

明 細 書

四級アンモニウム塩を含んで成る抗菌剤

5 技術分野

この発明は、第4アンモニウムとハロゲンを有する殺菌・滅菌・抗菌剤に関するものである。更に詳細には、新規な低毒性の第4アンモニウム抗菌用組成物に関し、この組成物は、ポリエチレンアミド、アンモニウム酸化物、及びオルト燐酸ポリエステルの混合物からなる組成物である。好ましいハロゲンとしての陰イオンは、塩素、酸素、及びトリハロゲンである。この殺菌滅菌抗菌剤は、従来の抗菌剤に比較し、殺菌・滅菌作用は非常に強力であり、かつ短時間で効果を発揮し、ビールス、バクテリア、細菌芽胞、真菌などの増殖を抑制し、また死滅させるので、その用途は広範囲に渡るものである。

15

背景技術

これまでに微生物を死滅させたり、また増殖を防止する抗菌剤は、数多く提案されている。抗菌剤、消毒剤として遊離のハロゲンを生成するものがあり、これは遊離のハロゲンの強力な化学親和力を利用して直接有機物と結合して変化させたり、強い酸化作用を利用して殺菌をおこなうものである。

20

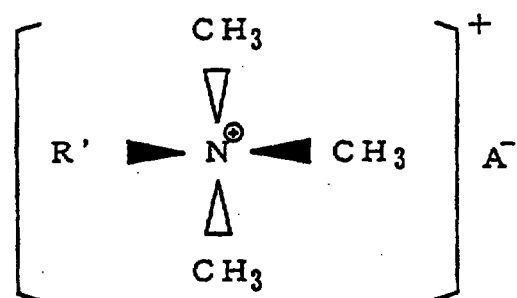
その一つの例として第4アンモニウム化合物（以下QUATという）を挙げることができる。これは、窒素の化合物であり、C-N結合で4つの基が窒素に結合している化合物である。第4アンモニウム化合物（QUAT）においては、窒素原子は正電荷を有しており、この正電荷を中和するための陰イオンが必要となる。この化合物は第4アミンとハ

25

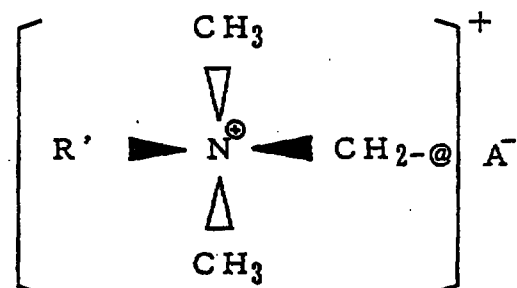
ロゲンを結合させることで容易に製造することができ、例えば、米国特許第4,668,273号明細書、国際公開特許PCT, WO91/15120に開示されており、これらの抗菌剤の効果に関しても多数の文献が存在する。

- 5 特に以下に示す一般式で表わされるn-アルキルトリメチルアンモニウム塩 (n-Alkyltrimethyl ammonium salts)、アルキルベンジルディメチルアンモニウム塩 (Alkylbenzyldimethyl ammonium salts) が良く知られている化合物である。

10



15



20

@ = フェニルグループ

ここでR' は直鎖、又は側鎖を有するアルキル基またはアルキレン基でnは1~20の整数であり、Aはハロゲン、酢酸、硫酸、磷酸等の陰イオンである。この抗菌剤の微生物への殺菌作用の程度は、アルキル基等の長さすなわち炭素原子の数、および形態、すなわち直鎖型か側鎖を有するかによって変化する。

25

Appl. Microbiology 14, No. 3 (1966)
308頁、Lett. Appl. Microbiology 1 (1985) 101頁によると、これらの抗菌剤は、直鎖アルキル基の炭素数が14～16のとき最大の効果を発揮すると結論づけている。

5 この第4アンモニウム化合物 (QUAT) の抗菌剤は、高い殺菌性能と低毒性にもかかわらず実際にはほとんど使用されていない。というのも殺菌効果を示す菌の種類が少ないからであり、ただジメチルベンジル塩化アンモニウム等 (dimethyl benzyl alkyl quaternary ammonium chloride、又はbenzalconium chloride) が良く知られた抗菌剤である。

10 ハロゲン類、例えば塩素、酸素、フッ素、臭素は殺菌作用を有し、消毒剤として広く使用されてきた。しかし、これらは少なからず欠点を有している。酸素はヨードチンキとして消毒剤としてよく使用されているが、殺菌効果を高めるため高濃度で使用すると、人体組織に刺激が強く、有害であり問題がある。更に、脱色作用と色が付く問題がある。塩素と
15 臭素も消毒、抗菌剤としてよく使用されているが、これらは腐食の問題と刺激が強いという問題がある。

 これまでに、多数のハロゲン含有抗菌剤が開発されてはきているが、完全な抗菌剤は未だ開発されていない。

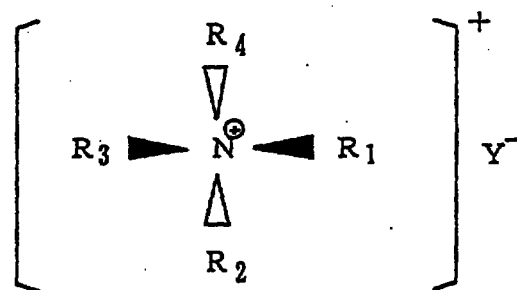
20 それらは2つのタイプに分類することができ、ヨードホルム (iodophors) として知られているもので、使用時に遊離ハロゲンを放出するものと、常にハロゲンを化学的に結合しているものである。前者の殺菌力はハロゲンの殺菌力を利用できるが、後者はハロゲンの殺菌力をすべて利用できる訳ではない。また、米国特許第4, 824, 867号、米国特許第4, 883, 917号には、ハロゲンとアンモニウムから第4アンモニウム化合物 (QUAT) を製造することが記載されている。
25

従来の水溶性のハロゲン含有抗菌剤の欠点は、ハロゲンが急速にイオン化し、また、常温における蒸気圧が低いことため殺菌効果の持続時間が短いことである。第4アンモニウム化合物（QUAT）のハロゲンは、殺菌力の増大に貢献しない。しかし、陰イオンがトリハロゲン単独又はその混合物であるとき、ハロゲンの遊離放出が緩やかになるため、殺菌力は増大する。

