

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4989837号  
(P4989837)

(45) 発行日 平成24年8月1日(2012.8.1)

(24) 登録日 平成24年5月11日(2012.5.11)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/352</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/352
<b>A 6 1 K 47/48</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/48
<b>A 6 1 P 35/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00
<b>C O 7 D 311/82</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 311/82

請求項の数 9 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2002-511744 (P2002-511744)	(73) 特許権者	510293969
(86) (22) 出願日	平成13年7月10日 (2001.7.10)		プロヴェクタス ファーマテック、インク
(65) 公表番号	特表2004-503592 (P2004-503592A)		.
(43) 公表日	平成16年2月5日 (2004.2.5)		アメリカ合衆国 テネシー州 37931
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/021585		ノックスビル スイート A オーク
(87) 国際公開番号	W02002/005812		リッジハイウェイ 7327
(87) 国際公開日	平成14年1月24日 (2002.1.24)	(74) 代理人	100086368
審査請求日	平成20年5月2日 (2008.5.2)		弁理士 萩原 誠
(31) 優先権主張番号	60/218,464	(72) 発明者	エイチ クライグ ディース
(32) 優先日	平成12年7月14日 (2000.7.14)		アメリカ合衆国 テネシー州 37923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ノックスビル ウィンドハムウェイ 1
(31) 優先権主張番号	09/900,355		006 アpartment 1517
(32) 優先日	平成13年7月6日 (2001.7.6)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疾患の化学療法治療用薬剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

癌の化学療法治療用薬剤の調製におけるハロゲン化キサンテンの使用において、前記ハロゲン化キサンテンは、ローズベンガルであり、0.001%超乃至20%未満の濃度であることを特徴とする使用。

【請求項2】

前記薬剤は、化学療法治療のためにヒトまたは動物の組織の中へ、またはその近くに投与された時有効な薬剤であることを特徴とする請求項1記載の使用。

【請求項3】

前記ハロゲン化キサンテンがローズベンガルを含むことを特徴とする請求項1または2記載の使用。

【請求項4】

前記薬剤は、静脈内注射、腹腔内注射、筋内注射、頭蓋内注射、腫瘍内注射、上皮内注射、経皮的送達、経食道投与、腹内投与、虫垂内投与、動脈内投与、関節内投与、気管支内投与、頬内投与、嚢内投与、心内投与、軟骨内投与、腔内投与、頭内投与、結腸内投与、皮内投与、嚢胞内投与、真皮内投与、管内投与、十二指腸内投与、線維束内投与、脂肪内投与、網状体内投与、脳溝内投与、胃内投与、腺内投与、肝内投与、腸内投与、層内投与、病変内投与、靭帯内投与、舌内投与、乳房内投与、髄内投与、髄膜内投与、心筋内投与、鼻内投与、眼内投与、術中投与、口内投与、骨内投与、卵巣内投与、腓内投与、頭頂内投与、骨盤内投与、心膜内投与、会陰内投与、腹腔内投与、胎盤内投与、胸腔内投与、

10

20

脳橋内投与、前立腺内投与、肺内投与、脊椎内投与、直腸内投与、腎内投与、強膜内投与、陰嚢内投与、分節内投与、トルコ鞍内投与、脊髄内投与、脾内投与、胸骨内投与、間質内投与、滑膜内投与、足根内投与、精巣内投与、胸腔内投与、扁桃内投与、気管内投与、卵管内投与、鼓室内投与、尿管内投与、尿道内投与、子宮内投与、腔内投与、血管内投与、心室内投与、椎骨内投与、膀胱内投与、硝子体内投与からなる群から選択される投与経路用に調合されていることを特徴とする請求項 1 乃至 3 の何れが記載の使用。

【請求項 5】

少なくとも 1 つのターゲティング成分が前記ハロゲン化キサンテンに結合されていることを特徴とする請求項 1 乃至 4 の何れが記載の使用。

【請求項 6】

前記ターゲティング成分が、デオキシリボ核酸 (DNA)、リボ核酸 (RNA)、アミノ酸、タンパク質、抗体、リガンド、ハプテン、炭水化物受容体、炭水化物錯化剤、脂質受容体、脂質錯化剤、タンパク質受容体、タンパク質錯化剤、キレート剤、カプセル化賦形剤、短鎖脂肪族炭化水素系溶剤、長鎖脂肪族炭化水素系溶剤、芳香族炭化水素系溶剤、アルデヒド類、ケトン類、アルコール類、エステル類、アミド類、アミン類、ニトリル類、アジ化物、親水性成分、および疎水性成分からなる群から選択されることを特徴とする請求項 5 記載の使用。

【請求項 7】

前記薬剤は、液体、半固体、固体、およびエアロゾルからなる群から選択される送達賦形剤中に配合されることを特徴とする請求項 1 乃至 6 の何れが記載の使用。

【請求項 8】

前記賦形剤が、水性懸濁剤、非水性懸濁剤、溶液剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、シロップ剤、坐剤、錠剤、カプセル剤、および微小飛沫噴霧剤からなる群から選択されることを特徴とする請求項 7 記載の使用。

【請求項 9】

前記ハロゲン化キサンテンが、ビルダー剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、緩衝剤、電解質、組織浸透剤、および組織軟化剤からなる群から選択される補助剤を含む送達賦形剤中にあることを特徴とする請求項 7 または 8 記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、一定の化学療法薬剤および化学療法を用いたヒトまたは動物の組織を治療するための方法に関する。

【0002】

(背景技術)

癌や他の疾患を治療し、治療的介入の侵襲性が限定的であることが見込まれる化学療法が開発された。化学療法の実行に際しては、疾患組織またはそうでない場合は望ましくない組織に対して選択的な毒性を付与する化学薬品を患者に投与することが理想的である。多くの場合、これらの薬品は、急速に増殖する癌性腫瘍組織など特定の組織の生存能力が選択的に阻害され、または破壊されることを期待して全身投与される。しかし残念ながら、現在入手可能な大部分の化学療法剤は、そのような組織に対する特異性が限定的であり、その結果、免疫系の抑制、嘔気、および脱毛症など不快な副作用の発生率が高くなる。このような副作用を減少させ、または緩和する努力においては長足の進歩がなされてきたが、被治療組織に対する薬の特異性を増強させるには依然として大きな困難が存在し続けている。

