

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-126902

(P2011-126902A)

(43) 公開日 平成23年6月30日(2011.6.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
AO 1 N 43/80 (2006.01)	AO 1 N 43/80 1 O 2	4 H O 1 1
AO 1 P 3/00 (2006.01)	AO 1 P 3/00	

審査請求 有 請求項の数 4 O L 外国語出願 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2011-35567 (P2011-35567) (22) 出願日 平成23年2月22日 (2011.2.22) (62) 分割の表示 特願2005-60443 (P2005-60443) の分割 原出願日 平成17年3月4日 (2005.3.4) (31) 優先権主張番号 60/550503 (32) 優先日 平成16年3月5日 (2004.3.5) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 590002035 ローム アンド ハース カンパニー ROHM AND HAAS COMPA NY アメリカ合衆国 19106-2399 ペンシルバニア州 フィラデルフィア, イ ンディペンデンス モール ウェスト 1 OO (74) 代理人 110000589 特許業務法人センダ国際特許事務所 (72) 発明者 リーリャン・シェン・キア アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1900 2, アンブラー, ミーティングハウス・ロ ード・1130 最終頁に続く
--	--

(54) 【発明の名称】 N- (n-ブチル) -1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オンを含有する抗微生物組成物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】迅速性と長期持続性のいずれをも有し、微生物の効果的抑制を提供する、微生物の種々の菌株に対し向上した活性を有する抗微生物化合物の組合わせを提供する。

【解決手段】 (a) N- (n-ブチル) -1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン; および (b) 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含み、N- (n-ブチル) -1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比が36:1~11:1であり、かつ5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを2重量%を超えないで含有する抗微生物組成物。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン; および

(b) 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン

を含み、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比が36:1~11:1であり、かつ5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを2重量%を超えないで含有する抗微生物組成物。

【請求項 2】

(a) N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン; ならびに

(b) 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの混合物

を含み、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比が4:1までであり、かつN-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン対、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの混合物の重量比が7, 400:1~64:1である抗微生物組成物。

【請求項 3】

該組成物が、ハロゲン化抗微生物化合物を2重量%を超えないで含有する請求項2に記載の抗微生物組成物。

【請求項 4】

5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比が4:1~1:1である請求項3に記載の抗微生物組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オンと選択された抗微生物化合物との組合わせであって、その組合わせが、個々の抗微生物化合物について観察される活性よりも大きな活性を有する組合わせに関する。

【背景技術】

【0002】

少なくとも二つの抗微生物化合物を組合わせて使用することは、潜在的な市場を拡大させ、使用する濃度および費用を減少させ、および、廃棄物を減少させることができる。ある場合において、市販の抗微生物化合物は、特定の種類の微生物、たとえばある抗微生物化合物に対して耐性を有する微生物、に対して活性が弱いため、高い使用濃度においてさえ、効果的な微生物の抑制を提供することができない。異なる抗微生物化合物の組合わせが、しばしば、特定の最終的な使用環境における微生物の総合的な抑制を提供するために使用される。たとえば、国際特許出願公開第WO 02/17716号は、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン(n-BBIT)および2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン(MI)の相乗的な組合わせを開示するが、これはn-BBIT対MIの比率が10:1~1.67:1と限られた範囲に対してのみ開示されている。しかしながら、迅速性と長期持続性のいずれをも有し、微生物の効果的抑制を提供する、微生物の種々の菌株に対し向上した活性を有する抗微生物化合物のさらなる組合わせが必要とされている。更に、低レベルのハロゲン化された抗微生物化合物を含有する組合わせが必要とされている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際特許出願公開第02/17716号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明が解決しようとする課題は、かかる抗微生物化合物のさらなる組合わせを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、(a) N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オンおよび(b) 4, 5-ジクロロ-2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含む抗微生物組成物に関する。

【0006】

本発明は、更に、(a) N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オンおよび(b) 2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含み、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比が100:1~20:1、または1:1~1:50である抗微生物組成物に関する。

