

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154533 B



(21) Patentansøgning nr.: 0174/78

(22) Indleveringsdag: 13 jan 1978

(41) Alm. tilgængelig: 14 jul 1978

(44) Fremlagt: 28 nov 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 jan 1977 DE 2701133

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> A 01 N 37/10  
A 01 N 37/16

(71) Ansøger: \*SCHUELKE & MAYR GMBH; Robert-Koch-Str. 2; 2000 Norderstedt, DE

(72) Opfinder: Heinz \*Eggensperger; DE, Wolfgang Emil August \*Beiffuss; DE, Helmut Heinrich \*Nolte; DE, Norbert \*Weigand; DE

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Anvendelse af en aromatisk acyloxycarboxylsyre som desinfektionsaktivator for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-afspaltende midler**

(56) Fremdragne publikationer

DE pat. nr. 807122

DK 154533 B

Opfindelsen angår anvendelsen af en aromatisk acyloxycarboxylsyre som desinfektionsaktivator for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-afspaltende midler i en lagringsdygtig blanding, som indeholder disse, og som ved opløsning i vand giver en opløsning med kraftig antimikrobiel virkning.

Det er kendt, at organiske persyrer besidder fremragende antimikrobiel virkning, men anvendelsen heraf er ikke uden problemer.

Lavere alifatiske monocarboxylsyrer, såsom pereddike- og perpropionsyre, er ganske vist i stand til at danne bestandige opløsninger, når disse opløsningers persyreindhold er højt. Fortyndede brugsklare opløsninger af disse syrer, f.eks. til desinfektionsformål, er dog ikke bestandige i længere tidsrum og kan derfor ikke markedsføres. En ulempe ved de koncentrede persyreopløsninger er en yderst stikkende lugt, som gør håndteringen og anvendelsen heraf vanskelig og endog betænkelig. Desuden kan der ved rystning eller spild af disse koncentrerede opløsninger ske ætsninger, materialebeskadigelser eller heftige dekomponeringsreaktioner.

Andre percarboxylsyrer, som f.eks. perbenzoesyren, er allerede ubestandige i sig selv og er af denne grund ikke i handelen.

Stabile percarboxylsyrer, som f.eks. p-tert.-butylperbenzoesyren og p-methoxyperbenzoesyren, er forholdsvis tungtopløselige i vand, således at indstillingen af et bestemt persyreindhold på grund af den ringe opløsningshastighed kræver en betydelig tid.

Hertil kommer, at organiske persyrer i neutralt og alkalisk miljø generelt ikke er stabile i længere tidsrum.

Fra DE-patentskrift 807.122 er det kendt at fremstille baktericide midler ved smeltning af ugiftige estere af p-oxybenzoesyre med natriumperborat eller natriumpercarbonat, der ved

opløsning i vand viser en bedre desinficerende virkning end en simpel p-oxybenzoesyre. Smeltningen af disse komponenter betyder imidlertid en betragtelig termisk belastning af systemet og fører til sidereaktioner, ved hvilke der dannes biprodukter, der er uønskede i desinfektionsmidlet. Derudover er smeltningen af uorganiske perafspaltende midler med organisk materiale ikke ufarlig.

Formålet med opfindelsen er at tilvejebringe en desinfektionsaktivator til anvendelse for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-afspaltende midler i en lagringsdygtig blanding, der foreligger som fast formulering, og som umiddelbart før brug opløst i vand giver en opløsning med et stort indhold af percarboxylsyre og god desinficerende, antimikrobiel virkning.

Opfindelsen angår derfor anvendelsen af en aromatisk acyloxy-carboxylsyre med den almene formel



25 hvor R betegner en eventuelt med halogenatomer, lavere alkyl- eller alkoxygrupper substitueret phenylgruppe, hvorhos carboxylgruppen kan være ortho-, metha- eller parastillet til acyloxygruppen, eller vandopløselige alkali-, jordalkali- eller ammoniumsalte heraf, hvori indtil 4 af ammoniumkationens hydrogenatomer kan være substitueret med alkylgrupper, som desinfektionsaktivator for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-afspaltende midler i en sådan blanding.

35 Disse derivater af de aromatiske acyloxy-carboxylsyre betegnes også som carboxyphenylbenzoesyrederivater i det følgende.

