

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3722268号

(P3722268)

(45) 発行日 平成17年11月30日(2005.11.30)

(24) 登録日 平成17年9月22日(2005.9.22)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A O 1 N 43/80

A O 1 N 43/80 1 O 2

A O 1 N 25/22

A O 1 N 25/22

A O 1 N 37/44

A O 1 N 37/44

請求項の数 2 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願平11-230876	(73) 特許権者	000001063 栗田工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目4番7号
(22) 出願日	平成11年8月17日(1999.8.17)	(74) 代理人	100075351 弁理士 内山 充
(65) 公開番号	特開2000-143413(P2000-143413A)	(72) 発明者	八木 稔 東京都新宿区西新宿三丁目4番7号 栗田 工業株式会社内
(43) 公開日	平成12年5月23日(2000.5.23)	(72) 発明者	臼井 麗 東京都新宿区西新宿三丁目4番7号 栗田 工業株式会社内
審査請求日	平成13年3月1日(2001.3.1)	審査官	松本 直子
(31) 優先権主張番号	特願平10-249736		
(32) 優先日	平成10年9月3日(1998.9.3)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

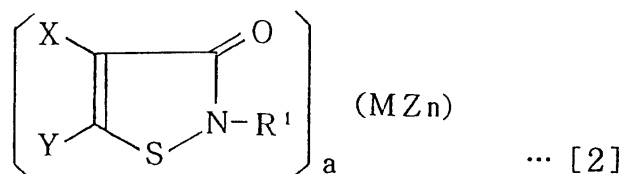
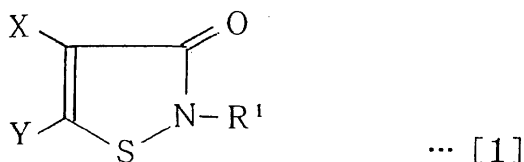
(54) 【発明の名称】 抗菌性組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式[1]又は一般式[2]で表されるイソチアゾロン化合物及び一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体(前記イソチアゾロン化合物に対して0.1~50モル倍の配合量)を含有し、該誘導体が一般式[3]で表されるアミノカルボン酸の金属塩、一般式[3]で表される1種若しくは2種以上のアミノカルボン酸がペプチド結合で結合した化合物若しくはその金属塩、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸と他のアミノカルボン酸がペプチド結合で結合した化合物若しくはその金属塩、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸のN-アセチル化物若しくはその金属塩又は一般式[3]で表されるアミノカルボン酸のアミドである組成物を水又は親水性有機溶媒に溶解したものであることを特徴とする抗菌性組成物。

【化 1】



(ただし、式中、 R^1 は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はアラルキル基である。X及びYは、水素若しくはハロゲン、又は、イソチアゾロン化合物の4位置と5位置の炭素と共にベンゼン環を形成するものである。Mは、アルカリ金属、アルカリ土類金属、重金属又はアミンの陽イオンであり、Zは、錯化合物を形成するに十分な溶解度を有する陽イオンMとの化合物を形成する陰イオンである。aは、1又は2であり、nは、陰イオンZが陽イオンMの原子価を満たす整数である。)

【化 2】



(ただし、式中、 R^2 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基で置換された炭素数1～5のアルキル基、 R^3 は、直鎖状又は分岐を有する炭素数1～5のアルキレン基、 R^4 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、ウレイド基、メチルチオ基若しくは4-イミダゾリル基で置換された炭素数1～5のアルキル基、又は、 R^2 と R^4 はN-(R^3)_b-Cと共に無置換、ヒドロキシル基置換若しくはオキソ基置換複素環基を形成するものである。bは、0又は1である。)

【請求項 2】

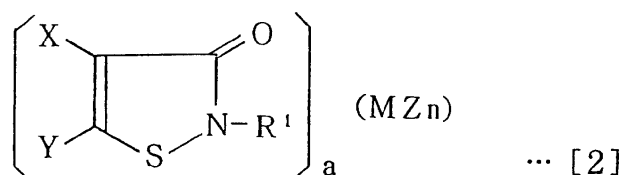
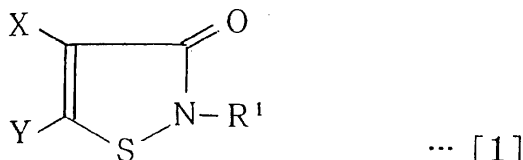
一般式[1]又は一般式[2]で表されるイソチアゾロン化合物及び一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体(前記イソチアゾロン化合物に対して0.1～50モル倍の配合量)を含有し、該誘導体が一般式[3]で表される1種若しくは2種以上のアミノカルボン酸がペプチド結合で結合した化合物若しくはその金属塩である組成物を水又は親水性有機溶媒に溶解したものであることを特徴とする抗菌性組成物。

10

20

30

【化 8】



(ただし、式中、 R^1 は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はアラルキル基である。X及びYは、水素若しくはハロゲン、又は、イソチアゾロン化合物の4位置と5位置の炭素と共にベンゼン環を形成するものである。Mは、アルカリ金属、アルカリ土類金属、重金属又はアミンの陽イオンであり、Zは、錯化合物を形成するに十分な溶解度を有する陽イオンMとの化合物を形成する陰イオンである。aは、1又は2であり、nは、陰イオンZが陽イオンMの原子価を満たす整数である。)

