

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 651 047 A2**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **94116216.6**

(51) Int. Cl.⁶: **C11D 1/10, C11D 3/48,
C11D 3/20, C11D 3/43**

(22) Anmeldetag: **14.10.94**

(30) Priorität: **27.10.93 DE 4336606**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.05.95 Patentblatt 95/18

(64) Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB IT LI SE

(71) Anmelder: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
D-64293 Darmstadt (DE)

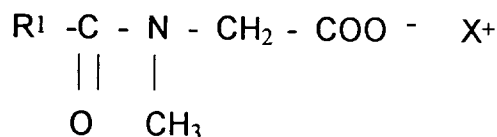
(72) Erfinder: **Mack, Margot, Dr.**
Gartenstrasse 13
D-64689 Grasellenbach (DE)

Erfinder: **Eisenbeiss, Friedhelm, Dr.**
Luisenstrasse 28
D-64331 Weiterstadt (DE)
Erfinder: **Müller, Werner, Prof Dr. c/o Dr.**
Britsch
in Fa. E. Merck,
LPRO Chrom2,
A 17/103
Postfach,
DE-64271 Darmstadt (DE)
Erfinder: **Reuter, Kurt**

D-67677 Enkenbach-Alsenborn (DE)

(54) **Reinigungs- und Sterilisierlösungen und ihre Verwendung.**

(57) Die Erfindung betrifft Reinigungsmittelzusammenstellungen für die Reinigung von Anlagen beispielsweise in der Biotechnologie und in der Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie, wie z.B. Filtrations- und Abfüllanlagen, Wärmetauscher und Fermentationsanlagen, bestehend aus einer Reinigungslösung und einer Spüllösung, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungslösung ein Salz eines acylierten Sarkosins der Formel I, sowie ein Alkali- oder Ammoniumsalz enthält,



worin

R¹ C₅-C₁₇-Alkyl

und

X⁺ ein einwertiges Kation bedeutet,

wobei das Alkali- oder Ammoniumsalz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus (NH₄)₂SO₄, Na₂SO₄, K₂SO₄, Natrium- oder Kaliumphosphat;

und daß die Spüllösung mindestens eine Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Zitronensäure, sowie ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel enthält. Die Erfindung betrifft weiterhin die Anwendung dieser Reinigungsmittelzusammenstellungen bei der Reinigung von Anlagen, beispielsweise in der Biotechnologie und in der Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie.

EP 0 651 047 A2

Die Erfindung betrifft Mittel und Verfahren zur Reinigung von Anlagen, beispielsweise in der Biotechnologie und in der Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie, wie z.B. Filtrations- und Abfüllanlagen, Wärmetauscher und Fermentationsanlagen.

Ein Hauptproblem bei Anlagen für biotechnologische Prozesse oder für die Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie sind Infektionen und Verkeimungen mit Pilzen, Hefen und Bakterien, sowie das Abscheiden von biologischen Material (fouling). Als Folge verstopfen beispielsweise Leitungen und Düsen. In Filtrationsanlagen können die Membranen verblocken.

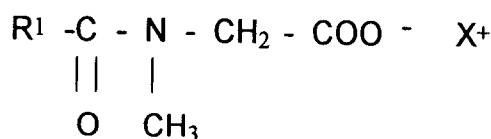
Derzeit gebräuchliche Reinigungsmethoden der oben genannten Anlagen beruhen auf Behandlung mit NaOH (bis 90 °C), Oxidationsmitteln (z.B. H₂O₂), Säuren (z.B. Salpetersäure) oder Heißdampf. Diese oft sehr aggressiven Verfahren besitzen jedoch erhebliche Nachteile, zu denen beispielsweise die Verkürzung der Standzeit der Membranmodule und eine Gefährdung des Personals unter anderem durch toxische Substanzen gehören. Auch bringen diese Verfahren Umweltbelastungen, Kontaminationen und damit erhebliche Entsorgungsprobleme und Kosten mit sich. Weiterhin sind Kunststoffteile, z.B. Membranen, im allgemeinen hitzeempfindlich. Viele gebräuchliche Werkstoffe sind empfindlich gegen alkalische Lösungen. Weiterhin werden Mikroorganismen, z.B. Hefezellen, zwar denaturiert und inaktiviert, Zelltrümmer und Stoffwechselprodukte werden aber häufig nicht ausgewaschen und verunreinigen weiterhin die Anlage. Dadurch können beispielsweise filtrierte Getränke einen Fehlgeschmack annehmen. Derartige Verunreinigungen sind besonders gravierend, wenn Mikroorganismen Toxine gebildet haben, und diese Toxine die Produkte kontaminieren.