Under opløsningen af denne blanding og også nogen tid efter, at der allerede er dannet en klar opløsning, sker der øjensyn-

lig en omsætning mellem carboxyphenylbenzoesyren og  $H_2O_2$  på den måde, at der under spaltning af esterbindingen dannes fri hydroxybenzoesyre og perbenzoesyre, og i en alkalisk opløsning opretholdes i længere tid et bestemt persyreindhold, som ikke ved opløsning af persyre alene kan opretholdes i et tilsvarende tidsrum. Det synes at være væsentligt herfor, at ester-  
5 spaltningen ikke forløber spontant, men kræver en vis tid og dermed sikrer et højt persyreindhold i længere tid. Såfremt derimod de ved opløsning af blandingen opståede enkeltkomponenter, dvs. percarboxylsyre og aromatisk hydroxycarboxyl-  
10 syre, blev kombineret med hinanden, ville man hverken i fast eller i flydende form få et lagringsstabilt produkt specielt ikke i det til opløsningen foretrukne pH-område fra 4 til 12. Blandingerne og de heraf opnåelige opløsninger besidder således egenskaber, som ikke findes hos en kombination af de ved  
15 opløsning af blandingerne opståede enkeltkomponenter.

Blandingerne opløses særlig hurtigt, når der anvendes vandopløselige salte af carboxyphenylbenzoesyrerne.

20

Carboxyphenylbenzoesyrerne eller deres salte og det  $H_2O_2$ -afspaltende middel er ikke så reaktionsdygtige, at de allerede reagerer med hinanden i fast tilstand, men de er tilstrækkeligt reaktionsdygtige til ved opløsning i vand eller vandige  
25 systemer straks at blive omsat til hurtigt virkende, kraftig virksom perbenzoesyre og til den tilsvarende hydroxycarboxylsyre med antimikrobiel langtidsvirkning.

Spaltningen af esterbindingen begunstiges af et alkalisk miljø. Særlig egnet er pH-området 8-12, som også er optimal for en rensningsvirkning af blandingen.  
30

Mængden af alkalisk reagerende bestanddele i blandingen kan dog også afpasses således, at ved spaltning af esteren forbruges den alkaliske bestanddel ved neutralisation af perbenzoesyren og hydroxycarboxylsyren og der dannes derved en neutral opløsning. Ved "neutral opløsning" skal der i det foreliggende tilfælde forstås en opløsning med en pH-værdi fra 4 til 8.  
35

Dette pH-værdiområde er fordelagtigere for bestandigheden af de organiske persyrer end et alkalisk pH-værdiområde.

5 Egnede vandopløselige salte af carboxyphenylbenzoesyrerne er lithium-, natrium-, kalium-, ammonium- og magnesiumsaltene deraf, hvori 1, 2, 3 eller alle 4 hydrogenatomer i ammoniumkationen kan være substitueret med alkylgrupper. Natrium-, kalium-, ammonium- og substituerede ammoniumsalte foretrækkes.

10 Eksempler på i forbindelse med opfindelsen anvendelige aromatiske acyloxy-carboxylsyrer er benzoyl-, (4-methoxybenzoyl)-, (3-chlorbenzoyl)-, (4-tert.-butylbenzoyl)- og (4-methylbenzoyl)-salicylsyre, 3-benzoyloxy-, 3-(4-methoxybenzoyloxy)-, 3-(3-chlorbenzoyloxy)-, 3-(4-tert.-butylbenzoyloxy)- og 3-(4-methylbenzoyloxy)-benzoesyre samt 4-benzoyloxy-, 4-(4-methoxybenzoyloxy)-, 4-(3-chlorbenzoyloxy)-, 4-(4-tert.-butylbenzoyloxy)- og 4-(4-methylbenzoyloxy)-benzoesyre, hvorhos benzoyl-, (4-methoxybenzoyl)- og (4-tert.-butylbenzoyl)-salicylsyren, 3-benzoyloxy- og 3-(4-methoxybenzoyloxy)-benzoesyren samt 4-benzoyloxy- og 4-(4-methoxybenzoyloxy)-benzoesyren foretrækkes.