本発明の抗菌剤は、前記の従来の抗菌剤の欠点を解消したものであり、単独でもまた他の殺菌剤と同時に使用することによって、ほとんどあらゆる、ビールス、バクテリア、細菌芽胞、および真菌に対して、広い範囲のpHにおいて、低濃度であっても菌等に短時間で殺菌効果を発揮するものである。また、安定性が高く、有効期間も長く消毒薬臭の無い抗菌剤を提供するものである。

発明の開示

本発明は、次の一般式（I）

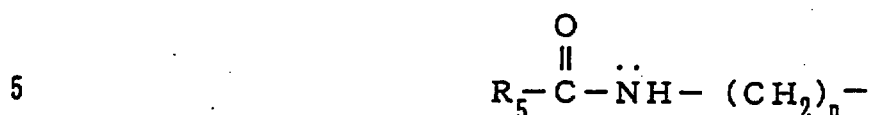


〔式中、 R_1 は炭素原子数6～18個のアルキル基又はベンジル基であり；

R_2 は水素原子、炭素原子数1～18個のアルキル基、炭素原子数8～18個のアルケニル基、又はアラルキル基であり；

R₃は炭素原子数12～22個のアルキル基であり；

R₄は炭素原子数8～18個のアルキル基、又は次の式（II）：



（式中、R₅は炭素原子数2～22個のアルキル基であり、そしてnは2又は3である）により表わされる基であり；そして

10 Yはハロゲン原子1個又は3個から成る陰イオンである]

により定義される複数の分子を含んで成る抗菌剤において、次の条件：

（a）R₃として炭素原子数16個のアルキル基を有する分子数の比率が、前記定義内の全分子数に対して80%以上である；

15 （b）Yとして定義される1価陰イオンの内、ハロゲン原子3個から成る陰イオンの比率が前記Yの定義内の陰イオン数に対して50%以上である；

の内（a）もしくは（b）、又は（a）と（b）の両方を満たすことを特徴とする抗菌剤を提供する。

本発明はまた、上記の殺菌類の使用方法を提供する。

20 本発明においては、前記の条件に加えて、さらに次の条件：

（c）R₁としてベンジル基を有する分子数の比率が、前記定義内の分子数に対して70%以上である；

（d）R₂としての炭素原子数14～16個のアルキル基を有する分子数の比率が、前記定義内の分子数に対して40%以上である；

25 の内、（c）もしくは（d）、又は（c）と（d）の両方を満たす抗菌剤が好ましい。

本発明においては、(a) 及び (b) の両方を満たす抗菌剤が好ましく、(a) ~ (d) のすべての条件を満たす抗菌剤がさらに好ましい。

本発明の好ましい態様においては、前記式 (I) に関する定義において、次の条件：

5 (a') R_3 として炭素原子数 16 個のアルキル基を有する分子数の比率が、前記定義内の全分子数に対して 90% 以上である；

(b') Y として定義される 1 価の陰イオンの内、ハロゲン原子 3 個から成る陰イオンの比率が前記 Y の定義内の陰イオンに対して 70% である；

10 の内、(a') もしくは (b')、又は (a') と (b') の両方を満たす抗菌剤が好ましい。

前記 (I) に関する定義において、前記の条件：(a') もしくは (b')、又は (a') と (b') の両者を満たし、さらに次の条件：

15 (c') R_1 としてベンジル基を有する分子数の比率が前記定義内の分子数に対して 80% 以上である；

(d') R_2 として炭素原子数 14 ~ 16 個のアルキル基を有する分子数の比率が、前記定義内の分子数に対して 50% 以上である；

の内 (c') もしくは (d')、又は (c') と (d') の両者を満たす抗菌剤が特に好ましい。

20 本発明においては、上記条件 (a') 及び (b') の両方を満たす抗菌剤が特に好ましく、さらに上記条件 (a')、(b')、(c') 及び (d') のすべてを満たす抗菌剤が特に好ましい。

本発明においては、前記式 (I) で定義される構造を有する複数の分子種を含んで成る抗菌剤が提供される。式 (I) で定義される分子種は
25 非常に多数存在するが、本発明においては、前記条件 (a) 及び (b) の内少なくとも一方が満たされる必要があり、条件 (a) 及び (b) を

満たすものが特に好ましい。

条件 (a) を満たすとは、次のことを意味する。式 (I) で定義される多数の分子種のいずれを R_3 の位置に、 R_3 に定義される置換基のうちのいずれか 1 つを有している。この様な分子種の集合体において、 R_3 として炭素原子数 16 個のアルキル基、すなわちセチル基を有する分子数の比率が、式 (I) の定義内にある全分子数の 80% 以上であることを意味する。条件 (b), (c), (d), (a'), (b'), (c') も同様の意味を有する。これらの条件の数値の上限は 100% であり、100% とは、例えば R_3 についていえば、式 (I) の定義に属するすべての分子が R_3 としてセチル基を有することを意味する。

合成された生成物は、いずれの置換基においても種々の置換基を有する分子の集団であり、例えば R_3 がセチル基のみ (100%) の分子集団は、生成物の精製により得られる。しかしながら、本発明のごとき抗菌剤の成分としては、抗菌成分が単一分子である必要はなく、また高度に精製することはコスト等の点から得策でもない。従って、各条件において、数値が 100% である必要は必ずしもない。

R_3 として炭素原子数 16 個のアルキル基 (セチル基) を有する分子数の比率は、前記式 (I) の定義内の全分子数に対して、80% 以上 (条件 a) であり、好ましくは 85% 以上であり、さらに好ましくは 90% 以上 (条件 a') であり、最も好ましくは 95% 以上である。

Y として定義される 1 価の陰イオンの内、ハロゲン原子 3 個から成る陰イオンの比率は、前記 Y の定義内の陰イオン数に対して 50% 以上 (条件 b) であり、好ましくは 60% 以上であり、さらに好ましくは 70% 以上 (条件 b') であり、さらに好ましくは 80% 以上、そして最も好ましくは 90% 以上である。

R_1 としてベンジル基を有する分子数の比率は、前記定義内の分子数

に対して70%以上(条件c)であり、好ましくは80%以上(条件c')であり、さらに好ましくは90%以上である。

5 R_2 として炭素原子数14~16個のアルキル基を有する分子数の比率は、前記式(I)の定義内の分子数に対して40%以上(条件d)であり、好ましくは50%以上(条件d')であり、さらに好ましくは60%以上、最も好ましくは70%以上である。

上記の条件の内、できるだけ多くの条件が満たされるに従って、また上記の条件において特定された分子種の比率が高くなるに従って、ヒトや哺乳動物に対する毒性が低くなり、且つ抗菌スペクトルが広がる傾向があり好ましい。

