



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113640264 A

(43) 申请公布日 2021.11.12

(21) 申请号 202110912737.0

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2015.07.01

G01N 21/64 (2006.01)

G01N 21/01 (2006.01)

(30) 优先权数据

14/320,881 2014.07.01 US

(62) 分案原申请数据

201580043523.7 2015.07.01

(71) 申请人 艺康美国股份有限公司

地址 美国明尼苏达

(72) 发明人 J·魏格纳 E·布朗

J·阿特金斯 P·津恩

R·瓦利奇 胡兰花

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

代理人 张钦

权利要求书7页 说明书22页

(54) 发明名称

荧光聚合物在用于诊断测定清洁性能的标记组合物中的用途

(57) 摘要

本发明一般地涉及荧光标记组合物和其确定某一表面是否被清洁的用途。更具体地,所述标记组合物包含荧光聚合物。

1. 一种荧光标记组合物,其包含:

水分散性荧光聚合物,所述聚合物源自一种或多种可聚合的荧光单体单元和一种或多种可聚合的非荧光单体单元的聚合;

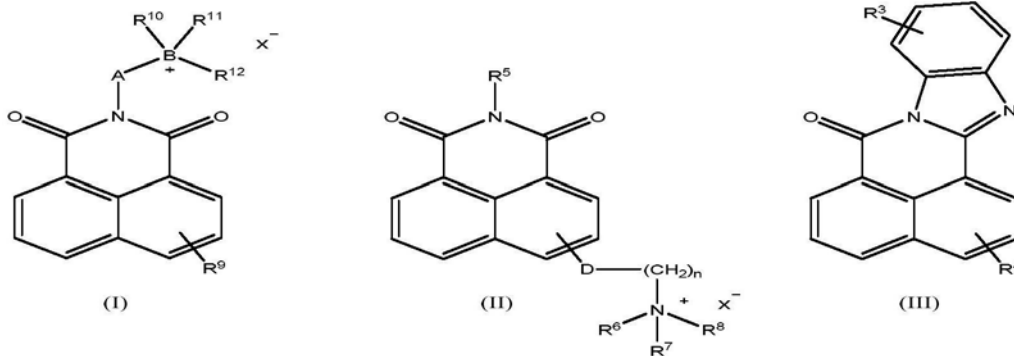
溶剂;和

增稠剂;

其中所述聚合物具有2-2000kDa的重均分子量、约310-400nm的光吸收光谱和约400-750nm的光发射光谱。

2. 权利要求1所述的组合物,其中所述单体单元具有结构(I)、(II)

或(III):



其中:

n为整数1-10;

A为烷基、烷氧基烷基、烷基酰氨基烷基、芳基或不存在;条件是:当A不存在时,E为氮且E直接键合至酰亚胺氮上;

E为硫或氮,条件是:当E为硫时,仅存在R<sup>10</sup>或R<sup>11</sup>中的一个;

D为氧、氮、硫或不存在,条件是:当D不存在时,(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>直接键合至环上的碳上;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地是磺酸或其盐、羧酸或其盐、烯丙氧基或乙烯基苄氧基,条件是:当R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>中的一个为磺酸或其盐或者羧酸或其盐时,另一个必须为烯丙氧基或乙烯基苄氧基;

R<sup>5</sup>为烷基、烷基氨基、羟基烷基或烯丙基;

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地是烷基;

R<sup>8</sup>为烯丙基、烷基、乙烯基苄基或2-羟基-3-烯丙氧基丙基;

R<sup>9</sup>为氢、烷基、烷氧基、卤素、磺酸或其盐、膦酸或其盐、二烷基氨基、烯丙氧基或乙烯基苄氧基;

R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>各自独立地是烷基;

R<sup>12</sup>为烯丙基、2-羟基-3-烯丙氧基丙基、乙烯基苄基、3-甲基丙烯酰氨基丙基、3-丙烯酰氨基丙基、2-丙烯酰氧基乙基或2-甲基丙烯酰氧基乙基;和

X<sup>-</sup>为阴离子。

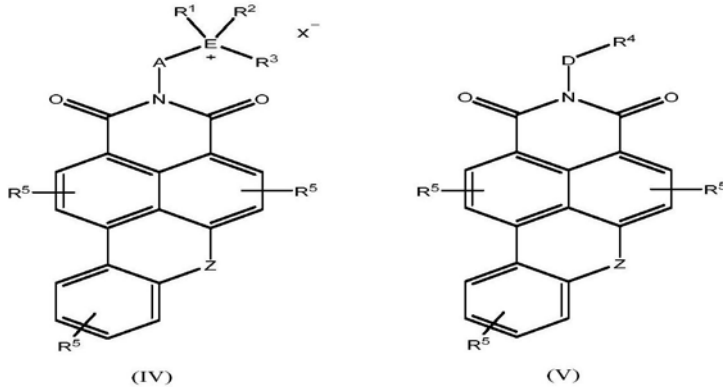
3. 权利要求2所述的组合物,其中所述单体单元具有结构(I)且选自4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺乙烯基苄基氯化季盐、4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基氯化季盐、和4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺烯丙基氯化季盐。

4. 权利要求2所述的组合物,其中所述单体单元具有结构(II)且为N-烯丙基-4-(2-N',

N'-二甲基氨基乙氧基) 萘二甲酰亚胺硫酸甲酯季盐。

5. 权利要求2所述的组合物, 其中所述单体单元具有结构(III)且为5-烯丙氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑或6-乙烯基苄氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑。

6. 权利要求1所述的组合物, 其中所述单体单元具有结构(IV)或(V):



其中:

A为烷基、烷氧基烷基、烷基酰氨基烷基、芳基或不存在; 条件是: 当A不存在时, E为氮且E直接键合至酰亚胺氮上;

E为硫或氮, 条件是: 当E为硫时, 仅存在R<sup>1</sup>或R<sup>2</sup>中的一个;

D为烷基、烷氧基烷基、烷氧基、烷基酰氨基烷基、烷基氨基、NH、芳基或不存在;

R独立地为氢或烷基;

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>各自独立地为烷基;

R<sup>3</sup>为烯丙基、2-羟基-3-烯丙氧基丙基、乙烯基苄基、3-甲基丙烯酰氨基丙基、3-丙烯酰氨基丙基、2-丙烯酰氧基乙基或2-甲基丙烯酰氧基乙基;

R<sup>4</sup>为烯丙基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基、2-羟基-3-烯丙氧基丙基、乙烯基苄基、2-丙烯酰氧基乙基和2-甲基丙烯酰氧基乙基;

每个R<sup>5</sup>独立地为氢、卤素、-NO<sub>2</sub>、-C(O)OH或其盐、-PO(OH)<sub>2</sub>或其盐、-SO<sub>2</sub>(OH)或其盐、或-SO<sub>2</sub>(NR<sub>2</sub>);