Som H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-afspaltende middel til brug i forbindelse med opfindelsen egner sig "alkali"perborater, "alkali"percarbonater, 25 "alkali"perphosphater, "alkali"peroxider, "alkali"salte af Car'schen-syre, "alkali"salte af peroxidsvovlsyre og percarbamid, hvorhos der ved "alkali" forstås salte af lithium, natrium, kalium og ammonium. De vandopløselige salte af de i 30 blandingerne omhandlede carboxyphenylbenzoesyrer besidder stor opløselighed og stor opløsningshastighed i vand, er lette at fremstille og har et højere smeltepunkt end de tilsvarende syrer.

35 Dette høje smeltepunkt er af særlig betydning for den praktiske anvendelse. Ellers kunne der under lagring optræde en sammenklumpning af blandingen, f.eks. ved indvirkning af solstråler eller lagring ved forhøjet temperatur. Natriumsaltet af benzoylsalicylsyren har f.eks. et smeltepunkt på over 300°C.

Dermed opfylder saltene af carboxyphenylbenzoesyrene på ideel måde kravene til en problemfri lagring uden sammenklumpning, som ved den hurtige og ensartede opløsning af blandingen i vand eller vandige systemer ville virke meget uheldig.

5

Den ved opløsning dannede organiske persyre har en fremragende antimikrobiel virkning, der indtræder meget hurtigt. At persyrens kimdræbende virkning straks indtræder er meget vigtig for den praktiske anvendelse af blandingen som desinfektionsmiddel, da de organiske persyrer under betingelserne i praksis ikke er stabile i lang tid, men lidt efter lidt under den katalytiske indvirkning af metalioner, enzymer eller andre katalytisk virkende stoffer dekomponeres til oxygen og den tilsvarende carboxylsyre.

15

Af særlig betydning til anvendelse i praksis af blandingerne er desuden, at den anden komponent fra esterspaltningen, dvs. hydroxybenzoesyren selv, besidder antimikrobiel virkning. Virkningsmåden heraf kan ikke sammenlignes med percarboxylsyrens, som fører til en hurtig kimdræbning. Hydroxybenzoesyren overgår dog perbenzoesyren med hensyn til langtidsvirkning.

20

Mængdeforholdet mellem carboxyphenylbenzoesyre og  $H_2O_2$ -afspaltende middel kan i blandingerne variere inden for vide grænser. Der kan således anvendes et vægtforhold på 1:10 - 10:1. Dette forhold udgør fortrinsvis 1:4 - 4:1.

25

Blandingen kan også indeholde organiske og uorganiske salte til indstilling og stabilisering af pH-værdien af den af blandingen fremstillede opløsning. Sådanne salte er f.eks. alkaliphosphater, alkalipyrophosphater, alkalipolyphosphater, alkalitripolyphosphater, alkalicarbonater, alkalibicarbonater, alkaliborater, alkaliacetater, alkalicitrater, alkalilactater og alkalitartrater. Disse uorganiske og/eller organiske salte kan indgå i blandingerne i en mængde på 1 - 90 vægt% og fortrinsvis på 5 - 80 vægt%.

30

35

Også vaskeaktive stoffer, som forhøjer befugtningsevnen og rensningsvirkningen af de heraf fremstillede opløsninger, kan

tilsættes, f.eks. anionaktive vaskeaktive stoffer, navnlig alkylsulfater, såsom kokosfedtalkylsulfater og talgfedtalkylsulfater, alkylsulfonater, såsom laurylsulfonat, alkylarylsulfonater, såsom alkylbenzensulfonater med 8-14 carbonatomer i alkyl delen, sæber af naturlige eller syntetiske fedtsyrer, alkylethersulfater, alkylphenolethersulfater og alkylsulfosuccinater, såsom laurylalkoholsulfosuccinat;

ikke-ionogene vaskeaktive stoffer, navnlig alkylphenolpolyglycolethere, såsom nonylphenolpolyglycolether, fedtalkoholpolyglycolether, fedtsyrepolyglycolester, polyoxypropylenglycoler (Pluronic), aminoxider, såsom dodecyldimethylaminoxider og betainer, såsom carboxy-, sulfat- og sulfonbetainer.

Vægtandelen af disse stoffer kan i blandingerne udgøre 0,5 - 80 vægt% og fortrinsvis 1 - 50 vægt%.

