

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7201741号
(P7201741)

(45)発行日 令和5年1月10日(2023.1.10)

(24)登録日 令和4年12月26日(2022.12.26)

(51)国際特許分類

F I

C 2 3 C	26/00	(2006.01)	C 2 3 C	26/00	C
B 2 2 F	1/14	(2022.01)	B 2 2 F	1/14	6 0 0
A 6 1 K	33/30	(2006.01)	B 2 2 F	1/14	5 0 0
A 6 1 K	33/26	(2006.01)	A 6 1 K	33/30	
A 6 1 K	33/24	(2019.01)	A 6 1 K	33/26	

請求項の数 24 (全19頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-92284(P2021-92284)
 (22)出願日 令和3年6月1日(2021.6.1)
 (62)分割の表示 特願2019-515465(P2019-515465)
)の分割
 原出願日 平成29年9月15日(2017.9.15)
 (65)公開番号 特開2021-165433(P2021-165433)
 A)
 (43)公開日 令和3年10月14日(2021.10.14)
 審査請求日 令和3年6月25日(2021.6.25)
 (31)優先権主張番号 10201607856T
 (32)優先日 平成28年9月20日(2016.9.20)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 シンガポール(SG)

(73)特許権者 508305029
 エージェンシー フォー サイエンス,
 テクノロジー アンド リサーチ
 シンガポール共和国, 1 3 8 6 3 2 シ
 ンガポール フュージョノポリス ウェイ
 1 コネクシス ノース タワー # 2 0
 - 1 0
 (74)代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74)代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74)代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74)代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗菌的適用のための、酸化還元活性のある金属 / 金属酸化物複合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程を含む、金属酸化物 / 金属複合材料を調製する方法：

- a) 金属酸化物または金属塩を液体中に含む析出媒体を調製する工程；ならびに、
- b2) 金属の存在下で、該液体中の分散物から基材上に該金属酸化物を直接析出させる工程であって、金属粉末とともに該金属酸化物の分散物が析出される工程、および、該金属酸化物および該金属を析出させるため該液体を除去することによって、形成された複合材料から該析出媒体を分離する工程；または
- b3) NaOHまたはKOHの存在下、該液体中の金属塩の溶液から金属基材上に金属酸化物を直接析出させる工程、および、形成された複合材料から該析出媒体を分離する工程；

10

該金属酸化物が、酸化亜鉛または酸化鉄(III)から選択され、該金属が、亜鉛、アルミニウム、または鉄から選択され；

該金属酸化物 / 金属複合材料が、酸化鉄(III) / 亜鉛、酸化亜鉛 / 亜鉛、酸化亜鉛 / アルミニウム、または酸化亜鉛 / 鉄の複合物である、工程。

【請求項 2】

工程b2)が、少なくとも1回繰り返される、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

工程a)において、前記金属酸化物が超音波によって前記液体中に分散される、請求項1または2記載の方法。

20

【請求項 4】

前記液体がアルコールを含む、請求項1~3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

前記アルコールが脂肪族アルコールを含む、請求項4記載の方法。

【請求項 6】

前記脂肪族アルコールが、第一級脂肪族アルコールまたは第二級脂肪族アルコールから選択される、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

前記第一級脂肪族アルコールがエタノールを含む、請求項6記載の方法。

【請求項 8】

工程b3)において、金属基材が、 $0.01 \sim 100 \mu\text{m}$ のサイズの粒子である、請求項1記載の方法。

10

【請求項 9】

工程b3)において、金属酸化物が、亜鉛塩の溶液から析出される酸化亜鉛である、請求項1記載の方法。

【請求項 10】

工程b3)において、金属酸化物が、高温成長反応によって前記金属塩の溶液から金属基材上に層状に析出される、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

層状の析出が、5分~1時間の範囲の時間にわたって行われる、請求項10記載の方法。

20

【請求項 12】

工程b3)において、金属酸化物が酸化亜鉛である、請求項1記載の方法。

【請求項 13】

前記金属塩の溶液が $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 溶液である、請求項12記載の方法。

【請求項 14】

工程b3)において、金属酸化物が、前記金属塩の溶液から金属基材上への該金属酸化物のピラー状の沈殿によって析出される、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

ピラー状の沈殿が、1~5時間の範囲の時間にわたって行われる、請求項14記載の方法。

【請求項 16】

ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分が、請求項1~15のいずれか一項記載の方法に従って得られる、金属酸化物/金属複合物を含み、該金属酸化物/金属複合物が、酸化鉄(III)/亜鉛、酸化亜鉛/亜鉛、酸化亜鉛/アルミニウム、または酸化亜鉛/鉄の複合物である、複合材料。

30

【請求項 17】

金属酸化物/金属複合物を含む、層状構造または粒子形状の複合材料であって、

該金属酸化物が、酸化亜鉛、または酸化鉄(III)から選択され、

該金属が、亜鉛であり；

ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分を含み、

該金属酸化物が、 $1\text{nm} \sim 1000\text{nm}$ の範囲のサイズを有する、複数のピラーまたはニードルの形態である、複合材料。

40

【請求項 18】

5分以内にその表面 1cm^2 当たり少なくとも $1 \mu\text{mol}$ のROS濃度を放出することができる、請求項16または17記載の材料。

【請求項 19】

コアシェルもしくは層状構造、またはコーティング形状である、請求項16または17記載の材料。

【請求項 20】

コア粒子のサイズが、 $0.01 \sim 100 \mu\text{m}$ である、金属コアおよび金属酸化物シェル構造を含む粒子形状である請求項16または17記載の材料。

50

【請求項 2 1】

細菌の殺滅または制御のための、請求項16～20のいずれか一項記載の材料の使用。

【請求項 2 2】

無生物物体のコーティングのための、または人体もしくは動物体の外表面の清浄化のための、請求項16～20のいずれか一項記載の材料の使用。

【請求項 2 3】

細菌感染の処置のための医薬を調製するための、請求項16～20のいずれか一項記載の材料の使用。

【請求項 2 4】

請求項16～20のいずれか一項記載の材料でコートされた表面を細菌に曝露する工程を含む、細菌の量を減少させる方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は概して、その個々の成分よりも高い濃度の活性酸素種（ROS）を生成する高い酸化還元活性によって並外れた微生物殺滅活性を有する、抗菌性で酸化還元活性のある金属酸化物／金属複合材料を調製する方法に関する。本発明はまた、そのような材料および抗菌的適用におけるそれらの使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

20

微生物感染は、医療機器、病院内の表面、布地、包装、電気器具、フィルター、および公共の場の表面などの多くの商業的適用にとって、最も深刻な懸念の一つである。長期間にわたる安定性および活性を備えた清潔な抗菌性表面を創出することは、医療機器から建造物の表面まで、我々の日常生活のほとんど全ての局面を含む、極めて多くの応用性を有する。現在、トリクロサンおよびピグアニドなどの有機分子抗菌剤が、感染防止のために微生物の増殖を阻害するための防腐剤、消毒剤、および保存料としての、消費者ケア製品における標準成分である。

【0003】

しかしながら、これらの従来の抗菌剤は、環境への毒性および微生物における潜在的な耐性のため深刻な懸念をもたらす。病院の状況で通常使用されるアルコールベースの手指除菌剤および手術時の手洗いは、皮膚の刺激および乾燥を引き起こし得る。漂白洗剤は微生物を非常に効率よく殺滅する強力な酸化剤であるが、これらはまた刺激臭および有害な残留物による深刻な環境影響をもたらす。

30

【0004】

銀、酸化亜鉛、および酸化チタン粒子などのいくつかの金属または金属酸化物は、様々な製品または抗菌性表面コーティングにおいて抗菌成分として使用されてきた。しかしながら、これらの材料には、重金属汚染／毒性（Ag）または低い微生物殺滅効力（ZnO/TiO₂）および不確実なナノ毒性などの制約もある。

【0005】

機械論的観点からは、有機抗菌剤は主として、特定の標的と相互作用して微生物を機能不全に陥らせる。それらは耐性を引き起こすことが多く、かつ／または有毒な化学物質がその作用の間放出される。無機粒子の活性機構は十分には明らかにされていないが、一般に認められている機構は以下を含む：（1）サイズ依存的な細菌細胞の完全性の破壊をもたらす、ナノ粒子（NP）と細胞壁との直接的接触；（2）溶解した金属または放出された金属イオンに基づく抗菌イオンの遊離；または（3）活性酸素種（ROS）の形成。ROSは通常、金属酸化物格子の欠陥または紫外線照射から生じる。ROS濃度は比較的low、効率的でない場合がある。

