



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월24일
(11) 등록번호 10-2292206
(24) 등록일자 2021년08월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/138 (2006.01)
 - A61K 31/198 (2006.01) A61K 33/40 (2006.01)
 - A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
 - A61N 5/02 (2006.01) A61N 5/06 (2006.01)
 - A61N 5/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 - A61K 9/145 (2013.01)
 - A61K 31/138 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7013133
- (22) 출원일자(국제) 2014년10월21일
 - 심사청구일자 2019년10월21일
- (85) 번역문제출일자 2016년05월18일
- (65) 공개번호 10-2016-0072239
- (43) 공개일자 2016년06월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/061527
- (87) 국제공개번호 WO 2015/061288
 - 국제공개일자 2015년04월30일
- (30) 우선권주장
 - 61/894,279 2013년10월22일 미국(US)
 - 14/062,194 2013년10월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 - W01994020854 A1
 - W02013109610 A1*
 - *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
 - 타임, 인크.
 - 미국 19808 텔라웨어주 윌밍톤 스위트 400 센터빌 로드 2711
- (72) 발명자
 - 호프만, 스티븐
 - 미국 07430 뉴저지주 마화 니켈 로드 15
- (74) 대리인
 - 양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **티로신 유도체 및 이를 포함하는 조성물**

(57) 요약

본원에서 제공된 방법은 티로신 유도체 및 고체 미립자상 물질 (및 임의적으로 멜라닌)을 제공하는 단계, 및 상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 적어도 하나를 상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 나머지 것으로 함침하기에 효과적인 조건 하 및 시간 동안 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 힘을 가하는 단계를 포함한다. 본 발명은 고체 미립자상 물질이 함침된 티로신 유도체 및 티로신 유도체가 함침된 고체 미립자상 물질 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 또한 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/198 (2013.01)

A61K 33/40 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/183 (2013.01)

A61N 5/022 (2013.01)

A61N 5/062 (2013.01)

A61N 5/10 (2018.08)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

티로신 유도체 및 고체 미립자상 물질을 제공하는 단계; 및

상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 적어도 하나가 상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 나머지 것을 완전히 둘러싸거나 부분적으로 둘러싸게 하도록 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 가속적인 힘을 가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 티로신 유도체는 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-히드록시페닐) 프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 히드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐) 프로파노에이트 H-D-Tyr(TBU)-알릴 에스테르 HCl, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3-히드록시-4-메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐) 메톡시] 페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-히드록시페닐) 프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-[(2-클로로-6-플루오로벤질) 옥시] 벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-히드록시-5-메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-4-메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-히드록시페닐) 프로파노에이트, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, D-티로신 메틸 에스테르 히드로클로라이드, D-티로신-ome HCl, 메틸 D-티로시네이트 히드로클로라이드, H-D-tyr-OMe●HCl, D-티로신 메틸 에스테르 HCl, H-D-Tyr-OMe-HCl, (2R)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐) 프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐) 메틸 에스테르 히드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐) 프로파노에이트 히드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-히드록시페닐) 프로파노에이트 히드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 히드로클로라이드, DL-m-티로신, DL-o-티로신, Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO2)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 티로신 유도체는 α-메틸-L-티로신인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 티로신 유도체는 α-메틸-D-티로신인 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 티로신 유도체는 라세미형인 α-메틸-DL-티로신인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 미립자상 물질은 약학적으로 유효한 성분이거나 이를 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 약학적으로 유효한 성분은 암 치료에서 치료 활성을 갖는 것인 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 고체 미립자상 물질은 선택적 에스트로겐 수용체 모듈레이터, 아로마타아제(aromatase) 저해제, 신호 도입 저해제, 유전자 발현 및 다른 세포 기능을 조절하는 단백질의 기능을 변형시키는 약물, 암 세포가 세포자멸(apoptosis)을 하도록 유도하는 약물 및 혈관형성을 방해하는 약물 중 하나 이상이거나 이를 포

