

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT (11) 147621 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 1085/77

(51) Int.Cl.³: C 07 C 39/367

(22) Indleveringsdag: 14 mar 1977

(41) Alm.tilgængelig: 16 sep 1977

(44) Fremlagt: 22 okt 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 mar 1976 DD 191842

(71) Ansøger: VEB *JENAPHARM; 69 Jena, DD.

(72) Opfinder: Axel *Kramer; DD, Eberhard *Schroetter; DD, Erich *Gruenert; DD, Wolfgang *Weuffen; DD,
Hiltrud *Hoepe; DD.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Giersing & Stellingner ApS

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af antimikrobielt
virksomme, epidermalt tålelige
2-chlor-6-methyl-4-benzylphenoler

UK 147621 B

Opfindelsens anvendelsesområde

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af antimikrobielt virksomme, epidermalt tålelige 2-chlor-6-methyl-4-benzylphenoler, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Karakteristik af de kendte tekniske løsninger

4-chlor-2-methylphenol anvendes mangfoldigt til teknisk brug. Det ind-sættes især som mellemprodukt ved syntesen af plantebeskyttelsesmidler. Til fremstilling af 4-chlor-2-methylphenol chloreres 2-methylphenol ifølge forskellige fremgangsmåder, fortrinsvis med sulfurylchlorid. Derved fås en

- 2 -

blanding, som hovedsageligt består af 2-methylphenol, 2-chlor-6-methylphenol og 4-chlor-2-methylphenol. Destillation af denne reaktionsblanding resulterer i et fordestillat, som hovedsageligt består af 2-chlor-6-methylphenol og små mængder 2-methylphenol og 4-chlor-2-methylphenol, og et hoveddestillat, som består af det ønskede 4-chlor-2-methylphenol.

Syntesen af 4-chlor-2-methylphenol, som bruges i store mængder, medfører naturligvis et betydeligt kvantum fordestillat, som det er nødvendigt at anvende nyttebringende.

Fordestillatet er hidtil blevet forbrændt.

Denne fremgangssåde er for det første ikke økonomisk forsvarlig, da der destrueres værdifuldt råmateriale. For det andet opstår der ved forbrændingen HCl, som ikke kun fremmer beskadigelser som følge af korrosion i installationerne, men også er overordentlig betænkelig på grund af forurening.

I US-patentskrift 1.926.873 beskrives benzylphenoler, som er bakteriostatisk virksomme. Virksomheden af forbindelserne beskrives ikke nærmere.

Endvidere kendes der fra DE-offentliggørelsesskrift 21 04 995 benzylphenoler, som har en god aktivitet over for staphylokokken Londres. Forbindelserne ifølge disse skrifter besidder ikke nogen antitykotisk virksomhed, hvorfor disse forbindelser ikke kan siges at være antimikrobielt virksomme.

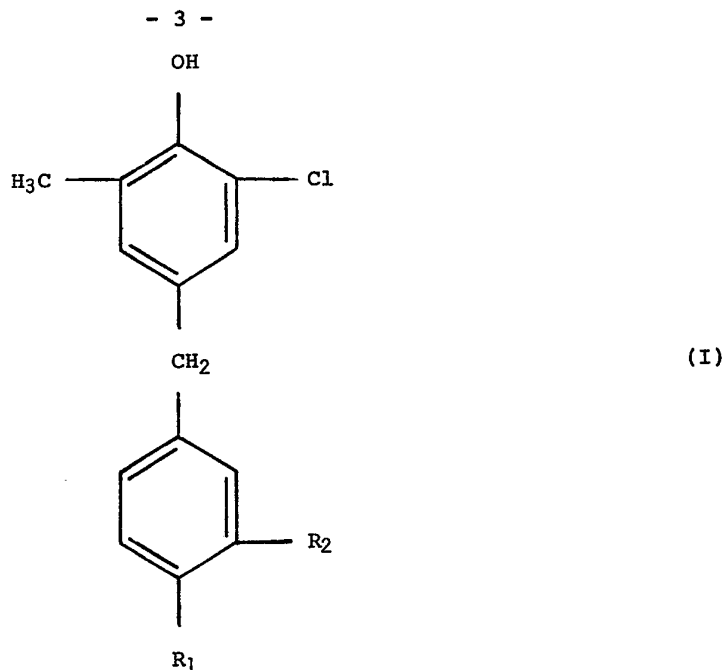
Opfindelsens formål

Opfindelsens formål er at anvende det nævnte fordestillat nyttebringende således, at de ovennævnte økonomiske og tekniske mangler undgås.

