PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:
2003 - 2652

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 01 N 43/88
A 01 N 29/00

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.03.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.03.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/61158**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/002368**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/076209**

(71) Přihlašovatel:
JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:
Ohnishi Toshimasa, Tatsuno-shi, JP;
Tanaka Ikuya, Tatsuno-shi, JP;

(74) Zástupce:
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Antimikrobiální přípravky

(57) Anotace:

Antimikrobiální přípravek, který obsahuje 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid a alespoň jednu sloučeninu vybranou z množiny sestávající z 1-[[]3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxy benzenu, 1-chlor-4- [[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]benzenu, 2-pyridinthiol-1-oxidu zinku, 2-pyridinthiol-1-oxidu mědi, sodné soli 2-pyridinthiol-1-oxidu, 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxidu), 2-methylthio-4-terc.butylamino-6-cyklopropylamino-sek.triazinu, 3-jod-2-propynylbutylkarbamátu (IPBC), 2-(n-oktyl)-3(2H)-isothiazolonu (OIT), 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2H)-isothiazolonu (DCOIT), 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitrilu (chlorothalonil), 1,1-dichlor-N-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor-N-fenylmethansulfen-amidu (dichlofluanid) nebo 1,1-dichlor-N-[dimethyl-amino)sulfonyl]-1-fluor-N-(4-methylfenyl)methansulfenamidu (tolylfluanid), v synergicky účinném množství.

CZ 2003 - 2652 A3

2003 2625
26.11.03
2652-03

Antimikrobiální přípravky

Oblast techniky

Vynález se týká antimikrobiálních přípravků, které jsou použitelné pro průmyslové aplikace. Konkrétněji se vynález týká antimikrobiálních přípravků, které kombinací 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a alespoň jedné sloučeniny z následující množiny sestávající z 1-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxy]benzenu, 1-chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]benzenu, 2-pyridinthiol-1-oxidu zinku, 2-pyridinthiol-1-oxidu mědi, sodné soli 2-pyridinthiol-1-oxidu, 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxidu), 2-methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklopropylamino-*sek*.triazinu, 3-jod-2-propynylbutylkarbamátu (IPBC), 2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolonu (OIT), 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolonu (DCOIT), 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitrilu (chlorothalonil), 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor-*N*-fenylmethansulfenamidu (dichlofluanid) nebo 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor-*N*-(4-methylfenyl)methansulfenamidu (tolylfluanid), vykazují synergický účinek těchto sloučenin.

Dosavadní stav techniky

Anorganické nebo organické sloučeniny, které obsahují zejména rtuť, cín, měď a další těžké kovy (dále označované jako „sloučeniny těžkých kovů") se v širokém rozsahu používají jako antimikrobiální činidla pro průmyslové produkty a pro průmyslové surové materiály. Ale vysoká

toxicita těchto sloučenin těžkých kovů představuje nebezpečí, které nežádoucím způsobem ohrožuje člověka. Kromě toho nejsou sloučeniny těžkých kovů vhodné pro použití jako antimikrobiální činidla, protože existují obavy, že by sloučeniny těžkých kovů mohly vést k destrukci životního prostředí.

Mnoho nekovových antimikrobiálních činidel, která byla vyvinuta pro řešení problémů sloučenin těžkých kovů (například organické jodové sloučeniny, nitrilové sloučeniny, isothiazolonové sloučeniny, benzimidazolové sloučeniny, pyrithionové sloučeniny), mají selektivitu ve svých antimikrobiálních spektrech. Takže i když se tato nekovová antimikrobiální činidla aplikují na průmyslové produkty nebo průmyslové surové materiály, zejména na organické materiály (například vlákno, barva, adheziva, atd.), na mikroorganismy, na které mají tato antimikrobiální činidla malý nebo žádný vliv, budou dále růst a rozvíjet se, takže umožní výskyt kontaminace průmyslových produktů atd. nebo změnu kvality (například degradaci) průmyslových surových materiálů. Konvenčními antimikrobiálními přípravky tedy není možné dosáhnout uspokojivého antimikrobiálního účinku.

Byly provedeny pokusy rozšířit antimikrobiální spektrum a zvýšit antimikrobiální účinek kombinací dvou nebo více antimikrobiálních činidel. Ale zpravidla se projevil vliv pouze jednoho antimikrobiálního činidla nebo se dosáhlo pouze aditivního účinku.