【0003】

したがって、本発明の目的は、新しい化学療法薬剤を提供し、所望の被治療目標組織に対する当該薬剤の改善された特異性に基づく当該薬剤の新しい医療的使用を提供するとともに、当該薬剤を用いた治療方法を提供し、それによって治療結果の改善、治療の有効性や安全性の増大、および治療コストの削減をもたらすことである。

## 【 0 0 0 4 】

( 発明の開示 )

本発明は、新しい化学療法薬剤、当該薬剤の一定の医療的使用、およびヒトまたは動物の組織を治療するための当該薬剤を用いた治療方法に関し、当該薬剤の主要な活性成分はハロゲン化キサンテンまたはハロゲン化キサンテン誘導体であることを特徴とする。好ましい実施形態では、ハロゲン化キサンテンはローズベンガルまたはローズベンガルの機能性誘導体である。ハロゲン化キサンテンは、一定の組織に高濃度で選択的に送達することができる一群のきわめて有用な薬品の構成要素となる。当該薬品の所望の組織における高濃度での選択的滞留により、当該組織の生存能力の減少または死がもたらされる（したがって、該薬品を含有する薬剤の化学療法的用途が得られる）。当該薬剤は体内投与に適しており、したがって体内化学療法薬剤である。当該薬剤は局所投与にも適しており、したがって局所化学療法薬剤である。当該薬剤は医薬組成物または医薬品と呼ぶこともできる。

10

## 【 0 0 0 5 】

当該化学療法薬剤は、皮膚および関連器官、口や消化管および関連器官、尿管や生殖管および関連器官、気道および関連器官、循環系および関連器官、頭および首、内分泌系やリンパ細網系および関連器官、結合組織および手術中に露出される様々な組織表面など様々な他の組織のほか、微生物、ウイルス、真菌、または寄生感染を示す様々な組織を冒す様々な状態の治療に有用である。これらの薬剤は、液体、半固体、固体、またはエアロゾルの送達賦形剤を含みうる様々な製剤で利用可能であり、かつ静脈内注射（i . v . ）、腹腔内注射（i . p . ）、筋内注射（i . m . ）、頭蓋内注射（i . c . ）、腫瘍内注射（i . t . ）、上皮内注射（i . e . ）、経皮的送達（t . c . ）、および経食道投与（p . o . ）を含めて、様々な従来のモードおよび経路による体内投与に適している。さらに、当該薬剤は、一定の組織へ直接、またはその近くへの局所適用を含めて、様々な従来のモードおよび経路による局所投与に適している。当該化学療法薬剤における活性成分により、微生物感染の駆除、組織刺激性の削減または除去、高増殖性組織の削減または除去、癌性または前癌性組織の削減または除去、表面または表面下の脂質細胞または脂質沈着物の削減または除去、およびその他多くの同様の適応など所望の治療反応が生じる。

20

## 【 0 0 0 6 】

1つの好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、皮膚および関連器官を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

30

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、口や消化管および関連器官を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、尿管や生殖管および関連器官を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、気道および関連器官を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、循環系および関連器官を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

## 【 0 0 0 7 】

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、頭および首を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

40

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、内分泌系やリンパ細網系および関連器官を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、結合組織および手術中に露出される様々な組織表面など様々な他の組織を冒す様々な状態の治療のために用いられる。

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、微生物または寄生感染に関係がある様々な状態の治療のために用いられる。

別の好ましい実施形態では、当該化学療法薬剤は、液体、半固体、固体、またはエアロゾルの送達賦形剤を含めて様々な剤形のほか、錠剤、カプセル剤、坐剤、および他の同様の形態で製造される。

50

以下の好ましい実施形態の説明では、添付の図面を参照する。

【0008】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明は、新しい化学療法薬剤、当該化学療法薬剤の一定の医療的使用、およびヒトまたは動物の組織を治療するための当該薬剤を用いた化学療法治療の方法に関し、当該薬剤の主要な活性成分はハロゲン化キサンテンまたはハロゲン化キサンテン誘導体であることを特徴とする。本発明の発明者は、以下でさらに詳しく論じるように、当該ハロゲン化キサンテンが、一定のヒトまたは動物の組織に適用され、またはそうでない場合は送達されると、所望の化学療法効果を示すことを発見した。所望の効果には、癌性または前癌性腫瘍および病原菌の根絶を含めて、疾患もしくは疾患組織または他の望ましくない状態の削減または除去が含まれる。当該治療は、皮膚および関連器官、口や消化管および関連器官、尿管や生殖管および関連器官、気道および関連器官、循環系および関連器官、頭および首、内分泌系やリンパ細網系および関連器官、結合組織および手術中に露出される様々な組織表面など様々な他の組織のほか、微生物、ウイルス、真菌、または寄生感染を示す様々な組織を冒す様々な状態に適用可能である。

10

【0009】

好ましい実施形態では、当該薬剤は、様々な液体、半固体、固体、またはエアロゾルの送達賦形剤のほか、錠剤、カプセル剤、坐剤、および他の同様の形態を含めて、体内または局所投与に適した様々な剤形で製造される。当該薬剤の剤形は、静脈内注射(i.v.)、腹腔内注射(i.p.)、筋内注射(i.m.)、頭蓋内注射(i.c.)、腫瘍内注射(i.t.)、上皮内注射(i.e.)、経皮的送達(t.c.)、経食道投与(p.o.)、および局所適用を含めて様々な従来のモードおよび経路(以後、投与と定義)による送達に適しており、さらに別の投与モードおよび経路には、腹内、虫垂内、動脈内、関節内、気管支内、頬内、嚢内(例えば、膝、肘、および眼の嚢)、心内、軟骨内、腔内、頭内、結腸内、皮内、嚢胞内、真皮内、管内、十二指腸内、線維束内、脂肪内、網状体内、脳溝内、胃内、腺内、肝内、腸内、層内、病変内、靭帯内、舌内、乳房内、髄内、髄膜内、心筋内、鼻内、眼内、術中、口内、骨内、卵巣内、腓内、頭頂内、骨盤内、心膜内、会陰内、腹腔内、胎盤内、胸腔内、脳橋内、前立腺内、肺内、脊椎内、直腸内、腎内、強膜内、陰嚢内、分節内、トルコ鞍内、脊髄内、脾内、胸骨内、間質内、滑膜内、足根内、精巣内、胸腔内、扁桃内、気管内、卵管内、鼓室内、尿管内、尿道内、子宮内、膈内、血管内、心室内、椎骨内、膀胱内、硝子体内投与が含まれる。