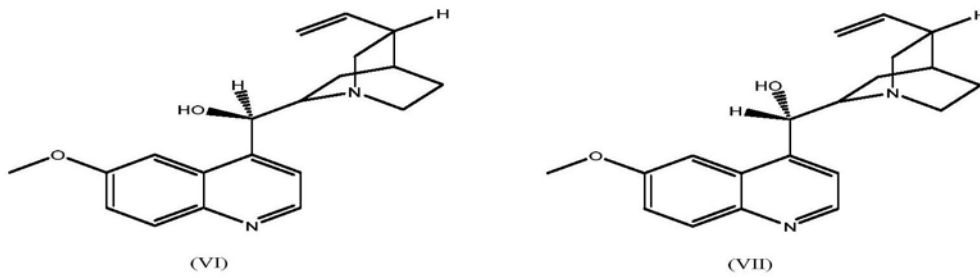
X<sup>-</sup>为阴离子; 和

Z为-CH<sub>2</sub>-、-C(O)-、-CR<sub>2</sub>-、-NR-、-NR<sub>2</sub><sup>+</sup>-、-N(OH)-、-O-、-S-、-S(O)-或-SO<sub>2</sub>-。

7. 权利要求6所述的组合物, 其中所述单体单元具有结构(IV)且选自磺化N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)苯并(k,1)氧杂蒽-3,4-二甲酰亚胺2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐、磺化N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)苯并(k,1)氧杂蒽-3,4-二甲酰亚胺乙烯基苄基氯化季盐和磺化N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)苯并(k,1)氧杂蒽-3,4-二甲酰亚胺烯丙基氯化季盐。

8. 权利要求6所述的组合物, 其中所述荧光单体单元具有结构(V)且为N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)苯并(k,1)氧杂蒽-3,4-二甲酰亚胺烯丙基氯化季盐。

9. 权利要求1所述的组合物, 其中所述单体单元(G)具有结构(VI)或(VII):



10. 权利要求2-9任一项所述的组合物,其中所述聚合物为荧光单体单元和可聚合的单体单元(Q)、(W)以及任选的(S)的无规聚合物,其中所述聚合物具有式 $G_a Q_j W_t$ 、 $G_a Q_v W_f S_c$ 或其组合,其中:

G为荧光单体单元;

Q为丙烯酸或其盐、甲基丙烯酸或其盐、马来酸或其盐、巴豆酸或其盐、马来酸酐、丙烯酰胺、或丙烯酰氨基甲基丙烷磺酸或其盐;

S为N-磺甲基丙烯酰胺或N-磺乙基丙烯酰胺;

W为丙烯酸或其盐、甲基丙烯酸或其盐、衣康酸或其盐、马来酸或其盐、马来酸酐、巴豆酸或其盐、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、乙烯基磺酸、苯乙烯磺酸酯、N-叔丁基丙烯酰胺、N-异丙基丙烯酰胺、N-丁氧基甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N,N-二乙基丙烯酰胺、二甲基氨基乙基丙烯酸酯甲基氯化季盐、二甲基氨基乙基丙烯酸酯苄基氯化季盐、二甲基氨基乙基丙烯酸酯硫酸甲酯季盐、二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯硫酸甲酯季盐、二甲基氨基乙基丙烯酰胺硫酸甲酯季盐、二甲基氨基丙基丙烯酰胺硫酸甲酯季盐、二甲基氨基丙基甲基丙烯酸酯硫酸甲酯季盐、二烯丙基二甲基氯化铵、N-乙烯基甲酰胺、二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯甲基氯化季盐、二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯苄基氯化季盐、甲基丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵、丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵、N,N'-亚甲基双丙烯酰胺、三烯丙基胺、三烯丙基胺的酸盐、乙二醇二甲基丙烯酸酯、2-(羟甲基)丙烯酸、2-羟乙基丙烯酸酯、2-羟丙基丙烯酸酯、2-羟丙基甲基丙烯酸酯、二乙二醇二甲基丙烯酸酯、三乙二醇二甲基丙烯酸酯、聚乙二醇二甲基丙烯酸酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、2-丙烯酰氨基2-甲基丙烷磺酸或其盐、乙烯基醇、乙酸乙烯酯或N-乙烯基吡咯烷酮,条件是:Q和W两者不能相同;

a为约0.001-10mol%;

c为约1-40mol%;

f为约1-97.999mol%;

j为0-99.999mol%;

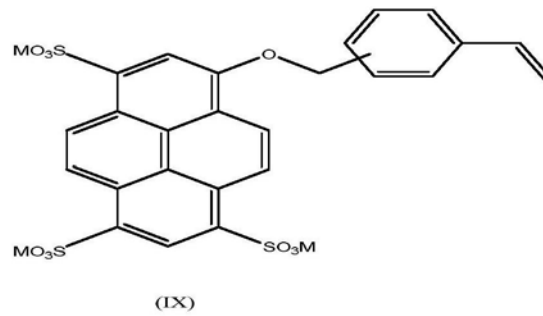
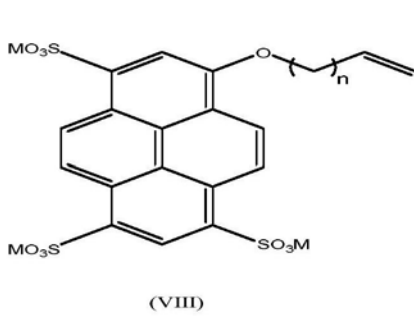
t为0-99.999mol%;

v为0-97.999mol%;

a、j和t的总和等于100mol% ;和

a、v、f和c的总和等于100mol%。

11. 权利要求1所述的组合物,其中所述单体单元具有结构(VIII)或(IX):



其中：

M为氢、钠、钾、铯、铷、铷、锂或铵；和

n为整数1、2、3、4、6或9。

12. 权利要求11所述的组合物，其中具有结构(VIII)的单体单元为8-(烯丙氧基)-1,3,6-芘三磺酸或其钠、钾、铯、铷、锂或铵盐。

13. 权利要求11所述的组合物，其中具有结构(IX)的单体单元为8-(3-乙炔基苄氧基)-1,3,6-芘三磺酸,8-(4-乙炔基苄氧基)-1,3,6-芘三磺酸,或其钠、钾、铯、铷、锂或铵盐。

14. 权利要求11-13任一项所述的组合物，其中所述聚合物为荧光单体单元和可聚合的单体单元(B)、(C)和(D)的无规聚合物，其中所述聚合物具有式 $G_x B_y$ 、 $G_x B_j C_k$ 、 $G_x B_m D_q$ 、 $G_x B_r C_s D_t$ 或其组合，其中：