Účelem tohoto vynálezu, který má řešit výše popsané problémy, je poskytnout antimikrobiální přípravky, které budou vysoce bezpečné, vysoce účinné a budou mít široké antimikrobiální spektrum.

Podstata vynálezu

Výsledkem horlivých studií, které měly řešit výše zmiňované problémy, bylo zjištění, že neočekávaný synergický účinek lze získat kombinací 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu s jednou nebo více sloučeninami zvolenými z následujících sloučenin (a) až (m):

(a) 1-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxybenzen;

(b) 1-chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-benzen;

(c) 2-pyridinthiol-1-oxid zinku;

(d) 2-pyridinthiol-1-oxid mědi;

(e) sodná sůl 2-pyridinthiol-1-oxidu;

(f) 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxid);

(g) 2-methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklopropylamino-*sek*.triazin (irgarol);

(h) 3-jod-2-propynylbutylkarbamát (IPBC);

(i) 2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon (OIT);

(j) 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon (DCOIT);

(k) 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitril (chlorothalonil);

(l) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor-*N*-fenylmethansulfenamid (dichlofluanid); a

(m) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor-*N*-(4-methylfenyl)methansulfenamid (tolylfluanid).

To znamená, že kombinací 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a výše uvedených sloučenin (a) až (m) podle vynálezu se získají antimikrobiální přípravky, které jsou účinnější a mají širší

antimikrobiální spektrum než v případě, kdy by se každá sloučenina použila samostatně.

Vynález poskytuje antimikrobiální přípravek obsahující 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid a jednu nebo více sloučenin zvolených z následující množiny sloučenin (a) až (m):

(a) 1-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxy-benzen;

(b) 1-chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]benzen;

(c) 2-pyridinthiol-1-oxid zinku;

(d) 2-pyridinthiol-1-oxid mědi;

(e) sodná sůl 2-pyridinthiol-1-oxidu;

(f) 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxid);

(g) 2-methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklo-propylamino*sek*.triazin (irgarol);

(h) 3-jod-2-propynylbutylkarbamát (IPBC);

(i) 2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon (OIT);

(j) 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon (DCOIT);

(k) 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitril (chlorothalonil);

(l) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-fenylmethansulfenamid (dichlofluanid); a

(m) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-(4-methylfenyl)methansulfenamid (tolylfluanid).

Výhodně by se měl hmotnostní poměr výše uvedeného 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a výše uvedené sloučeniny (a) až (m) pohybovat v rozmezí od 20:1 do 1:20. Výhodněji by se měl hmotnostní poměr výše zmíněného 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathia-

zin-4-oxidu a výše zmíněné sloučeniny (a) až (m) pohybovat v rozmezí od 5:1 do 1:5.

Technický výraz „antimikrobiální přípravek" použitý v této popisné části znamená přípravek, který má vliv na inhibici růstu bakterií, plísní, kvasinek, řas atd. nebo hubení těchto mikroorganismů.

A. Přípravek podle vynálezu

A.1. Účinné složky

Antimikrobiální přípravky podle vynálezu obsahují jako účinné složky 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid a jednu nebo více sloučenin zvolených z následující množiny sloučenin (a) až (m):

(a) 1-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxybenzen;
(b) 1-chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]benzen;
(c) 2-pyridinthiol-1-oxid zinku;
(d) 2-pyridinthiol-1-oxid mědi;
(e) sodná sůl 2-pyridinthiol-1-oxidu;
(f) 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxid);
(g) 2-methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklopropylamino*sek*.triazin (irgarol);
(h) 3-jod-2-propynylbutylkarbamát (IPBC);
(i) 2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon (OIT);
(j) 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon (DCOIT);
(k) 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitril (chlorothalonil);
(l) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-fenylmethansulfenamid (dichlofluanid); a

(m) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-(4-methylfenyl)methansulfenamid (tolylfluanid).

3-Benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4--oxid lze například syntetizovat způsobem popsaným v JP-B2-2761441.

1-[[(3-Jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxybenzen lze například syntetizovat způsobem popsaným v JP-B2-2852289.

1-Chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]benzen lze například syntetizovat způsobem popsaným v JP-B-47-24121.

2-Pyridinthiol-1-oxid zinku lze například syntetizovat způsobem popsaným v US-A-3 583 999.

2-Pyridinthiol-1-oxid mědi lze například syntetizovat způsobem popsaným v JP-B2-3062825.

