

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5397726号
(P5397726)

(45) 発行日 平成26年1月22日 (2014. 1. 22)

(24) 登録日 平成25年11月1日 (2013. 11. 1)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 47/04 (2006. 01)	A 6 1 K 47/04
A 6 1 K 9/51 (2006. 01)	A 6 1 K 9/51
A 6 1 P 17/00 (2006. 01)	A 6 1 P 17/00 1 0 1
A 6 1 P 31/04 (2006. 01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 K 38/00 (2006. 01)	A 6 1 K 37/02

請求項の数 10 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2008-26970 (P2008-26970)	(73) 特許権者 000004237 日本電気株式会社 東京都港区芝五丁目7番1号
(22) 出願日 平成20年2月6日 (2008. 2. 6)	
(65) 公開番号 特開2009-184973 (P2009-184973A)	(73) 特許権者 503360115 独立行政法人科学技術振興機構 埼玉県川口市本町四丁目1番8号
(43) 公開日 平成21年8月20日 (2009. 8. 20)	(74) 代理人 100077838 弁理士 池田 憲保
審査請求日 平成23年1月28日 (2011. 1. 28)	(74) 代理人 100082924 弁理士 福田 修一
特許法第30条第1項適用 2007年8月7日 日本褥瘡学会誌編集委員会発行の「日本褥瘡学会誌 Vol . 9 No. 3 2007」に発表	(74) 代理人 100129023 弁理士 佐々木 敬
	(72) 発明者 湯田坂 雅子 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カーボンナノホーンをキャリアとする抗菌剤徐放化製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗菌剤を内包したカーボンナノホーンをキャリアとして有し、前記カーボンナノホーンは過酸化水素処理にて形成された開孔部を有し、前記抗菌剤は、抗生剤としての塩酸バンコマイシン（VCM）及び殺菌剤としてのヨウ素の内のいずれか一種を含み、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンは、生体への1回の投与で、少なくとも200時間以上1500時間内で、前記抗菌剤の有効量を放出する徐放速度を有するように製剤されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

【請求項2】

請求項1に記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁には、内包薬剤の放出速度を制御するための化学修飾が施されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

【請求項3】

請求項1又は2に記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁には、疎水性である当該カーボンナノホーンの親水性を高めるための化学修飾または細網内皮系の貪食作用を回避するための化学修飾が施されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

【請求項4】

請求項1乃至3の内のいずれか一項に記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁に、前記患部に選択的に到達するように患

部に特異的に発現している抗体等に選択的に付着する分子が付加されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

【請求項 5】

請求項 1 乃至 4 の内のいずれか一項に記載された抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンまたは化学修飾カーボンナノホーンに機能性物質を物理吸着させたことを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記機能性物質の機能は、内包抗菌剤の徐放制御、抗菌作用、薬剤、親水性分子、または標的分子などであることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

10

【請求項 7】

請求項 1 乃至 6 の内のいずれか一項に記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンは、皮膚疾患治療用であることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 の内のいずれか一項に記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンと、皮膚などに塗布しやすくなるような機能を備えた物質とを混合した混合物よりなることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 8 の内のいずれか一項に記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンは、皮膚疾患治療用として体内投与用であることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤。

20

【請求項 10】

キャリアとしてカーボンナノホーンを過酸化水素処理によって開孔処理し、抗菌剤を内包させるとともに、前記抗菌剤は、抗生剤としての塩酸バンコマイシン（VCM）および殺菌剤としてのヨウ素の内の何れか一種であり、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンは、生体への 1 回の投与で、少なくとも 200 時間以上 1500 時間内で、前記抗菌剤の有効量を放出する徐放速度を有するように製剤することを特徴とする抗菌剤徐放化製剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、カーボンナノホーンをキャリアとする抗菌剤徐放化製剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

