

【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】令和 2 年 11 月 26 日 (2020.11.26)

【公表番号】特表 2019-535669 (P2019-535669A)

【公表日】令和 1 年 12 月 12 日 (2019.12.12)

【年通号数】公開・登録公報 2019-050

【出願番号】特願 2019-521041 (P2019-521041)

【国際特許分類】

C 0 7 K 7/58 (2006.01)

C 0 7 K 17/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/61 (2017.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 7/58

C 0 7 K 17/10

A 6 1 K 47/61

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 38/12

A 6 1 P 31/04

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 10 月 19 日 (2020.10.19)

【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】

直接共有結合または共有結合分子リンカーを介して少なくとも 1 つのアルギネートオリゴマーに共有結合したバシトラシン群の抗生物質、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和化合物、水和物、ジアステレオ異性体、互変異性体、鏡像異性体もしくは活性代謝物を含み、

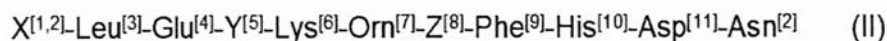
前記アルギネートオリゴマーは、2 ~ 50 のモノマー残基を有する
バシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項 2】

(i) 前記バシトラシン群の抗生物質が、バシトラシン A 1、A 2、B 1、B 2、B 3、C、D 1、D 2、D 3 および E ならびにそれらの機能的に等価な誘導体から選択され、

(i i) 前記バシトラシン群の抗生物質が、式 I I により表され、

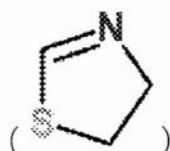
【化 5】



(式中、L e u はロイシンであり、G l u はグルタミン酸であり、L y s はリジンであり、O r n はオルニチンであり、P h e はフェニルアラニンであり、H i s はヒスチジンであり、A s p はアスパラギン酸であり、A s n はアスパラギンであり、

Yは、バリン、イソロイシン、ロイシンまたは5-メチレン-イソロイシンであり、
 Zは、バリン、イソロイシン、ロイシンまたは5-メチレン-イソロイシンであり、且つ
 Xは、 $W^{[1]} - Cys^{[2]}$ または $V^{[1]} - Thz^{[2]}$ であり、式中、
 Wは、バリン、イソロイシン、ロイシンまたは5-メチレン-イソロイシンであり、Cys
 は、システインであり、
 Vは、
 $H_2N - C(R)H -$
 であり、
 式中、Rは、バリン、イソロイシン、ロイシンまたは5-メチレン-イソロイシンの側
 鎖であり、
 Thzは、2'位がVに結合しており、4'位が $Leu^{[3]}$ の炭素に結合しているチア
 ゾリン環

【化6】



であり、
 但し、アミノ酸 $Leu^{[3]}$ 、 $Glu^{[4]}$ 、 $Orn^{[7]}$ 、 $Phe^{[9]}$ 、 $His^{[10]}$ または $Asp^{[11]}$ のうちの0または1つ以上は、天然または非遺伝子的にコードされたアミノ酸から選
 択され得る別のアミノ酸残基で置き換えられており、
 好ましくは前記天然または非遺伝子的にコードされたアミノ酸が、ロイシン、スレオニ
 ン、酸、フェニルアラニン、アルギニン、ヒスチジン、リジン、アスパラギン、セリン、
 システイン、ホモリジン、オルニチン、ジアミノ酪酸（例えば、 α -ジアミノ酪酸）
 、ジアミノピメリン酸、ジアミノプロピオン酸、ホモアルギニン、トリメチルリジン、ト
 リメチルオルニチン、4-アミノピペリジン-4-カルボン酸、4-アミノ-1-カルバ
 ムイミドイルピペリジン-4-カルボン酸および4-グアニジノフェニルアラニンから選
 択される）、
 (iii) 前記バシトラシン群の抗生物質が、バシトラシンA（A1および/またはA
 2）およびバシトラシンB（B1および/またはB2）から選択され、および/または
 (iv) 前記バシトラシン群の抗生物質が、二価金属カチオン、例えば、 Zn^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} および Co^{2+} と複合化されている、請求項1に記載のバシトラシン-アルギネ
 ートオリゴマー結合体。