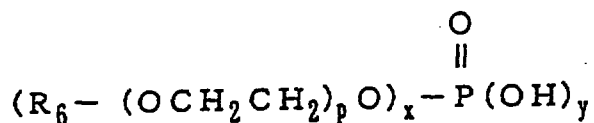
各置換基の定義において、アルキル基は、直鎖アルキル基でも分枝鎖アルキルでもよいが、直鎖アルキル基が、入手の容易さ等の観点から好ましい。

15 Yの定義において、陰イオンを構成するハロゲンは、弗素、塩素、臭素、及びヨウ素であり、塩素及びヨウ素が特に好ましい。ハロゲン分子1個から成る陰イオンは、 Cl^- 、 Br^- 又は I^- であり、好ましくは、 Cl^- 又は I^- であり、 I^- が特に好ましい。本発明の特徴を構成するハロゲン原子3個から成る陰イオン(1価陰イオンは)は、同一のハロゲン原子からなるものでもよく、また異なるハロゲン原子から成るものでもよい。同一のハロゲン原子から成る陰イオンとしては、3個のヨウ素原子から成る陰イオン I_3^- が好ましく、異なるハロゲン原子から成る陰イオンとしては、例えば塩素とヨウ素とからなるもの、特に I_2Cl^- 、 ICl_2^- 又は I_2I^- が好ましい。

25 本発明の抗菌組成物は、式(I)で示す四級アンモニウム塩のみを活性成分として含むものでもよいが、好ましくは式(I)の四級アンモニウム塩に加えて、次の追加の成分の少なくとも1種を含有することが好

ましい。

(1) 次の式 (III) :



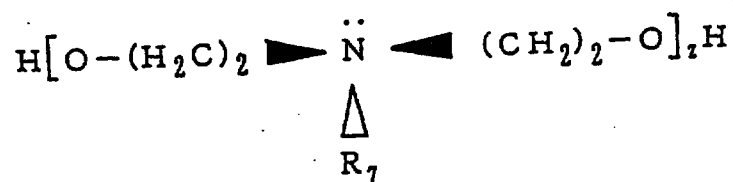
5

(式中、xとyの合計は3であり、R₆は炭素原子数3～20個の有機基であり、pは8～14である)

により表わされるリン酸エステル；

10

(2) 次の式 (IV) :

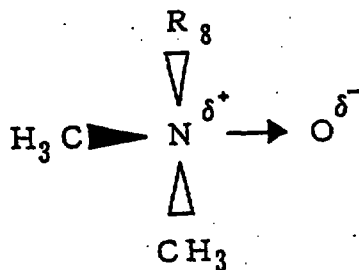


15

(式中、zは2～10の整数であり、そしてR₇は炭素原子数2～22個のアルキル基である)

により表わされるポリエタノールアミン；

(3) 次の式 (V) :



20

25

(式中、R₈は炭素原子数4～18個のアルキル基である)
により示されるアンモニウムオキサイド。

式(Ⅲ)で示されるリン酸エステルは界面活性剤であり、式(Ⅰ)の成分等の合成の際に化学反応を起こさせやすくする触媒として機能する。

式(Ⅵ)で示されるポリエタノールアミンは、更に高い安定性を引き出しながら安定性を増加させる。

- 5 式(Ⅴ)で示されるアンモニウムオキサイドは、人体の皮膚に対してなめらかな感触を与えるための泡をつくる。

好ましくは、式(Ⅰ)で表わされる四級アンモニウム塩70～90重量部に対して、1又は多数種の追加の成分の合計が30～10重量部である。

- 10 好ましくは、式(Ⅰ)で表わされる四級アンモニウム塩70～90重量部に対して、式(Ⅲ)の界面活性リン酸エステル(1)を使用する場合はその量が3～7重量部であり、式(Ⅵ)のポリエタノールアミンを使用する場合はその量が5～15重量部であり、式(Ⅴ)のアンモニウムオキサイドを使用する場合はその量が5～10重量部である。

- 15 特に好ましくは、式(Ⅰ)の四級アンモニウム塩の他に式(Ⅲ)～式(Ⅴ)のすべての追加の成分を含有する。

- 特に好ましくは、式(Ⅰ)の四級アンモニウム塩の他に式(Ⅲ)～式(Ⅴ)で示すすべての追加の成分を含んで成り、これら全体に対する量が、式(Ⅰ)の四級アンモニウム塩の内3個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが68～72重量部、式(Ⅰ)の四級アンモニウム塩の内1個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが6～10重量部、式(Ⅲ)のリン酸エステルが3～7重量部、式(Ⅳ)のポリエタノールアミンの量が8～12重量部、そして式(Ⅴ)のアンモニウムオキサイドの量が5～9重量部である。
- 20

- 25 好ましい具体例として、式(Ⅰ)の四級アンモニウム塩の他に式(Ⅲ)～式(Ⅴ)で示すすべての追加の成分を含んで成り、これら全体に対す

るおよその量として、式 (I) の四級アンモニウム塩の内 3 個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが 70 重量部、式 (I) の四級アンモニウム塩の内 1 個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが 8 重量部、式 (III) のリン酸エステルが 5 重量部、式 (IV) のポリエタノールアミンの量が 10 重量部、そして式 (V) のアンモニウムオキサイドの量が 8 重量部である。

本発明の抗菌組成物においては、前記の抗菌成分、すなわち式 (I) の四級アンモニウム塩、並びに式 (III) ~ 式 (V) の追加の成分は、組成物媒体中に存在することができる。この様な抗菌組成物においては、
10 上記の抗菌成分は、好ましくは 0.0001 重量% ~ 100 重量% の範囲で存在する。組成物媒体としては水性媒体又は有機溶剤が使用される。水性媒体としては水、又は pH 2 ~ 12、好ましくは pH 5 ~ 8.5 の水性緩衝液、例えばリン酸緩衝液、炭酸緩衝液等が使用される。

組成物媒体としての有機溶剤は、好ましくは水と混和性の有機溶剤であり、例えばメタノール、エタノール、アセトン等である。これらの水に混和性の有機溶剤と上記の水性媒体との混合物を組成物媒体として用いることができる。

本発明の抗菌剤は、他の抗菌剤と併用することもできる。

本発明の抗菌剤の抗菌スペクトルは非常に広く、真菌、例えば糸状菌
20 (カビ)、酵母、例えばキャンディダ等の病原性酵母、グラム陽性菌及びグラム陰性菌を含む種々の細菌等に対して抗菌性を有する。