Forklaring af opfindelsens væsen

Ovennævnte formål opnås ved en fremgangsmåde, som gør det muligt at fremstille antimikrobielt virksomme, epidermalt tålelige forbindelser ud fra det nævnte fordestillat.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fås forbindelserne med den almene formel I



hvor R_1 og R_2 betyder H eller Cl, ved, at det nævnte fordestillat, som hovedsageligt består af 2-chlor-6-methylphenol, bringes til reaktion med benzylchlorid, substituerede benzylchlorider, benzylalkoholer eller substituerede benzylalkoholer.

Ved større mængder af 2-methylphenol og 4-chlor-2-methylphenol i fordestillatet er det med henblik på renhed og udbytte af forbindelserne med den almene formel I formålstjenligt at formindske indholdet af 2-methylphenol og 4-chlor-2-methylphenol. Dette er fx. også muligt ved at destillere 4-chlor-2-methylphenol fra, og dernæst chlorere indholdet af 2-methylphenol i den resulterende blanding af 2-chlor-6-methylphenol og 2-methylphenol, og derefter destillere.

Syntesen af forbindelserne med den almene formel I foretages under de almindelige betingelser for en Friedel-Crafts-alkylering.

Benzyleringsmidlet kan anvendes i mindre mængder end i ækvivalente mængder eller også i overskud.

Som katalysatorer er aluminiumchlorid, antimon(V)-chlorid, bortrifluorid, jern(III)-chlorid, titan(IV)-chlorid, tin(IV)-chlorid, men især zinkchlorid velegnede. Deuden virker metaller som fx. zink eller titan katalytisk. Ved anvendelsen af benzylalkoholer kan der yderligere anvendes hydro-

- 4 -

genfluoridsyre, svovlsyre, phosphorsyre og phosphorpentoxid.

Katalysatorerne anvendes hensigtsmæssigt ved anvendelsen af benzylchlorider i mindre mængder end i ækvivalente mængder. Ved anvendelse af benzylalkoholer er også et overskud af katalysatoren mulig.

Reaktionen kan gennemføres uden opløsningsmidler eller i opløsningsmidler. Som sådane er fx. petroleumsether, carbondisulfid, chloroform og edikesyre velegnede.

Omsætningen med benzylchlorider eller benzylalkoholer er mulig i temperaturområdet mellem 20°C og 200°C. Uden anvendelse af opløsningsmiddel foretages reaktionen hensigtsmæssigt ved opvarmning til 60°C - 200°C, fortrinsvis til 100°C - 160°C, i få timer. Udførelsen af opfindelsen i lavtkogende opløsningsmidler kræver længere reaktionstider.

Isoleringen af produkterne fra reaktionsblandingen og deres rensning foretages ifølge de gængse fremgangsmåder: destillation og krystallisering.

Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen udmærker sig ved gode virkninger mod dyre- og menneskepathogene bakterier og svampe. Forbindelserne virker især fremragende mod dermatophyter samtidig med, at de ikke blot har en ringe akut toxicitet, men også overhovedet ikke bevirker nogen sensibilisering af huden. Forbindelserne anvendes derfor fortrinsvis på det epidermale område som fx. i pharmaka, kosmetika, sæber og andre produkter.

Dermed udnyttes et værdiløst råmateriale, som forurener, og der fås et antimikrobielt stof af høj kvalitet.

Opfindelsen forklares nærmere i de følgende udførelseseksempler.

Eksempel 1

500g af et fordestillat, som indeholder 70,9% 2-chlor-6-methylphenol, 10,4% 2-methylphenol, 14,4% 4-chlor-2-methylphenol, 0,9% 2,4-dichlor-6-methylphenol, 3,3% forskellige chlorerede phenoler og 0,1% vand, og 11g vandfrit zinkchlorid, opvarmes under omrøring og udelukkelse af fugtighed til 100°C. I løbet af 2 timer tildryppes 535g benzylchlorid. I løbet af 1 time opvarmes der til 150°C - 155°C, og ved denne temperatur omrøres der i 5 timer. Efter afkøling vaskes der med vand og der destilleres.

- 5 -

Der fås 214g analyserent 2-chlor-6-methyl-4-benzylphenol.

Kp. 128°C - 129°C/0,2Torr; n_D^{20} 1,5944

Beregnet: Cl 15,24%

Fundet: Cl 14,79%

Eksempel 2

500g af et fordestillat med den samme sammensætning som i eksempel 1 og 13g vandfrit zinkchlorid, opvarmes under omrøring og udelukkelse af fugtighed til 100°C. I løbet af 2 timer tildryppes der 682g 4-chlor-benzylchlorid. I løbet af 1 time opvarmes der til 150°C - 155°C, og der omrøres ved denne temperatur i 5 timer. Efter afkøling vaskes der med vand og der destilleres.

Der fås 158g analyserent 2-chlor-6-methyl-4-(4'-chlorbenzyl)-phenol.

