

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5143378号
(P5143378)

(45) 発行日 平成25年2月13日 (2013. 2. 13)

(24) 登録日 平成24年11月30日 (2012. 11. 30)

(51) Int. Cl. F I

AO 1 N 25/00 (2006. 01) AO 1 N 25/00 1 O 2

AO 1 N 35/04 (2006. 01) AO 1 N 35/04

AO 1 N 35/02 (2006. 01) AO 1 N 35/02

AO 1 N 37/10 (2006. 01) AO 1 N 37/10

AO 1 N 43/54 (2006. 01) AO 1 N 43/54 A

請求項の数 9 外国語出願 (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-178622 (P2006-178622)	(73) 特許権者	591286579
(22) 出願日	平成18年6月28日 (2006. 6. 28)		エシコン・インコーポレイテッド
(65) 公開番号	特開2007-8944 (P2007-8944A)		ETHICON, INCORPORATED
(43) 公開日	平成19年1月18日 (2007. 1. 18)		ED
審査請求日	平成21年4月27日 (2009. 4. 27)		アメリカ合衆国、ニュージャージー州、サ
(31) 優先権主張番号	11/172, 343		マービル、ユー・エス・ルート 22
(32) 優先日	平成17年6月29日 (2005. 6. 29)	(74) 代理人	100088605
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 加藤 公延
		(72) 発明者	ペーター・シィ・ジュー
			アメリカ合衆国、95014 カリフォル
			ニア州、クパチーノ、オーガスト・レーン
			7912
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アセタールによる殺菌性芳香族ジアルデヒドの形成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細菌を殺す方法において、
殺菌性芳香族ジアルデヒドを含む殺菌剤溶液にアセタールを添加する段階と、
前記溶液中の前記アセタールを加水分解して、最初に述べた前記芳香族ジアルデヒドと
同じまたは異なる殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階と、
細菌を前記殺菌剤溶液に接触させることによって、前記細菌を殺す段階と、
を含み、
前記アセタールは、o-フタルアルデヒド、i-フタルアルデヒド、t-フタルアルデ
ヒド、4-ハローフタルアルデヒド、フェニルプロパンジアル、3-(1-ホルミル
-2-オキソエチル)-2-ニトロ安息香酸、4-ピリミジニルプロパンジアル、
2-ベンゾオキサゾリルプロパンジアル、(4-メトキシフェニル)プロパンジアル、
および2-ピリジニルプロパンジアルから成る群から選ばれる芳香族ジアルデ
ヒドのアセタールである、方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の方法において、
前記殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階の前に、前記アセタールを少なくとも 1
週間の間貯蔵する段階をさらに含み、
前記アセタールを加水分解する段階は、初めに、前記殺菌剤溶液を用いて前記細菌を殺
す予定時間を実施する、方法。

【請求項 3】

請求項 1 記載の方法において、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階は、o-フタルアルデヒド、i-フタルアルデヒド、t-フタルアルデヒド、4-ハロ-フタルアルデヒド、フェニル-プロパンジアル、3-(1-ホルミル-2-オキソエチル)-2-ニトロ-安息香酸、4-ピリミジニル-プロパンジアル、2-ベンゾオキサゾリル-プロパンジアル、(4-メトキシフェニル)-プロパンジアル、および2-ピリジニル-プロパンジアルから成る群から選ばれる殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階を含む、方法。

【請求項 4】

請求項 3 記載の方法において、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階は、o-フタルアルデヒドおよびi-フタルアルデヒドの1種以上を形成する段階を含む、方法。

【請求項 5】

キットにおいて、

殺菌性芳香族ジアルデヒドと、

加水分解して殺菌性化合物を形成することのできるアセタールと、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドおよび前記アセタールを収容するための少なくとも2つの分室と、

を具備し、

前記アセタールは、o-フタルアルデヒド、i-フタルアルデヒド、t-フタルアルデヒド、4-ハロ-フタルアルデヒド、フェニル-プロパンジアル、3-(1-ホルミル-2-オキソエチル)-2-ニトロ-安息香酸、4-ピリミジニル-プロパンジアル、2-ベンゾオキサゾリル-プロパンジアル、(4-メトキシフェニル)-プロパンジアル、および2-ピリジニル-プロパンジアルから成る群から選ばれる芳香族ジアルデヒドのアセタールである、キット。

【請求項 6】

請求項 5 記載のキットにおいて、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドは、水と共に第1の分室の中に入っており、前記アセタールは、実質的に乾燥した状態で第2の分室の中に入っている、キット。

【請求項 7】

請求項 5 記載のキットにおいて、

前記少なくとも2つの分室の内容物を混合するための手段を更に具備している、キット。

【請求項 8】

請求項 5 記載のキットにおいて、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドは、o-フタルアルデヒド、i-フタルアルデヒド、t-フタルアルデヒド、4-ハロ-フタルアルデヒド、フェニル-プロパンジアル、3-(1-ホルミル-2-オキソエチル)-2-ニトロ-安息香酸、4-ピリミジニル-プロパンジアル、2-ベンゾオキサゾリル-プロパンジアル、(4-メトキシフェニル)-プロパンジアル、および2-ピリジニル-プロパンジアルから成る群から選ばれており、前記アセタールは、加水分解して殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成することのできる芳香族アセタールを含有している、キット。

【請求項 9】

請求項 5 記載のキットにおいて、

pH調整剤、キレート化剤、界面活性剤、緩衝剤、腐食抑制剤、香料、着色剤から成る群から選ばれる少なくとも6種類の成分であって、前記少なくとも2つの分室の中に入っている成分、を更に具備している、キット。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

【0001】

〔分野〕

本発明の様々な具体例は、殺菌剤組成物と、該殺菌剤組成物を製造するための方法と、該殺菌剤組成物を製造するためのキットと、殺菌または滅菌を行うために該組成物および該キットを使用する方法とに関する。

【0002】

〔背景事情〕

様々なアルデヒドベース殺菌剤組成物は、商業的に知られており、文献に解説されてきた。より普及しているアルデヒドベース殺菌剤組成物に、*o*-フタルアルデヒド（OPA；単にフタルアルデヒドとも称される）を含有するものがある。

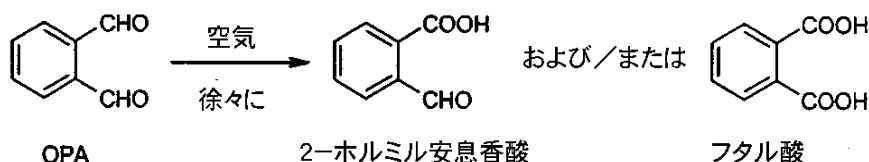
【0003】

o-フタルアルデヒド（OPA）は、それを殺菌剤として非常に好都合なものにする数多くの特性を有する。例えば、*o*-フタルアルデヒドは、発ガン性であるとは一般的に見なされておらず、実質的に無臭であり、しかも、迅速な殺菌作用を有する。*i*-フタルアルデヒド（IPA）および*t*-フタルアルデヒド（TPA）もまた、殺菌効果を有する。とは言え、典型的には、*o*-フタルアルデヒドの殺菌効果ほど優れてはいない。*i*-フタルアルデヒドはまた、*o*-フタルアルデヒドの殺菌効果を高めることもある。

【0004】

しかし、アルデヒドとしての*o*-フタルアルデヒドは、空気または酸素に曝露されたとき、次の反応によって示されるように、徐々に酸化反応を受けて、カルボン酸である2-ホルミル安息香酸および／またはフタル酸を形成することがある。

〔化1〕



【0005】

時間が経てば、例えば、長期間に渡って貯蔵される間、そのような酸化反応は、*o*-フタルアルデヒドを消費することがあり、また、殺菌効果および／または殺菌剤組成物の有効期間を低下させる傾向があることがある。*o*-フタルアルデヒドのそのような酸化を取り扱うためのアプローチは、有用であろう。

【0006】

本発明は、次の記述と本発明の具体例を例示するために用いられている添付図面とを参照することによって最も良く理解することができる。

【0007】

〔詳細な記述〕

次の記述に、多数の具体的な詳細な説明を開示する。しかし、本発明の具体例は、これらの詳細な説明を用いることなく実施することができるものと解釈される。他の例において、本記述の理解を分かり難くしないように、周知の構造および技術は詳細には示していない。

【0008】

〔I. 緒言〕

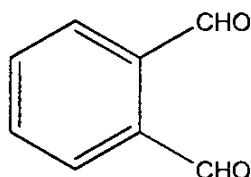
本発明者等は、アセタールを用いて殺菌性の芳香族ジアルデヒドを形成する着想を得た。アセタールは、ジアルデヒドに比べて、酸化に対してより安定である傾向がある。殺菌性芳香族ジアルデヒドは、一旦形成されると、殺菌、滅菌を行うための殺菌剤溶液、さもなければ、細菌または他の微生物を殺すための殺菌剤溶液の中の活性成分として用いることができる。加えて、アセタールは、配置された(deployed：使用態勢が整った)殺菌剤溶液の中で徐々に殺菌剤に転化して、失われた殺菌剤を補充することができるか、さもなければ、有効殺菌剤濃度を維持することができる。