例えば、細菌としては、バシルス (*Bacillus*) 属細菌、例えばバシルス・ズブチリス (*Bacillus subtilis*)、バシルス・アンスラシス (*Bacillus anthracis*) ; ミコバクテリウム (*Mycobacterium*)、例えばミ
25 コバクテリウム・スメグマチス (*Mycobacterium smegmatis*)、ミコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*) ; ミコ

バクテリウム・カンサシー (*Mycobacterium kansasii*)、シュードモナス (*Pseudomonas*)、例えばシュードモナス・アエルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*) ;

5 エッセリシア (*Escherichia*)、例えば大腸菌 (*Escherichia coli*) ;
スタフィロコッカス (*Staphylococcus*)、例えばスタフィロコッカス・
アウレウス (*Staphylococcus aureus*) ; ストレプトコッカス (*Streptococcus*)、例えばストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus Pyogenes*) ; サルモネラ (*Salmonella*)、例えばサルモネラ・パラチフ
10 イB (*Salmonella paratyphi B*) ;

クレブシラ (*Klebsiella*)、例えばクレブシラ・ニューモニア (*Klebsiella pneumoniae*) ; プロテウス (*Proteus*)、例えばプロテウス・ブ
ルガリス (*Proteus vulgaris*) ; ビブリオ (*Vibrio*)、例えばビブリ
15 オ・コレラ (*Vibrio choierae*) ; シゲラ (*Shigella*)、例えばシゲラ・
フレクスネリ (*Shigella flexneri*)、シゲラ・ディセンテリア (*Shigelladysenteriae*) 等に対して抗菌性を有する。

さらに、本発明の抗菌組成物は、真菌類、例えばアスペルギルス (*Aspergillus*)、例えばアスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*)、
ペニシリウム (*Penicillium*)、クラドスポリウム (*Cladosporium*)、ア
20 ルターナリア (*Arternaria*)、フザリンウム (*Fusarium*) 等に対して抗
菌性を示す。さらに、酵母、例えば病原性酵母、例えばカンディダ
(*Candida*)、例えばカンディダ・アルビカンス (*Candida albicans*)
に対して抗菌性を有する。

本発明の抗菌組成物はさらに、種々のウイルスに対して抗菌性を有し、
これらのウイルスとして例えば、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、フ
25 ルペスウイルス、肝炎ウイルス等が挙げられる。

本発明の抗菌剤は、上記のごとく広範囲の微生物に対して抗菌性を示

すので、例えば病院の種々の空間、例えば病室、種々の医療機器類、特に医科、歯科、獣医科でのそれら、医療従事者の手、その体の身体等の殺菌、消毒剤として有用である。

5 本発明の抗菌剤はさらに、工場、例えば薬品工場、薬局等における衛生管理のための消毒・殺菌・滅菌剤等として有用である。本発明の抗菌剤はさらに、特に真菌に対し、合成繊維や天然繊維等繊維製品の殺菌、消毒のために有用である。本発明の抗菌剤はまた、空調機器の空道やフ
10 イルター等の殺菌、あるいは空調機等に微量粒子として導入することによる空気の殺菌・消毒等のためにも有用であり、また、その他種々の対象、方法による殺菌、消毒のために有用である。

またさらに本発明の抗菌剤は、微生物をもって生産する食料、酪農生産物、例えばヨーグルト、ウイスキー、ワイン、酒等を生産する時に必要とする微生物以外の他の有害な微生物が製造工程で繁殖した場合、これら有害な微生物の汚染を防止することができる。

15 また本発明の抗菌剤は、食料の製造に不可欠な微生物でも成長し過ぎると本来の食料が別のものになってしまうので、この過剰成長をコントロールするために用いることができる。例えば、ワインを製造している段階において酵母菌が過剰に成長すると酢ができてしまうが、本抗菌剤を用いることによって酵母菌の過剰成長をコントロールし、ワインを効
20 率よく製造することができる。

このように、本発明の抗菌剤は、本発明特有の複数の分子種を含んでなる構成から、微生物をもって生産する食料、酪農生産物、発酵を伴う飲食物、農芸化学に関連した農芸栄養物、食料植物等に対して、有害な微生物汚染を防止し、酪農生産物や発酵を伴う飲食物の成長を有用にコ
25 ントロールできる。

次に、式（I）で示す四級アンモニウム塩抗菌成分は、有機合成の常

法に従って合成することができるが、多くの用途のためには工業的に低コストで多量に製造する必要がある。このためには例えば次の様にして製造するのが好ましい。

5 第一段階として、出発原料として、ヤシ油蒸留物の中間留出物から得られるアルキルジメチルナミンを用いる。このアルキルジメチルアミン中のアルキル基（2個のメチル基以外の）は主として炭素原子数10～16個のアルキル基からなる混合物である。

10 これと塩化ベンジルとを反応させてアルキルベンジルジメチルアンモニウム・クロライドが得られる。この反応は発熱反応であり、外部冷却により反応温度を80～90℃に維持しながら1～2時間行う。生成物を20～30℃に冷却し、次に温度を65～85℃に上昇せしめ、最後に再び冷却する。これにより、いわゆる塩化ベンザルコニウムとして市販されているアルキルベンジルジメチルアンモニウム塩が得られる。従って本発明は、この第一の反応を省略して市販の原料を用いることもできる。

15 上記の反応は、出発物質として、アルキル成分が主として炭素原子数12個のn-アルキル（ラウリル）であるアルキルジメチルアミン（主としてラウリルジメチルアミンから成る）とベンジルアルコールとを用いて行うことができ、この場合はラウリルベンジルジメチルアンモニウム・クロライドを主とする反応生成物が得られる。この反応は、好ましくは等モルの反応体を低級アルコール、例えばイソプロパノールに溶解し（反応体濃度に好ましくは5～10%とする）、好ましくは還流温度に維持する。

20 第二段階の反応として、前記の第一段階の反応により得られた、アルキル（例えばラウリル）ジメチルベンジルアンモニウム塩（クロライド）中のアルキル基（メチル基を含む）をより長いアルキル基、例えば炭素

原子数 16 ~ 18 個のアルキル基、特に炭素原子数 16 個のセチル基で置換することにより、ジアルキルセチルベンジルアンモニウム塩を主とするトリアルキルベンジルアンモニウム塩を得る。この反応は前記のアルキル（例えばラウリル）ジメチルベンジルアンモニウム塩と対応する脂肪アルコールとを反応させて窒素原子上のアルキル基を置換することにより行われる。

