

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
6. September 2013 (06.09.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/127380 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C08K 5/00 (2006.01) *D01D 5/00* (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01) *C09D 7/12* (2006.01)
C08K 5/56 (2006.01) *A61K 8/19* (2006.01)
C08J 5/18 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2013/000099

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Februar 2013 (21.02.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2012 004 132.2
29. Februar 2012 (29.02.2012) DE

(71) Anmelder: FRIEDRICH-SCHILLER-UNIVERSITÄT
JENA [DE/DE]; Fürstengraben 1, 07743 Jena (DE).

(72) Erfinder: SCHILLER, Alexander; Am Steiger 9, 07743
Jena (DE). WYRWA, Ralf; Burgstr. 47, 07751
Rothenstein (DE). SCHNABELRAUCH, Matthias; Am
Burggarten 17, 07749 Jena (DE). ALTMANN, Cindy;
Jägersdorf 26, 07768 Schöps (DE).

(74) Anwälte: DONATH, Dirk et al.; Patent- und
Rechtsanwaltskanzlei Bock Bieber Donath, Hans-Knöll-
Str. 1, 07745 Jena (DE).

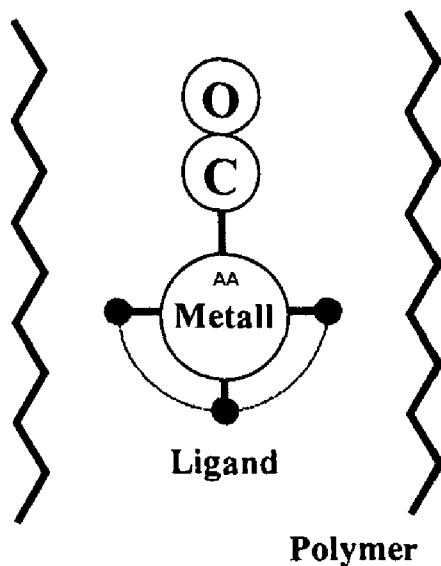
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CARBON MONOXIDE-RELEASING MATERIALS AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung : KOHLENSTOFFMONOXID FREISETZENDE MATERIALIEN UND DEREN VERWENDUNG



AA Metall

(57) Abstract: It was an object to provide new materials
which, upon their use even in water, efficiently release
carbon monoxide in the simplest possible manner and
without any troublesome secondary effect. According to the
invention, the CO-emitting substance is embedded into a
polymer, for example in accordance with scheme 1. These
materials are used in particular as CO donor and/or CO
source in biology, medicine, cosmetics and pharmacy.

(57) Zusammenfassung: Aufgabe war es, neue Materialien
zu schaffen, welche bei ihrer Anwendung auch in Wasser
auf möglichst einfache Weise und ohne störende
Sekundärwirkung effizient Kohlenstoffmonoxid freisetzen.
Erfindungsgemäß ist die CO-emittierende Substanz in ein
Polymer eingebettet, beispielsweise entsprechend Schema 1.
Anwendung finden diese Materialien insbesondere als CO-
Donator bzw. CO-Quelle in der Biologie, Medizin,
Kosmetik und Pharmazie.

WO 2013/127380 A1

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)*

Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft Materialien, die durch Lichteinwirkung Kohlenstoffmonoxid freisetzen, und deren Verwendung in der Medizin, Biologie, Medizintechnik, Kosmetik und der pharmazeutischen Industrie.

Kohlenstoffmonoxid (CO) kontrolliert wichtige Stoffwechselprozesse in Zellen und Organen des menschlichen Körpers. Aufgrund seiner zentralen Rolle als Signalmolekül wird Kohlenstoffmonoxid unter der Substanzgruppe der „Gasotransmitter“ geführt.

Weitere wichtige Signalmoleküle, wie Stickstoffmonoxid (NO) und Schwefelwasserstoff (H₂S), zählen ebenfalls zu den Gasotransmittern (B. E. Mann, R. Motterlini: CO and NO in medicine, Chemical Communications, 2007, 4197-4208).

Alle Gasotransmitter werden im Körper enzymatisch hergestellt. Im Fall von Kohlenstoffmonoxid spalten Hämoxxygenasen (HO-1 und HO-2) mittels Sauerstoff und anderen Kofaktoren CO aus Häm-Verbindungen ab, die vorwiegend aus dem roten Blutfarbstoff Hämoglobin stammen. Während HO-1 in Leber und Milz wirksam sind, wird das Enzym HO-2 hauptsächlich im Gehirn hergestellt.

Ähnlich wie Stickstoffmonoxid agiert Kohlenstoffmonoxid im Nervensystem. Es stellt sich auf Grund der nachstehenden physiologischen Eigenschaften als breit anwendbares Therapeutikum dar: So ist Kohlenstoffmonoxid (CO) ein fundamentaler Botenstoff (R. Foresti, R. Motterlini: The heme oxygenase pathway and its interaction with nitric oxide in the control of cellular homeostasis, Free Radical Research 1999, 31, 459-475), wirkt gefäßerweiternd (z. B. I. A. Sammut, R. Foresti, J. E. Clark, D. J. Exon, M. J. Vesely, P. Sarathchandra, C. J. Green, R. Motterlini: Carbon monoxide is a major contributor to the regulation of vascular tone in aortas expressing high levels of haeme oxygenase-1, British Journal of Pharmacology, 125(7), 1998, 1437-1444) und kontrolliert das Wachstum von glatten,

vaskulären Muskelzellen (T. Morita, S. A. Mitsialis, H. Koike, Y. Liu, S. Kourembanas: Carbon Monoxide Controls the Proliferation of Hypoxic Vascular Smooth Muscle Cells, *Journal of Biological Chemistry*, 272, 1997, 32804-32809).

5 Es löst eine cGMP-Kaskade aus (cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat). An neuromuskulären Synapsen aktiviert es cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) und hemmt gleichzeitig den cAMP-Abbau. Dadurch setzen die Synapsen Acetylcholin frei und verstärken die Muskelkontraktion. Im Hippocampus beeinflusst Kohlenstoffmonoxid
10 auch die Gedächtnisleistung: Hämoxygenase-Blocker hemmen die Langzeitpotenzierung.

Darüber hinaus unterdrückt Kohlenstoffmonoxid die Abstoßung von transplantierten Herzen (K. Sato, J. Balla, L. Otterbein, R. N. Smith,
15 S. Brouard, Y. Lin, E. Csizmadia, J. Sevigny, S. C. Robson, G. Vercellotti, A. M. Choi, F. H. Bach, M. P. Soares: Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase-1 Suppresses the Rejection of Mouse-to-Rat Cardiac Transplants, *The Journal of Immunology*, 166, 2001, 4185-4194), besitzt anti-inflammatorische Effekte (L. E. Otterbein,
20 F. H. Bach, J. Alam, M. Soares, L. H. Tao, M. Wysk, R. J. Davis, R. A. Flavell, A. M. Choi: Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway, *Nature Medicine*, 2000, 6, 422-428) und fördert den Schutz vor ischämischer Gewebsschädigung (T. Fujita, K. Toda, A. Karimova, S. F. Yan,
25 Y. Naka, S. F. Yet, D. J. Pinsky: Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by derepression of fibrinolysis, *Nature Medicine*, 2001, 7, 598-604).

Kohlenstoffmonoxid reguliert ebenfalls Kalzium-abhängige Kalium-
30 ionenkanäle. Diese Ionenkanäle besitzen hohe Relevanz in der Aufrechterhaltung des Herzrhythmus und in der neuronalen Signalverarbeitung bei der embryonalen Entwicklung (S. Hou, R. Xu, S. H. Heinemann, T. Hoshi: The RCK1 high-affinity Ca²⁺ sensor confers carbon monoxide sensitivity to Slo1 BK channels, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105, 4039-4043.)
35

Die geringe Löslichkeit von ca. 1 mmol/l (20 °C) in Wasser und die mangelnde Selektivität von freiem Kohlenstoffmonoxid machen einen gezielten sicheren therapeutischen Einsatz des freien Gases jedoch sehr schwierig.

5

Die Erforschung von Kohlenstoffmonoxid freisetzenden Molekülen, den so genannten „CO releasing molecules“ (CORMs), welche Kohlenstoffmonoxid gezielt an den Ort der gewünschten Wirkung transportieren und dort abgeben, ist der entscheidende Schritt bei der Nutzung von Kohlenstoffmonoxid als Therapeutikum. Im Jahr 2002 sind die ersten pharmakologisch aktiven CORMs publiziert worden (R. Motterlini, J. E. Clark, R. Foresti, P. Sarathchandra, B. E. Mann, C. J. Green: Carbon Monoxide-Releasing Molecules: Characterization of Biochemical and Vascular Activities, *Circ.Res.* 2002, 90, E17-E24).

15

Eine überschaubare Menge an verschiedenen CO-freisetzenden Molekülen sind daraufhin synthetisiert und untersucht worden. Neben organometallischen Komplexen wurden α , α -Dialkylaldehyde (M. N. De Matos, C. C. Romão, US 2007219120 A1), Oxalate, Borcarboxylate (R. Motterlini, P. Sawle, J. Hammad, R. Alberto, R. Foresti and C. J. Green, *FASEB Journal*, 2005, 19, 284-286) und Silacarboxylate (S. D. Friis, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup: Silacarboxylic Acids as Efficient Carbon Monoxide Releasing Molecules: Synthesis and Application in Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions, *Journal of the American Chemical Society*, 133, 2011, 18114-18117) verwendet.

Nur sehr wenige Verbindungen können durch den externen Auslöser Licht Kohlenstoffmonoxid freisetzen (U. Schatzschneider: Photo-CORMs: Light-triggered release of carbon monoxide from the coordination sphere of transition metal complexes for biological applications, *Inorganica Chimica Acta*, 2011, 374, 19-23). Abb. 1 zeigt eine Übersicht bekannter CORM-Systeme, die in der Literatur beschrieben sind.

