

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 1 月 12 日 (2017.1.12)

【公表番号】特表 2016-505007 (P2016-505007A)

【公表日】平成 28 年 2 月 18 日 (2016.2.18)

【年通号数】公開・登録公報 2016-011

【出願番号】特願 2015-552046 (P2015-552046)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/62 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

C 0 7 K 7/62 Z N A

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】平成 28 年 11 月 21 日 (2016.11.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

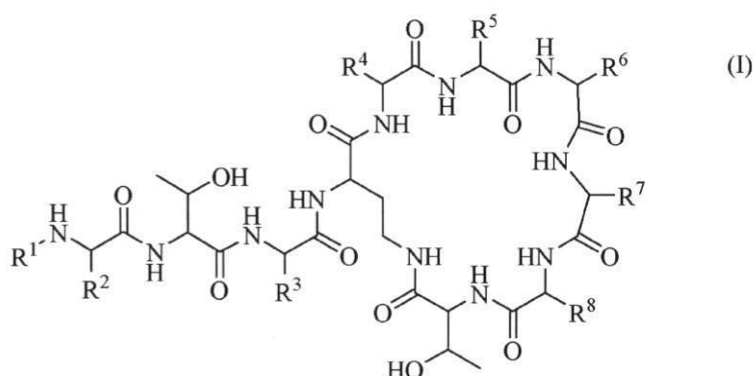
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

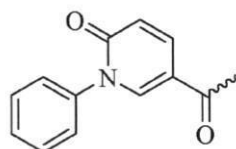
【化 1】



{ 式中、

R¹ は、脂肪族直鎖もしくは分岐鎖 C₆ ~ C₁₀ アシル基、または

【化 2】



であり；

R⁵ は、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、または -CH₂C₆H₅ であり；

R^6 は、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、または $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ であり；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 および R^8 はそれぞれ $-(CH_2)_xCH_2NH_2$ 、または $-(CH_2)_xCH_2N(CH_2SO_3M)_2$ のいずれかであり；

ここで、 x は 0 または 1 であり；

M は 1 価のカチオンであり；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 および R^8 の少なくとも 3 つは、 $-(CH_2)_xCH_2N(CH_2SO_3M)_2$ である }

で表される少なくとも 1 種のポリミキシンまたはその塩を含む組成物。

【請求項 2】

R^1 がヘプタノイル、メチルヘプタノイル、オクタノイル、メチルオクタノイル、ノナノイル、メチルノナノイルまたはデシルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

R^1 がヘプタノイル、(S)-6-メチルヘプタノイル、(S)-7-メチルヘプタノイル、オクタノイル、(S)-6-メチルオクタノイル、ノナノイル、(S)-6-メチルノナノイル、(S)-7-メチルノナノイル、(S)-8-メチルノナノイル、またはデカノイルである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

M が Na^+ 、 K^+ 、 $H_mN(C_{1-4} \text{ アルキル})_n^+$ (式中、 m は 0 ~ 4 であり、 n は 0 ~ 4 であるが、但し $m+n=4$ である)、またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 種のポリミキシンまたはその塩が、UPLC で少なくとも 10 %、UPLC で少なくとも 20 %、UPLC で少なくとも 30 %、UPLC で少なくとも 40 %、UPLC で少なくとも 50 %、UPLC で少なくとも 60 %、UPLC で少なくとも 70 %、UPLC で少なくとも 80 %、UPLC で少なくとも 90 %、UPLC で少なくとも 95 %、UPLC で少なくとも 97 %、UPLC で少なくとも 98 %、または UPLC で少なくとも 99 % の量で存在する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

x が 1 であり、 M が H^+ 、 Na^+ 、または K^+ である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 および R^8 のうちの 3 つが $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

R^2 、 R^4 および R^8 がそれぞれ、 $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 および R^8 のうちの 4 つが $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