この反応は反応器中で攪拌しながら、約 40℃ の温度において 1 ~ 2 時間行われる。反応を促進するための触媒として、非イオン性界面活性剤、特にオキシエチレンユニット 5 ~ 6 個のポリオキシエチレン性界面活性剤が使用される。好ましい非イオン性界面活性剤は、非イオン性エチレンオキシド縮合体であり、例えば炭素原子数 7 ~ 11 個のアルキル基を有するアルキルフェノールのポリエトキシシル化物であって、エチレンオキシドユニットを 9 ~ 17 個有するものである。ジメナルノニルポリエトキシシル化物が特に好ましい。

第三段階の反応は、上記のようにして製造したジアルキルセチルベンジルアンモニウムのクロライドを主とする生成物中の陰イオン (Cl^-) をハロゲン 3 個からなる陰イオンに転換する反応である。この反応は、反応混合物中に分子状ハロゲンを添加することにより行われる。例えば Cl^- イオンを有する四級アンモニウム塩に分子状ヨウ素を添加することにより I_2Cl^- イオンが生成する。また、3 個のヨウ素から成る陰イオン (I_3^-) を生成せしめるには、 Cl^- イオンをあらかじめ I^- イオンに置換した後に分子状ヨウ素 I_2 を加えればよい。この反応の平衡を、3 個のハロゲン原子から成る陰イオンの方向に傾けるため、酸により酸性にして行われる。例えば、オルトリン酸を加えて pH 3.0 以下として反応を行うのが好ましい。

上記の方法により、本発明の前記条件 (a) 及び/又は (b) を満た

す式 (I) の定義の範囲内の分子集団が得られる。さらに、アルキル基導入用原料として用いる脂肪アルコールの長さや量を調製する等の方法により、本発明の前記条件 (a) 及び／又は (b) に加えて、前記条件 (c) 及び／又は (d) を満たす、式 (I) の定義の範囲内の分子集団
5 得られる。

本発明における追加の成分である式 (III) のリン酸エステル、式 (IV) のポリエタノールアミン、及び式 (V) のアンモニウムオキサイドはいずれも既知化合物であり、又は既知の方法により合成することができる。

追加の成分を含む本発明の抗菌組成物を製造するには、式 (I) で示す四級アンモニウム塩と、追加の成分とを混合すればよい。
10

本発明の式 (I) で示される抗菌成分の抗菌活性は非常に低く、例えばマウスに経口投与した場合、現在使用されているアルキルジメチルベンジルアンモニウムクロリドの LD_{50} が 569 mg/kg であるのに対して式 (I) の活性成分の LD_{50} は 3000 mg/kg である。
15

発明を実施するための最良の形態

次に実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1 式 (I) の四級アンモニウム塩の製造

ヤシ油の中間留出物から得られたアルキルジメチルアミンと塩化ベン
20 ジルを等量ずつ、外部冷却により反応温度を 85°C に保持しながら 2 時間反応せしめた。次に、これに主としてセチルアルコールからなる脂肪アルコールを加え、さらに非イオン性ポリオキシエチレン界面活性剤 (アルキルジメチルアミノポリエトキシド (アルキル基 C_9)) を加え、 45°C にて 2 時間反応せしめた。次にこれにオルトリン酸を加えて pH
25 3 に調製した後分子状ヨウ素を加えて、 I_2C1^- イオンを生成せしめた。
こうして得た式 (I) に示す四級アンモニウム塩の内、窒素原子に結

合したセチル基を有する分子の比率は約 90%であり、窒素原子に結合した炭素原子数 14 個のアルキル基を有する分子の比率は約 50%であり、窒素原子に結合したベンジル基を有する分子の比率が約 80%であり、そして陰イオン I_2C1^- の比率は全ハロゲン性陰イオン中の約 70%であった。

実施例 2

次の表 1 に示す組成を有する抗菌剤を調製した。

表 1

	重 量 %
本発明の抗菌剤	45
ポリエチレングリコール	8
ココナツエタノールアミド	12
ポリエトキシ脂肪酸アルコール	10
アルキルディメチルアミノオキサイド	12
脂肪酸アミントリグリセロイドエステル	4
脂肪酸のポリエチルアミン及びエステル	5
オルト燐酸及びエステル	2
緩衝液	2
合 計	100

次に、種々の細菌の培養菌体を 37℃にて 42 時間・培養後、前記の抗菌剤を 2%濃度に希釈したものに 1 分間接触させた後の全菌数を調べた結果は次の表 2 の通りであった。

TABLE II 殺菌力試験

5	被験菌種	コントロール	菌の増殖
	感作時間：1分間	(/ml)	(/ml)
	<i>Bacillus subtilis</i>	2.0×10^8	0
	<i>Bacillus anthracis</i>	2.5×10^7	0
	<i>Escherichia coli</i>	1.0×10^8	0
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2.0×10^8	0
10	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.9×10^8	0
	<i>Proteus mirabilis</i>	1.1×10^8	0
	<i>Proteus vulgaris</i>	1.5×10^8	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3.7×10^8	0
	<i>Serratia marcescens</i>	1.6×10^8	0
15	<i>Salmonella paratyphi</i> A	2.6×10^8	0
	<i>Salmonella paratyphi</i> B	1.7×10^8	0
	<i>Shigella flexneri</i>	4.7×10^7	0
	<i>Shigella dysenteriae</i>	7.3×10^7	0
	<i>Shigella sonnei</i>	1.6×10^8	0
20	<i>Staphylococcus</i> 209P	3.0×10^7	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1.5×10^8	0
	MRSA	1.0×10^8	0
	<i>Vibrio cholerae</i>	1.9×10^8	0
	<i>Micrococcus luteus</i>	1.2×10^8	0
25	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1.0×10^8	0
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1.0×10^8	0
	<i>Mycobacterium kansasii</i>	2.4×10^8	0
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	8.0×10^8	0
	<i>Candida albicans</i>	1.0×10^8	0

判定：18時間培養法にて2%濃度で1分以内に殺菌効果が認められた。

実施例 3 抗カビ試験

試験は日本工業規格 J I S Z 2 9 1 1 のカビ抵抗性試験方法に従って実施した。各成分の割合は表 1 に示す通りである。試験したカビは以下のものである。

1. クラドスポリウム sp. (Cladosporium sp.)
2. フザリウム sp. (Fusarium sp.)
3. ペニシリウム sp. (Penicillium sp.)
4. アルターナリア sp. (Alternaria sp.)
5. アスペルギルス・ニガー (Aspergillus niger)

