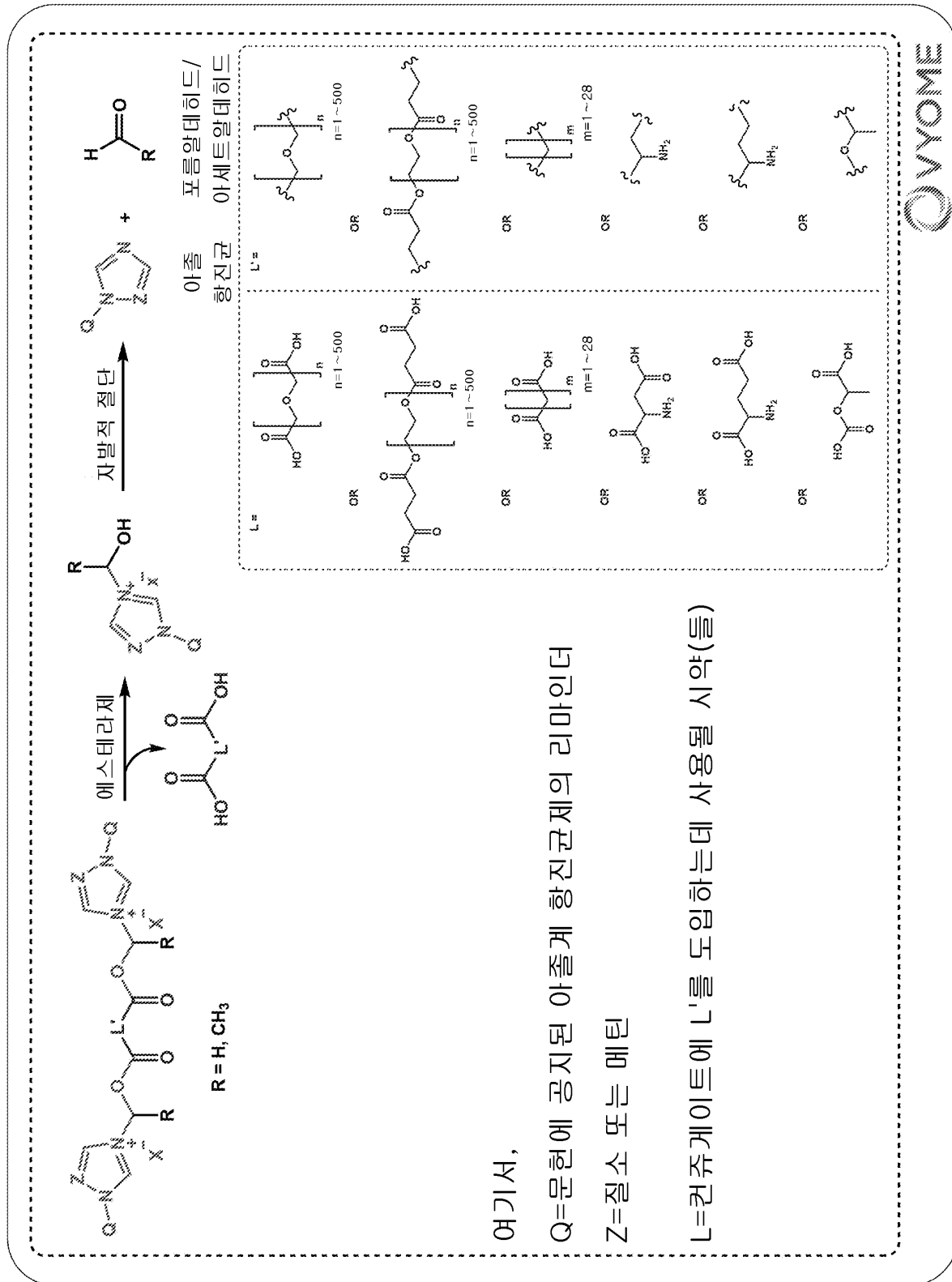




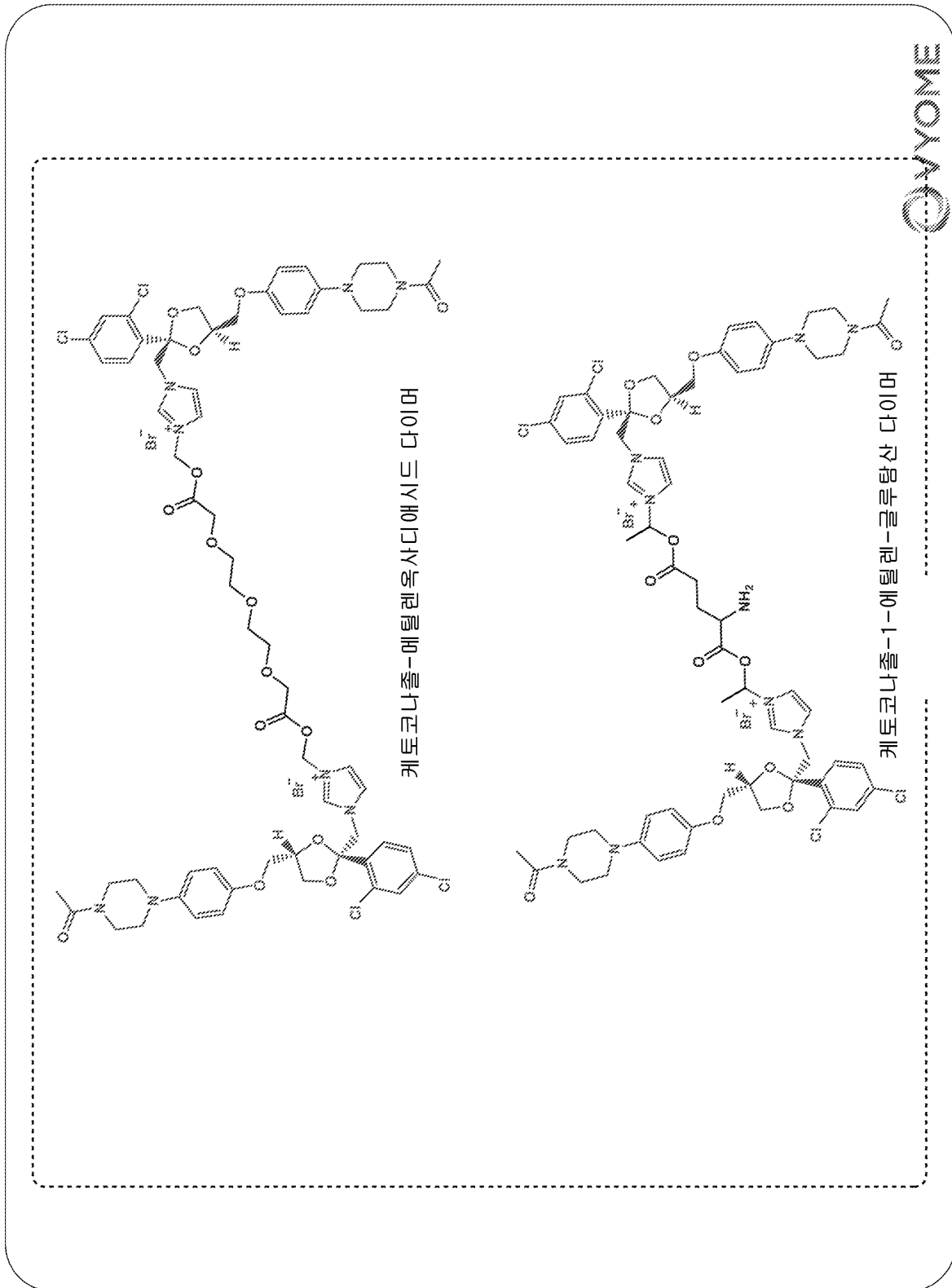
도면6d



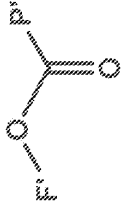
도면7a



도면7b



도면8a



여기서,

F = 적어도 하나의 2차 또는 3차 하이드록시기를 갖는 문헌 공지의 임의의 향진균제(아졸 및 비-아졸계)

F' = F의 비-히드록시 부분

P = 임의의 포화 또는 불포화 지방산, C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> 탄소쇄에서 변동 또는 말단 -CO<sub>2</sub>H 작용기를 갖는 문헌 공지의 임의의 적절한 폴리머

또는



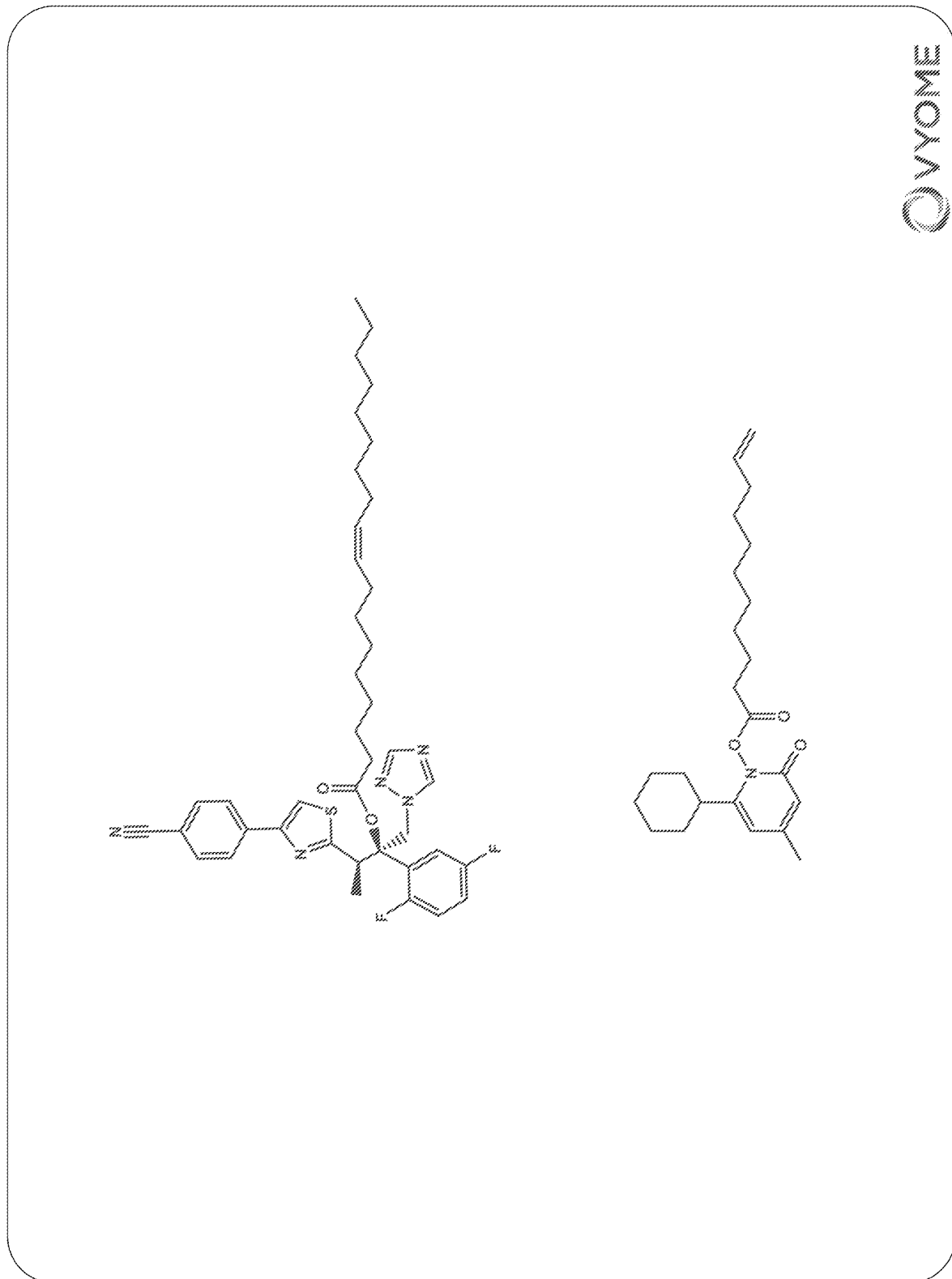
또는

HO<sub>2</sub>C-(AA)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>; 여기서 n=1 ~ 10, AA=Lys, Arg 또는 His 로부터 독립적으로 선택되는 L- 또는 D-아미노산