【0009】

〔II. 典型的な殺菌性芳香族ジアルデヒド〕

当該技術分野では、様々な適切な殺菌性芳香族ジアルデヒドが知られている。一つの適切な殺菌性芳香族ジアルデヒドは、*o*-フタルアルデヒド（OPA）である。OPAは、1,2-ベンゼンジカルボキシアルデヒドとしても知られており、または、時には単にフタルアルデヒドとも呼ばれる。OPAは、次の構造：

【化2】



10

を有する殺菌性芳香族ジアルデヒドである。

【0010】

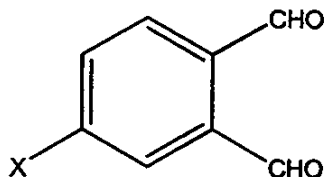
他の適切な殺菌性芳香族ジアルデヒドには、OPA（*o*-フタルアルデヒド）の異性体が包含される。一つの適切な異性体は、IPA（*i*-フタルアルデヒド）である。IPAは、1,3-ベンゼンジカルボキシアルデヒド、または、単にイソフタルアルデヒドとしても知られている。もう一つの適切な異性体は、*m*-フタルアルデヒド（TPA）である。TPAは、1,4-ベンゼンジカルボキシアルデヒド、または、単にテレフタルアルデヒドとしても知られている。OPA、IPAおよびTPAは、例えば、シグマ・アルドリッチ（Sigma-Aldrich）、アルファ・アエサー（Alfa Aesar）、およびフルカ（Fluka）を包含する多数の供給源から市販されている。

20

【0011】

更に他の適切な殺菌性芳香族ジアルデヒドには、次の一般構造：

【化3】



30

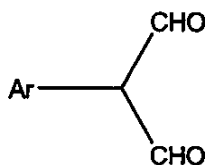
（式中、Xは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素のようなハロゲンである）を有する様々な4-ハローフタルアルデヒドが包含される。適切である4-ハローフタルアルデヒドの具体例には、4-フルオロフタルアルデヒド、4-クロロフタルアルデヒド、4-ブロモフタルアルデヒド、および4-ヨードフタルアルデヒドが包含される。対応する3-ハローフタルアルデヒドも適切である。所望であれば、実行可能な合成方法を包含する、このような殺菌剤の更なる詳細は、発明の名称「4-置換フタルアルデヒドの合成 (SYNTHESIS OF 4-SUBSTITUTED PHTHALALDEHYDE)」の米国特許第6,891,069号明細書にも記述されている。この米国特許は本出願の譲受人に譲渡されている。

40

【0012】

更なる適切な殺菌性芳香族ジアルデヒドには、次の一般構造：

【化4】



50

(式中、Arは、アリール基である)を有する様々なプロパンジアル(propanedials)が包含される。直上の構造のアルデヒド群の炭素は、本明細書に開示される他のもの(例えば、o-フタルアルデヒド)と違って、芳香環構造に直接結合している訳ではない。具体的な適切な殺菌性芳香族ジアルデヒドには、フェニルプロパンジアル、3-(1-ホルミル-2-オキソエチル)-2-ニトロ安息香酸、4-ピリジニル-プロパンジアル、2-ベンゾオキサゾリル-プロパンジアル、(4-メトキシフェニル)-プロパンジアル、および2-ピリジニル-プロパンジアルが包含される。フェニル-プロパンジアルは、サウスカロライナ州コロンビアのマトリックス・サイエンティフィック(Matrix Scientific)から入手することができる。3-(1-ホルミル-2-オキソエチル)-2-ニトロ安息香酸は、アクロス・オルガニックス(Acros Organics)およびマトリックス・サイエンティフィックから入手することができる。4-ピリジニル-プロパンジアルは、英国レスターシャー州ラフバラ(Loughborough)のアカス・ビルディング・ブロックス(AKos Building Blocks)、アクロス・オルガニックスおよびマトリックス・サイエンティフィックから入手することができる。2-ベンゾオキサゾリル-プロパンジアルは、アクロス・オルガニックスおよびマトリックス・サイエンティフィックから入手することができる。(4-メトキシフェニル)-プロパンジアルは、マトリックス・サイエンティフィックから入手することができる。2-ピリジニル-プロパンジアルは、アクロス・オルガニックスおよびマトリックス・サイエンティフィックから入手することができる。このような殺菌剤の更なる詳細は、所望であれば、米国特許第6,891,069号明細書に記述されている。

【0013】

今や、これらは、適切な殺菌性芳香族ジアルデヒドのほんの少数の例である。本発明の範囲は、これらの特定の例だけに限定されない。

【0014】

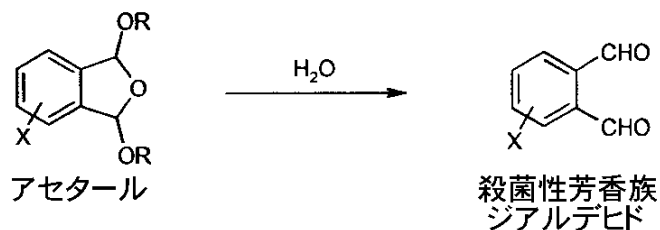
〔III. アセタールからの殺菌性芳香族アルデヒドの形成〕

一つの方法は、本発明の一つ以上の具体例によると、アセタールから殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階(例えば、上記に開示される殺菌性芳香族ジアルデヒド)を形成する段階を含むことがある。本発明の一つ以上の具体例において、該殺菌性芳香族ジアルデヒドは、例えば、殺菌剤水溶液のような水性保存液中で、該アセタールを加水分解するか、さもなければ、反応させることによって、形成することができる。

【0015】

例えば、殺菌性芳香族ジアルデヒド(例えば、OPA(o-フタルアルデヒド)および/またはOPA誘導体)を形成するために、幾分一般化された、アセタールの下記反応:

【化5】



を考慮する。

【0016】

この反応において、アセタール反応物は、殺菌性芳香族ジアルデヒド生成物に転化される。該反応は通常、例えば水溶液中のような、水の存在下で起こり、また、任意的に酸を含有させることによって触媒作用を受けるか、さもなければ、促進される。

【0017】

前記アセタール反応物をアセタールと区別するか、または同一視する、前記アセタール反応物の特徴には、該アセタール反応物が、同一の炭素に結合している2個の-OR基または-OAr基(式中、Oは酸素を表わし、Rは脂肪族基(aliphilic)を表わし、Arは

芳香族基を表わす)を有することが包含される。とりわけ、前記の例示されるアセタールは、環状フタラン構造(cyclic phthalan structure)を有するジアセタールである。該環状フタラン構造は、第1炭素に2個の-O R基が結合した第1炭素と、第2炭素に2個の-O R基が結合した第2炭素とを有し、しかも、酸素は、第1炭素と第2炭素との両方に結合している。

【0018】

前記の例示される反応は、一般化されている反応であり、その反応において、Xは、生成物である芳香族ジアルデヒドが有用な殺菌効果を有する限り、3位もしくは4位の水素、ハロゲン(例えば、フッ素、塩素、ホウ素もしくはヨウ素)、非常に短い鎖のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、ペントキシ基、等)、または同種のを包含することができる。Xが水素である特定の場合、生成物である殺菌性芳香族ジアルデヒドは、o-フタルアルデヒド(OPA)であり、また、例えば、様々な1,3-ジアルコキシフタラン(1,3-dialkoxyphtthalalans)のような、使用し得る出発アセタールは、本明細書において、総称して「OPAアセタール」と呼ぶことがある。

10

【0019】

本発明の様々な具体例によると、適切なR基は、短いまたは非常に短い鎖の直鎖もしくは枝分かれのアルキル基、ならびに、溶解度を増大させる基(例えば、グリコール、ポリエチレングリコール、および他の含酸素ポリマー基または部分)を包含するが、それらに限定されない。それらのR基は、同一であるか、または相違することがあり、また、所望であれば、互いに独立して選ばれることがある。

20

【0020】

本明細書で用いる「短い鎖の直鎖もしくは枝分かれのアルキル基」は、1~10個の炭素原子を有する基をいい、また、「非常に短い鎖の直鎖もしくは枝分かれのアルキル基」は、1~5個の炭素原子を有する基をいう。代表的な適切なアルキル基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基およびイソペンチル基を包含するが、それらに限定されない。10個よりも多い炭素原子を有する基もまた、潜在的に適切であるが、水溶液中のアセタールの溶解度を著しく減少させる傾向がある場合がある。

【0021】

本発明の一つ以上の具体例において、前記アセタールは、所望であれば、R基として、溶解度を増大させる基を有することができる。グリコールは、溶解度を増大させる基の一例である。ポリエチレングリコールは、溶解度を増大させる基のもう一つの例である。ポリエチレングリコール(PEG)は、ポリマーであり、とりわけポリエーテルである。ポリエチレングリコール基は、様々な分子量(例えば、ある場合においては、約200の平均分子量)を有することがある。本発明の一つ以上の具体例において、長鎖ポリエチレングリコール・ジアルコール分子は、水溶解性が改善された対応アセタールを形成するために、出発の殺菌性芳香族ジアルデヒド化合物と反応させることができる。ポリエチレングリコール基またはポリエチレングリコール部分をもう一つの分子に付加することは、当該技術分野ではときどき、ペグ化(pegylation)と呼ばれ、その結果得られる分子はときどき、「ペグ化された(pegylated)」と言われる。したがって、本発明の一つ以上の具体例によるアセタールは、反応して非ペグ化(un-pegylated)殺菌性アルデヒド化合物を形成することのできるペグ化アセタールである場合がある。溶解度を増大させるそのような基が含有されれば、親水性保存液(例えば、水溶液)中の該アセタールの溶解性が増大するのに役立つことがある。