また、抗菌剤を含有する製剤として、無機系抗菌剤を吸着剤に吸着したものが提案されている（例えば、特許文献 1、参照）。特許文献 1 に記載された抗菌製品は、吸着剤として、活性炭、木炭、カーボンナノチューブ等の炭素系、シリカゲルなどが例示されている。しかしながら、カーボンナノチューブは口径が 1.4 nm 程度と小さく、その中に有機系の抗菌剤を包含させるには、容易ではない。

40

【0003】

更に、特許文献 2 には、特許文献 1 と同様な製品に関するものであるが、吸着剤として、カーボンナノホーンを用いることが開示されている。しかしながら、特許文献 2 には、被吸着物質の開示はない。

【0004】

また、特許文献 3 には、カーボンナノホーンにデキソメタゾンやシスプラチン等の抗癌剤などのステロイド系ホルモンを含有させることが開示されているが抗菌剤ではない。

【0005】

【特許文献 1】特開 2003 - 40718 号公報

【特許文献 2】特開 2006 - 007217 号公報

50

【特許文献3】特開2005-343885号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

まず、抗菌剤の製剤の徐放化の必要性について、抗生剤の一つである塩酸バンコマイシンを例にとって説明する。塩酸バンコマイシンは細菌感染症起因菌として重大な問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の治療薬として広く用いられているが、副作用として腎毒性を有し、至適血中濃度と毒性発現濃度が近接しているため血中濃度の測定のもと厳密な投与量・間隔の調整が必要である。

【0007】

また、抗生剤一般の性質として、手術部位・感染部位への局所投与では薬剤濃度が維持できず急激に減少するためほとんど効果がない。

【0008】

これらの欠点を解決する手段として、薬剤を徐放化する方法が知られており、塩酸バンコマイシンの徐放化製剤としてpoly(lactide-co-glycolide)(PLGA)のmicroparticleをキャリアとした製剤の報告があるが、この製剤では含有する塩酸バンコマイシンの約90%が24時間以内に放出されてしまい、長時間の至適濃度の維持はできない。

【0009】

前述したように、塩酸バンコマイシンの場合、poly(lactide-co-glycolide)(PLGA)のmicroparticleをキャリアとした徐放化製剤技術では1日1回の投与が必要となり、塩酸バンコマイシン単独投与と比べてメリットが少ない。

【0010】

また、徐放が長時間継続する製剤を開発する事で1回の投与で長時間の抗菌作用維持が可能となり、投与間隔延長や、手術部位への局所使用のように投与機会が1度しかない局面での抗菌効果の長期維持に有用となる。

【0011】

そこで、本発明の技術的課題は、カーボンナノホーンをキャリアとすることによって、徐放化が図られた抗菌剤を包含する抗菌剤徐放化製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明によれば、抗菌剤を内包したカーボンナノホーンをキャリアとして有し、前記カーボンナノホーンは過酸化水素処理にて形成された開孔部を有し、前記抗菌剤は、抗生剤としての塩酸バンコマイシン(VCM)及び殺菌剤としてのヨウ素の内のいずれか一種を含み、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンは、生体への1回の投与で、少なくとも200時間以上1500時間内で、前記抗菌剤の有効量を放出する徐放速度を有するように製剤されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0015】

ここで、本発明において、殺菌剤としては、ヨウ素を例示することができ、また、抗菌剤としては、塩酸バンコマイシンなどの抗生剤などを例示することができる。前記抗菌剤として、塩酸バンコマイシン(VCM)及びヨウ素の内のいずれか一種を用いる場合、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンは、生体内環境において、1回の投与で、少なくとも200時間以上1500時間以内で、前記抗菌剤の医療用に適切な量を放出する徐放速度を有するように製剤されていることが好ましい。

【0017】

また、本発明によれば、前記抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁は、内包薬剤の放出速度を制御するための化学修飾が施されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0018】

10

20

30

40

50

また、本発明によれば、前記抗菌剤徐放化製剤において、カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁には、疎水性である当該カーボンナノホーンの親水性を高めるための化学修飾または細網内皮系の貪食作用を回避するための化学修飾が施されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0019】