【化 9】



(ただし、式中、 R^2 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基で置換された炭素数1~5のアルキル基、 R^3 は、直鎖状又は分岐を有する炭素数1~5のアルキレン基、 R^4 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、ウレイド基、メチルチオ基若しくは4-イミダゾリル基で置換された炭素数1~5のアルキル基、又は、 R^2 と R^4 は $\text{N}-(\text{R}^3)_b-\text{C}$ と共に無置換、ヒドロキシル基置換若しくはオキソ基置換複素環基を形成するものである。bは、0又は1である。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗菌性組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は、イソチアゾロン化合物を含有し、かつイソチアゾロン化合物の分解を抑制し、またイソチアゾロン化合物の皮膚刺激性を低減することができる抗菌性組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンに代表されるイソチアゾロン化合物は、抗菌力に優れていることから冷却水系、紙パルプ、塗料、接着剤、切削油、し尿処理などの各種の系のスライムコントロール剤、抗菌剤、抗藻剤、抗カビ剤として広く使用されている。しかし、イソチアゾロン化合物は極めて不安定な化合物であるために、これらの化合物を配合した薬品を効果的に使用するためには、製品安定性向上のための検討が必要となり、さまざまな取り組みが行われてきた。

例えば、特公昭54-23968号公報には、殺生物的に活性な化合物であり、種々の生物有機体、特に微生物の制御に有用であり、しかも、通常の添加物、汚染物や過激な条件による分解に耐え、特に熱安定性に優れたコンプレックスとして、イソチアゾロン化合物

10

20

30

40

50

の塩化カルシウム、塩化亜鉛などの金属塩コンプレックスが提案されている。また、米国特許第3870795号明細書には、イソチアゾロン化合物の溶液に、硝酸カルシウム、硝酸マグネシウムなどの金属硝酸塩や、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カルシウムなどの金属亜硝酸塩を添加することにより、イソチアゾロン化合物の分解を抑制し、安定化し得ることが報告されている。

特開昭61-56174号公報と特開昭61-212576号公報には、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンなどのイソチアゾロン化合物を、プロピレングリコール、1,5-ペンタンジオール、ベンジルアルコールなどの溶液とし、塩化銅、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、硝酸銅などの金属塩を添加したイソチアゾロン安定化溶液が提案されている。

しかし、これらの製剤を水や有機溶媒でさらに希釈して使用すると、イソチアゾロン化合物の安定性が著しく低下するという問題があった。特開平5-124917号公報には、イソチアゾロンとL-シスチンなどの硫黄含有化合物を併用する分解に対する防護方法が提案されている。しかし、L-シスチンは、水及び親水性有機溶媒への溶解度が低く、配合が困難であるという問題がある。このために、イソチアゾロン化合物の分解を抑制することができる安定性に優れた抗菌性組成物が求められていた。また、イソチアゾロン化合物は皮膚刺激性が強いものが多く、これらを配合した薬品は取扱いに十分な注意が必要であった。なお、特開平5-246807号公報には、ポリリシンなどのポリカチオン化合物とイソチアゾロンとの組成物が開示されているが、ポリリシンはイソチアゾロン化合物の分解を抑制する作用を有しないことが分かっている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、イソチアゾロン化合物を含有し、かつイソチアゾロン化合物の分解を抑制し、またイソチアゾロン化合物の皮膚刺激性を低減することができる抗菌性組成物を提供することを目的としてなされたものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、特定のアミノカルボン酸及びその誘導体が、イソチアゾロン化合物を安定化し、かつイソチアゾロン化合物の皮膚刺激性を低減する作用を有することを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(1)一般式[1]又は一般式[2]で表されるイソチアゾロン化合物及び一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体(前記イソチアゾロン化合物に対して0.1~50モル倍の配合量)を含有し、該誘導体が一般式[3]で表されるアミノカルボン酸の金属塩、一般式[3]で表される1種若しくは2種以上のアミノカルボン酸がペプチド結合で結合した化合物若しくはその金属塩、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸と他のアミノカルボン酸がペプチド結合で結合した化合物若しくはその金属塩、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸のN-アセチル化物若しくはその金属塩又は一般式[3]で表されるアミノカルボン酸のアミドである組成物を水又は親水性有機溶媒に溶解したものであることを特徴とする抗菌性組成物。

【化3】

10

20

30

40

ル基である。X及びYは、水素若しくはハロゲン、又は、イソチアゾロン化合物の4位置と5位置の炭素と共にベンゼン環を形成するものである。Mは、アルカリ金属、アルカリ土類金属、重金属又はアミンの陽イオンであり、Zは、錯化合物を形成するに十分な溶解度を有する陽イオンMとの化合物を形成する陰イオンである。aは、1又は2であり、nは、陰イオンZが陽イオンMの原子価を満たす整数である。)

【化11】



10

(ただし、式中、 R^2 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基で置換された炭素数1~5のアルキル基、 R^3 は、直鎖状又は分岐を有する炭素数1~5のアルキレン基、 R^4 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシル基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、ウレイド基、メチルチオ基若しくは4-イミダゾリル基で置換された炭素数1~5のアルキル基、又は、 R^2 と R^4 はN-(R^3) $_b$ -Cと共に無置換、ヒドロキシル基置換若しくはオキソ基置換複素環基を形成するものである。bは、0又は1である。)、