Kp. 144°C - 150°C/0,1Torr; n_D^{20} 1,6029

Beregnet: Cl 26,54%

Fundet: Cl 26,18%

Eksempel 3

500g fordestillat med den samme sammensætning som i eksempel 1 og 13g vandfrit zinkchlorid opvarmes under omrøring og udelukkelse af fugtighed til 100°C. I løbet af 2 timer tildryppes der 828g 3,4-dichlorbenzylchlorid. I løbet af 1 time opvarmes der til 150°C - 155°C, og der røres i 5 timer ved denne temperatur. Efter afkøling vaskes der med vand; der destilleres og omkrystalliseres fra benzin (kp. 60°C - 70°C).

Der fås 188g analyserent 2-chlor-6-methyl-4-(3',4'-dichlorbenzyl)-phenol.

Smp. 106°C - 107°C

Beregnet: Cl 35,27%

Fundet: Cl 35,08%

Eksempel 4

I 494g destillat af teknisk 2-chlor-6-methylphenol, som indeholder 84,8% 2-chlor-6-methylphenol og 15,2% 2-methylphenol, indledes der i løbet af en time ved 35°C 25g chlor. Der omrøres ved 35°C, vaskes med vand og destilleres.

- 6 -

Der fås 434g 2-chlor-6-methylphenol.

Kp. 72°C/7Torr

Beregnet: Cl 24,9%

Fundet: Cl 24,1%

Til en blanding af 356,4g 2-chlor-6-methylphenol, 800ml chloroform og 60g vandfrit zinkchlorid dryppes i løbet af 25min. under kraftig omrøring 126,6g benzylchlorid. Der røres i 12 timer under tilbagesvaling, vaskes med vand, opløsningsmidlet inddampes og der destilleres.

204,0g 2-chlor-6-methylphenol genvindes.

Der fås 163,2g 2-chlor-6-methyl-4-benzylphenol.

Kp. 127,5°C/0,2Torr; n_D^{20} 1,5935

Beregnet: Cl 15,24%

Fundet: Cl 15,07%

Antiseptisk virksomhed og toxicitet af 2-chlor-6-methyl-4-benzylphenol (CMB).

Bakteriostatisk og fungistatisk virksomhed

CMB blev sammenlignet med kommercielle antiseptika. For at få et udsagn om den praktiske anvendelighed af CMB, blev dets virkning prøvet i en antiseptisk hudplejende tensidblandingssæbe og sammenlignet med denne tensidblandingssæbes egen virkning (tabel 1).

I bakteriostase- henholdsvis fungistaseprøven tilsattes prøvesubstanterne til faste næringssubstrater i geometrisk aftrappede koncentrationer. I bakteriostaseprøven anvendtes staph. aureus, enterokokker, f. coli, prot. mirabilis og pseud. aeruginosa som testkim, i fungistaseprøven svampestammerne trich. metagrophytes pleomorph og typisk voksende trich. rubrum, trich. tonsurans schönleinii, mikrosporon audouinii, mikrosporon canis, trichosporon cutaneum og to candida-albicans-stammer. Den samlede bedømmelse af prøveresultaterne foretoges med karakteristikkene for den bakteriostatisk (KbW₅) henholdsvis fungistatisk (KfW₁₀) virksomhed, en afvejet middelværdi af grænseværdierne for henholdsvis den "absolutte hæmning" og den "formindskede vækst" af testkimbakterierne, udtrykt som $-2 \log$ af den virksomme substansfortynding (W. Weuffen, D. Martin und W. Schade, Pharmazie 18, 420

- 7 -

(1963); W. Weuffen und B. Hermann, Z. med. Labortechnik 8, 301 (1967).

Resultaterne viser, at CMB har en god virksomhed mod bakterier og er meget godt virksomt mod svampe. Bakteriostase kunne registreres indtil en fortynding på 1 : 10 000. Indtil fortyndingen 1 : 10 000 undertryktes bakterievæksten fuldstændigt. Fungistase kunne registreres indtil en fortynding på 1 : 50 000. Den absolutte væksthæmning gik indtil en fortynding på 1 : 32 000. Det overgår hexamethylentetramin både i bakteriostatisk og fungistatisk henseende og er også fungistatisk tetramethylthiuramidsulfid tydeligt overlegen. Kombineret med en antiseptisk hudplejende tensidblandingssæbe bibeholdes den bakteriostatiske virkning ikke blot, men forbedres stærkt (mere end 6 gange). Ligeledes stiger den fungistatiske virksomhed af tensidblandingssæben ved tilsætning af CMB.