Aus EP-A 0 109 279 sind Reinigungslösungen bekannt, die neben Wasserstoffperoxid als hauptsächlicher Wirkstoffkomponente stickstoffhaltige Komplexbildner, lösliche Zinkverbindungen, ein Sarkosinat als Detergenz, ein weiteres anionisches Detergenz und einen Puffer, der einen pH von 4.5 - 5.5 aufrechterhält, enthalten. Insbesondere die Bestandteile Wasserstoffperoxid, die Komplexbildner und die Zinkverbindung sind aus verschiedenen Gründen, z.B. aus Gründen der Arbeitssicherheit, der Korrosionsvermeidung und des Umweltschutzes, bedenklich.

Aus US 4,199,469 ist eine Spüllösung bekannt, die zumindestens die Bestandteile Ascorbinsäure, Ameisensäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Salzsäure und Isopropylalkohol enthält. Diese komplexe Mischung enthält instabile (Ascorbinsäure) und korrosionsfördernde (Salzsäure) Bestandteile.

Es bestand also die Aufgabe, für die Reinigung von Anlagen beispielsweise in der Biotechnologie und in der Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie, insbesondere von Membranfiltrationsanlagen, verbesserte Reinigungslösungen und -methoden bereitzustellen.

Gegenstand der Erfindung sind Reinigungsmittelzusammenstellungen, bestehend aus einer Reinigungslösung und einer Spüllösung, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungslösung ein Salz eines N-acylierten Sarkosins der Formel I, sowie mindestens ein Alkali- oder Ammoniumsalz enthält,



worin

R¹ C₅-C₁₇-Alkyl

und

X⁺ ein einwertiges Kation bedeutet,

wobei das Alkali- oder Ammoniumsalz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus (NH₄)₂SO₄, Na₂SO₄, K₂SO₄, Natrium- oder Kaliumphosphat;

und daß die Spüllösung mindestens eine Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Zitronensäure, sowie mindestens ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel enthält. Bevorzugterweise wird die Reinigungslösung als Konzentrat mit einem zusätzlichen Gehalt eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bereitgestellt.

Gegenstand der Erfindung sind auch Reinigungslösungen, sowie Spüllösungen mit den oben angegebenen Bestandteilen.

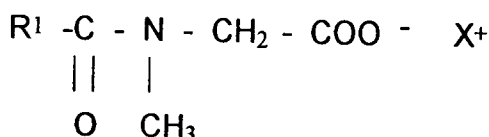
Gegenstand der Erfindung ist schließlich die Verwendung von Reinigungsmittelzusammenstellungen, sowie von Reinigungs- und Spüllösungen mit den oben angegebenen Zusammensetzungen für die Reinigung von Anlagen, insbesondere der Lebensmitteltechnologie oder der Biotechnologie.