を提供するものである。

20

さらに、本発明の好ましい態様として、

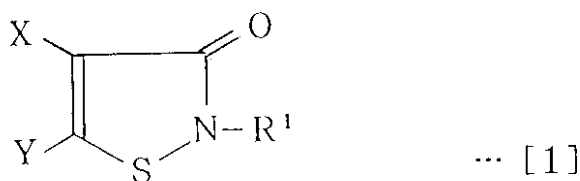
(3)一般式[1]又は一般式[2]で表されるイソチアゾロン化合物の含有量が、0.1~10重量%である第(1)項又は第(2)項記載の抗菌性組成物、を挙げることができる。

【0005】

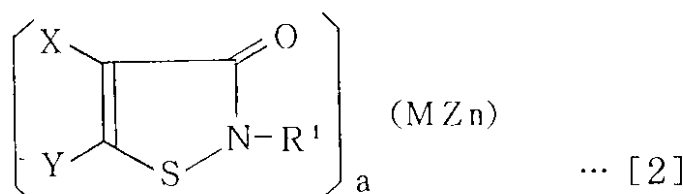
【発明の実施の形態】

本発明の抗菌性組成物は、一般式[1]又は一般式[2]で表されるイソチアゾロン化合物及び一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体を含有する。

【化5】



30



40

一般式[1]及び一般式[2]において、 R^1 は、水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基又はアラルキル基である。X及びYは、水素若しくはハロゲン、又は、イソチアゾロン化合物の4位置と5位置の炭素と共にベンゼン環を形成するものである。Mは、アルカリ金属、アルカリ土類金属、重金属又はアミンの陽イオンであり、Zは、錯化合物を形成するに十分な溶解度を有する陽イオンMとの化合物を形成する陰イオンである。aは、1又は2であり、nは、陰イオンZが陽イオンMの原子価を満たす整数である。

50

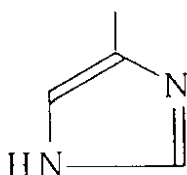
【化6】



一般式 [3] において、 R^2 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基で置換された炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、 R^3 は、直鎖状又は分岐を有する炭素数 1 ~ 5 のアルキレン基、 R^4 は、水素又は無置換の若しくはカルボキシル基 (- COOH)、カルバモイル基 (- CONH₂)、ヒドロキシル基 (- OH)、フェニル基 (- C₆H₅)、ヒドロキシフェニル基 (- C₆H₄OH)、ウレイド基 (- NHCONH₂)、メチルチオ基 (- SCH₃) 若しくは 4 - イミダゾリル基

10

【化7】



20

で置換された炭素数 1 ~ 5 のアルキル基、又は、 R^2 と R^4 は $\text{N} - (\text{R}^3)_b - \text{C}$ と共に無置換、ヒドロキシル基置換若しくはオキソ基置換複素環基を形成するものである。b は、0 又は 1 である。

【0006】

一般式 [1] で表されるイソチアゾロン化合物としては、例えば、2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン、2 - エチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン、2 - オクチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン、5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン、5 - クロロ - 2 - オクチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン、4, 5 - ジクロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン、4, 5 - ジクロロ - 2 - オクチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン、1, 2 - ベンゾイソチアゾリン - 3 - オンなどを挙げるができる。一般式 [2] で表されるイソチアゾロン化合物としては、例えば、上記の一般式 [1] で表されるイソチアゾロン化合物の塩化マグネシウム、硝酸マグネシウム、塩化銅、硝酸銅、塩化カルシウムなどとの錯化合物を挙げるができる。

30

一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸としては、例えば、グリシン、アラニン、 α -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、サルコシン、シトルリン、メチオニン、 β -アミノ酪酸、 γ -アミノ酪酸、 δ -アミノ酪酸、 ϵ -アミノカプロン酸、フェニルアラニン、チロシン、ヒスチジン、プロリン、4 - ヒドロキシプロリン、2 - ピロリドン - 5 - カルボン酸、イミノ二酢酸などを挙げるができる。

40

【0007】

一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸がペプチド結合で結合した化合物としては、一般式 [3] で表される 1 種又は 2 種以上のアミノカルボン酸のみがペプチド結合で結合した化合物が好ましい。このような化合物としては、例えば、グリシルグリシン、グリシルグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシルグリシルグリリン、グリシルアラニン、グリシルアスパラギン、グリシルロイシン、グリシルイソロイシン、グリシルフェニルアラニン、グリシルプロリン、グリシルサルコシン、グリシルセリン、グリシルトレオニン、グリシル

50

バリン、グリシルグルタミン、アラニルアラニン、アラニルアスパラギン、アラニルグルタミン、アラニルグリシン、アラニルフェニルアラニン、アラニルチロシン、 α -アラニルヒスチジン、ポリアスパラギン酸、ポリグルタミン酸などを挙げることができる。

一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸の N - アセチル化物としては、例えば、N - アセチルグリシン、N - アセチルアラニン、N - アセチル - L - アスパラギン酸、N - アセチル - L - グルタミン酸、N - アセチルチロシンなどを挙げることができる。

