



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106232105 A

(43)申请公布日 2016.12.14

(21)申请号 201480058302.2

(22)申请日 2014.10.21

(30)优先权数据

61/894,279 2013.10.22 US

14/062,194 2013.10.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/061527 2014.10.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/061288 EN 2015.04.30

(71)申请人 迪美公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 史蒂文·霍夫曼

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 彭鲲鹏 陈九洲

(51)Int.Cl.

A61K 9/14(2006.01)

A61K 31/198(2006.01)

A61K 38/00(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书5页 说明书5页

(54)发明名称

酪氨酸衍生物以及包含酪氨酸衍生物的组合物

(57)摘要

本文提供了方法,其包括提供酪氨酸衍生物和固体颗粒材料(以及任选地黑色素),以及在有效地将所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的至少一种用所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的另一种浸渍的条件下,向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料施加一段时间的力。本发明还提供了组合物,其包含用固体颗粒材料浸渍的酪氨酸衍生物和用酪氨酸衍生物浸渍的固体颗粒材料中的至少一种。

1. 一种方法,其包括:
 - 提供酪氨酸衍生物和固体颗粒材料;以及
 - 在有效地将所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的至少一种用所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的另一种浸渍的条件下,向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料施加一段时间的力。
2. 权利要求1所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物能够以同分异构体形式存在。
3. 权利要求2所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为其L型。
4. 权利要求2所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为其D型。
5. 权利要求2所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为外消旋形式。
6. 权利要求1所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或更多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苯基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HCl、H-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-tyr-OMe HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-ome HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr(3-N02)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。
7. 权利要求6所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。
8. 权利要求6所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。
9. 权利要求6所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。
10. 权利要求1所述的方法,其中所述固体颗粒材料可溶于水。
11. 权利要求1所述的方法,其中所述固体颗粒材料不溶于水。
12. 权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述固体颗粒材料是或包含药物活性成分。
13. 权利要求12所述的方法,其中所述药物活性成分在癌症治疗中具有治疗活性。
14. 权利要求12所述的方法,其中所述固体颗粒材料是或包含以下的至少一种:选择性雌激素受体调节剂、芳香酶抑制剂、信号转导抑制剂、修饰调节基因表达和其它细胞功能之蛋白质的功能的药、诱导癌细胞发生凋亡的药和干扰血管生成的药。
15. 权利要求12所述的方法,其中所述药物活性成分是以下的一种或更多种:他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、甲磺酸伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、波舒替尼、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、替西罗莫司、依维莫司、凡德他尼、维罗非尼、

克里唑蒂尼、伏立诺他、罗米地辛、蓓萨罗丁、阿利维甲酸、维甲酸、硼替佐米、卡非佐米、普拉曲沙、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、卡博替尼、地尼白介素白喉毒素连接物、阿柏西普、顺铂、(顺二氯二氨合铂(II))、卡铂、奥沙利铂、异硫氰酸苄酯、乙酰胆碱和二氢睾酮(DHT)。

16. 权利要求1至15中任一项所述的方法, 其还包括在向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料施加所述力之后, 向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料添加过氧化氢。

17. 权利要求1所述的方法, 其中通过使所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料与至少一种陶瓷部件相接触来施加所述力。

18. 权利要求1所述的方法, 其中所述力是加速力。

19. 权利要求1所述的方法, 其还包括将所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料施用至有此需要的患者。

20. 权利要求19所述的方法, 其中所述患者已经诊断为患有癌症。

21. 权利要求19至20中任一项所述的方法, 其中经口、经鼻、皮下、静脉内、肌肉内、经皮、经阴道、经直肠或其任意组合施用所述混合物。

22. 组合物, 其包含用固体颗粒材料浸渍的酪氨酸衍生物和用酪氨酸衍生物浸渍的固体颗粒材料的至少一种。

23. 权利要求22所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物能够以同分异构体形式存在。

24. 权利要求23所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物为其L型。

25. 权利要求23所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物为其D型。

26. 权利要求23所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物为外消旋形式。

27. 权利要求22所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或更多种: (2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HCl、H-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-tyr-OMe HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-ome HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr(3-NO2)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。