【0007】

本発明は、更に、(a) N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン；ならびに(b) 5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンとの混合物を含み、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比が4:1までである抗微生物組成物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

「MI」は、2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンであり、2-メチル-3-イソチアゾロンの名称と呼ばれることもある。「CMI」は、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンである。「DCOIT」は、4, 5-ジクロロ-2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オンである。「n-BBIT」は、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オンである。

【0009】

本明細書において、下記の用語は、文脈が明らかに他を示していない限り、示された定義を有する。用語「抗微生物化合物」は、存在位置(locus)における微生物の増殖を阻止し、または制御することができる化合物をいう。抗微生物化合物には、施用される投与レベル、系条件および望まれる微生物制御のレベルに応じて、殺菌剤、静菌剤(bacteriostat)、殺真菌剤、静真菌剤(fungistat)、殺藻剤、静藻剤(algicistat)が含まれる。用語「微生物」には、たとえば、真菌(たとえば酵母およびカビ)、細菌ならびに藻が含まれる。用語「存在位置」は、微生物による汚染を受ける産業システムまたは製品をいう。下記の略語は、本明細書全体を通して使用される。すなわち、ppm=百万当たりの重量部(重量/重量)、mL=ミリリットル、ATCC=アメリカ菌株寄託機関(American Type Culture Collection)、およびMIC=最小阻止濃度、である。他に明記しない限り、温度は摂氏度(°C)であり、パーセンテージ(%)の記載は重量による。本発明の組成物における抗微生物化合物のパーセンテージは、組成物中の活性成分の総重量、すなわち、任意量の溶媒、担体、分散剤、安定剤および存在することができるその他の物質を除く抗微生物化合物自体の総重量を基準とする。「無塩」は、組成物が、その組成物の重量を基準にして0または0.5%まで、好ましくは0または0.1%まで、より好ましくは0または0.01%までの金属塩を含有することを意味する。

【0010】

予期せずして、本発明の組成物が、個々での抗微生物化合物の活性成分レベルよりも低い活性成分レベルを組み合わせた場合に、向上した抗微生物の効力を提供することを見出した。本発明の一態様において、ハロゲン化3-イソチアゾロンを含有するこれらの抗微

10

20

30

40

50

生物組成物は、ハロゲン化 3-イソチアゾロンを比較的低いレベル、すなわち、好ましくは 5 % を超えないレベル、より好ましくは 2 % を超えないレベル、最も好ましくは 1. 2 % を超えないレベルで含有する。他の好ましいレベルは、0. 5 % を超えず、および他の好ましいレベルは 0. 1 % を超えない。ハロゲン化 3-イソチアゾロンの存在に依存した抗微生物組成物は、化学的劣化を被りやすく、上述した金属塩安定剤をはじめとする追加の安定剤成分を必要とすることがあり、塩安定剤はしばしば完成した処方物において許容できない特性を生じる。この理由のために、実質的にハロゲン化 3-イソチアゾロンを含まないが、それでもハロゲン化 3-イソチアゾロンによってもたらされる抗微生物の防御の程度を与える抗微生物処方物を提供することが望ましい。本発明の一態様において、ハロゲン化された抗微生物化合物の全てのレベルの合計は、5 % を超えず、より好ましくは 2 % を超えず、より好ましくは 1. 2 % を超えない。他の好ましいレベルは、0. 5 % を超えず、および他の好ましいレベルは 0. 1 % を超えない。

10

【0011】

本発明の一態様において、抗微生物組成物は、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン；2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含む。2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンは、任意の比率で存在することができる。好ましい組成物は、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを4：1までの比率で含有する。市販の製品はこれらの化合物を約3：1の比率で含有する。一つの好ましい態様において、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの比は4：1～1：1である。