一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸のアミドとしては、例えば、グリシンアミドなどを挙げることができる。

一般式 [3] で表される化合物又はその誘導体の金属塩としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などを挙げることができる。

一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸には、DL - 体、L - 体及び D - 体が存在する場合があるが、本発明組成物には、DL - 体、L - 体及び D - 体のいずれをも用いることができる。

本発明組成物において、一般式 [1] 又は一般式 [2] で表されるイソチアゾロン化合物の濃度に特に制限はないが、0.1 ~ 10 重量%であることが好ましく、0.5 ~ 8 重量%であることがより好ましい。一般式 [1] 又は一般式 [2] で表されるイソチアゾロン化合物の濃度が 0.1 重量%未満であると、製品としての抗菌性組成物の容量が大きくなり、輸送、貯蔵などに関して経済性が損なわれるおそれがある。一般式 [1] 又は一般式 [2] で表されるイソチアゾロン化合物の濃度が 10 重量%を超えると、抗菌性組成物の安定性が損なわれるおそれがある。

【 0 0 0 8 】

本発明組成物において、一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体の濃度に特に制限はないが、一般式 [1] 又は一般式 [2] で表されるイソチアゾロン化合物の 0.1 ~ 50 モル倍であることが好ましく、1 ~ 10 モル倍であることがより好ましい。

一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体の濃度がイソチアゾロン化合物の 0.1 モル倍未満であると、抗菌性組成物の安定性が損なわれ、イソチアゾロン化合物が分解しやすくなるとともに、皮膚刺激性が強くなるおそれがある。一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体の濃度は、通常はイソチアゾロン化合物の 50 モル倍以下で十分であり、イソチアゾロン化合物の 50 モル倍を超える一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体を配合しても、抗菌性組成物の安定性と皮膚刺激性の低減効果はそれ以上には向上しない。なお、一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸の誘導体がポリアミノ酸である場合は、抗菌性組成物中の濃度が 0.1 ~ 20 重量%であることが好ましい。

本発明組成物に使用する溶媒は、一般式 [1] 又は一般式 [2] で表されるイソチアゾロン化合物と一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体とが溶解するものであれば、特に制限はないが、使用対象系が水系である場合が多いので、水又は親水性有機溶媒であることが好ましい。親水性有機溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミドなどのアミド類、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコールなどのグリコール類、メチルセロソルブ、フェニルセロソルブ、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテルなどのグリコールエステル類、炭素数 8 以下のアルコール類、メチルアセテート、エチルアセテート、3 - メトキシブチルアセテート、2 - エトキシエチルアセテート、2 - エトキシプロピルアセテート、プロピレンカーボネートなどのエステル類などを挙げることができる。本発明の抗菌性組成物の pH は、7 以下とすることが好ましく、特に pH 2 ~ 5 とすることが、イソチアゾロン化合物の安定性を高める上で好ましい。

【 0 0 0 9 】

本発明の抗菌性組成物は、さらに必要に応じて、腐食防止剤、スケール防止剤、イソチアゾロン化合物以外の抗菌剤、消泡剤、界面活性剤、防藻剤などを配合することができる。腐食防止剤としては、例えば、トリルトリアゾール、ベンゾトリアゾール、メチルベンゾトリアゾール、モリブデン酸、タングステン酸、ケイ酸、亜硝酸、2 - ホスホノブタン -

10

20

30

40

50

1, 2, 4 - トリカルボン酸、ヒドロキシエチリデンジホスホン酸、ヘキサメタリン酸、トリポリリン酸、正リン酸及びこれらの塩類、塩化亜鉛、塩酸酸性塩化亜鉛、硫酸亜鉛、リグニンスルホン酸亜鉛、ヒドラジンなどを挙げるができる。

スケール防止剤としては、例えば、ポリアクリル酸、アクリル酸 / 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート の共重合体、アクリル酸 / 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート / メチルアクリレート の共重合体、アクリル酸 / アリルグルシジルエーテル類 の共重合体、アクリル酸 / 2 - ヒドロキシ - 3 - アリロキシ - 1 - プロパンスルホン酸 の共重合体、アクリル酸 / イソプレンスルホン酸 の共重合体、アクリル酸 / ビニルスルホン酸 の共重合体、アクリル酸 / アリルスルホン酸 の共重合体、ポリマレイン酸、マレイン酸又は無水マレイン酸 / イソブチレン の共重合体、マレイン酸又は無水マレイン酸 / スチレンスルホン酸 の共重合体、マレイン酸又は無水マレイン酸 / アクリル酸 の共重合体、マレイン酸又は無水マレイン酸 / 2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸 の共重合体、マレイン酸又は無水マレイン酸 / アミレン酸 の共重合体、マレイン酸又は無水マレイン酸 / アリル化蛍光物質 (5 - アリルベンゾスベレノール など) の共重合体、ポリアクリルアミド、ポリイタコン酸及びこれらの塩類などを挙げるができる。