28. 权利要求27所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。

29. 权利要求27所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。

30. 权利要求27所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。

氨酸。

31. 权利要求22所述的组合物,其中所述固体颗粒材料可溶于水。

32. 权利要求22所述的组合物,其中所述固体颗粒材料不溶于水。

33. 权利要求22至32中任一项所述的组合物,其中所述固体颗粒材料是或包含药物活性成分。

34. 权利要求33所述的组合物,其中所述药物活性成分在癌症治疗中具有治疗活性。

35. 权利要求33所述的组合物,其中所述固体颗粒材料是或包含以下的至少一种:选择性雌激素受体调节剂、芳香酶抑制剂、信号转导抑制剂、修饰调节基因表达和其它细胞功能之蛋白质的功能的药、诱导癌细胞发生凋亡的药和干扰血管生成的药。

36. 权利要求33所述的组合物,其中所述药物活性成分是以下的一种或更多种:他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、甲磺酸伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、波舒替尼、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、替西罗莫司、依维莫司、凡德他尼、维罗非尼、克里唑蒂尼、伏立诺他、罗米地辛、蓓萨罗丁、阿利维甲酸、维甲酸、硼替佐米、卡非佐米、普拉曲沙、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、卡博替尼、地尼白介素白喉毒素连接物、阿柏西普、顺铂、(顺二氯二氨合铂(II))、卡铂、奥沙利铂、异硫氰酸苄酯、乙酰胆碱和二氢睾酮(DHT)。

37. 权利要求22至36中任一项所述的组合物,其还包含过氧化氢。

38. 一种方法,其包括将权利要求22所述的组合物施用至有此需要的患者。

39. 权利要求38所述的方法,其中所述患者已经诊断为患有癌症。

40. 权利要求38所述的方法,其中经口、经鼻、皮下、静脉内、肌肉内、经皮、经阴道、经直肠或其任意组合施用所述混合物。

41. 权利要求38所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物能够以同分异构体形式存在。

42. 权利要求41所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为其L型。

43. 权利要求41所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物为其D型。

44. 权利要求38所述的方法,其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或更多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OME HCl、H-3,5-二碘-tyr-OMEHCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OME HCl、H-D-tyr-OME HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-ome HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr(3-NO2)-OH、 α -甲基-

L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。

45. 权利要求44所述的方法, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。

46. 权利要求44所述的方法, 其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。

47. 权利要求44所述的方法, 其中所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。

48. 权利要求38所述的方法, 其中所述固体颗粒材料可溶于水。

49. 权利要求38所述的方法, 其中所述固体颗粒材料不溶于水。

50. 权利要求38至49中任一项所述的方法, 其中所述固体颗粒材料是或包含药物活性成分。

51. 权利要求50所述的方法, 其中所述药物活性成分在癌症治疗中具有治疗活性。

52. 权利要求50所述的方法, 其中所述固体颗粒材料是或包含以下的至少一种: 选择性雌激素受体调节剂、芳香酶抑制剂、信号转导抑制剂、修饰调节基因表达和其他细胞功能之蛋白质的功能的药、诱导癌细胞发生凋亡的药和干扰血管生成的药。

53. 权利要求50所述的方法, 其中所述药物活性成分是以下的一种或更多种: 他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、甲磺酸伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、波舒替尼、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、替西罗莫司、依维莫司、凡德他尼、维罗非尼、克里唑蒂尼、伏立诺他、罗米地辛、蓓萨罗丁、阿利维甲酸、维甲酸、硼替佐米、卡非佐米、普拉曲沙、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、卡博替尼、地尼白介素白喉毒素连接物、阿柏西普、顺铂、(顺二氯二氨合铂(II))、卡铂、奥沙利铂、异硫氰酸苄酯、乙酰胆碱和二氢睾酮(DHT)。