また、本発明によれば、前記抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁に、前記患部に選択的に到達するように患部に特異的に発現している抗体等に選択的に付着する分子が付加されていることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0020】

また、本発明によれば、前記いずれか一つの抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンまたは化学修飾カーボンナノホーンに機能性物質を物理吸着させたことを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0021】

また、本発明によれば、前記抗菌剤徐放化製剤において、前記機能性物質の機能は、内包抗菌剤の徐放制御、抗菌作用、薬剤、親水性分子、標的分子などであることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0022】

また、本発明によれば、前記いずれか一つの抗菌剤徐放化製剤において、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンを、皮膚疾患治療用として用いることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0023】

また、本発明によれば、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンを皮膚などに塗布しやすくなるような機能を備えた物質と混合して用いることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0024】

また、本発明によれば、前記いずれか一つに記載の抗菌剤徐放化製剤において、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンを、皮膚疾患治療用として体内投与して用いることを特徴とする抗菌剤徐放化製剤が得られる。

【0025】

また、本発明によれば、キャリアとしてカーボンナノホーンを過酸化水素処理によって開孔処理し、抗菌剤を内包させるとともに、前記抗菌剤は、抗生剤としての塩酸バンコマイシン（VCM）および殺菌剤としてのヨウ素の内の何れか一種であり、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンは、生体への1回の投与で、少なくとも200時間以上1500時間内で、前記抗菌剤の有効量を放出する徐放速度を有するように製剤することを特徴とする抗菌剤徐放化製剤の製造方法が得られる。

【発明の効果】

【0028】

本発明によれば、カーボンナノホーンをキャリアとすることによって、徐放化が図られた抗菌剤を包含する抗菌剤徐放化製剤を提供することが出来る。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

本発明をより詳しく説明する。

【0030】

本発明において、カーボンナノホーン（CNH）はグラファイトシートが円筒状に丸まり、端が円錐状の形態をした単層カーボンナノチューブがほぼ放射状に並んで直径80～100nm球形集合体を形成したものである。

【0031】

CNHはチューブ壁に孔を開けることが可能であり、開孔制御、化学修飾によりチューブへの薬剤の内包・放出をコントロールすることができ、薬剤の徐放化製剤のキャリアと

10

20

30

40

50

しての有用性が報告されている。

【0032】

本発明では、薬剤キャリアとしてCNHを用いることで、より優れた塩酸バンコマイシンなどの抗菌剤の徐放化製剤を設計したものである。

【0033】

本発明の抗菌剤徐放化製剤は、抗菌剤を内包したカーボンナノホーンをキャリアとして有する。

【0034】

ここで、カーボンナノホーンは、過酸化水素等の開孔処理によって設けられた開孔部を有する開孔カーボンナノホーンであることが好ましい。

【0035】

また、前記抗菌剤として、無機系抗菌剤やさらに合成系有機物抗菌剤、各種天然物系抗菌剤なども含むことができる。

【0036】

無機系抗菌剤としては、銀や銀系抗菌剤のほかにマンガン(Mn^{2+})、鉄(Fe^{3+})、コバルト(Co^{2+})、ニッケル(Ni^{2+})、銅(Cu^{2+})等の金属イオンなどを含む酸化物又は水酸化物等の化合物が好ましい。

【0037】

また、合成系有機物抗菌剤としては、2-(4-チアゾリル)ベンズイミダゾールなどイミダゾール誘導体、シクロフルアニドなどN-ハロアルキルチオ系化合物、10、10'-オキシビスフェノキサアルシンなどフェニルエーテル誘導体、セシルジメチルエチルアンモニウムブロミドなど第4級アンモニウム塩および2、3、5、6テトラコロール-4-(メチルスルホニル)ピリジンなどスルホン誘導体、アミド類、トリアジン誘導体、トリアゾール誘導体、メチロール基含有化合物、活性ハロゲン含有化合物、活性化されたN-S結合含有化合物、イソチアゾロン系、有機ヨウ素系、ベンズイソチアゾロン系、およびピリチオン系等が挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0038】