培養は、27℃プラスマイナス2℃で1週間、2週間、3週間行なった。評価方法は、J I S 規格に準じて下記の3段階評価法を採用した。

- 1 : カビが試料の上に3分の2以上発生している状態
- 2 : カビの汚染が試料の上に3分の2以下の状態
- 3 : カビの汚染が試料の上に全く見られない状態

試験結果は表 3 に示す通りである。

低濃度であってもカビに対する殺菌効果は、十分であった。

表 3 試験の種類と評価

	種 類	1 週間	2 週間	3 週間
1	対照 400倍希釈液の比較	3		
2	800倍希釈液をシャーレの半分に塗布し、 実験室内落下菌の成長を確認(20分間開放)	3	3	3
3	濃度0.5%、1.0%、10%、50%にて試験	3	3	3
4	100倍、200倍希釈液を濾紙に塗布、 4日間常温で放置して試験	3	3	3
5	濃度2%、Fusarium sp にて試験	3	3	3
6	濃度1%、2%、10%、50%を培地上に直接点滴、 効果確認	3	3	3
7	一般布製品に対する効果確認	3	3	3

実施例 4 細菌芽胞に対する殺菌効果

実施例 1 で調製した本願発明の殺菌剤のバシルス・スブチリス (*Bacillus subtilis*) に対する殺菌効果の比較試験を実施した。なお、濃度は 2% (18 時間培養法) によった。結果を表 4 に示す。

表 4

	対 照	1 分後の菌の増殖	5 分後の菌の増殖
本発明の抗菌剤	2×10^8	0	0
ポビドン・ヨード	2×10^8	2×10^8	2×10^8

実施例 5

この実施例は、内孢子形成グラム陽性菌に対して効果的な組成物の例を示す。

組成 (重量%)

15	実施例 1 の抗菌成分	45%
	グリセロール	14%
	脂肪酸のポリオキシチル化グリセライド	20%
	オルトリン酸エステル	5%
	ポリオキシエチル化アミノオキサイド	14%
20	緩衝液 (pH 8.0)	2%

上記組成物を水で希釈して 2% とし、被験菌体と 1 分間接触せしめたところ、

2. 0×10^8 cfu/ml のバシルス・ズブチリス (*Bacillus subtilis*)、
 25 及び 1. 0×10^8 cfu/ml のミコバクテリウム・ツベルクローシス (*Mycobacterium tuberculosis*) を完全に殺菌した。

実施例 6

広範囲の微生物に対して有効な、次の組成の抗菌剤を調製した。

組成 (重量%)

	実施例 1 の抗菌成分	44%
5	ポリエチレングリコール	13%
	ポリオキシエチル化アミノオキサイド	15%
	ポリエトキシシル化一級アルコール	21%
	オルトリン酸及びそのエステル	5%
	緩衝液 (pH 7.0)	2%

10

上記組成物の 2% 水溶液に種々の微生物を 1 分間接触させた後の殺菌効果は次の通りであった。 3.7×10^8 cfu/ml のグラム陰性菌シュードモナス・アエルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、 1.0×10^8 cfu/ml の日和見感染菌エシェリシア・コリ (*Escherichia coli*)、 1.5×10^8 cfu/ml のグラム陽性菌スタフィロコッカス・アウレウス (*Staphylococcus aureus*)、 1×10^8 cfu/ml のストレプトコッカス・ピオゲネス (*Streptococcus pyogenes*)、 2.6×10^8 cfu/ml のチフス菌サルモネラ・パラチフィ A (*Salmonella paratyphi A*)、

15

20

1.7×10^8 cfu/ml のサルモネラ・パラチフィ B (*Salmonella paratyphi B*)、 1.9×10^8 cfu/ml の病原菌クレブシラ・ニューモニア (*Klebsiella pneumoniae*)、 1.5×10^8 cfu/ml のプロテウス・ブルガリス (*Proteus vulgaris*)、 1.9×10^8 cfu/ml のコレラ菌ビブリオ・コレラ (*Vibrio cholerae*)、さらに、 4.7×10^7 cfu/ml のシゲラ・フレクスネリ (*Shigella flexneri*)、及び 7.3×10^7 cfu/ml のシゲラ・ディセンテリア (*Shigella dysenteriae*) を完全に殺菌した。

25

実施例 7

次の組成物は真菌類に特に有用である。この試験は日本工業規格 Z 2 1 9 9 に従って行った。被験微生物は、アスペルギルス・ニガー (*Aspergillus niger*)、ペニシリウム sp. (*Penicillium sp.*)、クラドスポリウム sp (*Cladosporium sp*)、アルターナリア sp (*Alternaria sp*)、及びフザリウム sp. (*Fusarium sp.*) であり、これらは壁、空調機、コンバーター装置、フィルター、空気通路、合成又は天然繊維等の表面にしばしば繁殖する菌類である。

10

組成 (重量比)

実施例 1 の抗菌成分	4 0 %
ヤシ油由来エタノールアミド	1 0 %
ポリエチレングリコール	1 2 %
飽和ポリエトキシシル化アルコール	1 4 %
15 脂肪酸グリセロールエステル	2 2 %
オルトリン酸およびそのエステル	2 %

20

上記の抗菌組成物を、水とイソプロパノールとの等量混合物に 0. 1 ~ 0. 5 % 濃度に溶解した。その結果、0. 2 % 溶液が最高の抗菌活性を有することが示された。

実施例 8

本実施例の組成物は細菌及びカビの胞子を殺菌するのに非常に有用である。

組成 (重量%)

25 実施例 1 の抗菌成分	5 0 %
グリコール (ペンタンジオール)	1 1 %

ヤシ油由来エタノールアミド	14%
ポリエトキシ化脂肪アルコール	15%
脂肪酸のグリセロールエステル	7%
オルトリン酸	3%

5

抗菌活性はpHに大きく影響され、pH3.0～3.6において最高の抗菌活性（孢子に対する）が得られた。

実施例 9

本実施例の組成物は特に皮膚に適用するために好ましく、皮膚保護剤及び保湿剤が配合されている。

10

組成（重量%）

実施例 1 の抗菌成分	40%
ラウリルエーテル硫酸ナトリウム	23%
ヤシ油由来エタノールアミド	7%
15 脂肪酸のグリセロールエステル	12%
アルキルジメチルアミノオキサイド	13%
ヤシ油由来アミドベタヘン	5%