【請求項3】

前記アルギネートオリゴマーの重合度(DP)または数平均重合度(DP_n)が、
 (i) $4 \sim 50$ 、 $4 \sim 35$ 、 $4 \sim 30$ 、 $4 \sim 25$ 、 $4 \sim 22$ 、 $4 \sim 20$ 、 $4 \sim 18$ 、 $4 \sim 16$ もしくは $4 \sim 14$ 、
 (ii) $6 \sim 50$ 、 $6 \sim 35$ 、 $6 \sim 30$ 、 $6 \sim 25$ 、 $6 \sim 22$ 、 $6 \sim 20$ 、 $6 \sim 18$ 、 $6 \sim 16$ もしくは $6 \sim 14$ 、
 (iii) $8 \sim 50$ 、 $8 \sim 35$ 、 $8 \sim 30$ 、 $8 \sim 25$ 、 $10 \sim 25$ 、 $10 \sim 22$ 、 $10 \sim 20$ 、 $10 \sim 18$ もしくは $10 \sim 15$ 、または
 (iv) $20 \sim 50$ 、 $20 \sim 45$ 、 $20 \sim 40$ 、 $20 \sim 35$ 、 $20 \sim 30$ もしくは $20 \sim 25$ 、または、
 (v) $30 \sim 50$ 、 $30 \sim 45$ 、 $30 \sim 40$ もしくは $30 \sim 35$
 である、請求項1または2に記載のバシトラシン-アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項4】

前記アルギネートオリゴマーが、少なくとも70%のG残基、または少なくとも80%
 、もしくは少なくとも85%、もしくは少なくとも90%、もしくは少なくとも95%の
 G残基を有し、

好ましくは前記 G 残基の少なくとも 80 % が G ブロック中に配置されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項 5】

前記アルギネートオリゴマーが、少なくとも 70 % の M 残基、または少なくとも 80 %、もしくは少なくとも 85 %、もしくは少なくとも 90 %、もしくは少なくとも 95 % の M 残基を有し、

好ましくは前記 M 残基の少なくとも 80 % が M ブロック中に配置されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項 6】

前記直接共有結合が、エステル、炭酸エステル、オルトエステル、ケタール、ヘミケタール、エーテル、アセタール、ヘミアセタール (hemiacetal)、ペルオキシ、メチレンジオキシ、アミド、アミン、イミン、イミド、アジド、アゾ、オキシム、スルフィド、ジスルフィド、スルフィニル、スルホニル、カルボノチオイル、チオエステル、ホスフィンまたはホスホジエステル官能基の一部であり、

好ましくは前記直接共有結合が、エステルまたはアミドの一部である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項 7】

前記共有結合リンカーが、

(i) アミノ酸またはペプチド、

(i i) グルコネートもしくはマンヌロネート以外の単糖またはオリゴ糖、あるいはそれらから形成されるポリマー、

(i i i) リボヌクレオチドまたはデオキシリボヌクレオチド、

(i v) 直鎖、分岐もしくは環状、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニルまたはアルキニル (alkynyl) 基、

(v) アセチル、スクシニル、アコニチル (シスまたはトランス)、グルタリル、メチルスクシニル、トリメリチルシステアミン (trimellityl cysteamine)、ペニシラミン、N - (2 -メルカプトプロピオン) グリシン、2 -メルカプトプロピオン酸、ホモシステイン、3 -メルカプトプロピオン酸またはデアミノ - ペニシラミン基

から選択される分子基であるかまたはそれらを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項 8】

前記直接共有結合、前記共有結合を含有する官能基または前記共有結合分子リンカーが、

(i) 酸不安定性であり、

(i i) 活性酸素種に敏感であり、および / または

(i i i) 細菌もしくは免疫細胞により分泌される酵素により分解される、

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 つに記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項 9】

(i) 前記結合体が、アルギネート上のカルボキシル基とバシトラシン上のヒドロキシル基とから形成されるエステル結合を介してバシトラシン群の抗生物質に共有結合した少なくとも 1 つのアルギネートオリゴマーからなるか、または、

(i i) 前記結合体が、アルギネート上のカルボキシル基とバシトラシン上のアミン基とから形成されるアミド結合を介してバシトラシン群の抗生物質に共有結合した少なくとも 1 つのアルギネートオリゴマーからなる、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 つに記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体と、薬学的に許容される賦形剤、担体または希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 つに記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマーの製造方

