(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 1 月 28 日(28.01.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/010700 A1

(51) 国際特許分類:
A01N 31/16 (2006.01) *A01P 3/00* (2006.01)
A01N 25/02 (2006.01) *A61K 8/34* (2006.01)
A01N 31/08 (2006.01) *A61K 8/37* (2006.01)
A01N 37/10 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/003451

(22) 国際出願日: 2009 年 7 月 22 日(22.07.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-189614 2008 年 7 月 23 日(23.07.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 花王株式会社 (KAO CORPORATION) [JP/JP]; 〒1038210 東京都中央区日本橋茅場町１丁目１４－１０ Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松山一雄 (MATSUYAMA, Kazuo) [JP/JP]; 〒6408580 和歌山県和歌山市湊１３３４花王株式会社 和歌山研究所内 Wakayama (JP). 峯浩二 (MINE, Koji) [JP/JP]; 〒6408580 和歌山県和歌山市湊１３３４花王株式会社 和歌山研究所内 Wakayama (JP). 久保田浩美 (KUBOTA, Hiromi) [JP/JP]; 〒3213497 栃木県芳賀郡一貝町赤羽２６０６花王株式会社 研究所内 Tochigi (JP). 矢野剛久 (YANO, Takehisa) [JP/JP]; 〒3213497 栃木県芳賀郡一貝町赤羽２６０６花王株式会社 研究所内 Tochigi (JP).

(74) 代理人: 前田 弘, 外 (MAEDA, Hiroshi et al.); 〒5410053 大阪府大阪市中央区本町２丁目５番７号 大阪丸紅ビル Osaka (JP).

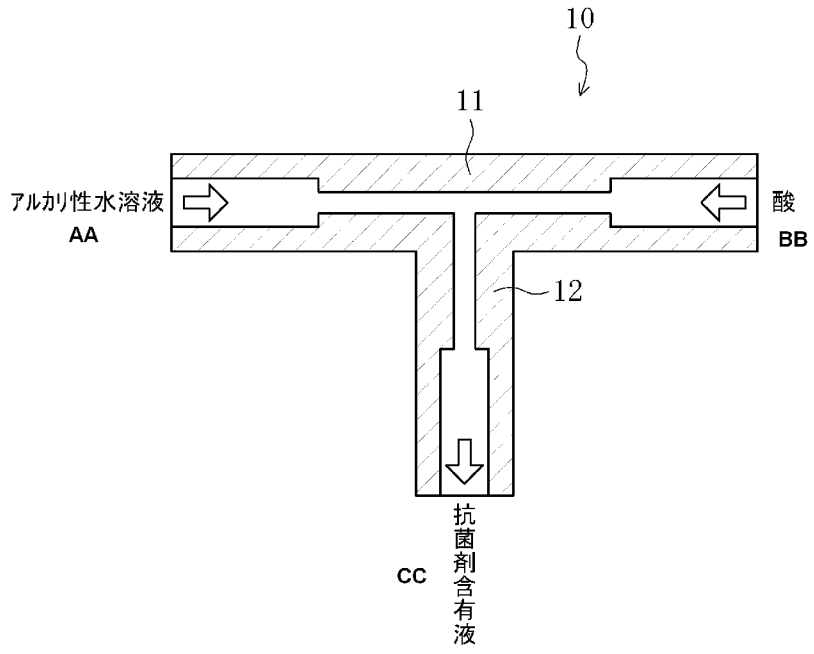
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO,

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ANTIBACTERIAL AGENT-CONTAINING LIQUID

(54) 発明の名称: 抗菌剤含有液の製造方法

[図1]



AA ALKALINE AQUEOUS SOLUTION
BB ACID
CC ANTIBACTERIAL AGENT-CONTAINING LIQUID

(57) Abstract: Disclosed is a method for producing an antibacterial agent-containing liquid, wherein an alkaline aqueous solution obtained by dissolving a phenolic antibacterial agent and having a pH of not less than 9 is mixed with an acid having a pH of not more than 6.

(57) 要約: 抗菌剤含有液の製造方法は、フェノール系抗菌剤を溶解させたｐＨ９以上のアルカリ性水溶液とｐＨ６以下の酸とを混合する。

WO 2010/010700 A1

CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 抗菌剤含有液の製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、家庭用品、化粧品、香粧品等に添加されて用いられる抗菌剤含有液の製造方法に関する。

背景技術

[0002] フェノール系抗菌剤であるクロロフェノール系抗菌剤やパラベン類やイソプロピルメチルフェノールは優れた抗菌剤として知られている。これらのフェノール系抗菌剤は、常温固体で水難溶解性の物質が多く、そのため一般的な利用形態は、界面活性剤を含有する洗浄剤に配合して用いる場合、或いは、油性成分や有機溶媒に溶解させて用いる場合がほとんどである。

[0003] また、特許文献１には、抗菌活性を有するデスフルオロピリドンカルボン酸系化合物またはその塩をｐＨ１０以上の水溶液に溶解させ、シクロデキストリン類、マグネシウム塩の存在下、酸を加えてｐＨ６～８の中性付近に調製することにより、当該化合物の溶解性を高め、薬理効果を得るために十分な濃度の水溶液剤を製造する方法が示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開２００３－２２６６４３号公報

発明の概要

[0005] 本発明の抗菌剤含有液の製造方法は、フェノール系抗菌剤を溶解させたｐＨ９以上のアルカリ性水溶液とｐＨ６以下の酸とを混合するものである。

[0006] 本発明の別の抗菌剤含有液の製造方法は、各々、液出し部を有する第１及び第２室を備えた容器を用い、該容器における第１室にフェノール系抗菌剤を含有するｐＨ９以上のアルカリ性水溶液及び第２室にｐＨ６以下の酸をそれぞれ入れ、該容器の第１室の液出し部からアルカリ性水溶液及び第２室の液出し部から酸をそれぞれ同時に流出させて該容器外でそれらを混合し、動

的光散乱法により測定される平均粒子径が５０～５０００ｎｍであるフェノール系抗菌剤の微粒子を含む抗菌剤含有液を製造するものである。

図面の簡単な説明

[0007] [図1]混合器の断面図である。

[図2]容器の斜視図である。

[図3]抗菌剤含有液の製造方法の説明図である。

発明を実施するための形態

[0008] 以下、実施形態について詳細に説明する。

[0009] 本実施形態に係る抗菌剤含有液の製造方法は、フェノール系抗菌剤を溶解させたｐＨ９以上のアルカリ性水溶液とｐＨ６以下の酸とを混合するものである。

[0010] 常温固体で水難溶解性のフェノール系抗菌剤（例えば、クロロフェノール系抗菌剤、パラベン類、イソプロピルメチルフェノール等）は、洗浄剤に配合された場合、界面活性剤の存在により抗菌・殺菌性が低下することが多い。そのため、十分な抗菌・殺菌性を発揮させるためには、洗浄剤中への配合量を多くせざるを得ない。その一方、家庭用品、化粧品、香粧品等においては、安全性の面からフェノール系抗菌剤の配合量が規制されている場合が多い。また、フェノール系抗菌剤は、油性成分や有機溶媒に溶解させた場合、使用可能な適用範囲が制限される。

[0011] しかしながら、本実施形態に係る抗菌剤含有液の製造方法によれば、フェノール系抗菌剤を溶解させたｐＨ９以上のアルカリ性水溶液とｐＨ６以下の酸とを混合することにより、従来は抗菌性を発現しなかったような低濃度のフェノール系抗菌剤でも優れた抗菌性を発揮する水系の抗菌剤含有液を製造することができる。

[0012] ここで、フェノール系抗菌剤としては、クロロフェノール系抗菌剤、パラベン類、及びイソプロピルメチルフェノール等が挙げられる。フェノール系抗菌剤は、単一種の化合物で構成されていてもよく、また、複数種の化合物で構成されていてもよい。アルカリ性水溶液におけるフェノール系抗菌剤の

濃度は、１０～５０００ｍｇ／Ｌであることが好ましく、２０～３０００ｍｇ／Ｌであることがより好ましい。

[0013] また、フェノール系抗菌剤は、常温固体で且つ水難溶解性のものが好ましい。なお、本出願において、常温固体とは、単体の融点が３５℃以上であることをいう。水難溶解性とは、２０℃の水への溶解度が３０００ｍｇ／Ｌ以下であることをいう。

