

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6157582号
(P6157582)

(45) 発行日 平成29年7月5日(2017.7.5)

(24) 登録日 平成29年6月16日(2017.6.16)

(51) Int.Cl.	F 1		
A 6 1 L 15/44	(2006.01)	A 6 1 L 15/44	
A 6 1 L 17/00	(2006.01)	A 6 1 L 17/00	100
A 6 1 K 33/18	(2006.01)	A 6 1 K 33/18	
A 6 1 K 9/70	(2006.01)	A 6 1 K 9/70	401
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48	

請求項の数 9 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-501043 (P2015-501043)	(73) 特許権者	510121547
(86) (22) 出願日	平成25年3月21日 (2013.3.21)	フォンダツィオーネ・イステイトウート・イタリアーノ・ディ・テクノロジヤ	
(65) 公表番号	特表2015-516189 (P2015-516189A)	FONDAZIONE ISTITUTO ITALIANO DI TECNOL	
(43) 公表日	平成27年6月11日 (2015.6.11)	OGIA	
(86) 國際出願番号	PCT/IB2013/052245	イタリア、イ-16163ジエノヴァ、ヴィア・モレゴ30番	
(87) 國際公開番号	W02013/140362	(74) 代理人	100100158
(87) 國際公開日	平成25年9月26日 (2013.9.26)	弁理士 鮫島 瞳	
審査請求日	平成28年3月7日 (2016.3.7)	(74) 代理人	100126778
(31) 優先権主張番号	T02012A000258	弁理士 品川 永敏	
(32) 優先日	平成24年3月21日 (2012.3.21)	(74) 代理人	100150500
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	弁理士 森本 靖	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌性および生分解性特性を有する重合体複合材料およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポビドン-ヨウ素の複合体が分散されているアルギン酸塩のマトリックスから成るかまたはそれを含む、防腐作用を有する医療機器の製造のための複合材料であって、アルギン酸塩およびポビドン-ヨウ素の総量に対して60重量%～76重量%のアルギン酸塩および40重量%～24重量%のポビドン-ヨウ素を含み、さらにアルギン酸塩およびポビドン-ヨウ素の総量に対して5重量%～35重量%の可塑剤を含むものであり、アルギン酸塩以外の糖類を含まない、該複合材料。

【請求項 2】

該マトリックスがアルギン酸ナトリウムもしくはアルギン酸カリウムまたは架橋したアルギン酸カルシウムである、請求項 1 に記載の複合材料。 10

【請求項 3】

アルギン酸塩およびPVPIの総量に対して65重量%～76重量%のアルギン酸塩および35重量%～24重量%のPVPIを含む請求項 1 または 2 に記載の複合材料であって、タンパク質、ペプチド、精油、界面活性物質、ポリエチレングリコールまたはそれらの混合物から選択される、該材料の力学的特性を変化させることができる少なくとも1つの物質をさらに含む、該複合材料。

【請求項 4】

前記可塑剤が、グリセロールである、請求項 1 または 2 に記載の複合材料。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合材料から成る、防腐性活性を有していて、PVPIの放出に適合した、膜、マイクロカプセルまたは縫合糸の形態の医療機器。

【請求項 6】

防腐剤としてPVPIが分散されている水溶性アルギン酸塩マトリックス、および適宜、可塑剤から成る、自立膜の形態の請求項 5 に記載の医療機器。

【請求項 7】

適宜、可塑剤、タンパク質またはペプチドの存在下において、PVPIが分散されている架橋したアルギン酸カルシウムから成る、マイクロカプセルの形態の請求項 5 に記載の医療機器。

【請求項 8】

水不溶性アルギン酸カルシウムのマトリックスから成り、PVPIおよび、適宜、グリセロール、タンパク質、ペプチド、精油、界面活性物質またはそれらの混合物から選択される縫合材料の力学的特性を増大させるための物質を含む、縫合糸の形態の請求項 5 に記載の医療機器。

10

【請求項 9】

外傷および創傷の治療的処置において用いるための、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の複合材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、ポビドン-ヨウ素複合体もしくはヨードポビドン(以降、PVPI)およびアルギン酸塩を含む新しい防腐性および生分解性複合材料、ならびに上記の複合材料を使用して製造される医療機器 (device) に関する。

