(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第3803121号

(P3803121)

(45)発行日　平成18年8月2日(2006.8.2)　(24)登録日　平成18年5月12日(2006.5.12)

(51)Int.Cl.		F I	
A01N 25/04	(2006.01)	A01N	25/04
A01N 25/10	(2006.01)	A01N	25/10
A01N 63/02	(2006.01)	A01N	63/02

請求項の数 11　(全 9 頁)

(21)出願番号	特願平7-83893
(22)出願日	平成7年4月10日(1995.4.10)
(65)公開番号	特開平7-285801
(43)公開日	平成7年10月31日(1995.10.31)
審査請求日	平成14年4月4日(2002.4.4)
審判番号	不服2004-6821(P2004-6821/J1)
審判請求日	平成16年4月5日(2004.4.5)
(31)優先権主張番号	94200888:9
(32)優先日	平成6年4月11日(1994.4.11)
(33)優先権主張国	オランダ(NL)

(73)特許権者　594178859
ギスト　ブロカデス　ベスローテン　フェンノートシャップ
オランダ　２６００エムア　デルフト　ペーオーボックス　１　ワーテリングセウェーグ　１
(74)代理人　100059959
弁理士　中村　稔
(74)代理人　100067013
弁理士　大塚　文昭
(74)代理人　100065189
弁理士　宍戸　嘉一
(74)代理人　100074228
弁理士　今城　俊夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】安定なナタマイシン懸濁液

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ｐＨが３～６であり、少なくとも約５００ｍＰの粘度を与えるように増粘剤を含有するナタマイシンの水性懸濁液。

【請求項２】

ｐＨが３．６～５．１である請求項１に記載の水性懸濁液。

【請求項３】

増粘剤が少なくとも約１０００ｍＰの粘度を与えるように含まれている請求項１または２いずれかに記載の水性懸濁液。

【請求項４】

ナタマイシンを０．５～４０％（ｗ／ｗ）含有し、かつ増粘剤を０．１～５％（ｗ／ｗ）含有する請求項１～３のいずれか一項に記載の水性懸濁液。

【請求項５】

増粘剤が、キサンタンゴム、アラビアゴム、トラガカントゴム、ゲランゴム、グアゴム、ロカストビーンゴム、カラゲーナンゴム、ラムザンゴム、アルギナート、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、及びこれらの組み合わせから選択されたものである、請求項１～４のいずれか一項に記載の水性懸濁液。