35 Organometallische CO Verbindungen sind die geeignetsten Kandidaten für CORMs. Um den Mechanismus der CO-Abgabe zu untersuchen,

wurden viele Kohlenstoffmonoxid-Komplexe mit verschiedenen Metallen, Ligandenumgebungen und variierenden CO-Gehalten synthetisiert (D. Crespy, K. Landfester, U. S. Schubert, A. Schiller: Potential photoactivated metallopharmaceuticals: from active molecules to supported drugs, *Chemical Communications*, 2010, 46, 6651-6662; U. Schatzschneider: Photoactivated Biological Activity of Transition-Metal Complexes, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2010, 1451-1467). Darunter fallen auch photoaktive Metall-Carbonyl-Komplexe. Diese sind rar und zurzeit ein aktuelles Forschungsfeld (R. D. Rimmer, A. E. Pierri, P. C. Ford: Photochemically activated carbon monoxide release for biological targets. Toward developing air-stable photoCORMs labilized by visible light, *Coordination Chemistry Reviews*, 2012, DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.009). Allerdings sind unter physiologischen Bedingungen viele CORMs unlöslich; die wenigen wasserlöslichen CORMs erzeugen nach CO-Freisetzung als Nachteil möglicherweise ein biologisch-aktives Metall-Fragment, welches die bestimmungsgemäße Verwendung stören oder zumindest beeinträchtigen kann oder systemisch im Organismus verteilt wird und aufgrund von Zell- und Organtoxizitäten unerwünschte Nebenwirkungen auftreten.

Mit Dimangandecacarbonyl (CORM-1) und dem Tricarbonyldichlororuthenium(II)-dimer (CORM-2) wurden 2002 die ersten pharmakologisch aktiven CORMs publiziert. Die wasserunlöslichen Verbindungen zeigen dabei unterschiedliche Eigenschaften. Während CORM-1 nur unter Bestrahlung mit Licht Kohlenstoffmonoxid entwickelte, setzte CORM-2 gelöst in DMSO sofort CO frei. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass diese CORMs *in vitro* die Relaxation von Blutgefäßen fördern sowie *in vivo* koronare Gefäßverengungen abschwächen und die akute Hypertonie senken (R. Motterlini, J. E. Clark, R. Foresti, P. Sarathchandra, B. E. Mann, C. J. Green: Carbon Monoxide-Releasing Molecules: Characterization of Biochemical and Vascular Activities, *Circular Research* 2002, 90, E17-E24).

Mit Tricarbonylchloro(glycinato)ruthenium(II) (CORM-3) stand 2003 erstmals ein wasserlösliches CO freisetzendes Molekül zur Verfügung

(J. E. Clark, P. Naughton, S. Shurey, C. J. Green, T. R. Johnson, B. E. Mann, R. Foresti, R. Motterlini: Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule, *Circular Research* 2003, 93, e2-e8). CORM-3 lässt sich nur systemisch applizieren; eine lokale Anwendung wäre nicht möglich. Außerdem erzeugt CORM-3 nach CO-Freisetzung wiederum ein nachteiliges biologisch-aktives Metall-Fragment.

2005 wurde das seit 1967 bekannte Boranocarbonat (L. J. Malone, R. W. Parry, *Inorg.Chem.* 1967, 6, 817-822) als zweites wasserlösliches CORM-A1 identifiziert (J. E. Clark, P. Naughton, S. Shurey, C. J. Green, T. R. Johnson, B. E. Mann, R. Foresti, R. Motterlini: Cardioprotective Actions by a Water-Soluble Carbon Monoxide-Releasing Molecule, *Circular Research* 2003, 93, e2-e8). Die gleichen Nachteile wie bei CORM-3 sind hier zu erwarten.

Eine neue Generation von CORMs wurde 2008 von Schatzschneider et al. eingeführt. Hierbei dienen wasserlösliche Tricarbonylmangan-Komplexe mit Tris(pyrazolyl)methan als Liganden zur photoinduzierten CO-Freisetzung (U. Schatzschneider: PhotoCORMs: Light-triggered release of carbon monoxide from the coordination sphere of transition metal complexes for biological applications, *Inorganica Chimica Acta*, 2011, 374, 19-23). Die gleichen Nachteile wie bei CORM-3 sind hier zu erwarten.

Eine interessante Verbindungsklasse, welche körperekannte Liganden und lichtinduzierte Kohlenstoffmonoxidfreisetzung beinhaltet, stellen Schwefelkomplexe, die sich von Cystein ableiten, dar. Westerhausen et al. beschrieb einen wasserlöslichen Dicarbonyl-bis(cysteamine)eisen(II)-Komplex (CORM-S1) welcher mit sichtbarem Licht Kohlenstoffmonoxid abspaltet (R. Kretschmer, G. Gessner, H. Görls, S. H. Heine-mann, M. Westerhausen: Dicarbonyl-bis(cysteamine)iron(II): A light induced carbon monoxide releasing molecule based on iron (CORM-S1), *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2011, 105, 6-9). Die gleichen Nachteile wie bei CORM-3 sind auch hier zu erwarten.

Ein aktueller Review-Artikel aus der Gruppe von Ford beschreibt die neuesten Errungenschaften im Bereich photoaktiver CORMs (R. D. Rimmer, A. E. Pierri, P. C. Ford: Photochemically activated carbon monoxide release for biological targets. Toward developing air-stable photoCORMs labilized by visible light, Coordination Chemistry Reviews, 2012, DOI: 10.1016/j.ccr.2011.12.009). Ford et al. zählen drei wesentliche Erfordernisse von neuen, innovativen photoaktiven CORMs auf: Stabilität, Wasserlöslichkeit, Vermeidung des Metall-Fragment-Effekts nach CO-Freisetzung, denen jedoch die bekannten CORMs entweder nicht, nicht hinreichend bzw. nicht in der Summe dieser Erfordernisse gerecht werden.

US 5,882,674 A beschreibt die Anwendung von Metallkomplexen, wie Eisenpentacarbonyl und Dieisendodecacarbonyl. Beide Verbindungen sind jedoch toxisch und in Wasser unlöslich.

In WO 98/48848 A1 sind Metallcarbonyle beschrieben, welche auf Radionukliden beruhen und für diagnostische Zwecke vorgesehen sind. Die von den Radionukliden ausgehende Strahlung stellt dabei einen großen Nachteil dar, da somit der therapeutische Ansatz durch eine zusätzliche Kontamination kontrainduziert werden könnte. Des Weiteren ist der Abbau entsprechender Radionuklide nicht vollständig geklärt.

WO 1/01128 A1 sowie WO 91/01301 A1 beschreiben die Anwendung von Polyenestern und dessen Tricarbonyleisenderivaten zur Behandlung von Akne, Hautalterung und Schuppenflechte. Die dabei resultierenden therapeutischen Effekte gehen jedoch von den entsprechenden Polyenestern aus, deren metabolischer Abbau nicht beschrieben wird. Von einer CO-Freisetzung als Erklärung für die therapeutischen Effekte kann somit nicht ausgegangen werden.

WO 95/05814 A1, WO 00/56743 A1 und US 7,045,140 B2 beschreiben eine große Vielfalt an möglichen Metallcarbonylen. Unter den dort angeführten Beispielen befinden sich keine wasserlöslichen CORMs, welche lichtinduziert Kohlenstoffmonoxid freisetzen. Lediglich die bereits bekannten Verbindungen Eisenpentacarbonyl und

Dimangandecacarbonyl werden dort beschrieben. Hinweise, wie man zu in Wasser wirksamen, lichtinduzierten CO-freisetzenden Materialien gelangt oder kommen könnte, finden sich dort nicht.

5 Die CO-freisetzenden Moleküle (CORMs) müssen - speziell für Anwendungen in der Medizin, Kosmetik und Pharmazie - besondere Anforderungen erfüllen, wie Wasserlöslichkeit, gesteuerte CO-Abgabe und pharmakologische Unbedenklichkeit der Komplexe sowie ihrer Abbauprodukte. Viele der genannten Verbindungen können die strengen
10 Kriterien der pharmakologischen Unbedenklichkeit jedoch nicht bzw. nicht in der Gänze erfüllen (Aufnahme-, Distributions-, Metabolisierungs- und Exkretions- (ADME) Eigenschaften pharmakologischer Substanzen im Organismus). Neben der Verwendung in Wasser ist die pharmakologische Unbedenklichkeit der CORMs nach
15 CO-Freisetzung noch immer ein oder nicht zufriedenstellend gelöstes Problem.

Wasserlösliche CORMs sind deshalb immer noch eine große Herausforderung in der CORM Forschung. Gegenstand vieler Arbeiten
20 ist es, den Erhalt der CO-Abgabe mit einer guten Wasserlöslichkeit zu kombinieren. Allerdings werden damit drastische Haupt- und Nebenwirkungen des zurückbleibenden Metallfragments nach der CO-Abgabe verifiziert. Die sogenannten toxischen Metaboliten (Metallfragmente nach CO Abgabe) verursachen oftmals stärkere physiologische
25 Reaktionen als das freigewordene CO selbst. Zum Beispiel ist die zytotoxische Wirkung von Tricarbonylmangantris(pyrazolyl)methan-Komplexen auf HT29 Kolon Krebs-Zellen eher auf das Metallfragment als auf die photoinduzierten zwei Äquivalente CO zurückzuführen (J. Niesel, A. Pinto, H. W. P. N'Dongo, K. Merz, I. Ott, R. Gust, U.
30 Schatzschneider: Photoinduced CO release, cellular uptake and cytotoxicity of a tris(pyrazolyl) methane (tpm) manganese tricarbonyl complex, Chemical Communications, 2008, 1798-1800).

Im Gegensatz zu diesen wasserlöslichen CORMs kann es in Anbetracht
35 der genannten Nachteile in Wasser aktiver CORMs sogar vorteilhaft sein, wasserunlösliche CO-abgebende Materialien (CORMAs)

einzusetzen, die nach der CO-Abgabe zusammen mit den Zersetzungsprodukten (Metall-Fragmente als Metaboliten) entfernt werden können.