また、前記抗菌剤は、殺菌剤及び抗生剤の内の少なくとも一種を含み、殺菌剤としては、ヨウ素、抗生剤としては、塩酸バンコマイシンなどが例示できるが、これらに限定されるものではない。

【0039】

また、本発明の抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁は、内包薬剤の放出速度を制御するための化学修飾が施されていることが好ましい。

【0040】

また、本発明の前記抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁は、疎水性である当該カーボンナノホーンの親水性を高めるための化学修飾または細網内皮系の貪食作用を回避するための化学修飾が施されていることが好ましい。親水性は、例えば、スパッタ等によって酸素原子を化学修飾させることで得られるが、これらに限定されるものではないことは勿論である。

【0041】

また、本発明の前記抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンの側壁、先端、あるいは、開孔部縁に、前記患部に選択的に到達するように患部に特異的に発現している抗体等に選択的に付着する分子が付加されていることが好ましい。

【0042】

また、本発明の前記抗菌剤徐放化製剤において、前記カーボンナノホーンまたは化学修飾カーボンナノホーンに機能性物質を物理吸着させることが好ましい。

【0043】

この機能物質は、内包抗菌剤の徐放制御、抗菌作用、薬剤、親水性分子、標的分子などを有する。親水性分子としては、酸素含有分子を用いることができる。

10

20

30

40

50

【0044】

また、本発明の前記抗菌剤徐放化製剤は、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンを、皮膚疾患治療用として用いる。この抗菌剤徐放化製剤としては、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンを皮膚などに塗布しやすくなるような機能を備えた物質と混合して用いることが好ましい。

【0045】

また、本発明の前記抗菌剤徐放化製剤において、前記抗菌剤内包カーボンナノホーンを、皮膚疾患治療用として体内投与して用いることが好ましい。

【0046】

以下に本発明の実施例を説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではないことは勿論である。

【実施例1】

【0047】

本発明の実施例1では、塩酸バンコマイシン(VCM)内包カーボンナノホーンについて説明する。

【0048】

VCM約18mgを水100ccに溶解させ、その中に開孔単層カーボンナノホーン(SWNHox)約25mgを分散させる。分散液を大気圧窒素気流中に1週間放置したところ、VCM内包SWNHox(以下、VCM@SWNHoxと表わす)の黒色粉末を得ることができた。He中での熱重量分析により、内包されたVCMは約30~40%(0.4~0.7g/g)であった。収率は95%程度であった。

【0049】

VCM@SWNHox1.85mgを緩衝液4mlに分散させ、一定時間経過後、10,000rpmで5分間遠心分離して上澄み液を回収し、さらに、孔サイズ200nmのメンブレンを用いてろ過した。ろ液の紫外可視吸収スペクトルを測定し、~280nmのピークの強度からVCMの濃度を見積もった。遠心分離管の底に残ったVCM@SWNHoxを再び4mlの緩衝液に分散させて、実験をくりかえした。その結果を図1に示す。

【0050】

図1は、VCM@SWNHoxから緩衝液中へのVCM放出量を示す図であり、図の数字はデータポイントの測定順を示している。

【0051】

図1から、ナノホーンからのVCM放出は特殊であり、緩衝液にはじめて浸漬したときに現れたVCM初期バースト放出(図1の点1と2)以外は、VCM放出量は低かった。しかも、緩衝液浸漬15分以内に、VCMの放出と取り込みが平衡に達し、見かけ上放出がとまった。これは、生体内で放出したVCMが周辺にあるときには、過剰放出しないことを示唆し、これまでにない、薬剤放出パターンである。なお、初期バーストは、SWNHox外壁に付着したVCMの溶け出しが原因である。