[0014] 具体的なフェノール系抗菌剤としては、クロロフェノール系抗菌剤では、例えば、トリクロサン（5-chloro-2-[2,4-dichlorophenoxyl]phenol）、クロルチモール、カルバクロル、クロロフェン、ジクロロフェン、ヘキサクロロフェン、クロロキシレノール、クロロクレゾール等が挙げられる。これらのうちトリクロサンが特に好ましい。パラベン類では、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、パラオキシ安息香酸イソブチル、パラオキシ安息香酸ベンジル等が挙げられる。これらのうちパラオキシ安息香酸プロピルが特に好ましい。その他のフェノール系抗菌剤では、Ｏ－フェニルフェノール、４－イソプロピルメチルフェノール等が挙げられる。

[0015] アルカリ性水溶液は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸３ナトリウム等といったアルカリ剤の水溶液であって、さらに上記フェノール系抗菌剤を溶解させたものである。アルカリ性水溶液に含まれるアルカリ剤は、単一種で構成されていてもよく、また、複数種で構成されていてもよい。

[0016] アルカリ性水溶液は、ｐＨが９以上であり、１０以上であることが好ましい。一方、アルカリ性水溶液は、ｐＨが１４以下であることが好ましく、１３以下であることがより好ましい。

[0017] アルカリ性水溶液には、製造される抗菌剤含有液の保存安定性を高める観点から、ポリビニルピロリドンが含まれていてもよい。ポリビニルピロリド

ンの含有量は、フェノール系抗菌剤の含有量に対する質量比で０．１～０．５であることが好ましい。

[0018] また、アルカリ性水溶液には、その他にフェノール系抗菌剤の抗菌性に大きな影響を及ぼさない程度に界面活性剤や有機溶剤が含まれていてもよい。界面活性剤としては、例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸ナトリウム、ラウリルメチルタウリン塩等のアニオン性のものが挙げられる。有機溶剤としては、例えば、水混和性のエタノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、グリセリン、プロピレングリコール等が挙げられる。但し、これらの界面活性剤や有機溶剤は実質的に含まれていないことが好ましい。

[0019] アルカリ性水溶液に混合する酸は、酸水溶液等の液体であってもよく、また、水溶性固体であってもよい。

[0020] 酸は、無機酸であってもよく、また、有機酸であってもよい。具体的には、無機酸としては、塩酸（希塩酸）、硫酸（希硫酸）、リン酸等が挙げられ、有機酸としては、例えば、酢酸、クエン酸等が挙げられる。酸は、単一種で構成されていてもよく、また、複数種で構成されていてもよい。

[0021] 酸は、ｐＨが６以下であり、ｐＨは１～６であることが好ましく、２～５であることがより好ましい。

[0022] 酸には、アルカリ性水溶液と同様に、製造される抗菌剤含有液の保存安定性を高める観点から、ポリビニルピロリドンが含まれていてもよい。ポリビニルピロリドンの含有量は、フェノール系抗菌剤の含有量に対する質量比で０．１～０．５であることが好ましい。

[0023] 酸は、酸性の緩衝液であってもよい。かかる酸性の緩衝液としては、例えば、Ｂｉｓ－Ｔｒｉｓ（Bis(2-hydroxyethyl)iminotris(hydroxymethyl)methane）水溶液、ＨＥＰＥＳ（2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid）水溶液、リン酸二水素ナトリウム水溶液、クエン酸・リン酸水素二ナトリウム水溶液等が挙げられる。

[0024] 酸には、アルカリ性水溶液の場合と同様、フェノール系抗菌剤の抗菌性に

大きな影響を及ぼさない程度に界面活性剤や有機溶剤が含まれていてもよい。

[0025] アルカリ性水溶液と酸との混合方法は、バッチ混合方式であってもよく、また、連続方式であってもよい。

[0026] バッチ混合方式としては、混合槽にアルカリ性水溶液及び酸のうち一方を仕込んでおき、そして、他方を徐々に添加すると共にプロペラ翼、アンカー翼、ホモミキサーなどの攪拌翼等を用いて混合する方法が挙げられる。このとき、アルカリ性水溶液に酸を添加してもよく、また、酸にアルカリ性水溶液を添加してもよい。

[0027] 連続混合方式としては、アルカリ性水溶液及び酸を合流させたものを混合器に流通させて混合する方法が挙げられる。連続混合方式で用いる混合器としては、例えば、静止型混合器、ラインミキサー、マイクロミキサー等が挙げられる。

[0028] また、連続混合方式としては、アルカリ性水溶液及び酸のそれぞれを別々に混合器に流入させ、混合器内部においてそれらを流通させながら混合する方法も挙げられる。具体的には、例えば、図１に示すように、Ｔ字管状の混合器１０の直管部分１１の一方側からアルカリ性水溶液及び他方側から酸をそれぞれ流入させて中央で衝突接触させ、それらを総流量１～１００ｍｌ／ｍｉｎで分岐管部分１２（例えば、細孔部分の流路径０．１～０．５ｍｍ、及び流路長さ０．３～３ｍｍ）に流通させる方法である。

[0029] さらに、連続混合方式としては、図２に示すような、内部隔壁２３によって第１及び第２室２１，２２に区画され、それらのそれぞれがノズル（液出し部）２１ａ，２２ａを有する容器２０を用いる方法も挙げられる。具体的には、この容器２０における第１室２１にフェノール系抗菌剤を含有するｐＨ９以上のアルカリ性水溶液及び第２室２２にｐＨ６以下の酸をそれぞれ入れ、図３に示すように、容器２０を圧縮等して第１室２１のノズル２１ａからアルカリ性水溶液Ａ及び第２室２２のノズル２２ａから酸Ｂをそれぞれ同時に流出させ、容器２０外でそれらを衝突させて混合する方法である。

[0030] ここで、アルカリ性水溶液と酸との混合割合は、混合体積比でアルカリ性水溶液／酸＝１／４００～１００／１とすることが好ましい。

[0031] 製造された抗菌剤含有液は、抗菌剤濃度が、当該アルカリ性水溶液と酸との混合水溶液におけるフェノール系抗菌剤の溶解度未満であってもよく、また、それ以上であってもよい。抗菌剤含有液は、抗菌剤濃度がフェノール系抗菌剤の溶解度未満の場合、フェノール系抗菌剤が水を主成分とする水系溶媒に溶解した抗菌剤溶液となり、抗菌剤濃度がフェノール系抗菌剤の溶解度以上の場合、フェノール系抗菌剤の微粒子が析出し、フェノール系抗菌剤が水を主成分とする水系分散媒に分散した抗菌剤分散液となる。後者の抗菌剤分散液の場合、フェノール系抗菌剤の微粒子の平均粒子径は５０～５０００ｎｍであることが好ましい。このフェノール系抗菌剤の微粒子の平均粒子径は動的光散乱法により測定されるものである。

[0032] 製造された抗菌剤含有液は、有効な抗菌性の発現と使用時の取り扱いの観点から、ｐＨが４～９であることが好ましく、５～８であることがより好ましい。

[0033] 製造された抗菌剤含有液は、有効な抗菌性の発現と析出粒子の凝集抑制とのバランスの観点から、各フェノール系抗菌剤の種類に応じて適当な濃度を有することが好ましい。例えば、フェノール系抗菌剤がトリクロサンの場合、抗菌剤含有液における濃度が８～２００ｍｇ／Ｌであることが好ましく、１０～１５０ｍｇ／Ｌであることがより好ましい。従来の知見からすれば、このようなフェノール系抗菌剤の濃度は抗菌性を発現させるのには十分とは言えないものであるが、本実施形態に係る抗菌剤含有液の製造方法によれば、フェノール系抗菌剤を溶解させたｐＨ９以上のアルカリ性水溶液とｐＨ６以下の酸とを混合することにより、従来は抗菌性を発現しなかったような低濃度のフェノール系抗菌剤でも優れた抗菌性を発揮する水系の抗菌剤含有液を製造することができる。