10

【 0 0 1 0 】

抗菌剤としては、例えば、2 - ブロモ - 2 - ニトロ - 1, 3 - プロパンジオール、2, 2 - ジブromo - 2 - ニトロエタノールなどのハロゲン化脂肪族ニトロ化合物及びこれらのエステル類、ジブromoニトリプロピオンアミド、メチレンビスチオシアネートなどのアルキレンビスチオシアネート、1, 4 - ビスブromoアセトキシ - 2 - ブテン、ヘキサブromoジメチルスルホン、5 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロイソフタロニトリル、テトラクロロイソフタロニトリルなどのイソフタロニトリル系化合物、ジメチルジチオカルバメート、4, 5 - ジクロロ - 1, 2 - ジチオール - 3 - オン、3, 3, 4, 4, - テトラクロロテトラヒドロチオフェン - 1, 1 - ジオキシド、トリヨードアリルアルコール、ブromoニトロステレン、グルタルアルデヒド、フタルアルデヒド、イソフタルアルデヒド、テレフタルアルデヒドなどのアルデヒド系化合物、ジクロログリオキシム、 - クロロベンズアルドキシムアセテート、 - クロロベンズアルドキシムなどのベンズアルドキシム系化合物、5, 5 - ジメチルヒダントインなどを挙げるができる。

20

消泡剤としては、例えば、シリコン系又は非シリコン系消泡剤を、界面活性剤としては、例えば、アニオン性、カチオン性、ノニオン性、両性界面活性剤を、防藻剤としては、例

30

【 0 0 1 1 】

本発明組成物の態様として、一般式 [1] 又は一般式 [2] で表されるイソチアゾロン化合物 0.1 ~ 10 重量%、一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体 0.1 ~ 20 重量%、腐食防止剤 0 ~ 50 重量%、スケール防止剤 0 ~ 50 重量%、抗菌剤 0 ~ 30 重量%、消泡剤 0 ~ 10 重量%、界面活性剤 0 ~ 10 重量%、防藻剤 0 ~ 10 重量% 及び水又は親水性有機溶媒 30 ~ 99 重量% を含有する抗菌性組成物を挙げるができる。

本発明の抗菌性組成物は、その対象及び目的に応じて、適宜濃度を選定して使用することができる。例えば、紙パ抄紙系や冷却水系などのスライム防止を目的とする場合は、イソチアゾロン化合物の濃度が 0.1 ~ 25 g / m³ であることが好ましく、合成樹脂エマルジョン、でんぷん糊、でんぷんスラリー、塗料、金属加工油などの防腐を目的とする場合は、イソチアゾロン化合物の濃度が 1 ~ 5,000 g / m³ であることが好ましい。

40

本発明の抗菌性組成物は、イソチアゾロン化合物とアミノカルボン酸又はその誘導体を含有し、経時安定性と熱安定性に優れ、長期間にわたって保存してもイソチアゾロン化合物の分解を生ずることがなく、イソチアゾロン化合物に基づく優れた抗菌効果を発揮するとともに、イソチアゾロン化合物の皮膚刺激性が低減されているので、容易に取り扱うことができる。

【 0 0 1 2 】

【 実施例 】

50

以下に、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によりなんら限定されるものではない。

なお、実施例及び比較例において、抗菌性組成物の皮膚刺激性は、下記の方法により評価した。

調製した抗菌性組成物について、各々3匹の白色ウサギ(ニュージーランドホワイト種)を用いて皮膚刺激性スクリーニング試験を行う。ウサギの正常皮膚の1ヶ所を試験部位とし、各試験部位に希釈しない抗菌性組成物0.5mlをガーゼのパッチにつけ、4時間覆う。4時間後パッチを取り除き、試験部位を洗浄したのち、1時間、24時間、48時間及び72時間後の皮膚刺激性を、下記の基準に従って観察記録する。記録した紅斑と浮腫の数値の合計を平均して算出し、皮膚一次刺激性指数(P1I、0~8で数値化される。)として表示する。

10

紅斑の形成

- 0：紅斑なし。
- 1：非常に軽度の紅斑(かろうじて識別できる)。
- 2：はっきりした紅斑。
- 3：中程度ないし高度の紅斑。
- 4：高度の紅斑からわずかな痂皮の形成まで。

浮腫の形成

- 0：浮腫なし。
- 1：非常に軽度の浮腫(かろうじて識別できる)。
- 2：軽度の浮腫(はっきりした膨隆による明確な縁が識別できる)。
- 3：中程度の浮腫(約1mmの膨隆)。
- 4：高度の浮腫(約1mmの膨隆と暴露範囲を越えた広がり)。

20

実施例 1

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを1重量%含有するエチレングリコール溶液[ZONEN-F、市川合成化学(株)製]5.0重量部、グリシン0.62重量部及び水94.38重量部を混合して均一に溶解し、抗菌性組成物を調製した。この抗菌性組成物は、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンと2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの合計モル数に対して2モル倍のグリシンを含有する。

30

グリシンの代わりに、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体として、アラニン、 α -アラニン、DL-セリン、DL-トレオニン、DL-アスパラギン、L-グルタミン、サルコシン、DL- α -アミノ酪酸、 β -アミノ酪酸、DL-メチオニン、イミノ二酢酸、グリシルグリシン、グリシルグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシルグリシン、グリシル-L-グルタミン、L-アラニル-L-グルタミン、 α -アラニル-L-ヒスチジン、ピロリドンカルボン酸、N-アセチルグリシン、N-アセチル-L-チロシン、L-アスパラギン酸ナトリウム、L-グルタミン酸ナトリウム、シトルリン、フェニルアラニン及びグリシンアミドを用いて、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを1重量%含有するエチレングリコール溶液[ZONEN-F、市川合成化学(株)製]5.0重量部、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンと2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの合計モル数に対して2モル倍の一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体及び全量を100.0重量部とする水を混合して均一に溶解し、さらに25種の抗菌性組成物を調製した。