【0052】

上記放出特性は、臨床において、過剰投与を防ぐ好ましい特徴であると思われ、1回の本製剤の投与で少なくとも200時間以上に渡り薬剤の濃度を一定に保つ事が可能となる。血中に投与する際は抗菌効果の長期間に渡る維持が可能となり、通常1日に1~4回の投与が必要な薬剤の投与間隔を大幅に延長する事が可能となる。また手術・処置の際にMRSA感染の可能性のある部位に局所投与することで長期間に渡る抗菌効果が可能となる。

【0053】

また塩酸バンコマイシンは、腸管で吸収されないため内服薬として骨髄移植の前処置の際の消化管内殺菌や一部の細菌感染症の治療に用いられているが(1日4回の内服が必要)、本製剤を使用する事により投与間隔を延長し、かつ持続的な抗菌力の維持が可能となる。

【0054】

(抗バクテリア試験)

大腸菌 (E. coli: JM101) 抗菌性試験に用いた。最初に、トリプトン (DIFCO 研究所)、酵母エキス (DIFCO 研究所)、NaCl、寒天 (BD)、及び水を 2:1:2:3:200 の重量比率で混ぜて、LB 寒天固体培養培地を作製した。この培地を 1.5 時間高圧滅菌して、それから 50℃ まで冷却された時に、培養皿 (100 mm) に移動した。大腸菌は、LB 液体培地に接種されて、37℃ で一夜で培養された。細菌の溶液のほんの一部分は、個々の LB プレートに接種されて、寒天表面に広がり、それから、後の使用のために 4℃ で蓄えた。

【0055】

VCM を内包した SWNHox (VCM@SWNHox で示す) の活性を調査するために、約 3 mg サンプル (約 1.2 mg VCM 包含) を、図 2 に示すようにバクテリアを接種する寒天表面に置いた。比較のために、1.2 mg VCM および 1.8 mg SWNHox を同じ皿に入れた。その皿は、一晩中 37℃ で培養された。

【0056】

図 2 は VCM, SWNHox, VCM@SWNHox を使用した大腸菌 (E. coli) 実験結果を示している。固体培地の白色は大腸菌 (E. coli) が存在することを示している。挿入物から、バクテリアが VCM (図 2 上図) 及び VCM@SWNHox (図 2 左下図) 付近で殺菌されているのに対して、SWNHox はバクテリアに対して殺菌効果がない (非中毒性) である (図 2 右下図) ことが分かる。

【0057】

図 2 から、VCM 及び VCM@SWNHox 試料の周囲に、バクテリアが存在しないことによる抑制リングがあることが分かった。これは、VCM@SWNHox がバクテリアの増殖の抑制効果を有することを示している。しかしながら、SWNHox はそれ自身は抗生作用を有してはいない。

【実施例 2】

【0058】

本発明の実施例 2 では、ナノホーンを用いたヨウ素吸着剤について説明する。

【0059】

1. < ナノホーンのヨウ素吸着能について >

カーボンナノホーン (CNH) を過酸化水素 (100%、3 時間加熱) 処理にて開孔した。開孔カーボンナノホーン (CNHox) (52 mg) をヨウ素粒 (0.5 g) とともに密閉ガラス容器中にいれ、放置し、ヨウ素ガスを CNHox に吸着させた ($I_2 / CNHox$)。ヨウ素吸着による CNHox の重量増加を調べた結果を図 3 に示す。図 3 は CNHox に吸着されたヨウ素量の時間依存性を示している。図 4 は、 $I_2 / CNHox$ のラマンスペクトルを示している。CNHox に内包されたヨウ素は I^{5-} や I^{3-} となっていることがわかった。CNHox の G バンドは通常の CNHox 1592 cm^{-1} より約 8 cm^{-1} ブルーシフトしていた。これより、CNHox からヨウ素に電子移動したことが明らかである。