20

30

【0010】

1. 好ましい活性成分および薬剤品形の特性

本発明の発明者は、一定のヒトおよび動物の組織における疾患を治療するための化学療法薬剤の製造に広く適用可能である種類の薬品を発見した。これらの薬品はハロゲン化キサンテンと呼ばれ、図1(a)に示されているが、そこで記号X、Y、Zは指定位置において存在する様々な要素を表し、記号R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>は指定位置において存在する様々な官能性を表す。

【0011】

代表的なハロゲン化キサンテンの選択特性(位置X、Y、Zでの化学成分、および官能性R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>など)を添付の表1にまとめて示す。この種類の薬品の一部の一般的特性は、1998年8月6日出願の米国特許出願第09/130,041号、1998年11月2日出願の米国特許出願第09/184,388号、1998年12月21日出願の米国特許出願第09/216,787号、2000年8月9日出願の米国特許出願第09/635,276号、2001年3月6日出願の米国特許出願第09/799,785号、および2001年3月26日出願の米国特許出願第09/817,448号において詳細に論じられており、これらはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。一般に、ハロゲン化キサンテンは、低濃度での低い細胞毒性(細胞に対する毒性)、一定の組織および細胞における選択的濃度または滞留への傾向、当該濃度または滞留に対する高い細胞毒性によって、また局所の化学的環境または位置R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>における機能性誘導体の付着によっ

40

50

て実質上、影響されない化学的特性および物理的特性によって特徴づけられる。このような要素によりこれらの化学薬品が製造され、特に、ヒトおよび動物の組織における疾患の治療に優れた、当該薬品から調製される化学療法薬剤が製造される。

【0012】

したがって、本発明の1つの好ましい実施形態は、約0.001%超乃至約20%未満の濃度での活性成分として、少なくとも1種のハロゲン化キサンテンを含有する化学療法薬剤が製造されることである。

この薬剤は、ハロゲン化キサンテンのローズベンガル(図1(b)に示した4, 5, 6, 7-テトラクロロ-2', 4', 5', 7'-テトラヨードフルオレセイン)を含むことが好ましい。

10

【0013】

本発明の薬剤において用いることができる他のハロゲン化キサンテンの例は、以下のフルオレセイン誘導体の1つまたは複数を含む：4', 5'-ジクロロフルオレセイン；2', 7'-ジクロロフルオレセイン；4, 5, 6, 7-テトラクロロフルオレセイン；2', 4', 5', 7'-テトラクロロフルオレセイン；ジブロモフルオレセイン；ソルベントレッド72；ジヨードフルオレセイン；エオシンB；エオシンY；エチルエオシン；エリトロシンB；フロキシシンB；ローズベンガル；4, 5, 6, 7-テトラブロモエリトロシン；モノ-、ジ-、またはトリブロモエリトロシン；モノ-、ジ-、またはトリクロロエリトロシン；モノ-、ジ-、またはトリフルオロエリトロシン；2', 7'-ジクロロ-4, 5, 6, 7-テトラフルオロフルオレセイン；2', 4, 5, 6, 7, 7'-ヘキサフルオロフルオレセイン；4, 5, 6, 7-テトラフルオロフルオレセイン；2', 4', 5, 5', 6, 7, 7'-ヘキサヨードフルオレセイン；2', 4', 5, 5', 7, 7'-ヘキサヨードフルオレセイン；2', 4', 5', 6, 7, 7'-ヘキサヨードフルオレセイン；2', 4', 5, 5', 6, 7, 7'-ヘプタヨードフルオレセイン；4-クロロ-2', 4', 5, 5', 6, 7, 7'-ヘキサヨードフルオレセイン；4-クロロ-2', 4', 5, 5', 6, 7, 7'-ヘプタヨードフルオレセイン；4, 5-ジクロロ-2', 4', 5', 6, 7, 7'-ヘキサヨードフルオレセイン；4, 6-ジクロロ-2', 4', 5, 5', 7, 7'-ヘキサヨードフルオレセイン；および4, 7-ジクロロ-2', 4', 5, 5', 6, 7, 7'-ヘキサヨードフルオレセイン。

20

30

【0014】

これらの所望の化学的特性、生化学的特性、および物理的特性の例として、典型的なハロゲン化キサンテン、ローズベンガルは一部の(例えば、目標)腫瘍や他の組織および病原体に選好的に蓄積するとともに、そのような腫瘍、組織、および病原体内部で高い細胞毒性を示すが、周囲の健常組織において示す全身性細胞毒性または局所性細胞毒性はごくわずかであることを発明者は見出した。当該薬品は体内の健常組織から迅速に消失する能力も有する。さらに、当該薬品は比較的低コストである。

【0015】

例えば、第一次近似的には、薬品が組織蓄積する潜在能力は分配係数 $K_p$ に基づき推定することができる。この体外パラメータは、細胞レベルでの生体内薬品送達に関する予測値を示すことが意味される。特に、1を超える値は、腫瘍または他の疾患組織における薬品の局在能を示し、したがって当該組織における化学療法効果の増強を示す能力があると考えられる。 $K_p$ は、水相(リン酸緩衝食塩水、PBS、 $pH = 7.4$ )と接触した親油性相( $n$ -オクタノール)における薬品の平衡濃度の比を測定することによって決定される。 $K_p$ の比較値を表2に示す。ハロゲン化キサンテンの大きな $K_p$ 値は、そのハロゲン化キサンテンが腫瘍または他の疾患組織における濃縮または蓄積に対する選好を示し、それによって当該組織における優れた化学療法効果を示す能力があることを示唆する。しかし、以下で説明するように、発明者は、当該組織において、ハロゲン化キサンテンが表2に示した $K_p$ 値から単に予測しうるよりもはるかに大きな化学療法効果を示すことを発見した。