[0034] 製造された抗菌剤含有液には、フェノール系抗菌剤の抗菌性に大きな影響を及ぼさない程度に防腐剤、粘調剤、各種高分子などが添加されてもよい。

そして、製造された抗菌剤含有液は、家庭用品、化粧品、香粧品等に添加されて用いられる。

実施例

[0035] ［試験評価１］

（抗菌剤含有液）

＜実施例１＞

図１に示すのと同様の構成のＴ字状の混合器（ＳＵＳ３１６製で管内流路径が０．１５ｍｍのマイクロミキサー）を用い、室温下（２０℃）、直管部分の一方側からトリクロサン濃度が２００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液（溶媒：アルカリ水、ＮａＯＨ濃度：０．０２ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ：１２）及び他方側から酸として酸性の緩衝液であるＨＥＰＥＳ水溶液（ＨＥＰＥＳ濃度：０．１ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ５．１）を、混合体積比がアルカリ性水溶液／ＨＥＰＥＳ水溶液＝１／１で且つ総流量が６ｍｌ／ｍｉｎとなるようにそれぞれシリンジポンプで送液して流入させた。そして、分岐管部分から回収された抗菌剤含有液を実施例１とした。

[0036] 実施例１の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0037] ＜実施例２＞

トリクロサン濃度が５０ｍｇ／Ｌであるアルカリ性水溶液を用いたことを除いて実施例１と同様にして得た抗菌剤含有液を実施例２とした。

[0038] 実施例２の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0039] ＜実施例３＞

トリクロサン濃度が２４ｍｇ／Ｌであるアルカリ性水溶液を用いたことを除いて実施例１と同様にして得た抗菌剤含有液を実施例３とした。

[0040] 実施例３の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１２ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0041] ＜実施例４＞

トリクロサン濃度が２０ｍｇ／Ｌであるアルカリ性水溶液を用いたことを除いて実施例１と同様にして得た抗菌剤含有液を実施例４とした。

[0042] 実施例４の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１０ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0043] ＜実施例５＞

トリクロサン濃度が８００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液（溶媒：アルカリ水、ＮａＯＨ濃度：０．０６ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ：１３）を用いると共に、酸として酸性の緩衝液であるリン酸二水素ナトリウム水溶液（リン酸二水素ナトリウム濃度：０．１ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ４．４）を用いたことを除いて実施例１と同様にして得た抗菌剤含有液を水で４倍体積に希釈した抗菌剤含有液を実施例５とした。

[0044] 実施例５の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0045] ＜実施例６＞

試験管を用い、室温下（２０℃）、濃度が０．０５ｍｏｌ／Ｌのクエン酸水溶液（ｐＨ：２．１）に、トリクロサン濃度が２００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液（溶媒：アルカリ水、$NaHCO_3$濃度：０．０４ｍｏｌ／Ｌ、Na_2CO_3濃度０．０６ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ：１０．３）を、混合体積比がアルカリ性水溶液／クエン酸水溶液＝１／１となるように添加した。そして、試験管内に得られた抗菌剤含有液を実施例６とした。

[0046] 実施例６の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが５．９であった。

[0047] ＜実施例７＞

試験管を用い、室温下（２０℃）、濃度が０．０５ｍｏｌ／ＬのＨＥＰＥＳ水溶液（ｐＨ５．２）に、トリクロサン濃度が１００００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液（溶媒：アルカリ水、ＮａＯＨ濃度：１ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ：１３．６）を、混合体積比がアルカリ性水溶液／ＨＥＰＥＳ水溶液＝１／９９となるように添加した。そして、試験管内に得られた抗菌剤含有液を実施例

７とした。

[0048] 実施例７の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．７であった。

[0049] ＜実施例８＞

試験管を用い、室温下（２０℃）、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液（溶媒：アルカリ水、$NaHCO_3$濃度：０．０２ｍｏｌ／Ｌ、Na_2CO_3濃度０．０３ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ：１０．３）に、濃度が１ｍｏｌ／Ｌの硫酸（ｐＨ：０．５）を、混合体積比がアルカリ性水溶液／硫酸＝４９／１となるように添加した。そして、試験管内に得られた抗菌剤含有液を実施例８とした。

[0050] 実施例８の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが６．７であった。

[0051] ＜実施例９＞

試験管を用い、室温下（２０℃）、濃度が０．０５ｍｏｌ／Ｌのクエン酸水溶液（ｐＨ：２．１）に、トリクロサン濃度が２００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液（溶媒：アルカリ水、リン酸３ナトリウム濃度：０．１ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ：１２．６）を、混合体積比がアルカリ性水溶液／クエン酸水溶液＝１／１となるように添加した。そして、試験管内に得られた抗菌剤含有液を実施例９とした。

[0052] 実施例９の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0053] ＜実施例１０＞

図２に示すのと同様の構成の容器を用い、その第１室にトリクロサン濃度が８００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液（溶媒：アルカリ水、ＮａＯＨ濃度：０．０２ｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ：１２）及び第２室に濃度が０．１ｍｏｌ／ＬのＨＥＰＥＳ水溶液（ｐＨ：５．１）をそれぞれ入れ、容器の第１室のノズルからアルカリ性水溶液及び第２室のノズルからＨＥＰＥＳ水溶液をそれぞれ同時に流出させて容器外で、混合体積比がアルカリ性水溶液／ＨＥＰＥＳ水

溶液＝１／１となるようにそれらを衝突させて混合し、得られた抗菌剤含有液を実施例１０とした。

[0054] 実施例１０の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が４００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0055] ＜比較例１＞

試験管を用い、室温下（２０℃）、トリクロサン濃度が４０ｇ／Ｌのエタノール溶液に、ＨＥＰＥＳ濃度が０．０５ｍｏｌ／Ｌ及びＮａＯＨ濃度が０．０１ｍｏｌ／Ｌの水性溶液を、混合体積比がエタノール溶液／水性溶液＝１／３９９となるように添加した。そして、試験管内に得られた抗菌剤含有液を比較例１とした。

[0056] 比較例１の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0057] ＜比較例２＞

トリクロサンのエタノール溶液の代わりにトリクロサン濃度が４０ｇ／Ｌのプロピレングリコール溶液を用いたことを除いて比較例１と同様にして得た抗菌剤含有液を比較例２とした。

[0058] 比較例２の抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が１００ｍｇ／Ｌ、及びｐＨが７．０であった。

[0059] （試験評価方法）

＜抗菌性試験＞

ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト・アガー（Soybean Casein Digest Agar（ＳＣＤＡ））平板（和光純薬工業社製）上において３０℃で一夜培養した大腸菌（Escherichia coli NBRC3972）を一白金耳掻き取り、それを滅菌生理食塩水に懸濁させて接種菌液とした。

[0060] 実施例１～１０及び比較例１～２のそれぞれの抗菌剤含有液１ｍｌに、上記接種菌液１０μＬを添加し、それにより両者を１０分間接触させた。そして、接触後プレート法により生菌数を計測し、菌数の減少数の対数値（Ｌｏｇ減少数）が２以上であれば抗菌性あり：○、２未満であれば抗菌性なし：

×と評価した。

[0061] ＜粒子の有無・粒子径測定＞

実施例１～１０及び比較例１～２のそれぞれの抗菌剤含有液について、ゼータ電位・粒径測定システム（大塚電子社製　型番：ELSZ-2）を用い、動的光散乱法により粒子の析出の有無及び平均粒子径を測定した。

[0062] （試験評価結果）

表１～３は試験結果を示す。

[0063]

[表1]

	アルカリ性水溶液 A	酸 B	混合方法	混合後 TC濃度	混合後 pH	抗菌性	粒子析出	平均粒子径
実施例1	TC(トリカルバサン)：200mg/L 溶媒：アルカリ水 NaOH：0.02mol/L pH：12	HEPES：0.1mol/L	T字管状混合器を使用 混合体積比：A/B＝1/1 総流量：6ml/min	100mg/L	7.0	○	有	200nm
実施例2	TC： 50mg/L 溶媒：アルカリ水 NaOH：0.02mol/L pH：12	HEPES：0.1mol/L	T字管状混合器を使用 混合体積比：A/B＝1/1 総流量：6ml/min	25mg/L	7.0	○	有	150nm
実施例3	TC： 24mg/L 溶媒：アルカリ水 NaOH：0.02mol/L pH：12	HEPES：0.1mol/L	T字管状混合器を使用 混合体積比：A/B＝1/1 総流量：6ml/min	12mg/L	7.0	○	無	—
実施例4	TC： 20mg/L 溶媒：アルカリ水 NaOH：0.02mol/L pH：12	HEPES：0.1mol/L	T字管状混合器を使用 混合体積比：A/B＝1/1 総流量：6ml/min	10mg/L	7.0	○	無	—
実施例5	TC：800mg/L 溶媒：アルカリ水 NaOH：0.06mol/L pH：13	リン酸2水素ナトリウム ：0.1mol/L	T字管状混合器を使用 混合体積比：A/B＝1/1 総流量：6ml/min その後水で4倍希釈	100mg/L	7.0	○	有	1100nm