54. 权利要求38至53中任一项所述的方法, 其还包括向所述患者施加电磁场。

55. 权利要求54所述的方法, 其中所述电磁场来自无线电波、微波、红外光、可见光、紫外光、X射线或 γ 射线。

56. 组合物, 其包含酪氨酸衍生物、黑色素和固体颗粒材料。

57. 权利要求56所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物能够以同分异构体形式存在。

58. 权利要求57所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物为其L型。

59. 权利要求57所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物为其D型。

60. 权利要求57所述的方法, 其中所述酪氨酸衍生物为外消旋形式。

61. 权利要求56所述的组合物, 其中所述酪氨酸衍生物是以下的一种或更多种: (2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HCl、H-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-tyr-OMe HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-ome HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、

D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr(3-NO₂)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。

62. 权利要求61所述的组合物,其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。

63. 权利要求61所述的组合物,其中所述酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。

64. 权利要求61所述的组合物,其中所述酪氨酸衍生物是外消旋形式的 α -甲基-DL-酪氨酸。

65. 权利要求56所述的组合物,其中所述固体颗粒材料可溶于水。

66. 权利要求56所述的组合物,其中所述固体颗粒材料不溶于水。

67. 权利要求56至66中任一项所述的组合物,其中所述固体颗粒材料是或包含药物活性成分。

68. 权利要求67所述的组合物,其中所述药物活性成分在癌症治疗中具有治疗活性。

69. 权利要求67所述的组合物,其中所述固体颗粒材料是或包含以下的至少一种:选择性雌激素受体调节剂、芳香酶抑制剂、信号转导抑制剂、修饰调节基因表达和其它细胞功能之蛋白质的功能的药、诱导癌细胞发生凋亡的药和干扰血管生成的药。

70. 权利要求67所述的组合物,其中所述药物活性成分以下的一种或更多种:他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、甲磺酸伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、波舒替尼、拉帕替尼、吉非替尼、厄洛替尼、替西罗莫司、依维莫司、凡德他尼、维罗非尼、克里唑蒂尼、伏立诺他、罗米地辛、蓓萨罗丁、阿利维甲酸、维甲酸、硼替佐米、卡非佐米、普拉曲沙、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、卡博替尼、地尼白介素白喉毒素连接物、阿柏西普、顺铂、(顺二氯二氨合铂(II))、卡铂、奥沙利铂、异硫氰酸苄酯、乙酰胆碱和二氢睾酮(DHT)。

71. 权利要求56至70中任一项所述的组合物,其还包含过氧化氢。

72. 方法,其包括将权利要求56所述的组合物施用至有此需要的患者。

73. 权利要求72所述的方法,其中所述患者已经诊断为患有癌症。

酪氨酸衍生物以及包含酪氨酸衍生物的组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2013年10月24日提交的美国系列号14/062194和于2013年10月22日提交的临时美国系列号61/894,279的权益,二者的全部内容均在此通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明一般地涉及用于递送药品的组合物和方法。

[0004] 背景

[0005] 为实现在人类或动物中的最佳治疗效果,已经开发了各种方法和工艺来施用药物化合物。已经开发了用于药物递送的多种施用途径,包括经鼻、经口、肌内、静脉内、肛门和阴道。这些途径已经对不同类型的药品表现出不同程度的成功。

[0006] 通常来说,开发新的药物分子、然后把它们推向市场是非常昂贵的。还已经有多种较老的药最初显示出前景,但被证明毒性太大和/或太不稳定而不能用作药物。使用替代的递送技术保有了为这些以及其它药物增加安全性/和功效的潜力。与开发此类技术相关的成本通常比与鉴定和开发全新药相关的那些成本低得多。