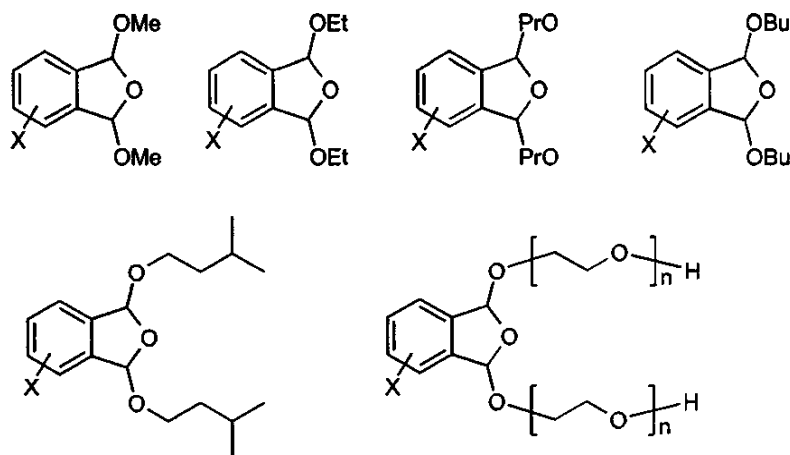
30

40

【0022】

一例として、典型的な適切なアセタールには、次のもの：

【化 6】



10

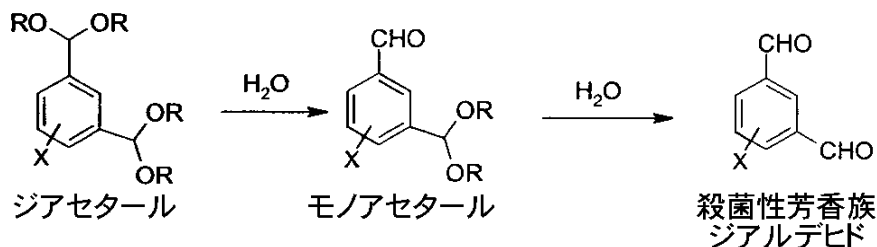
〔式中、Me はメチル基であり、Et はエチル基であり、Pr はプロピル基であり、Bu はブチル基であり、n は、典型的には例えば約 1 ～ 10 である場合があり、X は、既に上述した基のいずれか（例えば、3 位もしくは 4 位のハロゲン、または非常に短い鎖のアルコキシ基）である場合がある〕が包含される。

【0023】

幾つかの概念を更に説明するため、殺菌性芳香族ジアルデヒド（例えば、IPA（i-フタルアルデヒド）および／または IPA 誘導体）を形成するための、次の幾分一般化されているアセタールの反応：

20

【化 7】



30

（式中、X 基および R 基は、上述の基と同一を包含することがある）を検討する。

【0024】

前記ジアセタールは、上記に開示した OPA（o-フタルアルデヒド）アセタールの環状フタラン(phthalan)構造を有していない。このことは、2 個のアルデヒド基がメタ位置に付いていることに起因する。代わりに、該ジアセタールは、2 つの別個のアセタール官能価(acetal functionalities)を有する。したがって、該アセタールは、2 つの別個の段階の加水分解反応で、殺菌性芳香族ジアルデヒドに転化することができる。

【0025】

次に、IPA（i-フタルアルデヒド）およびその誘導体の幾種類かは、水に十分には溶解しない傾向がある。IPA および IPA 誘導体の対応アセタールも同様に、水に十分には溶解しないことがある。本発明の一つ以上の具体例において、親水性保存液（例えば、水溶液）中の溶解度を増大させるために、1 種以上の、溶解度を増大させる R 基を、IPA アセタールおよび IPA 誘導体アセタールの中に含有させることができる。例えば、アセタールは、IPA をポリエチレングリコール・ジアルコールと反応させて水溶解性が改善されたアセタールを得ることによって形成することができる。IPA とポリエチレングリコールとの両方の二官能性(double functionality)に起因して、単純なモノアセタール、ジアセタール、環状アセタール、およびポリマーアセタールも、潜在的に形成することができる。いずれにせよ、それらのアセタールは、少なくとも一部分、ポリエチレングリコール部分の親水性に起因して、水溶解性が改善される傾向がある場合がある。一つ

40

50

の特定の例として、IPAアセタール溶液は、30%ポリエチレングリコール付加水溶液の中で、(IPAに換算された)1.0%より大きい濃度で調製することができるのに対して、同一溶液中のIPAの溶解度は、約0.4%未満である。一般に、そのアプローチは、OPA(オーフタルアルデヒド)またはIPAに限定されず、他のアセタールの溶解度を増大させるため、それら他のアセタールに任意的に適用することもできる。

【0026】

これらは、形成することのできる種類のアセタールのほんの幾つかの説明に役立つ実例である。本発明の範囲は、これらの種類のアセタールだけに限定されない。一般に、アセタールは、多数種の殺菌性芳香族ジアルデヒド化合物からだけでなく、殺菌効果を有する他の芳香族アルデヒドからも形成することができる。

10

【0027】

[IV. 殺菌剤キットおよび／または殺菌剤組成物の寿命を増大させるためのアセタールの使用]

ところで、背景の節で既に上述したように、幾種類かのジアルデヒド(例えば、オーフタルアルデヒド)は、空気または酸素と水とにさらされたとき、時間が経てば、酸化されてカルボン酸を形成する傾向がある場合がある。時間が経てば(例えば、長期間貯蔵されている間)、そのような酸化によって、該ジアルデヒドは消費されることがあり、そのことによって、殺菌剤組成物の殺菌効果および／または有効期間は減少する傾向がある場合がある。

【0028】

20

アセタールは、ジアルデヒドに比べて、背景の節で述べたタイプの酸化反応を受け難い傾向がある。本発明の一つ以上の具体例による殺菌剤キットまたは殺菌剤組成物は、殺菌性芳香族ジアルデヒド化合物に転化され得るアセタールを含有することができる。該アセタールは、一定期間の間(例えば、数日間～1週間、1ヶ月間、数ヶ月間またはそれ以上の間)、酸化損失をあまり受けることなく、該キット内に貯蔵することができる。該酸化損失は、少なくとも、同一期間に渡って貯蔵されるジアルデヒドに対して予想される酸化損失よりも小さいことが望ましい。このように、該アセタールは、該キットおよび／または該組成物の貯蔵寿命および／または使用寿命を増大させるのに役立つことがある。該アセタールは、次いで、時間経てば徐々に、または適切な時間に(例えば、殺菌および／または滅菌を行うために該キットおよび／または該組成物が用いられる予定時間もしくはその時刻付近において)、殺菌剤に転化することができる。一つの面において、該アセタールまたはその組成物は、水分乾燥固体(water-dry solid)または水分乾燥液体(water-dry liquid)の形態として、または、貯蔵されている間、加水分解を引き延ばすのに役立つことのある他の形態として、水性保存液(aqueous medium)(例えば、水溶液)の中に添加することができる。該アセタールは、該水性保存液中で加水分解されて、殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成することができる。該アセタールの加水分解に触媒作用を及ぼすためか、または該加水分解を促進するために、任意的にpH調整を行って該水性保存液のpHを下げることができる。

30

【0029】

[V. 配置された殺菌剤溶液に殺菌剤を添加するためにアセタールを使用すること]

40

本発明者らは、配置された殺菌剤溶液の中の殺菌剤濃度は、時間が経てば変化する傾向(しばしば減少する傾向)がある場合があると認識した。通常の実務において、該殺菌剤溶液は、長期間(例えば、数週間から1ヵ月以上に及ぶ期間)に渡って、内視鏡および他の医療器具の滅菌を行うために、繰り返し使用することができる。この期間の間、該殺菌剤の濃度は、様々な潜在的原因に起因して、減少する傾向がある場合がある。典型的な原因は、酸化および潜在的な他の反応転化と、内視鏡および他の医療器具に対する吸着と、該系からの除去とを包含するが、それらに限定されない。加えて、該組成物で処理される内視鏡および他の医療器具は、該組成物の中に水分を運搬する傾向がある場合があり、そのことによって、該殺菌剤の濃度は、希釈されるか、または減少する傾向がある場合がある。場合によっては、実質的に一定の濃度を維持すること、または、少なくとも最低有効

50

濃度の濃度もしくはそれより高い濃度を維持することが、好都合である場合がある。

【0030】

本発明の一つ以上の具体例によると、アセタールは、一度に、または定期的に、配置された殺菌剤溶液に添加することができ、配置された該殺菌剤溶液の中で、反応させて殺菌性芳香族ジアルデヒドに転化することができる。本発明の一つの特定の具体例において、アセタールは、殺菌剤溶液に添加して、該殺菌剤溶液の典型的な寿命、予想される寿命、または推奨される寿命に渡って、徐々に加水分解することができる。例えば、本発明の一つ以上の具体例において、該アセタールは、殺菌効果の損失を実質的に補うのに十分である速度、および／または、該殺菌剤溶液を実質的に一定の殺菌効果がある状態に維持するのに十分である速度で加水分解することができる。一つの面において、その速度は、pHを設定または制御することによって、設定または制御することができる。転化されるアセタールの量は任意的に、歴史的に経験された損失に基づくか、さもなければ、推定することができる。該アセタールは、該殺菌性芳香族ジアルデヒドが徐々に損失するのを補うように使用すること、および／または該溶液中の該殺菌性芳香族ジアルデヒドの特定濃度を安定化させるかもしくは維持するように使用することが好都合である場合がある。