B为丙烯酸或其盐、甲基丙烯酸或其盐、马来酸或其盐、马来酸酐、丙烯酰胺、巴豆酸或其盐、或其组合；

C为甲基丙烯酸或其盐、马来酸或其盐、马来酸酐、巴豆酸或其盐、衣康酸或其盐、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸或其盐、聚乙二醇单甲基丙烯酸酯、乙炔基膦酸或其盐、苯乙烯磺酸或其盐、乙炔基磺酸或其盐、3-烯丙氧基-2-羟基丙烷磺酸或其盐、N-烷基(甲基)丙烯酰胺、叔丁基(甲基)丙烯酸酯、N-烷基(甲基)丙烯酸酯、N-烷醇-N-烷基(甲基)丙烯酸酯、乙酸乙烯酯、2-羟基-N-烷基(甲基)丙烯酸酯、烷基乙炔基醚、烷氧基乙基丙烯酸酯、N-烷醇(甲基)丙烯酰胺、N,N-二烷基(甲基)丙烯酰胺、1-乙炔基-2-吡咯烷酮或其组合；

D为磺甲基丙烯酰胺或磺乙基丙烯酰胺；

G为荧光单体单元；

j为约1-98mol%；

k为约1.999-98mol%；

m为约1-95mol%；

q为约4.999-40mol%；

r为约1-89.999mol%；

s is约1-89.999mol%；

t为约5-40mol%；

x为约0.001-1mol%；

y为约99.000-99.999mol%；

x和y的总和等于100mol%；

x、j和k的总和等于100mol%；

x、m和q的总和等于100mol%；和

x、r、s和t的总和等于100mol%。

15. 权利要求1-14任一项所述的组合物，其中所述溶剂包括水、醇、亚烷基二醇烷基醚、二亚烷基二醇烷基醚或其组合。

16. 权利要求1-15任一项所述的组合物，其中所述增稠剂包括黄原胶、瓜尔胶、改性瓜尔胶、多糖、藻酸盐、改性淀粉、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素、疏水性改性羟乙基纤维素、疏水性改性羟丙基纤维素、聚丙烯酸酯、乙酸乙烯酯/醇共聚物、酪蛋白、聚氨酯共聚物、聚二甲基硅氧烷PEG-8聚丙烯酸酯、聚(DL-乳酸-共-羟基乙酸)、聚乙二醇、聚丙二醇、果胶或其组合。

17. 权利要求1-16任一项所述的组合物，其中所述组合物进一步包含防腐剂、pH调节剂、表面活性剂、或其组合。

18. 权利要求1-17任一项所述的组合物，其中所述组合物为即用型配制剂，所述配制剂包含约1-30wt%的荧光聚合物、约60-99wt%的溶剂、约0.05-10wt%的表面活性剂和约0.05-1wt%的增稠剂。

19. 一种确定某一位置是否被清洁的方法，所述方法包括：

将包含溶剂和水分散性荧光聚合物的荧光标记组合物施加到环境表面上的某个位置；  
和

确定在一个或多个清洁环境表面的机会之后任何的所述荧光聚合物是否保留在所述位置上，其中水分散性荧光聚合物源自一种或多种可聚合的荧光单体单元和一种或多种可聚合的非荧光单体单元的聚合或为荧光染料和非荧光聚合物的缀合物。

20. 一种确定某一位置是否被清洁的方法，所述方法包括将权利要求1-18任一项所述的组合物施加到环境表面上的某一位置，和确定在一个或多个清洁环境表面的机会之后任何荧光聚合物是否保留在所述位置上。

21. 权利要求19-20任一项所述的方法，其中所述方法进一步包括将所述位置暴露于UV辐射，以使任何残留的荧光聚合物发荧光。

22. 一种用于确定某一表面是否被清洁的试剂盒，所述试剂盒包括：

权利要求1-18任一项所述的组合物；

用于分配所述组合物的分配器或用于将所述组合物施加到表面的施加器；和  
发射波长为约350-400nm的光的UV光源。

23. 一种评估表面清洁的方法，所述方法包括：

将一定量的指示剂材料施加到在某一空间内的表面上，其中所述指示剂材料包括源自一种或多种可聚合的荧光单体单元和一种或多种可聚合的非荧光单体单元的聚合的水分散性荧光聚合物，所述聚合物具有2-2000kDa的重均分子量、约310-400nm的光吸收光谱和当暴露于UV辐射时约400-750nm的光发射光谱；

允许所述指示剂材料干燥；

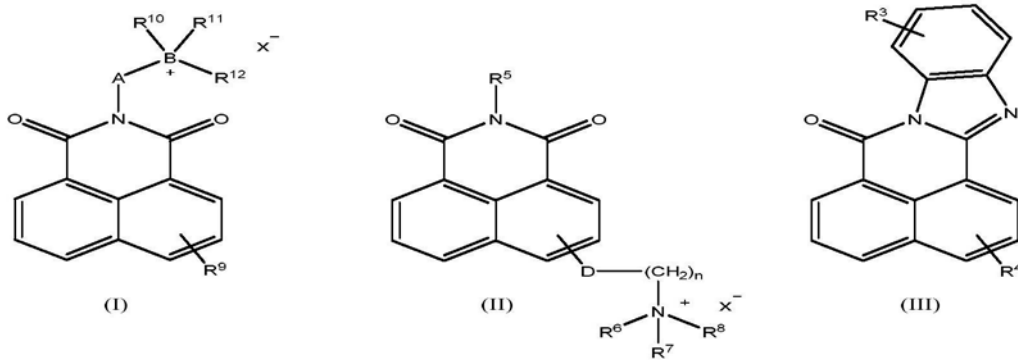
允许所述表面被清洁；和

通过将所述表面暴露于UV辐射来确定所述指示剂材料是否保留在所述表面上。

24. 权利要求23的方法，其中所述表面是在医院、养老院、长期护理设施、门诊、医生办公室、牙科诊所、餐馆、酒吧、夜总会、杂货店、酒店、银行、水疗中心、健身俱乐部、健身中心、

更衣室、日托中心、室内运动场、学校、会议中心、办公楼、公共厕所、电影院、礼拜场所、公共交通、飞机、出租车、游船和轮渡中的高触摸物体的表面。

25. 权利要求23的方法,其中所述可聚合的荧光单体单元具有结构(I)、(II)或(III):



其中:

n为整数1-10;

A为烷基、烷氧基烷基、烷基酰氨基烷基、芳基或不存在;条件是:当A不存在时,E为氮且E直接键合至酰亚胺氮上;

E为硫或氮,条件是:当E为硫时,仅存在R<sup>10</sup>或R<sup>11</sup>中的一个;

D为氧、氮、硫或不存在,条件是:当D不存在时,(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>直接键合至环上的碳上;

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>各自独立地是磺酸或其盐、羧酸或其盐、烯丙氧基或乙烯基苄氧基,条件是:当R<sup>3</sup>或R<sup>4</sup>中的一个为磺酸或其盐或者羧酸或其盐时,另一个必须为烯丙氧基或乙烯基苄氧基;

R<sup>5</sup>为烷基、烷基氨基、羟基烷基或烯丙基;

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地是烷基;

R<sup>8</sup>为烯丙基、烷基、乙烯基苄基或2-羟基-3-烯丙氧基丙基;