40

【0006】

したがって、抗菌的適用における用途を有する無機材料のROS放出レベルを上昇させることが当技術分野において必要であり、なぜならこの上昇は、他の負の影響をもたらすこ

50

となくこうした材料の抗菌効力を高めるための、最も有効な手段であり得るためである。それ故、そのようなROS放出の増加を示す無機材料を作製する必要がある。無機材料はその使用および処分において環境に優しく、長期間にわたる安定性を示すべきである。

【0007】

そのようなROS放出の増加を示す材料を簡素かつ拡大可能な手段で作製する必要もある。

【発明の概要】

【0008】

本発明の第一の局面において、以下の工程を含む、抗菌性の酸化物/金属複合材料を調製する方法が見出された：(a)金属酸化物または金属塩を液体中に含む析出媒体を調製する工程；およびb1)前記液体中の分散物から金属表面上に金属酸化物を析出させる工程；またはb2)金属の存在下で、前記液体中の分散物から基材上に金属酸化物を析出させる工程；またはb3)金属塩溶液から金属基材上に金属酸化物を析出させる工程；およびc)形成された複合材料から析出媒体を分離する工程。

【0009】

有利なことに、本発明の方法において得られる金属酸化物/金属複合材料は、高い酸化還元活性および金属酸化物/金属複合物からの高いROS放出率を示す。この高い活性酸素種（ROS）濃度は個々の成分のそれより高く、そして、有意により高くかつ相乗的に増大した微生物殺滅活性をもたらす。金属酸化物/金属の二成分間のヘテロ接合部が非常に高い酸化還元活性を生成する。さらに有利なことに、本方法の工程は簡素であり、商業的製造において容易に規模を拡大することができる。

【0010】

ある態様において、金属酸化物および金属は、改善された抗菌活性の達成を維持しながら、重金属汚染または毒性物質の放出の回避に有利につながる、環境に優しい（「グリーンな」）種類から選択することができる。

【0011】

本発明の第二の局面において、本発明の方法によって得られる、ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分を含む抗菌性の複合材料が提供される。

【0012】

材料は、非常に高いROS放出レベルおよび改善された微生物殺滅性を有する、酸化還元活性のある新規の金属/金属酸化物複合物である。有利なことに、これら新規材料は多くの消費者ケア製品、ヘルスケア製品、および化粧品において添加物として使用することができる。それらはまた、硬質の表面と織物または布地との両方を含む、長期間にわたる自己消毒表面を創出するための表面コーティングとしても適用され得る。無機抗菌性材料は清潔かつ安全であり、加工において安定かつ拡大可能であり、広い適用範囲を有する。有利なことに、これらの複合材料は有害な化学物質を放出せずに、長期間にわたる優れた安定性および抗菌活性を有する。金属酸化物/金属複合物を含む、層状構造または粒子形状の新規の抗菌性の複合材料であって（ここで前記金属酸化物が酸化亜鉛、酸化鉄(III)、または酸化鉄(II)から選択され、前記金属が亜鉛または鉄から選択され）、ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分を含み、上記の利点を示す、抗菌性の複合材料がさらに提供されている。

【0013】

本発明の第三の局面において、細菌を殺滅するための本発明の抗菌性材料の使用も提供される。

【0014】

本発明の第四の局面において、本発明の抗菌性材料でコートした表面を細菌に曝露する工程を含む方法が提供される。

【0015】

定義

10

20

30

40

50

本明細書で用いられる以下の単語および用語は、示される意味を有する。

【0016】

当業者は、本明細書に記載される発明は具体的に記載するもの以外の変化および改変の余地があることを認識する。本発明は全てのそのような変化および改変を含むと理解されるべきである。本発明はまた、本明細書で言及または示される全ての工程、特徴、組成物、および化合物を個別にまたは集合的に含み、かつあらゆる組み合わせのまたは任意の2つ以上の前記工程または特徴を含む。

【0017】

本明細書で用いられる場合、「複合材料（「合成材料」または一般的名称でもある短い形の「複合物」とも呼ばれる）」という用語は、
組み合わせたときにその個々の成分とは異なる特性を持つ材料を生成する、有意に異なる物理的または化学的性質を有する2つ以上の構成材料から作製された材料を意味する。

10

【0018】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロ接合部」という用語は、金属および金属酸化物のような、異なる種類の2つの成分間に生じる境界面を意味する。

【0019】

本明細書で用いられる場合、「抗菌性の」または「抗菌活性」という用語は、微生物を殺滅する能力または微生物の増殖を制御する能力を意味する。

【0020】

本明細書で用いられる場合、「高温成長反応」または「高温成長法」という用語は、高温溶液から物質を結晶化することを含む、合成反応を意味する。

20

【0021】

本明細書において製剤の成分濃度に関連して用いられる場合、「約」という用語は、典型的には述べられている値の+/- 5%、より典型的には述べられている値の+/- 4%、より典型的には述べられている値の+/- 3%、より典型的には述べられている値の+/- 2%、さらにより典型的には述べられている値の+/- 1%、およびさらにより典型的には述べられている値の+/- 0.5%を意味する。

【0022】

特に明記しない限り、「含む (comprising)」および「含む (comprise)」という用語ならびにこれらの文法上の変形は、記載された要素を含むが、記載されていない付加的な要素を含むことも許容するように、「開かれた」または「包括的な」言葉を表すことを意図されている。

30

【0023】

この開示全体を通して、ある態様は範囲形式で開示され得る。範囲形式での記載は便宜上および簡潔さのために過ぎず、開示された範囲領域への確固たる限定と解釈されるべきでないことが理解されるべきである。したがって範囲の記載は、その範囲内の個々の数値とともに、可能性のある全ての下位範囲も具体的に開示しているとみなされるべきである。例えば、1~6までといった範囲の記載は、その範囲内の個々の数字、例えば1、2、3、4、5、および6のみならず、1~3まで、1~4まで、1~5まで、2~4まで、2~6まで、3~6までといった下位範囲も具体的に開示しているとみなされるべきである。これは範囲の広さにかかわらず当てはまる。

40

【0024】

本明細書において、ある態様は大まかにかつ一般的に記載されることもあり得る。包括的開示に含まれる、より狭い種および亜属の群のそれぞれも、開示の一部をなす。これは、削られた材料が本明細書において具体的に記載されているかどうかにかかわらず、属から任意の事項を削除するという条件または否定的限定を有する態様の、包括的記載を含む。
[本発明1001]

以下の工程を含む、抗菌性の金属酸化物/金属複合材料を調製する方法：

a) 金属酸化物または金属塩を液体中に含む析出媒体を調製する工程；および

50

- b1) 該液体中の分散物から金属表面上に該金属酸化物を析出させる工程；または
b2) 金属の存在下で、該液体中の分散物から基材上に該金属酸化物を析出させる工程；または
b3) 金属塩溶液から金属基材上に金属酸化物を析出させる工程；および
c) 形成された複合材料から該析出媒体を分離する工程。

[本発明1002]

金属酸化物が、酸化亜鉛、酸化鉄(III)、酸化鉄(II)、酸化コバルト(III)、酸化コバルト(II)、酸化ニッケル(III)、酸化ニッケル(II)、酸化銅(II)もしくは酸化銅(I)、酸化マンガン(II)、酸化チタン、酸化クロム(III)、酸化クロム(II)、酸化バナジウム(V)、酸化アルミニウム(III)、二酸化ゲルマニウム、または二酸化スズ、またはこれらの混合物から選択される、本発明1001の方法。

10

[本発明1003]

金属が、亜鉛、アルミニウム、鉄、コバルト、ニッケル、銅、マンガン、クロム、バナジウム、ゲルマニウム、もしくはスズ、またはこれらの混合物および/もしくは合金から選択される、本発明1001の方法。

[本発明1004]

工程b1)において、液体中の金属酸化物の分散物が金属の表面上に注がれ、工程c)において、該金属酸化物を析出させるために溶媒が除去される、本発明1001の方法。

[本発明1005]

工程b2)において、0.1~100 μ mの粒子サイズを好ましくは有する金属粉末とともに金属酸化物の分散物が析出され、工程c)において、該金属酸化物および該金属を析出させるために液体が除去される、本発明1001の方法。

20

[本発明1006]