40

50

## 【 0 0 1 6 】

以下の実施例は、ハロゲン化キサンテンによる腫瘍組織における蓄積に対する選好を示す：

腫瘍細胞（例えば、黒色腫、乳腫瘍、肝腫瘍、腎癌、胆嚢腫瘍、または前立腺腫瘍）懸濁液をヌードマウスの側腹部に皮下注入し、数週間以内に、約  $0.25 \text{ cm}^3$  の体積を有する原発腫瘍を注入部位に形成させた。次いで、ローズベンガルの溶液（生理食塩水中 0.5%ローズベンガルを  $50 \sim 100 \mu\text{L}$ ）を腹腔内注射（i.p.）によって腫瘍を有するマウスに投与し、注入後の定期間隔で注入マウスを屠殺した。組織試料（肝、腹壁、および腫瘍）を屠殺マウスから直ちに獲得し、ホモジナイズし、 $1520 \times g$  で 10 分間遠心分離し、得られる上清を収集し、蛍光定量分析を行った。これにより、図 2 に示したように、投与したローズベンガルの薬剤動態を容易に観察することができた。図 2 のデータは、ローズベンガルが正常な組織（例えば、腹壁）から迅速に拡散し、効率的に包括されて肝を通じて排泄され、これらの組織中の濃度は 24 時間以内に測定不可能なレベルにまで減少することを示している。それと同時に、持続的な蓄積が腫瘍組織中で起こり、50%を超える最大測定薬品濃度が 24 時間を超える時間にわたり当該組織中に維持される。

10

## 【 0 0 1 7 】

こうした移植される腫瘍がローズベンガルとともに直接注入される場合は、同様の選択的な持続的蓄積が起こる。

例えば、上述したように、ヌードマウスの側腹部に注入した BNL / SV40 肝細胞腫瘍により、数週間以内に約  $0.25 \text{ cm}^3$  の体積を有する原発腫瘍が注入部位に形成された。ローズベンガルの 10% 溶液（生理食塩水中 10%ローズベンガルを  $50 \mu\text{L}$ ）の腫瘍内（i.t.）および腫瘍周囲（p.t.）注射により腫瘍および周囲の側腹部の著明な赤色の染色が生じた。7 日以内に、このローズベンガルは正常な組織から消失したが、腫瘍組織は染色されたままであった。数週間にわたり、以前は急速に増殖する腫瘍が静止を示し、腫瘍の体積に顕著な変化はなく、有糸分裂像（例えば、非高増殖性細胞のみを示す）の著明な不在が認められた。

20

## 【 0 0 1 8 】

さらに、上記ローズベンガルの腫瘍周囲注射のみ（例えば、腫瘍の外縁周囲の正常組織への注射）では、24 時間後に正常組織における検出可能な滞留は示されなかった。特に、正常組織に対しても隣接腫瘍組織に対しても、腫瘍周囲注射時のみには重要な影響は確認されなかった。

30

したがって、これらの実施例で投与されたローズベンガルは、腫瘍組織における選択的な持続的蓄積を示すだけでなく、この蓄積された薬品は化学療法効果も示し、健常組織における副作用は最小限であるか、または測定不可能である。

## 【 0 0 1 9 】

ローズベンガルのこの化学療法効果をさらに以下の実施例によって説明する。自然発生の再発性活動性肉腫（体積約  $20 \text{ cc}$ ）を有するメスの成体イヌを、腫瘍体積の全体にわたる数箇所に 10%のローズベンガル約  $5 \text{ cc}$  を注射することによって治療した。5 日間の後、当該動物のフォローアップ検査では、著しい浮腫および大部分の腫瘍体積の明らかな壊死とともに腫瘍密度の測定可能な減少が示された。さらに 19 日後のフォローアップ検査では、腫瘍サイズのさらに測定可能な減少が示された。このような反応は、腫瘍内部に注入されたローズベンガルの化学療法活性を示している。腫瘍周囲の健常組織中に重要な副作用が確認されなかったことも注目すべきである。

40

## 【 0 0 2 0 】

対照的に、異なる種類の薬品、インドシアニングリーン（ $K_p = 99$ ）の様々なマウス腫瘍への i.t. 投与により、24 時間以内に同薬品が実質的に腫瘍の外に移動し、残留薬品が腫瘍周囲組織に蓄積する傾向があることがわかった。さらに、当該薬品のそのような投与に対する化学療法効果は証明されなかった。したがって、インドシアニングリーンの  $K_p$  値はローズベンガルの  $K_p$  値のほぼ 10 倍である（したがって、インドシアニングリーンは、単に  $K_p$  に基づく従来型のモデルによって、腫瘍組織中に強く蓄積することが予

50

想される)が、2つの薬品の組織局在特性は明らかに全く異なっている。さらに、注射部位のすぐ近くの濃度が比較的高い箇所であっても、インドシアニングリーンは化学療法活性を示さないことがわかった。

したがって、ハロゲン化キサンテン、特にローズベンガルは、投与時に腫瘍および他の疾患組織における選択的蓄積および滞留に対して予想外に顕著な選好を示し、そのような組織中にいったん存在すると、前記ハロゲン化キサンテンは、組織または疾患に対し高度に特異的な有力な化学療法薬剤品として利用することができる。

#### 【0021】

表2に示した毒性データは、ハロゲン化キサンテンが比較的非毒性であり、さらに、インドシアニンググリーンなどの薬品とは対照的に、予想外の化学療法特性を示すことを表している。これの1つの説明としては、ハロゲン化キサンテン、特にローズベンガルのそのような化学療法特性が、癌性細胞など一定の細胞における中程度の内因性細胞毒性と、持続的、選択的な蓄積に対する顕著な特性とのその特殊な組合せの結果であることが考えられ、これは例えば、長時間にわたり高い局所濃度で細胞内に存在することになると、そのような中程度に細胞毒性の薬品は化学療法特性を示すという単純な一次速度式に基づく。

#### 【0022】

発明者は、この仮説を、細菌のスタヒロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*) の培養物に対するローズベンガルおよびエリトロシンBの化学療法特性を評価することによって試験した。これらのデータは、図3および図4に示されている。両実例において、試験培養物を指定時間、指定濃度で指定薬品に曝露し、その後、新鮮培地を含有する96穴プレートへの処置細胞培養物の連続希釈(ステップ当り10X希釈)によって評価し、次いでこれらの試料を標準条件下で培養した。次いで、各試験培養物の生存能力(例えば、増殖対数)を、結果として陽性の細胞増殖となる希釈ステップの数をカウントすることによって評価した。それによって、特定の薬品への曝露に対する細胞毒性が、未曝露(例えば、対照)培養物に対する生存能力の削減によって評価される。図3は、ローズベンガルまたはエリトロシンBへの*S. aureus*の90分間曝露の細胞毒性効果を示す。同図において、ローズベンガルは濃度依存性である顕著な化学療法反応を示すが、エリトロシンBは試験した濃度範囲にわたって短い曝露時間に顕著な化学療法反応を示していない。図4は、ローズベンガルまたはエリトロシンB(それぞれ0.5mg/mLの濃度で投与)への様々な曝露時間の*S. aureus*に対する細胞毒性効果を示す。これらのデータは、ハロゲン化キサンテンの化学療法特性が曝露時間依存性であることを示す。特に、両薬品の傾向線の負の勾配は、時間依存性である累積細胞毒性を示している。エリトロシンBのより浅い勾配はこのモデル(例えば、*S. aureus*)における低い細胞毒性を示し、図3に示した結果と一致する。したがって、中程度であるが、それにもかかわらず限定された細胞毒性を示す一部の薬品(例えば、ハロゲン化キサンテンであるが、これに限定されない)は、一定の組織に投与すると化学療法様態を示すはずであるが、そのような投与の結果、当該組織における局所細胞毒性効果(例えば、化学療法)を引き起こすために十分な時間にわたり当該薬品の局所濃度が十分になる。