Sodnou sůl 2-pyridinthiol-1-oxidu lze například syntetizovat způsobem popsaným v US-A-4 396 766.

2,2-Dithiobis(pyridin-1-oxid) lze například syntetizovat způsobem popsaným v US-A-3 892 760.

2-Methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklopropylamino*sek*.-triazin lze například syntetizovat způsobem popsaným v DE-A-1914014.

Vzájemný poměr mezi 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro--1,4,2-oxathiazin-4-oxidem a sloučeninami (a) až (m) v antimikrobiálních přípravcích lze vhodně zvolit na základě typů cílových mikroorganismů a podmínek, za kterých má být výše popsaný přípravek použit jako antimikrobiální činidlo.

Zpravidla se hmotnostní poměr mezi 3-benzo[b]thien-2-yl--5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidem a sloučeninami (a) až (m) pohybuje v rozmezí od 20:1 do 1:20, výhodně od 5:1 do 1:5, a zvláště výhodně od 3:1 do 1:3.

Antimikrobiální přípravky podle vynálezu lze použít ve formě, která bude vyhovovat konečnému použití. Například antimikrobiální přípravky podle vynálezu mohou být prostou směsí 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4--oxidu a sloučeniny (a) až (m) ale výhodně mohou zahrnovat kromě 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4--oxidu a sloučeniny (a) až (m) vhodné rozpouštědlo a dispergační činidlo nebo nosič nebo další složku.

Celkový obsah 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2--oxathiazin-4-oxidu a sloučeniny (a) až (m) v přípravku podle vynálezu se mění s formou produktu a cílovým použitím atd. ale zpravidla se pohybuje od 0,1 % hmotn. do 95 % hmotn. a výhodně od 0,2 % hmotn. do 60 % hmotn., vztaženo k celkové hmotnosti takto získaného antimikrobiálního přípravku.

Množství antimikrobiálních přípravků podle vynálezu pro použití se bude měnit se složením konkrétního přípravku a typem a koncentrací mikroorganismů, na které má být použit, ale zpravidla, pokud má být použit na vlákna, barvy, adheziva atd., potom se dobrý účinek získá při použití dávky přibližně 1 mg/kg až 10 000 mg/kg.

A.2. Rozpouštědla a dispergační činidla

Pokud je systémem, ve kterém mají být rozpouštědla a/nebo dispergační činidla použita, průmyslový vodný systém

kteréhokoliv z různých typů, potom je třeba při přípravě kapalného přípravku, který zahrnuje níže diskutované rozpouštědlo a dispergační činidlo, zvážit rozpustnost a dispergovatelnost účinných složek a další faktory.

Pokud jde o rozpouštědlo, které lze použít v antimikrobiálních přípravcích podle vynálezu, potom lze citovat libovolné rozpouštědlo, které nežádoucím způsobem neovlivňuje určené složky, například vodu, alkoholy (například methylalkohol, ethylalkohol, ethylenglykol, propylenglykol, diethylenglykol, glycerin atd.), ketony (například aceton, methylethylketon atd.), ethery (například dioxan, tetrahydrofuran, cellosolv, diethylenglykoldimethylether atd.), alifatické uhlovodíky, například hexan, kerosen atd.), aromatické uhlovodíky (například benzen, toluen, xylen, nafta rozpouštědlo, methylnaftalen atd.), halogenované uhlovodíky (například chloroform, tetrachlormethan atd.), amidy kyselin (například dimethylformamid atd.), estery (například methylacetátester, ethylacetátester, butylacetátester, glycerinester mastné kyseliny atd.) a nitroly (například acetonitril atd.). Tato rozpouštědla lze použít buď samostatně nebo v kombinaci dvou nebo více druhů.

Pokud jde o dispergační činidlo, které lze použít v antimikrobiálních přípravcích podle vynálezu, potom lze citovat libovolné dispergační činidlo, které nežádoucím způsobem neovlivňuje účinné složky, například povrchově aktivní činidlo. Jako povrchově aktivní činidla lze citovat mýdla, sulfátester s vysokým obsahem alkoholu, kyselinu alkylsulfonovou, kyselinu alkylallylsulfonovou, kvarterní amoniovou sůl, oxyalkylamin, ester mastné kyseliny, polyalkylen oxidové sloučeniny, anhydrosorbitolové

sloučeniny atd. Tato dispergační činidla lze použít buď samostatně nebo v kombinaci dvou nebo více druhů.