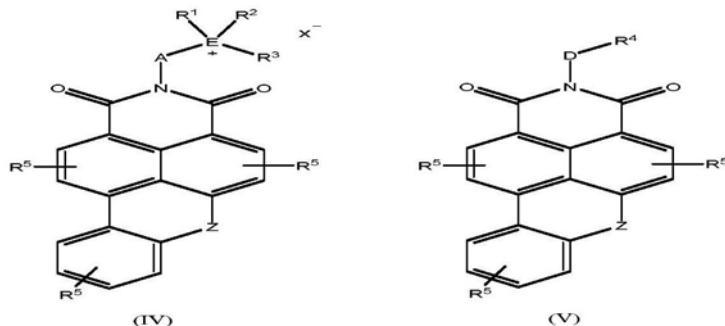
R<sup>9</sup>为氢、烷基、烷氧基、卤素、磺酸或其盐、膦酸或其盐、二烷基氨基、烯丙氧基或乙烯基苄氧基;

R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>各自独立地是烷基;

R<sup>12</sup>为烯丙基、2-羟基-3-烯丙氧基丙基、乙烯基苄基、3-甲基丙烯酰氨基丙基、3-丙烯酰氨基丙基、2-丙烯酰氧基乙基或2-甲基丙烯酰氧基乙基;和

X<sup>-</sup>为阴离子。

26. 权利要求23的方法,其中所述可聚合的荧光单体单元具有结构(IV)或(V):



其中:

A为烷基、烷氧基烷基、烷基酰氨基烷基、芳基或不存在;条件是:当A不存在时,E为氮且E直接键合至酰亚胺氮上;

E为硫或氮,条件是:当E为硫时,仅存在 $R^1$ 或 $R^2$ 中的一个;

D为烷基、烷氧基烷基、烷氧基、烷基酰氨基烷基、烷基氨基、NH、芳基或不存在;

R独立地为氢或烷基;

$R^1$ 和 $R^2$ 各自独立地是烷基;

$R^3$ 为烯丙基、2-羟基-3-烯丙氧基丙基、乙烯基苄基、3-甲基丙烯酰氨基丙基、3-丙烯酰氨基丙基、2-丙烯酰氧基乙基或2-甲基丙烯酰氧基乙基;

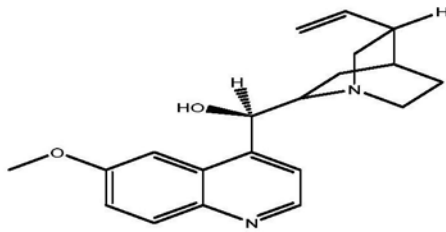
$R^4$ 为烯丙基、丙烯酰基、甲基丙烯酰基、2-羟基-3-烯丙氧基丙基、乙烯基苄基、2-丙烯酰氧基乙基和2-甲基丙烯酰氧基乙基;

每个 $R^5$ 独立地为氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-C(O)OH$ 或其盐、 $-PO(OH)_2$ 或其盐、 $-SO_2(OH)$ 或其盐、或 $-SO_2(NR_2)$ ;

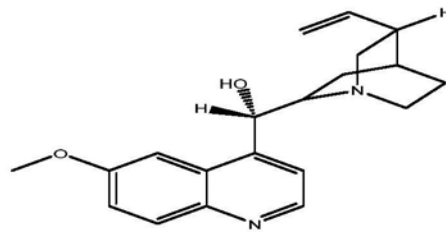
$X^-$ 为阴离子;和

Z为 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CR_2-$ 、 $-NR-$ 、 $-NR_2^+-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-SO_2-$ 。

27. 权利要求23的方法,其中所述可聚合的荧光单体单元具有结构(VI)或(VII):

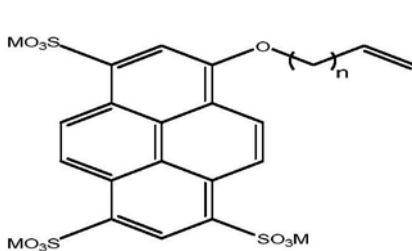


(VI)

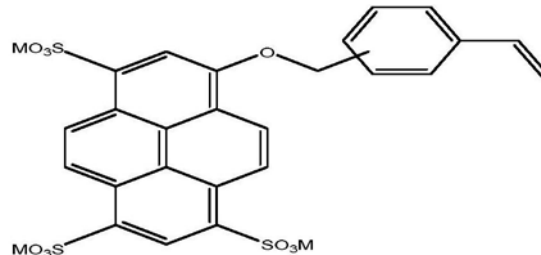


(VII)

28. 权利要求23的方法,其中所述可聚合的荧光单体单元具有结构(VIII)或(IX):



(VIII)



(IX)

其中:

M为氢、钠、钾、铯、铷、锂或铵;和

n为整数1、2、3、4、6或9。

29. 权利要求23的方法,其中所述指示剂材料为包含约8-16wt%的荧光聚合物、约1-6wt%的两性表面活性剂、约0.1-0.4wt%的增稠剂、0.1-0.7wt%的防腐剂和67-91wt%的溶剂的组合物。

## 荧光聚合物在用于诊断测定清洁性能的标记组合物中的用途

[0001] 本申请是申请号为201580043523.7申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明一般地涉及荧光标记组合物和其确定某一表面是否被清洁的用途。更具体地,所述标记组合物包含荧光聚合物。

### 背景技术

[0003] 院内感染或医院获得性感染(HAI)是承认出于除了特异性感染的一些原因病人在医疗保健机构中获得的感染。HAI可以在交付医疗保健的任何环境中获得,包括急性护理医院,非卧床护理环境,长期护理设施,例如养老院和专业护理设施。尽管某些个人如危重症者、老人、小孩以及免疫系统受损的那些的风险更大,但是在医生就诊或住院期间没有病人免于获得感染的风险。

[0004] 造成显著院内问题的病原体包括MRSA(甲氧西林金抗性黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*), VRE(万古霉素抗性肠球菌 *Enterococcus*), 和艰难梭菌(*C. difficile*)。它们的重要性源自抵抗目前可用治疗和在住院病人周围环境中快速传播的能力的组合。MRSA引起皮肤和伤口感染、肺炎和血流感染。VRE存在于肠和泌尿道感染中。艰难梭菌也存在于肠道感染中表现为严重腹泻。对于每种这些病原体,用现存的抗生素控制是有问题的,即使不是不可能。疾病控制中心(CDC)估计,在美国至少2百万人受到有抗生素抗性的细菌的感染和至少23,000人由于这些感染直接导致死亡。与抗生素抗性相关的大多数死亡发生在医疗环境中,例如医院和养老院。

[0005] 院内感染预防指南包括遵守无菌技术,病人之间频繁洗手,使用一次性物品,病人隔离,和改进的空气过滤。此外,所有病人护理区域的高质量清洁和消毒是很重要的,尤其是病人附近的表面。污染的环境表面提供了医疗保健相关病原体传播的重要的潜在来源,因为一些病原体可以长期存活。艰难梭菌的细菌孢子例如能够在医疗设施中存活长达五个月。