#### 【0023】

限局性腫瘍など所望の被治療目標組織への直接投与に対する優れた安定性に加えて、一定のタイプの組織における蓄積に対するハロゲン化キサンテンの選好は、ハロゲン化キサンテンの当該組織への高度に選択的な全身送達の基礎を提供する。例えば、ローズベンガルの比較的大きな分配係数は、皮膚脂質細胞など親油性組織における蓄積に対する選好を示している。例えば、腹腔内注射(i.p.)または経食道(p.o.)投与により投与される水溶液としてのローズベンガルの全身投与により、肥満実験ラットの皮膚脂肪沈着物におけるなど、一定の組織における前記薬品の高度に選択的な蓄積が生じた。当該動物からの皮膚試料の組織学的検査では、蓄積薬品が実質的に皮膚脂肪細胞に限定されることが示された。

#### 【0024】

さらに、ハロゲン化キサンテンが特定の組織または他の部位をターゲティングする能力は

10

20

30

40

50

、薬品の化学的分配および/または生物学的活性を変化させるために、 $R^1$ と $R^2$ の位置における特定の機能性誘導体の付着によってさらに最適化することができる。例えば、位置 $R^1$ または $R^2$ における1つまたは複数のターゲティング成分の付着を用いて、癌性腫瘍組織または限局性感染部位など特定の組織へのターゲティングを改善することができる。この例が、脂質が豊富な腫瘍組織への分配増強を示す誘導体化された薬品を生成する、 $n$ -ヘキサノールなど短鎖脂肪族アルコールによる $R^1$ の位置におけるエステル化である。

**【0025】**

したがって、別の好ましい実施形態は、少なくとも1種のハロゲン化キサンテン活性成分の少なくとも1つが、デオキシリボ核酸(DNA)、リボ核酸(RNA)、アミノ酸、タンパク質、抗体、リガンド、ハプテン、炭水化物受容体または錯化剤、脂質受容体または錯化剤、タンパク質受容体または錯化剤、キレート剤、カプセル化賦形剤のほか、アルデヒド類、ケトン類、アルコール類、エステル類、アミド類、アミン類、ニトリル類、アジ化物、親水性成分、および疎水性成分を含めて、短鎖または長鎖脂肪族炭化水素系溶剤または芳香族炭化水素系溶剤を含む群から選択される少なくとも1つのターゲティング成分を含むことである。この実施形態の別の例が、ローズベンガルの親油性を増大させ、それによって患者におけるそのターゲティング特性を改変するための、脂質(エステル化による位置 $R^1$ における)によるローズベンガルの誘導体化である。この実施形態のさらに別の例が、葉酸受容体活性または葉酸代謝の増強を示す癌および他の細胞の選択的ターゲティングを増大させるための、葉酸(エステル化または他の付着の方法による位置 $R^1$ における)によるローズベンガルの誘導体化である。

**【0026】**

ハロゲン化キサンテンおよびハロゲン化キサンテン誘導体の所望の化学的、生化学的、および物理的特性の別の例として、本発明の発明者は、これらの薬品がおよそ数時間で健常組織から容易に消失し、かつ胆汁、尿、および糞便中に容易に排泄する一方、体内の健常組織に損傷を与えることがないことを明らかにした。ハロゲン化キサンテンおよびハロゲン化キサンテン誘導体の所望の特性の別の例は、ハロゲン化キサンテンおよびハロゲン化キサンテン誘導体が単純な低コストの合成法を用いて容易に合成され、容易に精製しうるとともに、優れた安定性(不活性雰囲気下での冷蔵または保存の必要なく有効期間が長いことなど)を示すことである。

**【0027】**

ハロゲン化キサンテンおよびその誘導体は、概して、その純粋な形態が微細な固体粉末であるため、所望の組織への適切な送達のために、当該薬品は適切な送達賦形剤中に配合されることが好ましい。特に、このような配合は、体内への薬品送達のほか、所望の被治療組織とのその後の接触および同組織への送達を促進するために好ましい。かかる配合の方法は、当業者には一般に既知である。

**【0028】**

したがって、本発明の別の好ましい実施形態は、少なくとも1種のハロゲン化キサンテンまたはハロゲン化キサンテン誘導体が、様々な従来のモードおよび経路による体内または局所投与に適した形の薬剤として配合されることである。このような適切な形として、例えば、以下の種類の賦形剤を含めて、液体、半固体、固体、またはエアロゾルの送達賦形剤中に配合される薬剤が挙げられる：水性、非水性、または粒子性懸濁剤、溶液剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、シロップ剤、微小飛沫噴霧剤、坐剤、錠剤、およびカプセル剤。少なくとも1種のハロゲン化キサンテンまたはハロゲン化キサンテン誘導体は当該送達賦形剤中に溶解され、または懸濁されていてよく、同賦形剤は、少なくとも1種のハロゲン化キサンテンまたはハロゲン化キサンテン誘導体に加えて、様々なビルダー剤、安定剤、乳化剤もしくは分散剤、保存剤、緩衝剤、電解質、および組織浸透剤または組織軟化剤を含んでよい。送達賦形剤の当該成分は、薬剤の(重量または体積による)主要な成分として、または組織や治療結果に対する有害な影響なしに薬品送達の補助的役割において有用な副次的成分として存在しうる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 9 】

適切なビルダー剤の例として、デンブン、およびアルギン酸塩などのセルロースおよびセルロース誘導体が挙げられる。

適切な安定剤、乳化剤または分散剤の例として、リポソーム、ナノ微粒子やナノ分散剤、マイクロ微粒子やマイクロ分散剤のほか、様々な脂質、洗浄剤、および他の界面活性剤が挙げられる。