A.3. Nosiče

Pokud jde o nosič, který lze použít v antimikrobiálních přípravcích podle vynálezu, potom lze citovat libovolné dispergační činidlo, které nebude nežádoucím způsobem ovlivňovat účinné složky, například jíly (například kaolin, bentonit, kyselý jíl atd.), mastky (například mastkový prášek, agalmatolitový prášek atd.), oxidy křemičité (například diatomová zemina, anhydrid kyseliny křemičité, pemzový prášek atd.), oxid hlinitý, sirný prášek, aktivní uhlí atd. Tyto nosiče lze použít buď samostatně nebo v kombinaci dvou nebo více druhů.

A.4. Další složky

Antimikrobiální přípravky podle vynálezu mohou rovněž obsahovat další antimikrobiální činidla (například organické biocidy na bázi chloru, organické biocidy na bázi fosforu, organické biocidy na bázi jodu, organické biocidy na bázi síry, organické biocidy na bázi dusíku, organické biocidy na bázi dusíku a síry, biocidy na bázi benzimidazolu, biocidy na bázi fenolu, biocidy na bázi esteru organické kyseliny, antibiotika atd.), insekticidy (například přírodní insekticidy, insekticidy na bázi karbamátu, insekticidy na bázi organického fosforu atd.), adjuvansy (například kasein, želatina, škrob, kyselina alginová, agar, CMC, polyvinylalkohol, rostlinný olej,

bentonit, kresolové mýdlo atd.), činidla zabraňující rozkladu, parfémy atd.

Antimikrobiální přípravky podle vynálezu mohou případně dále obsahovat kvarterní amoniové soli, jakými jsou například kvarterní amoniové soli trimethylalkylamoniumhalogenidového typu, například trimethyldecylamoniumchlorid, trimethyldodecylamoniumchlorid, trimethyllůjamoniumchlorid, trimethyloleylamoniumchlorid; nebo dimethylalkylbenzylamoniového typu, například dimethyldecylbenzylamoniumchlorid, dimethyldodecylbenzylamoniumchlorid, dimethylhexadecylbenzylamoniumchlorid (obecně označovaný jako „cetalkoniumchlorid"), dimethyloktadecylbenzylamoniumchlorid, dimethylkokosbenzylamoniumchlorid, dimethyllůjbenzylamoniumchlorid; a zejména dimethylC_{8-18}alkylbenzylamoniumchloridová směs, která je všeobecně známá jako „benzalkoniumchlorid"; dimethyldialkylamoniumhalogenidy, například dimethyldioktylamoniumchlorid, dimethyldidecylamoniumchlorid, dimethyldidodecylamoniumchlorid, dimethyldikokosamoniumchlorid, dimethyldilůjamoniumchlorid, dimethyloktyldecylamoniumchlorid, dimethyldodecyloktylamoniumchlorid a dimethyldihydrogenovanýlůjamoniumchlorid.

B. Cílové organismy

Antimikrobiální přípravky podle vynálezu jsou obecně široce účinné proti bakteriím, plísním, kvasinkám, řasám atd. a mají antimikrobiální spektrum, které je širší než spektrum antimikrobiálních přípravků obsahujících pouze 3-benzo[b]thien-2-yl5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid nebo jednu ze sloučenin (a) až (m). Antimikrobiální přípravky inhibují růst nebo hubí následující organismy:

bakterie, jakými jsou například *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas* atd., plísně, jakými jsou například *Aspergillus*, *Aureobasidium*, *Chaetomium*, *Cladosporium*, *Gliocladium*, *Penicillium*, *Trichoderma* atd., kvasinky, jakými jsou například *Candida*, *Rhodotorula* atd., a řasy, jakými jsou například *Chlorella*, *Trentepohlia*, *Nostoc*, *Phormidium* atd.

Antimikrobiální přípravky podle vynálezu lze aplikovat na různé průmyslové produkty a průmyslové surové materiály. Pokud jde o tyto různé průmyslové produkty a průmyslové surové materiály, lze citovat vlákna, barvy, adheziva, dřevo, kůži, zpracované papírové produkty, elektronické komponenty, materiály pro výrobu stěn, odlévané pryskyřicové výrobky atd.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady podrobněji popisují antimikrobiální účinnost antimikrobiálních přípravků podle vynálezu. Výraz „MIC", jak je použit v příkladech, označuje minimální inhibiční koncentraci (ppm) účinné složky v antimikrobiálních přípravcích. Konkrétněji označuje minimální koncentraci směsi 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2--oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m) v antimikrobiálních přípravcích, která je schopna inhibovat růst bakterií, plísní nebo řas.