【背景技術】

【0002】

ポビドン-ヨウ素複合体は、ヨウ素およびポリビニルピロドンの水溶性複合体であり、その殺菌および殺真菌特性で広く用いられている。PVPIは、そのヨードホール特性で(すなわち、ヨウ素に対するビヒクルまたは可溶化剤として作用し、溶液中に少量の遊離ヨウ素を放出できる物質として)知られており、遊離ヨウ素の毒性を最小化し、かつ該元素の適度な殺菌活性を保つ。

30

【0003】

該PVPI複合体の最も一般的な形態は9% ~ 12%の利用可能なヨウ素(無水ベースで計算)を含むその水溶液であり;PVPIの水溶液は開放創または感染部分に直接適用される(創傷洗浄として一般的に知られる方法)。PVPI複合体から溶液へのヨウ素の少量の放出は哺乳動物細胞に対するヨウ素の毒性を最小にするが、洗浄の間ににおける開放創によるその急速な吸収は深刻な毒性問題を引き起こしうるので、その外科的利用、特に反復利用が制限される。

【0004】

皮膚消毒剤としてのその幅広い使用に加えて、PVPIは、例えば、熱傷、大きな創傷、深部組織、または粘膜において内用でも用いられる。

40

【0005】

包帯材の分野において、とりわけ、活性成分としてのPVPIを重合物質(例えば、ポリエチレングリコール(PEG)など)と組み合わせて用いる創傷被覆用の製品(例えば、とりわけ、Johnson & Johnson製の市販品「INADINE」)が利用可能である。

【0006】

しかしながら、PEGは合成非生分解性重合体であるという欠点を有する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、PVPIの徐放に適した新しい生分解性の材料を提供することである。

50

【 0 0 0 8 】

本発明の別の目的は、医療機器、およびとりわけ、PVPI徐放特性を有する内部および外部の創傷の処置における使用のためのPVPI分配システムの製造に適した材料を提供することである。

【 0 0 0 9 】

本発明の特別な目的は、創傷用防腐性包帯材として有用な、PVPI放出のための自立膜の形態の医療機器を提供することである。

【 0 0 1 0 】

本発明の別の目的は、開放創の内用および外用の防腐性充填系 (filling system) を、とりわけ、マイクロカプセルの形態で提供することである。

10

【 0 0 1 1 】

本発明のさらなる目的は、防腐性および生分解性の外科用縫合糸の形態の医療機器を提供することである。

【 0 0 1 2 】

これらの目的は、以下の特許請求の範囲に記載される通り、複合材料および医療機器により達成され、それは本明細書の全体および構成要素を構成している。

【課題を解決するための手段】**【 0 0 1 3 】**

とりわけ、本発明は、ヨードポビドン複合体が分散されているアルギン酸塩のマトリックスから成るかまたはそれを含む複合材料を提供する。

20

【 0 0 1 4 】

本発明により用いられるアルギン酸塩は、種々の比率の-D-マンヌロン酸(M)および-L-グルロン酸(G)の残基を含む直鎖で非分枝の多糖である。該MおよびG単量体はグリコシド結合によって1-4位で連結してホモポリマーMMまたはGGブロックを形成し、ヘテロポリマーMGまたはGMブロックが分散させる。

【 0 0 1 5 】

これらのポリマーの分子の可変性は、原料である海藻（その組織からアルギン酸塩が抽出される）に依存しており；アルギン酸塩のうち、アルギン酸ナトリウムは、薬物分配システム (drug dispensing system) のための目的の特性を有する無毒の天然物質として広く認められていた。それは親水性および生分解性であるので、毒作用をもたらさずに皮膚によって体液へと吸収され得る。よって、創傷治癒および瘢痕形成プロセスにおいて非常に有益である。

30

【 0 0 1 6 】

それ故に、アルギン酸塩をPVPIと組み合わせる本発明による複合材料は、創傷における相乗効果を達成する医療機器およびPVPI分配システムを得ることを可能にする。アルギン酸塩は治癒効果をもたらし、一方でPVPIは防腐性効果をもたらす。