Antimykotisk virksomhed ved den experimentelle hanekamkandidose

CMB prøvedes igen i tensidblandingssæben såvel som i propylenglykol, og et opløsningsmiddel med fungistatisk egenvirkning. Til sammenligning prøvedes tensidblandingssæben og propylenglykolet alene, såvel som natriumborat, der ved candidosis har vist sig velegnet i humanmedicin.

På den rugjorte hanekam på 5 uger gamle haner blev der anbragt et candida-albicans-svampekultur-stykke, der var så stort som en ært (Kramer, R. Rödel, R. Krause, W. Weuffen og R. Kühne, Z. ges. Hyg. Grenzgeb. 20, 509 (1974)). Hanekammen blev to gange daglig besprøjtet med 20% dextrose-opløsning. Fra 5. til 7. dag efter infektionen begyndte prøven af præparaterne på mykoseherden.

Vurderingen af mykosen foretoges i fem trin:

1. trin = mykoseherdens diameter	5 mm
2. trin = " "	5 - 10 mm
3. trin = " "	10 - 20 mm
4. trin = " "	20 mm (mere end 2/3 af kammen)
5. trin = " "	hele kammen

Figuren viser, at en tensidblandingssæbe med 3% CMB bevirker et helbredelsesforløb, som er lige så hurtigt som ved terapeutiket natriumborat. Både propylenglykol og tensidblandingssæben virker betydeligt bedre, når der

- 8 -

tilsættes CMB.

Resultatkoefficienten, som angiver hvor mange gange hurtigere helbredelsen foregår i behandlingsgruppen end i kontrolgruppen, udgør for 20% natriumborat i glycerin 3,5, for 3% CMB i propylenglycol 2,4, for propylenglycol 1,9, for 3% CMB i tensidblandingssæbe 2,6 og for tensidblandingssæben 2,4.

Antiseptisk virksomhed og kompatibilitet på det
experimentelle 3. grads brandsår på marsvin

CMB blev prøvet i en 1% opløsning i propylenglycol. Til sammenligning prøvedes en 10% vandig opløsning af den antiseptiske hudplejende tensidblandingssæbe og en 1% opløsning af eddikesyre-(4-chlor-2-ethylphenylester) i propylenglycol.

Med en infrarødstråler blev der fremstillet standardiserede 3. grads forbrændingssår (diameter ca. 3 cm).

I forsøgsanordning A begyndte substansprøven efter forbrændingen og fjernelsen af brandskorpen den 12. dag. I forsøgsanordning B påbegyndtes lige efter fremstillingen af brandsåret for prophylaktisk at undgå sårinfektion, som ellers indtræffer, i det mindste hos de ubehandlede kontroldyr, (bl.a. staph. aureus og F.coli kunne isoleres som infektionsårsag). Substanterne blev sprøjtet på 1 gang om dagen.

CMB udviser i forsøgsanordning A og B en udmærket antiseptisk, sårhelingsfremmende virkning (tabel 2). Sårene var allerede på andendagen af behandlingen fri for betændte belægninger og tørre.

Den hudplejende tensidblandingssæbe virkede væsentligt mindre fremmende på sårhelingen. På 2. behandlingsdag var sårene ganske vist ligeledes fri for betændte belægninger og tørre, men granulationen begyndte dog først langsomt den 3. dag (tabel 3). CMB's fremragende virkning bliver særlig tydelig ved sammenligningen med eddikesyre-(4-chlor-2-ethylphenylester), som udviser en god virkning i bakteriestase- og fungistaseprøven, men ikke har nogen fordelagtig virkning på sårhelingen. Ved prøven af disse forbindelser døde 40% - 50% af dyrene mellem den 3. og 5. behandlingsdag, næsten ligesom i kontrolgruppen (tabel 4 og 5).

- 9 -

Oral, intravenøs og subcutan toxicitet for mus

CMB har kun en ubetydelig akut toxicitet over for hvide mus. LD₅₀ udgør ved peroral applikation $1700 \pm 180 \mu\text{g/kg}$, ved subcutan applikation $1000 \mu\text{g/kg}$ og ved intravenøs applikation $95 \pm 2 \mu\text{g/kg}$.

Hudtoxicitet og hudsensibiliseringsevne for marsvin

CMB blev prøvet i sammenlingmed det antimikrobielt yderst virksomme 4-bromphenylisothiocyanat, antitykoret 3,5-dibenzyl-tetrahydro-1,3,5-thiazin-2-thion (dibenzthion) og 4-chlor-1,3-dinitrobenzol, som er kendt som yderst sensibiliserende.