10

【0031】

〔VI. 殺菌剤溶液および殺菌剤組成物〕

本明細書および特許請求の範囲に開示する、使用する殺菌剤組成物は、殺菌性芳香族ジアルデヒドおよび／または1種以上の他の殺菌剤を、特定のを実施するのに適している、殺菌剤としての有効濃度で、含有することができる。殺菌剤としての有効濃度はしばしば、約0.025%から飽和濃度までの範囲である場合がある。

20

【0032】

例えば、フタルアルデヒドは、0.025重量%～2.0重量%、または0.1重量%～1重量%の使用濃度(in-use concentration)で前記組成物中で使用することができる。所望であれば、より高い濃度(例えば、5%以下、または飽和濃度)を使用することができる。フタルアルデヒドのより高い濃度は、使用される地点まで該組成物を出荷するのに使用することができ、次いで、該組成物は、所望の使用濃度まで、水で希釈することができる。水中におけるフタルアルデヒドの溶解度は、約5重量%であり、この濃度は、水混和性共溶媒、または少なくともより大きい水溶性の共溶媒を含有させることによって、増大させることができる。適切な溶媒には、とりわけ、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、グリコール、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドおよびジオキサンが含まれる。

30

【0033】

優れた滅菌および／または殺菌を達成するためには、約6～10、約6～9、約7～8の使用pH、または、場合によっては、約7.2～7.7の使用pHを提供することが適切である場合がある。約11以下のより高いpHも使用することができる。とは言え、そのような高いpHまたはアルカリpHは、滅菌および／または殺菌を行う間、ゴムのような幾種類かの材料に、潜在的に損傷を与えることがある。場合によっては、用途によって決まるが、9未満である(非常にしばしば10未満である)使用中pHを維持して、ゴムおよび他の材料とのより大きい相溶性(compatibility)を提供することが適切である場合がある。

40

【0034】

いずれか所望のpH調整を行うために、酸、塩基、緩衝剤または他のpH調整剤を任意的に使用することができる。それらのpH調整剤は、所望のpHを提供するのに十分な量で(例えば、0.05重量%～2.5重量%で)存在することができる。前記殺菌剤組成物中で使用することのできる適切なpH調整剤または緩衝剤の例は、水酸化ナトリウム(NaOH)+塩酸と、ホウ砂(borax)+HClと、炭酸塩+炭酸水素塩、バルビツル酸ジエチル(diethylbarbiturate)(ペロナール(veronal))およびHClと、KH₂PO₄+ホウ砂、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン(hydroxyethylpiperazine)-N'-2-エタンスルホン酸およびNaOHと、リン酸塩とを包含するが、それらに限定されない。更にも

50

う一つの典型的な pH 調整剤は、 KH_2PO_4 および Na_2HPO_4 リン酸緩衝液のようなリン酸緩衝液であり、これによって、pH を約 6 ~ 7.5 の範囲に調整することができる。もう一つの典型的な pH 調整剤は、遊離酸、モノ塩、ジ塩、トリ塩もしくはテトラ塩の形態の EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、または、それらの形態の組み合わせを含有する緩衝剤であり、それらによって、約 3 ~ 10 の pH 範囲に調整することができる。該 EDTA はまた、沈降を防ぐのに有効であるキレート化剤として役立つことがある。例えば、有機カルボン酸塩 (例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、フタル酸カリウム、クエン酸カリウム、酢酸カリウム)、無機ホウ酸塩 (例えば、ホウ酸カリウムもしくはホウ酸ナトリウム) のような、他のアルカリ化剤または酸性化剤、およびそのような薬剤の混合物は、潜在的に使用することができる。そのような緩衝剤はまた任意的に、本明細書に開示する他の組成物の中でも使用することができることは、よく理解されるであろう。該 pH 調整剤は、所望の pH を提供するのに十分な量で (例えば、0.05 重量% ~ 2.5 重量%) 存在することができる。

【0035】

本明細書および特許請求の範囲に開示する組成物は任意的に、キレート化剤、腐食抑制剤、界面活性剤、着色剤、香料、および他の所望の成分を含有することができる。それらの成分は、所望のキレート化、腐食抑制、着色化、または他の効果を達成するのに適した量で使用することができる。

【0036】

前記殺菌剤組成物の中で使用することのできる適切なキレート化剤の例は、BDTA (N,N'-1,4-ブタンジイルビス [N-(カルボキシメチル) グリシン] (N,N'-1,4-butanediylbis[N-(carboxymethyl)]glycine)) と、EDTA と、EDTA の様々なイオン化形態と、EGTA (N''-ウルソデオキシコリルジエチレントリアミン-N,N,N'-三酢酸 (N''-ursodeoxycholyldiethylenetriamine-N,N,N'-triacetic acid)) と、PDTA (N,N'-1,3-プロパンジイルビス [N-(カルボキシメチル) グリシン] (N,N'-1,3-propanediylbis[N-(carboxymethyl)]glycine)) と、TTHA (3,6,9,12-テトラアザテトラデカンジオイック酸 (3,6,9,12-Tetraazatetradecanedioic acid)) と、3,6,9,12-テトラキス (カルボキシメチル) (3,6,9,12-tetrakis(carboxymethyl)) と、バーセノール (Versenol) 120 として知られていることもある三ナトリウム HEDTA (N-[2 [ビス (カルボキシメチル) アミノ] エチル] -N-(2-ヒドロキシエチル)-glycine, trisodium salt)) とを包含するが、それらに限定されない。当該技術分野において知られている多数の他のキレート化剤もまた、任意的に使用することができる。

【0037】

前記殺菌剤組成物中で使用することのできる適切な腐食抑制剤の例は、アスコルビン酸、安息香酸、ベンゾイミダゾール、クエン酸、1H-ベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール、リン酸塩、ホスホン酸、ピリジン、および安息香酸ナトリウムを包含するが、それらに限定されない。当該技術分野において知られている多数の他の腐食抑制剤もまた、任意的に使用することができる。

【0038】

前記殺菌剤組成物中で使用することのできる適切な着色剤の例は、青みがかった色が望ましい場合の青色 1 号 (Blue 1) (ブリリアントブルー FCF (Brilliant Blue FCF))、緑がかった色が望ましい場合の緑色 201 号 (D&C Green No.5)、緑色 202 号 (D&C Green No.6) および緑色 204 号 (D&C Green No. 8)、黄色がかった色が望ましい場合の黄色 4 号 (Yellow No.5)、等を包含するが、それらに限定されない。当該技術分野において知られている多数の他の腐食抑制剤もまた、任意的に使用することができる。

【0039】

〔VII. 殺菌剤キット〕

本発明らは、殺菌剤溶液を調製するための複数の成分を含有し、貯蔵し、かつ、分配するために使用することのできる殺菌剤容器およびキットを開発した。該キットは、同一の

10

20

30

40

50

容器の中または異なる容器の中に複数の分室を有することがある。該容器には、缶(cans)、タンク(tanks)、瓶(bottles)、箱(boxes)、バッグ(bags)、キャニスター(canisters)、袋(pouches)、または、当該技術分野において知られている他の硬質容器もしくは可撓性容器が包含されることがある。

【0040】

図1に、本発明の一つ以上の具体例による典型的な殺菌剤キット100を示す。例示される該キットは、第1の分室110と第2の分室120とを有し、任意的に1個以上の他の分室130を有する。前に解説したように、複数の分室は、同一の容器であるか、もしくは異なる容器である場合があり、または、幾つかが同一の容器であり、残りが異なる容器である場合がある。第1の分室および第2の分室は、物理的に分離されていて別個のものであり、それらの内容物を完全に分離することができる。

10

【0041】

本発明の一つ以上の具体例において、前記の複数の分室は、殺菌性芳香族ジアルデヒドと、加水分解して殺菌性化合物（例えば、同一種の殺菌性芳香族ジアルデヒド、または異なる種の殺菌性芳香族ジアルデヒド）を形成することのできるアセタールとを収容することができる。一例として、該殺菌性芳香族ジアルデヒドは、それらの複数の分室の一つの中に入れることができ、該アセタールは、もう一つの異なる分室の中に入れることができる。

【0042】

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドはしばしば、溶液または乾燥固体として入れることができる。該殺菌性芳香族ジアルデヒドを乾燥固体として入れる場合、もう一つの分室には任意的に、1種以上の成分（例えば、pH調整剤）を含有する水溶液のような溶媒であって、該乾燥固体から殺菌剤溶液を調製するために使用することができる溶媒を入れることができる。

20

【0043】

本発明の一つ以上の具体例において、前記アセタールは、加水分解し難い形態で（例えば、乾燥固体として、または、水分のない液体として）提供することができる。乾燥固体には、例えば、粉末、フレーク、または成形固体が包含されることがある。一例として、該アセタールは、金属（例えば、アルミニウム）、プラスチック積層金属、または、プラスチックの袋もしくはバッグのような、不透水性または耐水性の分室の中に入れることができる。耐水性容器は、水分または湿気が入るのを回避するのに役立つことがある。水分または湿気は、潜在的に早期にアルデヒドに転化されるのを促進することがある。