40

得られた26種の抗菌性組成物を室温で1カ月間放置したが、抗菌性組成物はすべて透明な液体の状態を保ち、析出物は認められなかった。

比較例 1

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを1重量%含有するエチレングリコール溶液[ZONEN-F、市川合成化学(株)製]5.0重量部及び水95.0重量部を混合して均一に溶解し、抗

50

菌性組成物を調製した。

この抗菌性組成物を室温で1カ月間放置したところ、黄橙色の析出物の発生が認められた。

実施例1及び比較例1の結果を、第1表に示す。

【0013】

【表1】

第1表

	番号	アミノカルボン酸又は誘導体	1カ月後の外観
実施例1	1	グリシン	透明液体、析出物なし
	2	アラニン	透明液体、析出物なし
	3	β -アラニン	透明液体、析出物なし
	4	DL-セリン	透明液体、析出物なし
	5	DL-トレオニン	透明液体、析出物なし
	6	DL-アスパラギン	透明液体、析出物なし
	7	L-グルタミン	透明液体、析出物なし
	8	サルコシン	透明液体、析出物なし
	9	DL- β -アミノ酪酸	透明液体、析出物なし
	10	γ -アミノ酪酸	透明液体、析出物なし
	11	DL-メチオニン	透明液体、析出物なし
	12	イミノ二酪酸	透明液体、析出物なし
	13	グリシルグリシン	透明液体、析出物なし
	14	グリシルグリシルグリシン	透明液体、析出物なし
	15	グリシルグリシルグリシルグリシン	透明液体、析出物なし
	16	グリシル-L-グルタミン	透明液体、析出物なし
	17	L-アラニル-L-グルタミン	透明液体、析出物なし
	18	β -アラニル-L-ヒスチジン	透明液体、析出物なし
	19	ピロリドンカルボン酸	透明液体、析出物なし
	20	N-アセチルグリシン	透明液体、析出物なし
	21	N-アセチル-L-チロシン	透明液体、析出物なし
	22	L-アスパラギン酸ナトリウム	透明液体、析出物なし
	23	L-グルタミン酸ナトリウム	透明液体、析出物なし
	24	シトルリン	透明液体、析出物なし
	25	フェニルアラニン	透明液体、析出物なし
	26	グリシンアミド	透明液体、析出物なし
比較例1	—	なし	黄橙色析出物あり

【0014】

第1表に見られるように、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンと2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含有し、一般式[3]で表されるアミノカル

10

20

30

40

50

ボン酸又はその誘導体を含有しない比較例 1 の抗菌性組成物は、室温で 1 カ月間放置すると析出物が発生するが、一般式 [3] で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体を含有する実施例 1 の抗菌性組成物は、室温で 1 カ月間放置しても外観的な変化は認めらず、経時的安定性に優れることが分かる。

実施例 2

実施例 1 で調製した抗菌性組成物のうち 2 3 種を、60 に保った恒温槽中に 48 時間放置したのち、5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンの含有量を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、その残留率を計算した。グリシンを含有する抗菌性組成物の 5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンの残留率は、76%であった。その他の抗菌性組成物の 5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンの残留率を、第 2 表に示す。

10

比較例 2

比較例 1 で調製した抗菌性組成物を、60 に保った恒温槽中に 48 時間放置したのち、5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンの含有量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。クロマトグラムに 5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンのピークは現れず、5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンは完全に分解していた。

比較例 3

5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンを 1.1 重量%、2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンを 1 重量%含有するエチレングリコール溶液 [Z O N E N - F、市川合成化学(株)製] 5.0 重量部、ポリリシン 2.0 重量部及び水 93.0 重量部を混合して均一に溶解し、抗菌性組成物を調製した。

20

この抗菌性組成物を、60 に保った恒温槽中に 48 時間放置したのち、5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンの含有量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。クロマトグラムに 5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンのピークは現れず、5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンは完全に分解していた。

実施例 2 及び比較例 2 ~ 3 の結果を、第 2 表に示す。

【 0 0 1 5 】

【 表 2 】

30

第2表

	番号	アミノカルボン酸又は誘導体	残留率 (%)
実施例 2	1	グリシン	76
	2	アラニン	60
	3	β -アラニン	58
	4	DL-セリン	71
	5	DL-トレオニン	76
	6	DL-アスパラギン	67
	7	L-グルタミン	78
	8	サルコシン	60
	9	DL- β -アミノ酪酸	73
	10	γ -アミノ酪酸	61
	11	DL-メチオニン	45
	12	イミノ二酢酸	99
	13	グリシルグリシン	100
	14	グリシルグリシルグリシン	100
	15	グリシルグリシルグリシルグリシン	100
	16	グリシル-L-グルタミン	100
	17	L-アラニル-L-グルタミン	100
	18	β -アラニル-L-ヒスチジン	88
	19	ピロリドンカルボン酸	52
	20	N-アセチルグリシン	35
	21	N-アセチル-L-チロシン	62
	22	L-アスパラギン酸ナトリウム	68
	23	L-グルタミン酸ナトリウム	74
比較例 2	—	なし	0
比較例 3	—	ポリリシン	0