20

【0012】

本発明の一態様において、抗微生物組成物は、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オンおよび2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含む。この態様において、好ましくは5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンのレベルは5 % を超えず、より好ましくは2 % を超えず、最も好ましくは1. 2 % を超えない。他の好ましい制限は、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンのレベルは0. 5 % を超えず、および他の好ましい制限は0. 1 % を超えないことである。配合されたハロゲン化抗微生物化合物のレベルの合計は、5 % を超えず、より好ましくは2 % より高くなく、より好ましくは1. 2 % より高くなく。他の好ましい制限は、ハロゲン化抗微生物化合物のレベルは0. 5 % より高くなく、および他の好ましい制限は0. 1 % より高くなくことである。好ましくは、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比は1：1～1：40である。他の好ましい重量比は1：1～1：35、および他の好ましい重量比は1：1. 5～1：30である。

30

【0013】

本発明の一態様において、抗微生物組成物は、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オンおよび4, 5-ジクロロ-2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オンを含む。好ましくは、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン対4, 5-ジクロロ-2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比は、6, 000：1～30：1である。他の好ましい重量比は3, 000：1～35：1、他の好ましい重量比は300：1～30：1および他の好ましい重量比は300：1～35：1である。

40

【0014】

本発明の1態様において、抗微生物組成物は、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの混合物をそれぞれ4：1までの重量比で含む。好ましくは、N-(n-ブチル)-1, 2-ベンズイソチアゾリン-3-オン対前記の5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンおよび2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの混合物の重量比は、12, 000：1～

50

50 : 1である。他の好ましい重量比は、7, 500 : 1 ~ 60 : 1であり、他の好ましい重量比は900 : 1 ~ 100 : 1、および他の好ましい重量比は300 : 1 ~ 100 : 1である。本発明の一態様において、5-クロロ-2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オン対2-メチル-4-イソチアゾリン-3-オンの重量比は、約3 : 1である。

【0015】

本発明の組成物における抗微生物化合物は、「そのまま」使用することもでき、または最初に溶媒または固形担体と処方することもできる。好適な溶媒としては、たとえば、水；グリコール類、たとえば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、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコール；グリコールエーテル類；アルコール類、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、フェネチルアルコールおよびフェノキシプロパノール；ケトン類、たとえばアセトンおよびメチルエチルケトン；エステル類、たとえば酢酸エチル、酢酸ブチル、クエン酸トリアセチルおよびグリセロールトリアセテート；炭酸塩、たとえば炭酸プロピレンおよび炭酸ジメチル；ならびにこれらの混合物が挙げられる。溶媒は水、グリコール類、グリコールエーテル類、エステル類およびこれらの混合物から選択されるのが好ましい。好適な固形担体としては、たとえば、シクロデキストリン、シリカ、珪藻土、ワックス、セルロース物質、アルカリおよびアルカリ土類（たとえば、ナトリウム、マグネシウム、カリウム）金属塩（たとえば、塩化物、硝酸塩、臭化物、硫酸塩）および木炭が挙げられる。

10

【0016】

抗微生物成分が溶媒中で処方される場合、その処方物には任意に界面活性剤を含ませることが出来る。かかる処方物が界面活性剤を含む場合、それらは一般的にエマルジョン濃厚体、エマルジョン、マイクロエマルジョン濃厚体またはマイクロエマルジョンの形態である。エマルジョン濃厚体は、十分な量の水の添加によりエマルジョンを形成する。マイクロエマルジョン濃厚体は、十分な量の水の添加によりマイクロエマルジョンを形成する。かかるエマルジョンおよびマイクロエマルジョン濃厚体は、一般的に当該技術分野でよく知られている（かかる処方物は界面活性剤を含まないことが好ましい）。種々のマイクロエマルジョンおよびマイクロエマルジョン濃厚体の調製の更なる一般的小および具体的な詳細について、米国特許第5, 444, 078号を参照することができる。