R^2 、 R^4 、 R^7 および R^8 がそれぞれ、 $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記少なくとも 1 種のポリミキシンまたはその塩が、UPLC で少なくとも 10 %、UPLC で少なくとも 20 %、UPLC で少なくとも 30 %、UPLC で少なくとも 40 %、UPLC で少なくとも 50 %、UPLC で少なくとも 60 %、UPLC で

少なくとも70%、UHPLCで少なくとも80%、UHPLCで少なくとも90%、UHPLCで少なくとも95%、UHPLCで少なくとも97%、UHPLCで少なくとも98%、またはUHPLCで少なくとも99%の量で存在する、請求項6～11のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

前記式(I)で表される少なくとも1種のポリミキシンまたはその塩が、(A)～(J)

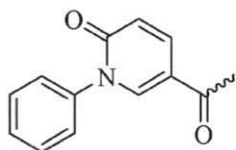
(A) R^1 が6-メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(B) R^1 が6-メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^3 が $-CH_2CH_2NH_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(C) R^1 が6-メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^4 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^3 および R^7 がそれぞれ $-CH_2CH_2NH_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(D) R^1 が

【化3】



であり； R^2 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^3 が $-CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 が $-CH_2C_6H_5$ であり； R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(E) R^1 が6-メチルヘプタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(F) R^1 が6-メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 が $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ であり； R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(G)

(1) R^1 が6-メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(2) R^1 が6-メチルヘプタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(3) R^1 がオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(4) R^1 が6-メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 が $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ であり； R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(5) R^1 が7-メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(H)

(1) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり; R^5 が $-CH_2C_6H_5$ であり; R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(2) R^1 が 6 - メチルヘプタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり; R^5 が $-CH_2C_6H_5$ であり; R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(I) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり; R^3 が $-CH_2CH_2NH_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(J) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^4 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3M)_2$ であり; R^3 および R^7 がそれぞれ $-CH_2CH_2NH_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

のいずれか 1 つを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記式 (I) で表される少なくとも 1 種のポリミキシンまたはその塩が、(A) ~ (J)、

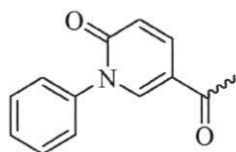
(A) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(B) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^3 が $-CH_2CH_2NH_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(C) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^4 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^3 および R^7 がそれぞれ $-CH_2CH_2NH_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(D) R^1 が

【化 4】



であり; R^2 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^3 が $-CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^5 が $-CH_2C_6H_5$ であり; R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(E) R^1 が 6 - メチルヘプタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(F) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^5 が $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ であり; R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(G)

(1) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(2) R^1 が 6 - メチルヘプタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である;

(3) R^1 が オクタノイルであり; R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり; R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2C$

$H(CH_3)_2$ であり；

(4) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり； R^5 が $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ であり； R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(5) R^1 が 7 - メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(H)

(1) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり； R^5 が $-CH_2C_6H_5$ であり； R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(2) R^1 が 6 - メチルヘプタノイルであり； R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり； R^5 が $-CH_2C_6H_5$ であり； R^6 が $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(I) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^4 、 R^7 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり； R^3 が $-CH_2CH_2NH_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

(J) R^1 が 6 - メチルオクタノイルであり； R^2 、 R^4 、および R^8 がそれぞれ $-CH_2CH_2N(CH_2SO_3Na)_2$ であり； R^3 および R^7 がそれぞれ $-CH_2CH_2NH_2$ であり； R^5 および R^6 がそれぞれ $-CH_2CH(CH_3)_2$ である；

のいずれか 1 つを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物の治療有効量と、任意選択により薬学的に許容される医薬品添加物とを含む医薬組成物。

【請求項 16】

グラム陰性菌感染の治療に使用される、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記感染が、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、アシネトバクター・バウマンニイ (*Acinetobacter baumannii*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、またはこれらの組み合わせにより引き起こされる、請求項 16 に記載の医薬組成物。