Til hudtoxicitetsprøven blev hvide marsvin på ca. 250g barberet elektrisk på ryggen. 24 timer senere gennemførtes toxicitetsprøven med en substanskoncentration på 12, 8, 6, 4, 3, 2, 0,8%, 0,2% og 0,05% i ung. lanettum cum oleo, altså lanettevoks på oliebasis. Applikationen foretoges med gothatest, som er et testplaster. Efter en indvirkningstid på 48 timer blev prøveplastrene fjernet. 30min. senere og dernæst daglig blev hudreaktionerne vurderet. Ved tilsvarende resultater af prøverne blev der også prøvet en koncentration, som var fire gange mindre (W. Schwencke og W. Weuffen, Arch. exp. Veterinärmed. 23, 705 (1969)).

Prøvesubstansernes sensibiliseringspotens blev hver prøvet på 40 dyr i epicutanprøven. Dyrene blev igen barberet på ryggen. Efter 24 timer blev der 1 gang daglig gnedet prøvesalve ind, manuelt under let tryk i løbet af 2min. Sensibiliseringen gennemførtes i 10 døgn. Efter en pause på 10 døgn blev der igen barberet, og 24 timer senere prøvedes resultatreaktionen i epicutanprøven med testplaster på den anden side af kroppen. Som negativ kontrol tjente substansfrit salvegrundlag. Som positiv kontrol blev ved forsøgets slutning sensibilitetsevnen på hvert af dyrene kontrolleret med 4-chlor-1,3-dinitrobenzol (W. Schwencke og W. Weuffen, Arch. exp. Veterinärmed. 23, 705 (1969)). CMB forårsagede selv i den højeste prøvede koncentration på 12,8% ikke nogen irritation af huden (tabel 6). Det undersøgte isothiocyanat irriterede derimod huden, selv i yderst ringe koncentrationer (tabel 7). Skønt dibenzthion, som anvendtes som antibiotikum, forholdt sig yderst fordelagtigt i hudtoxicitetsprøven, er det CMB underlegen med hensyn til den vigtige sensibiliserende virkning (tabel 7).

Ved præparaterne på dibenzthion-basis viste sensibiliseringsreaktionen

- 10 -

sig gennemsnitlig 24 timer efter pikutanprøven i form af et erythem, hvoraf den i almindelighed på 2. og 3. dagen opstod et ødem, som fra 4. - 7. forsøgsdag gik over til en skældannelse af reaktionsherden.

En typisk eksem med knuder, vabler og nekrose opstod ikke i noget tilfælde. Skønt alle præparater indeholder dibenzthion, er den positive reaktionsdeltagelse med 0 - 84% helt forskellig (tabel 8). Sandsynligvis er dette forårsaget af grundsubstansen. Alt i alt kan sesibiliseringspotensen betegnes som middelmådig.

Hudtoxicitet for patienter med syg og med sund hud

CMB blev prøvet både i unguentum lanetti cum oleo (15) og i den antiseptiske hudplejende tensidblandingssæbe. Sidstnævnte anventes både ufortyndet og i 5% vandig opløsning.

Prøven gennemførtes i epikutantest på 32 patienter på det højre lår. Parallelt med de to prøvesubstanser blev grundsubstanserne prøvet alene. Salverne henholdsvis opløsningerne anbragtes med "Gothatest" på låret i 24 timer. 5min. efter fjernelsen af testplasteret blev reaktionerne aflæst daglig indtil 96 timer henholdsvis indtil et negativt reaktionsresultat. Sygdomstilfældene omfattede: eksem (5 gange), exanthem (1 gang), asthma bronchiale (1 gang), lues (2 gange), epidermophyti (1 gang), soor (2 gange), erythematodes (1 gang), ulcus cruris (7 gange), gonorrhoe (2 gange), vorter (1 gang), basaliom (1 gang), herpes zoster (2 gange), furunculus (1 gang), condylomata (1 gang), pididymitis (3 gange), fedtvævsnekrose (1 gang).

Tensidblandingssæben forårsagede i ufortyndet tilstand irritation af huden hos 3 eksempatienter og 2 andre hudsyge i form af erythemer. Disse varede op til 72 timer, i et tilfælde op til 8 døgn. Derimod forårsagede hverken CMB 1% eller den 5% tensidblandingssæbeopløsning nogen irritation. Dette resultat for CMB's gode hudtålelighed også hos mennesker er bemærkelsesværdigt, fordi prøven blev gennemført under betydeligt strengere betingelser, end det i almindelighed kan forventes i praksis.

- 11 -

Toxicitetsprøve i ophtalmotest på marsvin

CMB blev prøvet i propylenglycol (1%) og i tensidblandingssåben. Til sammenligning prøvedes nitrofural og en gængs nitrofuralsalve (indhold af nitrofural 0,2%, af carbamid 5%) 1% i propylenglycol.