20

【0017】

抗微生物化合物は、また、分散液の形態で処方することができる。この分散液の溶媒成分は、有機溶媒または水とすることができるが、水が好ましい。かかる分散液は、補助剤、たとえば、共溶媒、増粘剤、凍結防止剤、分散剤、充填剤、顔料、界面活性剤、バイオ分散剤、スルホコハク酸塩、テルペン、フラノン、ポリカチオン、安定剤、スケール防止剤および防食添加剤を含有することができる。

30

【0018】

複数の抗微生物化合物は、別個にまたは一緒に処方することができる。両方の抗微生物化合物のそれぞれが最初に溶媒と処方される場合、第一の抗微生物化合物について使用される溶媒は、他方の市販の抗微生物化合物を処方するのに使用される溶媒と同一であっても、または異なってもよい。二つの溶媒は混和性であることが望ましい。他の方法においては、第一の抗微生物化合物と他方の抗微生物化合物とを直接組み合わせ、その後溶媒をその混合物に添加することができる。

40

【0019】

当業者は、本発明の複数の抗微生物化合物を順に、または同時に存在位置に添加することができ、または存在位置に添加される前に組み合わせることができることを認識する。第一の抗微生物化合物および第二の抗微生物化合物が同時に存在位置に添加されるか、または存在位置に添加される前に組み合わせることが望ましい。複数の抗微生物化合物が存在位置に添加される前に組み合わせられる場合、かかる組み合わせ物には補助剤、たとえば、溶媒、増粘剤、凍結防止剤、着色剤、金属イオン封鎖剤（たとえば、エチレンジアミン四酢酸、エチレンジアミンニコハク酸、イミノニコハク酸およびそれらの塩）、分散剤、

50

界面活性剤、バイオ分散剤、スルホコハク酸塩、テルペン、フラノン、ポリカチオン、安定剤、スケール防止剤および防食添加剤を任意に含ませることができる。

【0020】

本発明の抗微生物組成物は微生物の増殖を阻止するために、本組成物の抗微生物的に有効な量を、微生物攻撃にさらされる存在位置の上、存在位置の中、または存在位置に、導入することにより使用することができる。好適な存在位置としては、たとえば：冷却塔；空気清浄機；鉱物スラリー；廃水処理；観賞用噴水；逆浸透濾過；限外濾過；バラスト水；蒸発式凝縮器；熱交換器；パルプおよび紙加工液；プラスチック；乳濁液；分散液；塗料；ラテックス；ワニス等のコーティング；建築製品、たとえばマスチック材、コーキング材およびシーラント；建築用接着剤、たとえばセラミック接着剤、カーペット裏あて用接着剤および積層用接着剤；工業用または消費者用接着剤；写真用化学薬品；印刷液；家庭用品、たとえば浴室および台所洗剤；化粧品；洗面用品；シャンプー；石鹼；洗剤；工業用クリーナー；フロアポリッシュ；洗濯用すすぎ水；金属加工液；コンベヤー潤滑油；作動液；皮革および皮革製品；織物；織物製品；木材および木材製品、たとえば合板、チップボード、フレックボード、積層梁、配向ストランドボード、硬質繊維板およびパーティクルボード；石油加工油；燃料；油田液（oil field fluid）、たとえば注入水、フラクチャー液（fracture fluid）および掘穿泥水が挙げられる；農業用補助剤保存；界面活性剤保存；医療用機器；診断試薬保存；食品保存、たとえばプラスチックまたは紙食品ラップ等；ならびに温泉が挙げられる。

10

【0021】

好ましくは、本発明の抗微生物組成物は、乳濁液、分散液、塗料、ラテックス、家庭用品、化粧品、洗面用品、シャンプー、石鹼、洗剤、切削液および工業用クリーナーの1以上から選択される存在位置における微生物の増殖を阻止するために使用される。特に本抗微生物組成物は、乳濁液、分散液、塗料およびラテックスにおいて有用である。