【 0 0 1 7 】

とりわけ、上記の相乗効果はアルギン酸塩とPVPIの特定の相対的重量比内（その中で、アルギン酸塩はマトリックス材料を構成し、PVPIは分散相である）で達成され得ることが検証されてきた。

40

【 0 0 1 8 】

本発明の範囲内において、アルギン酸塩は、可溶性アルギン酸塩（例えば、アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸カリウムなど）の形態か、または架橋した水不溶性アルギン酸塩（例えばアルギン酸カルシウム）の形態で用いられ得る。

【 0 0 1 9 】

一般に、本発明の対象である複合材料は、好ましくは、55-80重量%のアルギン酸塩および45重量%~20重量%のPVPI、好ましくは60重量%~76重量%のアルギン酸塩および40重量%~24重量%のPVPI、またはより好ましくは65重量%~75重量%のアルギン酸塩および35重量%~25重量%のPVPIを含むかまたはそれらから成る、実質的に無水の組成物であり得る。

【 0 0 2 0 】

50

一実施態様において、該マトリックス材料およびそれで製造される医療機器は、上記の重量比のアルギン酸塩およびPVPIから実質的に成る。

【0021】

好ましくは、該複合材料は、PVPIと液体系を形成することにより劣化か損失または浸潤をもたらし、場合によって患者の血糖指数を増大させ得るアルギン酸塩以外の他の多糖(とりわけ、スクロースといった多糖)を含まない。

【0022】

この好ましい実施態様において、アルギン酸塩は糖尿病の症状を増大させることなく糖尿病を調節および制御することができるので、該複合材料およびそれで製造される医療機器は、とりわけ、糖尿病性潰瘍の処置および糖尿病患者に有用である。

10

【0023】

しかしながら、該複合材料は、特定の生物医学機器の製造での使用のために、該材料の力学的特性を変化させるのに適した他の物質を含んでもよい。

【0024】

とりわけ、該材料は、該複合材料に目的の医療機器の製造に必要な適切な力学的特性を与えるのに適した可塑剤、とりわけ、グリセロール、タンパク質もしくはペプチド(例えば、ゼラチン)、精油、界面活性物質、ポリエチレングリコールまたはそれらの組み合わせを含んでもよい。

【0025】

とりわけ、創傷被覆材として有用な自立膜は、マトリックス材料としてアルギン酸ナトリウム、分散される物質としてPVPI、および可塑剤としてグリセロールを含む組成物を用いることにより、製造され得る。

20

【0026】

典型的には、該可塑剤ならびに上記の材料のいずれかが、例えば、該アルギン酸塩/PVP I材料の総重量に対して5重量%~35重量%、より好ましくは20重量%~30重量%の量で、組成物に含まれ得る。

【0027】

医療機器(例えば、PVPI放出用マイクロカプセルおよび縫合糸)の製造において、マトリックス材料として架橋したアルギン酸カルシウムを用いることが好ましい。

【0028】

30

創傷被覆材として有用な膜、マイクロカプセル(「ビーズ」)および縫合糸は、以下の製造例により得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【0029】

添付の図面において:

【図1】図1は、以下の組成での48時間のインキュベート後の膜の写真を示す: 純粋なNaAlg(a); NaAlg70%、30%グリセロール(可塑剤)の膜(b); NaAlg57%、25%グリセロール、18%PVPIの膜(c); 52%NaAlg、22%グリセロール、26%PVPI(d); 48%NaAlg、20%グリセロール、3%PVPI; 全ての実験について同じ膜を2つずつ、カンジダ・アルビカンス真菌を含むプラスチックのペトリカプセル中でインキュベートした。

40

【図2】図2は、ボックス(A)に、水(菱形の系列)、CaAlgのビーズを含む水(四角の系列)、CaAlg/PVPIのビーズを含む水(三角の系列)中における大腸菌の増殖曲線; ボックス(B)に、アルギン酸ナトリウムビーズ(四角の系列)、およびヨードポビドンビーズ(三角の系列)の存在下におけるカンジダ・アルビカンスの増殖曲線を示す。