[0006] 鉴于上述情况,需要评估在医院、长期护理设施和其它医疗保健环境中的清洁遵守。一种这样的方法是评估环境表面、特别是由CDC指定的那些“高触摸物体”(HTO)的清洁彻底性的荧光标记系统。在该方法中,包含在UV光下发荧光的化学标记物的半透明靶向溶液可以应用于HTO。干燥的标记溶液随后通过用喷洒消毒剂润湿和用擦拭湿布去除。手持式UV光用于确定房间中标记的HTO是否被清洁。

[0007] 然而,当荧光标记在清洁过程中没有彻底去除时,使用荧光标记系统审核清洁效率受到损害。已经发现,使用小分子荧光增白剂作为荧光团的目前产品在紫外光下留下“重影”标记,其不能从表面进一步洗掉。典型的荧光增白剂具有对表面的高亲和性,其在旧表面、高度多孔表面和用氧化剂(例如漂白剂,过氧化物)清洁的表面上变得有问题。在环境表面中孔、划痕、刻痕、坑痕和蚀刻的存在使得更难以从表面完全去除荧光增白剂。因此,需要开发在清洁后不留下残余物的荧光标记组合物。

## 发明内容

[0008] 提供了荧光标记组合物,其包含水分散性荧光聚合物、溶剂和增稠剂,其中所述聚合物源自一种或多种可聚合的单体单元和一种或多种可聚合的非荧光单体单元的聚合。所述聚合物具有2-2000kDa的重均分子量,和具有约310-400nm的光吸收光谱和约400-750nm的光发射光谱。

[0009] 还提供了确定某一位置是否被清洁的方法。所述方法包括将荧光标记组合物施加到环境表面上的某一位置,和确定在一个或多个清洁环境表面的机会之后任何荧光聚合物是否保留在所述位置上。

[0010] 还提供了确定某一位置是否被清洁的另一方法。所述方法包括将包含溶剂和水分散性荧光聚合物的荧光标记组合物施加到环境表面上的某一位置,所述聚合物源自一种或多种可聚合的荧光单体单元和一种或多种可聚合的非荧光单体单元的共聚;和确定在一个或多个清洁环境表面的机会之后任何荧光聚合物是否保留在所述位置上。

[0011] 还提供了试剂盒。所述试剂盒包含荧光标记组合物,用于分配所述组合物的分配器或用于将所述组合物施加到表面的施加器,和任选的UV光发射光源。

[0012] 其它目的和特征将部分是显而易见的,和部分在下文中指出。

## 具体实施方式

[0013] 本发明组合物可以用作用于清洁方法的荧光标记物,和特别适合于医疗保健环境。所述组合物是稳定的,低发泡的,快速干燥的,容易去除的,和具有允许用于宽范围应用的粘度。这些组合物形成的膜在正常条件下难以看见且不易通过偶然接触去除。沉积在环境表面上的膜在紫外光下发荧光和可以通过用手持式UV光发射光源(如UV手电筒)检查而容易可视化。包含荧光标记物的膜通过常用于清洁和消毒医院的环境表面的化学品来去除,例如次氯酸钠,过乙酸溶液,过氧化物溶液,和季铵化合物消毒剂。所述组合物的独特之处在于,当在这样的清洁方法中去除所述组合物时,它们不留下残余物或“重影”标记。

[0014] 本发明组合物包含荧光聚合物和表现出对包含小分子荧光增白剂的现有技术配制剂的改进。常规配制剂会在其施加的地方留下“重影”标记或模糊的轮廓。这在当这样的常规配制剂施加到旧表面、多孔表面和之前用氧化剂清洁的表面时尤其如此。

[0015] 将荧光团引入荧光聚合物似乎改进了从表面去除组合物,从而它不留下残余物或“重影”标记。通常荧光团为显示出高表面亲和性的大有机分子。亲和性对于例如其中希望荧光团沉积的印刷或洗衣的应用是有利的。然而,在可去除的标记凝胶情况下,荧光团的高度亲和性对从表面(尤其是含有孔、划痕、坑痕和其它表面缺陷的表面)去除具有负面后果。尽管不希望受限于任何特定理论,认为荧光团结合的聚合物组合物和固体表面之间的接触会导致聚合物吸附,但聚合物的尺寸防止其沉积在孔、划痕、坑痕和其它表面缺陷中。此外,当清洁或消毒溶液经由微纤维、布、海绵、拖把、擦拭、高压喷洒或其它形式的机械清洁施加到表面时,聚合物在水中的溶解度也有助于从表面去除荧光团。

[0016] 所述组合物可以配制为具有适合于通过例如在荧光笔上发现的那些的泡沫施加垫或毡尖垫应用的粘度。常规配制剂对于这类型的应用而言通常太粘,和当轻轻擦在表面上时产生厚的团(glob)。该团干燥为粗且粘的固体,其在施加的地方清晰可见。相反地,公开的组合物为低发泡且快速干燥的,和不在表面上留下任何粗或粘的残余物。相反地,如果

所述组合物的粘性不足,它会沿垂直表面向下流动。这在表面上很重要,所述表面包括但不限于光开关,圆形浴室栏杆(rounded bath rail),镜子,门手柄,扶手,触摸屏显示器和门,在其中施加的产品可潜在地流入或流到不希望的区域上。

[0017] 本发明荧光标记组合物包含水溶性可分散荧光聚合物、溶剂和增稠剂,所述聚合物源自一种或多种可聚合的荧光单体单元和一种或多种可聚合的非荧光单体单元的聚合。所述组合物可以进一步包含其它添加剂如表面活性剂、防腐剂、pH调节剂或其组合,如在下文进一步讨论。

[0018] 所述组合物可以为在使用前稀释为所需浓度的浓缩物。替代地,所述组合物可以为“即用型”且以所需的使用浓度提供在希望的施加器中。当所述组合物为即用型配制剂时,所述组合物包含约1-30wt%的荧光聚合物、约60-99wt%的溶剂和约0.05-1wt%的增稠剂。优选地,即用型组合物包含约4-25wt%的荧光聚合物、约50-95wt%的溶剂、和约0.1-0.4wt%的增稠剂。更优选地,即用型组合物包含约8-16%的荧光聚合物、约67-91wt%的溶剂、约0.1-0.4wt%的增稠剂、约0.1-0.7wt%的防腐剂和任选的pH调节剂。