30

【0044】

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドが入っている分室と、前記アセタールが入っている分室とは、それぞれ任意的に1種以上の他の成分を含有することができる。適切な成分は潜在的に、水、溶媒、pH調整剤、キレート化剤（例えば、EDTA）、腐食抑制剤（例えば、ベンゾトリアゾール）、界面活性剤、殺菌効果促進剤、結合物質(binder materials)、溶解促進剤、着色剤(dyes)、香料、および／または、従来から殺菌剤溶液中に含まれている他の成分を包含するが、それらに限定されない。水または他の溶媒は任意的に、もう一つの源から供給することができる。例えば、水は、使用時に給水栓(tap:蛇口)から供給することができる。しかし、これらの成分も、または、これらの成分は代替的に、前述の任意的な追加分室の一つ以上の中に、任意的に供給することができる。一つの面において、潜在的に互いに悪影響を及ぼし合う恐れのある複数の成分は、別々の分室に供給されることもできる。更にまた、これらの追加成分は全て、任意的である。該殺菌性芳香族ジアルデヒド化合物および該アセタールのみが入っているキットは、考えられる。

40

【0045】

使用者または開業医は、必要に応じて、例えば貯蔵庫から前記容器を入手することができる。一つの面において、前記キットによって、前記アセタールは、アルデヒドが受けるかもしれない酸化を受けることなく、長期間に渡って（例えば、少なくとも1ヶ月間、少なくとも数ヶ月間、少なくとも1年間）貯蔵することが可能となる。本出願の譲受人から

50

入手することのできる市販のOPA（オーフタルアルデヒド）溶液は概して、少なくとも約2年の貯蔵寿命を有する。該OPAの濃度は、2年の貯蔵期間の間、僅かに約0.05%だけしか減少しない。したがって、該キットは、数ヶ月から数年間の範囲の長期間の間、貯蔵することができる。

【0046】

本発明の一つ以上の具体例によると、方法は、上述の殺菌剤キット等の殺菌剤キットを用いて殺菌剤溶液を調製する段階を包含する。一例として、前記複数の分室の各々は、開放することができ、次いで、それら分室の各々の含有物または組成物を混ぜ合わせることができる。そのような方法は、使用者または開業医が、例えば自動内視鏡洗浄装置(Automated Endoscope Reprocessor) (AER) のような自動機械によって実施することができるか、または、該方法の一部が使用者が実施して、該方法の一部を該機械が実施することができる。幾つかの例示的実現性(possibilities)を以下に記述する。とは言え、本発明の範囲は、これらの実現性のみに限定される訳ではない。

10

【0047】

場合によっては、前記複数の分室は、別々に開放し得ることがある。例えば、一つ以上の分室は、蓋または他の開口(opening)を有することがある。もう一つの例として、一つ以上の分室は、切り開くか、引き裂いて開くか、または穿刺することが可能であり、同様に、袋(pouch)または包み(packet)は、開放することができる。そのような場合、複数の分室の内容物は任意的に、使用者または自動機械が、AER（自動内視鏡洗浄装置）のバケツ(bucket)、貯蔵容器、処理用洗面器(processing basin)もしくは他の部分、または、他の容器の中に、逐次注ぐかまたは移動させることができる。

20

【0048】

場合によっては、前記複数種の内容物は、所定の順序で混合することができる。例えば、前記自動機械は、まず、一方の分室の溶媒と他方の分室の殺菌剤とを自動的に混合することができる。このことは、複数の分室容器の場合、それら複数の分室の間の壁に開口(opening)を形成する段階を潜在的に包含する。次いで、該自動機械は、その結果得られた殺菌剤溶液ともう一つの分室のアセタールとを混合することができる。次いで、該自動機械は、その結果得られた溶液を、処理用洗面器または他の容器の中に導くことができる。

【0049】

もう一つの選択肢として、前記の使用者または自動機械は、水または他の溶媒を、前記複数の分室を通して所定の順序で逐次流し、次いで、その結果得られた溶液を処理用洗面器または他の容器まで移動させることができる。代替的に、その水または他の溶媒は、その使用者または自動機械が、それら複数の分室を並列で通して流すことができる。

30

【0050】

場合によっては、前記複数の分室の内容物は、前記容器内で混合することができる。前記キットは、（例えば、容器を開放する時に）複数の分室の内容物を自動的に混合する機構によって一緒に結合されている該複数の分室を、任意的に有することができる。このような容器は、当該技術分野では知られている。適切である典型的な容器は、米国特許第5,540,326号明細書に開示されている。このことはまた、破壊、引き裂き、蓋を開放すること、等によって、それら複数の分室の間のハウジング(housing)の中に開口を形成して、それらの内容物を混合することによっても達成することができる。

40

【0051】

[VIII. 殺菌剤および殺菌剤溶液を使用する方法]

本明細書および特許請求の範囲に開示する殺菌剤および殺菌剤組成物は、滅菌剤(sterilants)および／または消毒剤(disinfectants)として使用することができる。消毒剤は一般的に、全ての非芽胞微生物(non-spore microbes)を殺すことができるが、芽胞微生物は殺すことができない物質を指す。高濃度の消毒剤は一般的に、非芽胞微生物を殺すことができることに加えて、幾種類かの芽胞微生物（例えば、枯草菌(Bacillus subtilis)およびクロストリジウム・スポロゲネス(Clostridium sporogenes)）を殺すことができる物質を指す。滅菌剤は一般的に、全ての芽胞微生物および非芽胞微生物を殺すことができる物

50

質を指す。本明細書および特許請求の範囲に開示する組成物の幾種類か（例えば、 α -フタルアルデヒドを含有する幾種類かの組成物）は、より短い時間で、または、より低い濃度もしくは温度で、非常に抵抗力の強い芽胞微生物（例えば、枯草菌芽胞）だけでなく、抵抗力の弱い微生物（例えば、マイコバクテリア、非脂質性ウィルスもしくは小ウィルス (small viruses)、または真菌類 (fungi)）をも殺すことができる場合がある。

【0052】

滅菌および／または殺菌を行うために前記組成物を使用する方法は、微生物を殺すために、空气中で、表面上で、または他の流体中で、該微生物（例えば、細菌または芽胞）を前記組成物と接触させることによって、さもなければ、該組成物を該微生物に施用することによって、細菌または他の微生物を殺す段階を包含することがある。該組成物は、例えば、噴霧を行うことによって空気に施用することができ、浸漬、噴霧、被覆 (coating)、流動 (flowing)、等を行うことによって表面に施用することができ、または、該組成物を流体と混合することによって該流体に施用することができる。しばしば、該組成物を使用し、表面を該組成物と接触させることによって（例えば、一定時間の間、表面の滅菌または殺菌を達成するのに有効な温度で、該表面の全部を該組成物に浸漬し、該表面の全部に該組成物を噴霧し、被覆し、または流動させることによって）、該表面の滅菌または殺菌を行うことができる。該組成物は、手動で、例えば処理用洗面器で使用するか、または、自動内視鏡装置 (AER) のような自動装置によって使用することができる。概して、前記溶液は、高価な資本の殺菌設備を用いることなく滅菌または殺菌を行うことができるという利点を有しており、医療従事者が使用するのが容易であり、しかも、効果的であり、信頼することができる。

【0053】

上記に解説したように、配置された (deployed) 殺菌剤溶液の中の殺菌剤の減損は潜在的に生じることがあり、および／または、該殺菌剤の希釈は潜在的に生じることがある。本発明の一つ以上の具体例において、上述のアセタールは、自動内視鏡装置の洗面器の中で使用し得る、配置された殺菌剤溶液の中に入れるか、さもなければ配置することができる。該アセタールは、例えば、該溶液の寿命に渡り、徐々に殺菌剤に転化することができる。好都合にも、このことは、殺菌剤の減損を補充するのに役立つことがあり、および／または、殺菌剤の有効濃度を安定化させるか、もしくは維持するのに役立つことがある。本発明の一つ特定の具体例において、該アセタールは、少なくとも 0.3 % である場合がある該殺菌剤溶液中の α -フタルアルデヒドの最小有効濃度を維持するのに用いることができる。とは言え、本発明の範囲は、この事項に限定されない。

【0054】

〔IX. 実施例〕

概略的に記述してきたが、次の実施例は、本発明の特定の複数の具体例として提供され、本発明の特性の幾つかを例示し、本発明の実用上の利点を明示し、しかも、当業者が本発明を利用するのを可能にする。これらの実施例は、単に説明に役立つものであり、限定的なものではないと解釈されるべきであると信じる。

【0055】

〔実施例 1〕

この実施例は、0.3 % (w/v) フタルアルデヒド殺菌剤溶液を調製する方法を例示する。該溶液は、脱イオン水にフタルアルデヒド 0.3 g を溶解し、次いで、追加の水を添加して 100 ml 溶液にした。該フタルアルデヒドは、オーストリア国リンズ (Linz)、セイント・ピーター・シュトラッセ (St. Peter Strasse) 25, 私書箱 296, A-4021 のディエスエム・ケミ・リンズ (DSM Chemie Linz) から入手した。以下の諸表に記載される諸成分は、適切である場合、それらの表に明記される濃度を有する溶液を得るのに適切な量を、フタルアルデヒド溶液に更に含有させた。