20

【0022】

本発明の相乗的な組成物がパーソナルケア組成物に使用される場合、処方組成物は、また、UV線吸収剤、界面活性剤、レオロジー改良剤または増粘剤、芳香剤、加湿剤、湿潤剤、皮膚軟化剤、コンディショニング剤、乳化剤、静電防止補助剤、顔料、染料、付色剤、着色剤、酸化防止剤、還元剤および酸化剤から選択される1以上の成分も含むことができる。

30

【0023】

存在位置における微生物の増殖を阻止または制御するために必要な本発明の組成物の具体的な量は、保護される特定の存在位置に依存する。典型的には、存在位置における微生物の増殖を制御するための本発明の組成物の量は、その存在位置において0.1～10,000ppmの本組成物の活性成分を提供すれば充分である。本組成物の活性成分は、少なくとも0.5ppm、より好ましくは少なくとも1ppm、より好ましくは少なくとも10ppm、最も好ましくは少なくとも50ppmの量でその存在位置において存在するのが好ましい。本組成物の活性成分は、5,000ppmを超えない、より好ましくは3,000ppmを超えない、より好ましくは1,000ppmを超えない、最も好ましくは500ppmを超えない量でその存在位置において存在するのが好ましい。

40

【実施例】

【0024】

本発明の組合わせの相乗作用が、広範囲の濃度および化合物の比率を試験することにより実証された。

【0025】

相乗作用の測定方法の一つは、Kull, F. C. ; Eisman, P. C. ; Sylwestrowicz, H. D. およびMayer, R. L. によりApplied Microbiology 第9巻：538～541頁（1961）において記載された工業的に承認された方法であり、下記の式により決定される比率を使用する：

$$Q_a / Q_A + Q_b / Q_B = \text{相乗指数 (「SI」)}$$

50

ここで、

Q_A = 単独で作用して、エンドポイントを実現した化合物 A（第一成分）の濃度（ppm）；（化合物 A の MIC）。

Q_a = 混合物中で、エンドポイントを実現した化合物 A の濃度（ppm）。

Q_B = 単独で作用して、エンドポイントを実現した化合物 B（第二成分）の濃度（ppm）；（化合物 B の MIC）。

Q_b = 混合物中で、エンドポイントを実現した化合物 B の濃度（ppm）。

【0026】

Q_a / Q_A と Q_b / Q_B の合計が 1 より大きい場合は、拮抗作用が示されている。合計が 1 に等しい場合は相加性が示され、1 より小さい場合は相乗作用が認められる。SI が低いほど、その特定の混合物によって示される相乗作用は大きくなる。抗微生物化合物の最小阻止濃度（MIC）は、添加された微生物の増殖を妨ぐ特定の設定条件下で試験された最小濃度である。

【0027】

相乗試験は、試験微生物の最適な増殖のために企図された培地で、標準マイクロタイタープレート分析（12 カラム（1～12）× 8 列（A～H））を使用して遂行された。完全栄養培地（full-strength nutrient medium）、細菌についてはトリプチケースソイ培地（TSB）、または真菌についてはポテトデキストロース培地（PDB）が試験に使用された。増殖培地（160 μL）を、プレートのカラム 2～6 および 8～12 に分配した。各増殖培地について、合計 40 プレートが作られた。Nー（nーブチル）ー1，2ーベンズイソチアゾリンー3ーオンのストック溶液が、DENSIL DG20（活性成分（AI）、nーBBIT、プロピレングリコール中 20%、Avecia Inc. より入手）から総生成物重量を基準にして次の濃度で調製された。すなわち、5,000 ppm（40 g 増殖培地中 0.2 g の DENSIL DG20）、4,000 ppm、3,500 ppm、3,000 ppm、2,500 ppm、2,000 ppm、1,500 ppm、1,000 ppm および 900 ppm の濃度で調製された。イソチアゾロンストック溶液は、次のように調製された。すなわち、KATHON LX（1.97% 活性、3:1 CMI/MI 混合物）は、144 ppm、36 ppm、10 ppm、5 ppm および 1 ppm の活性成分濃度に調製された。ROZONE 2000（20% 活性、DCOIT）は、144 ppm、36 ppm、10 ppm、5 ppm および 1 ppm の活性成分濃度に調製された。ROCIMA 550（9.5% 活性、MI）は、4,800 ppm、2,400 ppm、900 ppm、360 ppm および 180 ppm の活性成分濃度に調製された。DENSIL DG20 のストック溶液は、下記のようにマイクロタイタープレートのカラム 1 および 7 の各ウェルに分配された。