함하는 것인 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 약학적으로 유효한 성분은 타목시펜, 토레미펜, 풀베스트란트, 아나스트로졸, 엑스메스탄, 레트로졸, 이마티닙 메실레이트, 다사티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 라파티닙, 제피티닙, 얼로티닙, 템시롤리무스, 에버롤리무스, 반데타닙, 베무라페닙, 크리조티닙, 보리노스타트, 로미렙신, 백사로텐, 알리트레티노인, 트레티노인, 보르테조미, 카르필조미, 프랄라트렉세이트, 소라페닙, 수니티닙, 파조파닙, 레고라페닙, 카보잔티닙, 테니류킨, 디프티톡스, 지브-아플리베르셉트, 시스플라틴, 시스플라티넘, (시스-디아민디클로로플라티넘(II)), 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 벤질 이소티오시아네이트, 아세틸콜린 및 디히드로테스토스테론(DHT) 중 하나 이상인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 상기 힘을 가한 후에 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 과산화수소를 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가속적인 힘은 상기 티로신 유도체와 상기 미립자상 물질을 하나 이상의 세라믹 부재와 접촉시켜 가해지는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하기 위한 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 환자는 암으로 진단받은 환자인 조성물.

청구항 14

제12항에 있어서, 경구, 비강, 피하, 정맥내, 근육내, 경피, 질내, 직장 또는 이의 임의의 조합으로 투여되는 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2013년 10월 24일자로 출원된 미국 출원 제14/062194호 및 2013년 10월 22일자로 출원된 미국 가출원 제61/894,279호에 대하여 우선권을 주장하고, 이들 모두의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 약물 전달 방법 및 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 인간 또는 동물에게 최적의 치료 효과를 얻기 위하여, 제약 화합물 투여에 다양한 방법 및 공정이 개발되었다. 비강, 경구, 근육내, 정맥내, 항문 및 질내를 포함하여 많은 투여 경로가 약물 전달을 위해 개발되었다. 이러한 경로는 상이한 유형의 약물에 대해 다양한 정도의 성공을 나타냈다.

[0006] 일반적으로 새로운 약물 분자를 개발한 다음 이를 시장으로 가져오는 것은 매우 비싸다. 처음에는 가능성을 보였지만 약제로서 사용되기에 너무 유독하고(유독하거나) 불안정하다고 입증된 예전의 약물도 수없이 많다. 대안적인 전달 기술의 사용은 이들 및 다른 약물에 대한 안정성 및(또는) 효능을 증가시킬 잠재력을 갖고 있다. 이러한 기술을 개발시키는 것과 결부된 비용은 일반적으로 완전히 새로운 약물을 확인하고 개발하는 것과 결부된 비용보다 훨씬 낮다.

[0007] 비교적 넓은 응용성을 갖는 약물 전달 기술에 대한 필요가 남아 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 고체 미립자상 물질, 특히 암 치료와 결부된 것과 같은 하나 이상의 약학적으로 유효한 성분을 포함하는 고체 미립자상 물질의 전달을 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 소정의 실시양태에서, 본 발명은 티로신 유도체 및 고체 미립자상 물질 (및 임의적으로 멜라닌)을 제공하는 단계, 및 상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 적어도 하나를 상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 나머지 것으로 함침하기에 효과적인 조건 하 및 시간 동안 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 힘을 가하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 고체 미립자상 물질이 함침된 티로신 유도체 및 티로신 유도체가 함침된 고체 미립자상 물질 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 임의적으로 멜라닌을 또한 포함할 수 있다. 본 발명에 따라, 이러한 조성물은 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 티로신 유도체, 멜라닌 및 고체 미립자상 물질을 포함하는 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] 본 발명의 요지는 이 개시 내용의 일부를 형성하는 하기 상세한 설명을 참조로 하면 더 쉽게 이해될 수 있다. 본 발명은 본 명세서에 기재되고(기재되거나) 예시된 특정한 생성물, 방법, 조건 또는 파라미터에 한정되지 않으며, 본 명세서에 사용된 용어는 단지 예로서 특정 실시양태를 설명하기 위한 것으로서 청구된 발명을 한정하

고자 하는 것이 아님을 이해해야 한다.