【請求項６】

さらに表面活性剤を含有する請求項１～５のいずれか一項に記載の水性懸濁液。

【請求項７】
ナタマイシン及び増粘剤を含む適当な添加剤を別々に又は粉末組成物として水に加え、混合し、必要な場合にはその後にｐＨを調製する工程を含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の懸濁液を製造する方法。
【請求項８】
ナタマイシン、増粘剤及び表面活性剤を含有する、請求項７に記載の方法に使用する粉末組成物。
【請求項９】
請求項１～６のいずれか一項に記載の水性懸濁液を含む、食物、飼料又は農業生産物の処理に使用する処理液又はコーティング乳液。
【請求項１０】
請求項１～６のいずれか一項に記載の水性懸濁液を食物、飼料又は農業生産物に適用することを含む、食物、飼料又は農業生産物の処理方法。
【請求項１１】
請求項１～６のいずれか一項に記載の懸濁液を適用した食物、飼料又は農業生産物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は、化学的、物理的及び微生物学的に安定な、ナタマイシンのようなポリエン殺カビ剤の濃縮懸濁液に関するものであって、本発明は、例えば動物の飼料もしくは穀類への簡単で再現性のある殺カビ剤の投与において、又はチーズ及びソーセージのような食物又は野菜、果物及び花の球根などの農業生産物を処理する液体配合物の調製において便利な保存溶液を提供する。さらに本発明は該懸濁液を製造するためのナタマイシンのようなポリエン殺カビ剤の固形組成物に関する。
【０００２】
【従来の技術】
ナタマイシンはチーズ及びソーセージのカビ生育防止に２０年以上使用されてきた（参考文献１－３）。チーズはナタマイシンの水性懸濁液に浸漬処理するか又はナタマイシンを含有するポリマー（主にポリビニルアセテート）の水性乳液で覆って処理する。ソーセージは主にナタマイシンの水性懸濁液に浸すか又はこれをスプレーコーティイングして処理する。通常、浸漬処理のための水性懸濁液はナタマイシンを０.1から０.2%（w/v)含有しているが、一方コーティングに使用するポリマー乳液はナタマイシンを0.01から0.05%(w/v）含有している。
該懸濁液又はポリマー乳液の製造には、例えばデルボシドインスタント（Delvocid（登録商標）Instant)のブランド名で知られる湿潤性粉末組成物を用いて、ナタマイシンを直接液体に粉末で加えてもよい。そのような粉末を使用しない場合は、処理に用いる液体にナタマイシンを加える前に、濃縮したナタマイシンの水性懸濁前液をしばしば調製する。懸濁前液を調製する目的は、塊の形成防止及び処理液全体へのナタマイシンの均質化促進である。食物処理用懸濁液の調製法はほとんど全て適している。しかし、ナタマイシンの濃度が異なる幾つかのタイプの懸濁液を調製しなくてはならない場合又は大量のうちの幾つかの部分を長い期間に渡って製造しなければならない場合、該方法は不便である。
【０００３】
ナタマイシンを粉末で処理調製液に加えるとき、各タイプの懸濁液について厄介な粉末の秤量を繰り返さねばならず、起こりうる厄介なダスト問題を複雑化させている。
不正確な投与を避けるために水性懸濁前液を使用するときは、ナタマイシンの沈降を防ぐために懸濁前液を連続して攪拌するか、又は懸濁前液を処理調製液に一度に加えなければならない。さらに、該懸濁液は望ましくない微生物の混入の可能性があり、防腐剤の添加などの前処理を行わずに長期間保存用液として使用することはできない。
【０００４】
沈降を防ぐ可能な方法としてはナタマイシンの懸濁液ではなく保存溶液を調製する方法が

ある。ナタマイシンの水溶液は混合物のｐＨを高いか又は低いかどちらかに調整することにより製造できる。しかし、該条件下ではナタマイシンの安定性は比較的低い（参考文献4, page 542)。
ナタマイシンの水性懸濁液は実際によく知られている。ピマフシン（Pimafucin （登録商標））のブランド名で知られているナタマイシンの無菌懸濁液は１００ｍｌまでの小さな瓶に１％又は２.5%の濃度で入ったものが市販されている。ピマフシン（登録商標）は主に医療の目的に用いられる。これらの懸濁液を複数投与に適するように製造するために、該懸濁液は、４級アンモニウム型の防腐剤であるベンズアルコニウムクロリドを使用して防腐処理をする。固体ナタマイシンの沈降のため、そのような懸濁液は使用前に毎回よく震盪しなくてはならない。さらに、ナタマイシンを不活性化しすぎることを防ぐために、ピマフシン（登録商標）のｐＨを通常５.5から７.5の間に調整する。

【０００５】
ナタマイシンの既知懸濁液の沈降の問題及び微生物的弱点、並びにナタマイシン溶液の不安定性のため、容量法により投与され、例えば、チーズ又はソーセージの処理液の製造に長期間安定なナタマイシンの水性保存用液の調製は現在まで実際的な問題とは考えられていなかった。
以上、これまで述べたように、ナタマイシンの懸濁液はよく知られているが、しかし長期間又は１日のみでも濃縮した懸濁液を保存溶液として使用した例はなかった。これは主に（１）ナタマイシンがほとんど溶解せず沈降する性質、（２）低いｐＨ及び高いｐＨ値におけるナタマイシンの化学的不安定性、（３）ナタマイシン懸濁液の微生物繁殖性によるものである。また、溶液中においてナタマイシンは不安定なため、ナタマイシンの水溶液は保存用液として使用できないからである。