工程b1)またはb2)およびc)が、少なくとも1回繰り返される、本発明1002または1003の方法。

[本発明1007]

工程a)において、金属酸化物が超音波によって溶媒中に分散される、本発明1001~1006のいずれかの方法。

[本発明1008]

液体がアルコールを含む、上記本発明のいずれかの方法。

30

[本発明1009]

アルコールが脂肪族アルコールを含む、本発明1008の方法。

[本発明1010]

脂肪族アルコールが、第一級脂肪族アルコールまたは第二級脂肪族アルコールから選択される、本発明1009の方法。

[本発明1011]

第一級脂肪族アルコールがエタノールを含む、本発明1010の方法。

[本発明1012]

工程b3)において、金属酸化物が、高温成長反応によって金属塩溶液から金属基材上に析出され、該高温成長合成工程が約50~300の温度で行われる、本発明1001の方法。

40

[本発明1013]

金属基材が、約0.01~100 μ mのサイズの粒子である、本発明1012の方法。

[本発明1014]

金属酸化物が、亜鉛塩溶液から析出される酸化亜鉛である、本発明1012の方法。

[本発明1015]

工程b3)において、金属酸化物が、高温成長反応によって金属塩溶液から金属粒子上に層状に析出される、本発明1001の方法。

[本発明1016]

層状の析出が、5分~1時間の範囲の時間にわたって行われる、本発明1015の方法。

50

[本発明1017]

工程b3)において、金属酸化物が、塩基との反応による金属塩溶液から金属粒子上への該金属酸化物の沈殿によって析出される、本発明1001の方法。

[本発明1018]

塩基がNaOHまたはKOHである、本発明1017の方法。

[本発明1019]

金属酸化物が酸化亜鉛である、本発明1017の方法。

[本発明1020]

金属塩溶液が $Zn(NO_3)_2$ 溶液である、本発明1019の方法。

[本発明1021]

工程b3)において、金属酸化物が、金属塩溶液から金属粒子上への該金属酸化物のピラー状の沈殿によって析出される、本発明1001の方法。

10

[本発明1022]

ピラー状の沈殿が、1~5時間の範囲、好ましくは1~4時間の範囲、より好ましくは1~3時間の範囲の時間にわたって行われる、本発明1021の方法。

[本発明1023]

ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分が、上記本発明のいずれかの方法に従って得られる、金属酸化物/金属複合物を含む抗菌性の複合材料。

[本発明1024]

金属酸化物/金属複合物が、酸化鉄(III)/亜鉛、酸化亜鉛/亜鉛、酸化亜鉛/アルミニウム、または酸化亜鉛/鉄の複合物である、本発明1023の材料。

20

[本発明1025]

金属酸化物/金属複合物を含む、層状構造または粒子形状の抗菌性の複合材料であって、該金属酸化物が、酸化亜鉛、酸化鉄(III)、または酸化鉄(II)から選択され、該金属が、亜鉛または鉄から選択され；
ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分を含む、抗菌性の複合材料。

[本発明1026]

5分以内にその表面 $1cm^2$ 当たり少なくとも約 $1\mu mol$ のROS濃度を放出することができる、本発明1023~1025のいずれかの材料。

30

[本発明1027]

合金、ドーピング、コアシェルもしくは層状構造、コーティングもしくは共結晶化形状、または前記成分の混合物である、本発明1023~1025のいずれかの材料。

[本発明1028]

コア粒子のサイズが、約 $0.01\sim 100\mu m$ 、好ましくは約 $0.05\sim 50\mu m$ 、より好ましくは約 $0.1\sim 10\mu m$ である、金属コアおよび金属酸化物シェル構造を含む粒子形状である本発明1023~1025のいずれかの材料。

[本発明1029]

金属酸化物粒子シェルが、層状、ナノニードル、またはピラー状である、本発明1028の材料。

40

[本発明1030]

細菌の殺滅または制御のための、本発明1023~1029のいずれかの抗菌性材料の使用。

[本発明1031]

無生物物体のコーティングのための、または人体もしくは動物体の外表面の清浄化のための、本発明1023~1029のいずれかの抗菌性材料の使用。

[本発明1032]

細菌感染の処置のための医薬を調製するための、本発明1023~1029のいずれかの抗菌性材料の使用。

[本発明1033]

50

本発明1023～1030のいずれかの抗菌性材料でコートされた表面を細菌に曝露する工程を含む、細菌の量を減少させる方法。

【発明を実施するための形態】

【0025】

態様の詳細な開示

具体例を参照して、本発明の非限定的な態様をさらにより詳細に記載するが、それらは本発明の範囲を多少なりとも限定すると解釈されるべきではない。

【0026】

第一の局面において、以下の工程を含む、抗菌性の金属酸化物/金属複合材料を調製する方法が提供される：a)金属酸化物または金属塩を液体中に含む析出媒体を調製する工程；およびb1)前記液体中の分散物から金属表面上に前記金属酸化物を析出させる工程；またはb2)金属の存在下で前記液体中の分散物から基材上に前記金属酸化物を析出させる工程；またはb3)金属塩溶液から金属基材上に金属酸化物を析出させる工程；およびc)形成された複合材料から前記析出媒体を分離する工程。

【0027】

複合材料は金属酸化物および金属を含む。酸化物の金属および金属成分の金属は個々に選択され得る。したがって、金属および金属酸化物の金属は同一または異なってもよい。金属酸化物は酸化亜鉛、酸化鉄(III)、酸化鉄(II)、酸化コバルト(III)、酸化コバルト(II)、酸化ニッケル(III)、酸化ニッケル(II)、酸化銅(II)もしくは酸化銅(I)、酸化マンガン(II)、酸化チタン、酸化クロム(III)、酸化クロム(II)、酸化バナジウム(V)、酸化アルミニウム(III)、二酸化ゲルマニウム、または二酸化スズ、またはこれらの酸化物の混合物から選択され得る。酸化亜鉛または酸化鉄(III)が特に言及され得る。酸化亜鉛が最も好ましい場合がある。金属は亜鉛、アルミニウム、鉄、コバルト、ニッケル、銅、マンガン、クロム、バナジウム、ゲルマニウム、およびスズからなる群より選択され得る。これらの金属の混合物またはこれらの金属の合金も含まれる。亜鉛および鉄が特に言及され得る。

【0028】

本発明の金属/金属酸化物複合物は、例えば、Fe、Fe₂O₃、FeO、Fe₃O₄、Co、CoO、Co₂O₃、Ni、NiO、Cu、CuO、Zn、ZnO、Mn、Mn₂O₃、Ti、TiO₂、Cr、Cr₃O₄、V、V₂O₅、Al、Al₂O₃、Ge、GeO₂、Sn、SnO₂を含む、金属と金属酸化物との組み合わせから構成され得る。複合材料は、少なくとも1つの金属酸化物および1つまたは複数の金属を含む、少なくとも2つの成分を有する。具体的には、金属酸化物/金属複合物の好ましい組み合わせは、以下の組み合わせを含む：酸化亜鉛/鉄、酸化亜鉛/アルミニウム、および酸化鉄(III)/亜鉛。複合物は、2つまたはそれ以上の成分がヘテロ接合部を有する、ヘテロ構造を呈し得る。金属と金属酸化物成分との間のヘテロ接合部は非常に高い酸化還元活性を有し、それにより個々の成分よりも桁違いに高いROS濃度を生成することができると考えられる。したがって、ヘテロ構造の酸化還元活性のある複合物は、並外れた微生物殺滅活性または制御活性を有する。

【0029】

複合材料は抗菌活性を示す。本発明の抗菌性の金属酸化物/金属複合材料は、活性酸素種(ROS)の放出に由来する抗菌活性を示し得る。複合物は、個々の金属および金属酸化物などの個々の成分よりも高いROS放出を示し得る。したがって、材料はROS放出において相乗効果を示し得る。

【0030】

この点について、これらの材料はグラム陽性細菌およびグラム陰性細菌の両方に対して、強力な抗菌活性を示し得る。阻害または殺滅される可能性のある細菌として、特に以下のものを挙げることができる：大腸菌(Escherichia coli)、サルモネラ菌(Salmonella)、リステリア菌(Listeria monocytogenes)、および黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)。