- [0010] 본 명세서에서 달리 정의되지 않으면, 본 출원과 관련하여 사용된 과학 용어 및 기술 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 또한, 달리 문맥에 의해 요구되지 않으면, 단수형 용어는 복수형을 포함할 것이며, 복수형 용어는 단수형을 포함할 것이다.
- [0011] 상기 및 본 개시 내용 전체에 걸쳐 이용되는 바와 같이, 달리 지시되지 않으면 하기 용어 및 약어는 하기 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.
- [0012] 본 발명에서, 단수형 "한", "하나" 및 "그"는 복수형의 언급 대상을 포함하며, 특정한 수치 값에 대한 언급은, 그 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않으면, 적어도 그 특정 값을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"이라는 언급은 이러한 화합물들 및 당업자에게 공지된 그 등가물들 등 중 하나 이상을 언급하는 것이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "복수"는 하나 초과를 의미한다. 값들의 범위가 표시될 때, 다른 실시양태는 하나의 특정 값으로부터 및(또는) 다른 특정 값까지를 포함한다. 이와 유사하게, 값들이 선행하는 "약"의 사용에 의해 근사치로서 표시될 때, 그 특정 값은 다른 실시양태를 형성함이 이해된다. 모든 범위는 포괄적이며 조합 가능하다.
- [0013] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어들 "성분", "조성물", "화합물의 조성물", "화합물", "약물", "약리학적 활성제", "활성제", "치료제"(therapeutic), "요법제"(therapy), "트리트먼트"(treatment), 또는 "의약"(medicament)은 본 명세서에서 대상(인간 또는 동물)에게 투여될 때 국소적 및(또는) 전신적 작용에 의해 원하는 약리학 및(또는) 생리학 효과를 유도하는 화합물 또는 화합물들 또는 물질의 조성물을 지칭하도록 상호 교환가능하게 사용된다.
- [0014] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어들 "치료법" 또는 "요법" (이외에도, 그 상이한 형태들)은 방지적 (예를 들어, 예방적), 치유적 또는 완화적 치료를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는"은 병태, 질환 또는 장애의 적어도 하나의 불리하거나 또는 부정적인 영향 또는 증상을 완화시키거나 또는 감소시키는 것을 포함한다. 이 병태, 질환 또는 장애는 암일 수 있다.
- [0015] 상기에 그리고 본 개시 내용 전체에 걸쳐 이용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 투여량에서 그리고 필요한 시간 동안, 관련 장애, 병태 또는 부작용의 치료와 관련하여 원하는 결과를 성취하는 데 유효한 양을 말한다. 본 발명의 성분들의 유효량은, 선택된 특정 화합물, 성분 또는 조성물, 투여 경로, 및 개체에 있어서 원하는 결과를 유발하는 성분들의 능력과 관련해서 뿐만 아니라 완화시킬 병태의 중증도 또는 질환 상태, 호르몬 수준, 연령, 성별, 개체의 중량, 환자의 상태, 및 치료되는 병리학 상태의 중증도, 특정한 환자가 따르고 있는 동시 투약 또는 그 후의 특별 규정식, 및 당업자가 인식할 다른 요인과 같은 요인과 관련해서도 환자마다 다를 것이며, 이 때 적절한 투여량은 주치의의 재량에 달려 있다는 것을 알게 될 것이다. 투여 계획은 향상된 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다. 또한 유효량은 성분들의 임의의 독성 효과 또는 유해 효과보다 치료적으로 유익한 효과가 더 큰 것이다.
- [0016] "약학적으로 허용가능한"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 효과/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 다루기 힘든 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 적합한 화합물, 재료, 조성물 및(또는) 투여 형태를 말한다.
- [0017] 본 발명 내에서, 개시된 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 제조될 수 있다. "약학적으로 허용가능한 염"은 모(parent) 화합물을 이의 산 또는 염기 염의 제조에 의해 개질시킨 개시된 화합물의 유도체를 말한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예에는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들어 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4차 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 설��파산, 인산, 질산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 것; 및 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔설포산, 메탄설포산, 에탄 디설포산, 옥살산, 이세티온산 등과 같은 유기 산으로부터 제조된 염을 포함한다. 이러한 생리학적으로 허용가능한 염들은 본 기술 분야에 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 수성 알코올 중 과량의 산에 의해 자유 아민 염기를 용해시키거나 또는 수산화물과 같은 알칼리 금속 염기에 의해 또는 아민에 의해 자유 카르복실산을 중화시킴으로써 제조된다.
- [0018] 본 명세서에 개시된 화합물은 다른 형태들로 제조될 수 있다. 예를 들어, 많은 아미노-함유 화합물이 산 부가