P' = 비-히드록시화 P

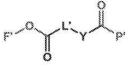
QYOME

도면8b



도면9a

여기서,




F = 적어도 하나의 2차 또는 3차 하이드록시기를 갖는 문헌 공지의 임의의 항진균제(아졸 및 비-아졸계)

F' = F의 비-하이드록시 부분

Y = O 또는 S

P = 임의의 포화 또는 불포화 지방산, C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> 탄소쇄에서 변동 또는 말단 -CO<sub>2</sub>H 작용기를 갖는 문헌 공지의 임의의 적절한 폴리머 또는

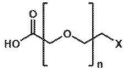

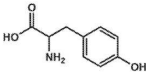



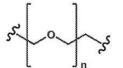

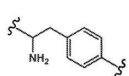





또는

HO<sub>2</sub>C-(AA)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>; 여기서 n=1~10, AA=Lys, Arg 또는 His로부터 독립적으로 선택되는 L- 또는 D-아미노산

P' = 비-카르복시화 P

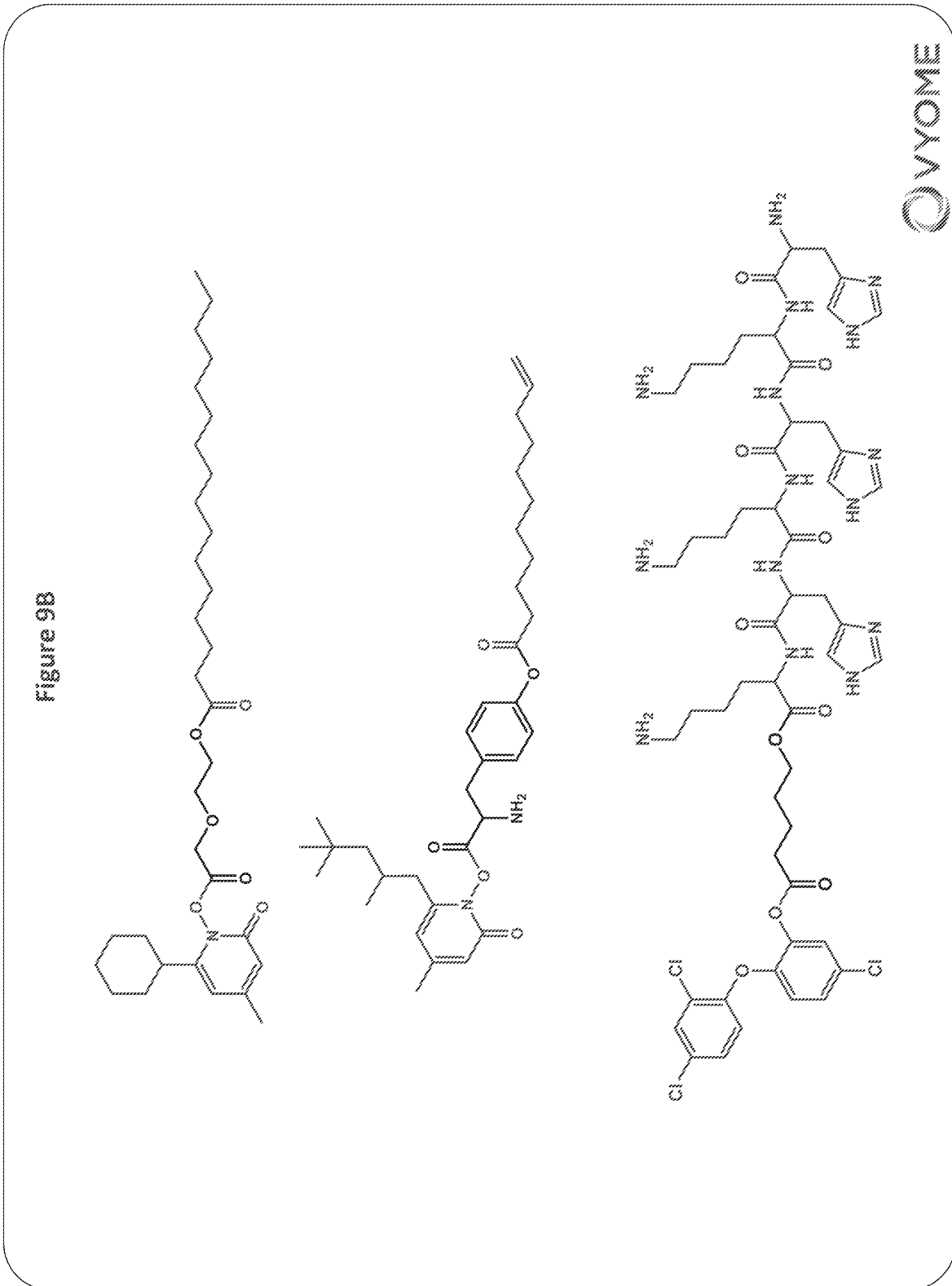


<p>L =</p> <div style="text-align: center;">  <p>n = 1 ~ 10; X = OH, Cl 또는 Br</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  <p>m = 1 ~ 18; X = Cl 또는 Br</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>L' =</p> <div style="text-align: center;">  <p>n = 1 ~ 10</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  <p>m = 1 ~ 18</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



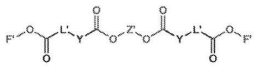


도면9b



도면10a

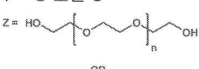
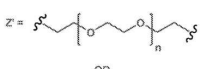
여기서,



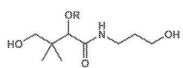
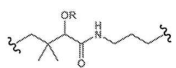
F = 적어도 하나의 2차 또는 3차 하이드록시기를 갖는 문헌 공지  
의 임의의 항진균제(아졸 및 비-아졸계)

F' = F의 비-하이드록시 부분

Y = O 또는 S

Z =  OR 

OR


 OR 

여기서, R = H 또는 P(-CO<sub>2</sub>H 말단에 연결됨)

VYOME

그리고,

P = 임의의 포화 또는 불포화 지방산, C<sub>8</sub>-C<sub>26</sub> 탄소쇄에서 변동  
또는  
말단 -CO<sub>2</sub>H 작용기를 갖는 문헌 공지 임의의 적절한 폴리머  
또는

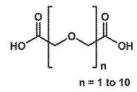
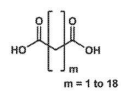


또는

HO<sub>2</sub>C-(AA)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>; 여기서 n=1~10, AA=Lys, Arg 또는 His로부터 독립적으로  
선택되는 L- 또는 D-아미노산