I det venstre øje af 5 henholdsvis 10 sortøjede marsvin på ca. 250g blev der dryppet 1 dråbe prøvesubstansopløsning, i det højre øje 1 dråbe 1,6% sølvnitratopløsning som standardirritation. Indtil den 6. time aflæstes reaktionerne hver time, derefter daglig indtil reaktionen var forsvundet. På conjunctiva skelnes der mellem hyperæmi, sekretion, kemosis og nekrose, på cornea mellem mathed og nekrose. Hvert symptomkompleks inddeles i 3 kliniske sværhedsgrader. 1% CMB forårsagede hverken i propylenglycol eller i tensidblandingssåben nogen corneal beskadigelse og var dermed lige så tåleligt som nitrofural (tabel 9). På conjunctiva førte begge forbindelser til lettere irritationer, som allerede forsvandt efter 3 henholdsvis 4 timer. Ved indvirkning af 1% CMB i propylenglycol kunne der kun i et tilfælde konstateres en punktformet nekrose efter 60min., men den var allerede forsvundet efter 2 timer. Grundsubstanserne bevirkede ingen irritation.

De ovennævnte resultater viser CMB's egnethed som antiseptikum med en speciel virksomhed mod svampe og også mod bakterier. Blandet med tensidblandingssåber opnås en lignende høj virkning mod bakterier og svampe. Samtidig er CMB velegnet som antiseptikum til prophylaktiske anvendelser fx. i rensemidler til kroppen. Hanekamprøven viser forbindelsens prophylaktiske virkning mod blastomycetinfektioner. Sårhelinger fremmes på fremragende vis af CMB. Forbindelsen fører ikke til nogen sensibilisering i de koncentrationer, som er interessante for en anvendelse. I det sensible øje forårsages der ikke nogle irreversible beskadigelser hos marsvin. Dette resultat understreger CMB's gode tålelighed. CMB forholder sig fremragende i epidermal anvendelse.

Tabel 1

Bakteriostatisk og fungistatisk virkning af CMB og sammenligningspræparater

Prøvesubstans	Virksomhed	
	KbW	KfW
CMB	9,7	14,6
Hexamethylentetramin	5,6	8,2
Tetramethylthiuramidsulfid	9,3	8,5
Tensidblandingssæbe	5,4	9,0
CMB, 3% (bakteriostase) henholdsvis 1% (fungistase) i tensidblandingssæbe	11,9	9,6

Tabel 2

Prøve af CMB på det exp. 3. grands brandsår på marsvin

Sårhelning	helingsforløb efter fjernelse af nekrosen i	
	forsøgsanordning A	forsøgsanordning B
epithelialisering		
begyndelse	efter 24 timer ved $\frac{1}{2}$ af sårranden	efter 24 timer ved hele sårranden
forløb	1 - 2 mm på 3 d ved hele sårkanten	1 - 2 mm på 3 d ved hele sårkanten
granulation	rent tørt sår	rent tørt sår
sårnekrose	efter 10 d nekro- serester	efter 10 d ingen nekroser mere
sårinfektion	behersket	behersket
sårlukning	efter 36 d	efter 30 d
letalitet	20%	0%

Tabel 3

Prøve af en antiseptisk, hudplejende tensidblandingssæbe på det exp. 3. grads brandsår på marsvin

Sårhelning	helingsforløb efter fjernelse af nekrosen i	
	forsøgsanordning A	forsøgsanordning B
epithelialisering		
begyndelse	efter 24 timer ved 1/4 af sårkanten	efter 24 timer ved 1/2 af sårkanten
forløb	fra 7. d 0,5 mm i 3 d på hele sår- kanten	fra 4. d 0,5 - 1 mm i 3 d langs hele sårkanten
granulation	uren indtil sår- lukningen	uren indtil sår- lukningen
sårnekrose	efter 10 d delvis afstødt	efter 10 d ikke afstødt
sårinfektion	ikke behersket	ikke behersket
sårlukning	efter 72 d	efter 66 d
letalitet	40%	50%

Tabel 4

Prøve af eddikesyre-(4-chlor-2-ethylphenylester) på det exp. 3.
grads brandsår på marsvin

Sårheling	helingsforløb efter fjernelse af nekrosen i	
	forsøgsanordning A	forsøgsanordning B
epithelialisering		
begyndelse	efter 24 timer ved $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ af sårkan- ten	efter 24 timer $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ af sårkanten
forløb	fra 3. d 0,5 mm på 3 d langs hele sår- kanten	fra 7. d 0,5 mm på 3 d langs hele sår- kanten
granulation	efter 10 d ikke af- stødt	efter 10 d ikke af- stødt
sårinfektion	ikke behersket	ikke behersket
sårlukning	efter 60 d	efter 72 d
letalitet	40%	50%