Příprava bakteriálních suspenzí pro naočkování

Bakteriální suspenze pro naočkování použité v příkladu 1 se připravily následujícím způsobem. Dvě

bakterie, *Staphylococcus aureus* IFO 12732 a *Escherichia coli* IFO 3972, se naočkovaly do dvou oddělených výživných bujónových kultivačních médií a protřepáváním kultivovaly 4 h až 6 h při 30 °C, čímž se připravily dvě bakteriální suspenze pro naočkování.

Příprava suspenzí spor pro naočkování

Suspenze spor pro naočkování použité v příkladu 2 se připravily následujícím způsobem. Dvě plísně *Aspergillus niger* IFO 6341 a *Penicillium funiculosum* IFO 6345 se kultivovaly na dvou kultivačních médiích na bázi bramborové dextrózy a agaru, která neobsahovala žádný biocid a kde se vytvořily spory. Potom se spory uvedené plísně dispergovaly v dezinfikované vodě, do které se přidalo 0,005 % lubrikantu, čímž se připravily dvě suspenze spor pro naočkování.

Příprava suspenze řas pro naočkování

Suspenze řas pro naočkování použité v příkladu 3 se připravily následujícím způsobem. Boldovo základní kapalné kultivační médium (50 ml) se naočkovalo řasou *Chlorella pyrenoidosa* NIES 226 a za protřepávání kultivovalo 14 dnů při 25 °C, čímž se připravily suspenze řas pro naočkování.

Příklad 1

Antimikrobiální přípravky se připravily přidáním 3-benzo-[b]-thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu

a sloučenin (a) až (m) do dimethylsulfoxidu ve hmotnostních poměrech, které naznačují níže uvedené tabulky 1 a 2. Potom se připravila testovaná kultivační média přidáním každého z různě naředěných vodných roztoků (0,2 ml) antimikrobiálních přípravků do výživného bujónového kultivačního média (10 ml). Každé z těchto testovaných kultivačních médií se naočkovalo výše zmíněnými bakteriálními suspenzemi pro naočkování (0,1 ml) a následně 24 h kultivovalo při 30 °C. Potom se vizuálně analyzovala přítomnost nebo absence růstu bakterií na základě zakalení kultivačního média. Minimální koncentrace směsi 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2--oxathiazin-4-oxidu a sloučeniny (a) až (m), která byla schopna inhibovat růst bakterií v kultivačním médiu, se uvedla jako MIC. Tabulky 1 a 2 uvádí hodnoty MIC antimikrobiálních přípravků pro každou bakterii a pro každý hmotnostní poměr.

[Tabulka 1]

Složky	Minimální inhibiční koncentrace (ppm) proti *Staphylococcus aureus*				
	1:0	3:1	1:1	1:3	0:1
A:a	4	4	4	4	20
A:b	4	4	4	4	20
A:c	4	4	4	10	40
A:d	4	4	4	4	10
A:e	4	4	4	4	10
A:f	4	2	2	2	4

Poznámka: sloučenina A: 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro--1,4,2-oxathiazin-4-oxid

[Tabulka 2]

Složky	Minimální inhibiční koncentrace (ppm) proti *Escherichia coli*				
	1:0	3:1	1:1	1:3	0:1
A:a	200	200	200	200	400
A:b	200	200	200	400	1000
A:c	200	40	40	40	40
A:d	200	100	100	100	200
A:e	200	100	100	100	200
A:f	200	20	10	10	10

Poznámka: sloučenina A: 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro--1,4,2-oxathiazin-4-oxid

Příklad 2

Antimikrobiální přípravky se připravily přidáním 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučeniny (a) až (m) do dimethylsulfoxidu ve hmotnostních poměrech, které naznačují níže uvedené tabulky 3 a 4. Potom se připravila testovaná kultivační média přidáním každého z různě naředěných vodných roztoků (0,3 ml) těchto antimikrobiálních přípravků do kultivačního média na bázi bramborové dextrózy a agaru (15 ml). Každé z těchto testovaných kultivačních médií se naočkovalo výše uvedenými suspenzemi spor pro naočkování (1 ml) a potom se 7 dnů s kultivovalo při 28 °C. Následně se vizuálně kontrolovala přítomnost nebo absence růstu plísní v každém kultivačním médiu. Minimální koncentrace směsi 3-benzo[b]thien-2-yl--5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučeniny (a) až (m), která byla schopna kultivovat růst plísní na kultivačním médiu, byla označena jako MIC. Tabulky 3 a 4

uvádějí seznam hodnot MIC antimikrobiálního přípravku pro každou plíseň a každý hmotnostní poměr.