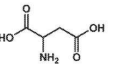
P' = 비-카르복시화 P

VYOME

L =  OR 

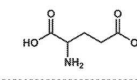
n = 1 to 10

OR




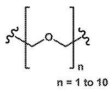

m = 1 to 18

OR




OR



L' =  OR 


n = 1 to 10

OR




m = 1 to 18

OR

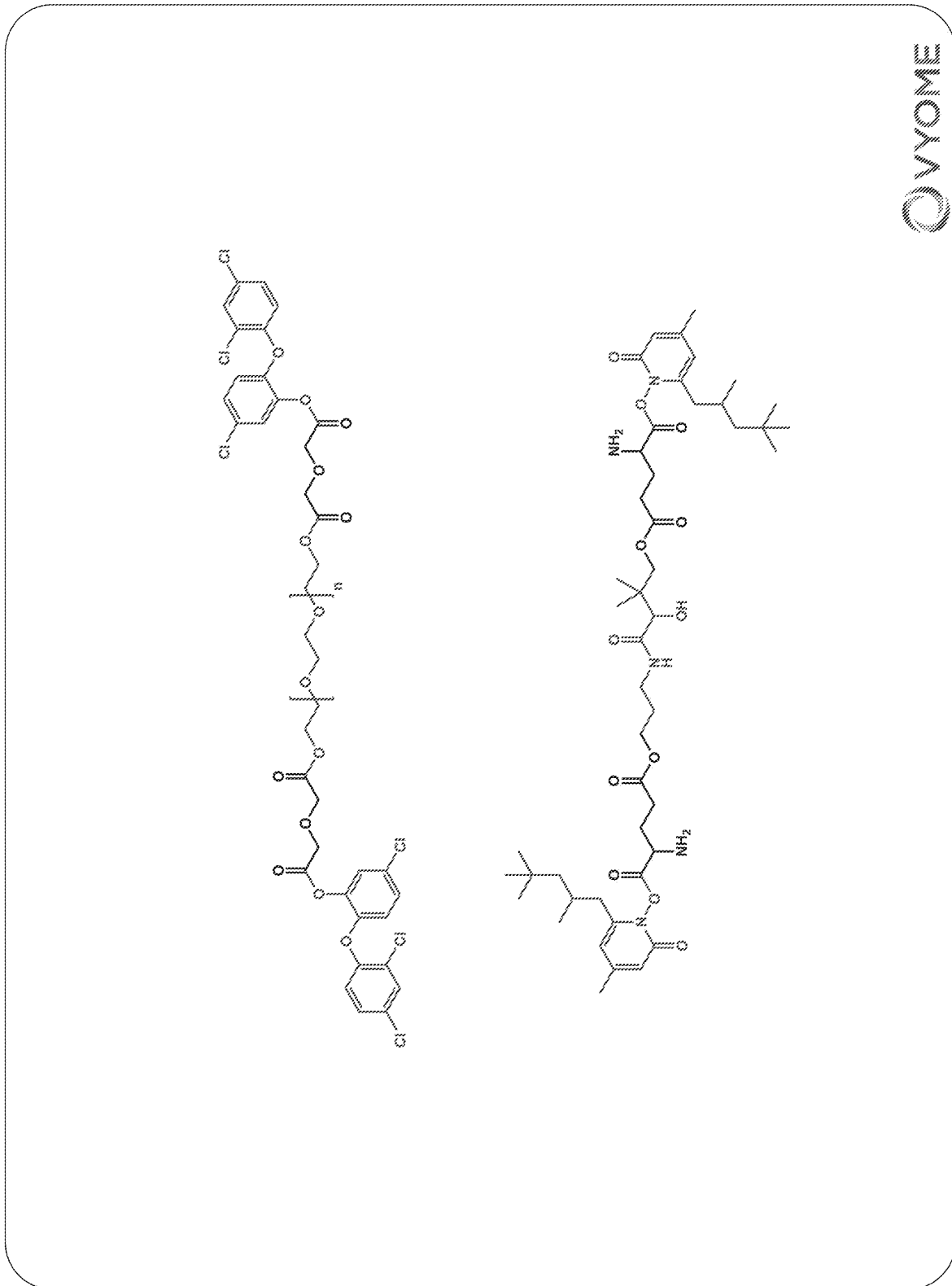


OR



VYOME

도면10b



OYOME

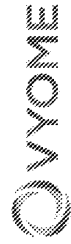
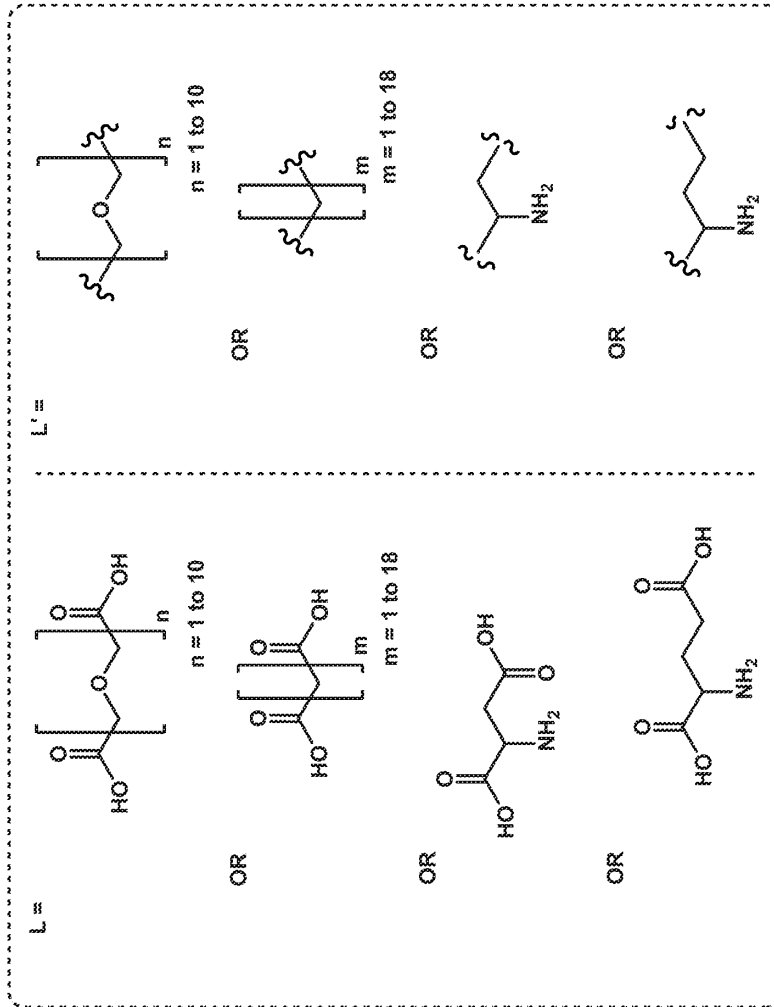
도면11a



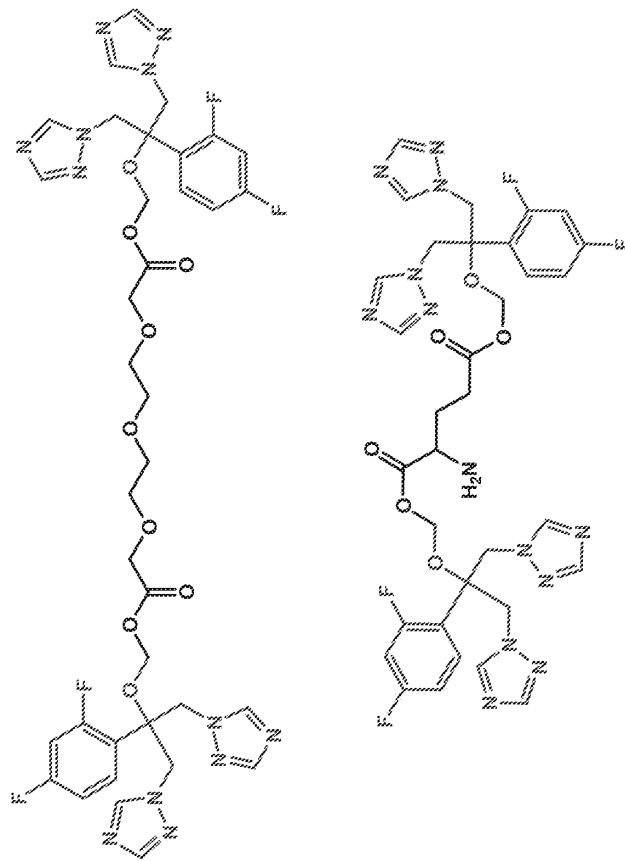
여기서,

F = 적어도 하나의 2차 또는 3차 하이드록시기(아졸 및 비-아졸계)를 갖는 문헌 공지

F' = F의 비-하이드록시 부분

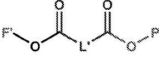


도면11b



OYOME

도면12a




여기서,

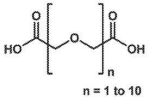
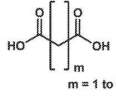
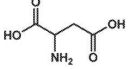
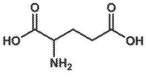
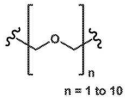
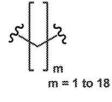


F = 적어도 하나의 2차 또는 3차 하이드록시기를 갖는 문헌 공지  
의 향진균제(아졸 및 비-아졸계)


F' = F의 비-하이드록시 부분

P = 말단 -OH 작용기를 갖는 문헌 공지  
의 적절한 폴리머 또는  
키토산, 폴루란, PEG  
또는  
Tyr, Ser 또는 Thr로부터 독립적으로 선택되는 L- 또는 D-아미노산  
또는  
모분자의 부착점으로서 Tyr, Ser 또는 Thr로부터 독립적으로 선택되는  
말단 L- 또는 D-아미노산을 갖는 2~10 잔기의 펩타이드

P'=비-카르복시화 P

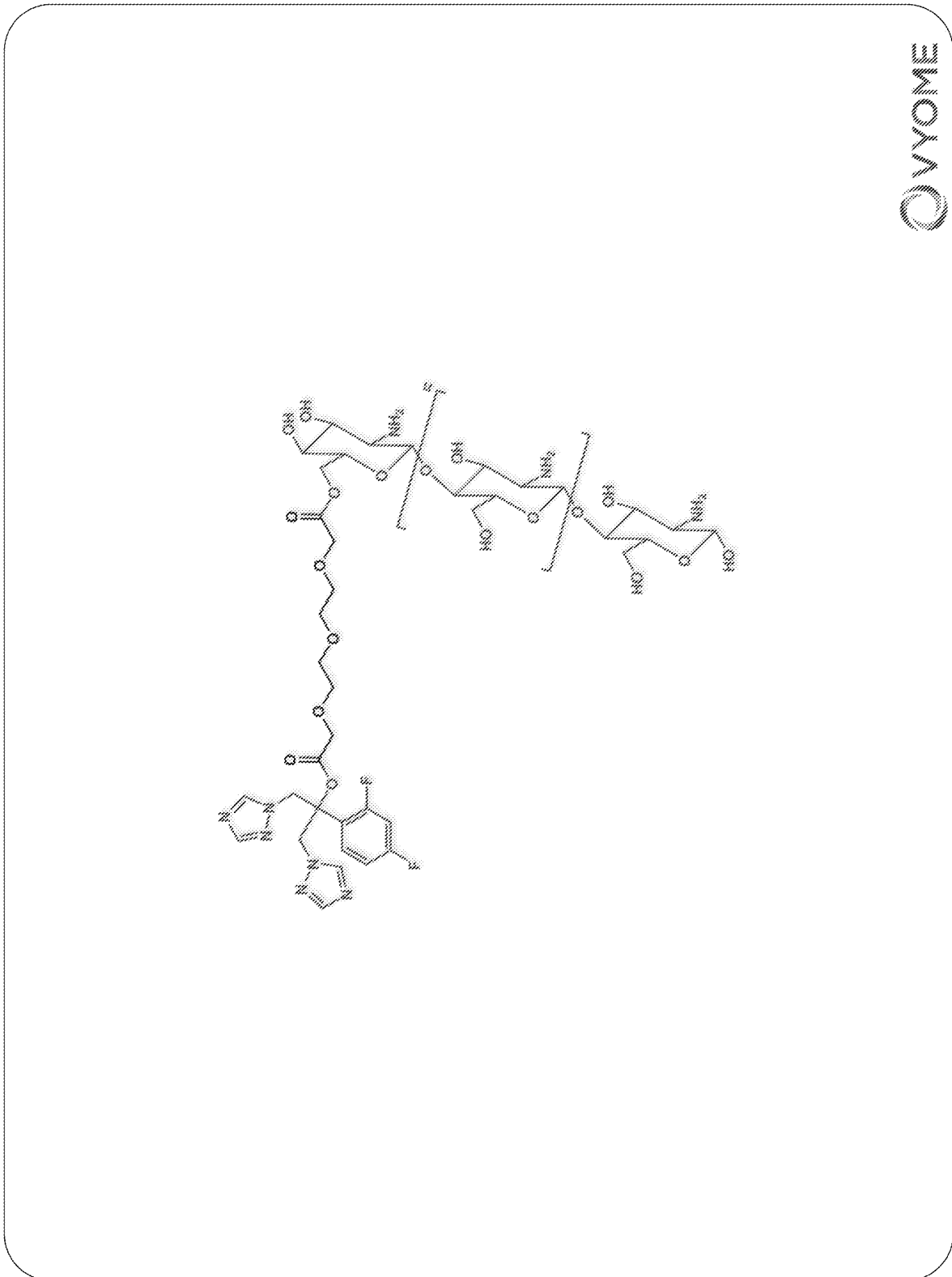


<p>L =</p> <div style="text-align: center;">  <p>n = 1 to 10</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  <p>m = 1 to 18</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>L' =</p> <div style="text-align: center;">  <p>n = 1 to 10</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  <p>m = 1 to 18</p> </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div> <p>OR</p> <div style="text-align: center;">  </div>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