Für die Reinigung von Chromatographiesäulen gefüllt mit Sorbenzien auf der Basis von Silikagel ist die Verwendung von anionischen Detergenzien und einer sauren Spüllösung bekannt (Mack, M. und Müller, W. (1990) 10th International Symposium on HPLC of Proteins, Peptides and Polynucleotides). Diese Lösungen sind aber auf Grund ihrer Zusammensetzung nicht für Anlagen geeignet, in denen Lebensmittel verarbeitet werden. Weiterhin enthalten diese Lösungen Bestandteile, die korrosionsfördernde Eigenschaften besitzen. Die Reinigung von HPLC-Sorbenzien ist verglichen mit beispielsweise Membranfiltern erleichtert, weil die Sorbenzien sich wegen ihrer partikulären Struktur leicht von Lösungen durchströmen lassen. Es bestand also die Aufgabe, eine für die Verwendung in der Lebensmittelindustrie verwendbare, nicht aggressive, und mit verbesserter Reinigungskraft ausgestattete Reinigungs- und Spüllösung bereitzustellen.

Überraschend wurde eine Zusammenstellung aus einer Reinigungslösung mit anionischen Detergenzien, sowie eine daran angepaßte Spüllösung gefunden, die insbesondere für komplexe Anlagen in der Lebensmittel- oder Getränkeindustrie, beispielsweise für Filtrationsanlagen geeignet ist. Die erfindungsgemäße Reinigungs- und Spüllösung zeigte ein überlegenes Reinigungsvermögen verglichen mit bisher bekannten Zusammensetzungen. Die erfindungsgemäße Reinigungslösung enthält als Wirksubstanzen die oben genannten Bestandteile, d.h. ein Salz eines N-acylierten Sarkosins, sowie mindestens ein Alkali- oder Ammoniumsalz. Weitere optionale Zusatzstoffe, wie z.B. Farb- oder Geruchsstoffe können der Reinigungs- und/oder der Spüllösung zugefügt werden.

Die erfindungsgemäße Reinigungslösung enthält in der gebrauchsfertigen Konzentration folgende Bestandteile:

- a) 0,1 bis 3, vorzugsweise 1,5 bis 2,5, Gewichtsprozent mindestens eines Salzes eines N-acylierten Sarkosins der Formel I,



worin

R^1 C_5 - C_{17} -Alkyl

und

X^+ ein einwertiges Kation bedeutet. Bevorzugt ist das Natrium-N-lauroylsarkosinat.

- b) 0,1 bis 1 Mol/l, bevorzugt 0,1 bis 0,5 Mol/l, mindestens eines Alkali- oder Ammoniumsalzes, beispielsweise $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, Na_2SO_4 , K_2SO_4 , Natrium- oder Kaliumphosphat; bevorzugt ist $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$.

Konzentrate der Reinigungslösung sind bevorzugt, weil beispielsweise die Aufwendungen für Verpackung und Transport geringer sind; derartige Konzentrate enthalten bevorzugterweise zusätzlich 1 bis 10 Volumenprozent *mindestens* eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels. Für die Lebensmittelbearbeitung zugelassene wasserlösliche organische Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt. Beispiele für wasserlösliche organische Lösungsmittel sind die C_1 - C_4 Alkohole; bevorzugt sind Ethanol oder Isopropanol.

Der pH der Reinigungslösung beträgt aufgrund der Zusammensetzung über 7.

Die erfindungsgemäße Spüllösung weist einen pH von 1 bis 4 auf; sie enthält folgende Bestandteile:

- a) 0,1 bis 10 Gewichtsprozent mindestens einer Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Zitronensäure, Essigsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure; die Verwendung von Zitronensäure (0,5 bis 1,5 Gewichtsprozent) ist bevorzugt;

- b) 20 bis 70 Volumenprozent mindestens eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels. Für die Lebensmittelbearbeitung zugelassene wasserlösliche organische Lösungsmittel sind dem Fachmann bekannt und werden bevorzugt. Beispiele für wasserlösliche organische Lösungsmittel sind die C_1 - C_4 Alkohole; bevorzugt sind Ethanol oder Isopropanol.

Auch ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeine Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen, sowie der korrespondierenden Anmeldung DE 43 36 606, eingereicht am 27.10.1993, sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung lediglich erläutern. Der Fachmann wird ohne Schwierigkeit aufgrund der Beschreibung gleichwirkende Varianten auffinden.