適切な保存剤の例として、塩化ベンザルコニウム、チメロサール、第四級アミン類、および尿素が挙げられる。

適切な緩衝剤の例として、一塩基もしくは二塩基リン酸塩、クエン酸塩、炭酸水素塩、およびエタノールアミンが挙げられる。

適切な電解質の例として、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムや塩化マグネシウム、リン酸塩、および硝酸塩が挙げられる。

## 【 0 0 3 0 】

適切な組織浸透剤、軟化剤または可溶化剤、および補助剤には以下のものが含まれる：

- ・ DMSO および デシルメチルスルホキシド など 様々な スルホキシド 類；
- ・ エタノール、プロパノール、ヘキサノール、オクタノール、ベンジルアルコール、デシルアルコール、ラウリルアルコール、およびステアリルアルコール など 様々な 脂肪族 および 脂肪アルコール 類；
- ・ ラウリン酸、カブロン酸、カプリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、イソ吉草酸、ネオペンタン酸、およびイソステアリン酸 など 様々な 直鎖状 および 分枝状、飽和 および 不飽和 脂肪酸 類；

## 【 0 0 3 1 】

- ・ n - 酪酸 イソプロピル、n - ヘキサン酸 イソプロピル、n - デカン酸 イソプロピル、ミリスチン酸 イソプロピル、パルミチン酸 イソプロピル、ミリスチン酸 オクチルドデシル、酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸メチル、吉草酸メチル、プロピオン酸メチル、セバシン酸ジエチル、およびオレイン酸エチル など 様々な 脂肪族 および アルキル 脂肪酸 エステル 類；
- ・ プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセロール、プロパンジオール、ブタンジオール、ペンタンジオール、およびヘキサントリオール など 様々な ポリオール 類；

## 【 0 0 3 2 】

- ・ 尿素、ジメチルアセトアミド、ジエチルトルアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルオクタミド、ジメチルデカミド など 様々な アミド 類；1 - アルキル - 4 - イミダゾリン - 2 - オン など 生分解性 環状 尿素；1 - メチル - 2 - ピロリドン、2 - ピロリドン、1 - ラウリル - 2 - ピロリドン、1 - メチル - 4 - カルボキシ - 2 - ピロリドン、1 - ヘキシル - 4 - カルボキシ - 2 - ピロリドン、1 - ラウリル - 4 - カルボキシ - 2 - ピロリドン、1 - メチル - 4 - メチオキシカルボニル - 2 - ピロリドン、1 - メチル - 4 - メチオキシカルボニル - 2 - ピロリドン、1 - ラウリル - 4 - メチオキシカルボニル - 2 - ピロリドン、N - シクロヘキシルピロリドン、N - ジメチルアミノプロピルピロリドン、N - ココアルキピロリドン、N - タロウアルキルピロリドン など ピロリドン 誘導体；N - (2 - ヒロキシエチル) - 2 - ピロリドン など 生分解性 ピロリドン 誘導体；1 - ドデシルアザシクロヘプタン - 2 - オン (Azone (登録商標))、1 - ゲラニルアザシクロヘプタン - 2 - オン、1 - ファルネシルアザシクロヘプタン - 2 - オン、1 - ゲラニルゲラニルアザシクロヘプタン - 2 - オン、1 - (3, 7 - ジメチルオクチル)アザシクロヘプタン - 2 - オン、1 - (3, 7, 11 - トリメチドデシル)アザシクロヘプタン - 2 - オン、1 - ゲラニルアザシクロヘキサン - 2 - オン、1 - ゲラニルアザシクロペンタン - 2, 5 - ジオン、1 - ファルネシルアザシクロペンタン - 2 - オン など 環状 アミド 類；ヘキサメチレンラウルアミド および その 誘導体；ならびに ジエタノールアミン および トリエタノールアミン；

## 【 0 0 3 3 】

10

20

30

40

50

・ラウリル酸ナトリウムおよびラウリル硫酸ナトリウムを含めて陰イオン界面活性剤；臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム、塩化ベンズアルコニウム、塩化オクタデシルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ドデシルトリメチルアンモニウム、塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムを含めて陽イオン界面活性剤；Polaxamer（231、182、184）、Brij（30、93、96、99）、Span（20、40、60、80、85）、Tween（20、40、60、80）、Myrj（45、51、52）、Miglyol 840など非イオン界面活性剤など様々な界面活性剤；コール酸ナトリウム、タウロコール酸、グリコール酸、デソキシコール酸のナトリウム塩など様々な胆汁酸塩類；レシチン；

【0034】

・D-リモネン、 $\alpha$ -ピネン、 $\beta$ -カレンなど炭化水素を含めて様々なテルペン類； $\alpha$ -テルピネオール、テルピネン-4-オール、カルボールを含めて様々なテルペンアルコール類；カルボン、プレゴン、ペペリトン、メトンを含めて様々なテルペンケトン類；シクロヘキサノオキシド、リモネンオキシド、 $\alpha$ -ピネンオキシド、シクロペンテンオキシド、1,8-シネオールを含めて様々なテルペンオキシド類；イランイランノキ、アニス、ケノボジ、ユーカリを含めて様々なテルペン油類；

【0035】

・N-ヘプタン、N-オクタン、N-ノナン、N-デカン、N-ウンデカン、N-ドデカン、N-トリデカン、N-テトラデカン、N-ヘキサデカンなど様々なアルカノン類；  
・サリチル酸およびサリチル酸塩（それらのメチル、エチル、およびプロピルグリコール誘導体）、クエン酸およびコハク酸など様々な有機酸類。

本発明は、賦形剤および補助剤の様々な単純または複雑な組合せを含めて、当業者に周知の他の製剤も目標組織への薬剤の光活性成分の送達改善に有用であるので上記の実施例に限定されない。

【0036】

2. 皮膚および関連器官を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の皮膚および関連器官を冒す様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、皮膚、爪、および頭皮のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。