1 A、7 Aー4,000 ppm ストック

1 B、7 Bー3,500 ppm

1 C、7 Cー3,000 ppm

1 D、7 Dー2,500 ppm

1 E、7 Eー2,000 ppm

1 F、7 Fー1,500 ppm

1 G、7 Gー1,000 ppm

1 H、7 Hー900 ppm

5,000 ppm のストック溶液は、1 A、7 A において緑膿菌（*Ps. aeruginosa*）に対し試験が行われた。900 ppm のストックは、この有機体に対して試験は行われなかった。40 μL のアリコートが、カラム 1 における各ウェルからカラム 2 へ移され、そしてカラム 5 まで順に希釈された。カラム 5 からのアリコートは廃棄された。カラム 6 は対照であった。同一手順が、カラム 7 からカラム 11 まで繰り返され、カラム 11 からのアリコートは廃棄された。この手順の終了時点で、各ウェルは 160 μL の溶液を含んでいなければならない。

【0028】

イソチアゾロンストック溶液は、各ウェルが望ましい濃度のイソチアゾロンおよび D E N S I L D G 2 0 を含有するよう種々のカラムに添加された。D E N S I L D G 2 0 単独ならびにイソチアゾロン単独は、対照として含まれていた。1 l p p m (活性成分基準で) の 1 . 5 % K A T H O N L X と D E N S I L D G 2 0 との組み合わせの例は、下記の通りである：

【 0 0 2 9 】

【表 1】

DENSIL DG20 および CMI/MI の濃度

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	3556	711.1	142.2	28.4	5.7	0	3556/11	711/11	142/11	211/11	5.7/11	0/11
B	3111	622.2	124.4	24.9	5.0	0	3111/11	622/11	124/11	25/11	5/11	0/11
C	2667	533.3	106.7	21.3	4.3	0	2667/11	533/11	107/11	21/11	4.3/11	0/11
D	2222	444.4	88.9	17.8	3.6	0	2222/11	444/11	89/11	18/11	3.6/11	0/11
E	1778	355.6	71.1	14.2	2.8	0	1778/11	356/11	71/11	14/11	2.8/11	0/11
F	1333	266.7	53.3	10.7	2.1	0	1333/11	267/11	53/11	11/11	2.1/11	0/11
G	889	177.8	35.6	7.1	1.4	0	889/11	178/11	36/11	7/11	1.4/11	0/11
H	800	160	32	6.4	1.28	0	800/11	160/11	32/11	6.4/11	1.3/11	0/11

10

【 0 0 3 0 】

20

D E N S I L D G 2 0 単独 (カラム 1 ~ 5) ; 未処理対照 (カラム 6) ; 組み合わせ評価 (カラム 7 ~ 1 1) ; 1 . 5 % K A T H O N L X 対照 (カラム 1 2) 。

接種物 (1 0 μ L) が、カラム 1 ~ 1 2 の各ウェルに分配された。そのプレートを培養した (細菌プレートは 3 0 ° C で 4 8 時間、真菌プレートは 2 5 ° C で、7 日間)。各殺生物剤の M I C を、そのプレートから決定し、その後 S I を決定した。

【 0 0 3 1 】

以下の濃度のイソチアゾロンおよび D E N S I L D G 2 0 が、上記のように、マイクロタイタープレートのカラム 1 ~ 5 において評価された。

【 0 0 3 2 】

【表 2】

CMI/MI 及び DCOIT	MI
11.2	400
8.8	300
6.4	200
4.8	160
4	133
2	107
1	80
0.5	67
0.35	60
0.28	50
0.13	40
0.06	30
0.03	25
	20
	16
	10
	5