[Tabulka 3]

Složky	Minimální inhibiční koncentrace (ppm) proti *Aspergillus niger*				
	1:0	3:1	1:1	1:3	0:1
A:a	10	2	1	1	1
A:b	10	2	1	1	1
A:c	10	4	4	4	10
A:d	10	10	10	20	400
A:e	10	10	10	2	400
A:f	10	4	4	4	10
A:h	10	2	1	1	1
A:i	10	1	0,4	0,4	0,4

Poznámka: sloučenina A: 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid

[Tabulka 4]

Složky	Minimální inhibiční koncentrace (ppm) proti *Penicillium funiculosum*				
	1:0	3:1	1:1	1:3	0:1
A:a	2	1	1	1	4
A:b	2	1	1	1	4
A:c	2	1	1	1	1
A:d	2	1	1	1	1
A:e	2	1	1	1	2
A:f	2	1	1	1	1
A:h	2	1	1	1	1
A:i	2	0,4	0,2,	0,2	0,2

Poznámka: sloučenina A: 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro--1,4,2-oxathiazin-4-oxid

Příklad 3

Antimikrobiální přípravky se připravily přidáním 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m) do dimethylsulfoxidu ve hmotnostních poměrech, které jsou naznačeny v níže uvedené tabulce 5. Potom se připravila testovaná kultivační média přidáním každého z různě naředěných vodných roztoků (0,1 ml) těchto antimikrobiálních přípravků do Boldova základního agarového kultivačního média (15 ml). Každé z těchto testovaných kultivačních médií se naočkovalo výše uvedenými suspenzemi řas pro naočkování (1 ml) a následně 14 dnů kultivovalo při 25 °C a 1500 lux. Potom se vizuálně sledovala přítomnost nebo absence růstu řas na každém kultivačním médiu. Minimální koncentrace směsi 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m), která byla schopna inhibovat růst řas na kultivačním médiu, se vyjádřila jako MIC. Tabulka 5 uvádí hodnoty MIC antimikrobiálního přípravku pro řasy a pro každý hmotnostní poměr.

[Tabulka 5]

Složky	Minimální inhibiční koncentrace (ppm) proti *Chlorella pyrenoidosa*				
	1:0	3:1	1:1	1:3	0:1
A:a	40	10	10	10	10
A:b	40	10	10	10	10
A:c	40	20	20	20	20
A:d	40	40	40	40	100
A:e	40	20	20	20	40
A:f	40	20	10	10	10
A:g	40	0,2	0,1	0,1	0,1
A:h	40	20	20	20	40
A:i	40	20	20	20	20

Poznámka: sloučenina A: 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid

Výsledky shrnuté v tabulkách 1 až 5 ukazují, že antimikrobiální přípravky podle vynálezu mají v důsledku synergického účinku svých účinných složek větší účinnost a širší antimikrobiální spektrum než dřívější antimikrobiální přípravky. Tyto výsledky rovněž ukazují, že se koncentrace antimikrobiálního přípravku použitého pro potlačení stejného množství bakterií, plísní nebo řas drží mnohem níže, než je tomu v případě, kdy se účinná složka použije samostatně.

Účinky vynálezu

Vynález poskytuje antimikrobiální přípravky obsahující jako účinné složky 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2--oxathiazin-4-oxid a jednu nebo více sloučenin zvolených z

(a) 1-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxy-benzenu;

(b) 1-chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-benzenu;

(c) 2-pyridinthiol-1-oxidu zinku;

(d) 2-pyridinthiol-1-oxidu mědi;

(e) sodné soli 2-pyridinthiol-1-oxidu;

(f) 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxidu);

(g) 2-methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklopropylamino*sek*.triazinu (irgarol);

(h) 3-jod-2-propynylbutylkarbamátu (IPBC);

(i) 2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolonu (OIT);

(j) 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolonu (DCOIT);

(k) 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitrilu (chlorothalonil);

(l) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-fenylmethansulfenamidu (dichlofluanid); a

(m) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-(4-methylfenyl)methansulfenamidu (tolylfluanid).