【0037】

適応例には以下に対する治療が含まれる：乾癬および膿疱性乾癬；ライター症候群；鬱滞性皮膚炎、鬱滞性腫瘍、虚血性腫瘍、鎌状赤血球脚潰瘍、糖尿病性潰瘍、炎症性潰瘍を含めて皮膚潰瘍；湿疹性疾患および湿疹性反応；様々な魚鱗癬；アトピー性皮膚炎；表在性皺；近表面脂肪減少；良性上皮性腫瘍および過誤腫など良性および悪性増殖性疾患；光線性角化症、基底細胞癌、扁平上皮癌、および角化棘細胞腫を含めて前悪性および悪性上皮腫瘍；良性および悪性付属器腫瘍；悪性黒色腫、日光性黒子、母斑、およびカフェオレ斑を含めて色素産生細胞の腫瘍；肉腫；リンパ腫；血管腫およびポートワイン染色など血管疾患；細菌感染、真菌感染、酵母菌感染、または他の感染など微生物感染；いぼ；およびざ瘡。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

【0038】

3. 口や消化管および関連器官を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の口や消化管および関連器官を冒す様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、口、歯茎、舌、喉頭、咽頭、食道、胃、腸、および結腸のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することがで

10

20

30

40

50

きる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。

【0039】

適応例には以下に対する治療が含まれる：良性食道病変、バレット食道や他の食道肥厚および形成異常、および扁平上皮癌、腺癌、癌肉腫、偽肉腫、および肉腫を含めて食道癌；胃潰瘍、平滑筋腫、ポリープ、新生物、リンパ腫、および偽リンパ腫、腺癌、原発性リンパ腫、平滑筋肉腫；扁平上皮癌、リンパ腫、光線口唇炎、ニコチン性口内炎、白斑症、紅斑症を含めて口頭中咽頭癌および前癌、潰瘍および炎症性病変；歯肉炎を含めて歯茎および他の歯周病；喉頭肥厚、形成異常、および新生物；結腸直腸癌およびポリープ。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

10

【0040】

4. 尿管や生殖管および関連器官を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の尿管や生殖管および関連器官を冒す様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、尿道、膀胱、尿管、腎、外陰部、膣、子宮頸部、子宮、卵管、卵巣、陰茎、精巣、精管、前立腺、および精巣上体のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。

20

【0041】

適応例には以下に対する治療が含まれる：膀胱、尿管、尿道、および腎の癌性および前癌性肥厚、形成異常および新生物、腫瘍および他の増殖、炎症、および感染を含めて尿管疾患；子宮頸部、子宮内膜、子宮筋、卵巣、卵管、子宮、外陰部、および膣のいぼを含めて膣の癌性および前癌性肥厚、形成異常および新生物、腫瘍および他の増殖、炎症、および感染；前立腺および精巣の癌性および前癌性肥厚、形成異常および新生物、腫瘍および他の増殖、炎症、および感染；乳房の癌性および前癌性肥厚、形成異常および新生物、腫瘍および他の増殖、炎症、および感染；股部白癬、カンジダ症、尖圭コンジローム、伝染性軟属腫、陰部単純ヘルペス感染、リンパ肉芽腫、軟性下疳、峯径部肉芽腫、紅色陰癬を含めて生殖管乾癬；乾癬；ならびに扁平苔癬および硬化性苔癬。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

30

【0042】

5. 気道および関連器官を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の気道および関連器官を冒す様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、肺および肺胞、気管支、気管、下咽頭、喉頭、上咽頭、涙管、副鼻腔、および鼻腔のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。

40

適応例には以下に対する治療が含まれる：鼻腔、副鼻腔、涙管、耳管、上咽頭、下咽頭、喉頭、気管、気管支、肺、および肺胞の肥厚、形成異常および異常増殖、癌、炎症、および感染。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

【0043】

6. 循環系および関連器官を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の循環系および関連器官を冒す様々な状態

50

の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、心、腎、肝、および血管のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。適応例には以下に対する治療が含まれる：動脈および静脈を含めて、心臓や心臓周囲組織および循環組織の、細菌性心内膜炎などの当該組織のプラークおよび感染を含む疾患；およびクモ状静脈など望ましくない血管の破壊。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

#### 【 0 0 4 4 】

##### 7. 頭および首を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の頭および首を冒す様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、頭、首、胸、眼、および耳のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。適応例には以下に対する治療が含まれる：頭蓋内や他の頭および首の腫瘍の腫瘍または切除腫瘍床；黄斑変性および糖尿病性網膜症を含めて眼の腫瘍および他の疾患；頭または首の皮膚への黒色腫、乳房または他の腫瘍の転移など転移性腫瘍。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

#### 【 0 0 4 5 】

##### 8. 内分泌系やリンパ細網系および関連器官を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の内分泌系および関連器官を冒す様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、甲状腺、視床および視床下部、下垂体、リンパ節、およびリンパ細網系のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。適応例には以下に対する治療が含まれる：グレーブス病を含めて甲状腺、視床および視床下部、下垂体、リンパ節、およびリンパ細網系の肥厚、形成異常および異常増殖、癌、炎症、および感染。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

#### 【 0 0 4 6 】

##### 9. 結合組織および手術中に露出される様々な組織表面など様々な他の組織を冒す状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、手術中に露出されることになる結合組織および様々な組織表面など、ヒトおよび動物の様々な他の内部または外部組織を冒す様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、内視鏡手術または他の内視鏡処置を含めて手術中に露出される組織表面のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。適応例には以下に対する治療が含まれる：関節炎のものなど関節の炎症；胸部、腹部、または他の腫瘍の切除腫瘍床；皮膚への乳房腫瘍の転移など転移性腫瘍；胸膜、腹膜、または心膜の腫瘍または感染；および様々な他の実質的に同様の適応。これらの実施例は、本

10

20

30

40

50

発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

【0047】

10. 微生物、ウイルス、真菌、または寄生感染に関係がある状態の化学療法治療方法およびその薬剤の医療的使用

本明細書に開示された薬剤は、ヒトおよび動物の微生物、ウイルス、真菌、または寄生感染に関係がある様々な状態の改善された化学療法治療に広く適用可能である。本薬剤は、従来の体内または局所投与モードを用いて、内視鏡手術または他の内視鏡処置を含めて手術中に露出される組織表面のそれらを含む被治療組織に直接的もしくは間接的に、または実質的にその近くに適用することができる。かかる投与モードにより、薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの直接送達、または薬剤の被治療組織への、その中への、もしくは実質的にその近くへの全身送達が可能である。