20

この組成物は特に医療従事者の手洗用として有効であり、感染からの保護のために有効である。この組成物は皮膚になじみ迅速な殺菌効果を与えるために非イオン性界面活性剤を含有する。

実施例 10

この実施例は、抗ウィルス剤として有用な組成物を示す。

25

組成（重量%）

実施例 1 の抗菌成分	45%
-------------	-----

	グリセロール	12%
	脂肪アミンのグリセロールエステル	14%
	ヤシ油由来のエタノールアミド	16%
	ペンタンジオール	10%
5	オルトリン酸及びエステル	3%

この組成物は、抗ウイルス剤としてヒト免疫不全ウイルス (HIV) に対して有用であり、上記の組成物の0.1%希釈液は30秒間で 1×10^7 ウイルス/mlのAIDS病原体を殺滅し、AIDSウイルスの殺菌・滅菌のために有用である。

実施例 11

本実施例の組成物は、非吸収性表面、例えば透折チューブ、内視鏡装置、呼吸補助器及びトレンチューブ、並びに蒸気又はエチレンオキサイドによる殺菌が实际的ではないか又は生理的に好ましくない場合に一般に適用できる組成物である。

組成 (重量%)

	実施例 1 の抗菌成分	46%
	アルキルジメチルアミノオキサイド	14%
	プロピレングリコール	16%
20	グリセロール	3%
	脂肪酸のグリセロールエステル	11%
	オルトリン酸及びエステル	2%
	ヤシ油由来エタノールアミド	8%

この組成物は、細菌、真菌、ウイルス及び種々の胞子に対して、従来技術の抗菌剤に比べて半分より低い濃度で有効である。例えば、上記組

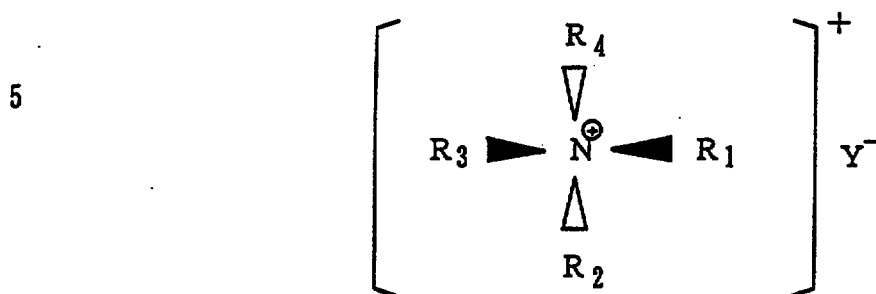
成物の2%希釈物を1分間微生物に接触させた場合、 1.0×10^8 cfu/mlのミコバクテリウム・スメグマチス (*Mycobacterium smegmatis*)、 2.4×10^8 cfu/mlのミコバクテリウム・カンサシー (*Mycobacterium kansasii*)、 8.0×10^8 cfu/mlのサツカロミセス・セレビスエー (*Saccharomyces cerevisiae*)、 1×10^8 cfu/mlのカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*)、及び 2.5×10^7 cfu/mlのバシ
ルス・アンスラシス (*Bacillus anthracis*) を完全に殺菌した。

産業上の利用可能性

10 本願発明の殺菌剤・滅菌の殺菌作用は非常に強力であり、かつ短時間で効果を発揮し、その持続時間は長期間であるので、ビールス、バクテリア、細菌芽胞、真菌などの増殖を効果的に抑制し、また死滅させるので、医療における殺菌消毒・滅菌、工場などの環境の消毒・殺菌、空気機器、フィルタの消毒・殺菌、カビの発生の抑制・防黴、水虫の治療
15 など広範囲に渡るものである。また、酪農生産物、発酵を伴う飲食物、農芸化学に関連した農芸栄養物、食料植物等に対して有害な微生物汚染を防止し、成長を有用にコントロールすることができる。

請求の範囲

1. 次の一般式 (I)

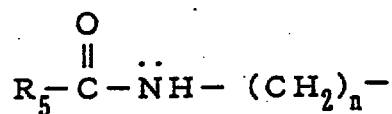


10 [式中、 R_1 は炭素原子数6～18個のアルキル基又はベンジル基であり；

R_2 は水素原子、炭素原子数1～18個のアルキル基、炭素原子数8～18個のアルケニル基、又はアラルキル基であり；

R_3 は炭素原子数12～22個のアルキル基であり；

15 R_4 は炭素原子数8～18個のアルキル基、又は次の式 (II) ；



20 (式中、 R_5 は炭素原子数2～22個のアルキル基であり、そしてnは2又は3である) により表わされる基であり；そして

Yはハロゲン原子1個又は3個から成る陰イオンである]

により定義される複数の分子種を含んで成る抗菌剤において、次の条件；

25 (a) R_3 として炭素原子数16個のアルキル基を有する分子数の比



率が、前記定義内の全分子数に対して80%以上である；

(b) Yとして定義される1価陰イオンの内、ハロゲン原子3個から成る陰イオンの比率が前記Yの定義内の陰イオン数に対して50%以上である；

5 の内(a)もしくは(b)、又は(a)と(b)の両方を満たすことを特徴とする抗菌剤。

2. 前記の条件；(a)もしくは(b)、又は(a)と(b)の両者を満たし、さらに次の条件

10 (c) R_1 としてベンジル基を有する分子数の比率が、前記定義内の分子数に対して70%以上である；

(d) R_2 としての炭素原子数14～16個のアルキル基を有する分子数の比率が、前記定義内の分子数に対して40%以上である；

の内(c)もしくは(d)、又は(c)と(d)の両方を満たすことを特徴とする、請求の範囲第1項に記載の抗菌剤。

15 3. 前記条件(a)、(b)、(c)及び(d)のすべてを満たすことを特徴とする、請求の範囲第1項又は2項に記載の抗菌剤。

4. 前記式(I)に関する定義において、次の条件；

(a') R_3 として炭素原子数16個のアルキル基を有する分子数の比率が、前記定義内の全分子数に対して90%以上である；

20 (b') Yとして定義される1価の陰イオンの内、ハロゲン原子3個から成る陰イオンの比率が前記Yの定義内の陰イオン数に対して70%である；

の内(a')もしくは(b')、又は(a')と(b')の両方を満たすことを特徴とする、請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の抗菌剤。