【0056】

〔実施例 2〕

この実施例は、酸触媒を用いて、殺菌性芳香族ジアルデヒド（とりわけ、OPA (α -

10

20

30

40

50

フタルアルデヒド) から、アセタール (とりわけ、OPA アセタール) を調製する方法を例示する。例えば、OPA は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、他の短鎖アルカノール、グリコールまたはポリエチレングリコール・ジアルコールのような乾燥アルコールに溶解することができる。次いで、例えば、約 2～3 の酸性 pH を達成するために、硫酸またはトリフルオロ酢酸のような酸を滴状で該混合物に添加することができる。該酸は、OPA が該アルコールと反応して、OPA アセタールを形成する反応のための触媒として役立つことができる。結果として得られる混合物は、次いで、該反応を進行させるために、ほぼ室温で約 4 時間の間、攪拌することができる。その pH が 3 より大きい (例えば、3～5 である) 場合、より長い時間が適切であることがある。その場合、該反応を抑制するか、または遅らせるため、例えば、炭酸ナトリウム (Na_2CO_3) の希薄水溶液のような塩基を、該混合物に添加することができる。次いで、該混合物は、酢酸エチルまたはエーテル (例えば、ジエチルエーテル) を用いて抽出することができる。該 OPA アセタールは、抽出を行う間、該アルコール溶液から該エーテル溶液の中に抽出することができる。結果として得られるエーテル溶液は、該 OPA アセタールを含有することがあるが、例えば硫酸ナトリウムを用いて、乾燥させることができる。次いで、OPA アセタールを生成するため、該エーテルは、室温で真空を用いて気化させることによって、除去することができる。他の多数の殺菌性芳香族ジアルデヒドは、類似の適合した手順を用い、酸性条件下の、室温で無水アルコールを用いる反応によって、それらジアルデヒドの対応アセタールに転化することができる。

【0057】

〔実施例 3〕

この実施例は、様々なアセタールが前記殺菌性芳香族ジアルデヒド OPA (o-フタルアルデヒド) に転化し得ることを実証する。蒸留水中での様々な pH での、1,3-ジメトキシフタラン (1,3-dimethoxyphthalan)、1,3-ジエトキシフタラン (1,3-diethoxyphthalan)、PEG 200 ペグ化 OPA アセタールの反応を、室温で評価した。該アセタールを、蒸留水に懸濁させ、pH 測定を行い、次いで、特定の pH に応じて、塩酸 (HCl)、フタル酸または水酸化ナトリウム (NaOH) を用いた pH 調整を行った。該混合物は、室温で攪拌し、様々な時間間隔で、ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) によって監視した。表 1～表 5 に、それらの結果を示す。

【0058】

【表 1】

表 1 1,3-ジメトキシフタランの加水分解

(33.9 mg、フタル酸の 0.001 モル当量、水 5.8 ml、pH=5.0)

時間 (時間)	0	24	120	240	360	480	576
OPA 回収率 (%) ¹	0	6.4	38.6	70.1	85.3	94.2	97.1
OPA (w/w %) ²	0.000	0.028	0.166	0.301	0.367	0.405	0.417

¹ OPA 回収率 (%) は、OPA (o-フタルアルデヒド) およびアセタールの全 GC (ガスクロマトグラフ) 面積に関連する、該アセタールから転化された OPA の全 GC 面積の百分率である。OPA 回収率 (%) = $100 \times (\text{OPA 面積}) / (\text{OPA 面積} + \text{アセタール面積})$

² OPA w % は、前記溶液中の OPA の百分率である。それは、OPA w % = $(\text{OPA の GC 面積} \%) \times (\text{アセタールの重量}) \times 134 / (\text{アセタール MW}) / [(\text{水分の重量}) + (\text{アセタールの重量})]$ (式中、134 は OPA の分子量であり、アセタール MW はアセタールの分子量であり、それは 180 である)、として計算される。

【0059】

【表 2】

表 2 1,3-ジエトキシフタランの加水分解

(3.3 mg、pH=5.4、HClで調整、水3.5 ml)

時間 (時間)	0	2	48	120	240	360	480
OPA回収率 (%) ¹	0	4.0	9.3	26.2	49.2	87.3	99.0
OPA (w/w %) ²	0.000	0.024	0.056	0.158	0.296	0.525	0.596

¹OPA回収率 (%) は、OPA (o-フタルアルデヒド) およびアセタールの全GC (ガスクロマトグラフ) 面積に関連する、該アセタールから転化されたOPAの全GC面積の百分率である。OPA回収率 (%) = $100 \times (\text{OPA面積}) / (\text{OPA面積} + \text{アセタール面積})$

²OPA w % は、前記溶液中のOPAの百分率である。それは、OPA w % = $(\text{OPAのGC面積} \%) \times (\text{アセタールの重量}) \times 134 / (\text{アセタールMW}) / [(\text{水分の重量}) + (\text{アセタールの重量})]$ (式中、134はOPAの分子量であり、アセタールMWはアセタールの分子量であり、それは208である)、として計算される。

10

【0060】

【表 3】

表 3 1,3-ジエトキシフタランの加水分解

(3.1 mg、pH=6.9、水4 ml)

時間 (時間)	0	1	20	144	240	359	480
OPA回収率 (%) ¹	0	0.0	2.0	19.6	41.1	84.5	96.0
OPA (w/w %) ²	0.000	0.000	0.010	0.097	0.204	0.419	0.476

¹OPA回収率 (%) は、OPA (o-フタルアルデヒド) およびアセタールの全GC (ガスクロマトグラフ) 面積に関連する、該アセタールから転化されたOPAの全GC面積の百分率である。OPA回収率 (%) = $100 \times (\text{OPA面積}) / (\text{OPA面積} + \text{アセタール面積})$

²OPA w % は、前記溶液中のOPAの百分率である。それは、OPA w % = $(\text{OPAのGC面積} \%) \times (\text{アセタールの重量}) \times 134 / (\text{アセタールMW}) / [(\text{水分の重量}) + (\text{アセタールの重量})]$ (式中、134はOPAの分子量であり、アセタールMWはアセタールの分子量であり、それは208である)、として計算される。

20

【0061】

【表 4】

表 4 1,3-ジエトキシフタランの加水分解

(2.4 mg、pH=10.8、NaOHで調整、水3 ml)

時間 (時間)	48	120	480	720	960
OPA回収率 (%) ¹	1.0	1.3	9.9	23.4	47.9
OPA (w/w %) ²	0.0048	0.0062	0.0473	0.112	0.229

¹OPA回収率 (%) は、OPA (o-フタルアルデヒド) およびアセタールの全GC (ガスクロマトグラフ) 面積に関連する、該アセタールから転化されたOPAの全GC面積の百分率である。OPA回収率 (%) = $100 \times (\text{OPA面積}) / (\text{OPA面積} + \text{アセタール面積})$

²OPA w % は、前記溶液中のOPAの百分率である。それは、OPA w % = $(\text{OPAのGC面積} \%) \times (\text{アセタールの重量}) \times 134 / (\text{アセタールMW}) / [(\text{水分の重量}) + (\text{アセタールの重量})]$ (式中、134はOPAの分子量であり、アセタールMWはアセタールの分子量であり、それは208である)、として計算される。

30

40

【0062】

【表 5】

表 5 PEG200 ペグ化 OPA アセタールの加水分解

(OPA 0.08759 g からの PEG200 ペグ化 OPA アセタールを含有する混合物 0.50 g、pH=6.3、水 20 ml)

時間 (時間)	0	120	240	360	480	600	840	1032
OPA 回収率 (%) ³	0	4.2	18.0	37.0	49.0	61.2	82.8	96.7
OPA (w/w %)	0	0.018	0.079	0.162	0.215	0.268	0.363	0.424

³ OPA 回収率 (%) は、内部標準 (ナフタレン) に基づいて得られた。

【0063】

この実施例は、様々なアセタールは前記殺菌性芳香族ジアルデヒド OPA (o-フタルアルデヒド) に転化することができることを実証する。その加水分解速度は、pH によって決まる。調査した pH の範囲では、pH が低ければ低いほど、加水分解速度は速くなる。

【0064】

〔実施例 4〕

この実施例は、1,3-ジエトキシフタランは、OPA (o-フタルアルデヒド) の存在下、殺菌性芳香族ジアルデヒド OPA に転化し得ることを実証する。様々な pH での蒸留水における、OPA の存在下での 1,3-ジエトキシフタランの加水分解を、室温で評価した。1,3-ジエトキシフタランを、OPA の蒸留水溶液に添加し、次いで、pH 測定を行い、次いで、その pH に応じて、HCl または NaOH を用いた pH 調整を行った。該混合物は、室温で攪拌し、様々な時間間隔で、ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS) によって監視した。表 6～表 8 に、それらの結果を示す。

【0065】

【表 6】

表 6 OPA の存在下での 1,3-ジエトキシフタラン (22.2 mg) の加水分解

(111 mg、pH=8.9、NaOH で調整、水 22.2 ml)