Der kan desuden indgå stoffer, som forhøjer stabiliteten af den ved hydrolysen dannede organiske persyre, f.eks. kompleksdannende midler, såsom ethylendiamintetraæddikesyre og alkaliske salte heraf, nitriltriæddikesyre og alkaliske salte heraf, alkaliske salte af metaphosphorsyre, alkaliske salte af polyphosphorsyre, vandopløselige salte af højmolekylære polycarboxylsyrer, alkylphosphorsyrer, dialkylphosphorsyrer, såsom methylen-diphosphorsyre, polyphosphorsyrer, urinstof, pyridin-2,3-dicarboxylsyre eller pyridin-2,6-dicarboxylsyre.

Nogle af disse stoffer har samtidig den opgave ved kompleksdannelse at binde tungmetalioner, som kan give farvede komplekser med carboxyphenylbenzoesyrerne, medens andre ved binding af jordalkaliionerne, der forårsager vandets hårdhed, gør vandet blødt. De nævnte stoffer kan indgå i blandingerne i en mængde på 0,5-80 vægt% og fortrinsvis på 2-20 vægt%.

Der kan også tilsættes inaktive fyldstoffer, f.eks. alkaliske sulfater, alkaliske chlorider, alkaliske silikater, carboxymethylcellulose og vandopløselige salte af aromatiske sulfonsyrer, såsom benzen-, toluen-, xylene- og cumensulfonsyre. Disse stoffer,

som også har til opgave at binde vand for at hindre en sammenklumpning af blandingen på grund af luftens fugtighed, frigjort krystalvand eller andre H<sub>2</sub>O-kilder kan anvendes i en mængde på 0,5 - 80 vægt% og fortrinsvis 2 - 20 vægt% i blandingen.

Desuden kan korrosionsinhibitorer, parfumer samt yderligere antimikrobielt virksomme stoffer tilsættes. Egnede korrosionsinhibitorer er benzotriazol, alkaliphosphater, alkalihexamethaphosphater, alkalinitrater, alkylphosphater, aminoxider, ammoniumsæber, natriumsilikat, natriumbenzoat, natriumfluorid og alkylsulfamidocarboxylsyre. Mængden af korrosionsinhibitorer kan udgøre 0,5 - 30 vægt%, fortrinsvis 1 - 20 vægt%.

Som yderligere antimikrobielt virksomme stoffer egner sig carboxylsyrer, såsom benzoesyre, salicylsyre og sorbinsyre, phenoler, såsom 2,6-dimethyl-4-bromphenol og o-phenylphenol.

Opløsningerne, der kan fremstilles af blandingerne, egner sig til desinfektion og rensning af instrumenter, redskaber og brugsgenstande, væg- og gulvoverflader samt andre overflader i sygehussektoren, i lægepraksissektoren, i dyrlægesektoren, i husholdningen, i industrielle og offentlige arbejdsområder samt i sundhedssektoren.

Blandingerne kan foreligge i form af pulvere, granulater, tabletter og andre formede faste emner. Blandingerne og de heraf fremstillede vandige opløsninger er praktisk taget lugtløse. Hertil kommer som en yderligere fordel at opløsningerne smagsmæssigt, fysiologisk og toksikologisk er uden risiko.

Den antimikrobielle virkning af de af blandingerne opnåelige opløsninger fremgår af de efterfølgende tabeller 1 og 2.

De bakteriologiske undersøgelser blev gennemført ifølge retningslinierne til afprøvning af kemiske desinfektionsmidler (DGHM).



Tabellerne viser:

Det brede antimikrobielle virkningsspektrum, også mod svampe,

5 den lange virkningsvarighed (sædvanligvis kræves for en anvendelig desinfektionsopløsning en holdbarhed på ca. 1 dag), og

den fremragende kapacitet ved æggehvide (serum).