- 5 2005 wurden von Tyler et al. Polyurethane mit $(C_5H_4R)(CO)_3Mo$ - $Mo(CO)_3(C_5H_4R)$ -Einheiten im Polymerrückgrat modifiziert. Bei Bestrahlung mit Licht konnte das Polymer zerlegt werden und CO Gas wurde freigesetzt. Biologische Wirkungen sind allerdings nicht untersucht worden (R. Chen, J. Meloy, B. C. Daglen, D. R. Tyler:
10 Photochemically Reactive Polymers. Identification of the Products Formed in the Photochemical Degradation of Polyurethanes That Contain $(C_5H_4R)(CO)_3Mo$ - $Mo(CO)_3(C_5H_4R)$ Units along Their Backbones, *Organometallics*, 2005, 24, 1495-1500). Hier wird das Polymer-Rückgrat unter Bestrahlung mittels CO-Freisetzung zerlegt.
15 Somit werden weitere potenziell toxische Metaboliten erzeugt.

- WO2011127218 beschreibt den Einbau von Metallcarbonylen in Silikon-Nanofasern welche als Komposit-Materialien für elektronische Schalter, Sensoren, Photodetektoren und Batterien verwendet werden können.
20 Unter anderen werden hier auch $Mn_2(CO)_{10}$ und $Fe(CO)_5$ eingesetzt, diese werden allerdings nicht mit Licht bestrahlt und dienen nicht der CO-Freisetzung.

- Zang et al. beschreiben die Einbettung des Rhenium-Carbonyl-Komplexes $Re(CO)_3(Bphen)Br$, (Bphen = 4,7-Diphenyl-1,10-phenanthrolin) in elektroversponnene Fasern und beobachten matrixabhängige Photolumineszenz (Y. Wang, H.-J. Mao, G.-Q. Zang, Y.-S. Yu, Z.-H. Tang: Photoluminescence properties of Re(I) complex doped composite submicron fibers prepared by electrospinning,
25 *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2011, 78, 469-473). Ziel dieser Studie war es, eine matrixabhängige Photolumineszenz zu beobachten. Die Materialien dienen nicht zur photoaktiven CO-Freisetzung.
30

- 35 Lewkowitz-Shpuntoff et al. demonstrierten mit Hilfe von $Fe(CO)_5$ im elektroversponnenen Komposit aus Ethylvinylacetat und organischen

Tonmineralien eine gesteigerte Proliferation von Osteoblasten im Magnetfeld. Magnetische Eisen-Nanokomposite werden als Erklärung dafür genannt. (H. M. Lewkowitz-Shpuntoff, M. C. Wen, A. Singh, N. Brenner, R. Gambino, N. Pernodet, R. Isseroff, M. Rafailovich, J. Sokolov: The effect of organo clay and adsorbed FeO₃ nanoparticles on cells cultured on Ethylene Vinyl Acetate substrates and fibers, Biomaterials, 2009, 30, 8-18). Eine CO-Freisetzung im sichtbaren Licht wird nicht erwähnt, da die thermische Behandlung eine Umwandlung von Fe(CO)₅ in Eisen-Nanopartikel vorsah.

10

Die Gruppe um Greiner und Wendorff verwendete ebenfalls ein Metallcarbonyl (Co₂(CO)₈) als Precursor für magnetische Nanopartikel in elektroversponnenen PMMA-Fasern (O. Kriha, M. Becker, M. Lehmann, D. Kriha, J. Krieglstein, M. Yosef, S. Schlecht, R. B. Wehrspohn, J. H. Wendorff, A. Greiner: Connection of Hippocampal Neurons by Magnetically Controlled Movement of Short Electrospun Polymer Fibers - A Route to Magnetic Micromanipulators, Advanced Materials, 2007, 19, 2483-2485). Co₂(CO)₈ wurde hier als Precursor für magnetische Nanopartikel eingesetzt und nicht als CORM für eine CO-Freisetzung aus PMMA.

20

In der Literatur sind bis heute lediglich drei nachfolgend aufgeführte Verfahren beschrieben, wie CO-abgebende Metallkomplexe in polymere Systeme kovalent eingebunden wurden. In allen Studien wird die mögliche biologische Anwendung diskutiert oder untersucht.

25

Hubell et al. entwickelte polymere Mizellen, welche Ru(CO)₃Cl(aminoacidat) als CO-abgebende Substanz beinhalten. Die Mizellen, mit einem Durchmesser zwischen 30 und 40 nm, bestehen aus Triblock-Copolymeren (Poly(ethylenglycol) - Poly(ornithinacrylamid) - Poly(n-butylacrylamid)) und sind Zellmembran durchgängig. (U. Hasegawa, A. J. van der Vlies, E. Simeoni, C. Wandrey, J. A. Hubbell: Carbon Monoxide-Releasing Micelles for Immunotherapy, Journal of the American Chemical Society, 2010, 132, 18273-18280).

30

Schatzschneider et al. nutzte Siliziumdioxid-Nanopartikel für die Immobilisierung von funktionalisierten [Mn(CO)₃(tpm)]⁺-Komplexen (tpm = Tris(pyrazolyl)methan). Die partikulären PhotoCORMS sind

35

möglicherweise in der Krebstherapie einsetzbar (G. Dördelmann, H. Pfeiffer, A. Birkner, U. Schatzschneider: Silicium Dioxide Nanoparticles As Carriers for Photoactivatable CO-Releasing Molecules (PhotoCORMs), Inorganic Chemistry, 2011, 50, 4362-4367).

5 Kunz et al. immobilisierte kovalent das bekannte photolabile organometallische fac-Mn(CO)₃ Fragment über Bis(pyridylmethyl)amin-Liganden an Methacrylat- und Methacrylamidpolymere für eine lichtinduzierte CO-Abgabe (N. E. Brückmann, M. Wahl, G. J. Reiß, M. Kohns, W. Wätjen, P. C. Kunz: Polymer Conjugates of Photoinducible
10 CO-Releasing Molecules, European Journal of Inorganic Chemistry, 2011, 2011, 4571-4577).

In allen drei genannten Methoden müssen Liganden für die kovalente Immobilisierung in sehr aufwendiger Weise synthetisiert werden. Außerdem sind die Einbauraten (Gehalt an CO-Komplex im Polymer)
15 sehr gering.

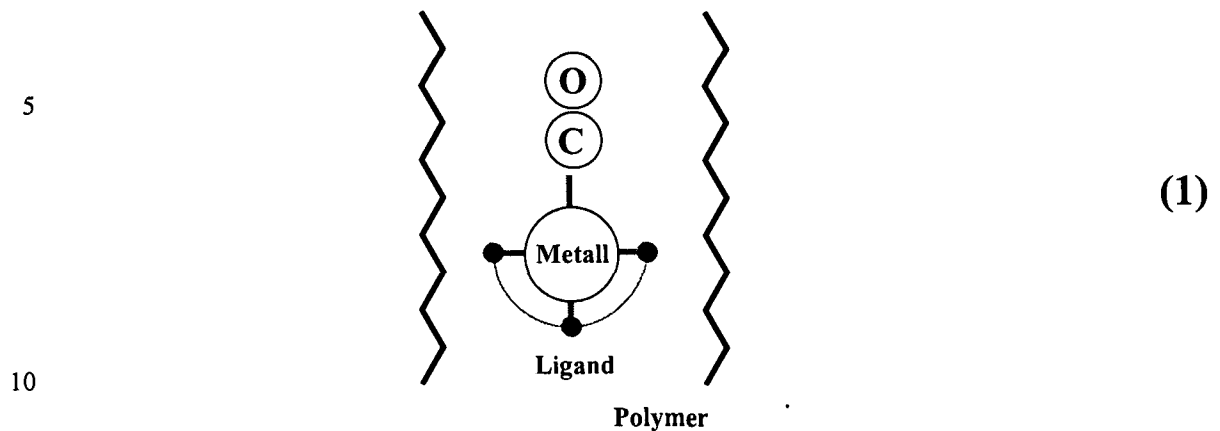
Ausgehend von den genannten Nachteilen bekannter eingangs beschriebener Systeme besteht die dringende Notwendigkeit mittels prozesstechnisch einfacher Verfahren CO-Release-Systeme zu
20 ermöglichen, um den steigenden Bedarf aus Medizin, Biologie, Medizintechnik sowie der Kosmetik und der pharmazeutischen Industrie zu decken.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, Kohlenstoffmonoxid-
25 freisetzende und bioverträgliche Materialien zu schaffen, die mit möglichst geringem Aufwand herstellbar sind, sowie bei ihrer Anwendung in Wasser auf möglichst einfache Weise und ohne störende Sekundärwirkung Kohlenstoffmonoxid effizient freisetzen.

Damit sollen die Kohlenstoffmonoxid-freisetzenden Materialien
30 weitgehend ohne Risiken als pharmakologische Wirkstoffträger eingesetzt werden können.

Diese Aufgabe wird durch Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien auf Grundlage von CO-abgebenden Substanzen (CORMs), gelöst, indem
35 die zumindest eine CO-abgebende Substanz jeweils in ein Polymer oder

ein Polymerblend (Mischung von Polymeren) eingebettet ist, beispielsweise entsprechend Schema 1



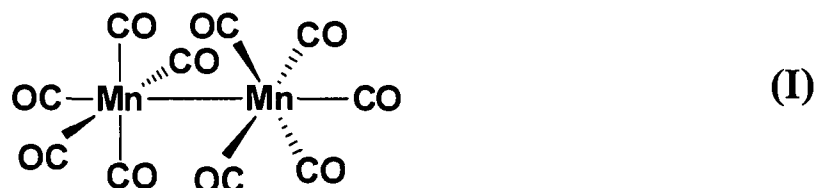
Die zumindest eine CO-abgebende Substanz kann dabei im Polymer bzw. Polymerblend homogen gelöst oder partikulär darin eingebettet sein.

15

Zweckmäßig kann sich die zumindest eine CO-abgebende Substanz an der Oberfläche der Polymermaterialien befinden.

Die CORMs bestehen aus an atomares oder ionisches Metall, wie Fe, Co, Ru, Rh, Re, Ni, Mo, Mn, Os und V, gebundenem Kohlenstoffmonoxid, einem oder mehreren Metallzentren und ggf. weiteren zusätzlichen organischen mono- und multidendaten Liganden, wie Amine, Imine, Carboxamide oder Phosphine.