염으로서 사용되거나 또는 제조될 수 있다. 흔히 이러한 염은 그 화합물의 단리 및 취급 특성을 개선시킨다. 예를 들어, 시약, 반응 조건 등에 따라, 본 명세서에 개시된 화합물은 예를 들어 그 염산 염 또는 토실레이트 염으로서 사용되거나 또는 제조될 수 있다. 동형 결정 형태, 모든 키랄 형태 및 라세미형, N-산화물, 수화물, 용매화물 및 산 염 수화물이 또한 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다.

- [0019] 본 발명의 소정의 산성 또는 염기성 화합물은 쓰비터이온으로서 존재할 수 있다. 자유 산, 자유 염기 및 쓰비터이온을 비롯한 화합물의 모든 형태는 본 발명의 범주 내인 것으로 고려된다. 아미노 기 및 카르복시 기 둘 모두를 함유하는 화합물은 흔히 그의 쓰비터이온 형태와 평형 상태로 존재함이 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 따라서, 예를 들어 아미노 기 및 카르복시 기 둘 모두를 함유하는 본 명세서에 개시된 화합물 중 임의의 것은 그의 상응하는 쓰비터이온에 대하여 언급된 것을 또한 포함한다.
- [0020] 용어 "입체 이성질체"는 동일한 화학적 구성을 갖지만 공간에서의 원자 또는 기의 배열과 관련하여 상이한 화합물을 말한다. 용어 "거울상이성질체"는 겹쳐지지 않는 서로의 거울상인 입체 이성질체를 말한다.
- [0021] 용어 "투여하는"은 직접적으로 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하거나, 또는 체내에서 당량의 활성 화합물 또는 물질을 형성할 전구약, 유도체 또는 유사체를 투여하는 것을 의미한다.
- [0022] 용어들 "대상", "개체" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호 교환가능하게 사용되며, 본 발명에 따른 약학 조성물을 이용한, 예방적 치료를 비롯한 치료가 제공되는 동물, 예를 들어 인간을 말한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상"은 인간 및 비-인간 동물을 말한다. 용어들 "비-인간 동물" 및 "비-인간 포유류"는 본 명세서에서 상호 교환가능하게 사용되며, 모든 척추 동물, 예를 들어 포유류, 예를 들어 비-인간 영장류 (특히, 더 고등한 영장류), 양, 개, 설치류 (예를 들어, 생쥐 또는 쥐), 기니피그(guinea pig), 염소, 돼지, 고양이, 토끼, 소, 말, 및 비-포유류, 예를 들어 파충류, 양서류, 닭 및 칠면조를 포함한다.
- [0023] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "저해제"는 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 또는 활성을 저해하는 화합물을 포함하며, 반드시 발현 및(또는) 활성의 완전한 저해를 의미하는 것은 아니다. 오히려, 저해는 원하는 효과를 생성하기에 충분한 정도로 그리고 상기 효과의 생성에 충분한 시간 동안 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 및(또는) 활성을 저해하는 것을 포함한다.
- [0024] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "촉진제"는 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 또는 활성을 촉진하는 화합물을 포함하며, 반드시 발현 및(또는) 활성의 완전한 촉진을 의미하는 것은 아니다. 오히려, 촉진은 원하는 효과를 생성하기에 충분한 정도로 그리고 상기 효과의 생성에 충분한 시간 동안 단백질, 폴리펩티드 또는 효소의 발현 및(또는) 활성을 촉진하는 것을 포함한다.
- [0025] 대표적인 치료적 처치 방법은 암이 비소세포 폐암, 난소암, 유방암, 자궁경부암, 췌장암, 위암, 뇌암, 척수암 (spinal cancer), 간암, 골암, 골육종, 림프암, 갑상선 암, 전립선 암, 유방암, 난소암, 자궁경부암 또는 교환 암인 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 암은 백혈병 또는 림프종일 수 있다.