[0007] 仍然需要具有相对广泛的适用性的药物递送技术。

[0008] 概述

[0009] 本发明提供了组合物,以及用于递送固体颗粒材料,特别是包含一种或更多种药物活性成分(例如与治疗癌症相关的那些)的固体颗粒材料的方法。在某些实施方案中,本发明提供了方法,其包括提供酪氨酸衍生物和固体颗粒材料(以及任选的黑色素),以及在有效地将所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的至少一种用所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的另一种浸渍的条件下向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料施加一段时间的力。在另一些实施方案中,本发明提供了组合物,其包含用固体颗粒材料浸渍的酪氨酸衍生物和用酪氨酸衍生物浸渍的固体颗粒材料中的至少一种。这样的组合物任选地还可包含黑色素。根据本发明,将这样的组合物施用至有此需要的患者。在另一些实施方案中,本发明提供了包含酪氨酸衍生物、黑色素和固体颗粒材料的组合物。

[0010] 示例性实施方案的详细描述

[0011] 通过参考构成本公开内容之一部分的以下详细说明可以更容易地理解本主题。应当理解,本发明不限于本文所述和/或所示的特定产物、方法、条件和参数,并且本文所使用的术语仅用于通过实例来描述特定实施方案的目的并且不旨在限制所要求保护的发明。

[0012] 除非本文另有限定,结合本申请使用的科学和技术术语应当具有本领域普通技术人员通常理解的含义。此外,除非上下文另有要求,单数术语应当包括复数并且复数术语应当包括单数。

[0013] 除非另有说明,以上和整个公开内容中所采用的下列术语和缩写使用应理解为具有以下含义。

[0014] 在本公开内容中,没有数量词限定的名词包括多个指代物,并且提及特定的数值至少包括该特定值,除非上下文另外清楚地指明。因此,提及“化合物”是指一种或更多种这

样的化合物以及本领域技术人员知晓的其等同物等等。本文所使用的术语“多个”意指多于一个。当用一系列值表示时,另一个实施方案包括从一个特定值和/或到另一个特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,应理解该特定值构成另一个实施方案。所有范围都是包含性的和可组合的。

[0015] 本文所使用的本文中可互换使用的术语“组分”、“组合物”、“化合物的组合物”、“化合物”、“药”、“药学活性成分”、“活性剂”、“治疗剂”、“疗法”、“治疗”或“药物”意指当施用到对象(人或动物)时通过局部和/或全身作用诱导期望的药理学和/或生理学影响的化合物或物质的组合物。

[0016] 本文所使用的术语“治疗”或“疗法”(以及其不同的形式)包括预防性(例如预防)、治愈性或姑息性治疗。本文所用的术语“治疗”包括减轻或降低病症、疾病或病患的至少一种不利或负面影响或症状。该病症、疾病或病患可以是癌症。

[0017] 以上和整个公开内容中所采用的术语“有效量”意指对于治疗相关病患、病症或副作用而言,在剂量上有效的并且持续必要时间段以实现期望结果的量。应当理解,本发明的组分的有效量会随患者而不同,不仅要考虑特定化合物、所选的组分或组合物、施用途径以及组分在个体中引发期望结果的能力,还要考虑因素例如疾病状态或待缓解的病症的严重性、激素水平、年龄、性别、个体的体重、患者当时的状态以及治疗中的病理性状况的严重性、同时使用的药物或特殊饮食,然后是特定患者以及本领域技术人员会意识到的其它因素,恰当的剂量由主治医师判断。可以调整剂量方案以提供改进的治疗响应。有效量也是其中组分的治疗有益作用胜过任何毒性或有害作用的量。