時間 (時間)	0	96	240	336	480	600	720	840	960	1200
OPA % ⁴	78.2	78.6	81.2	82.8	86.2	89.0	93.3	95.4	97.0	98.8
アセタール % ⁴	21.8	21.4	18.8	17.2	13.8	11.0	6.7	4.6	3.0	1.2
OPA (w %) ⁵	0.498	0.498	0.507	0.511	0.521	0.530	0.542	0.548	0.553	0.558

⁴ OPA % および アセタール % は、GC 面積から計算される。

$$\text{OPA \%} = 100 \times (\text{OPA 面積}) / [(\text{OPA 面積}) + (\text{アセタール面積})]$$

$$\text{アセタール \%} = 100 \times (\text{アセタール面積})$$

$$/ [(\text{OPA 面積}) + (\text{アセタール面積})]$$

⁵ OPA w % は、初期の OPA 量と、その時点での、アセタールの GC 面積の変化百分率から推定されるアセタールの転化率とから計算される。

$$\begin{aligned} \text{OPA w \%} = 100 \times [& (\text{初期 OPA 重量}) + (\text{初期アセタール \%} - \text{アセタール \%}) \\ & \times (\text{初期アセタール重量}) \times 134 / 208 / (\text{初期アセタール \%})] \\ & / [(\text{水分重量}) + (\text{OPA 重量}) + (\text{アセタール重量})] \end{aligned}$$

表 6 の、10 日間での試料の計算：

$$\begin{aligned} \text{OPA w \%} = 100 \times [& (0.111) + (21.8 - 18.8) \\ & \times (0.0222) \times 134 / 208 (21.8)] \\ & / (22.2 + 0.111 + 0.0222) = 0.507 \end{aligned}$$

【0066】

10

20

30

40

【表 7】

表 7 OPA の存在下での 1,3-ジエトキシフタラン (21.9 mg) の加水分解
(110 mg、pH=8.0、NaOH で調整、水 22 ml)

時間 (時間)	0	48	144	240	312	480	576	720	840	960
OPA % ⁴	79.1	78.4	81.4	83.0	84.8	89.6	91.9	96.6	98.0	99.0
アセタール % ⁴	20.9	21.6	18.6	17	15.2	10.4	8.1	3.4	2	1
OPA (w %) ⁵	0.498	0.496	0.505	0.510	0.515	0.530	0.537	0.551	0.555	0.558

⁴ OPA % および アセタール % は、GC 面積から計算される。

$$\text{OPA \%} = 100 \times (\text{OPA 面積}) / [(\text{OPA 面積}) + (\text{アセタール面積})]$$

$$\text{アセタール \%} = 100 \times (\text{アセタール面積}) / [(\text{OPA 面積}) + (\text{アセタール面積})]$$

⁵ OPA w % は、初期の OPA 量と、その時点での、アセタールの GC 面積の変化百分率から推定されるアセタールの転化率とから計算される。

$$\begin{aligned} \text{OPA w \%} = & 100 \times [(\text{初期 OPA 重量}) + (\text{初期 アセタール \%} - \text{アセタール \%}) \\ & \times (\text{初期 アセタール 重量}) \times 134 / 208 / (\text{初期 アセタール \%})] \\ & / [(\text{水分重量}) + (\text{OPA 重量}) + (\text{アセタール 重量})] \end{aligned}$$

10 日間での試料の計算：

$$\begin{aligned} \text{OPA w \%} = & 100 \times [(0.111) + (21.8 - 18.8) \\ & \times (0.0222) \times 134 / 208 (21.8)] \\ & / (22.2 + 0.111 + 0.0222) = 0.507 \end{aligned}$$

【0067】

【表 8】

表 8 OPA の存在下での 1,3-ジエトキシフタラン (22.3 mg) の加水分解
(111 mg、pH=6.95、NaOH で調整、水 22.2 ml)

時間 (時間)	0	48	120	168	240	312	480	552
OPA % ⁴	78.2	81.9	87.9	90.6	93.6	95.8	98.8	99.3
アセタール % ⁴	21.8	18.1	12.1	9.4	6.4	4.2	1.2	0.7
OPA (w %) ⁵	0.498	0.509	0.527	0.535	0.543	0.550	0.559	0.560

⁴ OPA % および アセタール % は、GC 面積から計算される。

$$\text{OPA \%} = 100 \times (\text{OPA 面積}) / [(\text{OPA 面積}) + (\text{アセタール面積})]$$

$$\text{アセタール \%} = 100 \times (\text{アセタール面積}) / [(\text{OPA 面積}) + (\text{アセタール面積})]$$

⁵ OPA w % は、初期の OPA 量と、その時点での、アセタールの GC 面積の変化百分率から推定されるアセタールの転化率とから計算される。

$$\begin{aligned} \text{OPA w \%} = & 100 \times [(\text{初期 OPA 重量}) + (\text{初期 アセタール \%} - \text{アセタール \%}) \\ & \times (\text{初期 アセタール 重量}) \times 134 / 208 / (\text{初期 アセタール \%})] \\ & / [(\text{水分重量}) + (\text{OPA 重量}) + (\text{アセタール 重量})] \end{aligned}$$

10 日間での試料の計算：

$$\begin{aligned} \text{OPA w \%} = & 100 \times [(0.111) + (21.8 - 18.8) \\ & \times (0.0222) \times 134 / 208 (21.8)] \\ & / (22.2 + 0.111 + 0.0222) = 0.507 \end{aligned}$$

【0068】

この実施例は、1,3-ジエトキシフタランは、OPA (o-フタルアルデヒド) の存在下、前記殺菌性芳香族ジアルデヒド OPA に転化することができることを実証する。その加水分解速度は、調査した pH の範囲では、pH が低下するにつれて増大する。

【0069】

〔実施例 5〕

この実施例は、IPA (i-フタルアルデヒド) のテトラメチルアセタールは IPA に転化し得ることを実証する。そのプロセスは、二段階反応で起こる。一つの実験では、IPA のテトラメチルアセタール (0.114 g、0.504 ミリモル) を、内部標準として OPA (o-フタルアルデヒド) 67 mg を含有する水 100 ml に懸濁させた。IP

10

20

30

40

50

Aの溶解度が小さいため、比較的大量の水を使用した。その水のpHは、1% HClを用いて、4.34に調整した。様々な時間間隔で、反応混合物の0.5mlのサンプリングを行い、酢酸エチル(EtOAc)1mlで抽出した。それらの試料は、ガスクロマトグラフィーで分析した。薄層液体クロマトグラフィー(thin liquid chromatography)およびガスクロマトグラフィーを使用して、最終的に該アセタールは全て、IPAに転化されることが分かった。表9に、それらの結果を示す。

【0070】

【表9】

表9 加水分解が行われる間のIPAおよびアセタール組成物

時間(時間)		8	32	54
モル% ⁶	IPA	20.3	66.1	100
	モノアセタール	79.7	33.9	0
	アセタール	0	0	0
重量%	IPA	0.014	0.045	0.068
	モノアセタール	0.091	0.039	0

⁶ モル%は、アセタールの初期量(114mg、0.504ミリモル)と、内部標準としてのOPA(67mg)とに基づいて計算した。

【0071】

この実施例は、IPA(イフタルアルデヒド)のテトラメチルアセタールはIPAに転化し得ることを実証する。前記ジアセタール出発材料は、8時間以内に消滅したが、前記モノアセタールの第2のアセタール群の加水分解は、より長い時間がかかった。このことは、第1のアセタールの官能価が、第2のアセタールの官能価よりも遥かに速くアルデヒドに転化されたことを示している。IPAへの完全な転化は、約54時間で達成された。

【0072】

〔実施例6〕

この実施例は、IPA(イフタルアルデヒド)のペグ化アセタールが、水溶液中でIPAに転化し得ることを実証する。IPA(イフタルアルデヒド)72.2mgからのアセタールを含有する、PEG(ポリエチレングリコール)のPEG200ペグ化アセタール溶液2.18gを、希釈炭酸ナトリウム(Na_2CO_3)10ml(飽和 Na_2CO_3 1mlおよび水9ml)に溶解し、清澄な無色の溶液を得た。この溶液のpHは、HClで1.41に調整し、室温で攪拌しながら加水分解を行った。約5分で白色結晶が出現した。その反応は、一晩中攪拌し、次いで、薄層液体クロマトグラフィーによって、IPAのペグ化アセタールは全てIPAに加水分解されたことが確認された。該IPAは、酢酸エチル(3×7ml)で抽出した。酢酸エチルのIPA溶液は、硫酸マグネシウムで乾燥した。その粗物質は、ケイ素カラム(1.4×8cm、溶媒1/1ヘキサン-EtOAc)で精製した。清浄なIPA生成物を、回収率%で得た(68mg)。

【0073】

〔実施の態様〕

(1) 方法において、

溶液中のアセタールを加水分解することによって殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階と、

細菌を前記殺菌性芳香族ジアルデヒドに接触させることによって、前記細菌を殺す段階と、

を含む、方法。

(2) 実施態様1記載の方法において、

前記殺菌剤溶液の有効期間にわたって前記アセタールを徐々に加水分解する段階を更に含む、方法。

(3) 実施態様2記載の方法において、

10

20

30

40

50

殺菌効果の損失を実質的に補って、前記殺菌剤溶液を実質的に一定の殺菌効果を有する状態に保持するのに十分である速度で、前記アセタールを加水分解する段階を更に含む、方法。