【０００６】
【発明が解決しようとする課題】
本発明の目的は、化学的、微生物学的及び物理的に安定な、特にナタマイシンに代表されるポリエン殺カビ剤の濃縮した保存用水性懸濁液を提供することであり、該懸濁液は防腐剤及び複雑な装置を必要とせず、製造又は投与どちらにおいても少なくとも数日間使用するのに適している。

【０００７】
【課題を解決するための手段】
適当なｐＨ範囲に調整し、増粘剤を使用することによって、防腐剤を使用せずにポリエン殺カビ剤、特にナタマイシンの濃縮した水性懸濁液の製造が可能であり、これは化学的及び微生物学的に１４日間以上安定であり、物理的には少なくとも数時間安定であることを、予期せず見いだした。。
驚くべきことにナタマイシンの該懸濁液は６より低いｐＨで得られ、特に５.1より低いｐＨで得られる。本発明の懸濁液のｐＨは３から５.1の範囲であり、３.5から５.1が好ましく、３.5から４.5がさらに好ましい。従って、若干低いｐＨ、例えば３.6又は若干高いｐＨ５.0でも同様に使用可能であるが、約４.0が望ましいｐＨと考えられる。

【０００８】
この新規な懸濁液は、ナタマイシンの投与を簡便で再現性よくするための保存用液としての使用、例えばチーズ処理用コーティング乳液の大量製造への使用に便利である。本発明の保存用懸濁液のポリエン殺カビ剤の濃度は４０％（w/w)程度である。殺カビ剤の濃度は０.5%から３０％が好ましく、２から２５％がさらに好ましく、５から２０％が最も好ましい。
懸濁液に十分な物理的安定性を与えるために、当業者に既知の増粘剤又は該増粘剤の組み合わせを用いてもよい。本発明の懸濁液に使用する好ましい増粘剤はチキソトロピー又は剪断減粘性及び／又は擬プラスティックの性質を有するものである。これらは例えば、キサンタン、カラゲーナン、メチルセルロース、アラビアゴム及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【０００９】

剪断減粘性のない増粘剤を使用したとき、懸濁液の粘度は少なくとも約５００ｍＰであり、さらに好ましくは１０００から５０００ｍＰであり、最も好ましくは１０００から３０００ｍＰである。キサンタンのような剪断減粘性を有する増粘剤を使用したときには、懸濁液は剪断応力がなく、粘度は５０,０００ｍＰより大きい。
本発明の他の特徴は、固形の組成物と水との混合による本発明の懸濁液の調製方法である。この目的に用いる湿潤性の粉末配合物は、少なくとも例えばナタマイシンのようなポリエン殺カビ剤、キサンタン又はメチルセルロースのような増粘剤及び好ましくはドデシル硫酸ナトリウムのような表面活性剤を含有していることが好ましい。また任意に、リン酸及び／又はクエン酸型の緩衝液系を粉末混合物に混和してもよい。

【００１０】

本発明の懸濁液は食物、飼料又は農業生産物のポリエン殺カビ剤による処理に直接用いられてもよく、又は該処理のための懸濁液かコーティング乳液どちらかを調製するのに用いられてもよい。次に本発明をさらに詳しく説明する。
一つの観点において、本発明は、ｐＨが６より低い、さらに詳細にいうと３から５.1の、例えば３.6から５.1の間であり、少なくとも粘度が５００ｍＰとなるように増粘剤を含有するポリエン殺カビ剤の水性懸濁液を与えるものである。そのようなポリエン殺カビ剤、特にナタマイシンは、防腐剤なしに、例えば１４日間以上も化学的及び微生物学的に安定であり、また物理的に少なくとも数時間は安定である。物理的安定性とは攪拌が必要でないか又は固体の沈降を防ぐのに十分なように２時間ごとに５分間の穏やかな攪拌が必要ではないことを意味している。