- [0026] 소정의 실시양태에서, 본 발명은 티로신 유도체 및 고체 미립자상 물질을 제공하는 단계, 및 상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 적어도 하나를 상기 티로신 유도체 및 상기 고체 미립자상 물질 중 나머지 것으로 함침하기에 효과적인 조건 하 및 시간 동안 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 힘을 가하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 고체 미립자상 물질이 함침된 티로신 유도체 및 티로신 유도체가 함침된 고체 미립자상 물질 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 티로신 유도체, 멜라닌 및 고체 미립자상 물질을 제공하는 단계; 잠시 동안 상기 티로신 유도체, 상기 멜라닌 및 상기 고체 미립자상 물질에 힘을 가하는 단계; 및 상기 티로신 유도체, 상기 멜라닌 및 상기 고체 미립자상 물질을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0027] 티로신 유도체는 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 구체적으로, 티로신 유도체는 그것의 L-형 또는 그것의 D-형으로 있을 수 있다. 티로신 유도체는 또한 라세미형으로 있을 수 있다.
- [0028] 대표적인 티로신 유도체는 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-4-히드록시페닐) 프로파노에이트, D-티로신 에틸 에스테르 히드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3,4-디메톡시페닐) 프로파노에이트 H-D-Tyr(TBU)-알릴 에스테르 HCl, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4,5-디메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3-히드록시-4-메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-[(2-클로로-6-플루오로페닐) 메톡시] 페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2-클로로-3,4-디메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-5-플루오로-4-히드록시페닐) 프로파노에이트, 디에틸 2-(아세틸아미노)-2-(4-[(2-클로로-6-플루오로벤질) 옥시] 벤질 말로네이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-메톡시페닐) 프로파노

에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-히드록시-5-메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(2,6-디클로로-3-히드록시-4-메톡시페닐) 프로파노에이트, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(3-클로로-4-히드록시페닐) 프로파노에이트, H-DL-tyr-OMe HCl, H-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-3,5-디아이오도-tyr-OMe HCl, H-D-tyr-OMe HCl, D-티로신 메틸 에스테르 히드로클로라이드, D-티로신-ome HCl, 메틸 D-티로시네이트 히드로클로라이드, H-D-tyr-OMe•HCl, D-티로신 메틸 에스테르 HCl, H-D-Tyr-OMe-HCl, (2R)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐) 프로피온산, (2R)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐) 메틸 에스테르 히드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아미노-3-(4-히드록시페닐) 프로파노에이트 히드로클로라이드, 메틸 (2R)-2-아자닐-3-(4-히드록시페닐) 프로파노에이트 히드로클로라이드, 3-클로로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신, 3-니트로-L-티로신 에틸 에스테르 히드로클로라이드, DL-m-티로신, DL-o-티로신, Boc-Tyr(3,5-I2)-OSu, Fmoc-tyr(3-NO2)-OH, α-메틸-L-티로신, α-메틸-D-티로신 및 α-메틸-DL-티로신 중 하나 이상을 포함한다. 본 발명의 소정의 실시양태에서, 티로신 유도체는 α-메틸-L-티로신이다. 다른 실시양태에서 티로신 유도체는 α-메틸-D-티로신이다.