【0031】

抗菌性の複合材料を調製するための本発明の方法は、a)、b)、およびc)の3つの工程を

10

20

30

40

50

含む。工程は通常、a)、b)、およびc)の順序で行われ得る。本プロセスは他の工程を含んでもよい。

【0032】

工程a)において、金属酸化物または金属塩を液体中に含む析出媒体を調製する。液体は水、アルコール、またはそれらの混合物であってもよい。アルコールは第一級脂肪族アルコールまたは第二級脂肪族アルコールであってもよい。エタノールなどの脂肪族アルコールが特に言及され得る。

【0033】

工程a)は、液体中での金属酸化物の溶解または分散を含んでもよい。分散は超音波の使用によって支持され得る。液体の選択はさほど重要ではない。好ましい液体は、水または極性の有機溶媒、例えばエタノール、メタノール、アセトン、メチルエチルケトン、イソプロパノール、n-プロパノール、アセトニトリル、DMSO(ジメチルスルホキシド)もしくはDMF(ジメチルホルムアミド)、またはそれらの混合物であってもよい。金属酸化物は粉末またはマイクロもしくはナノ粒子材料として使用され得る。粒子サイズはさほど重要でないが、言及され得る典型的な粒子サイズは、約25nm~10 μ m、200nm~10 μ m、400nm~5 μ m、500nm~1 μ m、または300nm~700nmである。

10

【0034】

金属酸化物は、金属酸化物/金属複合物の一部として言及される任意の金属酸化物から選択され得る。酸化亜鉛または酸化鉄(III)が特に言及され得る。

【0035】

それは液体1mLにつき0.01~1gの濃度で使用され得る。0.05~0.3g/mLの濃度が好ましい場合がある。0.03、0.07、0.5、または0.7g/mLの濃度もまた適している。

20

【0036】

または工程a)は、金属塩の溶媒になる液体中での金属塩の溶解を含んでもよい。好ましい液体溶媒は水または極性の有機溶媒、例えばメタノールもしくはエタノール、またはそれらの混合物であってもよい。金属塩は液体中で可溶性のものとする。言及され得る典型的な金属塩は、塩化物、硝酸塩、または硫酸塩を含む。塩化亜鉛、硝酸亜鉛、および硫酸亜鉛が特に言及され得る。溶解した金属塩は、沈殿、酸化、または還元によって金属酸化物を形成するために後の工程で使用される。金属塩は0.1~4モル濃度、好ましくは0.3~0.7モル濃度で使用され得る。

30

【0037】

工程b)はb1)、b2)、またはb3)の3つの選択肢を有する。これらの工程の少なくとも1つが本発明の方法に従って実施される。

【0038】

工程b1)において、工程a)で調製された金属酸化物の分散物を用いて、金属表面上に金属酸化物を析出させる。金属表面は、金属粒子、金属粉末または金属シート、または任意の他の金属物品の表面などの、金属の任意の表面であり得る。金属酸化物は金属表面上に直接析出され、析出された酸化物と金属表面との間に本発明のヘテロ接合部を創出する。一つの態様において、液体中の金属酸化物の分散物は金属の表面上に注がれ、工程c)において液体を除去して金属酸化物を析出させる。除去は蒸発によってもよい。

40

【0039】

工程b2)において、工程a)で調製された金属酸化物の分散物を用いて、金属の存在下で基材上に金属酸化物を析出させる。基材は金属である必要はない。存在する金属は、好ましくは粉末または粒子形状などの、容易に析出可能な形状である。金属は、金属酸化物/金属複合物に関して上述した金属から選択される。析出の間、金属および金属酸化物は、直接接触することにより工程c)の後にヘテロ接合部を形成するように、一緒に析出される。一つの態様において、金属酸化物の分散物は、分散された金属粉末とともに析出される。金属酸化物の粉末および金属粉末は、液体中での分散の前にあらかじめ混ぜてもよい。金属粉末は、好ましくは約0.1~100 μ m、より好ましくは約0.7~20 μ mの粒子サイズを有してもよく、工程c)において、溶媒を除去して金属酸化物および金属を析出させる。こ

50

のような金属粉末は市販されている。工程b2)において使用できる金属粒子および粉末は、約0.1~100 μm の粒子サイズを有し得る。他のサイズ、例えば約0.5~500 μm 、約1~10 μm 、0.7~20 μm 、または約5~50 μm も適している。球形の形状または滑らかな表面を有する粉末が好ましい場合がある。しかしながら、1~100nm、好ましくは10~50nmのマイクロまたはナノ粒子もまた使用され得る。

【0040】

工程b3)において、工程a)で調製された金属塩の溶解物を用いて、金属基材上に金属酸化物を析出させる。金属基材は、粉末の粒子、金属物品などの任意の金属材料であってよい。金属基材は金属粒子、金属マイクロ粒子、または金属ナノ粒子であり得る。球形の形状または滑らかな表面を有する粒子が好ましい場合がある。粒子は約0.01~100 μm 、好ましくは約0.05~50 μm 、より好ましくは約0.1~10 μm のサイズを有し得る。

10

【0041】

工程b3)の一つの態様において、金属酸化物は高温成長反応によって金属塩溶液から金属基材上に析出され、ここで高温成長合成工程は約50~300の温度で行われる。好ましくは高温成長は水溶液中で実施される。高温成長合成工程は水熱反応であっても、そうでなくてもよい。好ましくは熱水和工程は約70~120、より好ましくは約80~100の温度で行われる。約90~97の温度が特に言及され得る。この態様において、金属塩溶液は、硝酸塩、塩化物、または硫酸塩を含む典型的な金属塩から作製することができる。硝酸亜鉛が特に言及され得る。好ましくは塩基が加えられる。好ましい塩基には、アンモニア(NH_3)やヘキサメチレンテトラアミン(HMT)などの窒素塩基が含まれる。水、特に脱イオン水は、任意で予熱された形で溶媒として使用されてもよい。高温成長反応は通常、2分間~10時間行われる。反応時間は約5分~40分間、または5分~30分間、好ましくは10分~20分間であり得る。金属酸化物、特に酸化亜鉛は層状に成長し得る。化学溶液中の金属塩の濃度は大きく異なる可能性があり、好ましくは約10mM~1M、または約100~500mM、または約200~400mMである。析出は金属基材上で起こり得る。粒子は約0.01~100 μm 、好ましくは約0.05~50 μm 、より好ましくは約0.1~10 μm のサイズを有し得る。アンモニアなどの塩基は、約0.01M~1M、または約100~500mMの濃度で使用され得る。pHは通常、pH7~12または9~10.5で選択される。

20

【0042】

工程b3)のもう一つの態様において、金属粒子などの金属基材上への、塩基との反応による金属塩溶液からの金属酸化物の沈殿によって、金属酸化物が析出される。反応は室温程度、約15~30で行われてもよい。粒子は約0.01~100 μm または約50nm~10 μm 、好ましくは約0.05~60 μm 、より好ましくは約0.1~15 μm のサイズを有し得る。金属基材表面上に金属塩溶液から金属酸化物を沈殿させるために、強い無機塩基を使用してもよい。NaOHおよびKOHは適切な塩基として特に言及され得る。調製された金属酸化物は酸化亜鉛であってもよい。この態様において、金属塩溶液は、硝酸塩、塩化物、または硫酸塩を含む典型的な金属塩から作製し得る。 $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$ 溶液の使用が特に言及され得る。沈殿反応は約1~5時間行われ得る。反応時間は約1~4時間、より好ましくは約1~3時間の範囲であり得る。この場合、金属酸化物、特に酸化亜鉛は、金属基材上でナノサイズのニードルの微細なピラーの形状に成長し得る。金属塩の濃度は大きく異なる可能性があり、好ましくは約50mM~2M、または約100~500mM、または約200~400mMである。塩基の濃度は大きく異なる可能性があり、好ましくは約500mM~5M、または約1~4M、または約1.5~3Mである。得られるニードルは約500~2000nm、好ましくは700nm~200nmの長さを有する。

30

40

【0043】

本発明の方法の工程c)において、形成された複合材料から析出媒体が分離される。ろ過、蒸発、すすぎ、洗浄、または乾燥工程を含む分離のために、典型的な分離技術を用いることができる。

【0044】

一つの態様において、工程b1)またはb2)の後、金属酸化物分散媒体の液体を蒸発させて

50

金属表面上に金属酸化物を形成させる。この蒸発工程は、工程b1)を繰り返した後に繰り返されてもよい。これは2~3回繰り返してもよい。工程c)と組み合わせたb1)またはb2)の繰り返しにより、酸化物層と金属表面との間にヘテロ接合部を有するコーティング層の、均一なコーティングがもたらされ得る。