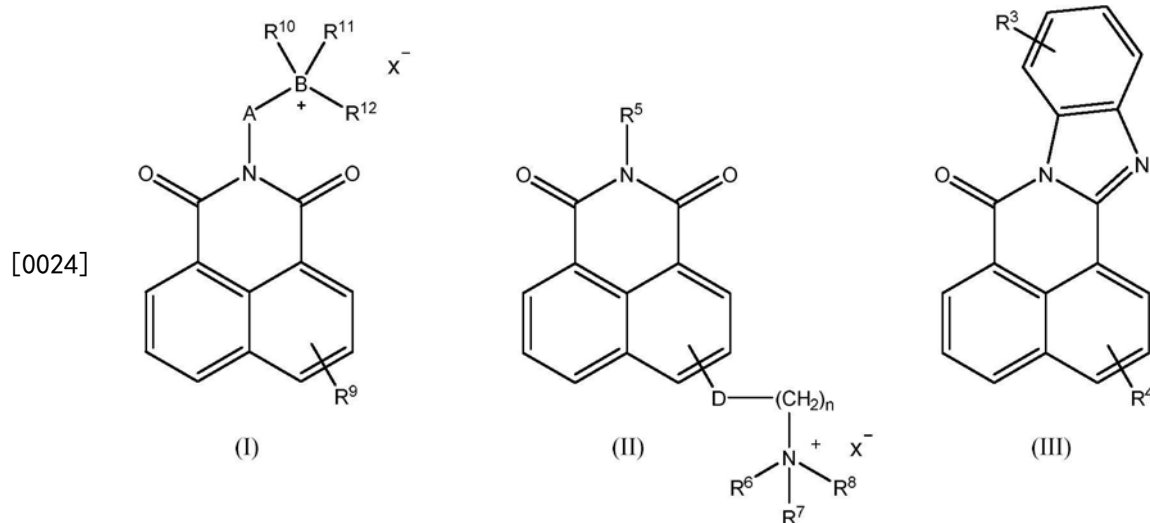
[0019] “即用型”组合物可以包含表面活性剂。所述组合物包含约1-30wt%的荧光聚合物、约60-99wt%的溶剂、约0.05-1wt%的增稠剂和约0.05-10wt%的表面活性剂。优选地,即用型组合物包含约4-25wt%的荧光聚合物、约50-95wt%的溶剂、约0.1-0.4wt%的增稠剂和约0.5-10wt%的表面活性剂。更优选地,即用型组合物包含约8-16%的荧光聚合物、约67-91wt%的溶剂、约0.1-0.4wt%的增稠剂、约1-6wt%的表面活性剂、约0.1-0.7wt%的防腐剂和任选的pH调节剂。

[0020] 当所述组合物为浓缩形式时,荧光聚合物与表面活性剂的重量比、荧光聚合物与增稠剂的重量比或各成分的其他相对比例与即用型组合物中的相同,但所述组合物包含更少量的溶剂。

[0021] 荧光单体

[0022] 用于制备组合物的荧光聚合物的可聚合的荧光单体包括但不限于具有结构(I)至(IX)的化合物,如下所示。

[0023] 荧光单体可以具有结构(I)、(II)或(III):



[0025] 其中:

[0026] n为整数1-10;

[0027] A为烷基,烷氧基烷基,烷基酰氨基烷基,芳基或不存在;条件是:当A不存在时,E为氮且E直接键合至酰亚胺氮上;

[0028] E为硫或氮,条件是:当E为硫时,仅存在 $R^{10}$ 或 $R^{11}$ 中的一个;

[0029] D为氧,氮,硫或不存在,条件是:当D不存在时, $(CH_2)_n$ 直接键合至环上的碳上;

[0030]  $R^3$ 和 $R^4$ 各自独立地是磺酸或其盐,羧酸或其盐,烯丙氧基或乙烯基苄氧基,条件是:当 $R^3$ 或 $R^4$ 中的一个为磺酸或其盐或者羧酸或其盐时,另一个必须为烯丙氧基或乙烯基苄氧基;

[0031]  $R^5$ 为烷基,烷基氨基,羟基烷基或烯丙基;

[0032]  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是烷基;

[0033]  $R^8$ 为烯丙基,烷基,乙烯基苄基或2-羟基-3-烯丙氧基丙基;

[0034]  $R^9$ 为氢,烷基,烷氧基,卤素,磺酸或其盐,膦酸或其盐,二烷基氨基,烯丙氧基或乙烯基苄氧基;

[0035]  $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 各自独立地是烷基;

[0036]  $R^{12}$ 为烯丙基,2-羟基-3-烯丙氧基丙基,乙烯基苄基,3-甲基丙烯酰氨基丙基,3-丙烯酰氨基丙基,2-丙烯酰氧基乙基或2-甲基丙烯酰氧基乙基;和

[0037]  $X^-$ 为阴离子。

[0038] 具有结构(I)、(II)或(III)的单体可以通过使取代或非取代的萘二甲酸酐与伯胺反应来合成。该胺可以为脂族,取代的脂族,乙烯基,或二胺如1,2-二氨基取代的芳族化合物或肼。这些合成所需的材料可商购获得和可以获自例如Sigma-Aldrich。为了影响水溶性,所得部分可以季铵化以在荧光分子上产生阳离子电荷。可聚合的部分可以通过在芳环上取代或在季铵化或酰亚胺化过程中引入。

[0039] 具有结构(I)的荧光单体可以为4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺乙烯基苄基氯化季盐( $R^9 = -OMe$ ,  $A = -(CH_2)_3-$ ,  $B = N$ ,  $R^{10}$ 和 $R^{11} = Me$ ,  $R^{12} = 4-$ 乙烯基苄基,  $X = Cl$ ,其中OMe为甲氧基)。

[0040] 具有结构(I)的荧光单体可以为4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺烯丙基氯化季盐( $R^9 = -OMe$ ,  $A = -(CH_2)_3-$ ,  $B = N$ ,  $R^{10}$ 和 $R^{11} = Me$ ,  $R^{12} =$ 烯丙基,  $X = Cl$ ,其中OMe为甲氧基)。

[0041] 具有结构(I)的荧光单体可以为4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐( $R^9 = -OMe$ ,  $A = -(CH_2)_3-$ ,  $B = N$ ,  $R^{10}$ 和 $R^{11} = Me$ ,  $R^{12} = -[CH_2CH(OH)CH_2OCH_2CH=CH_2]$ ,  $X = OH$ ,其中OMe为甲氧基)。出于该应用的目的,该单体是指“BRT1”。

[0042] 具有结构(II)的荧光单体可以为N-烯丙基-4-(2-N',N'-二甲基氨基乙氧基)萘二甲酰亚胺硫酸甲酯季盐( $D = 0$ ,  $n = 2$ ,  $R^5 =$ 烯丙基,  $R^6$ 和 $R^7$ 和 $R^8 = Me$ ,和 $X = -OS(O)_2OMe$ )。

[0043] 具有结构(III)的荧光单体可以为5-烯丙氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑( $R^3 = -CO_2H$ 和 $R^4 = -OCH_2CH=CH_2$ )。