[0029] 본 발명의 적합한 실시양태에서, 고체 미립자상 물질은 물에 녹는다. 본 발명의 다른 적합한 실시양태에서, 고체 미립자상 물질은 물에 녹지 않는다.

[0030] 본 발명의 다른 실시양태에서, 고체 미립자상 물질은 약학적으로 유효한 성분이거나 이를 포함한다. 그 약학적으로 유효한 성분은 암 치료에서 치료 활성을 갖는다. 대표적인 고체 미립자상 물질은 선택적 에스트로겐 수용체 모듈레이터, 아로마타아제(aromatase) 저해제, 신호 도입 저해제, 유전자 발현 및 다른 세포 기능을 조절하는 단백질의 기능을 변형시키는 약물, 암 세포가 세포자멸(apoptosis)을 하도록 유도하는 약물 및 혈관형성을 방해하는 약물 중 하나 이상이거나 이를 포함한다. 구체적으로, 약학적으로 유효한 성분은 선택적 에스트로겐 수용체 모듈레이터, 예를 들어 타목시펜, 토레미펜 (파레스톤(Fareston)®) 및 풀베스트란트 (파슬로덱스(Faslodex)®); 아로마타아제 저해제, 예를 들어 아나스트로졸 (아리미덱스(Arimidex)®), 엑스메스탄 (아로마신(Aromasin)®) 및 레트로졸 (페마라(Femara)®); 신호 도입 저해제, 예를 들어 이마티닙 메실레이트 (글리벡(Gleevec)®), 다사티닙 (스프리셀(Sprycel)®), 닐로티닙 (타시그나(Tasigna)®), 보수티닙 (보솔리프(Bosulif)®), 라파티닙 (타이커브(Tykerb)®), 제피티닙 (이레싸(Iressa)®), 엘로티닙 (타세바(Tarceva)®), 템시롤리무스 (토리셀(Torisel)®), 에버롤리무스 (아피니터(Afinitor)®), 반테타닙 (카프렐사(Caprelsa)®), 베무라페닙 (젤보라프(Zelboraf)®) 및 크리조티닙 (잘코리(Xalkori)®); 유전자 발현 및 다른 세포 기능을 조절하는 단백질의 기능을 변형시키는 약물, 예를 들어 보리노스타트 (졸린자(Zolinza)®), 로미렙신 (이스토닥스(Istodax)®), 백사로텐 (타그레틴(Targretin)®), 알리트레티노인 (판레틴(Panretin)®), 트레티노인 (베사노이드(Vesanoid)®); 암 세포가 세포자멸을 하도록 유도하는 약물, 예를 들어 보르테조미 (벨케이드(Velcade)®), 카르필조미 (키프롤리스(Kyprolis)™) 및 프랄라트렉세이트 (폴로틴(Folotyn)®); 및 혈관형성을 방해하는 약물, 예를 들어 소라페닙 (넥사바(Nexavar)®), 수니티닙 (수텐트(Sutent)®), 파조파닙 (보트리엔트(Votrient)®), 레고라페닙 (스티바가(Stivarga)®) 및 카보잔티닙 (코메트릭(Cometriq)™)을 포함하는 FDA-승인된 암 치료제 중 하나 이상이다. 본 발명에 용이한 추가적인 암 치료제는 데니류킨 디프티톡스 (온탁(Ontak)®), 지브-아플리베르셉트 (잘트랩(Zaltrap)®), 시스플라틴, 시스플라티넘, (시스-디아민디클로로플라티넘(II)), 카르보플라틴, 옥살리플라틴, 벤질 이소티오시아네이트, 아세틸콜린 및 디히드로테스토스테론(DHT)을 포함한다. 그러나, 미립자상 형태로 존재하는 다른 약물이 본 발명에 따른 처리에 용이할 수 있다는 것을 알아야 할 것이다.