Beispiel 1: Herstellung einer gebrauchsfertigen Reinigungslösung

In 10 l Wasser werden 200 g Natrium-N-lauroylsarkosinat unter Vermeidung von Schaumbildung eingerührt. Anschließend werden 264 g $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ zugefügt und langsam weiter gerührt, bis die Lösung klar ist (etwa eine Stunde).

Beispiel 2: Herstellung einer konzentrierten Reinigungslösung (zehnfach Konzentrat)

2,64 kg $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ werden in einer Mischung aus 9 l Wasser und 0,5 l Ethanol (96 Vol.%) gelöst. 2 kg Natrium-N-lauroylsarkosinat werden unter vorsichtigem Rühren langsam zugefügt. Die zunächst milchige Lösung wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und 16 Stunden bei Raumtemperatur (15-25 °C) belassen. Anschließend wird die Lösung nochmals gerührt.

Für den Gebrauch wird ein Volumenteil des Konzentrates mit 9 Volumenteilen Wasser verdünnt.

Beispiel 3: Herstellung einer Spüllösung

200 g Zitronensäure werden in 20 l einer Mischung aus Wasser und Isopropanol (75:25; v/v) gelöst.

Beispiel 4: Reinigung einer Cross-flow-Filtrationsanlage für Wein

Der Reinigungsversuch wird mit einer Filtrationsanlage durchgeführt, die mit zwei 25-l-Filtrationsmodulen der Fa. Mikrodyne bestückt ist. Diese Filtrationsmodule sind aus 0,2 µm porösen Membrankapillarmodulen aus Polypropylen aufgebaut.

Nach der Filtration eines Gärungsansatzes und dem kontinuierlichen Abfall der Durchsatzrate auf 50 % des Ausgangswertes wird in folgenden zwei Stufen gereinigt:

1. 50 l einer Reinigungslösung aus Beispiel 1 werden so durch die Anlage gepumpt, daß sowohl Permeat- als auch Retentatseite alternierend durchspült wird. Von der Spüllösung auf der Retentatseite werden die ersten 10 l verworfen. Die restliche Spüllösung wird dann in Filtrationsrichtung 15 Minuten lang umgepumpt (500 l/h). Anschließend wurde die Reinigungslösung aus der Apparatur abgelassen und die Apparatur mit 100 l Wasser (filtriert durch ein 0,2 µm Membranfilter) gespült.

2. Für die zweite Reinigungsstufe werden 50 Liter der Spüllösung aus Beispiel 3 so durch die Anlage gepumpt, daß sowohl Permeat- als auch Retentatseite alternierend durchspült wird. Von der Spüllösung auf der Retentatseite werden die ersten 10 l verworfen. Die restliche Spüllösung wird dann in Filtrationsrichtung 15 Minuten lang umgepumpt (500 l/h). Anschließend wird die Reinigungslösung aus der Apparatur abgelassen und die Apparatur mit 150 l Wasser (filtriert durch ein 0,2 µm Membranfilter) gespült.

Die Effizienz dieser Reinigungsprozedur ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

	Durchfluß (l/h)/Druck (bar)	
vor der Reinigung	800	1,8
nach der Reinigung	1600	0,8

Nach der zweistufigen Reinigungsprozedur waren bei einer mikrobiologischen Untersuchung des Permeats keine Gärungshefen mehr nachweisbar. Die chromatographische Untersuchung dieses Permeats zeigte, daß das Natriumlauroylsarkosinat bei dem Verfahren wieder vollständig aus den Filtrationseinheiten entfernt worden ist.

Vergleichsbeispiel: Konventionelle Reinigung einer Cross-flow-Filtrationsanlage für Wein

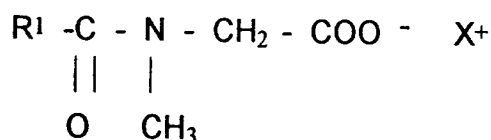
Bei einem Vergleichsversuch wurde die Apparatur, wie sie in Beispiel 4 benutzt wurde, nach konventioneller Methode mit warmer NaOH-Lösung gespült. Nach dem Spülen wurde lediglich eine Durchflußrate von 1400 l/h (bei 0,8 bar) ermöglicht.