25 Es ist vorteilhaft, wenn als CO-freisetzende Substanz CORM-1 der Formel I



in das Polymer oder Polymerblend eingebettet ist.

Vorteilhaft kann auch sein, wenn als Kohlenstoffmonoxid abgebende Substanz $\text{Fe}(\text{CO})_5$ der Formel II

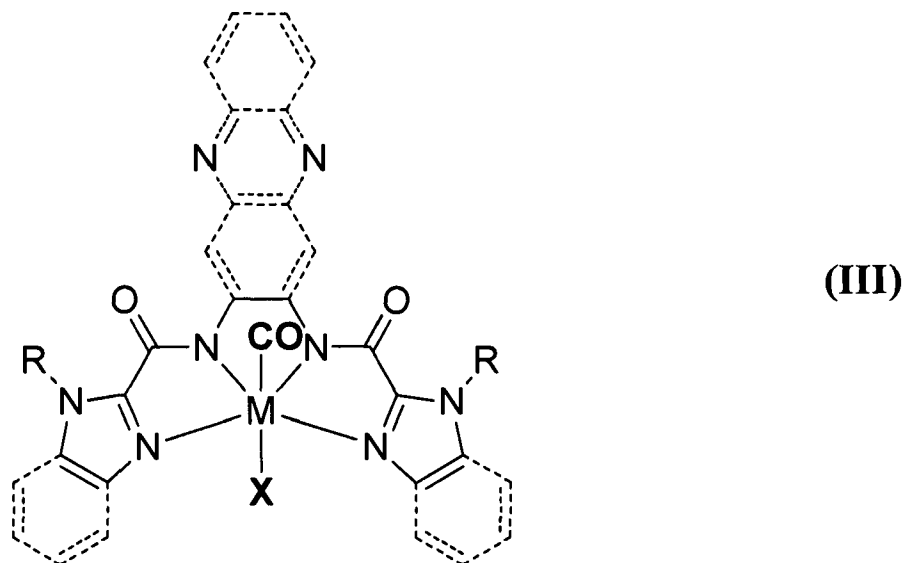
30



in das Polymer oder Polymerblend eingebettet ist.

5

Des Weiteren könnten als Kohlenstoffmonoxid freisetzende Substanzen Komplexe der allgemeinen Formeln III oder IV

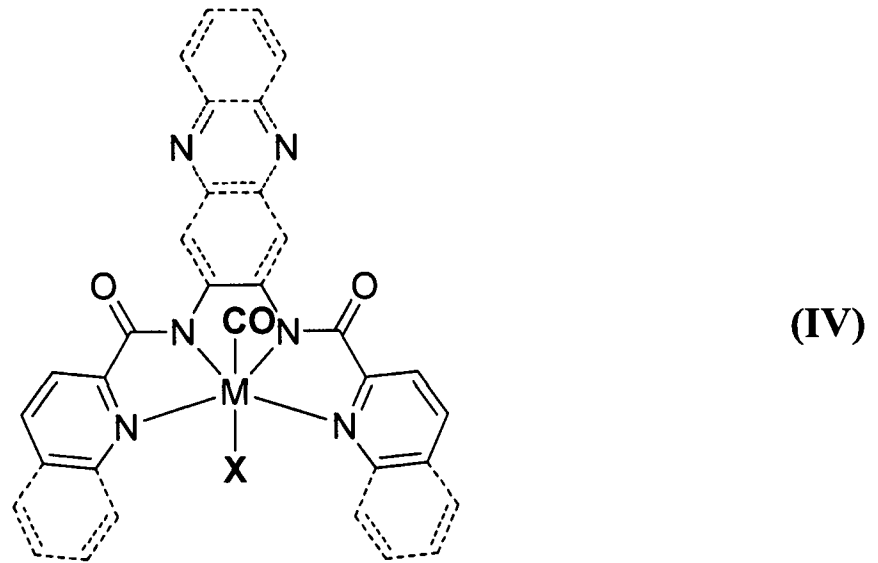


M = Fe(II), Ru(II)

X = O-Donor (H₂O,...)

N-Donor (Pyridin,...)

P-Donor (PPh₃,...)



M = Fe(II), Ru(II)

X = O-Donor (H₂O,...)

N-Donor (Pyridin,...)

P-Donor (PPh₃,...)

in das Polymer oder Polymerblend eingebettet sein.

Als Polymer, in welches die Kohlenstoffmonoxid freisetzende Substanz
 5 homogen gelöst oder partikulär eingebettet ist, könnten ein organisches
 Polymer, vorzugsweise aus der Klasse der Polyether, Poly(etherimide)
 (PEI), Poly(ether-ketone), Polyether-ether-ketone), Poly(ethyleneoxide)
 (PEO), Poly(vinylalcohol) (PVA), Poly(vinylacetat) (PVAc), Poly-
 styrole (PS), Polyethylene, Polypropylene, Poly(vinylhalogenide),
 10 Poly(tetrafluoroethylen), Poly(vinylidene fluoride), Poly(butadiene),
 Polyacrylnitrile (PAN), Polyester (PE), Poly(hydroxycarbonsäuren
 (PHC), Polyurethane (PU), Polyamide (PA), Polycarbonate (PC),
 Polyanhydride, Polysulfone (PS), Poly(ethersulfone), Polymetha-
 crylate, Polyacrylate, Polyvinylbutyrale, Poly(aminosäuren), Poly(orga-
 15 nosiloxane), davon abgeleitete Copolymere, Blends dieser Polymere
 sowie Biopolymere, vorzugsweise Polysaccharide und
 Polysaccharidderivate, wie Chitosan, Dextran, Chitosan, Celluloseacetat
 (CA), Proteine, wie Kollagene sowie Mischungen dieser Polymere,
 Anwendung finden.

Das Polymer oder das Polymerblend mit der zumindest einen eingebetteten CO-abgebender Substanz kann zweckmäßig als Folie bzw. folienartige Beschichtung oder auch als Faser bzw. Faservlies vorliegen, wobei insbesondere die Methode des Electrospinning zur Faserherstellung verwendet werden kann. Mit dieser Methode ist es möglich, eine große Oberfläche und damit eine schnelle und effiziente Kohlenstoffmonoxidfreigabe zu realisieren.

Die erfindungsgemäßen Kohlenstoffmonoxid-freisetzenden Materialien können beispielsweise als CO-Donator, der unter Lichteinwirkung Kohlenstoffmonoxid abgibt, insbesondere als CO-Quelle in der Biologie, Medizin, Kosmetik und Pharmazie, verwendet werden, ohne dies darauf zu beschränken.

Überraschend hat sich gezeigt, dass die vorgeschlagenen Materialien, welche vorteilhaft mit vertretbarem Aufwand herstellbar und bioverträglich sind sowie auch in Wasser Kohlenstoffmonoxid freisetzen.

Die Einbauraten an CO-Metallkomplexen sind enorm groß und können bis zu 70 Gew.-% CO-Metallkomplex im Polymer betragen. Dies ermöglicht eine effiziente CO-Abgabe nach Photoaktivierung. Die extreme geringe Wasserlöslichkeit des eingebetteten Metall-CO-Komplexes verhindert das Freisetzen von Komplexen oder eines Metallfragments nach Photoaktivierung. Leaching Raten belaufen sich auf nur 1% innerhalb einer Woche.

Es wurde weiter gefunden, dass besonders unter Anwendung des Electrospinning-Verfahrens organische Polymere gemeinsam mit photolabilen CO-Metallkomplex zu nanofasrigen Vliesen versponnen werden können. Sehr überraschend war dabei das Entstehen hochporöser Fasern. Aus den Fasern mit Durchmessern im Nanometer- und unterem Mikrometerbereich wurde photoinduziert eine gesteuerte CO-Freisetzung nachgewiesen, die aufgrund der hohen Porosität sehr effektiv verläuft. Die erreichte Porosität konnte mit bisherigen Verfahren noch nicht erreicht werden.

Derartige Materialkombinationen aus organischem Polymer und CO-Metallkomplexen, die unter Lichteinwirkung in der umgebenden

Atmosphäre sowie auch in Wasser CO freisetzen, sind der Fachwelt bisher nicht bekannt.

Besonders vorteilhaft ist, dass eine Vielzahl von wasserunlöslichen, photoaktivierbaren Metallcarbonylen an Stelle der Formeln I bis IV verwendet werden kann. Darunter fallen unter anderem V(CO)₆,
5 Mo(CO)₆, Mn(CO)₅X (X = Cl, Br), Fe₂(CO)₉, Fe₃(CO)₁₂, Fe(CO)₄X₂ (X = Cl, Br, I) Co₂(CO)₈, Co(CO)₄I, Re₂(CO)₁₀, Ru(CO)₄. Darüber hinaus ist auch eine Anregung von Eisen-Carbonylen mit sichtbarem Licht möglich.

10

Mit der vorliegenden Erfindung können unzählige bekannte und neue Metall-Carbonyl-Komplexe für die Einbettung in Polymere genutzt werden, um auch in Wasser wirksame CO freisetzende Materialien zu generieren. Diese CO-freisetzenden Materialien entsprechen im
15 Gegensatz zu bisher bekannten CORMs auch den eingangs genannten Anforderungen, die Ford et al. (R. D. Rimmer, A. E. Pierri, P. C. Ford: Photochemically activated carbon monoxide release for biological targets. Toward developing air-stable photoCORMs labilized by visible light, Coordination Chemistry Reviews, 2012, DOI:
20 10.1016/j.ccr.2011.12.009) an neue und innovative CORMs stellen. Mit der vorgeschlagenen Einbettung bekannter und neuer CORMs in Polymere oder Polymerblends kann auch der nachteilige Metall-Fragment-Effekt wirksam unterdrückt werden.

