

【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

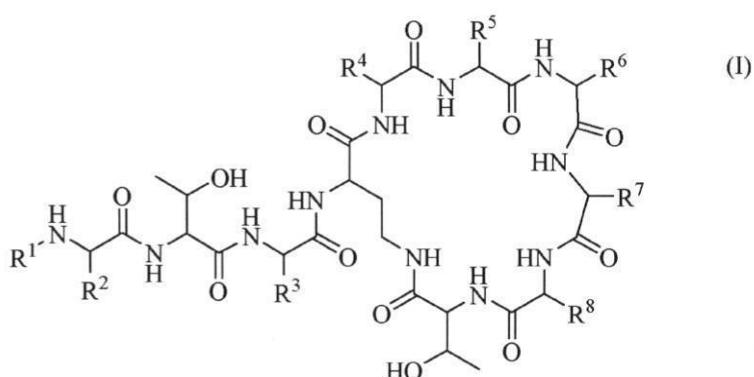
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

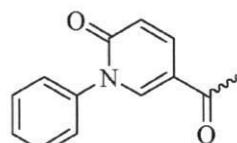
【化1】



{式中、

R<sup>1</sup>は、脂肪族直鎖もしくは分岐鎖C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アシル基、または

【化2】



であり；

R<sup>5</sup>は、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、または-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>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 値のカチオンであり；

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^7$  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、UHPLC で少なくとも 10%、UHPLC で少なくとも 20%、UHPLC で少なくとも 30%、UHPLC で少なくとも 40%、UHPLC で少なくとも 50%、UHPLC で少なくとも 60%、UHPLC 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 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、UHPLC で少なくとも 10%、UHPLC で少なくとも 20%、UHPLC で少なくとも 30%、UHPLC で少なくとも 40%、UHPLC で少なくとも 50%、UHPLC で少なくとも 60%、UHPLC 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)

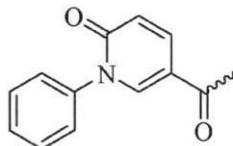
(A) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(B) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>3</sup> が - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(C) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>3</sup> および R<sup>7</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(D) R<sup>1</sup> が

【化 3】



であり；R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>3</sup> が - CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> が - CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> であり；R<sup>6</sup> が - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(E) R<sup>1</sup> が 6 - メチルヘプタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(F) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> が - CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり；R<sup>6</sup> が - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(G)

(1) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(2) R<sup>1</sup> が 6 - メチルヘプタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(3) R<sup>1</sup> が オクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(4) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> が - CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり；R<sup>6</sup> が - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(5) R<sup>1</sup> が 7 - メチルオクタノイルであり；R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり；R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(H)

(1) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> が - CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> であり； R<sup>6</sup> が - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(2) R<sup>1</sup> が 6 - メチルヘプタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> が - CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> であり； R<sup>6</sup> が - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(I) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり； R<sup>3</sup> が - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(J) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>M)<sub>2</sub> であり； R<sup>3</sup> および R<sup>7</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 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) 、

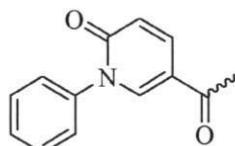
(A) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(B) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>3</sup> が - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(C) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>3</sup> および R<sup>7</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(D) R<sup>1</sup> が

#### 【化 4】



であり； R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>3</sup> が - CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> が - CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> であり； R<sup>6</sup> が - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(E) R<sup>1</sup> が 6 - メチルヘプタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(F) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> が - CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり； R<sup>6</sup> が - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(G)

(1) R<sup>1</sup> が 6 - メチルオクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(2) R<sup>1</sup> が 6 - メチルヘプタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> である；

(3) R<sup>1</sup> が オクタノイルであり； R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>7</sup>、および R<sup>8</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na)<sub>2</sub> であり； R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> がそれぞれ - CH<sub>2</sub>C

$H(C_3H_7)_2$  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。