[0018] “可药用的”意指在合理的医学判断范围内,适合用于与人和动物的组织相接触而没有过度的毒性、刺激、变态反应或其它问题并发症,与合理的利益/风险相匹配的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0019] 在本发明内,所公开的化合物可以以可药用盐的形式制备。“可药用盐”意指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式或碱式盐来修饰。可药用盐的实例包括但不限于碱性残基(例如胺)的矿物质或有机酸盐;酸性残基(例如羧酸)的碱金属盐或有机盐;等等。可药用盐包括例如由无毒性无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒性盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒性盐包括由无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)衍生的那些盐;以及由有机酸(例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等)制备的盐。通过本领域已知的方法来制备这些生理学上可接受的盐,例如通过将游离的胺碱溶解在醇水溶液中的过量酸中,或者通过用碱金属碱(例如氢氧化物)或胺中和游离羧酸。

[0020] 可以替代形式制备本文所述的化合物。例如,许多含氨基化合物可用作或制备成酸加成盐。通常,这样的盐改进该化合物的分离和处理特性。例如,根据试剂、反应条件等,本文所述的化合物可以用作或制备成例如其盐酸盐或甲苯磺酸盐。同构的结晶形式、所有手性和外消旋形式、N-氧化物、水合物、溶剂合物和酸式盐的水合物也可认为是在本发明的范围之内。

[0021] 本发明的某些酸性或碱性化合物可以作为两性离子存在。化合物的所有形式(包

括游离酸,游离碱和两性离子)被认为是在本发明的范围之内。本领域中公知含有氨基和羧基二者的化合物经常与其两性离子形式平衡存在。因此,含有例如氨基和羧基二者的本文所述任何化合物也包括提及其相应的两性离子。

[0022] 术语“立体异构体”意指具有相同化学组成,但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。术语“对映体”是指不可重叠的互为镜像的立体异构体。

[0023] 术语“施用”意指直接施用本发明的化合物或组合物,或施用会在体内形成等量的活性化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

[0024] 术语“对象”、“个体”和“患者”在本文中互换使用,并且指动物(例如人),向其提供用根据本发明的药物组合物进行治疗(包括预防性治疗)。本文所使用的术语“对象”指人或非人动物。术语“非人动物”和“非人哺乳动物”在本文中互换使用并且包括所有脊椎动物,例如哺乳动物,例如非人灵长类动物(特别是高级灵长类动物)、绵羊、犬、啮齿动物(例如小鼠或大鼠)、豚鼠、山羊、猪、猫、兔、牛、马和非哺乳动物,如爬行动物、两栖动物、鸡和火鸡。

[0025] 本文所用的术语“抑制剂”包括抑制蛋白质、多肽或酶的表达或活性但不一定意味着完全抑制表达和/或活性的化合物。更合适地,抑制包括抑制蛋白质、多肽或酶的表达和/或活性一段时间至足以产生期望效果的程度。

[0026] 本文所用的术语“促进剂”包括促进蛋白质、多肽或酶的表达或活性但不一定意味着完全促进表达和/或活性的化合物。更合适地,促进包括促进蛋白质、多肽或酶的表达和/或活性一段时间至足以产生期望效果的程度。

[0027] 代表性的治疗性治疗方法包括其中癌症是以下的那些:非小细胞肺癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫颈癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、脊髓癌、肝癌、骨癌、骨肉瘤、淋巴瘤、甲状腺癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌或睾丸癌。在另一些实施方案中,癌症是白血病或淋巴瘤。

[0028] 在某些实施方案中,本发明提供了方法,其包括提供酪氨酸衍生物和固体颗粒材料,以及在有效地将所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的至少一种用所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料中的另一种浸渍的条件下,向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料施加一段时间的力。在另一些实施方案中,本发明提供了组合物,其包含用固体颗粒材料浸渍的酪氨酸衍生物和用酪氨酸衍生物浸渍的固体颗粒材料中的至少一种。在另一些实施方案中,本发明提供了方法,其包括提供酪氨酸衍生物、黑色素和固体颗粒材料;向所述酪氨酸衍生物、所述黑色素和所述固体颗粒材料施加一段时间的力,以及将所述酪氨酸衍生物、黑色素和所述固体颗粒材料施用至有此需要的患者。