【図3】図3は、水中における、1 g(菱形の系列)および8 g(四角の系列)のアルギン酸カルシウムビーズからのPVPIの動的放出の図解である; PVPI放出は8 gよりも1 gのビーズを含む溶液における方が早い(15分以内)。

【実施例】

【0030】

実施例1 - アルギン酸ナトリウム/PVPI膜の製造

50

本発明による複合材料の製造のために、以下の材料を準備した：15000-20000 cpsの粘稠性を有するアルギン酸のナトリウム塩、グリセロール 99.5(GC)、および無水塩化ナトリウム(Sigma-Aldrichから全て購入)；10% PVPIを含む100 mlのPVPI水溶液(その1%がPharmatek PMCから購入した活性ヨウ素であった)。

【0031】

3つの異なるNaAlg-PVPI膜を製造して、抗菌および抗真菌試験を実施した。膜は、以下の通りに製造した：10 mlの蒸留水を0.3 gのNaAlgと混合し、ホットプレートを用いて1時間、最大約100 ℃まで加熱して、アルギン酸塩を水に確実に完全に溶解させた。

【0032】

次に、該粘稠性の溶液を室温まで冷却し、可塑剤として0.1 mlのグリセロールを加えた。溶液の連続的な製造の全てで、加えるグリセロールの量を一定に維持した。異なる量(1.0 ml、1.5 ml、および2.0 ml)のPVPI水溶液を、該NaAlg/グリセロール溶液にゆっくりと混合した。

【0033】

該最終溶液を、ボルテックス攪拌機を用いて混合し、一定の時間静置して、バイアル中の泡を確実になくした。ピペットを用いることにより、製造した溶液を1 cm²の基質に滴下し、実験室の室温で静置して乾燥させた。

【0034】

上記の方法に従って、以下の膜を製造した：

- 膜1：57% NaAlg、25% グリセロール、および18% PVPI；
- 膜2：52% NaAlg、22% グリセロール、および26% PVPI；
- 膜3：48% NaAlg、20% グリセロール、および32% PVPI。

パーセントは重量比で表わす。

【0035】

実施例2 - アルギン酸カルシウムマイクロカプセル(「ビーズ」)の製造およびPVPIを含む縫合糸の製造

例として、上記の膜3(48% NaAlg、20% グリセロール、および32% PVPI)の製造に用いた溶液を、CaAlg/PVPIビーズおよび縫合糸の各々の製造に用いた。

【0036】

該NaAlg/PVPI溶液を、蒸留水中の10%塩化カルシウム溶液中に、ビーズの製造においては滴下して加え、縫合糸の製造においてはシリングにより持続的に加えた。ビーズおよび縫合糸はすぐに形成された；しかしながら、得られた生成物を該塩化カルシウム溶液中で30分間静置して、高い架橋結合を確実にした。

【0037】

次に、そのように形成された物質を蒸留水ですすいで、塩化カルシウムの痕跡を確実に完全に除去し、終夜、乾燥させた。目的の適用に応じて、高いかまたは低い架橋結合が得られるように、架橋結合の時間を変化させても良い。

【0038】

実施例3 - アルギン酸ナトリウム/PVPI膜の抗菌/抗真菌活性を評価するための試験

これらの試験において、2つの異なる微生物、とりわけ、グラム陰性菌の大腸菌ならびにヒトにおける口腔および生殖器日和見感染に関与する病原体として知られる真菌のカンジダ・アルビカンスに対して、スライドに塗ったNaAlg/PVPI膜の活性を試験した。上記の塗布スライド(以降、基質と称する)を異なる濃度の細菌および真菌でも試験して、その抗菌特性をより良好に決定した。

【0039】

アルギン酸ナトリウム/ヨードポビドン膜の抗菌特性を検証するために、 8×10^8 細胞/mlの最終濃度で終夜インキュベートした大腸菌培養物を 10^6 細胞/mlの最終濃度に希釈し、500 μLの該溶液を新鮮なルリア-ベルターニ(LB)培地とともにプレート上に置いた(deposit)。