【0060】

2. < $I_2 / CNHox$ からのヨウ素放出 >

$I_2 / CNHox$ からの I_2 の放出は、取り込み速度よりもよりゆっくり進行した。 $I_2 / NHox$ は、室温で空気にさらされた。 $I_2 / CNHox$ からのヨウ素放出に伴う $I_2 / NHox$ の重量減少を図 5 に示す。図 5 に示すように、 $I_2 / CNHox$ の初期の重量は、180.5 mg (128.5 mg の I_2 と 52 mg の CNHox) であった。それは、52 日間の I_2 が CNHox に包含された結果である。 $I_2 / CNHox$ を 64 日間空気にさらした後に、その重量は 120.6 mg に減少しただけで、まだ、59.9 mg の I_2 が CNHox 中に残存していた。吸着量半減期は約 2000 時間 (約 83 日) であった。

【0061】

3. < 放出ヨウ素の抗菌作用 >

I_2 / NH_4Ox の抗菌性の効果を、大腸菌 (*colon bacilli*) において研究した。 CNH_4Ox に I_2 を26日間吸着後、 CNH_4Ox に含まれている I_2 の重量比率は2 : 1であった。 $0.15 mg$ の I_2 / CNH_4Ox は、その上に大腸菌が増殖した培養皿上に置かれた。対比のために、 $20 \mu l$ の水および $20 \mu l$ のペニシリンが、同じ培養皿に滴下された。図6に示すように、1日の定温培養の後に、ペニシリンと I_2 / CNH_4Ox は、大腸菌への成長抑制効果があることが判明した。

【産業上の利用可能性】

【0062】

以上の説明の通り、本発明においては、カーボンナノホーンをキャリアとすることで抗菌剤を徐放化する製剤に適用される。

【図面の簡単な説明】

【0063】

【図1】本発明の実施例1による $VCM@SWNH_4Ox$ から緩衝液中への VCM 放出量を示す図で、図中の数字はデータポイントの測定順を示している。

【図2】 VCM 、 $SWNH_4Ox$ 、 $VCM@SWNH_4Ox$ を使用した大腸菌 (*E. coli*) 実験結果を示す写真である。

【図3】本発明の実施例2による CNH_4Ox に吸着されたヨウ素量の時間依存性を示している。

【図4】本発明の実施例2による I_2 / CNH_4Ox のラマンスペクトルを示す図である。

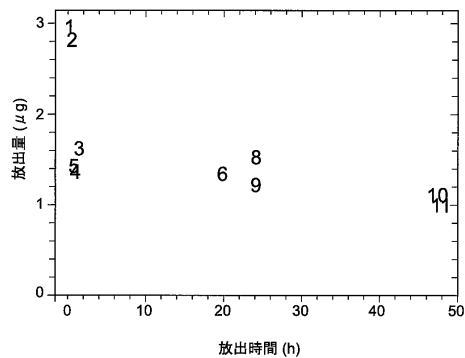
【図5】本発明の実施例2による I_2 / CNH_4Ox からのヨウ素放出に伴う I_2 / NH_4Ox の重量減少を示す図である。