[0064]

[表2]

	アルカリ性水溶液 A	酸 B	混合方法	混合後 TC濃度	混合後 pH	抗菌性	粒子析出	平均粒子径
実施例6	TC：200mg/L 溶媒：アルカリ水 $NaHCO_3$：0.04mol/L Na_2CO_3：0.06mol/L pH：10.3	クエン酸：0.05mol/L pH：2.1	試験管内で酸にアルカリ性水溶液を添加 混合体積比：A/B＝1/1	100mg/L	5.9	○	有	400nm
実施例7	TC：10000mg/L 溶媒：アルカリ水 NaOH：1mol/L pH：13.6	HEPES：0.05mol/L pH：5.2	試験管内で酸にアルカリ性水溶液を添加 混合体積比：A/B＝1/99	100mg/L	7.7	○	有	320nm
実施例8	TC：100mg/L 溶媒：アルカリ水 $NaHCO_3$：0.02mol/L Na_2CO_3：0.03mol/L pH：10.3	硫酸：1mol/L pH：0.5	試験管内でアルカリ性水溶液に酸を添加 混合体積比：A/B＝49/1	100mg/L	6.7	○	有	350nm
実施例9	TC：200mg/L 溶媒：アルカリ水 リン酸3ナトリウム：0.1mol/L pH：12.6	クエン酸：0.05mol/L pH：2.1	試験管内で酸にアルカリ性水溶液を添加 混合体積比：A/B＝1/1	100mg/L	7.0	○	有	400nm
実施例10	TC：800mg/L 溶媒：アルカリ水 NaOH：0.02mol/L pH：12	HEPES：0.1mol/L pH：5.1	図2の容器を使用 混合体積比：A/B＝1/1	400mg/L	7.0	○	有	500nm

[0065]

[表3]

	トリクロサン(TC)溶液 A	水性溶液 B	混合方法	混合後 TC濃度	混合後 pH	抗菌性	粒子析出	平均粒子径
比較例1	TC：40g/L 溶媒：エタノール	HEPES：0.05mol/L NaOH ：0.01mol/L	試験管内でTC溶液に水性溶液を添加 混合体積比：A/B＝1/399	100mg/L	7.0	×	有	200nm
比較例2	TC：40g/L 溶媒：プロピレングリコール	HEPES：0.05mol/L NaOH ：0.01mol/L	試験管内でTC溶液に水性溶液を添加 混合体積比：A/B＝1/399	100mg/L	7.0	×	無	－

[0066] 表１～３によれば、比較例１～２では抗菌性が認められないが、実施例１

～１０では、トリクロサンが比較例１及び２と比較して大幅に低い濃度でも顕著な抗菌性が認められることが分かる。この理由は定かではないが、ｐＨを変化させて得られた実施例１～１０のトリクロサンの抗菌剤含有液は、トリクロサンの存在状態が比較例１～２に比べて特異であることが関連しているのではないかと推測される。

[0067] トリクロサンの濃度が１００ｍｇ／Ｌである実施例１及び５～９、２５ｍｇ／Ｌである実施例２、並びに４００ｍｇ／Ｌである実施例１０は抗菌剤分散液であるのに対し、トリクロサンの濃度が１２ｍｇ／Ｌである実施例３及び１０ｍｇ／Ｌである実施例４は抗菌剤溶液であった。実施例１の平均粒子径は２００ｎｍ、実施例２の平均粒子径は１５０ｎｍ、実施例５の平均粒子径は１１００ｎｍ、実施例６の平均粒子径は４００ｎｍ、実施例７の平均粒子径は３２０ｎｍ、実施例８の平均粒子径は３５０ｎｍ、実施例９の平均粒子径は４００ｎｍ、及び実施例１０の平均粒子径は５００ｎｍであった。また、エタノール溶液である比較例１は抗菌剤分散液であるのに対し、プロピレングリコール溶液である比較例２は抗菌剤溶液であった。比較例１の平均粒子径は２００ｎｍであった。

[0068] ［試験評価２］

（抗菌剤含有液）

＜実施例１１＞

１００ｍＬメスフラスコに、濃度が１ｍｏｌ／Ｌの水酸化ナトリウム（ＮａＯＨ）水溶液（キシダ化学社製）６ｍＬ、トリクロサン（チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社製）８０ｍｇ、及びポリビニルピロリドン（ＩＳＰ：ＰＶＰ－Ｋ３０，重量平均分子量：６００００）２８ｍｇを入れ、そこにさらに水を加えて１００ｍＬとし、そのトリクロサン及びポリビニルピロリドンを溶解させたアルカリ性水溶液を調整した。アルカリ性水溶液のｐＨは１３であった。このアルカリ性水溶液における水酸化ナトリウム、トリクロサン、及びポリビニルピロリドンの濃度は、それぞれ６０ｍｍｏｌ／Ｌ、８００ｍｇ／Ｌ、及び１００ｍｇ／Ｌであり、ポリビニルピロリドン／トリクロ

サンの質量比は０．３５である。リン酸二水素ナトリウム（和光純薬工業社製）を濃度が１００ｍｍｏｌ／Ｌとなるように水に溶解させた酸性水溶液を調整した。酸性水溶液のｐＨは４．４であった。アルカリ性水溶液及び酸性水溶液をそれぞれ２０℃に調温した。

[0069] 図１に示すのと同様の構成のＴ字状の混合器（分岐管部分が孔径０．１５ｍｍ及び孔長さ１．０ｍｍの円筒孔であるマイクロミキサー）を用い、室温下（２０℃）、直管部分の一方側からアルカリ性水溶液及び他方側から酸性水溶液を、混合体積比がアルカリ性水溶液／酸性水溶液＝１／１で且つ総流量が６ｍｌ／ｍｉｎとなるようにそれぞれシリンジポンプで送液して流入させた。そして、分岐管部分から回収された抗菌剤含有液を実施例１１とした。この実施例１１の抗菌剤含有液のトリクロサン濃度は４００ｍｇ／Ｌであった。

[0070] （試験評価方法）

実施例１１について、ゼータ電位・粒径測定システム（大塚電子社製　型番：ELSZ-2）を用い、動的光散乱法により平均粒子径を測定し、また、外観評価（調製直後及び調整から室温１日保存後）を行った。

[0071] （試験評価結果）

表４は試験結果を示す。

[0072]

[表4]

	アルカリ性水溶液 A				酸 B		PVP/TC 質量比	混合体積比 A／B	混合条件	平均粒子径 nm	外観評価	
	NaOH mmol/L	TC mg/L	PVP mg/L	pH	酸種：mmol/L	pH					調製直後	1日保存後
実施例11	60	800	280	13	リン酸2水素Na:100	4.4	0.35	1/1	孔径0.15mm 総流量6mL/min	51	透明	変化なし

[0073] 表４によれば、実施例１１の平均粒子径は５１ｎｍであった。また、実施例１１の外観評価は、調整直後が透明であり、１日保存後も変化は無く、状態変化が見られなかった。

[0074] ［試験評価３］

（製造例　抗菌剤含有液（トリクロサン分散液）の調製）

（１）Ａ液～Ｃ液の調製

Ａ液：トリクロサン濃度が４００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液

１００ｍＬメスフラスコに、トリクロサン（チバ・スペシャルティ・ケミカルズ社製）４０ｍｇをとり、そこに濃度が０．１ｍｏｌ／Ｌの水酸化ナトリウム水溶液（キシダ化学社製）２０ｍＬを加えて溶解させた後、さらにイオン交換水を加えて１００ｍＬとして調整したトリクロサン濃度が４００ｍｇ／Ｌのアルカリ性水溶液をＡ液とした。Ａ液のｐＨは１２であった。