【００１１】

上記のように、本発明の保存用懸濁液中のポリエン殺カビ剤の濃度は４０％（w/w)程度である。濃度は０.5%から３０％が好ましく、２から２５％がさらに好ましく、５から２０％が最も好ましい。本発明の懸濁液の調製のため、該ポリエン殺カビ剤又は該殺カビ剤を含む調製液が用いられてもよい。例えば、デルボシドインスタント（Delvocid（登録商標）Instant)又はナタマックス(Natamax（登録商標）) のブランド名で知られているナタマイシンを５０％（w/w)含有する商業的に入手可能な粉末組成物を利用するのが便利である。
また他の観点から、本発明は、ポリエン殺カビ剤及び増粘剤を含有する適当な添加剤を別々に、又は粉末組成物として水に添加して混合し、必要な場合にはｐＨの調製をする工程を含む懸濁液の調製法を提供する。

【００１２】

本発明はどのポリエン殺カビ剤にも適用可能である。従って、本発明の懸濁液はナタマイシンのみでなく、ルーセンソマイシン、ナイスタチン、アンホテリシンＢ及びこれらの組み合わせを用いて調製してもよい。
当業者に既知のいかなる増粘剤、又はこれらの組み合わせを該懸濁液の調製に主に使用してもよい。適当な増粘剤としては、例えば、キサンゴム、アラビアゴム、トラガカントゴム、ゲランゴム、クアゴム（quar gum）、ロカストビーンゴム(locust bean gum)、カラゲーナンゴム、ラムザンゴム(rhamxan gum)、アルギナート、ポリビニルアセテート並びにヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びメチルセルロースのようなセルロース由来の増粘剤が挙げられる。好ましい増粘剤としては、チキソトロピー又は剪断減粘性及び／又は擬プラスティックの性質を有するものである。これらは、例えば、メチルセルロース、キサンゴム、カラゲーナンゴム、アラビアゴム及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【００１３】

増粘剤は０.1から５.0%（w/w)の量で使用することが好ましく、さらに好ましくは０.1から３.0%（w/w)、最も好ましくは０.2から２.0%（w/w)である。
剪断減粘性のない増粘剤を使用したとき、懸濁液の粘度は少なくとも約５００ｍＰであり、さらに好ましくは１０００から５０００ｍＰであり、最も好ましくは１０００から３０００ｍＰである。キサンタンのような剪断減粘性を有する増粘剤を使用したときには、懸