[0029] 酪氨酸衍生物能够以同分异构体形式存在。具体地,酪氨酸衍生物可以为其L型或者其D型。酪氨酸衍生物还可为外消旋形式。

[0030] 代表性酪氨酸衍生物包括以下的一种或更多种:(2R)-2-氨基-3-(2-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、D-酪氨酸乙酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯H-D-Tyr(TBU)-烯丙基酯HCl、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4,5-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(4-[(2-氯-6-氟苯基)甲氧基]苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2-氯-3,4-二甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-5-氟-4-羟基苯基)丙酸甲酯、2-(乙酰基氨基)-2-(4-[(2-氯-6-氟苄基)氧基]苄基)丙二酸二乙酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-

3-(3-氯-4-羟基-5-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(2,6-二氯-3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯、(2R)-2-氨基-3-(3-氯-4-羟基苯基)丙酸甲酯、H-DL-tyr-OMe HCl、H-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-3,5-二碘-tyr-OMe HCl、H-D-tyr-OMe HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、D-酪氨酸-ome HCl、D-酪氨酸甲酯盐酸盐、H-D-tyr-OMe • HCl、D-酪氨酸甲酯HCl、H-D-Tyr-OMe-HCl、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)甲酯盐酸盐、(2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、(2R)-2-氮烷基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐、3-氯-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸、3-硝基-L-酪氨酸乙酯盐酸盐、DL-m-酪氨酸、DL-o-酪氨酸、Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu、Fmoc-tyr(3-NO2)-OH、 α -甲基-L-酪氨酸、 α -甲基-D-酪氨酸和 α -甲基-DL-酪氨酸。在本发明的某些实施方案中，酪氨酸衍生物是 α -甲基-L-酪氨酸。在另一些实施方案中，酪氨酸衍生物是 α -甲基-D-酪氨酸。

[0031] 在本发明的一些合适的实施方案中，固体颗粒材料可溶于水。在本发明的另一些合适的实施方案中，固体颗粒材料不溶于水。

[0032] 在本发明的另一些实施方案中，固体颗粒材料是或包含药物活性成分。该药物活性成分可在癌症治疗中具有治疗活性。代表性的固体颗粒材料是或包含以下的至少一种：选择性雌激素受体调节剂、芳香酶抑制剂、信号转导抑制剂、修饰调节基因表达和其它细胞功能之蛋白质的功能的药、诱导癌细胞发生凋亡的药和干扰血管生成的药。具体地，药物活性成分是一种或更多种FDA批准的癌症药，其包括选择性雌激素受体调节剂，例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)(**Fareston®**)和氟维司群(fulvestrant)(**Faslodex®**)；芳香酶抑制剂，例如阿那曲唑(anastrozole)(**Arimidex®**)、依西美坦(exemestane)(**Aromasin®**)和来曲唑(letrozole)(**Femara®**)；信号转导抑制剂，例如甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)(**Gleevec®**)、达沙替尼(dasatinib)(**Sprycel®**)、尼洛替尼(nilotinib)(**Tasigna®**)、波舒替尼(bosutinib)(**Bosulif®**)、拉帕替尼(lapatinib)(**Tykerb®**)、吉非替尼(gefitinib)(**Iressa®**)、厄洛替尼(erlotinib)(**Tarceva®**)、替西罗莫司(temsirolimus)(**Torisel®**)、依维莫司(everolimus)(**Afinitor®**)、凡德他尼(vandetanib)(**Caprelsa®**)、维罗非尼(vemurafenib)(**Zelboraf®**)和克里唑蒂尼(crizotinib)(**Xalkori®**)；修饰调节基因表达和其它细胞功能之蛋白质的功能的药，例如伏立诺他(vorinostat)(**Zolinza®**)、罗米地辛(romidepsin)(**Istodax®**)、蓓萨罗丁(bexarotene)(**Targretin®**)、阿利维甲酸(alitretinoin)(**Panretin®**)、维甲酸(tretinoin)(**Vesanoid®**)；诱导癌细胞发生凋亡的药，例如硼替佐米(bortezomib)(**Velcade®**)、卡非佐米(carfilzomib)(Kyprolis™)和普拉曲沙(pralatrexate)(**Folotyn®**)；以及干扰血管生成的药，例如索拉非尼(sorafenib)(**Nexavar®**)、舒尼替尼(sunitinib)(**Sutent®**)、帕唑帕尼(pazopanib)(**Votrient®**)、瑞格非尼(regorafenib)(**Stivarga®**)和卡博替尼(cabozantinib)(Cometriq™)。适用于本发明的另外的癌症药包括地尼白介素白喉毒素连接物(denileukin diftitox)(**Ontak®**)、阿柏西普(ziv-aflibercept)(**Zaltrap®**)、顺铂(cisplatin)、顺铂(cisplatinum)、(顺二氯二氨合铂(II))(cis-