[0075] Ｂ液：ＨＥＰＥＳ水溶液

１００ｍｌメスフラスコに、ＨＥＰＥＳ（和光純薬工業社製）２．３８３ｇをとり、そこにイオン交換水を加えて溶解させて１００ｍＬとして調整したＨＥＰＥＳ水溶液をＢ液とした。Ｂ液のｐＨは５．１であった。

[0076] Ｃ液：ＨＥＰＥＳ濃度が０．０５ｍｏｌ／ＬのＨＥＰＥＳ緩衝液

１００ｍＬメスフラスコに、ＨＥＰＥＳ２．３８３ｇをとり、そこにイオン交換水を加えて溶解させて１００ｍＬとした。また、別の１００ｍＬメスフラスコに、０．１ｍｏｌ／Ｌの水酸化ナトリウム水溶液を２０ｍＬとり、そこにイオン交換水を加えて希釈して１００ｍＬとした。そして、両者をビーカー内で混合して調整したＨＥＰＥＳ濃度が０．０５ｍｏｌ／ＬのＨＥＰＥＳ緩衝液をＣ液とした。Ｃ液のｐＨは７であった。

[0077] （２）抗菌剤含有液調製装置

３本の３０ｍＬプラスチックシリンジをそれぞれＡ液用、Ｂ液用、及びＣ液用とし、それぞれの先端に孔径０．２２μｍのメンブレンフィルターを装着し、マイクロシリンジポンプ（kd Scientific社製）に取り付けた。また、それぞれのシリンジ出口（フィルター出口）には、長さ２０ｃｍ及び内径０

．８ｍｍのＰＴＦＥ製チューブを接続した。そして、Ａ液用のチューブ及びＢ液用のチューブを、内径０．１５ｍｍのＴ字継手（ジーエルサイエンス）の対向する一対の接続部に、Ａ液とＢ液とが正面衝突するように接続した。Ｔ字継手の残る１つの接続部には長さ１０ｃｍ及び内径０．８ｍｍのＰＴＦＥ製チューブを接続し、このチューブ及びＣ液用のチューブを、内径１．３ｍｍのＴ字継手（スウェジロック）の対向する一対の接続部に、２液が正面衝突するように接続した。Ｔ字継手の残る１つの接続部には長さ１０ｃｍ及び内径０．８ｍｍのＰＴＦＥ製チューブを接続し、その先端をサンプリング口とした。

[0078] （３）抗菌剤含有液の調製

配管部分を事前にオートクレーブ内で滅菌した後、シリンジに各液を充填してトリクロサン分散液である抗菌剤含有液の調製を開始した。

[0079] マイクロシリンジポンプにより、Ａ液及びＢ液のそれぞれを３ｍｌ／ｍｉｎ、並びにＣ液を４２ｍｌ／ｍｉｎの流量で送液した。そして、送液開始から１分後、サンプリング口よりトリクロサン分散液である抗菌剤含有液を適量サンプリングした。このときサンプリングした抗菌剤含有液は、トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌ、ＨＥＰＥＳ濃度が０．０５ｍｏｌ／Ｌ、及びｐＨが７であった。

[0080] サンプリングした抗菌剤含有液について、ゼータ電位・粒径測定システム（大塚電子社製　型番：ELSZ-2）を用い、動的光散乱法により平均粒子径を測定したところ、調製から１分後で２００ｎｍ（抗菌剤含有液１）、２時間静置後には粒子径が大きくなって２３００ｎｍ（抗菌剤含有液２）、及び６時間静置後にはさらに粒子径が大きくなって２７１１　ｎｍ（抗菌剤含有液３）であった。

[0081] （抗菌活性評価）

＜試験例１＞

大腸菌（Escherichia coli NBRC3972）を用いて抗菌活性を評価した。

[0082] ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト・アガー（Soybean Casein Digest A

gar（ＳＣＤＡ））平板（和光純薬工業社製）上において３０℃で一夜培養した大腸菌（Escherichia coli NBRC3972）を一白金耳掻き取り、それを滅菌生理食塩水に懸濁させて接種菌液とした。

[0083] トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌ、５０ｍｇ／Ｌ、１００ｍｇ／Ｌ、及び４００ｍｇ／Ｌとなるようにそれぞれ濃度調整した抗菌剤含有液１の１ｍＬに、上記接種菌液１０μＬを添加し、それにより両者を１０分間接触させた。同様の試験を、抗菌剤含有液２及び１００％プロピレングリコールにトリクロサンを溶解させた後、Ｃ液で希釈して調整した溶解状態のトリクロサン溶液（以下、「比較品」という。）のそれぞれについても行った。

[0084] 接触後の菌数のＬｏｇ減少量から抗菌活性を比較した。具体的には、接触後の試験液をレシチン・ポリソルベート（Lecithin Polysorbate）を用いて希釈することで不活性化し、それをソイビーン・カゼイン・ダイジェスト・レシチン・ポリソルベート・アガー（Soybean Casein Digest-Lecithin Polysorbate Agar）に塗布し、３０℃で一晩培養して得られたコロニー数を測定することにより試験時の生残菌数を算出した。また、接種菌液を希釈してＳＣＤＡに塗布し、３０℃で一晩培養して得られたコロニー数を測定することにより初発菌数を算出した。この初発菌数に対する生残菌数の減少菌数の常用対数を菌数のＬｏｇ減少量とした。表５は試験結果を示す。

[0085] [表5]

トリクロサン濃度 ｍｇ／Ｌ	抗菌剤含有液１ 平均粒子径 ２００ｎｍ	抗菌剤含有液２ 平均粒子径 ２３００ｎｍ	比較品 溶解状態
２５	３．４９	１．３７	０．００
５０	４．６５	５．４３	０．００
１００	５．４３＜	５．４３＜	０．１１
４００	５．４３＜	５．４３＜	－＊

数値は菌数のLog減少量(-log N/No c.f.u./ml)を示す。但し、Nは接触試験後の菌数及びNoは初めの菌数を示す。表中＊は試験結果無し。表中＜はその値を超える値（検出限界値）であることを示す。

[0086] これによれば、抗菌剤含有液１は、トリクロサン濃度２５ｍｇ／Ｌ、５０ｍｇ／Ｌ、及び１００ｍｇ／Ｌにおいて、比較品より顕著な抗菌活性がみら

れるのが分かる。

[0087] また、抗菌剤含有液２は、トリクロサン濃度２５ｍｇ／Ｌにおいて、比較品より高い抗菌活性がみられ、また、トリクロサン濃度５０ｍｇ／Ｌ、及び１００ｍｇ／Ｌにおいて比較品より顕著な抗菌活性がみられるのが分かる。

[0088] ＜試験例２＞

黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus NBRC13276）を用いて抗菌活性を評価した。

[0089] 菌体を黄色ブドウ球菌として試験例１と同様にして接種菌液を調整した。トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌ、２００ｍｇ／Ｌ、及び４００ｍｇ／Ｌとなるようにそれぞれ濃度調整した抗菌剤含有液１の１ｍＬに、上記接種菌液１０μＬを添加し、それにより両者を１０分間接触させた。同様の試験を、抗菌剤含有液２及び比較品のそれぞれについても行った。そして、接触後の菌数のＬｏｇ減少量から抗菌活性を比較した。表６は試験結果を示す。

[0090] [表6]

トリクロサン濃度 ｍｇ／Ｌ	抗菌剤含有液１ 平均粒子径 ２００ｎｍ	抗菌剤含有液２ 平均粒子径 ２３００ｎｍ	比較品 溶解状態
２５	４．７０＜	２．６５＜	０．１２
２００	４．７０＜	４．７０＜	－*
４００	４．７０＜	４．７０＜	０．１７

数値は菌数のLog減少量(-log N/No c.f.u./ml)を示す。但し、Nは接触試験後の菌数及びNoは初めの菌数を示す。表中＊は試験結果無し。表中＜はその値を超える値（検出限界値）であることを示す。