【0040】

10

20

30

40

50

その後、該プレートを37℃のインキュベーターに2時間入れ(残った培地を蒸発させた)、異なる基質(各LBプレートについて2つ)を入れた。アルギン酸ナトリウム/ヨードポビドン膜の抗真菌活性を評価するために、10⁸細胞/mlである最初の種菌を10⁵細胞まで希釈し、100 μLの該溶液を新鮮なサブローデキストロース寒天(SDA)培地上に置いた。次に、該プレートを37℃のインキュベーターに2時間入れ、2つの異なる基質をその各々に入れた。

【0041】

膜の抗菌活性の解析

以下の組成のアルギン酸ナトリウム/PVPI膜を製造し、24時間のインキュベート後に試験した: (a) 純粋なアルギン酸ナトリウム (b) 70% NaAlg, 30% グリセロール(可塑剤); (c) 57% NaAlg, 25% グリセロール, 18% PVPI; (d) 52% NaAlg, 22% グリセロール, 26% PVPI; (e) 48% NaAlg, 20% グリセロール, 32% PVPI; 以下の組成の膜を24時間のインキュベート後に試験した: (f) 57% NaAlg, 25% グリセロール, 18% PVPI; (g) 52% NaAlg, 22% グリセロール, 26% PVPI および、(h) 48% NaAlg, 20% グリセロール, 32% PVPI.

【0042】

24時間のインキュベート期間の終了後、両方のコーティングにおける細菌性の膜の形成を観察した。18%のPVPIを含む膜では、膜の上または周囲に細菌性バイオフィルムが形成されることなく細菌から免れる薄い阻害領域の形成が、24時間のインキュベート後に観察された。

【0043】

同様に、26%および32%のPVPI複合体を含む膜において、24時間後に膜の上または周囲に増殖は検出されず、膜の周囲に阻害領域が形成された。サンプルを48時間インキュベートして、24時間以降に得られる抗菌効果の寿命 (longevity) を調べた。18%、26%、および32%のPVPI複合体を含む膜において、その周囲の阻害領域が大きく変化することなく、膜の上または周囲で細菌の増殖は観察されなかった。

【0044】

該PVPI複合体は、NaAlgマトリックスに組み込まれている場合でも、非常に活性である。さらに、PVPI複合体を含む全ての膜の周囲の阻害領域の形成は、PVPIがNaAlgマトリックスから放出されることによってこれら化合物が界面活性になるだけでなく阻害性にもなることを示している。

【0045】

アルギン酸ナトリウム/PVPI膜の抗真菌活性の解析

製造された膜のカンジダ・アルビカンスに対する活性に関して、24時間のインキュベート後に、純粋なアルギン酸ナトリウムを含むコントロールサンプルおよび70%のNaAlgと30%のグリセロールを含むコントロールサンプルはいずれの抗真菌活性も示さなかつことが観察された。実際に、真菌カンジダ・アルビカンスの増殖は基質の上および周囲で認められている。しかしながら、PVPI複合体を含むサンプルをインキュベートした場合、膜の上および周囲で増殖は検出されなかつた。さらに、大きな阻害領域の形成に起因してカンジダ・アルビカンスは膜から遠く離れた領域でさえも増殖できなかつたことから、インキュベート中に薬物放出があつたことが認められた。

【0046】

NaAlg/PVPI膜の48時間のインキュベート後にも同様の結果が得られた。

【0047】

純粋なNaAlgの膜およびグリセロールで可塑化した (plastified) NaAlgの膜は、図1(a)および1(b)に示す通り、両者とも真菌によって侵され、一方、PVPI複合体を含む膜は、図1(c)、1(d)、および1(e)に示す通り、その表面上の真菌から免れる領域、ならびにその周囲の大きな阻害領域を示す。

【0048】

NaAlg/PVPI膜を用いて行った実験的試験によって、大腸菌(細菌)に対してよりもカンジダ・アルビカンス(真菌)に対してより高い効率であり、塗布された膜の周囲により大きな阻害領域を作り出すことが示される。