【0045】

もう一つの態様において、工程b3)の後、粉末または粒子などの金属表面は、ろ過または遠心分離によって液体から分離される。その後、酸化物修飾金属基材は、水または例えばアルコールなどの有機溶媒で洗浄されてもよい。析出媒体からの不純物を確実に除去するため、洗浄工程を2~4回繰り返すことができる。最終的な金属基材は室温でまたは加熱を用いて乾燥させてもよい。長期間にわたって安定な複合物が、工程c)の後に達成され得る。一つの態様において、最終的な金属基材は、金属酸化物によって修飾された金属粒子または粉末である。

10

【0046】

本発明の方法の全ての工程は、上記で異なる言及がなければ、外界温度(約20 ~ 27)で実施され得る。

【0047】

本発明の第二の局面において、金属酸化物/金属複合物を含む抗菌性の複合材料が提供され、ここで、ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分が、上述した本発明の方法に従って得られる。材料は、酸化鉄(III)/亜鉛、酸化亜鉛/亜鉛、酸化亜鉛/アルミニウム、または酸化亜鉛/鉄の複合物である金属酸化物/金属複合物を含んでもよい。材料は、本明細書に記載の方法によって決定することができる効果的な抗菌活性レベルで、高いROSを放出する。材料は、表面1cm²につき少なくとも約1 μmolのROS濃度を5分以内に放出することができる可能性がある。5時間で、材料は、約1 μmol/cm² ~ 1000 μmol/cm²、好ましくは約3 μmol/cm² ~ 100 μmol/cm²、より好ましくは5 μmol/cm² ~ 50 μmol/cm²、および最も好ましくは10 μmol/cm² ~ 35 μmol/cm²のROS濃度を放出し得る。

20

【0048】

本発明の材料の金属/金属酸化物複合物は、1~85重量%、より好ましくは3~35重量%、より好ましくは5~40重量%の金属酸化物を含んでもよい。残りは金属もしくは金属または金属を含む他の成分との混合物であってもよい。金属と金属酸化物の比は約4:1~1:5である。粒子の場合、比は粒子サイズに依存する可能性があり、1~100 μmのマイクロメートルサイズの粒子に関しては約4:1~2:1であり、10~100nmのナノメートルサイズの粒子に関しては約1:2~1:5である。

30

【0049】

材料は、使用分野において公知の増量剤、着色剤、担体、他の金属の混合物および合金などの、金属および金属酸化物以外の成分を含んでもよい。材料中の他の材料の量はさほど重要でなく、例えば0.5~99.5重量%、好ましくは5~40重量%であり得る。複合材料はさらに、金属の合金もしくはドーブされた形状、コアシェルもしくは層状構造、コーティングもしくは共結晶化形状、または析出された成分の混合物を含むがこれらに限定されない、様々な形状で得られる可能性がある。

40

【0050】

しかしながら、少なくとも1つの金属および金属酸化物が複合材料においてヘテロ接合部を形成し、抗菌活性を達成することは重要である。材料中のヘテロ接合部は、抗菌活性の処理を受ける必要がある媒体と直接接触し得る。

【0051】

材料は、その上に金属酸化物が析出された金属粒子または任意の幾何学的形状の金属物品の形状であってよく、好ましくは金属物品は金属シートの形状である。粒子または金属物品上に析出された金属酸化物は、抗菌活性を支持することができる様々な形状で提供され得る。それらは花のような高表面外形だけでなく、平らな層、ナノニードルの形状、またはロッドとして析出されてもよい。

50

【0052】

粒子が得られる場合、それらは約0.01~100 μm 、好ましくは約0.05~50 μm 、より好ましくは約0.1~10 μm のサイズを有し得る。それらは金属が粒子のコアに含まれるコア/シェル構造であり得る。粒子コアは円形または球形であってよいが、本発明はそのような外形に制限されない。円形または球形の形状は、ナノ構造の層またはピラー状の金属酸化物の析出の基礎を有するのにより適する可能性がある。金属酸化物は粒子のシェルに含まれ得る。シェルはコアの周りに層を形成し得る。工程b2)が、粒子コア上への金属酸化物の沈殿を含む場合、層状の粒子が得られる可能性がある。またはシェルは、例えばニードルまたはロッドなどの、ナノまたはマイクロ構造の金属酸化物のピラーを含んでもよい。約1nm~3 μm 、好ましくは約50nm~1000nm、最も好ましくは5nm~100nmのサイズのナノニードルが特に言及され得る。工程b2)が、粒子コア上への金属酸化物の析出を含む場合、ナノニードルを有するピラー状粒子が得られる可能性がある。

10

【0053】

金属物品は、亜鉛、アルミニウム、鉄、コバルト、ニッケル、銅、マンガン、クロム、バナジウム、ゲルマニウム、またはスズおよびそれらの合金からなる群より選択される金属に基づいてよい。シートとして、鉄およびスチールシート、アルミニウムシート、亜鉛めっきおよびアルミニウム処理スチールシート、ステンレススチールシート、または亜鉛金属シートが特に言及され得る。金属物品の金属は、スチール、亜鉛、亜鉛基合金、亜鉛被覆スチール、亜鉛アルミニウム合金被覆スチール、アルミニウム、およびアルミニウム合金からなる群より選択されることもできる。しかしながら、金属物品の外形はさほど重要でなく、抗菌性材料の使用分野に適合させることができる。

20

【0054】

もう一つの態様において、抗菌性の複合材料は、金属粒子と本発明の方法に従って析出された金属酸化物粒子との混合物である。粒子は約0.01~100 μm 、好ましくは約0.05~50 μm 、より好ましくは約0.1~10 μm のサイズを有し得る。それらは5:95~99:5の様々な重量パーセント比で混合されてよく、好ましくは30:70~70:30の重量パーセント比で、最も好ましくは40:60~60:40の重量パーセント比で混合される。しかしながら、金属は約60、70、80、または90重量%など過剰に使用され得る。

【0055】

本発明の一つの態様において、抗菌性の複合材料は層状構造または粒子形状であり得、これは、金属酸化物/金属複合物を含み、かつ、本発明の方法に従って得られる、ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分を含む。

30

【0056】

もう一つの態様において、複合材料はこのように本発明の方法から直接得られる。この態様において、複合物は、工程a)~c)によって複合材料の一部として直接作製され、他の手段、例えば、複合粒子の噴霧、または粒子を用いた同様のコーティング法などによっては導入されない。

【0057】

本発明のもう一つの局面において、材料は、本発明の方法に従って得ることが可能であるが、本発明のプロセスに従って作製される材料の上記の技術的特徴を備えた実質的に同一の材料をもたらす異なるプロセスによって作製されてもよい。具体的には、金属酸化物/金属複合物を含む、層状構造または粒子形状の抗菌性の複合材料であって(ここで金属酸化物が酸化亜鉛、酸化鉄(III)、または酸化鉄(II)から選択され、金属が亜鉛または鉄から選択され)、ヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分を含む、抗菌性の複合材料は、それ自体で新規である。それは本発明のもう一つの局面として本発明の一部である。この材料は、層状構造または粒子形状の材料であって、金属酸化物/金属複合物を含み、かつ、本発明の方法に従って得られるヘテロ接合部を有する少なくとも1つの金属成分および1つの金属酸化物成分を含む材料に関して上記したものと、同じ特徴を有する。

40

【0058】

50

本発明の第三の局面において、微生物の殺滅または制御のための本発明の抗菌性材料の使用も提供される。使用は、無生物物体のコーティングまたは個人衛生用途などの、ヒトまたは動物の医学的処置と関連のない使用に限定され得る。無生物物体のコーティングのためまたは人体もしくは動物体の外表面の清浄化のための使用が特に言及され得る。「人体または動物体の外表面を清浄化する組成物」とは、哺乳動物、特にヒトの、局所的な領域、例えば皮膚および/または毛髪、洗淨または消毒用の、つけたままの形式または洗い落とす形式の組成物を意味する。そのような組成物は、外見の改善、清浄化、臭気制御、または全身の審美性のために人体に適用される任意の製品を含む。材料はさらに、細菌感染の処置のための医薬の調製に使用されてもよい。そのような医薬は、例えば局所軟膏であり得る。