[0091] これによれば、抗菌剤含有液１は、トリクロサン濃度２５ｍｇ／Ｌ及び４００ｍｇ／Ｌにおいて、比較品より顕著な抗菌活性がみられるのが分かる。

[0092] 抗菌剤含有液２は、トリクロサン濃度２５ｍｇ／Ｌにおいて、比較品より高い抗菌活性がみられ、また、トリクロサン濃度４００ｍｇ／Ｌにおいて比較品より顕著な抗菌活性がみられるのが分かる。

[0093] ＜試験例３＞

緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa NBRC13275）を用いて抗菌活性を評価した。

[0094] 菌体を緑膿菌として試験例１と同様にして接種菌液を調整した。トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌ、２００ｍｇ／Ｌ、及び４００ｍｇ／Ｌとなるようにそれぞれ濃度調整した抗菌剤含有液１の１ｍＬに、上記接種菌液１０μＬを添加し、それにより両者を１０分間接触させた。同様の試験を、抗菌剤含有液２及び比較品のそれぞれについても行った。そして、接触後の菌数のＬｏｇ減少量から抗菌活性を比較した。表７は試験結果を示す。

[0095] [表7]

トリクロサン濃度 ｍｇ／Ｌ	抗菌剤含有液１ 平均粒子径 ２００ｎｍ	抗菌剤含有液２ 平均粒子径 ２３００ｎｍ	比較品 溶解状態
２５	１．７７	１．１９	０．５０
２００	１．７７	２．８４	－*
４００	４．７７＜	４．７７＜	－*

数値は菌数のLog減少量(-log N/No c.f.u./ml)を示す。但し、Nは接触試験後の菌数及びNoは初めの菌数を示す。表中＊は試験結果無し。表中＜はその値を超える値（検出限界値）であることを示す。

[0096] これによれば、抗菌剤含有液１及び２は、トリクロサン濃度２５ｍｇ／Ｌにおいて、比較品より高い抗菌活性がみられるのが分かる。また、トリクロサン濃度４００ｍｇ／Ｌにおいて、緑膿菌に対する顕著な抗菌活性が得られるのが分かる。

[0097] よって、抗菌剤含有液１及び２は、優れた抗菌性を有し、且つ緑膿菌に対しても抗菌活性を有する。

[0098] ＜試験例４＞

アオカビ（Penicillium citrinum NBRC 6532）を用いて抗黴活性を評価した。

[0099] 菌体をアオカビの胞子液として試験例１と同様にして接種菌液を調整した。トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌ、１００ｍｇ／Ｌ、２００ｍｇ／Ｌ、及び４００ｍｇ／Ｌとなるようにそれぞれ濃度調整した抗菌剤含有液１の１ｍＬに、上記接種菌液１０μＬを添加し、それにより両者を１０分間接触させた。同様の試験を、抗菌剤含有液２及び比較品のそれぞれについても行った。そして、接触後の菌数のＬｏｇ減少量から抗菌活性を比較した。表８は試

験結果を示す。

[0100] [表8]

トリクロサン濃度 ｍｇ／Ｌ	抗菌剤含有液１ 平均粒子径 ２００ｎｍ	抗菌剤含有液２ 平均粒子径 ２３００ｎｍ	比較品 溶解状態
２５	０．４０	０．４７	○
１００	１．３３	１．１２	○
２００	２．２３＜	２．２３＜	○
４００	２．２３＜	２．２３＜	○

数値は菌数のLog減少量(-log N/No c.f.u./ml)を示す。但し、Nは接触試験後の菌数及びNoは初めの菌数を示す。
表中＜はその値を超える値（検出限界値）であることを示す。

[0101] 一般的にトリクロサンはアオカビに対し有効でないと考えられており、比較品では抗黴活性がみられなかった。

[0102] しかしながら、表８によれば、抗菌剤含有液１及び２は、トリクロサン濃度２５ｍｇ／Ｌにおいて、アオカビに対する抗黴作用がみられるのが分かる。また、トリクロサン濃度２００ｍｇ／Ｌ及び４００ｍｇ／Ｌにおいて、アオカビに対する顕著な抗黴活性が得られるのが分かる。

[0103] よって、抗菌剤含有液１及び２は優れた抗黴作用を有する。

[0104] ＜試験例５＞

抗菌剤含有液１及び比較品を用い、クロカワカビ（Cladosporium cladosporioides NBRC6348）、アオカビ（Penicillium citrinum NBRC6352）、キャンディダ（Candida albicans NBRC1061）、アルカリジェネス（Alcaligenes faecalis NBRC13111）、クレブシエラ（Klebsiella pneumoniae NBRC14940）、プロテウス（Proteus vulgaris NBRC3167）、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa NBRC13275）、シュードモナス（Pseudomonas putida NBRC14164）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus NBRC13276）、セラチア（Serratia marcescense NBRC12648）、バチルス（Bacillus cereus（分離株）、Bacillus coagulans（分離株））、及び大腸菌（Escherichia coli NBRC3972）といった様々の菌に対する抗菌活性を評価する抗菌性試験を行った。

[0105] なお、NBRC株についてはNITE biological research centerより購入した。

また、アルカリジェネス（Alcaligenes faecalis NBRC13111）、クレブシエラ（Klebsiella pneumoniae NBRC14940）、プロテウス（Proteus vulgaris NBRC3167）、緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa NBRC13275）、シュードモナス（Pseudomonas putida NBRC14164）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus NBRC13276）、及びセラチア（Serratia marcescence NBRC12648）については菌体を変えた以外は試験例１と同様にして接種菌液を調製した。クロカワカビ（Cladosporium cladosporioides NBRC6348）及びアオカビ（Penicillium citrinum NBRC6352）については、ポテト・デキストロース・アガー（Poteto Dextrose Agar（ＰＤＡ））平板培地（ディフコ社製）を用いて２５℃で１週間培養した後にツイン８０（東京化成工業社製）を用いて胞子液を調製して接種菌液とした。さらに、Candida albicansについては、グルコース・ペプトン・アガー（Glucose Pepton Agar（ＧＰＡ））平板培地（和光純薬工業社製）上において３０℃で３日間培養した菌を用いて試験例１と同様にして接種菌液を調製した。

[0106] トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌ、５０ｍｇ／Ｌ、１００ｍｇ／Ｌ、及び４００ｍｇ／Ｌとなるようにそれぞれ濃度調整した抗菌剤含有液１の１ｍＬに、上記各接種菌液１０μＬを添加し、それにより両者を１０分間接触させた。同様の試験を、比較品についても行った。接触後の菌数のＬｏｇ減少量が１以上となるトリクロサン濃度（ｍｇ／Ｌ）を比較した。表９は試験結果を示す。

[0107]

[表9]

	抗菌剤含有液１ 平均粒子径 ２００ｎｍ	比較品 溶解状態
クロカワカビ（Cladosporium cladosporioides NBRC6348）	２５	４００＜
アオカビ（Penicillium citrinum NBRC6352）	１００	４００＜
キャンディダ（Candida albicans NBRC1061）	２５	４００
アルカリジェネス（Alcaligenes faecalis NBRC13111）	２５	４００
クレブシエラ（Klebsiella pneumoniae NBRC14940）	２５	４００
プロテウス（Proteus vulgaris NBRC3167）	２５	１００
緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa NBRC13275）	２００	４００＜
シュードモナス（Pseudomonas putida NBRC14164）	２５	４００
黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus NBRC13276）	２５	４００＜
セラチア（Serratia marcescense NBRC12648）	２００	４００
バチルス（Bacillus cereus（分離株））	２５	１００
バチルス（Bacillus coagulans（分離株））	２５	１００
大腸菌（Escherichia coli NBRC3972）	２５	４００

表中＜は400mg/Lであっても菌数のLog減少量が１未満であることを示す。

[0108] 抗菌剤含有液１（平均粒子径２００ｎｍ）は上記の全ての菌に対して、比較品よりも顕著な抗菌活性が得られるのが分かる。

[0109] ＜試験例６＞

トリクロサンの抗菌性の粒径依存性について試験を行った。

[0110] ソイビーン・カゼイン・ダイジェスト・アガー（Soybean Casein Digest Agar（ＳＣＤＡ））平板（和光純薬工業社製）上において３０℃で一夜培養した大腸菌（Escherichia coli NBRC3972）を一白金耳掻き取り、それを滅菌生理食塩水に懸濁させて接種菌液とした。