【図6】1日の定温培養の後のペニシリンと I_2 / CNH_4Ox の大腸菌への成長抑制効果を示す写真である。

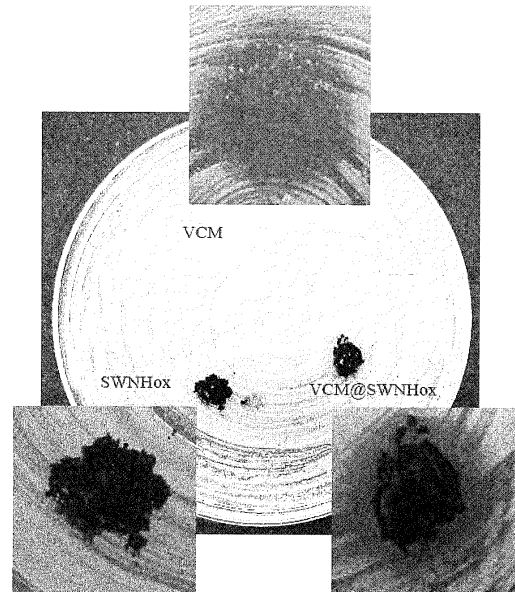
10

20

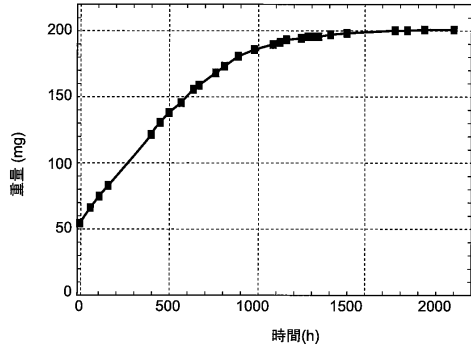
【図1】



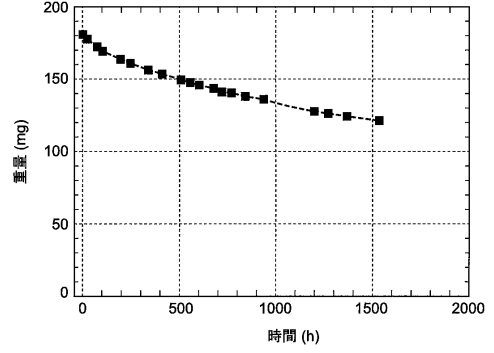
【図2】



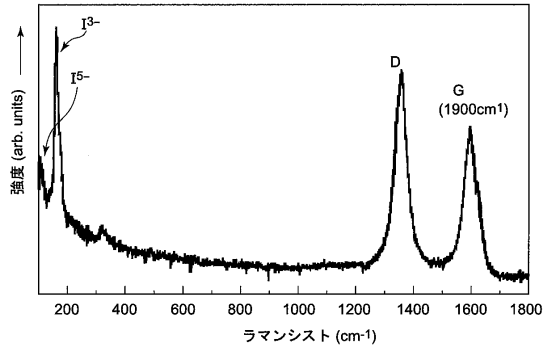
【 図 3 】



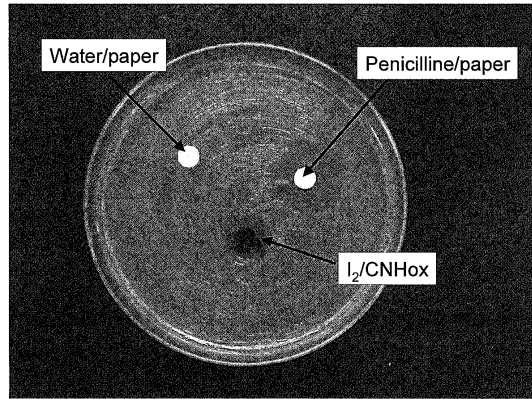
【 図 5 】



【 図 4 】



【 図 6 】



フロントページの続き

- (72)発明者 飯島 澄男
東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内
- (72)発明者 范 晶
埼玉県川口市本町四丁目1番8号 独立行政法人科学技術振興機構内
- (72)発明者 徐 建 くん
埼玉県川口市本町四丁目1番8号 独立行政法人科学技術振興機構内
- (72)発明者 田伏 洋
東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内
- (72)発明者 山本 有平
北海道札幌市北区北八条西5丁目8番地 国立大学法人北海道大学内
- (72)発明者 関堂 充
北海道札幌市北区北八条西5丁目8番地 国立大学法人北海道大学内
- (72)発明者 小浦場 祥夫
北海道札幌市北区北八条西5丁目8番地 国立大学法人北海道大学内

審査官 浅野 美奈

- (56)参考文献 特開平06-345663(JP,A)
特開2006-104083(JP,A)
国際公開第2008/004532(WO,A1)
特開平10-265408(JP,A)
特開2007-007599(JP,A)
国際公開第2007/004545(WO,A1)
特開2005-343885(JP,A)
国際公開第2007/091663(WO,A1)
国際公開第2007/078007(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/04
A61K 9/51
A61P 17/00
A61P 31/04
A61K 38/00