10

【0059】

有効量の抗菌性材料を様々な媒体中で微生物と接触させることにより、媒体中の材料によって微生物が制御され得る。簡便な媒体は水性媒体である。消毒される予定の哺乳動物の皮膚もしくは他の部分または物品の表面を、有効量の抗菌性材料と接触させることにより、微生物が制御されることも期待されると考えられる。本発明の抗菌性材料は広範囲の微生物を制御する。材料は細菌の制御に特に有用であることが見出された。「細菌」という用語は真正細菌および古細菌を意味する。真正細菌はファーミキューテス、グラシリキューテス、およびターニキューテス (ternicutes) を含む。グラシリキューテスはグラム陰性の条件的嫌気性桿菌を含む。グラム陰性の条件的嫌気性桿菌は腸内細菌を含む。腸内細菌はクレブシエラ属 (*Klebsiella*) およびエシェリキア属 (*Escherichia*) を含む。クレブシエラ属は肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) を含み、エシェリキア属は大腸菌を含む。ファーミキューテスはグラム陽性球菌の群ならびに内生孢子形成桿菌および球菌の群を含む。グラム陽性球菌はミクロコッカス科 (*Micrococcaceae*) を含む。ミクロコッカス科はブドウ球菌属 (*Staphylococcus*) を含み、ブドウ球菌属は黄色ブドウ球菌を含む。内生孢子形成桿菌および球菌はバチルス属 (*Bacillus*) を含む。バチルス属はバチルス・サーキュランス (*Bacillus circulans*) を含む。本明細書における細菌への言及は全て、Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Williams & Wilkens, 1st ed. Vol. 1-4 (1984) に従う。

20

【0060】

本発明の第四の局面において、本発明の抗菌性材料でコートされた表面を微生物または細菌を含む媒体に曝露することにより、細菌などの微生物を殺滅するまたは制御するための使用が提供される。この点について、本発明の金属酸化物をその上に析出させた金属シートが特に言及され得る。

30

【実施例】

【0061】

本発明の非限定的な例および比較例を、具体的な実施例を参照してさらにより詳細に記載するが、それらは本発明の範囲をいかなる意味においても限定すると解釈されるべきでない。

【0062】

本発明の概念を説明するために、ZnO/Zn、ZnO/Al、Fe₂O₃/ZnおよびZnO/スチール表面を含む、金属酸化物でコートされた金属表面、ならびにZn/ZnO コア/シェル粒子、ZnO+Znコンジュゲートの例を示す。

40

【0063】

材料

1~10または50 μmの粒子サイズを有する市販のZn粉末をSigmaから購入した。

【0064】

方法

表面の特性付け：SEM (JEOL JSM-7400E)、TEM (FEI Tecnai F30)、およびXRD (PANalytical X線回折計、X'pert PRO、1.5406 でのCu K 放射) によって、試料の表面の特性を明らかにした。SEMの前に、高分解能スパッタコーター (JEOL、JFC-16

50

00 Auto Fine Coater) を用いて試料を薄いPt膜でコートした。

【0065】

細菌の増殖条件および試料の調製：トリプチックソイブロス (TSB) をBD Diagnostic (Singapore) から購入し、製造業者の説明書に従ってブロスを調製するために使用した。グラム陰性細菌である大腸菌 (ATCC No. 8739) をATCC (USA) から購入し、推奨されているプロトコルに従って再培養した。細菌の実験の前に、細菌培養物を栄養寒天上でストックからリフレッシュした。新鮮な細菌懸濁液を5mlのTSB中で37℃で一晩増殖させた。細菌細胞は対数増殖期に回収し、懸濁液をOD600=0.07に調整した。

【0066】

JIS殺滅効率試験：被験細菌を5mlの各栄養ブロスに懸濁し、OD600=0.07に調整した。溶液を抗菌性試験のためにさらに100倍希釈した。表面を覆うため、150µlの細胞懸濁液を表面上に載せた。表面とともに37℃でインキュベートした後、各細胞懸濁液を洗浄して希釈し、各希釈溶液を2つの栄養寒天プレート上に広げた。次に、生じたコロニーを標準的なプレート計数法を用いて計数し、1mL当たりのコロニー形成単位の数を計算した。コロニー形成単位の数は懸濁液中の生細胞の数に等しいと想定した。

【0067】

ROS試験法 (X. Hu, K. G. Neoh, J. Zhang, and E.-T. Kang, J. Colloid Interf. Sci., 2014, 417, 410を参照)：ROSはルミノールベースの化学輝度アッセイによって決定した。簡単に述べると、基材を24ウェルマイクロプレートに入れ、5mMルミノールを含む1mlの0.2M NaOH溶液を暗所で各基材に加えた。化学輝度は、1、2、4、8、および24時間後にマイクロプレートリーダー (Tecan Infinite、スイス) で測定した。ROS密度は、フェントン反応 (5mMルミノール溶液への所定量の50mM過酸化水素および0.02M硫酸第一鉄の添加) を用いて作成された標準曲線に基づいて計算した。

【0068】

実施例

実施例1：抗菌性を有するZnO-金属ホイル

Zn、Al、Fe基材上のZnOコーティングを調製した。200~500nmの粒子サイズを有する0.1gのZnO粉末を1mLのエタノールに加え、超音波で5分間分散させた。100µLの溶液を、2×2cmの寸法のZn、Al、およびFe基材の表面上に分散させた。エタノールの蒸発後、さらに100µLの溶液を適用した。エタノールの蒸発後、均一なZnOコーティングが表面上に形成された。異なる基材 (Zn、Al、およびスチール) 上に析出されたマイクロメーター未満のZnO粉末が、ZnOコーティングを形成した (図1)。コートされた金属の抗菌活性は、抗菌性表面を査定するための工業基準として周知であるJIS Z 2801/ISO 22196法を用いて評価した。

【0069】

図2に示されるように、ZnOコートされたZnO/Zn、ZnO/Al、およびZnO/Fe表面上で24時間のインキュベート後に、大腸菌の全ての細菌細胞が (8を上回る対数減少で) 死滅した。対照として、平らな金属ホイル (Zn、Al、Fe) 上の全ての大腸菌はインキュベーションの間増殖し続け、試験条件下での非殺生物性を示した。加えて、ガラス表面上のZnOコーティングも、同じ評価法を用いることにより不十分な殺生物性を示す。

【0070】

これらの結果は、ZnOまたは金属の単一成分と比較して、ZnO/金属複合物が優れた抗菌性を持つことを示す。ZnO/金属複合物の抗菌性機構を調べるため、Zn、Ti、およびガラスを含むいくつかのZnOコーティング表面の、Zn²⁺イオン放出レベルおよび活性酸素種 (ROS) レベルを測定した。Zn²⁺イオン放出レベルはICP-MSによってモニターし、活性酸素種 (ROS) レベルは化学発光法によって測定した (図3)。図3から、様々な基材上でのZnOコーティングからのZn²⁺イオンの浸出は、同様なレベルであることが示される。しかしながら、ZnO/Zn複合物のROS濃度はその他のものよりはるかに高い。この結果は、ROS放出が細菌を駆除する主な理由であることを示唆する。Zn、ZnO/ガラス、およびZnO/TiはJIS法を用いて評価した場合、抗菌性を持たない (1未満の対数減少)。

【 0 0 7 1 】

実施例2：抗菌性を有するZnO-Zn粒子

Zn/ZnO コア/シェル粒子を、2つの異なる方法を用いて市販の亜鉛粉末（Sigma）から調製した。受け取ったままのZn粉末は、滑らかな表面を有する球形の形状を有する（図4A）。

【 0 0 7 2 】

ZnOナノニードルの成長のため、Zn粉末をKOHおよびZn(NO₃)₂の溶液中で処理した。5mlの0.5M Zn(NO₃)₂水溶液および5mlの4M KOH水溶液を反応チューブに満たした。1gのZn粒子を加えた。混合物を静かに攪拌しながら2時間室温に保った。その後、粉末を水で3回、エタノールで3回洗浄し、真空乾燥させ、将来的な使用のために保存した。Zn粉末をKOH/Zn(NO₃)₂溶液で2時間処理した場合、ZnOピラーがZn粒子表面上で成長した（図4B）。

【 0 0 7 3 】

Zn/ZnO粒子は高温成長反応によっても調製した。0.1M ZnSO₄水溶液に、pHが10に達するまで30% NH₄H₂Oを加えた。次に0.3～1gのZn粉末を加え、反応混合物を95℃に15分間加熱した。ZnOはZn粒子表面上で成長しながらシェル層を形成した（図4C）。図4(D)に示されるように、XRD調査によりZn上でのZnOの形成が確認された。