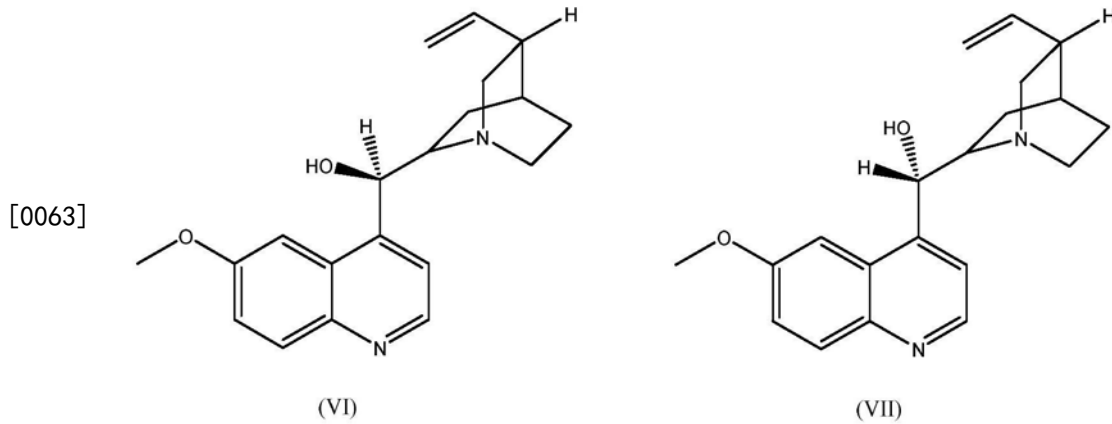
[0044] 具有结构(III)的荧光单体可以为6-乙烯基苄氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑( $R^3 = -CO_2H$ 和 $R^4 = 4-$ 乙烯基苄氧基)。

[0045] 具有结构(I)、(II)或(III)的单体的合成公开于美国专利6,645,428,其通过参考引入以描述这些单体、由这些单体制备的聚合物以及这样的单体和聚合物的合成。



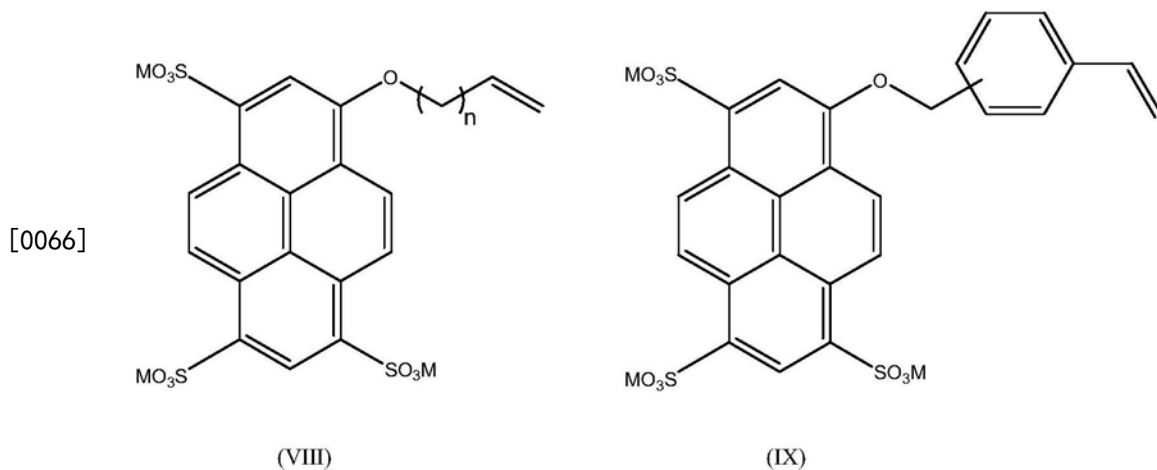
dyes for synthetic-polymer fibres,"Journal of the Society of Dyers and Colourists,1989,105:29-35中的方法合成和根据H.Troster在美国专利3,888,863中描述的程序进行碘化。

[0062] 荧光单体可以具有结构(VI)或(VII):



[0064] 单体(VI)为奎宁且为可商购自Sigma-Aldrich Company。单体(VII)为奎尼丁,也可商购自Sigma-Aldrich。奎尼丁,也称为(S)-(6-甲氧基喹啉-4-基)((2R,4S,8R)-8-乙烯基奎宁环-2-基)甲醇,是奎宁的立体异构体。

[0065] 荧光单体可以具有结构(VIII)或(IX):



[0067] 其中:

[0068] M为氢,钠,钾,铯,铷,锂或铵;和

[0069] n为整数1,2,3,4,6或9。

[0070] 具有结构(VIII)的荧光单体可以为8-(烯丙氧基)-1,3,6-芘三磺酸(n=1,M=H)。

[0071] 具有结构(IX)的荧光单体可以为8-(3-乙烯基苄氧基)-1,3,6-芘三磺酸或8-(4-乙烯基苄氧基)-1,3,6-芘三磺酸(M=H)。

[0072] 这三种单体通过使8-羟基芘-1,3,6-三磺酸三钠盐(也称为荧光黄)分别与烯丙基氯、3-乙烯基苄基氯和4-乙烯基苄基氯反应来制备。这些荧光单体的合成公开于美国专利6,312,644,其通过参考引入以描述这些单体、由这些单体制备的聚合物以及这样的单体和聚合物的合成。

[0073] 在制备且分离荧光单体之后,可以制备包含这些荧光单体的聚合物。聚合一般地

在水溶液中通过一种荧光单体与一种或多种水溶性烯属不饱和单体的聚合进行。各种聚合物引发剂可以用于聚合,其中包括热和氧化还原引发剂。

[0074] 荧光聚合物

[0075] 本发明组合物可以包含以及该方法可以利用荧光聚合物,所述荧光聚合物源自一种或多种可聚合的荧光单体单元与一种或多种非荧光单体单元的直接聚合,所述非荧光单体单元包括但不限于丙烯酸,丙烯酰胺或2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸(以商标名 **AMPS®**可商购自Lubrizol Corporation的特定单体)。

[0076] 荧光单体可以与一种、两种或三种另外的单体聚合以得到所需的荧光聚合物。

[0077] 本发明组合物可以包含以及该方法可以利用包含荧光染料和非荧光聚合物的缀合物。例如,可以当经由非荧光聚合物衍生化引入荧光团时,形成这样的聚合物。可以通过在该聚合物链上的恰当的官能团,例如经由酯、酰胺或醚键接,将荧光染料共价键合至该聚合物。这里,在聚合过程中荧光染料侧接于该聚合物主链和不引入该聚合物主链。

[0078] 用于本文的组合物和方法的荧光聚合物不同于其中荧光染料被非荧光聚合物封装、涂覆或包埋的荧光材料。

[0079] 本发明的荧光聚合物包含约0.001-10mol%的荧光单体,优选约0.01-0.4mol%,和最优选约0.05-0.35mol%。出于该专利应用的目的,荧光聚合物中所有单体的摩尔百分比基于用于聚合反应的单体的重量百分比计算。

[0080] 聚合物内各单体的摩尔百分比由对于聚合物给出的通式中的下标表示。例如,对于源自荧光单体单元(G)和可聚合的单体单元(Q)和(W)且具有式 $G_a Q_j W_t$ 的聚合物,下标a为单体(G)的摩尔百分比,下标j为单体(Q)的摩尔百分比,和下标t为单体(W)的摩尔百分比。