濁液は剪断応力がなく、粘度は５０,０００ｍＰより大きいが、一方剪断応力下の粘度は使用した剪断応力に依存する。
解膠剤の役目をする懸濁剤の使用は有効である。適当な懸濁剤としては例えば、微結晶状のセルロース－カルボキシメチルセルロースナトリウム（アビセル（Avicel（登録商標）)RC)、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ヒュームドシリカ、グリコール及びグリセロールが挙げられる。
【００１４】
本発明の懸濁液のｐＨは当業者に既知のどの方法によって調整されてもよい。例えば、酸性又はアルカリ性化合物の添加又は緩衝液系の使用が挙げられる。有用な酸としては例えば、クエン酸、乳酸、アスコルビン酸、塩酸、リン酸、硫酸及び酒石酸が挙げられる。有用な塩基性化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア及び水酸化カルシウムが挙げられる。有用な緩衝液系は例えば、リン酸及び／又はクエン酸型のものである。
上記に示した様に、水と混合して本発明の懸濁液を調製する固形粉末組成物は少なくともポリエン殺カビ剤、キサンタン又はメチルセルロースのような増粘剤、及び任意にドデシル硫酸ナトリウムのような表面活性剤を含有することが好ましい。固形粉末組成物中に緩衝剤系が存在することは有益ではあるが、必須ではない。本配合物はまた、初期のポリエン殺カビ剤配合物において既に含まれている成分を含有してもよい。例えば、デルボシド（登録商標）インスタント又はナタマックス（登録商標）をナタマイシン源として使用した場合、ラクトースも最終混合物中に存在する。
【００１５】
本発明の懸濁液の調製に使用する、固形組成物中のナタマイシン三水塩のようなポリエン殺カビ剤の量は最大９９.8%(w/w) であり、例えば８０から９９.8%（w/w)であり、最大９９.5%(w/w) までであることが好ましい。そのような固形組成物中の増粘剤の量は０.2から２０%(w/w) が好ましく、０.5から１０%(w/w) であることがさらに好ましい。表面活性剤の量は０.1から２%(w/w) が好ましく、０.2から１%(w/w) がさらに好ましい。緩衝剤系は最大２０%(w/w) である。有用な緩衝剤系は一つ又は複数のクエン酸、クエン酸の一、二又は三ナトリウム塩及びリン酸の一、又は二ナトリウム塩からなる。最後に、ラクトース及び／又はセルロースのような充填剤が最終固形組成物に存在してもよいことは明らかである。
固形粉末組成物を水と混合して保存用懸濁液を得た後、必要な場合には得られた混合物のｐＨを当業者に既知の方法により適当な値に調整する。
【００１６】
さらに詳細にいうと本発明は、本発明の懸濁液を食物、飼料又は農業生産物の処理又は該処理のための処理液又はコーティング乳液の調製において直接使用することを可能にするものである。
上述したように、本発明に従って調製された懸濁液は保存用懸濁液として使用するのに非常に便利である。例えば該懸濁液は、チーズの処理用コーティング乳液の大量製造及び食物を処理するための浸漬液の製造に非常に便利である。さらに該懸濁液は、例えば飼料を処理するコーティング乳液の製造のような連続工程の一部として使用するのに非常に便利である。また、その調製又は適用において複雑な器具を必要としない。主として単純な攪拌装置の使用で十分である。本発明の懸濁液を処理液調製用保存用液に使用する他の有用性は、ダスト問題及び塊の形成が最小限になることである。
本発明を適用した実施態様を次の実施例で詳細に説明する。
【００１７】
【実施例１】
この実施例は本発明の懸濁液の微生物学的及び化学的安定性を示している。
１ａ．１００ｇのデルボシド（登録商標）インスタント（ナタマイシンを５０%含有する。）、０.1ｇのドデシル硫酸ナトリウム及び１０ｇのメチルセルロース４００ｃｐ（シグマ）を混合した。混合物は次にマグネチックスターラーを使用して、３９０ｍｌの水に懸

濁した。懸濁液のｐＨを１Ｎの塩酸溶液を用いて４.8に調整した。
１ｂ．同様に実験を繰り返した。ただし、ｐＨは４.8ではなく４.4に調整した。
１ｃ．同様に実験を繰り返した。ただし、ｐＨは４.8ではなく４.0に調整した。
１ｄ．同様に実験を繰り返した。ただし、ｐＨは４.8ではなく３.6に調整した。
１ｅ．同様に実験を繰り返した。ただし、塩酸ではなく、酢酸溶液を使用してｐＨ４.0に調整した。

【００１８】
１ｆ．１００ｇのデルボシド（登録商標）インスタント、０.1ｇのドデシル硫酸ナトリウム、１０ｇのメチルセルロース４００ｃｐ及び０.1ｇのアスコルビン酸を混合して、次に３９０ｍｌの水に懸濁した。懸濁液のｐＨを１Ｎの水酸化ナトリウム水溶液を用いて４に調整した。
上記の混合物各５０ｍｌをそれぞれ3.4 x 10^6 CFU/mlのスタフィロコッカスアウレウス(Staphylococcus aureus ATCC 6538)、2.9 x 10^6 CFU/mlの大腸菌(Escherichia coli ATCC 11229)、5.5 x 10^4 CFU/mlのバチルスセレウス(Bacillus cereus ATCC 2)、1.5 x 10^5 CFU/mlのラクトコッカスラクチス(Lactococcus lactis ATCC 19257)と培養した。２５℃で１４日間培養した後、当業者に既知の方法で全細胞数を計測した。組成物１ａの全細胞数は10^7CFU/ml より多かったが、他の組成物は２００CFU/mlより少なかった。
上記の結果は、ｐＨ値が４.8より低い場合には十分に微生物の生育を阻害すること示している。