10

20

30

40

【0033】

評価される抗微生物剤の濃度は、それらの効力に応じて、異なる試験有機体に対して若干変化し得る（薬剤が細菌に対してより効果的である場合には、細菌に対してより低濃度で使用された。反対に、細菌に対して薬剤がより少ない効果しかない場合には、より高い濃度が必要とされた）。下記の表は、n-BBITと他のイソチアゾロン（ITA）との組合わせについてのデータを、それらの相乗指数（SI）およびn-BBIT：ITAの比率と共に要約したものである。n-BBITおよびITAの全ての量は、活性成分のppmとして報告されている。種々の有機体に対する試験結果は、報告される真菌（F）に対する結果、次いで細菌（B）に対する結果に分類されている。

50

【 0 0 3 4 】

【 表 3 】

	単独			組合わせ		有機体	接触時間	S.I.	n-BBIT: ITA 比
	ITA	ITA ppm	n-BBIT ppm	ITA ppm	n-BBIT ppm				
F	CMI/MI	1	28	0.03	25	アスペルギルス ニガー (<i>A. niger</i>)	3 日	0.9	833:1
				0.06	25			0.9	417:1
				0.13	18			0.8	139:1
				0.28	18			0.9	64:1
				0.5	28			1.5	56:1
		0.28	444	0.03	356	フザリウム モニリホルメ (<i>F. moniliforme</i>)	3 日	0.9	11867:1
				0.06	356			1.0	5933:1
				0.13	267			1.1	2054:1
		1	533	0.06	444		7 日	0.9	7400:1
				0.28	267			0.8	954:1
				0.5	178			0.8	356:1
				0.03	533			1.1	17767:1
				0.13	533			1.0	4100:1
B	CMI/MI	5	267	1	178	肺炎桿菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	2 4 時間	0.9	178:1
				0.5	267			1.1	534:1
		11	267	1	178		4 8 時間	0.8	178:1
				2	178			0.8	89:1
		5	356	0.3	71	大腸菌 (<i>E. coli</i>)	2 4 時間	1.1	237:1
				0.5	53			0.9	106:1
				1	89			1.4	89:1
		5	533	0.1	89		4 8 時間	0.9	890:1
				0.3	89			0.9	297:1
				0.5	71			0.8	142:1
				1	107			1.2	107:1
				2	89			1.2	45:1

【 0 0 3 5 】

【表 4】

	単独			組合わせ		有機体	接触時間	S.I.	n-BBIT: ITA 比
	ITA	ITA ppm	n-BBIT ppm	ITA ppm	n-BBIT ppm				
F	DCOIT	0.28	267	0.03	178	フザリウム モニリホルメ (<i>F. moniliforme</i>)	3 日	0.8	5933:1
				0.06	178			0.8	2967:1
				0.13	160			1.1	1231:1
				0.28	142			1.5	507:1
		1	356	0.06	267		7 日	0.8	4450:1
				0.13	267			0.9	2054:1
				0.5	124			0.8	248:1
				1	36			0.8	36:1
				0.03	356			1.0	11867:1
				0.28	356			1.3	1271:1
B	DCOIT	6	36	0.1	32	黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>)	2 4 時間	0.9	320:1
				0.3	36			1.1	120:1
		9	53	0.3	36		4 8 時間	0.7	120:1
				0.5	53			1.1	106:1
				1	36			0.8	36:1
				2	53			1.2	27:1
		11	267	0.5	267	肺炎桿菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	4 8 時間	1.0	534:1
				1	178			0.8	178:1
				2	178			0.8	89:1
				4	267			1.4	67:1
		5	18	0.1	14	プロテウス ミラビリス (<i>P. mirabilis</i>)	4 8 時間	0.9	140:1
				1	14			1.0	14:1
				0.3	18			1.1	60:1