[0111] トリクロサン濃度が２５ｍｇ／Ｌとなるように濃度調整した抗菌剤含有液１の１ｍＬに、上記接種菌液１０μＬを添加し、それにより両者を１０分間接触させた。同様の試験を抗菌剤含有液２及び３のそれぞれについても行った。そして、それぞれの接触後の菌数のＬｏｇ減少量から抗菌活性を比較した。表１０は試験結果を示す。

[0112]

[表10]

	トリクロサン平均粒子径 nm	菌数のＬｏｇ減少量
抗菌剤含有液１	２００	４．７０＜
抗菌剤含有液２	２３００	２．６５＜
抗菌剤含有液３	２７１１	１．７５

菌数のLog減少量は［-log N/No c.f.u./ml］の値である。
但し、Nは接触試験後の菌数及びNoは初めの菌数を示す。
表中＜はその値を超える値（検出限界値）であることを示す。

[0113] これによれば、いずれの平均粒子径のトリクロサンでも抗菌活性が認められるが、平均粒子径が２００ｎｍの抗菌剤含有液１ではそれが著しく高いことが分かる。

[0114] 以上の通り、抗菌剤含有液１～３は、トリクロサンを有機溶媒や界面活性剤で可溶化して用いた場合に比べ、様々なグラム陰性細菌、グラム陽性細菌、真菌に対して優れた抗菌・抗黴活性を有し、しかも、トリクロサンが有効でないとされていた緑膿菌（Pseudomonas aeruginosa）、アオカビ（Penicillium citrinum）、クロカワカビ（Cladosporium cladosporioides）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）に対しても抗菌活性を有し、一部の黴にも抗菌作用を有することが分かる。

産業上の利用可能性

[0115] 本発明は、家庭用、医療用、業務用の洗浄剤、防汚剤、消臭防臭剤の他、化粧品、香粧品、衛生品等に添加されて用いられる抗菌剤含有液の製造方法について有用である。

符号の説明

[0116] １０ 混合器

１１ 直管部分

１２ 分岐管部分

２０ 容器

２１ 第１室

２１ａ，２２ａ　ノズル（液出し部）

２２　第２室

２３　隔壁

請求の範囲

[請求項1] フェノール系抗菌剤を溶解させたｐＨ９以上のアルカリ性水溶液とｐＨ６以下の酸とを混合する抗菌剤含有液の製造方法。

[請求項2] 上記抗菌剤含有液は、動的光散乱法により測定される平均粒子径が５０～５０００ｎｍであるフェノール系抗菌剤の微粒子を含む、請求項１に記載された抗菌剤含有液の製造方法。

[請求項3] 上記アルカリ性水溶液のフェノール系抗菌剤の濃度が１０～５０００ｍｇ／Ｌである、請求項１又は２に記載された抗菌剤含有液の製造方法。

[請求項4] 上記アルカリ性水溶液と上記酸とを、アルカリ性水溶液／酸＝１／４００～１００／１の混合体積比で混合する、請求項１乃至３のいずれかに記載された抗菌剤含有液の製造方法。

[請求項5] 上記アルカリ性水溶液と上記酸との混合を連続混合方式で行う、請求項１乃至４のいずれかに記載された抗菌剤含有液の製造方法。

[請求項6] 上記フェノール系抗菌剤が、クロロフェノール系抗菌剤、パラベン類、及びイソプロピルメチルフェノールのうち少なくとも一種である請求項１乃至５のいずれかに記載された抗菌剤含有液の製造方法。

[請求項7] 上記フェノール系抗菌剤がトリクロサンである請求項１乃至６のいずれかに記載された抗菌剤含有液の製造方法。

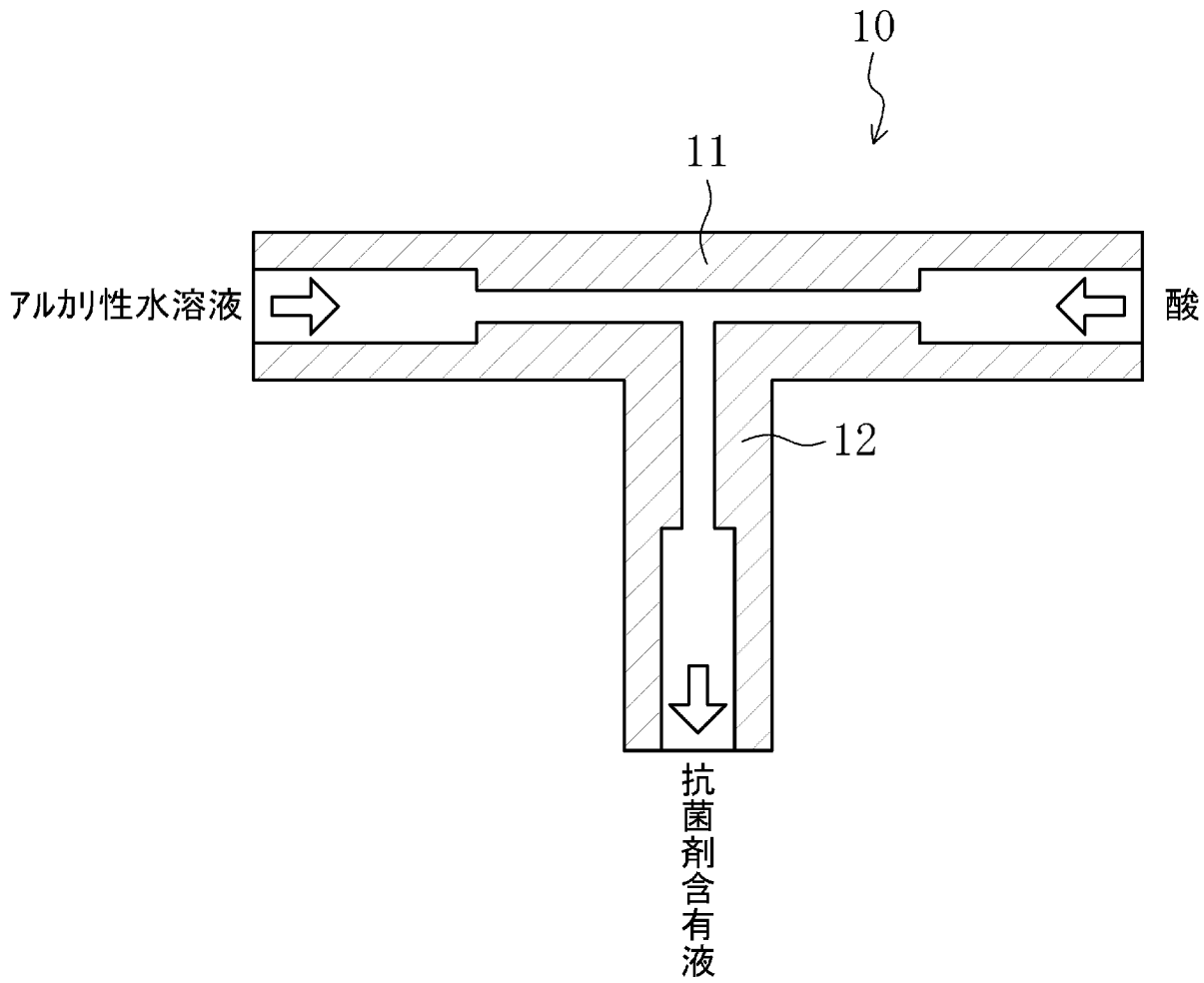
[請求項8] 上記抗菌剤含有液における上記フェノール系抗菌剤であるトリクロサンの濃度が８～２００ｍｇ／Ｌである請求項７に記載された抗菌剤含有液の製造方法。