【００１９】
【実施例２】
この実施例ではナタマイシンの沈降への粘度の影響を調べた。
２０％（w/w)のデルボシド（登録商標）インスタント、０.1%(w/w)のドデシル硫酸ナトリウム及びそれぞれ１.8%、１.6%及び１.4%(w/w)のメチルセルロース４００ｃｐ（シグマ）を含有する水溶液を実施例１の方法に従い調製した。懸濁液のｐＨを１Ｎの塩酸溶液を用いて４.0に調整した。
ブルックフィールド（Brookfield）粘度測定器で測定した、得られた懸濁液の粘度はそれぞれ２７４０、１９１０、及び１０８０ｍＰであった。
ナタマイシンの沈降を測定するため、各懸濁液１００ｍｌづつを１００ｍｌの測定用シリンダーに入れた。相分離は視覚により判断した。最小の粘度（１０８０ｍＰ）を有する懸濁液では８時間以上相分離が見られなかった。また、他の２種の混合物では２４時間以上相分離は観察されなかった。

【００２０】
【実施例３】
１０６ｇのナタマイシン三水塩、４ｇのキサントゴム（Keltrol （登録商標）RD, Kelco International Limited)及び０.5ｇのドデシル硫酸ナトリウムを混合し、次に９９０ｍｌの水に加えた。混合物を３０分攪拌した後、懸濁液のｐＨを１Ｎの塩酸溶液を用いて４.0に調整した。
得られた懸濁液１００ｍｌづつを１００ｍｌの測定用シリンダーに入れて、沈降性を視覚的に測定した。２週間後においても相分離は見られなかった。
微生物学的及び化学的安定性は実施例１と同様に測定した。
２５℃で１４日間培養した後、微生物細胞数は２００CFU/mlより少なかった。ＨＰＬＣ分析から調製直後及び室温で１４日間保存した後では、ナタマイシン含有量はそれぞれ１０.2及び１０.0%(w/w) であった。

【００２１】
【実施例４】
２００ｇのデルボシド（登録商標）インスタント、０.2ｇのドデシル硫酸ナトリウム及び４ｇのケルトロール（Keltrol （登録商標））RDを混合し、７９６ｍｌの水に３０分攪拌して懸濁した。懸濁液のｐＨを１Ｎの塩酸溶液を用いて４.0に調整した。
得られた懸濁液は１４日間以上経ても沈降を生じなかった。微生物学的及び化学的安定性

は実施例１と同様に測定した。２５℃で１４日間培養した後、微生物細胞数は２００CFU/mlより少なかった。ＨＰＬＣ分析から調製直後及び室温で１４日間保存した後では、ナタマイシン含有量はそれぞれ１０.5及び１０.7%(w/w) であった。

【００２２】

【実施例５】

次の成分の湿潤性粉末をターブラ(Turbula（登録商標）) ミキサー内で製造した。１００ｇのナタマイシン三水塩、１００ｇのラクトース、４ｇのケルトロール（Keltrol （登録商標）RD）、１ｇのドデシル硫酸ナトリウム、１ｇのクエン酸及び０.1ｇのクエン酸三ナトリウム塩二水塩。これらの成分を混合した。

湿潤性の粉末を８００ｍｌの水に懸濁すると全体積は１０００ｍｌとなり、さらに３０分攪拌した。

懸濁液のｐＨは、調製直後及び室温で１４日間暗所に保存した後測定した。ｐＨはどちらにおいても4.04であった。

【００２３】

沈降性は実施例３と同様に測定した。得られた懸濁液は１４日間以上経ても沈降を生じなかった。微生物学的安定性はよく知られた菌投与試験法により測定した。５つの試料懸濁液各５０ｍｌをそれぞれ3.8 x 10^3 CFU/mlのの大腸菌(Escherichia coli ATCC 11229)、7.7 x 10^3 CFU/mlのスタフィロコッカスアウレウス(Staphylococcus aureus ATCC 6538)、1.5 x 10^4 CFU/mlのリステリアモノシトゲネス(Listeria monocytogenes DSM 20500)，9.2 x 10^3 CFU/mlのバチルスセレウス(Bacillus cereus ATCC 2)、及び1.8 x 10^3 CFU/mlのラクトコッカスラクチス(Lactococcus lactis ATCC 19257) と培養した。３０℃で１時間、７日間及び１４日間培養した後、試料を採取し、周知の方法で各試料の全細胞数を計測した。