(4) 実施態様1記載の方法において、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階の前に、前記アセタールを少なくとも1週間の間貯蔵する段階をさらに含む、

前記アセタールを加水分解する段階は、初めに、前記殺菌剤溶液を用いて前記細菌を殺す予定時間に実施する、方法。

(5) 実施態様1記載の方法において、

前記アセタールを加水分解する前記段階の前に、水と、必ずしも相違しない殺菌性芳香族ジアルデヒドとを含有する殺菌剤溶液に、前記アセタールの粉末または液体を添加する段階を更に含む、方法。

10

(6) 実施態様1記載の方法において、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階は、*o*-フトラルアルデヒド、*i*-フトラルアルデヒド、*m*-フトラルアルデヒド、4-ハローフトラルアルデヒド、フェニルプロパンジアル、3-(1-ホルミル-2-オキソエチル)-2-ニトロ安息香酸、4-ピリミジニルプロパンジアル、2-ベンゾオキサゾリルプロパンジアル、(4-メトキシフェニル)プロパンジアル、および2-ピリジニルプロパンジアルから成る群から選ばれる殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階を含む、方法。

(7) 実施態様6記載の方法において、

20

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成する段階は、*o*-フトラルアルデヒドおよび*i*-フトラルアルデヒドの1種以上を形成する段階を含む、方法。

(8) 実施態様6記載の方法において、

前記加水分解を行う前、前記溶液は当初、殺菌剤を含有する、方法。

(9) 組成物において、

殺菌性芳香族ジアルデヒドと、

加水分解して殺菌性化合物を形成することのできるアセタールと、

を含有している、組成物。

(10) 実施態様9記載の組成物において、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドが、*o*-フトラルアルデヒド、*i*-フトラルアルデヒド、*m*-フトラルアルデヒド、4-ハローフトラルアルデヒド、フェニルプロパンジアル、3-(1-ホルミル-2-オキソエチル)-2-ニトロ安息香酸、4-ピリミジニルプロパンジアル、2-ベンゾオキサゾリルプロパンジアル、(4-メトキシフェニル)プロパンジアル、および2-ピリジニルプロパンジアルから成る群から選ばれている、組成物。

30

(11) 実施態様10記載の組成物において、

前記殺菌性芳香族ジアルデヒドが、*o*-フトラルアルデヒドおよび*i*-フトラルアルデヒドの1種以上を含有している、組成物。

(12) 実施態様9記載の組成物において、

前記アセタールが、加水分解して殺菌性芳香族ジアルデヒドを形成することのできる芳香族アセタールを含有している、組成物。

40

(13) 実施態様12記載の組成物において、

前記アセタールが、1,3-ジアルコキシフタラン(1,3-dialkoxyphtalan)を含有している、組成物。

(14) 実施態様9記載の組成物において、

前記アセタールが、溶解度を高めるポリマー部分を有している、組成物。

(15) 実施態様9記載の組成物において、

前記アセタールがペグ化されている、組成物。

(16) 実施態様9記載の組成物において、

pH調整剤と、

50

キレート化剤と、
界面活性剤と、
を更に含有している、組成物。

(17) 実施態様16記載の組成物において、
緩衝剤と、
腐食抑制剤と、
香料と、
着色剤と、
を更に含有している、組成物。

(18) 実施態様9記載の組成物を微生物に施用することによって前記微生物を殺す段階を含む、
方法。 10

(19) キットにおいて、
殺菌性芳香族ジアルデヒドと、
加水分解して殺菌性化合物を形成することのできるアセタールと、
前記殺菌性芳香族ジアルデヒドおよび前記アセタールを収容するための少なくとも2つの分室と、
を具備する、キット。

(20) 実施態様19記載のキットにおいて、
前記殺菌性芳香族ジアルデヒドは、水と共に第1の分室の中に入っており、前記アセタールは、実質的に乾燥した状態で第2の分室の中に入っている、キット。 20

(21) 実施態様19記載のキットにおいて、
前記少なくとも2つの分室の内容物を混合するための手段を更に具備している、キット。

(22) 実施態様19記載のキットにおいて、
前記殺菌性芳香族ジアルデヒドは、*o*-フタルアルデヒド、*i*-フタルアルデヒド、*ter*-フタルアルデヒド、4-ハロ-フタルアルデヒド、フェニル-プロパンジアル、3-(1-ホルミル-2-オキシエチル)-2-ニトロ安息香酸、4-ピリミジニル-プロパンジアル、2-ベンゾオキサゾリル-プロパンジアル、(4-メトキシフェニル)-プロパンジアル、および2-ピリジニル-プロパンジアルから成る群から選ばれており、前記アセタールは、加水分解して殺菌性化合物を形成することのできるアセタールを含有している、キット。 30

(23) 実施態様19記載のキットにおいて、
pH調整剤、キレート化剤、界面活性剤、緩衝剤、腐食抑制剤、香料、着色剤から成る群から選ばれる少なくとも6種類の成分であって、前記少なくとも2つの分室の中に入っている成分、を更に具備している、キット。

【0074】

〔X. その他の事項〕

上記記述では、説明を行う目的で、本発明の諸具体例の十分な理解を提供するために、多数の具体的詳細を開示する。しかし、当業者にとって、これらの具体的詳細の幾つかを用いることなく、異なる具体例を実施することができることは明らかであろう。他の例において、周知の構造体、装置、および技術は、この記述の理解が分かり難くならないように、構成図の形態で、または詳細に記述されることなく、説明されてきた。 40

【0075】

前記諸方法の多くは、それらの最も基本的な形態で記述されているが、本発明の基本的範囲から逸脱することなく、作業段階(operations: 操作)を、それらの方法の幾つかに追加することができるか、または、それらの方法の幾つかから削除することができる。当業者にとって、多数の更なる部分的変更および適応化(adaptations)を行うことができることは明らかであろう。前記の特定の具体例は、本発明を限定するために提供されているのではなく、本発明を説明するために提供されている。本発明の範囲は、上記に提供されて 50

いる特定の実施例によって決定されるべきではなく、特許請求の範囲によってのみ決定されるべきである。

【0076】

本明細書全体を通しての「一つの具体例(one embodiment)」または「具体例(an embodiment)」に対する言及は、本発明を実施する場合の、特定の特徴が含まれることがあることを意味する。同様に、本発明の典型的な具体例に関する前記記述において、様々な特徴はときどき、開示内容を簡素化し、かつ、様々な発明の特徴の一つ以上を理解する助けとする目的で、単一の具体例、図、またはそれに関する記述の中に集められていることを認識すべきである。しかし、この開示方法は、特許請求の範囲に記載の発明が、各々の請求項に明白に列挙されている特徴より多くの特徴を必要とするという意図を反映するものと解釈されるべきでない。逆に、特許請求の範囲が表わしている発明の特徴は、前記に開示する単一の具体例のすべての特徴よりも少ない状態になっている。したがって、詳細な記述に従う特許請求の範囲は、この結果として、この詳細な記述の中に明白に組み入れられ、しかも、各々の請求項は、本発明の別個の具体例として独立している。

10

【0077】

特許請求の範囲において、特定の機能を実行する「ための手段(means for)」、または、特定の機能を実行する「ための段階(step for)」を明白には表わしていないいずれの構成要素も、合衆国第35法典第112条第6章に明記されている「手段(means)」の条項としても「段階(step)」の条項としても解釈されるべきではない。とりわけ、特許請求の範囲において、「～する段階(step of)」を使用することは、合衆国第35法典第112条第6章の規定を行使することを意図していない。

20

【0078】

本発明は、幾つかの具体例という形で記述されてきたが、当業者は、本発明が、記述されたそれらの具体例に限定されるのではなく、特許請求の範囲の趣旨および範囲の中で部分的変更および改変を行うことによって実施され得ることを認識するであろう。したがって、前記記述は、限定的なものではなく、説明的なものであると見なされるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1】本発明の一つ以上の具体例による典型的な殺菌剤キットを示す。

【符号の説明】

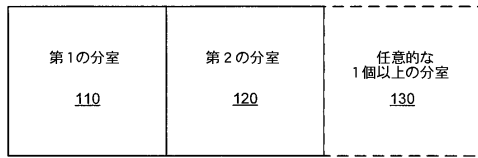
30

【0080】

- 100 殺菌剤キット
- 110 第1の分室
- 120 第2の分室
- 130 任意的な1個以上の分室

【図 1】

殺菌剤キット 100



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 0 1 N 43/40 (2006.01) A 0 1 N 43/40 1 0 1 B
A 0 1 P 3/00 (2006.01) A 0 1 P 3/00

(72)発明者 ボビー・エヌ・ブルーアー
アメリカ合衆国、4 3 0 3 5 オハイオ州、ルイス・センター、ゴールド・メドウ・ドライブ 5
7

(72)発明者 カイタオ・ルー
アメリカ合衆国、9 2 6 1 8 カリフォルニア州、アービン、オーク・グレン 6 2 4

審査官 杉江 渉

(56)参考文献 特開平10-182539 (JP, A)
特開平10-182542 (JP, A)
特開昭63-313705 (JP, A)
特開2000-001406 (JP, A)
米国特許第04244876 (US, A)
米国特許第05723498 (US, A)
特開平09-295906 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 0 1 N 2 5 / 0 0 - 6 5 / 4 8