25 5. 前記(I)に関する定義において、前記の条件；(a')もしくは(b')、又は(a')と(b')の両者を満たし、さらに次の条件；



(c') R₁としてベンジル基を有する分子数の比率が前記定義内の分子数に対して80%以上である；

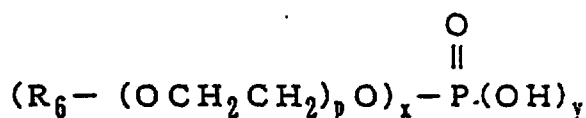
(d') R₂として炭素原子数14～16個のアルキル基を有する分子数の比率が、前記定義内の分子数に対して50%以上である；

5 の内(c')もしくは(d')、又は(c')と(d')の両者を満たすことを特徴とする、請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の抗菌剤。

6. 前記の条件(a'), (b'), (c')及び(d')のすべてを満たすことを特徴とする、請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の抗菌剤。

10 7. 追加の成分として、

(1) 次の式(III)；



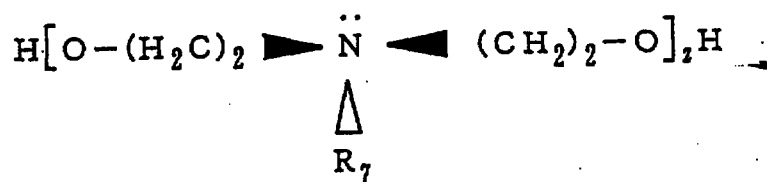
15

(式中、xとyの合計は3であり、R₆は炭素原子数3～20個の有機基であり、pは1～2である)

により表わされるリン酸エステル；

(2) 次の式(IV)；

20



25

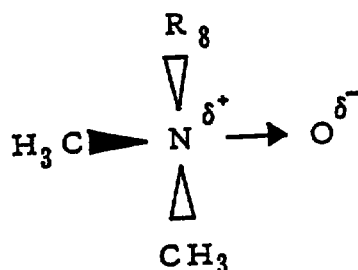
(式中、zは2～10の整数であり、そしてR₇は炭素原子数2～2



2 個のアルキル基である)

により表わされるポリエタノールアミン;

(3) 次の式 (V) ;



(式中、 R_8 は炭素原子数4～18個のアルキル基である)

により示されるアンモニウムオキサイド;

の内の少なくとも1種をさらに含んで成る、請求の範囲第1～6項のいずれかに記載の抗菌剤。

8. 式(I)で表わされる四級アンモニウム塩70～90重量部に対して、1又は多数種の追加の成分の合計が30～10重量部である、請求の範囲第7項に記載の抗菌剤。

9. 式(I)で表わされる四級アンモニウム塩70～90重量部に対して、式(III)の界面活性リン酸エステル(1)を使用する場合はその量が3～7重量部であり、式(VI)のポリエタノールアミンを使用する場合はその量が5～15重量部であり、式(V)のアンモニウムオキサイドを使用する場合はその量が5～10重量部である、請求の範囲第8項に記載の抗菌剤。

10. 式(I)の四級アンモニウム塩の他に式(III)～式(V)のすべての追加の成分を含有する、請求の範囲第8項又は9項のいずれかに記載の抗菌剤。



1 1. 式 (I) の四級アンモニウム塩の他に式 (III) ~ 式 (V) で示すすべての追加の成分を含んで成り、これら全体に対する量が、式 (I) の四級アンモニウム塩の内 3 個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが 68 ~ 72 重量部、式 (I) の四級アンモニウム塩の内 1 個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが 6 ~ 10 重量部、式 (III) のリン酸エステルが 3 ~ 7 重量部、式 (IV) のポリエタノールアミンの量が 8 ~ 12 重量部、そして式 (V) のアンモニウムオキシサイドの量が 5 ~ 9 重量部である、請求の範囲第 6 ~ 10 項のいずれかに記載の抗菌剤。

1 2. 式 (I) の四級アンモニウム塩の他に式 (III) ~ 式 (V) で示すすべての追加の成分を含んで成り、これら全体に対するおよその量として、式 (I) の四級アンモニウム塩の内 3 個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが 70 重量部、式 (I) の四級アンモニウム塩の内 1 個のハロゲン原子から成る陰イオンを有するものが 8 重量部、式 (III) のリン酸エステルが 5 重量部、式 (IV) のポリエタノールアミンの量が 10 重量部、そして式 (V) のアンモニウムオキシサイドの量が 8 重量部である、請求の範囲第 11 項に記載の抗菌剤。

1 3. 式 (I) で表わす四級アンモニウム塩の量、あるいは式 (I) の四級アンモニウム塩の他に 1 ~ 複数種の式 (III) ~ (V) の追加の成分を含む場合はその合計量が、抗菌組成物全体に対して 0.0001 ~ 100 重量%である、請求の範囲第 1 ~ 12 項のいずれかに記載の抗菌組成物。

1 4. 前記抗菌成分を水又は有機溶媒に溶解させた請求の範囲第 1 ~ 13 項のいずれかに記載の抗菌剤。

1 5. 請求の範囲第 1 項から 14 項のいずれかに記載の抗菌剤を単独または他の殺菌剤とともに人体や物体の表面のバクテリア、細菌芽胞、



真菌、ビールの消毒・殺菌・滅菌に使用する抗菌剤による殺菌・滅菌方法。

16. 請求の範囲第15項において、消毒・殺菌・滅菌が病院、工場、薬品工場、薬局で実施される殺菌・滅菌方法。

5 17. 請求の範囲第1項から14項のいずれかに記載の抗菌剤を空調機器、フィルタの消毒、殺菌に使用する殺菌方法。

18. 請求の範囲第1項から14項のいずれかに記載の抗菌剤を医科、歯科又は獣医科の分野における器具・器械の表面の消毒・殺菌に使用する抗菌剤の使用方法。

10 19. 請求の範囲第1項から14項のいずれかに記載の抗菌剤を人体、植物又は物体の表面の真菌に対し、及び合成繊維、または天然繊維の布やその他の物質の表面の真菌の殺菌または消毒に使用する抗菌剤の使用方法。

15 20. 請求の範囲第1項から14項のいずれかに記載の抗菌剤を、微生物をもって生産する食料、酪農生産物、発酵を伴う飲食物、農芸化学に関連した農芸栄養物、食料植物等を使用し、有害な微生物汚染を防止する抗菌剤の使用方法。

20 21. 請求の範囲第1項から14項のいずれかに記載の抗菌剤を、微生物をもって生産する食料、酪農生産物、発酵を伴う飲食物、農芸化学に関連した農芸栄養物、食料植物等を使用し、微生物又は発酵をコントロールさせる抗菌剤の使用方法。