10

15

20

25

30

35

Tabel 1.

| Sammen-<br>sætning |                    | 1,8 g acetylsalicylsyre<br>3,0 g natriumperborat t = 30 minutter<br>til 200 g H <sub>2</sub> O perm. |               |                     |  |                          |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
|--------------------|--------------------|--|---------------|---------------------|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------|----------|----------------|-------------------------------|----------------|-------|--|--------------------------|--|
|                    |                    | Suspension, bakterier  |               |                     |  |                          | Suspension, svampe        |                                |                                 |                 |         | Kimbærer |                | Staphylo-<br>coccus<br>aureus |                | Flade |  | Esche-<br>richia<br>coli |  |
| Koncen-<br>tration | Staphyl.<br>aureus | Klebsi-<br>ella<br>pneumon.  | Pyo-<br>genes | Proteus<br>vulgaris | Tricho-<br>phyton<br>menta-<br>grophytes | Candida<br>albi-<br>cans | Asper-<br>gillus<br>niger | Bacil-<br>lus<br>subti-<br>lis | Mycobac-<br>terium<br>smegmatis | PVC             | Træ-lak | PVC      | Træ-lak        | 4 <sup>h</sup>                | 1 <sup>h</sup> |       |  |                          |  |
| 5                  | 30                 | 5  | 2 1/2         | 15                  | 5  | 15                       | >30                       | 1 <sup>h</sup>                 | >120                            | >6 <sup>h</sup> |         |          | 4 <sup>h</sup> |                               |                |       |  |                          |  |
| 10                 | 2 1/2              | 2 1/2  | 2 1/2         | 15                  | 2 1/2                                    | 2 1/2                    | >30                       | 1 <sup>h</sup>                 | >120                            | >6 <sup>h</sup> |         |          | 1 <sup>h</sup> |                               |                |       |  |                          |  |
| 25                 | 2 1/2              | 2 1/2  | 2 1/2         | 2 1/2               | 2 1/2                                    | 2 1/2                    | >30                       | 1 <sup>h</sup>                 | >120                            | 1 <sup>h</sup>  |         |          | 1 <sup>h</sup> |                               |                |       |  |                          |  |
| 25                 | 2 1/2              |  |               |                     |  |                          |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
| 50                 | 2 1/2              | 2 1/2  | 2 1/2         | 2 1/2               | 2 1/2                                    | 2 1/2                    |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
| 80                 | 2 1/2              | 2 1/2  | 2 1/2         | 2 1/2               | 2 1/2                                    | 2 1/2                    |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
|                    |                    |  |               |                     |  |                          |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
| 10                 | 5                  | 2 1/2  | 2 1/2         | 2 1/2               | 2 1/2                                    | 2 1/2                    |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
| 25                 | 5                  | 2 1/2  | 2 1/2         | 2 1/2               | 2 1/2                                    | 2 1/2                    |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
| 50                 | 2 1/2              | 2 1/2  | 2 1/2         | 2 1/2               | 2 1/2                                    | 2 1/2                    |                           |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |
| M H K              | 5                  | 5  | 10            | 5                   | 5  | 10                       | 25                        |                                |                                 |                 |         |          |                |                               |                |       |  |                          |  |



Sammenligningsforsøg

Analogt med DE-patentskrift 807.122 smeltedes lige store vægtdele p-oxybenzoesyreethylester og natriumperborat, hvor smeltetemperaturen var ca. 110°C. Under omsætningen blev ethanol-

5 dannelsen iagttaget. Smelten blev derefter pulveriseret og opløst i vand. Herved blev det iagttaget, at pulveret kun opløstes langsomt og ikke fuldstændigt i vand.

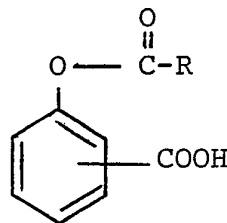
10 Den antimikrobielle virkning blev undersøgt efter DGHM. Denne var dog ubetydelig i sammenligning med blandingerne ifølge tabellerne ovenfor.

P a t e n t k r a v .

15 -----

Anvendelse af en aromatisk acyloxy-carboxylsyre med den almene formel

20



25

hvor i R betegner en eventuelt med halogenatomer, lavere alkyl- eller alkoxygrupper substitueret phenylgruppe, hvorhos carboxylgruppen kan stå i ortho-, meta- eller parastillingen til acyloxygruppen, eller vandopløselige alkali-, jordalkali-

30 eller ammoniumsalte deraf, hvori indtil 4 af ammoniumkationens hydrogenatomer kan være substitueret med alkylgrupper, som desinfektionsaktivator for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-afspaltende midler i en lagringsdygtig blanding, som indeholder disse, og som ved opløsning i vand giver en opløsning med kraftig antimikrobiel vir-

35 ning.