Kombinace těchto účinných složek produkuje synergický účinek těchto složek a poskytuje antimikrobiální přípravky, které jsou vysoce bezpečné, vysoce účinné a mají široké antimikrobiální spektrum. Kromě toho je lze díky nízké koncentraci účinných složek obsažených v antimikrobiálních přípravcích podle vynálezu připravit za velmi nízkou cenu a jejich výroba má pouze malý vliv na životní prostředí. Antimikrobiální přípravky podle vynálezu jsou účinné při ochraně různých průmyslových produktů a průmyslových surových materiálů před bakteriemi, plísněmi a řasami.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Antimikrobiální přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid a jednu nebo více sloučenin zvolených z následující množiny sloučenin

(a) 1-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxybenzen;

(b) 1-chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]benzen;

(c) 2-pyridinthiol-1-oxid zinku;

(d) 2-pyridinthiol-1-oxid mědi;

(e) sodná sůl 2-pyridinthiol-1-oxidu;

(f) 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxid);

(g) 2-methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklopropylamino*sek*.triazin;

(h) 3-jod-2-propynylbutylkarbamát;

(i) 2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon;

(j) 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon;

(k) 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitril;

(l) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor-*N*-fenylmethansulfenamid; a

(m) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor-*N*-(4-methylfenyl)methansulfenamid.

2. Antimikrobiální přípravek podle nároku 1, **vyznačující se tím,** že obsahuje 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxid a jednu nebo více sloučenin zvolených z následující množiny sloučenin

(a) 1-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]-4-methoxybenzen;

(b) 1-chlor-4-[[(3-jod-2-propynyl)oxy]methoxy]benzen;

(c) 2-pyridinthiol-1-oxid zinku;

(d) 2-pyridinthiol-1-oxid mědi;

(e) sodná sůl 2-pyridinthiol-1-oxidu;

(f) 2,2-dithiobis(pyridin-1-oxid);

(g) 2-methylthio-4-*terc*.butylamino-6-cyklopropylamino*sek*.triazin;

(h) 3-jod-2-propynylbutylkarbamát;

(i) 2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon;

(j) 4,5-dichlor-2-(n-oktyl)-3(2*H*)-isothiazolon;

(k) 2,4,5,6-tetrachlor-1,3-benzendikarbonitril;

(l) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-fenylmethansulfenamid; a

(m) 1,1-dichlor-*N*-[(dimethylamino)sulfonyl]-1-fluor--*N*-(4-methylfenyl)methansulfenamid;

v množstvích produkujících vzájemně synergický antimikrobiální účinek.

3. Antimikrobiální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím,** že se hmotnostní poměr 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m) pohybuje v rozmezí od 20:1 do 1:20.

4. Antimikrobiální přípravek podle nároku 3, **vyznačující se tím,** že se hmotnostní poměr 3-benzo[b]thien--2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m) pohybuje v rozmezí od 5:1 do 1:5.

5. Antimikrobiální přípravek podle nároku 4, **vyznačující se tím,** že se hmotnostní poměr 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m) pohybuje v rozmezí od 3:1 do 1:3.

6. Antimikrobiální přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 nebo 2, **vyznačující se tím,** že se celkový obsah 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m) pohybuje v rozmezí od 0,1 % hmotn. do 95 % hmotn.

7. Antimikrobiální přípravek podle nároku 6, **vyznačující se tím,** že se celkový obsah 3-benzo[b]thien-2-yl-5,6-dihydro-1,4,2-oxathiazin-4-oxidu a sloučenin (a) až (m) pohybuje v rozmezí od 0,2 % hmotn. do 60 % hmotn.

8. Použití antimikrobiálního přípravku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro ochranu materiálů proti bakteriím, plísním, kvasinkám a řasám.

9. Způsob ochrany materiálů proti bakteriím, plísním, kvasinkám a řasám, **vyznačující se tím,** že zahrnuje podání nebo aplikaci přípravku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7.

10. Způsob přípravy antimikrobiálního přípravku podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, **vyznačující se tím,** že se účinné složky vzájemně dokonale promísí.