25 Die Erfindung soll nachstehend anhand von in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Es zeigen:

Abb. 1: Übersicht zu an sich bekannten CORM-Systemen

Abb. 2: Myoglobin-Assay zum Nachweis von freigesetztem CO

30 Abb. 3: Grafische Darstellung der Kristallstruktur von [(bpb)Ru(CO)(H₂O)]

Zur Herstellung der erfindungsmäßen Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien wird zunächst in an sich bekannter Weise eine 1 - 80 %ige Polymerlösung in einem geeignetem Lösungsmittel hergestellt.
35 Geeignete Lösungsmittel sind halogenierte Lösungsmittel (wie

beispielsweise Chloroform, Methylenchlorid), Ether (wie z. B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, tert.-Butylmethylether), Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Hexafluoroisopropanol), Ketone (z. B. Aceton, Ethylmethylketon, Cyclohexanon), organische Säuren und Kohlenwasserstoffe (wie Hexan, Octan) sowie Gemische aus diesen.

In diesem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch wird vorschlagsgemäß ein CO-Metallkomplex gelöst bzw. homogen suspendiert. Der Gehalt an CO-Metallkomplex liegt dabei in Konzentrationsbereich von 0,01 - 70 Gew.%, bezogen auf das eingesetzte Polymer, vor.

Das so hergestellte Polymer/CO-Metallkomplex-Gemisch kann auf an sich bekannte Weise zu Folien, Beschichtungen und Fasern verarbeitet werden. Bevorzugt ist die Folienbildung durch Verdunstung des Lösungsmittels/Lösungsmittelgemisches.

Beschichtungen können bevorzugt durch ein- und mehrmaliges Tauchen erzeugt werden. Fasern können zweckmäßig mittels Electrospinning hergestellt werden.

Die nachstehenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne den Schutzzumfang der Erfindung auf diese Herstellungsbeispiele zu beschränken.

Beispiel 1:

Mn₂(CO)₁₀-haltige Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Folie

119 mg Poly(L-lactid-co-D/L-lactid) (M = 1,4 Mio. g/mol, gemessen mit Polystyrol-Standard) werden in 2,5 ml Chloroform gelöst. Zu der Lösung werden 1,2 mg Mn₂(CO)₁₀ gegeben. Die Reaktionsmischung wird in der Dunkelheit bis zur Auflösung des Metallkomplexes gerührt. Anschließend wird die Lösung in der Dunkelheit in eine Teflonschale gegossen. Nach Verdunstung des Lösungsmittels erhält man eine Mn₂(CO)₁₀-haltige lichtempfindliche Polylactidfolie mit einem Mn₂(CO)₁₀-Gehalt von ca. 1 Gew.%.

Beispiel 2: $Mn_2(CO)_{10}$ -haltige Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Beschichtung

Die wie im Beispiel 1 hergestellte Lösung wird direkt für Beschichtungen eingesetzt. In der Dunkelheit oder unter Rotlicht wird
5 ein Glasprobekörper (Scheibe 3 x 8 cm, 1 mm dick) in die Lösung getaucht. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels erhält man eine festhaftende $Mn_2(CO)_{10}$ -haltige lichtempfindliche Polylactidbeschichtung mit ca. 1 Gew.% $Mn_2(CO)_{10}$.

10 Beispiel 3 (CORMA-1): $Mn_2(CO)_{10}$ haltiges Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Vlies (1 Gew.-%)

Die in Beispiel 1 hergestellte Lösung wird in einer Electrospinning-Anlage bestehend aus einer Spritzenpumpe und einem regelbaren Hochspannungsgenerator überführt. Bei einer Flussrate von 1,5 ml/h,
15 22 kV und einem Elektrodenabstand von 22 cm wird die Polymerlösung unter Ausschluss starker Lichteinwirkung versponnen. Auf dem Kollektor wird das Material als feines elektrogenesponnenes lichtempfindliches Polylactid-Vlies abgeschieden, welches ca. 1 Gew.% $Mn_2(CO)_{10}$ enthält.

20

Beispiel 4 (CORMA-1): $Mn_2(CO)_{10}$ -haltiges Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Vlies (10 Gew.-%)

108 mg Poly(L-lactid-co-D/L-lactid) ($M = 1,4$ Mio. g/mol, gemessen mit Polystyrol-Standard) werden in 4 ml Chloroform gelöst. Zu der Lösung
25 werden 12 mg $Mn_2(CO)_{10}$ gegeben. Die Reaktionsmischung wird in der Dunkelheit bis zur Auflösung des Metallkomplexes gerührt. Die Lösung wird, wie in Beispiel 3 beschrieben, in einer an sich bekannten Electrospinning-Anlage versponnen (1,5 ml/h, 24 kV, 21 cm). Es ergibt sich ein hellgelbes elektrogenesponnenes lichtempfindliches
30 Polylyctidvlies, welches ca. 10 Gew.% $Mn_2(CO)_{10}$ enthält.

Beispiel 5 (CORMA-1):

Mn₂(CO)₁₀-haltiges Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Vlies (20 Gew.-%)

96 mg Poly(L-lactid-co-D/L-lactid) (M = 1,4 Mio. g/mol, gemessen mit Polystyrol-Standard) werden in 4 ml Chloroform gelöst. Zu der Lösung werden 24 mg Mn₂(CO)₁₀ gegeben. Die Reaktionsmischung wird in der Dunkelheit bis zur Auflösung des Metallkomplexes gerührt. Die Lösung wird, wie in den Beispielen 3 und 4 genannt, wiederum in einer Electrospinning-Anlage versponnen (1,5 ml/h, 20 kV, 20 cm). Es ergibt sich ein gelbes elektrogenesponnenes lichtempfindliches Poly lactidvlies, welches ca. 20 Gew.% Mn₂(CO)₁₀ enthält.

Beispiel 6:

Mn₂(CO)₁₀-haltiges Polystyrol-Vlies

1,08 g Polystyrol mit einer Molmasse von 195.000 g/mol werden in 1,6 g eines Gemisches aus drei Volumenteilen Chloroform und einem Volumenteil Dimethylformamid (DMF) gelöst. Zu der Lösung werden in der Dunkelheit 120 mg Mn₂(CO)₁₀ gegeben und die Mischung bis zur vollständigen Auflösung des Metallkomplexes gerührt. Die Lösung wird, wie in den Beispielen 3, 4 und 5 genannt, wiederum, in eine Electrospinning-Anlage überführt und versponnen (1,5 ml/h, 20 kV, 21 cm). Es ergibt sich ein hellgelbes elektrogenesponnenes, lichtempfindliches Polystyrolvlies, welches ca. 10 Gew.% Mn₂(CO)₁₀ enthält.

Beispiel 7:

Mn₂(CO)₁₀-haltiges Polystyrol-Vlies

1,08 g Polystyrol mit einer Molmasse von 195,000 g/mol werden in 2,5 ml Hexafluoroisopropanol gelöst. Zu der Lösung werden in der Dunkelheit 120 mg Mn₂(CO)₁₀ gegeben und die Mischung bis zur vollständigen Auflösung des Metallkomplexes gerührt. Die Lösung wird, wie in den Beispielen 3 - 6 genannt, in eine Electrospinning-Anlage überführt und versponnen (1,2 ml/h, 20 kV, 21 cm). Es ergibt sich ein hellgelbes elektrogenesponnenes lichtempfindliches Polystyrolvlies, welches ca. 10 Gew.% Mn₂(CO)₁₀ enthält.

Beispiel 8: $Mn_2(CO)_{10}$ -haltige Polystyrol-Folie

Aus einer entsprechend Beispiel 7 hergestellten Lösung wird, wie unter Beispiel 1 beschrieben, eine hellgelbe lichtempfindliche Polystyrolfolie hergestellt, die ca. 10 Gew.% $Mn_2(CO)_{10}$ enthält.

Beispiel 9: $Mn_2(CO)_{10}$ -haltige Polystyrol-Beschichtung

Aus einer entsprechend Beispiel 7 hergestellten Lösung wird, wie unter Beispiel 2 beschrieben, eine hellgelbe lichtempfindliche Polystyrolfolie hergestellt, die ca. 10 Gew.% $Mn_2(CO)_{10}$ enthält.

Beispiel 10: $Mn_2(CO)_{10}$ -haltiges Polymethylmethacrylat-Vlies

0,76 g Polymethylmethacrylat (PMMA) mit einer Molmasse von 100.000 g/mol werden in 5,8 ml Hexafluoroisopropanol gelöst. Zu der Lösung werden in der Dunkelheit 40 mg $Mn_2(CO)_{10}$ gegeben und die Mischung bis zur vollständigen Auflösung des Metallkomplexes gerührt. Die Lösung wird, wie in den Beispielen 3 - 7 genannt, in eine Electrospinning-Anlage überführt und versponnen (1,0 ml/h, 20 kV, 20 cm). Es ergibt sich ein gelbliches elektrogenesponnenes lichtempfindliches PMMA-Vlies, welches ca. 5 Gew.% $Mn_2(CO)_{10}$ enthält.

Beispiel 11:25 $Fe(CO)_5$ -haltige Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Folie

114 mg Poly(L-lactid-co-D/L-lactid) ($M = 1,4$ Mio. g/mol, gemessen mit Polystyrol-Standard) werden in 2,4 ml Chloroform gelöst. Zu der Lösung werden 6 mg $Fe(CO)_5$ gegeben. Die Reaktionsmischung wird in der Dunkelheit bis zur Auflösung des Metallkomplexes gerührt. Anschließend wird die Lösung in der Dunkelheit in eine Teflonschale gegossen. Nach Verdunstung des Lösungsmittels erhält man eine Polylactidfolie mit ca. 5 Gew.% $Fe(CO)_5$.

Beispiel 12:Fe(CO)₅-haltige Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Beschichtung

Aus einer dem Beispiel 11 entsprechend hergestellten Lösung wird, wie unter Beispiel 1 beschrieben, eine Polylactidbeschichtung erhalten, die
5 ca. 5 Gew.% Fe(CO)₅ enthält.