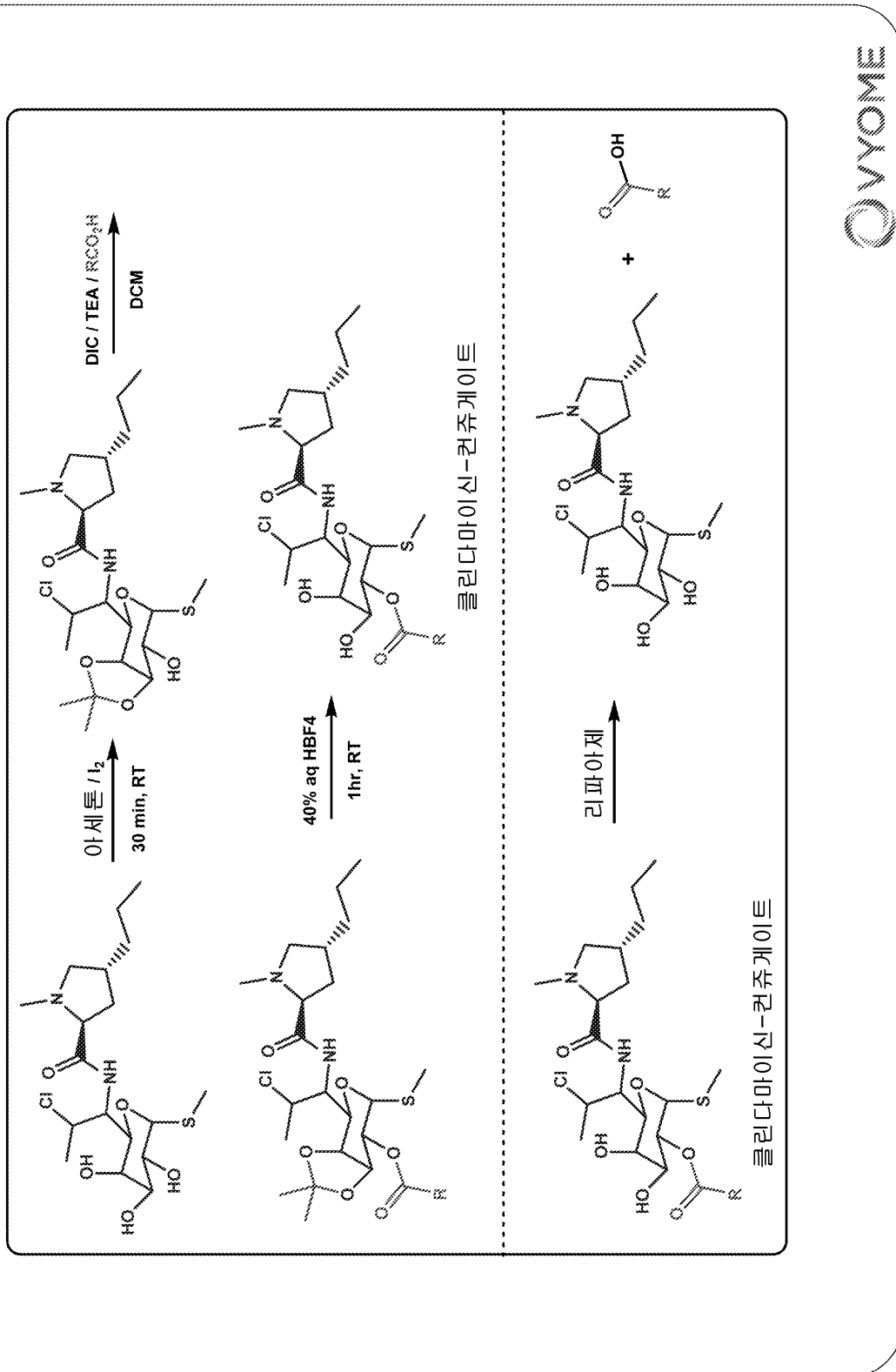


도면12b



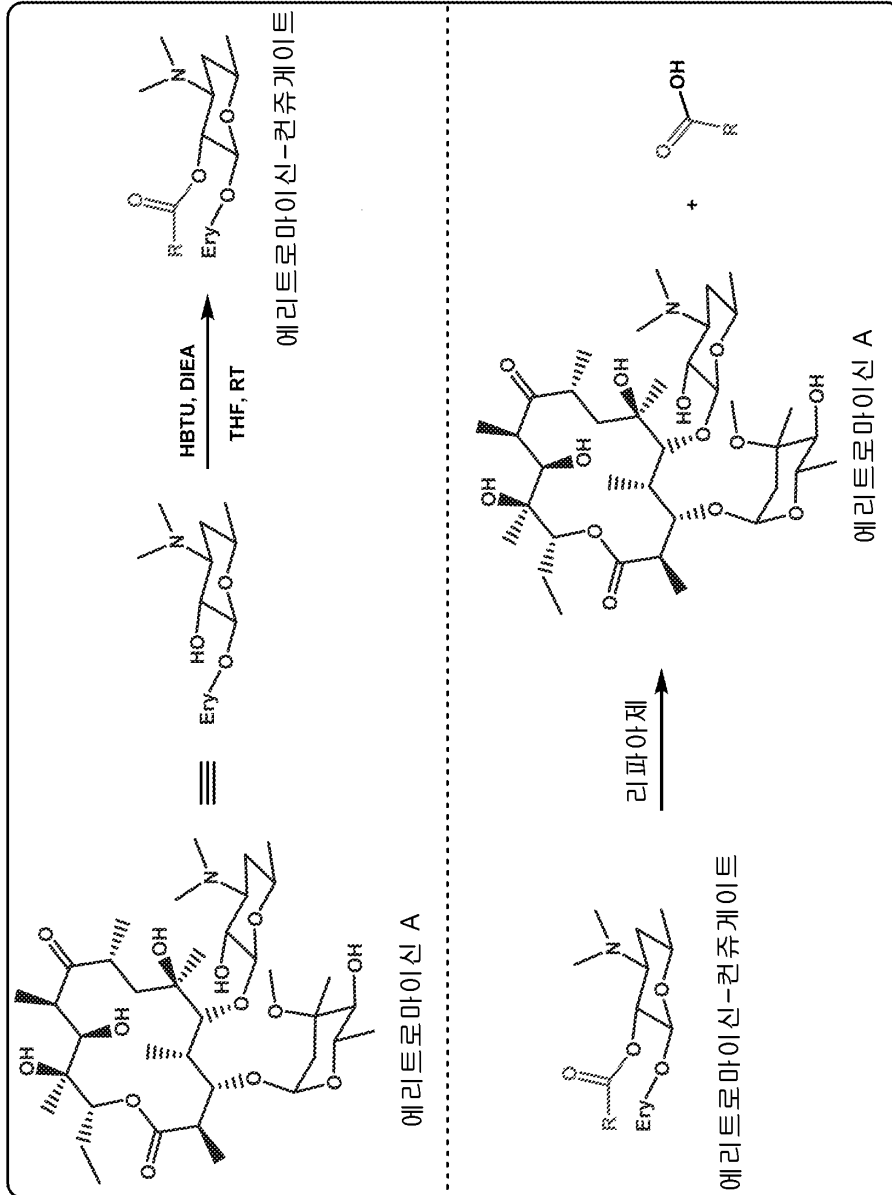
QYOME

도면13



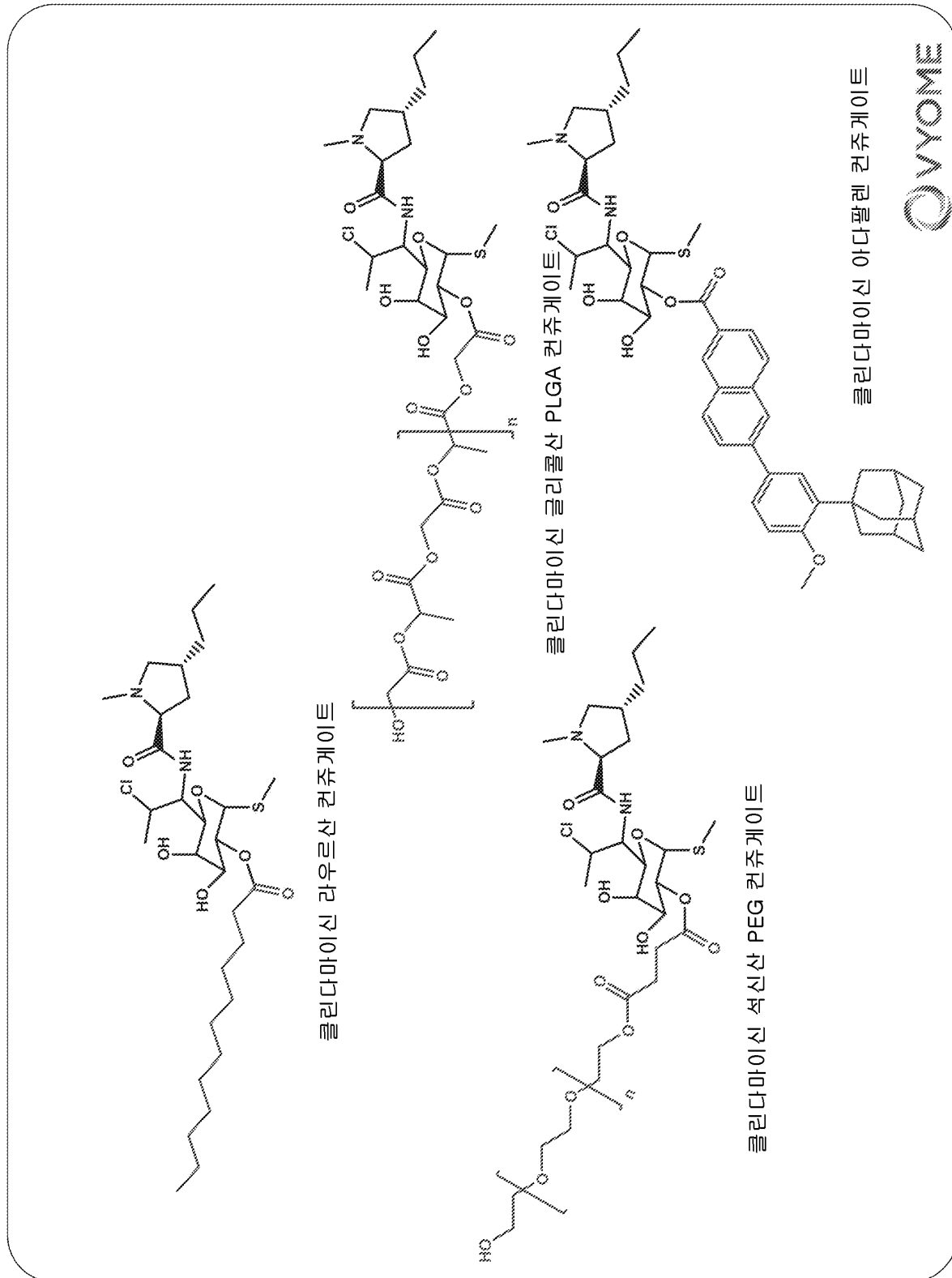
QYOME

도면14

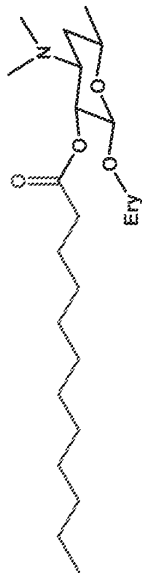


OYOME

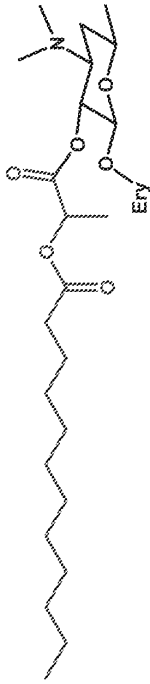
도면15



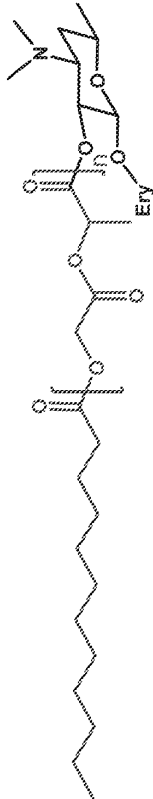
도면16



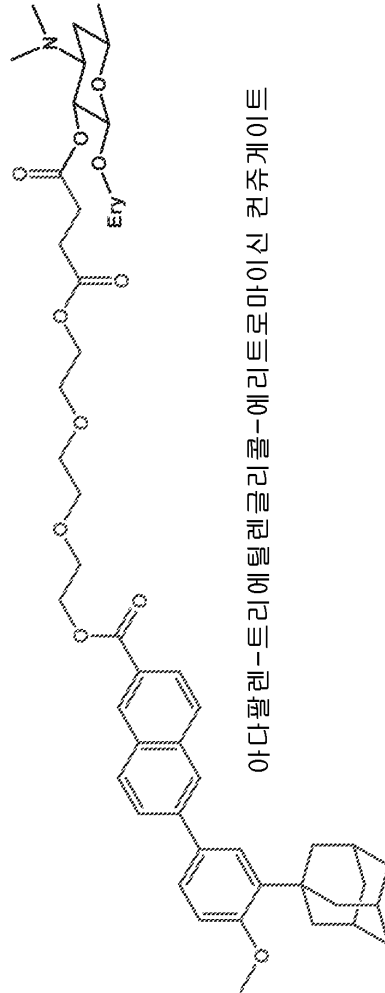
에리트로마이신-라우르산 키투게이트



에리트로마이신-락트-라우르산 키투게이트



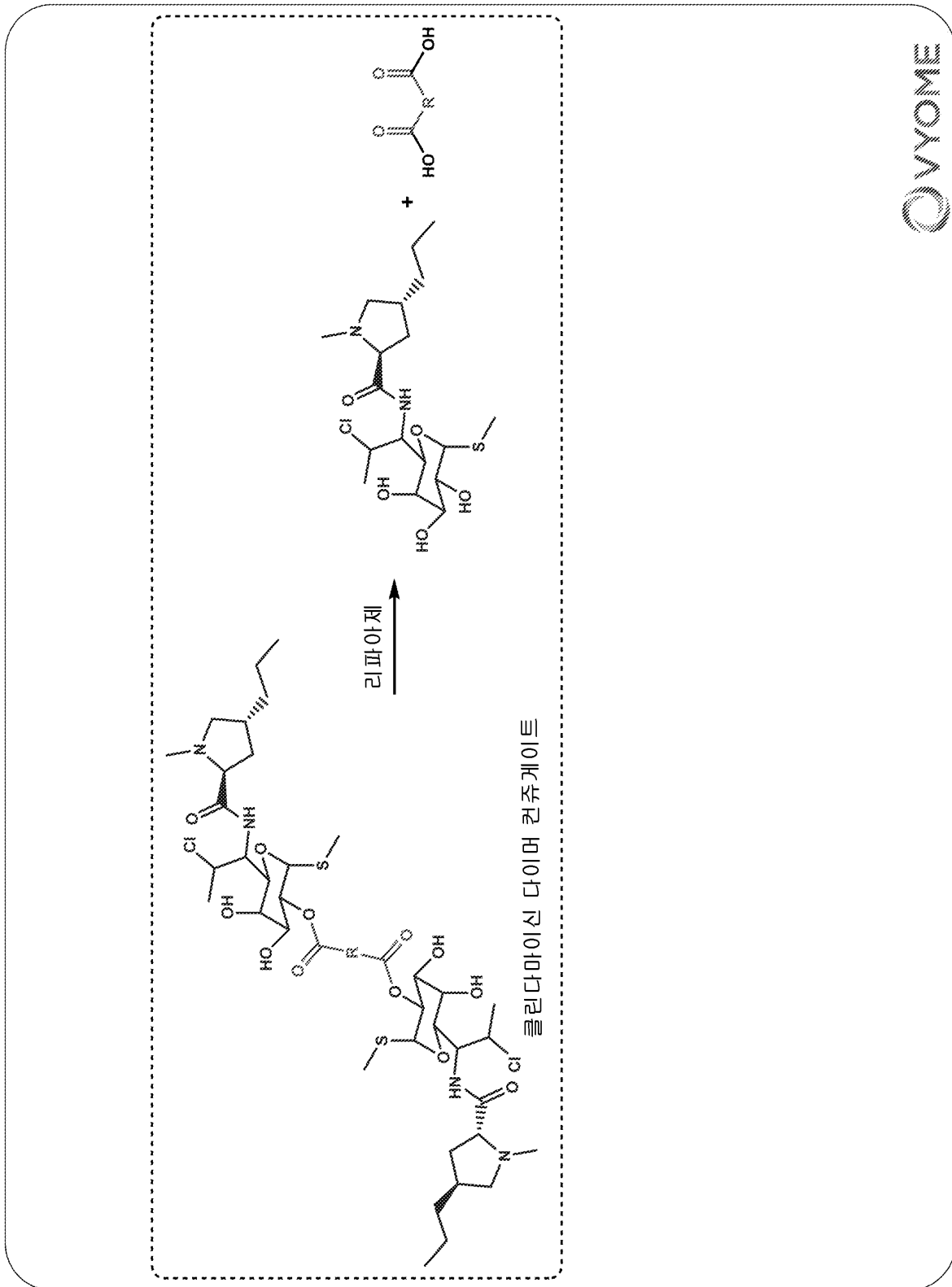
라우르-PLGA-에리트로마이신 키투게이트