Tabel 5

Helingsforløb af det exp. 3. grads brandsår i kontrolgruppen

Sårheling	helingsforløb efter fjernelse af nekrosen i	
	forsøgsanordning A	forsøgsanordning B
epithelialisering		
begyndelse	efter 24 timer ved $\frac{1}{2}$ af sårkanten	efter 24 timer ved $\frac{1}{2}$ af sårkanten
forløb	fra 7. d 0,5 mm på 3 d langs hele sårkanten	fra 7. d 1 mm på 3 d langs hele sårkanten
granulation	uren indtil sårlukning	ren efter 13 d
sårnekrose	efter 10 d ikke af- stødt	efter 10 d delvis afstødt
sårinfektion	ikke behersket	delvis behersket
sårlukning	efter 48 d	efter 39 d
letalitet	40%	30%

Tabel 6

Hudtoxicitet for CMB på marsvin

Forsøgsdag Koncentra- tion (%) Dyre-nr.	Reaktionsudfald											
	after 48 timer				after 72 timer				after 96 timer			
	12.8	6.4	3.2	0.8	0.2	0.05	12.8	6.4	3.2	0.8	0.2	0.05
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+

- = negativt resultat

+ = tvivlsomt resultat (svag rødmen)

Tabel 7

Hudtoxicitet og hudsensibiliseringspotens for CMB og sammenligningssubstanser

Prøvesubstans	Toxisk terskelkoncen- tration (%)	Sensibiliserings- koncentration (%)	Sensibiliserings- potens
CMB	12.8	0.32 og 0.11	ikke forhøjet
4-bromphenylisothiocyanat	0.0008	0.05	ikke forhøjet
dibenzthion	50	3	ubetydelig
1.3-dinitro-4-chlorbenzol	0.12	0.08	høj (99 %)

Tabel 8

Sensibiliseringspotens for dibenzthion

Prøvesubstans	Antal dyr	Antal af positive reaktioner (i %)				
		dibenzthion 3% i propylenglycol	"Afungin- liquidum" salve F"	"Afungin- salve W"	"Afungin- pudder"	
dibenzthion 3% i propylenglycol	50	29	28	0	13	0
dibenzthion 3% i benzylalkohol/cetiolan	50	32	62	0	24	5
dibenzthion 3%, methenamin 2% i vasenolsalveemulsion	50	39	57	9	9	0
dibenzthion 3%, methenamin 2%, acid. adipinic. 0,5%, zinc. oxydat 4%, silipur 3%, silipurkonc. 2% i talkum prøvet i vand	50	0	0	0	0	0
dito, prøvet i propylenglycol	50	74	84	26	58	16

Tabel 9

Resultater i ophthalmotest på marsvin

Prævesub- stans	Antal dyr	Reaktion																							
		60 min						120 min						180 min						240 min					
		conjunctiva			cornea			conjunctiva			cornea			conjunctiva			cornea			conjunctiva			cornea		
		H ^x)	S	C	N	T	N	H	S	C	N	T	N	H	S	C	N	T	N	H	S	C	N	T	N
CMB 1% i propylen- glycol	5	2xI ^{xx}) 1xIII	3xI	-	1xI	-	-	3xI 1xIII	-	-	-	-	-	2xI 1xIII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CMB 1% i tensidblan- dingsæbe	5	3xI	2xI	-	-	-	-	3xI	-	-	-	-	-	3xI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nitrofur- al 1% i pro- pylenglycol	5	1xI 1xII	2xI	-	-	-	-	1xI	-	-	-	-	-	1xI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nitrofur- al salve	5	1xI	4xI	1xI	-	-	-	-	1xII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

x) H = Hyperæmie, S = Sekretion, C = Chemosis, N = Nekrose, T = mathed

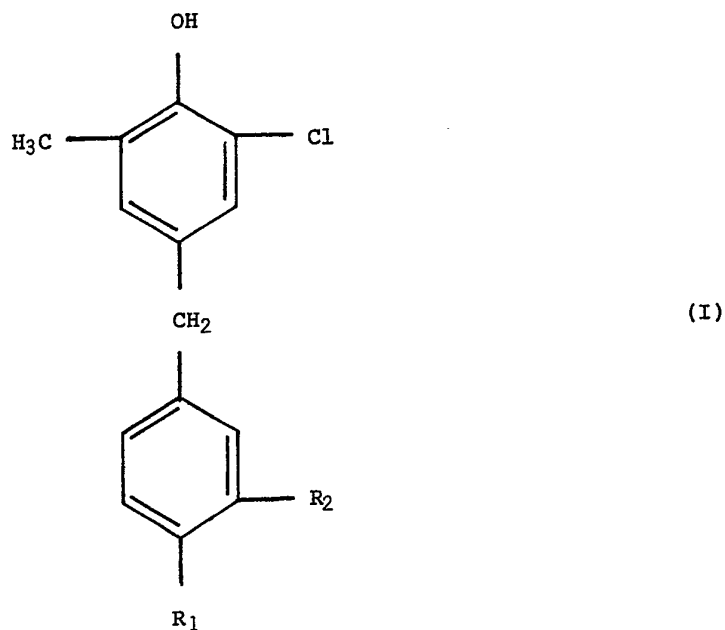
xx) I, II og III = alvorlighedsgrader af de kliniske reaktioner