Beispiel 13:Fe(CO)₅-haltiges Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Vlies

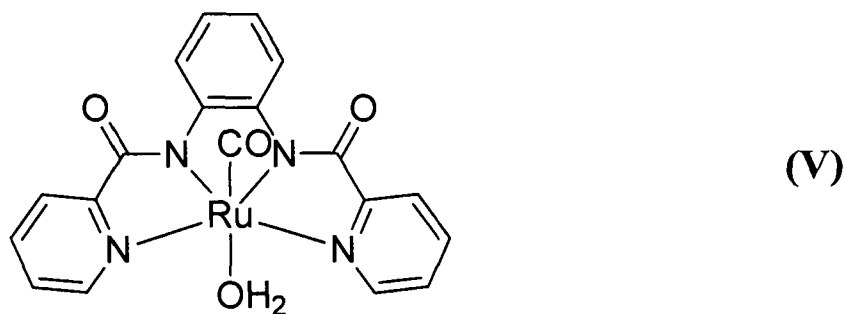
Eine aus dem Beispiel 11 analog hergestellte Lösung wird, wie in den
10 Beispielen 3 - 7 und 10 genannt, in eine Electrospinning-Anlage überführt und versponnen (2 ml/h, 22 kV, 12 cm). Es ergibt sich ein elektrogewonnenes Polylactid-Vlies, welches ca. 5 Gew.% Fe(CO)₅ enthält.

15 Im Folgenden wird die CO-Freisetzung mittels UV-A-Licht der Wellenlänge $\lambda = 366$ nm aus einem Mn₂(CO)₁₀-haltigen Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Vlies (10 Gew.-%) beschrieben. Dazu wird der sogenannte Myoglobin-Assay verwendet, der zur Zeit der wichtigste Assay für die CO-Detektion in Wasser ist (R. Motterlini, J. E. Clark,
20 R. Foresti, P. Sarathchandra, B. E. Mann, C. J. Green: Carbon Monoxide-Releasing Molecules: Characterization of Biochemical and Vascular Activities, Circulation Research, 2002, 90, e17-24). Bei einer Bestrahlung von 40 min mit einer Leistung von 3 mW/cm² können mikromolare Konzentrationen von CO in Wasser generiert werden. Bei
25 höheren Leistungen können solche Konzentrationen innerhalb weniger Minuten erzeugt werden. Mikromolare Konzentrationen von CO sind für die physiologische Aktivität notwendig.

Abb. 2 zeigt den Myoglobin-Assay zum Nachweis von freigesetztem CO. Ein Mn₂(CO)₁₀-haltiges Poly(L-lactid-co-D/L-lactid)-Vlies (10
30 Gew.-%) wird 60 min lang mit Licht der Wellenlänge $\lambda = 366$ nm (3 mW/cm²) bestrahlt. Alle 10 min wird ein UV/Vis Spektrum aufgezeichnet, und der Abbau der Bande bei 560 nm und der Aufbau der Banden bei 548 und 580 nm korreliert eindeutig mit gebundenem CO an Myoglobin.

Die Verwendung der CORMs für die erfindungsgemäßen Materialien beschränkt sich nicht auf die eingangs aufgeführten bekannten CORM-Systeme (vgl. auch Fig, 1).

Nachfolgend soll die Synthese eines noch nicht der Fachwelt bekannten CORMs [(bpb)Ru(CO)(H₂O)] der Formel V beschrieben werden, welcher der im Anspruch 6 angegebenen allgemeinen Formel IV unterliegt:



[Ru₃(CO)₁₂] (0,088 g, 0,1376 mmol) und 1,2-Bis(pyridin-2-carboxamido)benzen (0,1305 g, 0,4099 mmol) werden in einem 50 ml Dreihalskolben in 6 ml trockenem Dimethylformamid (DMF) vorgelegt. Die hellrote Lösung wird in einer Stickstoff-Atmosphäre 19 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 0,1095 g, 0,2363 mmol, 57,65%.

Abb. 3 zeigt grafisch die Kristallstruktur von [(bpb)Ru(CO)(H₂O)]. Kreuzungen und Endpunkte stellen die Elektronendichte von Atomen dar. Die Bezeichnungen lauten: C für Kohlenstoff, N für Stickstoff, O für Sauerstoff und Ru für Ruthenium.

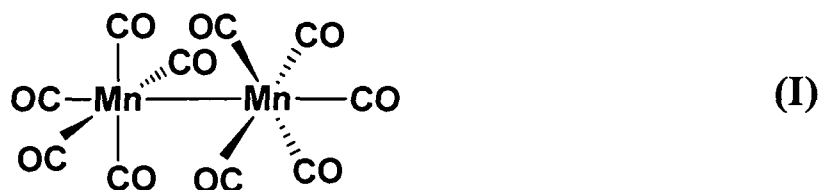
Patentansprüche

1. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien auf Grundlage von CO-abgebenden Substanzen (CORMs), wobei die CORMs aus an atomares oder ionisches Metall, wie Fe, Co, Ru, Rh, Re, Ni, Mo, Mn, Os und V, gebundenem Kohlenstoffmonoxid, einem oder mehreren Metallatomen und ggf. weiteren zusätzlichen organischen mono- und multidentaten Liganden, wie Amine, Imine, Carboxamide oder Phosphine, bestehen, dadurch gekennzeichnet, dass die zumindest eine CO-abgebende Substanz jeweils in ein Polymer oder ein Polymerblend eingebettet ist.

2. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die zumindest eine CO-abgebende Substanz im Polymer homogen gelöst oder partikulär eingebettet ist.

3. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass sich die zumindest eine CO-freisetzende Substanz an der Oberfläche der Polymermaterialien befindet.

4. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als CO-abgebende Substanz Dimangandecacarbonyl der Formel I



25

in das Polymer oder Polymerblend eingebettet ist.

5. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als CO-abgebende Substanz $\text{Fe}(\text{CO})_5$ der Formel II

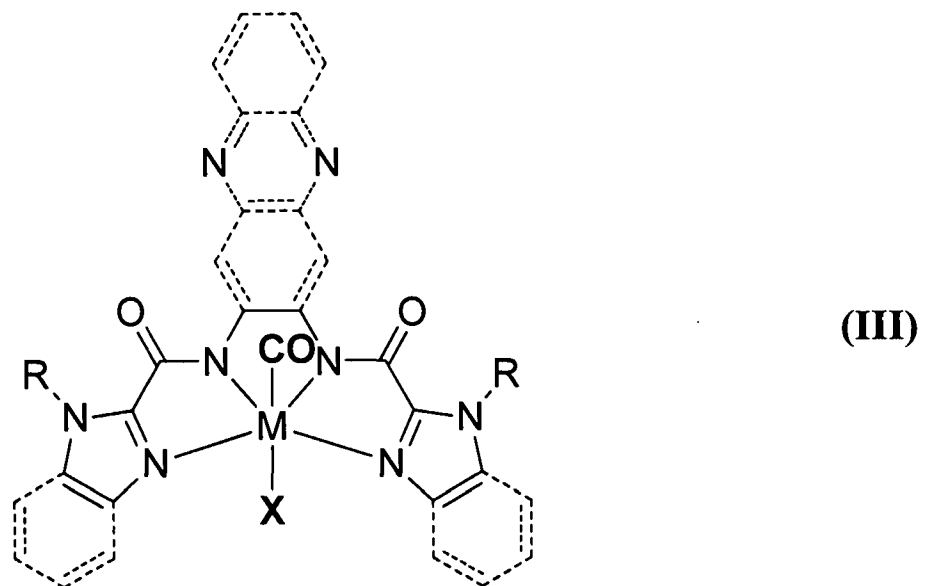


5

in das Polymer oder Polymerblend eingebettet ist.

6. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als CO-abgebende Substanzen Komplexe der allgemeinen Formeln III oder IV

10

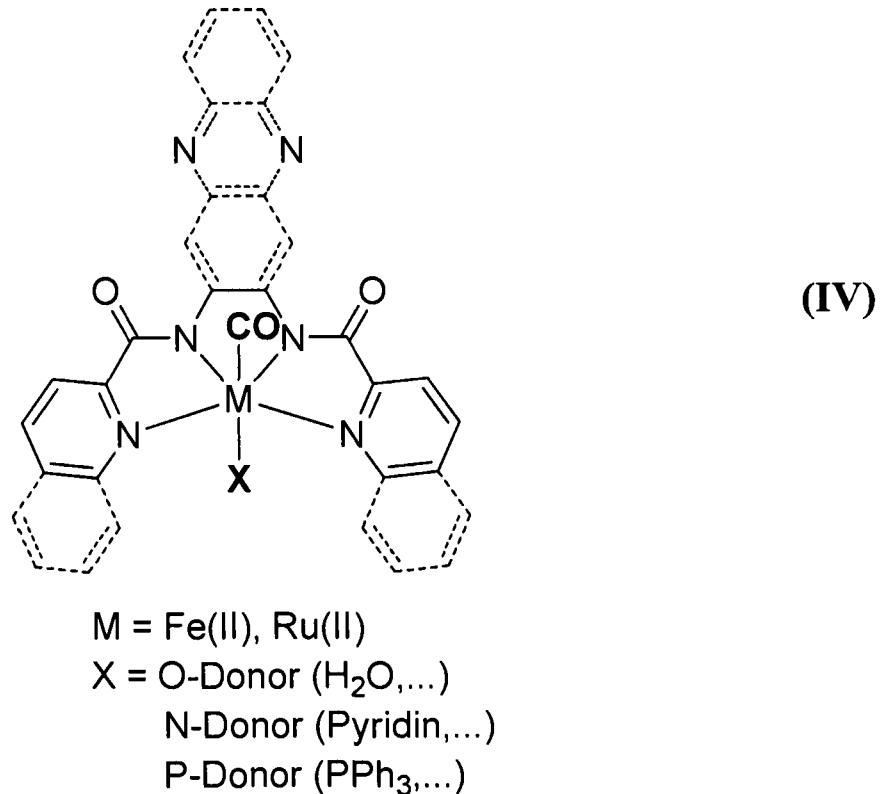


M = Fe(II), Ru(II)

X = O-Donor (H_2O ,...)

N-Donor (Pyridin,...)

P-Donor (PPh_3 ,...)



in das Polymer oder Polymerblend eingebettet sind.