아다팔렌-트리에틸렌글리콜-에리트로마이신 키투게이트

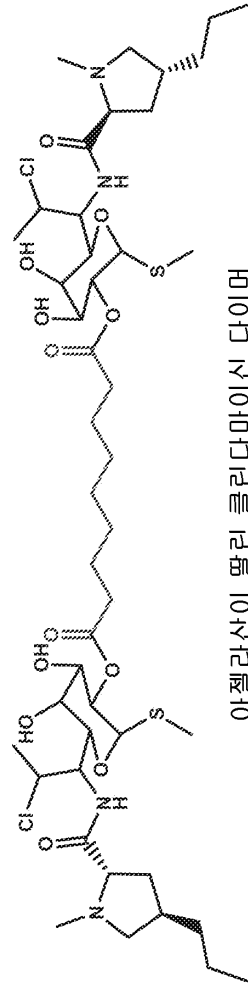
OYOME

도면17

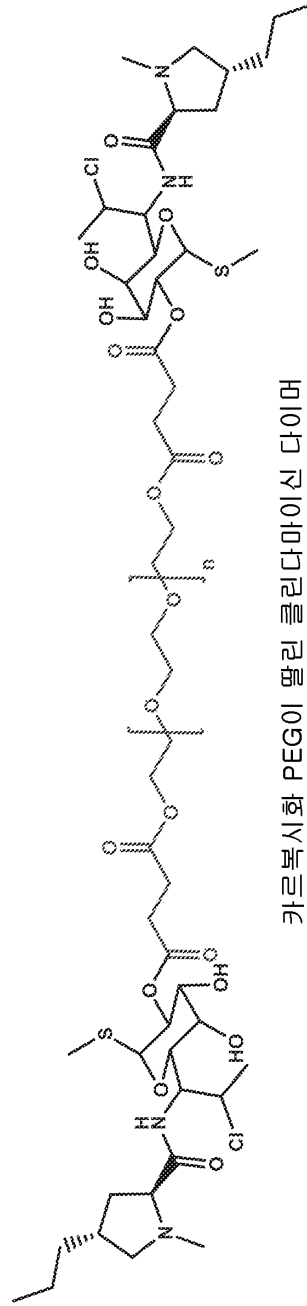




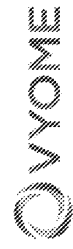
도면18



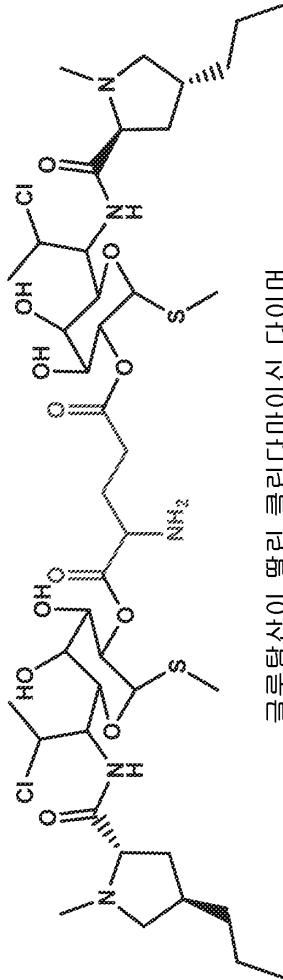
아젤라산이 딸린 클린다마이신 다이머



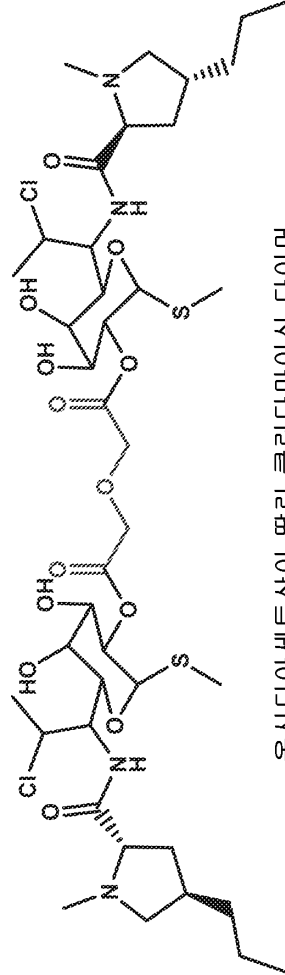
카르복시화 PEG이 딸린 클린다마이신 다이머



도면19



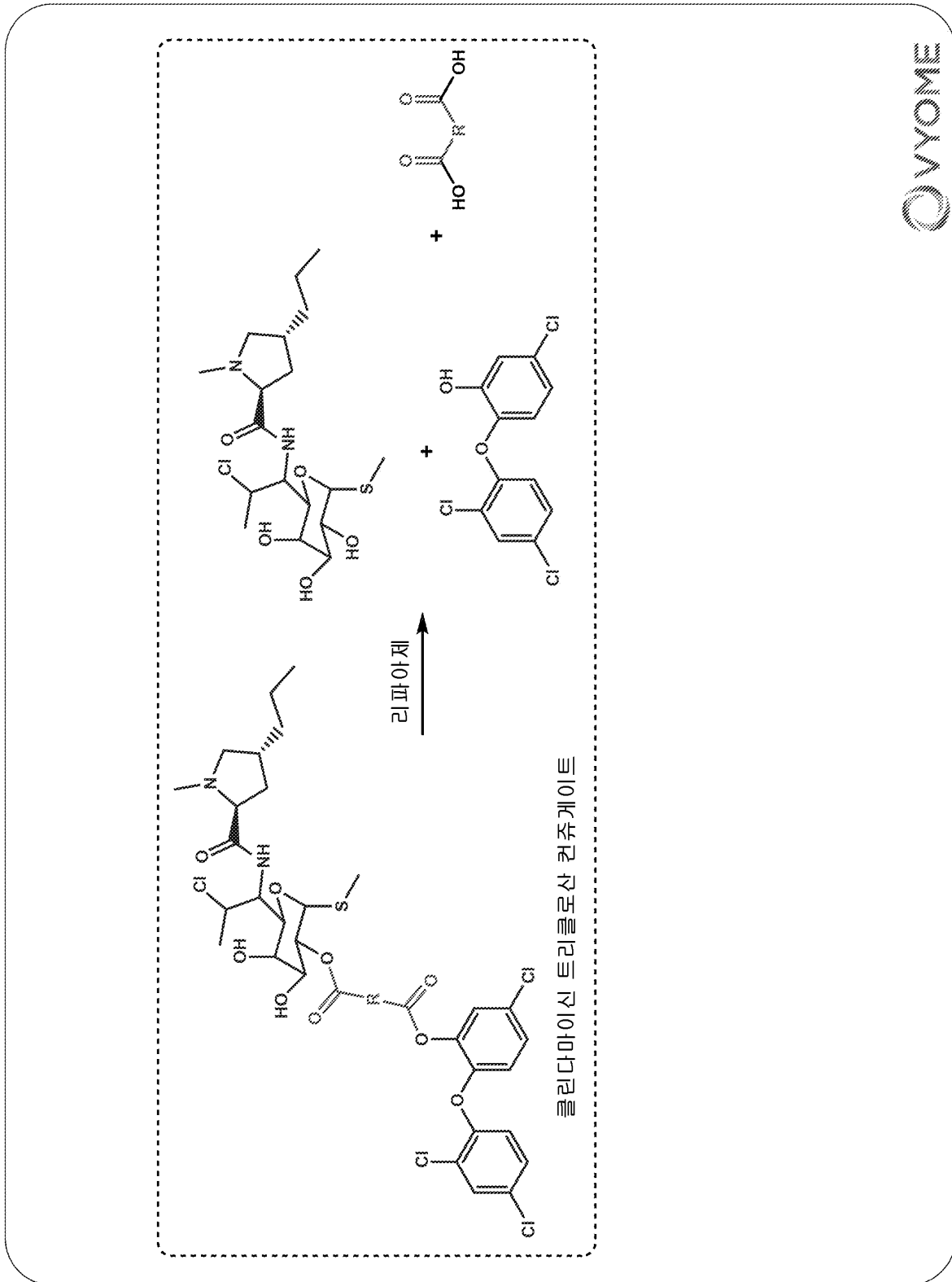
글루탐산이 딸린 클린다마이신 다이머



옥시다이세트산이 딸린 클린다마이신 다이머

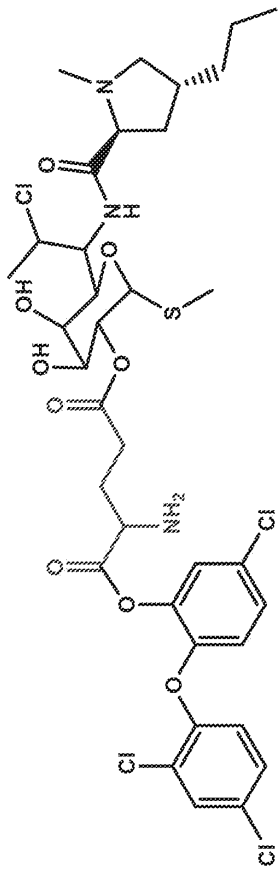


도면20

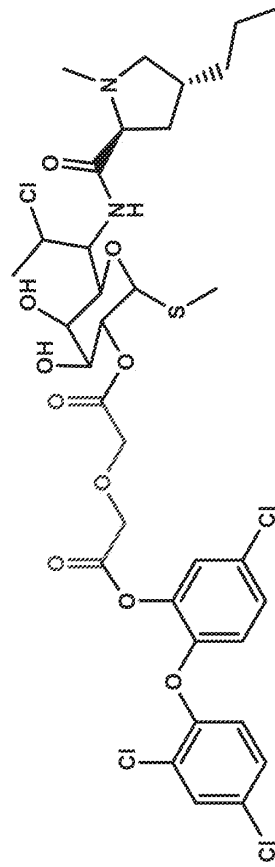