[請求項9] 上記酸が酸性の緩衝液である請求項１乃至８のいずれかに記載された抗菌剤含有液の製造方法。

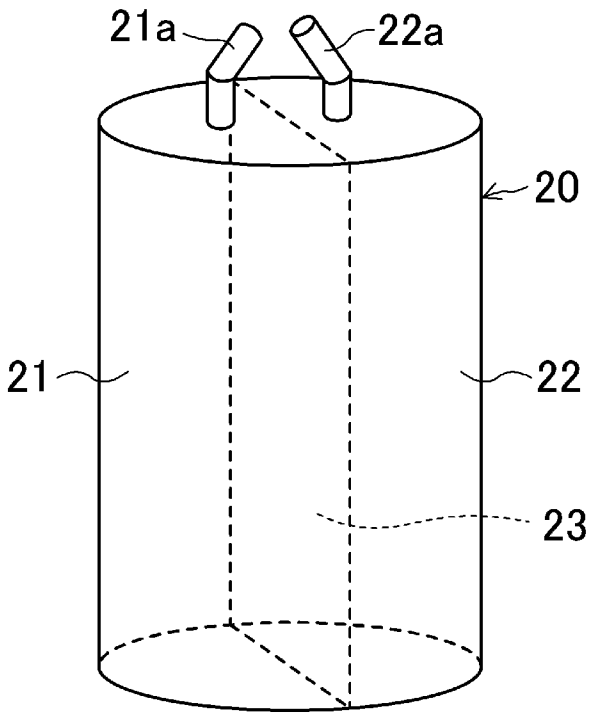
[請求項10] 各々、液出し部を有する第１及び第２室を備えた容器を用い、該容器における第１室にフェノール系抗菌剤を含有するｐＨ９以上のアルカリ性水溶液及び第２室にｐＨ６以下の酸をそれぞれ入れ、該容器の第１室の液出し部からアルカリ性水溶液及び第２室の液出し部から酸

をそれぞれ同時に流出させて該容器外でそれらを混合する、動的光散乱法により測定される平均粒子径が５０～５０００ｎｍであるフェノール系抗菌剤の微粒子を含む抗菌剤含有液の製造方法。

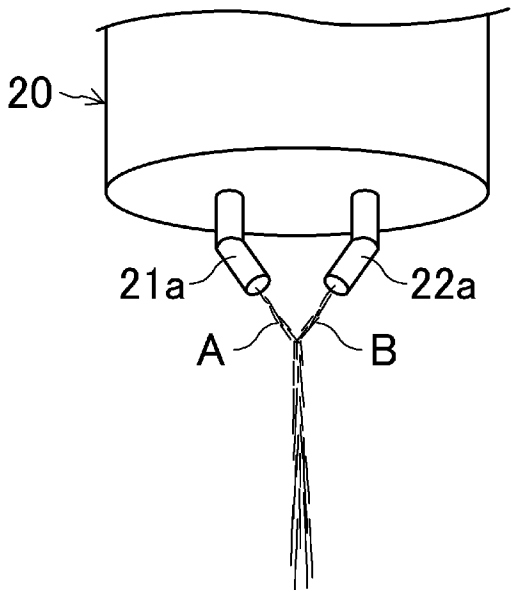
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/003451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A01N31/16(2006.01)i, *A01N25/02*(2006.01)i, *A01N31/08*(2006.01)i, *A01N37/10*(2006.01)i, *A01P3/00*(2006.01)i, *A61K8/34*(2006.01)i, *A61K8/37*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01N31/16, A01N25/02, A01N31/08, A01N37/10, A01P3/00, A61K8/34, A61K8/37

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2002-532518 A (Omya AG.), 02 October, 2002 (02.10.02), Par. Nos. [0035], [0036] & US 6569229 B1 & EP 1139741 A & WO 2000/036913 A2	1 2-10
A	JP 2004-535416 A (ICI Americas Inc.), 25 November, 2004 (25.11.04), Par. No. [0003] & US 2003/0091667 A1 & EP 1392116 A & WO 2002/098222 A1	1-10
A	JP 3-58902 A (Bayer AG.), 14 March, 1991 (14.03.91), Page 2, upper left column, line 2 to upper right column, line 10 & US 5190932 A & EP 410213 A1	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 August, 2009 (12.08.09)	25 August, 2009 (25.08.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/003451

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-504629 A (Novapharm Research (Australia) PTY Ltd.), 27 April, 1999 (27.04.99), Page 6, lines 9 to 21 & US 6146651 A & EP 1103273 A1 & WO 1996/033748 A1	1-10
A	JP 4-18001 A (Earth Chemical Co., Ltd.), 22 January, 1992 (22.01.92), Page 1, lower right column, line 25 to page 2, upper left column, line 12 (Family: none)	1-10
A	JP 2008-63499 A (Kao Corp.), 21 March, 2008 (21.03.08), Claim 1; Par. No. [0017] (Family: none)	1-10
A	JP 11-9667 A (Kabushiki Kaisha Zero), 19 January, 1999 (19.01.99), Claim 3; Par. Nos. [0015], [0016] (Family: none)	1-10
A	JP 51-109911 A (Sadaaki NISHIMURA), 29 September, 1976 (29.09.76), Claim 1; example 1 (Family: none)	1-10
A	JP 58-43902 A (Yonezawa Chemical Co., Ltd.), 14 March, 1983 (14.03.83), Claim 1 (Family: none)	1-10
A	JP 2-36104 A (Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.), 06 February, 1990 (06.02.90), Claims 1, 2 (Family: none)	1-10
A	JP 11-180809 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 06 July, 1999 (06.07.99), Claim 1; Par. No. [0017] & US 6541038 B1 & EP 1034903 A1 & WO 1999/026767 A1	1-10
A	JP 2002-60303 A (Bayer AG.), 26 February, 2002 (26.02.02), Claim 1; Par. Nos. [0002], [0003] & US 2002/0040977 A1 & EP 1180326 A1	1-10

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／００３４５１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A01N31/16(2006.01)i, A01N25/02(2006.01)i, A01N31/08(2006.01)i, A01N37/10(2006.01)i, A01P3/00(2006.01)i, A61K8/34(2006.01)i, A61K8/37(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A01N31/16, A01N25/02, A01N31/08, A01N37/10, A01P3/00, A61K8/34, A61K8/37

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2002-532518 A（オミヤ・アーゲー）2002.10.02, 段落【００３５】,【００３６】 & US 6569229 B1 & EP 1139741 A & WO 2000/036913 A2	1
A		２－１０
A	JP 2004-535416 A（アイシーアイ　アメリカズ　インコーポレイテッド）2004.11.25, 段落【０００３】 & US 2003/0091667 A1 & EP 1392116 A & WO 2002/098222 A1	１－１０

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１２．０８．２００９	２５．０８．２００９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｈ　４１５９
今井　周一郎
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／００３４５１

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 3-58902 A（バイエル・アクチエンゲゼルシヤフト）1991.03.14, 第２頁左上欄第２行－同頁右上欄第１０行 & US 5190932 A & EP 410213 A1	１－１０
A	JP 11-504629 A（ノバファーム　リサーチ　（オーストラリア）　プロプライアタリー　リミティッド）1999.04.27, 第６頁第９－２１行 & US 6146651 A & EP 1103273 A1 & WO 1996/033748 A1	１－１０
A	JP 4-18001 A（アース製薬株式会社）1992.01.22, 第１頁右下欄第２５行－第２頁左上欄第１２行（ファミリーなし）	１－１０
A	JP 2008-63499 A（花王株式会社）2008.03.21, 請求項１, 段落【００１７】（ファミリーなし）	１－１０
A	JP 11-9667 A（株式会社　ゼロ）1999.01.19, 請求項３, 段落【００１５】,【００１６】（ファミリーなし）	１－１０
A	JP 51-109911 A（西村　貞明）1976.09.29, 請求項１, 実施例１（ファミリーなし）	１－１０
A	JP 58-43902 A（米澤化学工業株式会社）1983.03.14, 請求項１（ファミリーなし）	１－１０
A	JP 2-36104 A（第一工業製薬株式会社）1990.02.06, 請求項１, ２（ファミリーなし）	１－１０
A	JP 11-180809 A（昭和電工株式会社）1999.07.06, 請求項１, 段落【００１７】 & US 6541038 B1 & EP 1034903 A1 & WO 1999/026767 A1	１－１０
A	JP 2002-60303 A（バイエル　アクチェンゲゼルシャフト）2002.02.26, 請求項１, 段落【０００２】,【０００３】 & US 2002/0040977 A1 & EP 1180326 A1	１－１０