Die Vorteile der erfindungsgemäßen Reinigungslösungen und -verfahren sind offensichtlich: Im Gegensatz zum Stand der Technik kann bei niedriger Temperatur und somit energiesparend gearbeitet werden. Die Verwendung von gefährlichen und ätzenden Flüssigkeiten wie Natronlauge wird vermieden. Die notwendigen Volumina zur Spülung der Apparaturen sind niedriger. Natriumlauroylsarkosinat ist lebensmittelrechtlich zugelassen, biologisch abbaubar, somit umweltschonend, und ungiftig (LD_{50} (Ratte) 6950 mg/kg).

Körpergewicht). Verunreinigende Mikroorganismen werden vollständig entfernt und nicht wie bei den konventionellen Verfahren nur abgetötet. Somit gelangen auch keine löslichen, toxischen oder geschmacksverändernden Produkte, die die Membran passieren können, in das Permeat. Gleichzeitig wurde z.B. bei der Querstromfiltration über Polyethylen-Membranen gefunden, daß bereits bei einem Reinigungs- und Waschzyklus die ursprüngliche Permeabilität wieder erreicht wurde, was bei konventionellen Methoden kaum gelingt. Die erfindungsgemäße Reinigungsmethode ist im wesentlichen für alle Filter und Membranmaterialien anwendbar, dabei werden die Materialien, die mit der Reinigungslösung in Verbindung kommen geschont und die Standzeiten der Ausrüstung verlängert. Gleiches gilt für andere Anlagen in der Biotechnologie und in der Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie.

Patentansprüche

1. Reinigungsmittelzusammenstellung bestehend aus einer Reinigungslösung und einer Spüllösung, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reinigungslösung ein Salz eines acylierten Sarkosins der Formel I, sowie mindestens ein Alkali- oder Ammoniumsalz enthält,



worin

R^1 C₅-C₁₇-Alkyl

und

X^+ ein einwertiges Kation bedeutet,

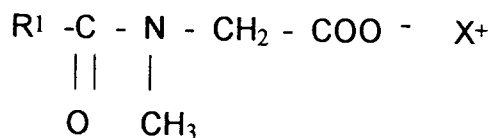
wobei das Alkali- oder Ammoniumsalz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, Na_2SO_4 , K_2SO_4 , Natrium- oder Kaliumphosphat;

und daß die Spüllösung mindestens eine Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Zitronensäure, sowie mindestens ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel enthält.

2. Reinigungsmittelzusammenstellung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reinigungslösung als Konzentrat vorliegt und zusätzlich ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel enthält.

3. Reinigungslösung enthaltend folgende Wirkstoffbestandteile:

a) ein Salz eines acylierten Sarkosins der Formel I,



worin

R^1 C₅-C₁₇-Alkyl

und

X^+ ein einwertiges Kation bedeutet,

und

b) mindestens ein Alkali- oder Ammoniumsalz, wobei das Alkali- oder Ammoniumsalz ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, Na_2SO_4 , K_2SO_4 , Natrium- oder Kaliumphosphat.

4. Reinigungslösung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Konzentrat vorliegt und zusätzlich ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel enthält.

5. Spüllösung bestehend aus:
a) mindestens einer Säure, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Zitronensäure,
und
5 b) mindestens einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel.
6. Verwendung einer Reinigungsmittelzusammenstellung nach einem der Ansprüche 1-2 für die Reinigung von Anlagen,.
- 10 7. Verwendung einer Reinigungs- oder Spüllösung nach einem der Ansprüche 3-5 für die Reinigung von Anlagen.
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 6-7 für die Reinigung von Anlagen der Lebensmitteltechnologie oder der Biotechnologie.

15

20

25

30

35

40

45

50

55