【0048】

適応例には以下に対する治療が含まれる：グラム陽性菌およびグラム陰性菌、ストレプトミセス属に属する菌 (Streptomyces)、放線菌に属する菌 (Actinocetes)、ブドウ球菌、連鎖球菌、シュードモナス、大腸菌、ミコプラズマなどが原因のものを含めて細菌および抗生物質耐性菌感染；クリプトスポリジウム、ヒストプラズマ、アスペルギルス属、プラストミセス、カンジダなどのような糸状菌および非糸状菌が原因の感染；アメーバ（アメーバシスト中のアメーバの溶解および死滅における使用を含む）、旋毛虫、イヌ糸状虫（イヌにおける心臓糸状虫）が原因の寄生虫感染、および他の実質的に同様の適応。これらの実施例は、本発明が記載実施例に限定されず、当業者に周知の他の適応を含むので例示を目的にしている。

【0049】

【表1】

表1. フルオレセインおよびいくつかのハロゲン化キサンテンの物理特性

化合物	置換					MW(g)
	X	Y	Z	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	
フルオレセイン	H	H	H	Na	Na	376
4',5'-ジクロロフルオレセイン	Cl	H	H	Na	Na	445
2',7'-ジクロロフルオレセイン	H	Cl	H	Na	Na	445
4,5,6,7-テトラクロロフルオレセイン	H	H	Cl	H	H	470
2',4',5',7'-テトラクロロフルオレセイン	Cl	Cl	H	Na	Na	514
ジブロモフルオレセイン	Br	H	H	Na	Na	534
ソルベントレッド72	H	Br	H	H	H	490
ジヨードフルオレセイン	I	H	H	Na	Na	628
エロシンB	NO <sub>2</sub>	Br	H	Na	Na	624
エロシンY	Br	Br	H	Na	Na	692
エチルエオシン	Br	Br	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	K	714
エリトロシンB	I	I	H	Na	Na	880
フロキシシンB	Br	Br	Cl	Na	Na	830
ローズベンガル	I	I	Cl	Na	Na	1018
4,5,6,7-テトラブロモエリトロシン	I	I	Br	Na	Na	1195

10

20

30

40

50

【 0 0 5 0 】

【表 2】

表2. 数種類のハロゲン化キサンテン（すなわち、ローズベンガル、エリトロシンB、およびフロキシシンB）および選択された他の治療薬品の分配係数および毒性データ。分配係数 $K_p$ は、水相（リン酸緩衝食塩水、PBS、pH=7.4）と接触した親油性相（n-オクタノール）における薬品の平衡濃度の比である。毒性データ（LD<sub>50</sub>）はマウスの静脈内（i.v.）または経口（p.o.）投与に対するものである。

10

薬品	Kp	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		i.v.	p.o.
フロキシシンB	1.1	310	310
エリトロシンB	1.9	370	> 1,000
ローズベンガル	11.5		>> 1,000
インドシアニングリーン	99	60	
ポルフィリン HpIX	1.5		> 1,000

20

【 0 0 5 1 】

この説明は例示目的にのみ示されており、本出願の発明を限定することは意図されていない。

新しく請求され、特許証によって保護されるべきものを添付の請求の範囲に記載する。

【図面の簡単な説明】

30

【図 1】 (a) はハロゲン化キサンテンの一般化された化学構造を示す図であり、(b) はローズベンガルの化学構造を示す図である。

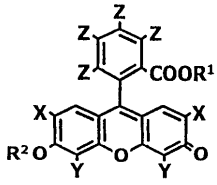
【図 2】 移植されたMCF-7ヒト乳癌腫瘍を有するヌードマウスへの腹腔内注射時のローズベンガルの薬物動態作用例を示す図である。

【図 3】 薬品濃度の関数としてローズベンガルまたはエリトロシンBへの曝露時の細菌における細胞毒性効果を示す図である。

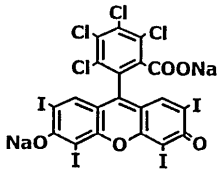
【図 4】 曝露時間の関数としてローズベンガルまたはエリトロシンBへの曝露の細胞毒性効果を示す図である。

【 図 1 】

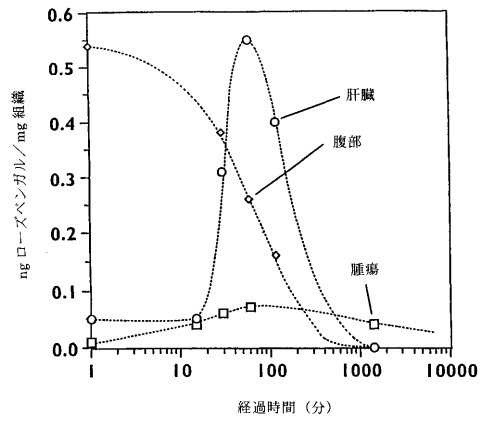
(a)



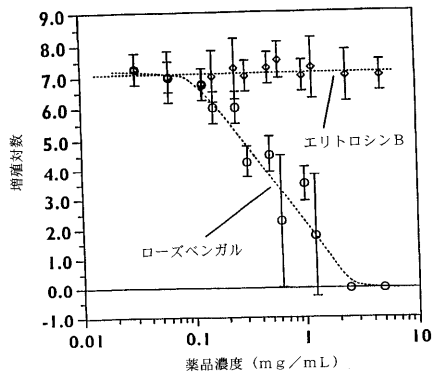
(b)



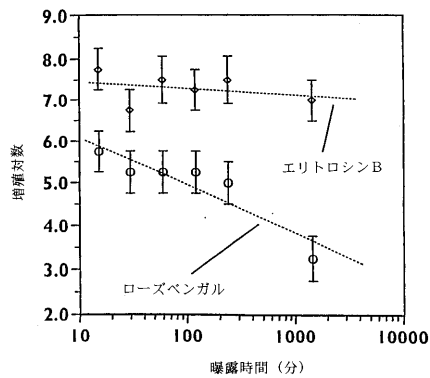
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ティモシー スコット

アメリカ合衆国 テネシー州 37932 ノックスビル ボブグレイロード 10225

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特表昭62-500175(JP,A)

国際公開第00/025665(WO,A1)

国際公開第00/037927(WO,A1)

国際公開第98/001131(WO,A1)

Kanno J et al, Toxicology, 1995年, Vol.99, p.107-113

小林 正美 Masami Kobayashi, 色素による核酸の光切断 Photocleavage of nucleic acids by photosensitizers, 日本臨牀 Vol.53(6) The Japanese Journal of Clinical Medicine, 西村 昭緒 株式会社日本臨牀社, 第53巻

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/352

C07D 311/82

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)