diamminedichloroplatinum(II)))、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、异硫氰酸苄酯(benzyl isothiocyanate)、乙酰胆碱(acetylcholine)和二氢睾酮(dihydrotestosterone,DHT)。然而,应当理解,以颗粒形式存在的另一些药物可适用于根据本发明的处理。

[0033] 在本发明的另一个实施方案中,方法包括提供酪氨酸衍生物和固体颗粒材料,在有效地实现所述浸渍的条件下向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料施加一段时间的力,以及在施加所述力之前或(优选)之后向所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料添加过氧化氢。

[0034] 施加至酪氨酸衍生物和固体颗粒材料(以及任选地黑色素)的力不需要通过任何特定的装置施加。在本发明的某些实施方案中,通过使所述酪氨酸衍生物和所述颗粒材料与至少一种陶瓷构件(例如与研钵和研杵)相接触施加所述力。其中施加的力为加速力(accelerative force)的优选方法和设备公开于2013年10月22日提交并得到美国专利申请号14/059,837的题为“High-Speed Centrifugal Mixing Devices and Methods of Use”的专利申请中。当施加力时,较软的物质通常会被其它物质浸渍。然而,应当理解,存在两种颗粒中的较软者实现浸渍的可能性。在这方面,根据本发明的浸渍可以包括但不要求一种类型的颗粒的一部分延伸到另一类型的颗粒的至少一部分中。例如,一种类型的颗粒可以被完全包围或部分包围它的另一种颗粒浸渍。因此,当至少两种不同类型的颗粒被充分地共连结,使得在暴露于常规材料处理工艺(如筛分和倾倒(pouring))时表现出单一类型之颗粒的物理性质时,实现了根据本发明的浸渍。

[0035] 根据本发明制备的组合物优选施用至有此需要的患者。代表性施用途包括经口、经鼻、皮下、静脉内、肌肉内、经皮、经阴道、经直肠或其任意组合。经鼻施用途可以是特别有用的,因为血脑屏障在鼻腔的后部最薄。这可以是用于治疗例如脑和脊髓癌的优选施用途。虽然据信施用根据本发明的酪氨酸衍生物会允许使用较低剂量来达到同样的效果,优选使用与以别的方式适用于给定适应症的相同剂量和给药方案施用药物活性成分。

[0036] 在本发明的某些实施方案中,向有此需要的患者施用所述酪氨酸衍生物和所述固体颗粒材料(以及任选地黑色素)的步骤可包括向所述患者施加电磁场。该电磁场可来自无线电波、微波、红外光、可见光、紫外光、X射线或 γ 射线。尽管不希望受任何特定运行机制的束缚,但据信可使用电磁场的施加来增加一种或更多种药物活性成分的功效,例如,通过使它和/或伴随分子进入气相。

[0037] 本领域技术人员应当理解,可以做出本发明的多种修饰和改变而不背离所附权利要求的广泛范围。这些中的一些已经在上文中讨论并且另外的对于本领域技术人员是显而易见的。