[0031] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 방법은 티로신 유도체 및 고체 미립자상 물질을 제공하는 단계, 상기 함침을 달성하기에 효과적인 조건 하 및 시간 동안 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 힘을 가하는 단계, 및 상기 힘을 가하기 전 또는 (바람직하게) 후에 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질에 과산화수소를 첨가하는 단계를 포함한다.

[0032] 티로신 유도체와 고체 미립자상 물질 (및 임의적으로 멜라닌)에 가해진 힘은 임의의 특정한 수단에 의해 가해질 필요가 없다. 본 발명의 소정의 실시양태에서, 힘은 상기 티로신 유도체와 상기 미립자상 물질을 막자사발과 공기와 같은 하나 이상의 세라믹 부재와 접촉시켜 가해진다. 가속적인 힘이 적용되는 바람직한 방법 및 장치는 2013년 10월 22일에 출원되고 미국 특허 출원 번호 14/059,837인, 발명의 명칭이 "고속 원심 혼합 장치 및 사용 방법"인 특허 출원에서 개시된다. 힘이 가해질 때, 물질 중 보다 무른 것이 전형적으로 다른 것(들)에 의해 함침될 것이다. 그러나, 두 미립자상 중 보다 무른 것이 함침되도록 하는 퍼텐셜이 존재한다는 것을 알아야 할 것이다. 이러한 점에서, 본 발명에 따른 함침은 미립자상의 한 유형의 부분이 미립자상의 또 다른 유형의 부분으로 연장되는 것을 수반할 수 있으나, 이를 요구하지 않는다. 예를 들어, 미립자상의 한 유형은 그것을 완전히 둘러싸거나 부분적으로 둘러싸서 또 다른 것에 의해 함침될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 함침은 적어

도 미립자상의 두 상이한 유형이 충분히 결합하여 체질 및 붓기와 같은 보통의 물질 취급 방법에 노출되었을 때 미립자상의 단일 유형의 물리적 성질을 보이도록 행해진다.

[0033] 본 발명에 따라 제조된 조성물은 바람직하게 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 투여의 대표적인 경로는 경구, 비강, 피하, 정맥내, 근육내, 경피, 질내, 직장 또는 이의 임의의 조합을 포함한다. 비강의 뒤쪽 부분에서 혈액 뇌 관문이 가장 얇기 때문에 비강 경로를 통한 투여는 특히 유용할 수 있다. 이것은 예컨대 뇌 및 척수암에 대한 치료에서 바람직한 투여 경로가 될 수 있다. 약학적으로 유효한 성분은 비록 본 발명에 따른 티로신 유도체의 투여가 동일한 효능을 달성하는 데 보다 낮은 투여량의 사용을 가능하게 할 것이지만, 주어진 증상에 대해 적용될 수 있는 동일한 투여량 및 투약 일정을 사용하여 바람직하게 투여된다.

[0034] 본 발명의 소정의 실시양태에서, 상기 티로신 유도체와 상기 고체 미립자상 물질 (및 임의적으로 멜라닌)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계는 상기 환자에게 전자기장을 적용시키는 단계를 포함할 수 있다. 전자기장은 라디오파, 마이크로파, 적외선, 가시광선, 자외선, x-선 또는 감마선으로부터 생긴 것 일 수 있다. 임의의 특정한 작동 메커니즘에 의해 제한될 의도 없이, 전자기장의 적용은 예컨대, 성분 및(또는) 수반되는 분자가 기상이 되도록 하여 하나 이상의 약학적으로 유효한 성분의 효능을 증가시키도록 사용될 수 있다고 여겨진다.

[0035] 본 발명의 다양한 변형 및 변경이 첨부된 청구항의 넓은 범위로부터 벗어남이 없이 일어날 수 있음을 당업자들은 알 수 있을 것이다. 이러한 것의 일부는 상기 논의하였고 다른 것들은 당업자에게 명백할 것이다.