- 5 7. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Polymer ein organisches Polymer, vorzugsweise aus der Klasse der Polyether, Poly(etherimide) (PEI), Poly(ether-ketone), Polyether-ether-ketone), Poly(ethyleneoxide) (PEO), Poly(vinylalcohole) (PVA),
 10 Poly(vinylacetat) (PVAc), Polystyrole (PS), Polyethylene, Polypropylene, Poly(vinylhalogenide), Poly(tetrafluoroethylen), Poly(vinylidene fluoride), Poly(butadiene), Polyacrylnitrile (PAN), Polyester (PE), Poly(hydroxycarbonsäuren (PHC), Polyurethane (PU), Polyamide (PA), Polycarbonate (PC), Polyanhydride, Polysulfone (PS),
 15 Poly(ethersulfone), Polymethacrylate, Polyacrylate, Polyvinylbutyrale, Poly(aminosäuren), Poly(organosiloxane), davon abgeleitete Copolymere, Blends dieser Polymere sowie Biopolymere, vorzugsweise Polysaccharide und Polysaccharidderivate, wie Chitosan, Dextran, Celluloseacetat (CA), Proteine, wie Kollagene sowie
 20 Mischungen dieser Polymere, Anwendung finden.

8. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer mit der eingebetteten CO-abgebender Substanz als Folie oder folienartige Beschichtung vorliegt.
- 5
9. Kohlenstoffmonoxid freisetzende Materialien gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Polymer mit der eingebetteten CO-abgebender Substanz als Faser oder Faservlies vorliegt, insbesondere unter Verwendung des Electrospinning
- 10 zur Faserherstellung.
10. Verwendung der Kohlenstoffmonoxid freisetzenden Materialien gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9 als CO-Donator, der unter Lichteinwirkung Kohlenstoffmonoxid emittiert, insbesondere als
- 15 CO-Quelle in der Biologie, Medizin, Kosmetik und Pharmazie.

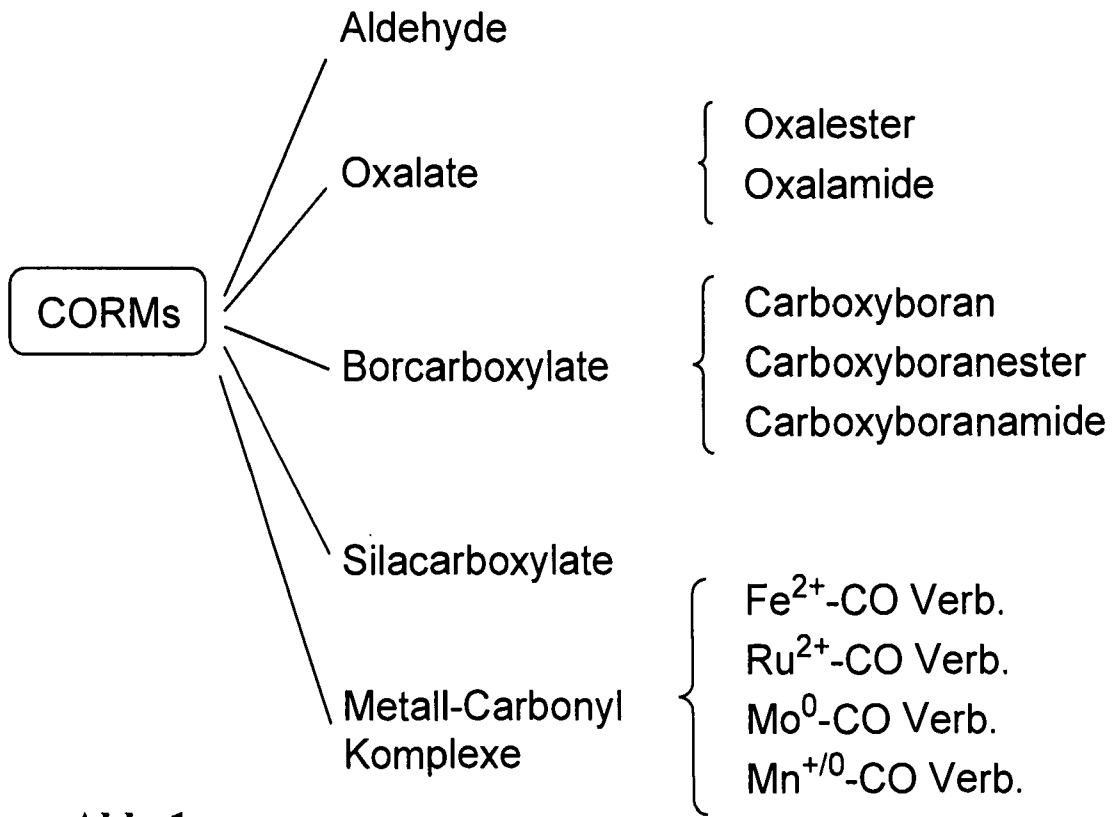
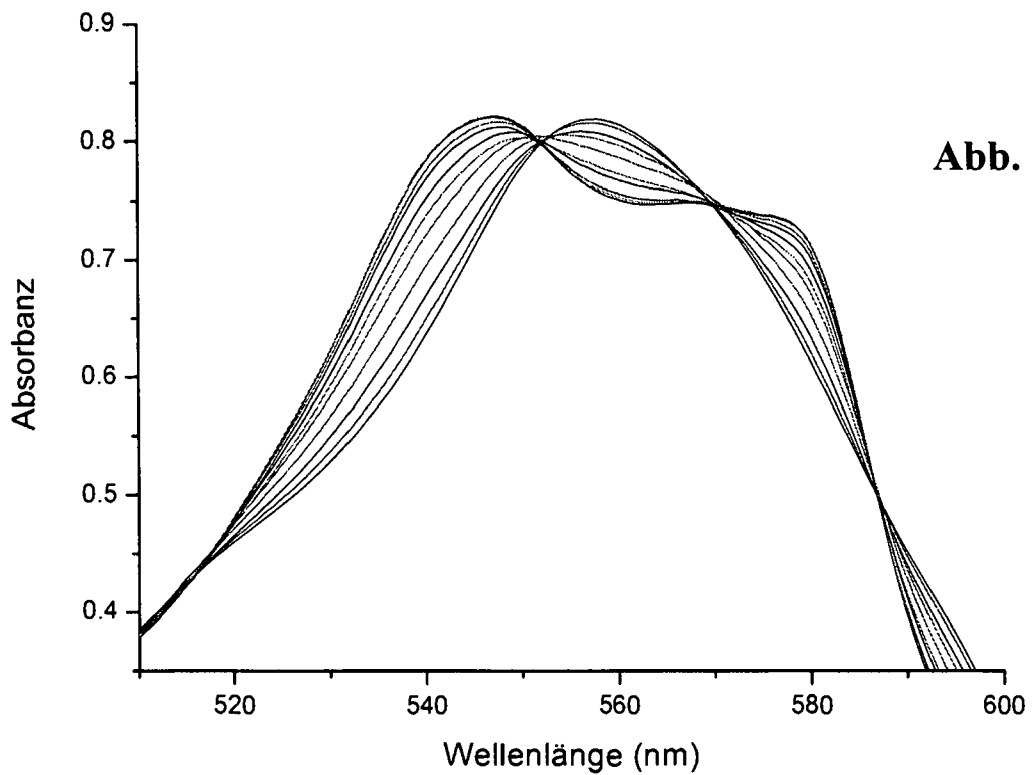


Abb. 1



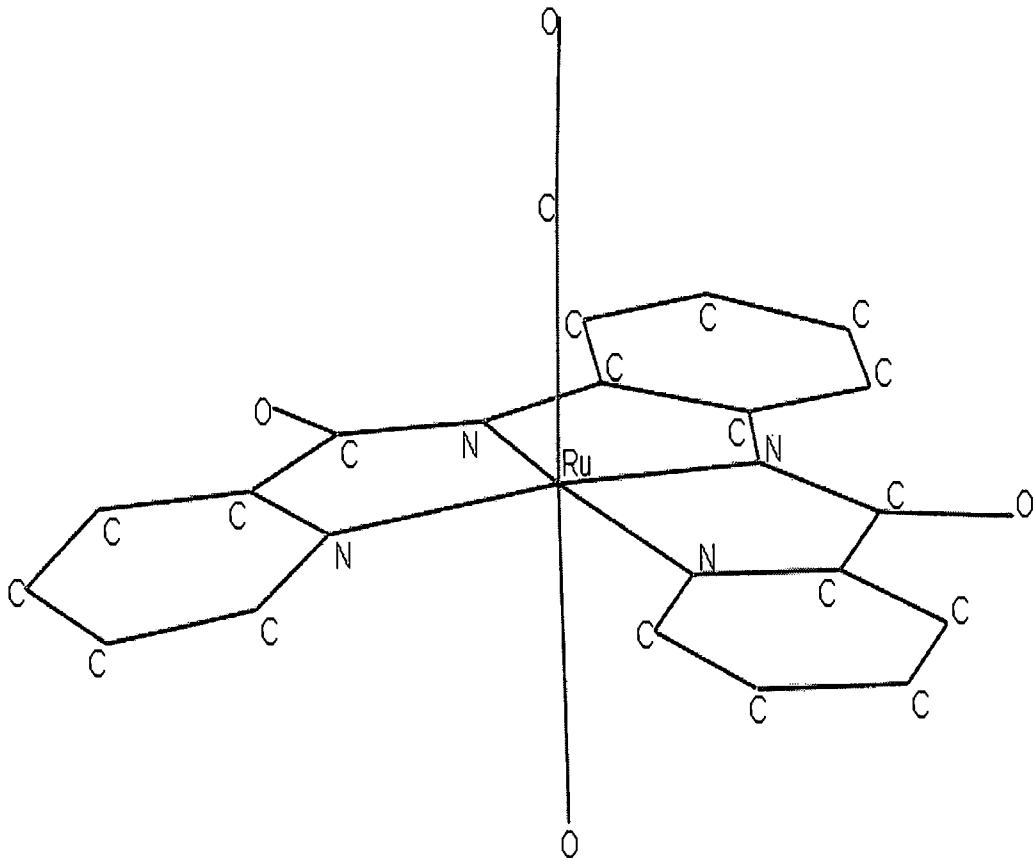


Abb. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2013/000099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C08K5/00 A61K33/32 C08K5/56
 ADD. C08J5/18 D01D5/00 C09D7/12 A61K8/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C08K A61K C08J D01D C09D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	URARA HASEGAWA ET AL: "Carbon Monoxide-Releasing Micelles for Immunotherapy", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 132, no. 51, 3 December 2010 (2010-12-03), pages 18273-18280, XP055064036, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja1075025 Schema 1; page 18275 page 18278; figure 4 ----- -/--	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 28 May 2013	Date of mailing of the international search report 10/06/2013
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Russell, Graham
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DE2013/000099