【 0 0 7 4 】

これら両方の種類の粒子の抗菌性を試験するため、0.02gの得られた粒子をエタノールに分散させ、2.5cm×2.5cmの寸法を有するガラススライド上にコートした。比較として、ブランクのガラススライド、0.02gのZn粉末でコートしたガラススライド、0.02gのZnO粉末でコートしたガラススライド、および0.01gのZn粉末と0.01gのZnO粉末との混合物でコートしたガラススライドも試験した。

【 0 0 7 5 】

表面の抗菌性はJIS法で評価した。表1および図5に示されるように、Zn/ZnO複合物を有する表面は全て良好な抗菌性を示したが、その他の表面は同じ試験条件下で抗菌性を示さなかった。粒子形状のZn/ZnO複合物も、Zn/ZnOの平らな表面と同様の良好な抗菌性を示す。対照的に、ZnまたはZnO粒子のみによる単一成分コーティングは殺菌性を示さない。

【 0 0 7 6 】

[表1]は、異なる粒子でコートしたガラススライドの抗菌性を示す（項目5～7については、全ての細菌細胞が8を上回る対数減少で死滅した）。

【 0 0 7 7 】

項目	ガラス上のコーティング組成物	対数減少
1	対照（ブランクのペトリ皿）	0
2	ブランクのガラススライド	0
3	ガラススライド上にコートされたZn粉末	0
4	ガラススライド上にコートされたZnO粉末	0
5	ガラススライド上にコートされたZn/ZnOコア/シェル粒子（方法1）	>8
6	ガラススライド上にコートされたZn/ZnOコア/シェル粒子（方法2）	>8
7	ガラススライド上にコートされたZn粉末+ZnO粉末	>8

【 0 0 7 8 】

実施例3：抗菌性を有するFe₂O₃-Znホイル

0.1gのFe₂O₃粉末を1mLのエタノールに加え、超音波で5分間分散させた。100μlの溶液をZn基材の表面上（2×2cm）に分散させた。エタノールの蒸発後、さらに100μlの溶液を適用した。エタノールの蒸発後、均一なFe₂O₃コーティングが表面上に形成された。

【 0 0 7 9 】

ZnO / 金属複合物に加えて、Fe₂O₃/Zn複合物も高い殺菌活性を示す。図6に示されるように、マイクロメーターの大きさのFe₂O₃粒子を調製し、Znホイル表面上にコートした。次にJIS法を用いて抗菌活性を評価した。図6にさらに示されるように、大腸菌の全細菌細胞は8を上回る対数減少でFe₂O₃/Zn上で死滅したが、Fe₂O₃粒子単独では抗菌活性を全く示さなかった。

【0080】

まとめると、ZnO/Zn、ZnO/Al、ZnO/Fe、およびFe₂O₃/Znを含む金属-金属酸化物複合物が、優れた抗菌活性を示すことが実施例において示される。抗菌活性は、金属 / 金属酸化物の活性な酸化還元反応に関連し得る、高濃度のROSの放出による。

【図面の簡単な説明】

【0081】

添付の図面は、開示された態様または反応スキームを例示しており、開示された態様の原理を説明するのに役立つ。しかしながら、図面は例示のみを目的としており、本発明の限定を意図していないことが理解されるべきである。

【0082】

【図1A】酸化物の析出後のマイクロメーター未満の粒子の表面を示す。

【図1B】実施例のZnO粉末のXRDパターンを示す。

【図1C】ガラス基材上にコートされたZnO粉末の表面を示す。

【図2】異なる基材上にコートされたZnO粒子の（大腸菌に対する）抗菌活性測定の結果を示す。

【図3】ZnOコート表面による、（A）TSB溶液中のZn²⁺イオン濃度、および（B）試験溶液中のROS濃度を示す。

【図4】（A）未処理のZn粉末の画像、（B）KOH/Zn(NO₃)₂溶液中で室温で処理されたZn粉末の画像、（C）[Zn(NH₃)₄]²⁺溶液中で95℃で15分間処理されたZn粉末の画像、および（D）処理前および処理後のZn粉末のXRDパターン（*はZnOのXRDピーク）を示す。

【図5】測定したZn/ZnOコア/シェル粒子の（大腸菌に対する）抗菌性の結果を示す。

【図6】Fe₂O₃粒子のSEM画像（A）、および測定したFe₂O₃/Zn複合物の（大腸菌に対する）抗菌性の結果を示す。

【0083】

産業上の利用可能性

本発明の第一の局面の方法によって得られる金属酸化物 / 金属複合材料は、抗菌活性を発揮する。この活性は、高濃度での酸化還元活性種の放出に基づく。このようにこれらの材料は、非常に安定でありかつ長期間にわたって活性を有する、環境に優しい新規の無機抗菌性材料の基礎になり得る。これら新規材料はサイズ依存的でなく、ナノスケールからマイクロスケールにわたるサイズで活性がある。これら新規材料は、多くの消費者ケア製品、ヘルスケア製品、および化粧品において添加物として使用することができると考えられる。それらはまた、硬質の表面と織物または布地との両方を含む、長期間にわたる自己消毒表面を創出するための表面コーティングとしても適用され得る。無機抗菌性材料は清潔かつ安全であり、作製において安定かつ拡大可能であり、適用範囲が広い。これらは本発明の方法による大量生産が可能である。化学的処理の必要がない、水の殺菌の適用のためのスケールアップが開発され得る。これらの材料は使用後にリサイクルすることもできる。

【0084】

新規材料は、上記の適用において、一般的な抗菌性材料に取って代わる可能性がある。

【0085】

前述の開示を読んだ当業者にとって、本発明の主旨および範囲から逸れることなく、本発明の他の様々な改変および適応が可能であることは明らかであり、全てのそのような改変および適応は添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。