OYOME

도면21



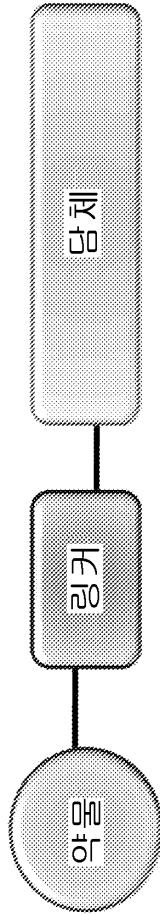
글루탐산이 락틴 클린다마이신 트리클로산



옥시디아세트산이 락틴 클린다마이신 트리클로산

OYOME

프로도드러그로서의, 항진균제-담체 컨쥬게이트



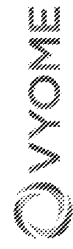
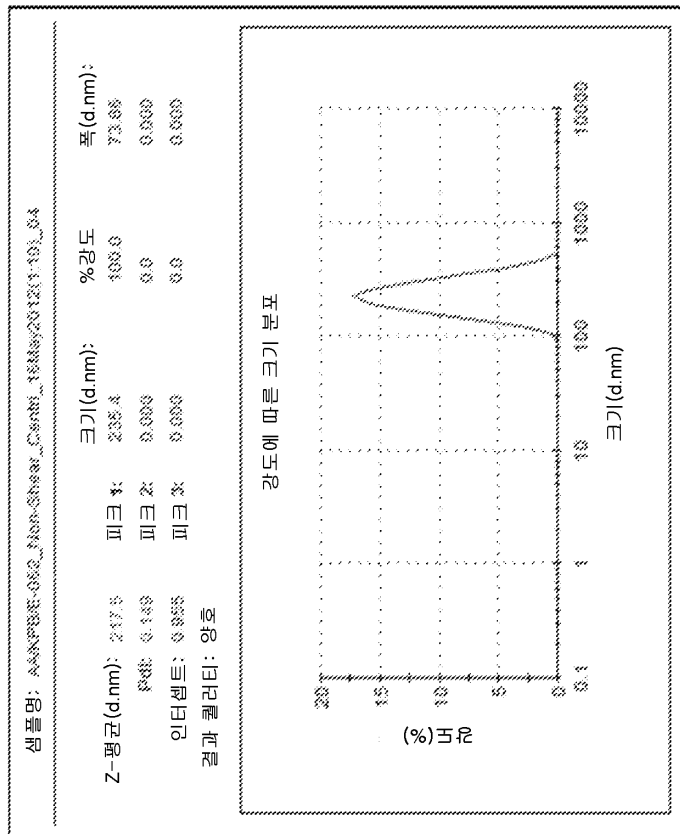
약물 - 항진균제, 더 구체적으로 항비듬제(아졸계, 하이드록시 항진균제, 및 기타를 포함함)

링커 - 자발적으로 또는 말라세지아(Malassezia)로부터의 리파아제에 의해 용이하게 절단가능

담체 - 상기 프로도드러그를 나노 입자로 제형화하기 위한 각종 지방산, 계면활성제, 폴리머, 기타

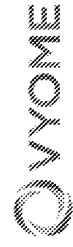
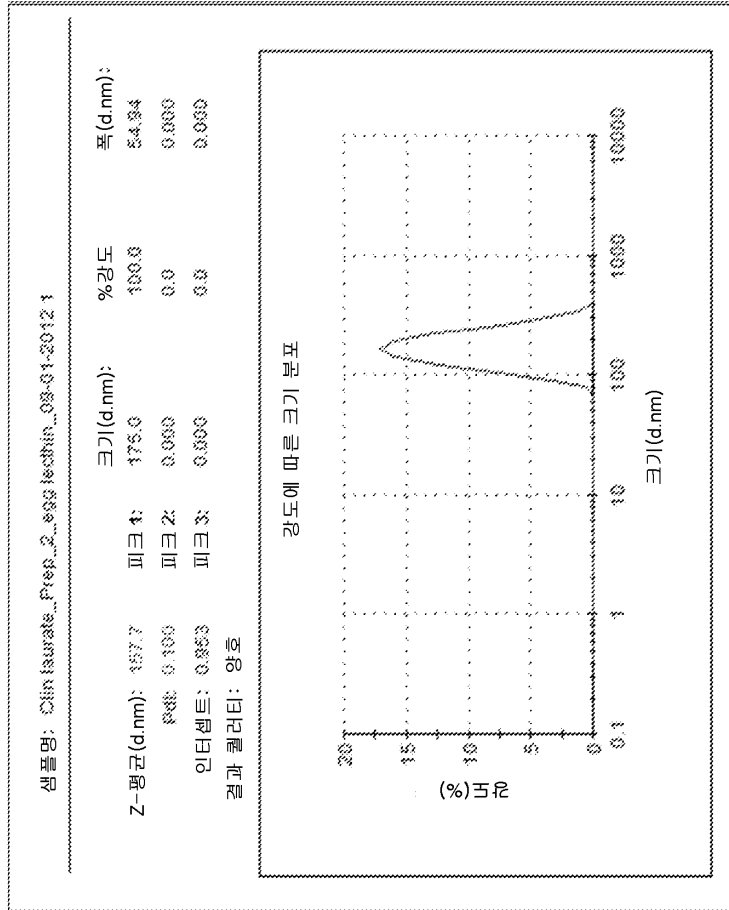