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NADINE E. BRÜCKMANN ET AL: "Polymer Conjugates of Photoinducible CO-Releasing Molecules", EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY, vol. 2011, no. 29, 7 September 2011 (2011-09-07), pages 4571-4577, XP055064127, ISSN: 1434-1948, DOI: 10.1002/ejic.201100545 cited in the application Schema 1, 2; page 4572	1-10
X	----- EP 0 802 205 A2 (BASF AG [DE]) 22 October 1997 (1997-10-22) examples 1-7,10,11, 14, 15, 17, 19, 22, 23	1,2,4,5, 7
X	----- US 4 252 932 A (HOMAN GARY R ET AL) 24 February 1981 (1981-02-24) examples; tables I,VII	1,2,4,5, 7
X	----- DE 23 31 773 A1 (BASF AG) 23 January 1975 (1975-01-23) claims	1,2,4,5, 7
X	----- DANIEL CRESPI ET AL: "Potential photoactivated metallopharmaceuticals: from active molecules to supported drugs", CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 46, no. 36, 18 August 2010 (2010-08-18), pages 6651-6662, XP055064028, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/c0cc01887b "E. Nitric oxide and carbon monoxide releasing molecules"; page 6657 - page 6658; figure 12 "F. Photoactivated metallopharmaceuticals on solid matrices"; page 6658 - page 6661; figure 14	1-10
X	----- US 6 632 674 B1 (WARBURTON P RICHARD [US]) 14 October 2003 (2003-10-14) example 1	1,2,5,7, 8
X	----- US 3 466 182 A (BAMFORD CLEMENT HENRY ET AL) 9 September 1969 (1969-09-09) examples	1,2,4,7, 9
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2013/000099

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CARLOS C. ROMÃO ET AL: "Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide", CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, vol. 41, no. 9, 20 February 2012 (2012-02-20), page 3571, XP055064033, ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/c2cs15317c page 3574; figure 3 Schema 3; page 3575, paragraph 3.2; figures 6,8 page 3579; figure 9 "Choosing ancillary ligands"; page 3580	1-10
A	----- US 2011/015263 A1 (MOTTERLINI ROBERTO ANGELO [IT] ET AL) 20 January 2011 (2011-01-20) paragraph [0093]	1-10
A	----- ROBERTO MOTTERLINI ET AL: "The therapeutic potential of carbon monoxide", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, vol. 9, no. 9, September 2010 (2010-09), pages 728-743, XP055064024, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd3228 page 735; table 2 "Development of CO-based pharmaceuticals"; page 738, left-hand column - page 739, left-hand column	1
A	----- MARK WRIGHTON: "Photochemistry of metal carbonyls", CHEMICAL REVIEWS, vol. 74, no. 4, August 1974 (1974-08), pages 401-430, XP055064300, DOI: 10.1021/cr60290a001 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/DE2013/000099

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 0802205	A2	22-10-1997	DE 19615485 A1	23-10-1997
			EP 0802205 A2	22-10-1997
			ES 2181944 T3	01-03-2003
			JP H1045826 A	17-02-1998
			US 5962596 A	05-10-1999
			US 5986013 A	16-11-1999
			US 6040420 A	21-03-2000
US 4252932	A	24-02-1981	BR 8008945 A	20-10-1981
			CA 1155250 A1	11-10-1983
			DD 154995 A5	05-05-1982
			DE 3067047 D1	19-04-1984
			EP 0030155 A1	10-06-1981
			ES 8303477 A1	01-05-1983
			JP S604217 B2	02-02-1985
			JP S55501089 A	11-12-1980
			JP S56501611 A	05-11-1981
			US 4252932 A	24-02-1981
			WO 8101565 A1	11-06-1981
			ZA 8007548 A	25-11-1981
DE 2331773	A1	23-01-1975	NONE	
US 6632674	B1	14-10-2003	NONE	
US 3466182	A	09-09-1969	BE 676318 A	10-08-1966
			CH 189066 A4	15-07-1970
			GB 1137392 A	18-12-1968
			NL 6601681 A	11-08-1966
			US 3466182 A	09-09-1969
US 2011015263	A1	20-01-2011	CN 101466372 A	24-06-2009
			EP 1978952 A2	15-10-2008
			JP 2009523841 A	25-06-2009
			US 2011015263 A1	20-01-2011
			WO 2007085806 A2	02-08-2007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV. C08K5/00	A61K33/32	C08K5/56
ADD. C08J5/18	D01D5/00	C09D7/12
		A61K8/19
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C08K A61K C08J D01D C09D		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	URARA HASEGAWA ET AL: "Carbon Monoxide-Releasing Micelles for Immunotherapy", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 132, Nr. 51, 3. Dezember 2010 (2010-12-03), Seiten 18273-18280, XP055064036, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja1075025 Schema 1; Seite 18275 Seite 18278; Abbildung 4 ----- -/--	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. Mai 2013		10/06/2013
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Russell, Graham

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	NADINE E. BRÜCKMANN ET AL: "Polymer Conjugates of Photoinducible CO-Releasing Molecules", EUROPEAN JOURNAL OF INORGANIC CHEMISTRY, Bd. 2011, Nr. 29, 7. September 2011 (2011-09-07), Seiten 4571-4577, XP055064127, ISSN: 1434-1948, DOI: 10.1002/ejic.201100545 in der Anmeldung erwähnt Schema 1, 2; Seite 4572	1-10
X	----- EP 0 802 205 A2 (BASF AG [DE]) 22. Oktober 1997 (1997-10-22) Beispiele 1-7,10,11, 14, 15, 17, 19, 22, 23	1,2,4,5, 7
X	----- US 4 252 932 A (HOMAN GARY R ET AL) 24. Februar 1981 (1981-02-24) Beispiele; Tabellen I,VII	1,2,4,5, 7
X	----- DE 23 31 773 A1 (BASF AG) 23. Januar 1975 (1975-01-23) Ansprüche	1,2,4,5, 7
X	----- DANIEL CRESPIY ET AL: "Potential photoactivated metallopharmaceuticals: from active molecules to supported drugs", CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 46, Nr. 36, 18. August 2010 (2010-08-18), Seiten 6651-6662, XP055064028, ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/c0cc01887b "E. Nitric oxide and carbon monoxide releasing molecules"; Seite 6657 - Seite 6658; Abbildung 12 "F. Photoactivated metallopharmaceuticals on solid matrices"; Seite 6658 - Seite 6661; Abbildung 14	1-10
X	----- US 6 632 674 B1 (WARBURTON P RICHARD [US]) 14. Oktober 2003 (2003-10-14) Beispiel 1	1,2,5,7, 8
X	----- US 3 466 182 A (BAMFORD CLEMENT HENRY ET AL) 9. September 1969 (1969-09-09) Beispiele	1,2,4,7, 9
	----- -/--	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CARLOS C. ROMÃO ET AL: "Developing drug molecules for therapy with carbon monoxide", CHEMICAL SOCIETY REVIEWS, Bd. 41, Nr. 9, 20. Februar 2012 (2012-02-20), Seite 3571, XP055064033, ISSN: 0306-0012, DOI: 10.1039/c2cs15317c Seite 3574; Abbildung 3 Schema 3; Seite 3575, Absatz 3.2; Abbildungen 6,8 Seite 3579; Abbildung 9 "Choosing ancillary ligands"; Seite 3580	1-10
A	----- US 2011/015263 A1 (MOTTERLINI ROBERTO ANGELO [IT] ET AL) 20. Januar 2011 (2011-01-20) Absatz [0093]	1-10
A	----- ROBERTO MOTTERLINI ET AL: "The therapeutic potential of carbon monoxide", NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY, Bd. 9, Nr. 9, September 2010 (2010-09), Seiten 728-743, XP055064024, ISSN: 1474-1776, DOI: 10.1038/nrd3228 Seite 735; Tabelle 2 "Development of CO-based pharmaceuticals"; Seite 738, linke Spalte - Seite 739, linke Spalte	1
A	----- MARK WRIGHTON: "Photochemistry of metal carbonyls", CHEMICAL REVIEWS, Bd. 74, Nr. 4, August 1974 (1974-08), Seiten 401-430, XP055064300, DOI: 10.1021/cr60290a001 das ganze Dokument	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2013/000099

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 0802205	A2	22-10-1997	DE 19615485 A1	23-10-1997
			EP 0802205 A2	22-10-1997
			ES 2181944 T3	01-03-2003
			JP H1045826 A	17-02-1998
			US 5962596 A	05-10-1999
			US 5986013 A	16-11-1999
			US 6040420 A	21-03-2000

US 4252932	A	24-02-1981	BR 8008945 A	20-10-1981
			CA 1155250 A1	11-10-1983
			DD 154995 A5	05-05-1982
			DE 3067047 D1	19-04-1984
			EP 0030155 A1	10-06-1981
			ES 8303477 A1	01-05-1983
			JP S604217 B2	02-02-1985
			JP S55501089 A	11-12-1980
			JP S56501611 A	05-11-1981
			US 4252932 A	24-02-1981
			WO 8101565 A1	11-06-1981
			ZA 8007548 A	25-11-1981

DE 2331773	A1	23-01-1975	KEINE	

US 6632674	B1	14-10-2003	KEINE	

US 3466182	A	09-09-1969	BE 676318 A	10-08-1966
			CH 189066 A4	15-07-1970
			GB 1137392 A	18-12-1968
			NL 6601681 A	11-08-1966
			US 3466182 A	09-09-1969

US 2011015263	A1	20-01-2011	CN 101466372 A	24-06-2009
			EP 1978952 A2	15-10-2008
			JP 2009523841 A	25-06-2009
			US 2011015263 A1	20-01-2011
			WO 2007085806 A2	02-08-2007