【0016】

第2表に見られるように、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンと2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含有し、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体を含有しない比較例2の抗菌性組成物は、60で48時間放置すると、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンが完全に分解してしまう。しかし、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体を含有する実施例2の抗菌性組成物は、60で48時間放置しても、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの残留率が高く、熱安定性に優れている。特に、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸どうしがペプチド結合で結合した化合物であるグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシルグリシン、グリシル-L-グルタミン、L-アラニル-L-グルタミンを含有する抗菌性組成物では、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンは全く分解することなく、残留率100%を保って

10

20

30

40

50

いる。一般式〔3〕で表されるアミノカルボン酸の誘導体に類似する化合物であっても、 R^4 がアミノ基で置換されたアルキル基であるポリリシンを含有する比較例3の抗菌性組成物は、熱安定性が悪く、60℃で48時間放置すると、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンが完全に分解してしまう。

実施例3

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを1重量%含有するエチレングリコール溶液〔ZONEN-F、市川合成化学(株)製〕の代わりに、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを3重量%、塩化マグネシウム及び硝酸マグネシウムを含有する水溶液〔KATHON-WT、ロームアンドハース社製〕を用い、一般式〔3〕で表されるアミノカルボン酸の誘導体としてグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシルグリシン、グリシル-L-グルタミン及びL-アラニル-L-グルタミンを用い、実施例2と同様にして5種の抗菌性組成物を調製し、60℃に保った恒温槽中に48時間放置したのち、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの含有量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの残留率は、すべて100%であった。

比較例4

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを3重量%、塩化マグネシウム及び硝酸マグネシウムを含有する水溶液〔KATHON-WT、ロームアンドハース社製〕5.0重量部及び水95.0重量部を混合して均一に溶解し、抗菌性組成物を調製した。

この抗菌性組成物を60℃で48時間放置したのち、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの含有量を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの残留率は、51%であった。

実施例3及び比較例4の結果を、第3表に示す。

【0017】

【表3】

第3表

	番号	アミノカルボン酸又は誘導体	残留率 (%)
実施例3	13	グリシルグリシン	100
	14	グリシルグリシルグリシン	100
	15	グリシルグリシルグリシルグリシン	100
	16	グリシル-L-グルタミン	100
	17	L-アラニル-L-グルタミン	100
比較例4	—	なし	51

【0018】

第3表に見られるように、一般式〔3〕で表されるアミノカルボン酸がペプチド結合で結合した化合物であるグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシン、グリシルグリシルグリシルグリシン、グリシル-L-グルタミン、L-アラニル-L-グルタミンを含有する実施例3の抗菌性組成物は、60℃で48時間放置しても、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンは全く分解することなく、残留率100%を保っている。一方、一般式〔3〕で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体を含有しない比較例4の抗菌性組成物は、熱安定性が低く、60℃で48時間放置すると、5-クロロ-2-メチル

- 4 - イソチアゾリン - 3 - オンは、その約半量が分解してしまう。

実施例 4

5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンを 1.1 重量%、2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンを 1 重量%含有するエチレングリコール溶液 [Z O N E N - F、市川合成化学(株)製] 5.0 重量部、グリシルグリシン 1.09 重量部及び水 93.91 重量部を混合して均一に溶解し、抗菌性組成物を調製した。この抗菌性組成物は、5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンと 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンの合計モル数に対して 2 モル倍のグリシルグリシンを含有する。B a c i l l u s s u b t i l l u s を用いて、この抗菌性組成物の増殖阻止効果を調べた。

ペプトン 1 g / リットル及び酵母エキス 1 g / リットルを含む pH7 の液体培地に、B a c i l l u s s u b t i l l u s を 10^6 個 / ml となるように接種し、上記の抗菌性組成物を濃度が 20 mg / リットル、60 mg / リットル及び 100 mg / リットルとなるように添加し、30 で 24 時間振盪培養した。抗菌性組成物の濃度が 20 mg / リットルの場合は増殖阻止効果は認められなかったが、濃度が 60 mg / リットル及び 100 mg / リットルの場合は増殖阻止効果が認められた。

上記の抗菌性組成物を室温で 1 カ月放置したのち、同様にしてふたたび増殖阻止効果を調べた。抗菌性組成物の濃度が 20 mg / リットルの場合は増殖阻止効果は認められなかったが、濃度が 60 mg / リットル及び 100 mg / リットルの場合は増殖阻止効果が認められた。

比較例 5

5 - クロロ - 2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンを 1.1 重量%、2 - メチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オンを 1 重量%含有するエチレングリコール溶液 [Z O N E N - F、市川合成化学(株)製] 5.0 重量部及び水 95.0 重量部を混合して均一に溶解し、抗菌性組成物を調製した。この抗菌性組成物の B a c i l l u s s u b t i l l u s に対する増殖阻止効果を、実施例 4 と同様にして調べた。抗菌性組成物の濃度が 20 mg / リットルの場合は増殖阻止効果は認められなかったが、濃度が 60 mg / リットル及び 100 mg / リットルの場合は増殖阻止効果が認められた。