III = alvorligste reaktion

- 19 -

P A T E N T K R A V

Fremgangsmåde til fremstilling af antimikrobielt virksomme, epidermalt tålelige 2-chlor-6-methyl-4-benzylphenoler med den almene formel



hvor R_1 og R_2 betyder H eller Cl, k e n d e t e g n e t ved, at det hovedsageligt af 2-chlor-6-methylphenol og ubetydelige mængder 2-methylphenol og 4-chlor-2-methylphenol bestående fordestillat og affaldsprodukt fra destillationen af reaktionsblandingen ved chloreringen af 2-methylphenol i syntesen af 4-chlor-2-methylphenol, eventuelt efter formindskelse af mængden af 2-methylphenol ved chlorering og af mængden af 4-chlor-2-methylphenol ved destillativ fraskillelse, benzyleres under betingelserne ved Friedel-Crafts-alkyleringen, hvorefter 2-chlor-6-methyl-4-benzylphenolen med formlen (I) udvindes ved destillation og/eller krystallisation.

Fremdragne publikationer:

DE offentliggørelsesskrift nr. 2104995
US patent nr. 1926873.

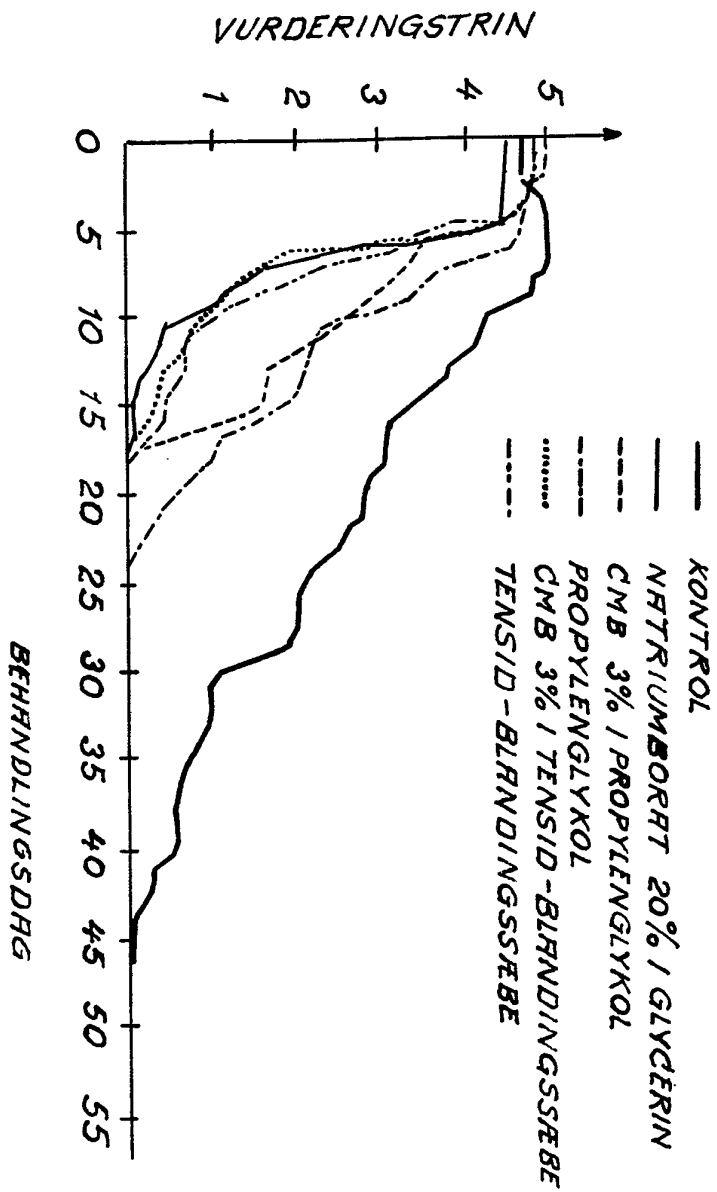


FIG 1. : HELEBREDELSESFORLØB VED TERAPIFORSØG VED DEN
EXPERIMENTELLE HØNNEKIMKANDIDOSE