法であって、前記方法が、

(i a) 2 ～ 5 0 のモノマー残基を有するアルギネートオリゴマーおよびバシトラシン群の抗生物質を準備し、それらの2つの分子基の間に直接共有結合を形成すること、または
(i b) アルギネートオリゴマー、バシトラシン群の抗生物質および共有結合分子リンカーを準備し、前記アルギネートオリゴマーと前記リンカー分子の2つの分子基の間に直接共有結合を形成し、且つ、前記バシトラシン群の抗生物質と前記リンカー分子の2つの分子基の間に直接共有結合を形成すること、または

(i c) アルギネートオリゴマーおよびバシトラシン群の抗生物質を準備すること(但し、一方または両方が、それに共有結合し、且つ、前記リンカー分子の少なくとも1つを介して前記アルギネートオリゴマーを前記バシトラシン群の抗生物質に共有結合させている共有結合分子リンカー分子を有する)、ならびに、任意に、

(i i) 反応混合物から、バシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体の少なくとも一部を分離すること

を含む、製造方法。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 に記載の方法であって、前記方法が、

(i) 利用可能なカルボキシル基を有し、2 ～ 5 0 のモノマー残基を有するアルギネートオリゴマーの水溶液を準備することと、

(i i) 前記アルギネートオリゴマー中の少なくとも1つのカルボキシル基を活性化するのに十分な量および条件下で、前記アルギネート溶液を1 - エチル - 3 - [3 - ジメチルアミノプロピル] カルボジイミド塩酸塩 (E D C) と接触させることと、

(i i i) 任意に、アミン反応性スルホ - N - ヒドロキシスクシンイミド (スルホ - N H S) エステルを形成するのに十分な量および条件下で、前記カルボキシル活性化アルギネートオリゴマーをスルホ - N H S と接触させることと、

(i v) 前記アルギネートオリゴマーと、利用可能な一級アミン基を有するバシトラシン群の抗生物質との間にアミド結合を形成するのに十分な量および条件下で、工程 (i i) の前記カルボキシル活性化アルギネートオリゴマーまたは工程 (i i i) のアミン反応性スルホ - N H S エステルを、前記バシトラシン群の抗生物質と接触させることと、

(v) 反応混合物から、バシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体の少なくとも一部を分離することと

を含む、方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 1 に記載の方法であって、前記方法が、

(i) 利用可能なカルボキシル基を有し、2 ～ 5 0 のモノマー残基を有するアルギネートオリゴマーの溶液、好ましくは有機 (例えば、DMF および / または DMSO) 溶液を準備することと、

(i i) O - アシルイソ尿素中間体を形成するのに十分な量および条件下で、前記アルギネート溶液をジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) と接触させることと、

(i i i) 前記アルギネートオリゴマーと、利用可能なヒドロキシル基を有するバシトラシン群の抗生物質との間にエステル結合を形成するのに十分な量および条件下で、前記 O - アシルイソ尿素中間体を、前記バシトラシン群の抗生物質および 4 - N , N - ジメチルアミノピリジン (D M A P) と接触させることと、

(i v) 反応混合物から、バシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体の少なくとも一部を分離することと

を含み、

工程 (i i) および (i i i) は、同時に実施してもよい、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 つに記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体または細菌感染症の予防または治療に使用される請求項 1 0 に記載の医薬組成物を含む薬剤であって、

好ましくは前記細菌感染症が、

(i) 創傷、好ましくは、慢性創傷における感染症、

(i i) 呼吸器の基礎疾患または症状に罹患している対象における呼吸器感染症であり、
好ましくは、C F、C O P D / C O A D または喘息から選択される呼吸器感染症、

(i i i) 植込み型医療機器または補綴医療器機に関連した医療機器関連感染症、

(i v) 全身感染症または前記対象の身体内もしくは身体上の多重遺伝子座の感染症また
は

(v) グラム陰性菌感染症

である、薬剤。

【請求項 15】

細菌感染症の予防または治療に使用される薬剤の製造における、請求項 1 ~ 9 のいずれか
1 つに記載のバシトラシン - アルギネートオリゴマー結合体または請求項 10 に記載の医
薬組成物の使用であって、

好ましくは前記細菌感染症が、

(i) 創傷、好ましくは、慢性創傷における感染症、

(i i) 呼吸器の基礎疾患または症状に罹患している対象における呼吸器感染症であり、
好ましくは、C F、C O P D / C O A D または喘息から選択される呼吸器感染症、

(i i i) 植込み型医療機器または補綴医療器機に関連した医療機器関連感染症、

(i v) 全身感染症または前記対象の身体内もしくは身体上の多重遺伝子座の感染症また
は

(v) グラム陰性菌感染症

である、使用。