10

20

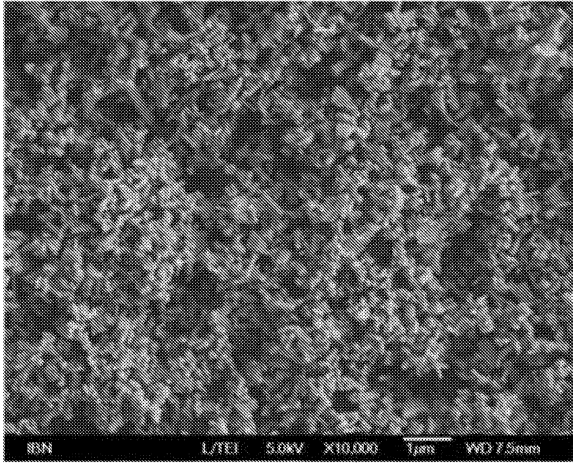
30

40

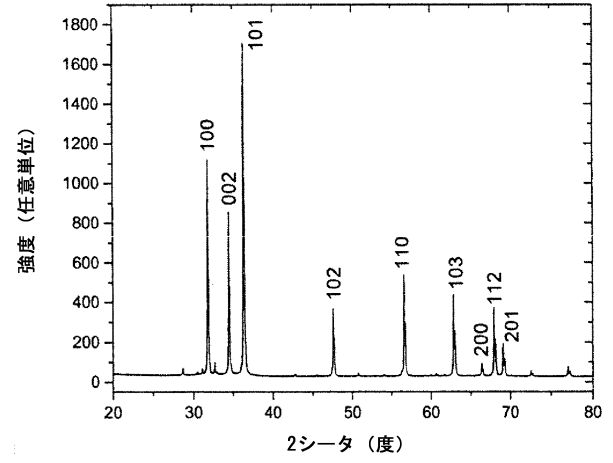
50

【図面】

【図 1 A】

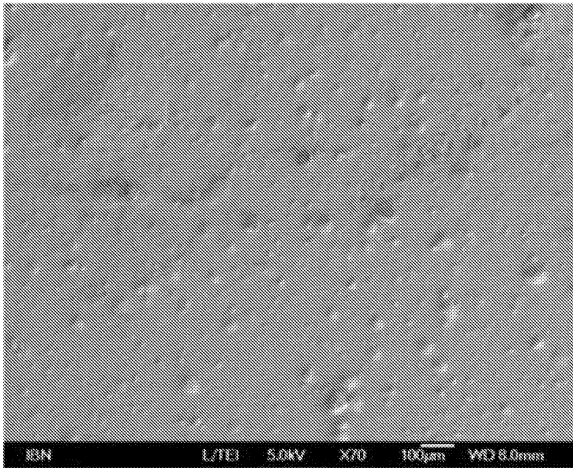


【図 1 B】

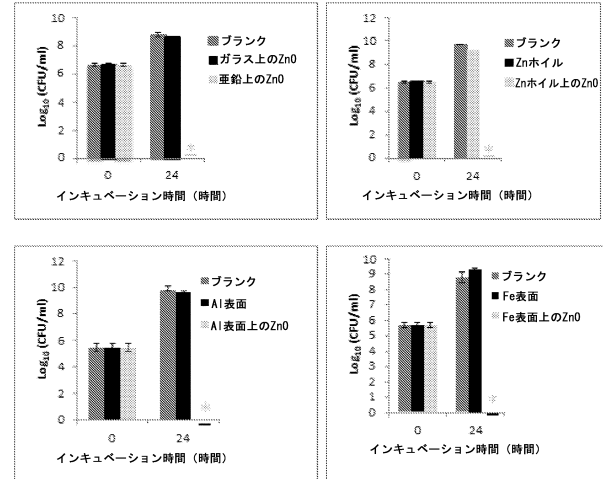


10

【図 1 C】



【図 2】



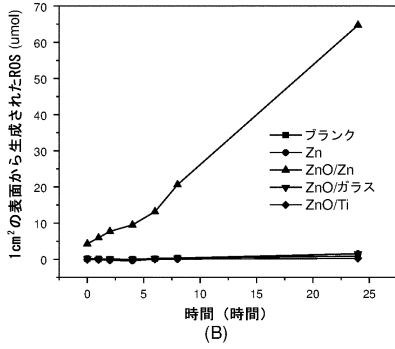
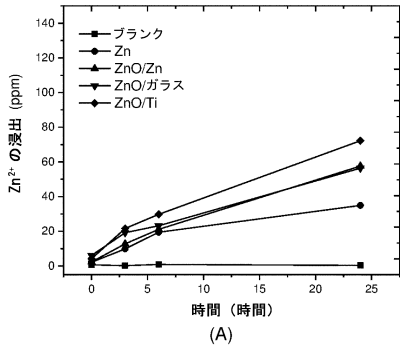
20

30

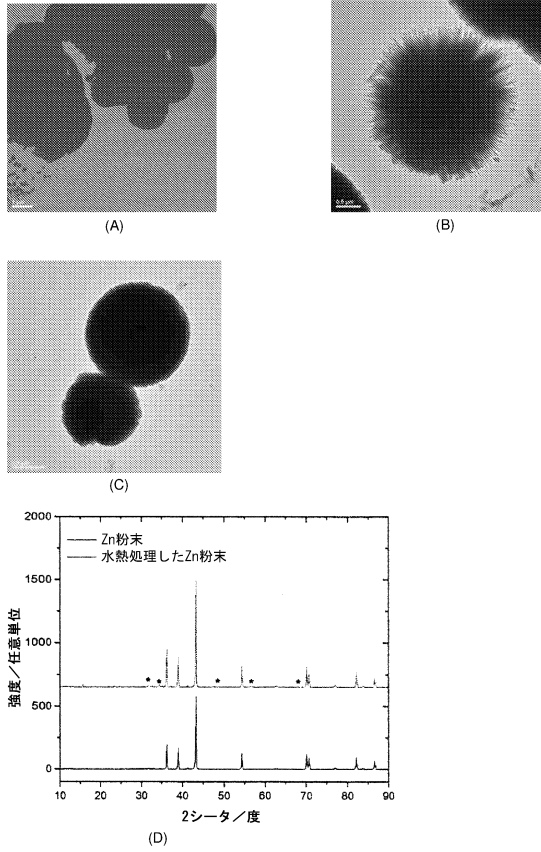
40

50

【図3】



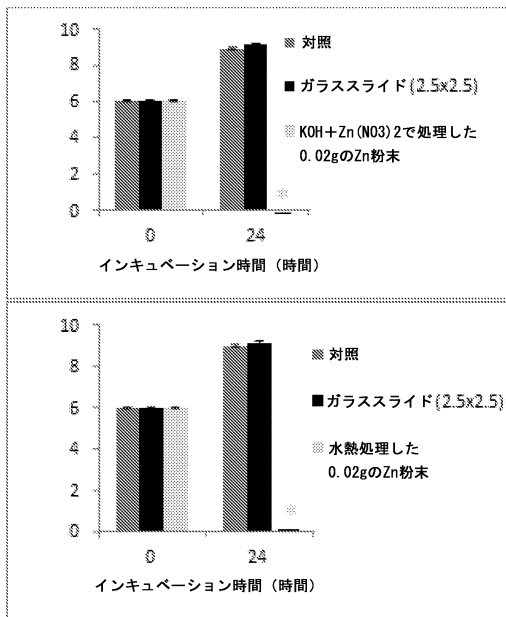
【図4】



10

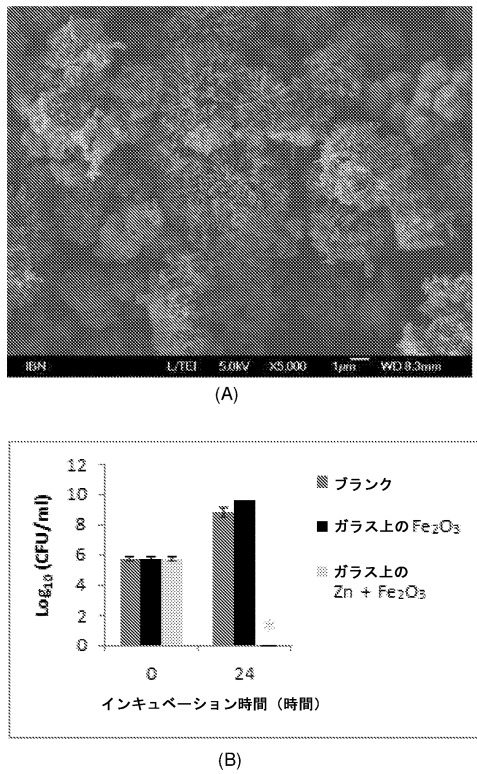
20

【図5】



30

【図6】



40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 K	33/34 (2006.01)	A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	33/32 (2006.01)	A 6 1 K	33/34	
A 6 1 K	33/06 (2006.01)	A 6 1 K	33/32	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 K	33/06	
A 6 1 K	9/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 Q	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	1 0 1
A 6 1 K	8/27 (2006.01)	A 6 1 Q	17/00	
A 6 1 K	8/29 (2006.01)	A 6 1 K	8/27	
A 6 1 K	8/19 (2006.01)	A 6 1 K	8/29	
A 6 1 K	8/26 (2006.01)	A 6 1 K	8/19	
A 6 1 Q	19/10 (2006.01)	A 6 1 K	8/26	
		A 6 1 Q	19/10	

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 チャン ユゲン

シンガポール共和国 1 3 8 6 6 9 シンガポール ナノス バイオポリス ウエイ 3 1 # 0 8 - 0
8 ケア オブ インスティテュート オブ バイオエンジニアリング アンド ナノテクノロジー

(72)発明者 イ グアンシュン

シンガポール共和国 1 3 8 6 6 9 シンガポール ナノス バイオポリス ウエイ 3 1 # 0 8 - 0
8 ケア オブ インスティテュート オブ バイオエンジニアリング アンド ナノテクノロジー

審査官 松岡 徹

(56)参考文献 特許第 5 3 9 8 0 4 3 (J P , B 2)

特開 2 0 1 3 - 0 5 3 3 4 5 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 0 9 9 3 5 8 (J P , A)

特表 2 0 0 9 - 5 1 9 3 7 4 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 8 9 8 6 9 (U S , A 1)

特開 2 0 0 3 - 2 0 6 4 0 5 (J P , A)

特開 2 0 0 1 - 1 4 5 9 7 1 (J P , A)

中国特許出願公開第 1 0 4 1 9 4 4 2 4 (C N , A)

特開 2 0 0 5 - 1 6 1 5 6 2 (J P , A)

AMARJARGAL, A., et al. , "Simultaneous preparation of Ag/Fe₃O₄ core-shell nanocomposites with enhanced magnetic moment and st , Chemical Engineering Journal , 2013年 , Vol. 226 , PP.243-254

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 2 3 C 2 6 / 0 0

C 2 3 C 2 8 / 0 0

B 2 2 F 1 / 0 0