10

20

30

【 0 0 3 6 】

【表 5】

	単独			組合わせ		有機体	接触時間	S.I.	n-BBIT: ITA 比
	ITA	ITA ppm	n-BBIT ppm	ITA ppm	n-BBIT ppm				
F	MI	200	53	50	36	アスペルギルス ニガー (<i>A. niger</i>)	7 日	0.9	1:1.4
				60	32			0.9	1:1.9
				107	18			0.9	1:5.9
				133	11			0.9	1:12
				160	7			0.9	1:23
				80	32			1.0	1:2.5
				200	7			1.1	1:29
		200	267	50	53	フザリウム モニリホルメ (<i>F. moniliforme</i>)	3 日	0.4	1.1:1
				60	56			0.4	1:1.1
				80	32			0.5	1:2.5
				107	36			0.7	1:3
				133	7			0.7	1:19
				160	5			0.8	1:32
		200	267	50	52		7 日	0.4	1:1
				60	36			0.4	1:1.7
				80	32			0.5	1:2.5
				107	32			0.7	1:3.3
				133	11			0.7	1:12
				160	6			0.8	1:27
				160	53			1.0	1:3
		107	711	50	142	グリオクラヂウム ビリヂエ (<i>G. viridie</i>)	3 日	0.7	2.8:1
				60	160			0.8	2.7:1
				80	142			0.9	1.8:1
		133	>711	50	160		7 日	<0.6	3.2:1
				60	160			<0.7	2.7:1
				80	160			<0.8	2:1
				107	178			<1.1	1.7:1
		25	124	10	53	カンジダ アルビカンス (<i>C. albicans</i>)	7 日	0.8	5.3:1
				16	53			1.1	3.3:1
B	MI	20	711	5	444	緑膿菌 (<i>Ps. aeruginosa</i>)	2 4 時間	0.8	89:1
				5	444		4 8 時間	0.8	89:1
				10	444			1.0	44:1
				16	533			1.4	33:1
		25	267	5	178	肺炎桿菌 (<i>K. pneumoniae</i>)	2 4 時間	0.9	36:1
				10	107		4 8 時間	0.8	11:1
				16	89			1.0	5.6:1
				20	107			1.2	5.4:1

10

20

30

40

【0037】

細菌

緑膿菌 (Ps. aeruginosa) - Pseudomonas aeruginosa (ATCC # 15442)

黄色ブドウ球菌 (S. aureus) - Staphylococcus aureus (50

A T C C # 6 5 3 8)

肺炎桿菌 (K. pneumoniae) - Klebsiella pneumoniae
(A T C C # 1 3 5 8 3)

大腸菌 (E. coli) - Escherichia coli
(A T C C # 8 7 3 9)

プロテウスミラビリス (P. mirabilis) - Proteus mirabilis
(A T C C # 不明)

真菌

アスペルギルスニガー (A. niger) - Aspergillus niger
(A T C C # 1 6 4 0 4)

10

フザリウムモニリホルメ (F. moniliforme) - Fusarium moniliforme (A T C C # 5 8 9 2 9)

グリオクラヂウムビリジエ (トリコデルマビリジエ) (G. virdie) (T. virdie) - Gliocladium virdie (Tricoderma virdie) (単離)

カンジダアルビカンス (C. albicans) - Candida albicans
(A T C C # 1 0 2 3 1)

【0038】

細菌についての典型的な接触時間は24～48時間でありおよび真菌については3～7日間である。細菌接種物は、マイクロタイタープレートの1ウェル当たり約 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ cfu/mlである。真菌接種物は、マイクロタイタープレートの1ウェル当たり約 $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ cfu/mlである。

20

フロントページの続き

(72)発明者 アイリーン・フレック・ウォリック

アメリカ合衆国ペンシルバニア州19446, ランズデール, スナイダー・ロード・1221

Fターム(参考) 4H011 AA02 BA06 BB10 DA13 DF04

【外国語明細書】

2011126902000001.pdf

2011126902000002.pdf

2011126902000003.pdf