上記の抗菌性組成物を室温で 1 カ月放置したのち、同様にしてふたたび増殖阻止効果を調べた。抗菌性組成物の濃度が 20 mg / リットル、60 mg / リットル及び 100 mg / リットルのいずれの場合にも、増殖阻止効果は認められなかった。

実施例 4 及び比較例 5 の結果を、第 4 表に示す。

【 0 0 1 9 】

【 表 4 】

10

20

30

第4表

	使用時期	抗菌性組成物濃度 (mg/リットル)	増殖阻止効果
実施例4	調製直後	20	なし
		60	あり
		100	あり
	室温1カ月 放置後	20	なし
		60	あり
		100	あり
比較例5	調製直後	20	なし
		60	あり
		100	あり
	室温1カ月 放置後	20	なし
		60	なし
		100	なし

10

20

【0020】

第4表に見られるように、比較例5で調製した抗菌性組成物を室温で1カ月放置すると、*Bacillus subtilus*に対する増殖阻止効果が全く失われるのに対して、実施例4で調製したグリシルグリシンを含有する抗菌性組成物は、室温で1カ月放置したのちも増殖阻止効果を有し、本発明の抗菌性組成物が経時的安定性に優れることが分かる。

実施例5

実施例1と同様にして、一般式[3]で表されるアミノカルボン酸又はその誘導体として、グリシン、L-グルタミン酸ナトリウム、イミノ二酢酸及びグリシルグリシンを用い、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを1重量%含有するエチレングリコール溶液[ZONEN-F、市川合成化学(株)製]5.0重量部、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンと2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの合計モル数に対して2倍モルのアミノカルボン酸又はその誘導体及び全量を100.0重量部とする水を混合して均一に溶解し、4種の抗菌性組成物を調製した。

30

これらの抗菌性組成物について、上述の皮膚刺激性試験を行った。

比較例6

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを11重量%、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを1重量%含有するエチレングリコール溶液[ZONEN-F、市川合成化学(株)製]5.0重量部及び水95.0重量部を混合して均一に溶解し、抗菌性組成物を調製した。

40

この抗菌性組成物について、上述の皮膚刺激性試験を行った。

実施例5及び比較例6の結果を、第5表に示す。

【0021】

【表5】

第5表

	アミノカルボン酸	経過スコア					皮膚一次 刺激性指数
		種別	1時間	24時間	48時間	72時間	
実施例5	グリシン	紅斑	2.33	2.33	2.67	3.33	5.67
		浮腫	4.00	3.00	3.00	2.00	
		合計	6.33	5.33	5.67	5.33	
	L-グルタミン酸 ナトリウム	紅斑	2.33	2.33	2.67	3.33	5.67
		浮腫	4.00	3.00	3.00	2.00	
		合計	6.33	5.33	5.67	5.33	
	イミノ二酢酸	紅斑	2.33	3.00	2.67	3.33	5.42
		浮腫	4.00	2.33	2.00	2.00	
		合計	6.33	5.33	4.67	5.33	
	グリシルグリシン	紅斑	2.00	2.67	2.67	2.67	5.25
		浮腫	4.00	2.67	2.33	2.00	
		合計	6.00	5.34	5.00	4.67	
比較例6	なし	紅斑	3.33	3.00	3.33	3.33	7.25
		浮腫	4.00	4.00	4.00	4.00	
		合計	7.33	7.00	7.33	7.33	

【0022】

第5表に見られるように、アミノカルボン酸又はその誘導体の有無以外は同じ組成の実施例5と比較例6を比べると、グリシン、L-グルタミン酸ナトリウム、イミノ二酢酸又はグリシルグリシンを含有する実施例5の抗菌性組成物の方が、アミノカルボン酸又はその誘導体を含有しない比較例6の抗菌性組成物より皮膚一次刺激指数が小さく、アミノカルボン酸又はその誘導体を配合することにより、イソチアゾロン化合物を含有する抗菌性組成物の皮膚刺激性が低減されることが分かる。

【0023】

【発明の効果】

本発明の抗菌性組成物は、イソチアゾロン化合物とアミノカルボン酸又はその誘導体を含有し、経時安定性と熱安定性に優れ、長期間にわたって保存してもイソチアゾロン化合物の分解を生ずることがなく、イソチアゾロン化合物に基づく優れた抗菌効果を発揮するとともに、イソチアゾロン化合物の皮膚刺激性が低減され、容易に取り扱うことができる。

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平09 - 263504 (JP, A)
特開平09 - 278611 (JP, A)
特開平03 - 178969 (JP, A)
特開昭62 - 252708 (JP, A)
特開昭52 - 087230 (JP, A)
特表平05 - 503085 (JP, A)
米国特許第05160666 (US, A)
J.Soc.Cosmet.Chem. , 1980, Vol.31, No.5 , p.253-267
Journal of Applied Bacteriology , 1990, Vol.69 , p.569-577

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷ , DB名)

A01N 43/80 102

CAPLUS(STN)

REGISTRY(STN)