10

20

30

40

50

【0049】

実施例4 - アルギン酸カルシウム/PVPIビーズの抗菌/抗真菌活性を検証するための試験

実施例2の方法に従って、水に溶解させた過剰量のCaCl₂を含む容器にNaAlg/PVPI水溶液の液滴を滴下することにより得られたアルギン酸カルシウム/PVPIのマイクロカプセルを、その抗菌および抗真菌活性について試験した。得られたビーズは約3 mmの平均寸法である。該アルギン酸カルシウムビーズはPVPI複合体／水の完全なカプセル封入を可能するとともに、滴下後に同じ量のPVPI複合体を水中に即座に放出する。

【0050】

アルギン酸カルシウム/ヨードポビドンビーズの抗菌/抗真菌特性を、濁度試験によって試験した。とりわけ、終夜インキュベートしてコンフルエンスに達したカンジダ・アルビカヌス培養物をOD₆₀₀の0.1まで希釈し、次いで、1 gのアルギン酸カルシウム/PVPIビーズを該培養物に加え、600 nmでの光学密度を分光光度計(Thermo Scientific)で30分毎に測定した。

【0051】

同じ濁度試験を大腸菌で実施したが、この場合は、12 gのアルギン酸カルシウムビーズを該細菌培養物に加えた。

【0052】

図2Aの結果により示される通り、1 gのCaAlgビーズを含む水溶液に接触させた真菌のカンジダ・アルビカヌスの増殖曲線は、コントロールである水のみものと同様である。それどころか、1 gのアルギン酸カルシウム/ヨードポビドンビーズでの真菌増殖に対する該曲線は細胞集団が全く増殖し始めないことを示していることから、細胞死が示唆される。図2Bに示す通り、同じ結果が大腸菌培養物で得られたが、細菌増殖を停止させるためにはより多い量のアルギン酸ナトリウム/ヨードポビドンビーズ(すなわち、12 g)が必要であった。これは、最小殺菌濃度の2 × 10⁻³ M ヨードポビドンが各々の最小殺真菌濃度の1 × 10⁻³ M ヨードポビドンよりも高かったからである。

【0053】

アルギン酸カルシウム/PVPIビーズからのPVPI放出の定量化

アルギン酸カルシウムビーズからのPVPIの動的放出を、1 gおよび8 gに相当する新たに製造した異なる数のビーズを水中に浸漬した後、λ = 360 nmでの吸光度を5分の時間間隔でモニタリングすることにより、測定した。この方法において、ビーズにカプセル封入されたPVPIの量を計算し、次いで、各培養物中でPVPIの最小殺菌濃度(MBC)および最小殺真菌濃度(MFC)に到達するのに必要な量を計算する。

【0054】

図3に示す通り、1 gのビーズを含む溶液からの放出は、8 gのCaAlg/PVPIビーズを含む溶液に比べて、放出プラトーにより迅速に到達する(25分以内)。

【0055】

さらに、PVPI／水の検量線を作成することにより、ビーズ中の薬物の量を定量化することができた。とりわけ、1 gのビーズは約1.7 × 10⁻⁴ M PVPI、一方、8 gのビーズは約1,4 × 10⁻³ M PVPIを含む。この要素により、MBCおよびMFCについてのデータに関連して、カンジダ・アルビカヌスおよび大腸菌の増殖を停止させるのに必要なCaAlg/PVPI ビーズの量(各々、1 gおよび12 gに相当する)を計算することが可能になった。

【0056】

該ビーズの徐放特性は、その防腐性特性、生体適合性および生分解性と合わせて、該ビーズを、創傷用の内用および外用防腐性充填剤として臨床応用においてとりわけ適切なものとし、また除去処置を必要としない。

【0057】

実施例3の方法により得られた糸は、外科縫合のための縫合糸として用いられ得る。PVPIをアルギン酸塩マトリックス中に組み入れるおかげで、該縫合糸は外科処置後の感染リスクを著しく低下させるのに適切な抗菌特性を有する。

【0058】

10

20

30

40

50

さらに、該縫合糸は生分解性でもあるので、縫合糸除去のための再入院をする必要がない患者にとって理想的である。生分解時間は、結果的に、必要な結合機能を維持しながら治癒をさせるのに十分な時間となる。