도면23

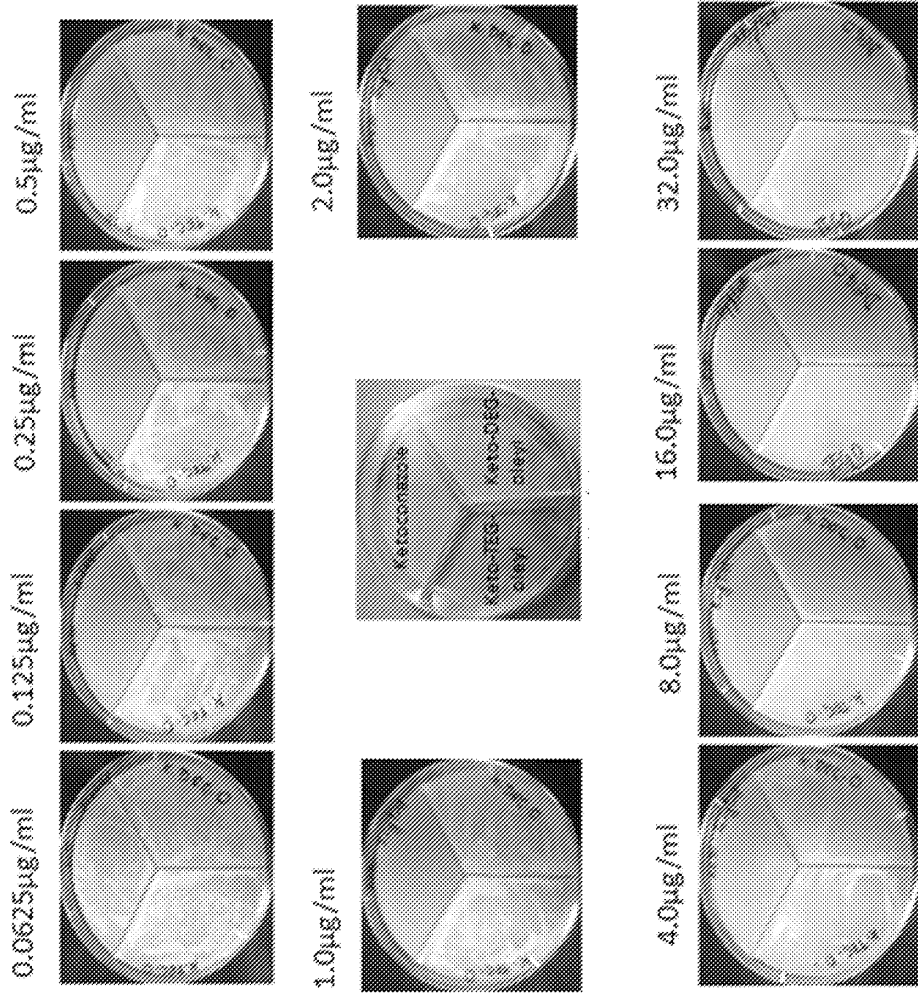




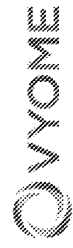
도면24



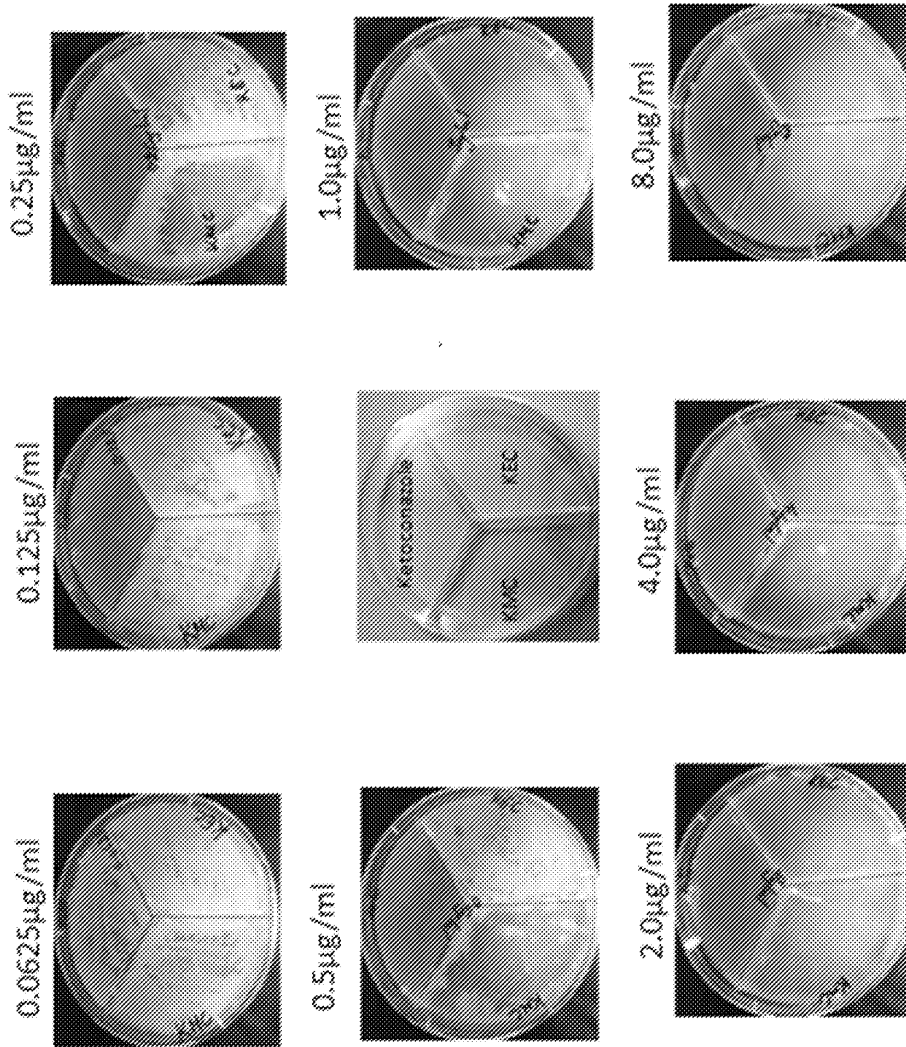
도면25



상기 플레이트들에 언급된 바와 같은 각각의 농도에서  
중양 다이아그램에 나타낸 바와 같이 보충을 행하였음



도면26



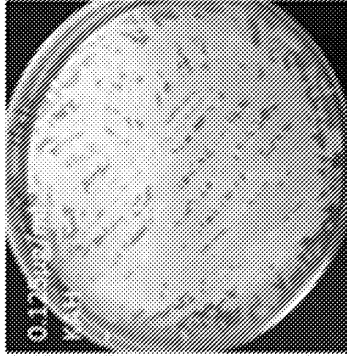
상기 플레이트들에 언급된 바와 같은 각각의 농도에서  
중양 다이아그램에 나타난 바와 같이 모종을 행하였음