全ての試料の含有量は１０CFU/mlより少なく、これは懸濁液が微生物学的に少なくとも１４日間は安定であることを示している。

ＨＰＬＣ分析から調製直後及び室温で１４日間保存した後では、ナタマイシン含有量はどちらも１０.4%(w/w) であった。

【００２４】

【実施例６】

実施例５で記載したものと同じ成分の湿潤性粉末を調製し、室温で２か月間以上保存した。ナタマイシン懸濁液は実施例５の記載と同様に調製した。物理的、微生物学的及び化学的な安定性に関する結果は実施例５の記載と同様であった。

【実施例７】

次の成分の湿潤性粉末をターブラ（Turbula （登録商標））ミキサー内で製造した。１０６ｇのナタマイシン三水塩、８.3ｇのラクトース、１ｇのケルトロール（Keltrol （登録商標）RD）、０.5ｇのクエン酸及び０.055ｇのクエン酸ナトリウム塩二水塩である。これらの成分を混合した。５４ｇの湿潤性の粉末を１９６ｍｌの水に３０分攪拌して懸濁した（懸濁液Ａ）。

懸濁液Ａの半量のｐＨを、４Ｎ水酸化ナトリウム溶液を使用して６.5に調整した（懸濁液Ｂ）。

懸濁液Ａのｐ Ｈは、調製直後（ｐＨ＝４.87)及び室温で１４日間暗所に保存した後（ｐＨ＝５.04)測定した。

懸濁液Ａの沈降性は実施例３と同様に測定した。得られた懸濁液は１４日間以上経ても沈降を生じなかった。

室温で１時間、７日間及び１４日間培養した後、周知の方法で懸濁液Ａの全細胞数を計測した。

【００２５】

全ての試料の含有量は１０CFU/mlより少なく、これは懸濁液が微生物学的に少なくとも１４日間は安定であることを示している。

室温で４日間培養した後、懸濁液Ｂの全細胞数は10^7CFU/ml より多かった。

上記の結果はｐＨ値が６.5より高くなると微生物の繁殖を阻害しなくなること示している。

懸濁液Ａのナタマイシン含有量は調製直後及び室温で暗所において１４日間保存した後でＨＰＬＣにより測定した。ナタマイシン含有量はそれぞれ１８.0及び１８.1%(w/w) であった。

参考文献

1. Daamen, C.B.G. and Berg, G. van den;
“ Prevention of mould growth on cheese by means of natamycin"
Voedingsmiddlentechnologie, 18 (2), 26 (1985)
2. Morris, H.A. and Castberg, H. B.;
“ Control of surface growth on Blue cheese using pimaricin"
Cultured Diary Products Journal, 15 (2), 21 (1980)
3. Morris, H.A. and Hart, P. A.;
“ Pimaricin - What is it?"
Cultured Dairy Products Journal 13 (3), 22 (1978)
4. Brik, H.;
“ Natamycin"
Analytical Profiles of Drug Substances, 10, 513-561(1981)

フロントページの続き

(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
(72)発明者 ベルテュス ノールダム
オランダ ２６９２デーアー エス グラーヴェンザンデ ブレーデロラーン １４
(72)発明者 ヤコブス スタルク
オランダ ３０６９ゼットエム ロッテルダム ヨースト ファン オスパト ３１
(72)発明者 ベン ルドルフ デ ハーン
オランダ ２２７２エーエヌ フォールブルフ ウィルヘンドレーフ ９５
(72)発明者 ホン シェン タン
オランダ ２６６５テーヘー ブレイスウェイク バイゼルトストラート ９４

合議体
審判長 原 健司
審判官 木村 敏康
審判官 原田 隆興

(56)参考文献 特公昭５４－４３０５７（ＪＰ，Ｂ２）
特開昭６３－３１７０６９（ＪＰ，Ａ）
特開平５－４１９６９（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－１２６００１（ＪＰ，Ａ）
特開平４－８２８２３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A01N25/04