【 0 0 5 9 】

さらに、記載の複合材料は、食品および生物医学的産業における抗菌コーティングとしてかまたは包装材料として適用されるだけでなく、細菌のコンタミネーションに対する精製および殺菌の材料としての機能も果たす。

【図1】

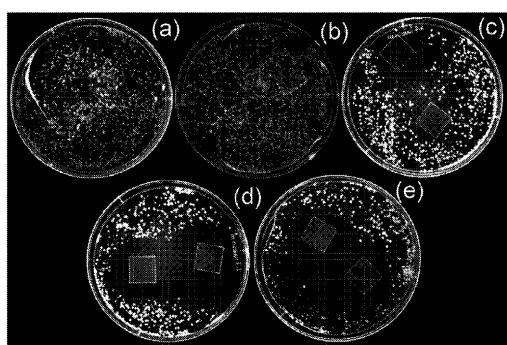


FIG. 1

【図2】

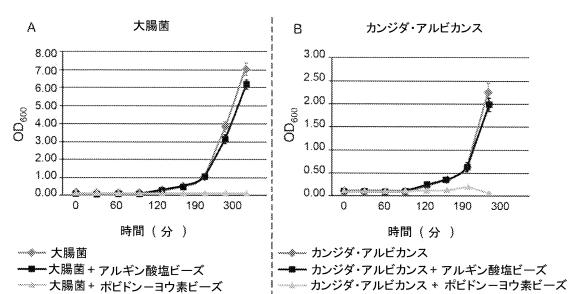


FIG. 2

【図3】

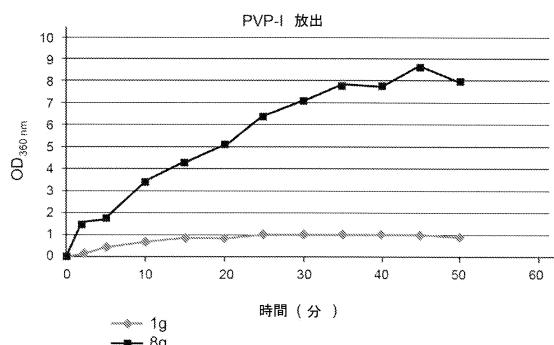


FIG. 3

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	
A 6 1 K 47/58	(2017.01)	A 6 1 K 47/58
A 6 1 P 17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02

(72)発明者 アタナシア・アタナシオウ
イタリア、イ-16014チェラーネジ(ジェノヴァ)、サリータ・グアルディア147/ア1番

(72)発明者 イルケル・セ・バイエル
イタリア、イ-16162ジェノヴァ、ヴィア・バスケアーレ・パストリーノ23/27番

(72)発明者 イオアニス・リアコス
イタリア、イ-16123ジェノヴァ、ヴィア・ディ・スクッレリア2/9番

(72)発明者 ロリス・リツツェッロ
イタリア、イ-73100レッチエ、ヴィア・ヴェッキア・エッセ・ピエトロ・イン・ラーマ37番

(72)発明者 ロベルト・チンゴラーニ
イタリア、イ-16014チェラーネジ(ジェノヴァ)、サリータ・グアルディア147/ア1番

(72)発明者 ステファニア・サベッラ
イタリア、イ-73100レッチエ、ピアツツア・マツツイーニ24番

(72)発明者 ピエル・パオロ・ポンパ
イタリア、イ-73100レッチエ、ヴィア・マツツイーニ24番

審査官 常見 優

(56)参考文献 特開2002-226381(JP, A)
特表昭61-500500(JP, A)
特開2000-038342(JP, A)
特開昭58-007251(JP, A)
特開2007-332063(JP, A)
国際公開第2006/070705(WO, A1)
国際公開第2004/011032(WO, A1)
特開平11-100323(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 L 15 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 F 2 / 0 0 - 4 / 0 0
1 3 / 0 0 - 1 3 / 8 4
1 5 / 0 0 - 1 7 / 0 0
A 6 1 B 1 3 / 0 0 - 1 8 / 2 8
A 6 1 M 2 5 / 0 0 - 9 9 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)