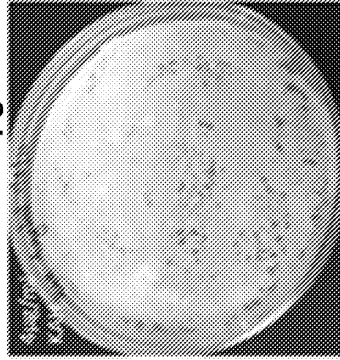


도면27

KAH 0.125 $\mu$ g/ml



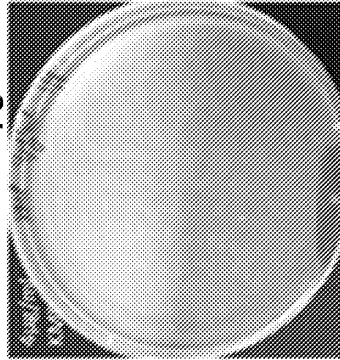
KAH 4 $\mu$ g/ml



KMP 0.125 $\mu$ g/ml



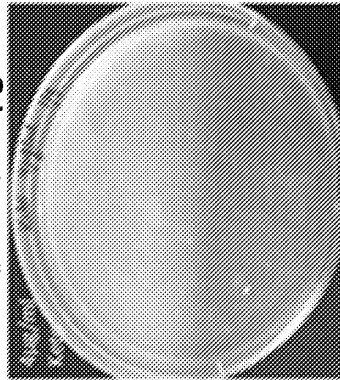
KMP 4 $\mu$ g/ml



캐토코나졸 0.125 $\mu$ g/ml

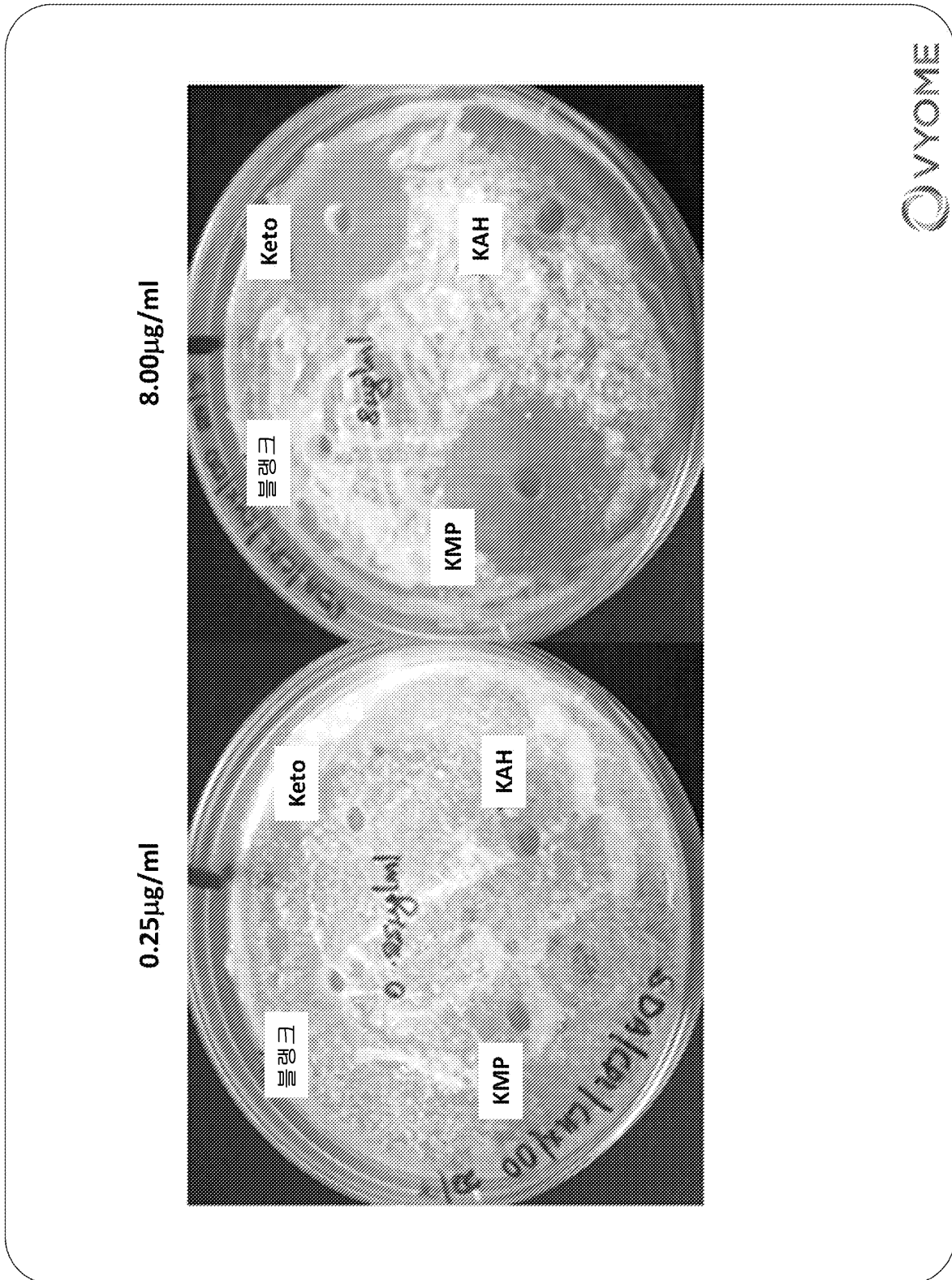


캐토코나졸 4 $\mu$ g/ml

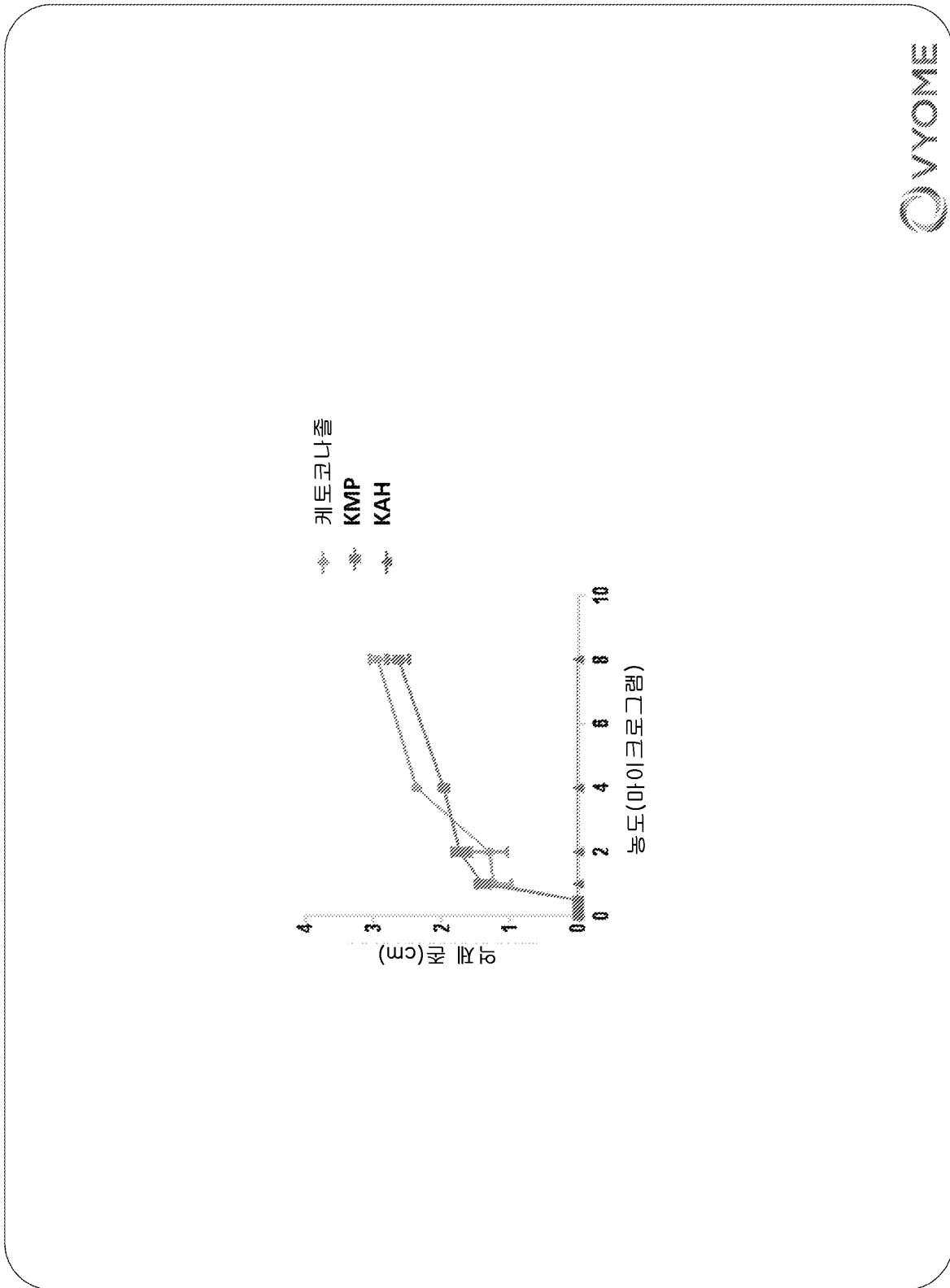


QVYOME

도면28

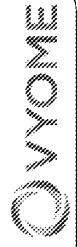
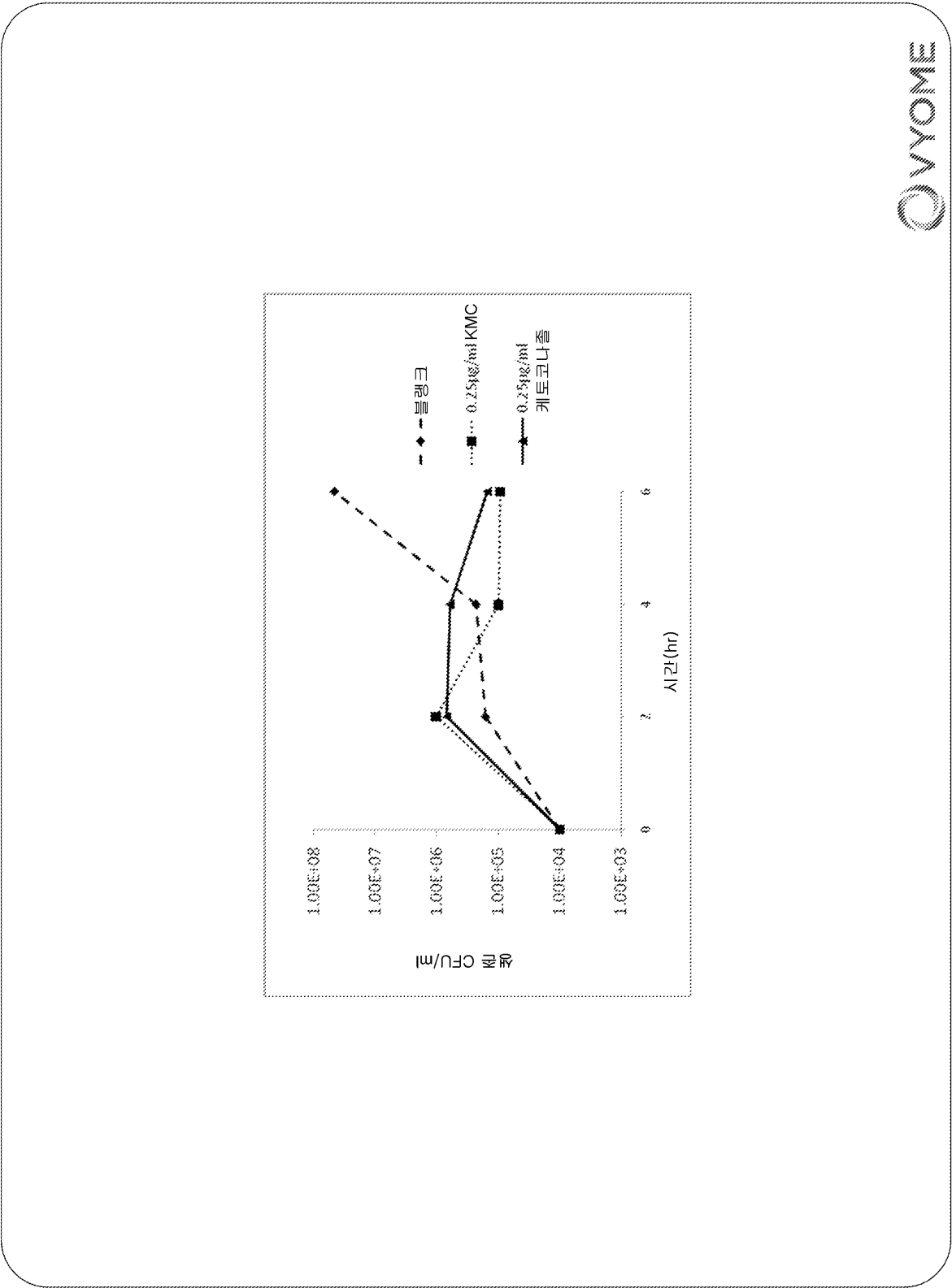


도면29

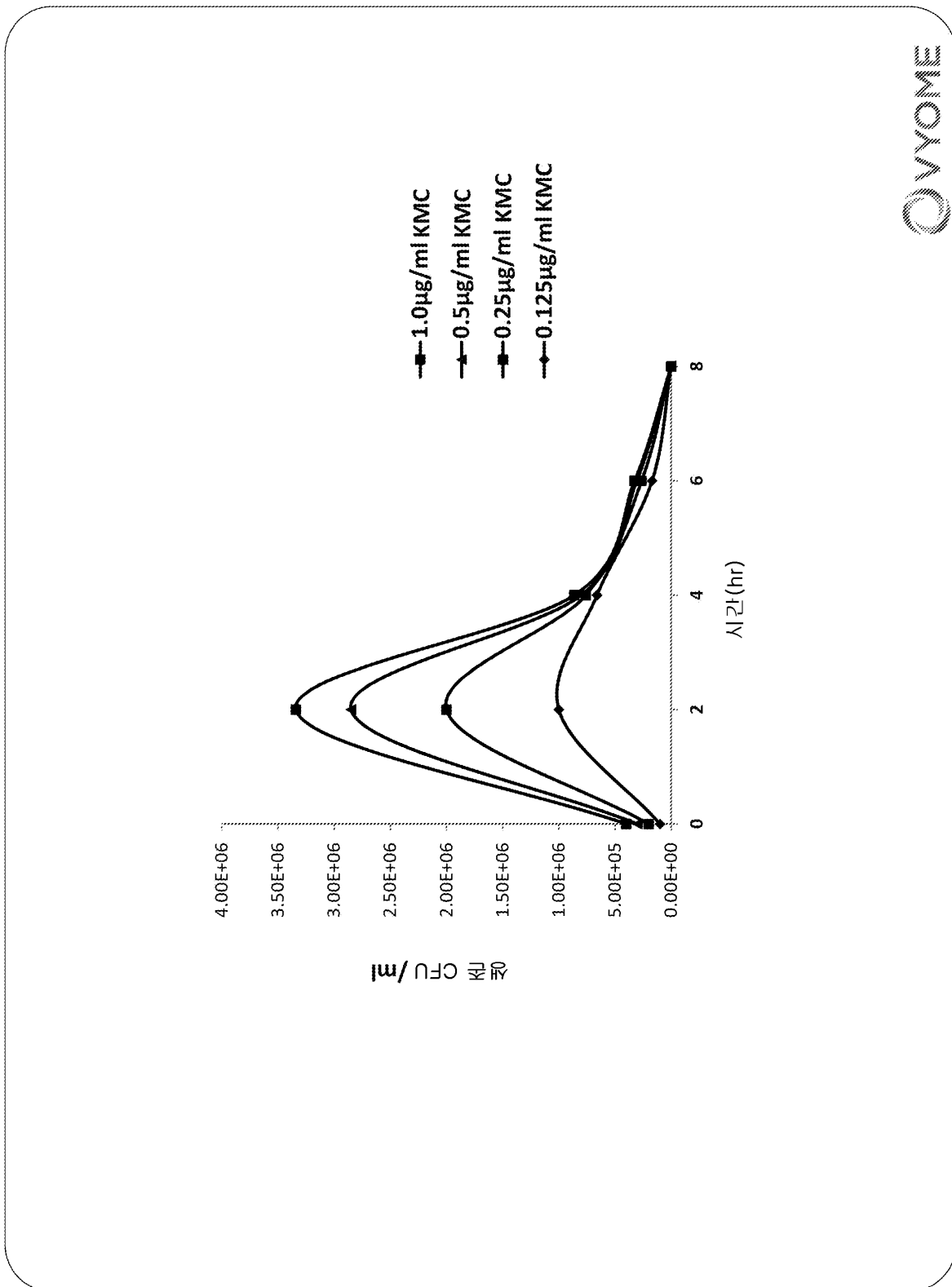




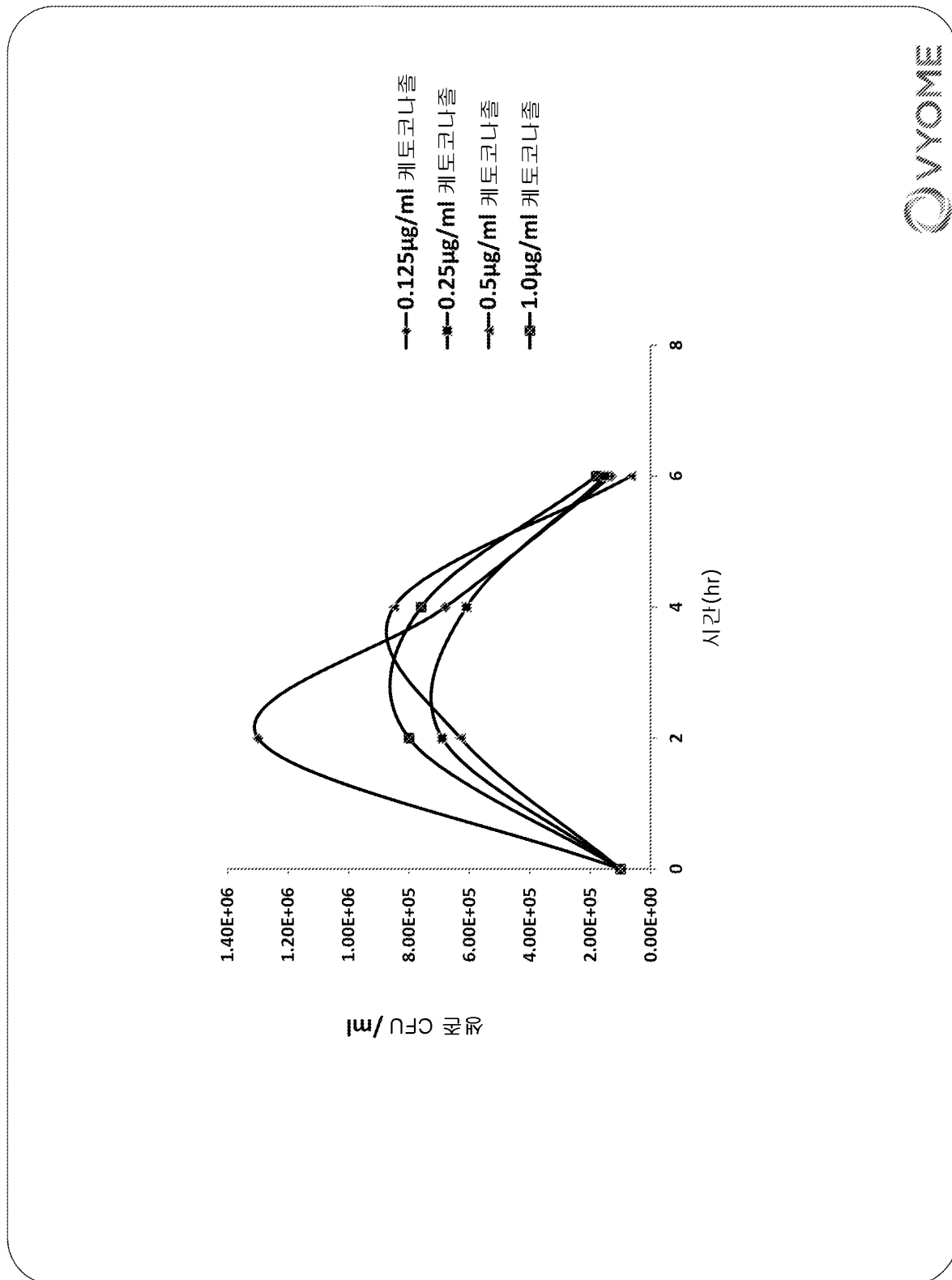
도면30



도면31a



도면31b



도면32