[0081] 荧光聚合物由特性粘度(IV)和利用差示折射率检测器(GPC/DRI)使用标准物的凝胶渗透色谱法来表征。

[0082] 适合于标记组合物的荧光聚合物的Mw可以为2-2000kDa,优选3-100kDa,和最优选5-50kDa。

[0083] 荧光材料(荧光团)在暴露于紫外光时辐射可见光。荧光聚合物具有约310-400nm、优选约350-400nm和更优选约365-395nm的光吸收光谱。荧光聚合物具有约400-750nm、优选约400-720nm、更优选约410-700nm的光发射光谱。

[0084] 荧光聚合物可以为荧光单体单元(I)-(VII)和可聚合的单体单元(Q)、(W)以及任选的(S)的无规聚合物,其中聚合物具有式 $G_a Q_j W_t$ 、 $G_a Q_j W_t S_c$ 或其组合,其中:

[0085] G为本文所述的荧光单体单元;

[0086] Q为丙烯酸或其盐,甲基丙烯酸或其盐,马来酸或其盐,巴豆酸或其盐,马来酸酐,丙烯酰胺,或丙烯酰氨基甲基丙烷磺酸或其盐;

[0087] S为N-磺甲基丙烯酰胺或N-磺乙基丙烯酰胺;

[0088] W为丙烯酸或其盐,甲基丙烯酸或其盐,衣康酸或其盐,马来酸或其盐,马来酸酐,巴豆酸或其盐,丙烯酰胺,甲基丙烯酰胺,乙烯基磺酸,苯乙烯磺酸酯,N-叔丁基丙烯酰胺,N-异丙基丙烯酰胺,N-丁氧基甲基丙烯酰胺,N,N-二甲基丙烯酰胺,N,N-二乙基丙烯酰胺,二甲基氨基乙基丙烯酸酯甲基氯化季盐,二甲基氨基乙基丙烯酸酯苄基氯化季盐,二甲基氨基乙基丙烯酸酯硫酸甲酯季盐,二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯硫酸甲酯季盐,二甲基氨基乙基丙烯酰胺硫酸甲酯季盐,二甲基氨基丙基丙烯酰胺硫酸甲酯季盐,二甲基氨基丙基

甲基丙烯酰胺硫酸甲酯季盐,二烯丙基二甲基氯化铵,N-乙烯基甲酰胺,二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯,二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯甲基氯化季盐,二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯苜基氯化季盐,甲基丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵,丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵,N,N'-亚甲基双丙烯酰胺,三烯丙基胺,三烯丙基胺的酸盐,乙二醇二甲基丙烯酸酯,2-(羟甲基)丙烯酸,2-羟乙基丙烯酸酯,2-羟丙基丙烯酸酯,2-羟丙基甲基丙烯酸酯,二乙二醇二甲基丙烯酸酯,三乙二醇二甲基丙烯酸酯,聚乙二醇二甲基丙烯酸酯,甲基丙烯酸缩水甘油酯,2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸或其盐,乙烯基醇,乙酸乙烯酯或N-乙烯基吡咯烷酮,条件是Q和W两者不能相同;

[0089] a为约0.001-10mol%;

[0090] c为约1-40mol%;

[0091] f为约1-97.999mol%;

[0092] j为0-99.999mol%;

[0093] t为0-99.999mol%;

[0094] v为0-97.999mol%;

[0095] a、j和t的总和等于100mol%;和

[0096] a、v、f和c的总和等于100mol%.

[0097] 优选地,聚合物具有式 $G_a Q_j W_t$ ,其中Q为丙烯酸和W为丙烯酰胺;聚合物具有式 $G_a Q_j W_t$ ,其中Q为丙烯酸和W为2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸;或聚合物具有式 $G_a Q_v W_f S_c$ ,其中Q为丙烯酸,W为丙烯酰胺,和S为N-磺甲基丙烯酰胺.G可以为本文所述的荧光单体单元(I)-(VII)中的任一种。

[0098] 式 $G_a Q_j W_t$ 的优选聚合物源自荧光单体4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐、丙烯酸和2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸的聚合,其中a为0.2,j为80.9,和t为18.9.出于该应用的目的,该三聚物被称为“聚合物A”。

[0099] 式 $G_a Q_j W_t$ 的第二优选聚合物源自荧光单体4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐、丙烯酸和2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸的聚合,其中a为0.2,j为96.1,和t为3.7.出于该应用的目的,该三聚物被称为“聚合物B”。

[0100] 荧光聚合物可以为荧光单体单元(VIII)或(XIX)和可聚合的单体单元(B)、(C)和(D)的无规聚合物,其中聚合物具有式 $G_x B_y G_x B_j C_k G_x B_m D_q G_x B_r C_s D_t$ 或其组合,其中:

[0101] B为丙烯酸或其盐,甲基丙烯酸或其盐,马来酸或其盐,马来酸酐,丙烯酰胺,巴豆酸或其盐,或其组合;

[0102] C为甲基丙烯酸或其盐,马来酸或其盐,马来酸酐,巴豆酸或其盐,衣康酸或其盐,丙烯酰胺,甲基丙烯酰胺,2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸或其盐,聚乙二醇单甲基丙烯酸酯,乙烯基膦酸或其盐,苯乙烯磺酸或其盐,乙烯基磺酸或其盐,3-烯丙氧基-2-羟基丙烷磺酸或其盐,N-烷基(甲基)丙烯酰胺,叔丁基(甲基)丙烯酸酯,N-烷基(甲基)丙烯酸酯,N-烷醇-N-烷基(甲基)丙烯酸酯,乙酸乙烯酯,2-羟基-N-烷基(甲基)丙烯酸酯,烷基乙烯基醚,烷氧基乙基丙烯酸酯,N-烷醇(甲基)丙烯酰胺,N,N-二烷基(甲基)丙烯酰胺,1-乙烯基-2-吡咯烷酮,或其组合;

[0103] D为磺甲基丙烯酰胺或磺乙基丙烯酰胺;

[0104] G为本文所述的荧光单体单元;

[0105] j为约1-98mol%；

[0106] k为约1.999-98mol%；

[0107] m为约1-95mol%；

[0108] q为约4.999-40mol%；

[0109] r为约1-89.999mol%；

[0110] s为约1-89.999mol%；

[0111] t为约5-40mol%；

[0112] x为约0.001-1mol%；

[0113] y为约99.000-99.999mol%；

[0114] x和y的总和等于100mol%；

[0115] x、j和k的总和等于100mol%；

[0116] x、m和q的总和等于100mol%；和

[0117] x、r、s和t的总和等于100mol%。

[0118] 优选地，聚合物具有式 $G_xB_y$ ，其中B为丙烯酸或其盐；聚合物具有式 $G_xB_jC_k$ ，其中B为丙烯酸或其盐，和C为丙烯酰胺；聚合物具有式 $G_xB_mD_q$ ，其中B为丙烯酸或其盐，和D为磺甲基丙烯酰胺；或聚合物具有式 $G_xB_rC_sD_t$ ，其中B为丙烯酸或其盐，C为丙烯酰胺，和D为磺甲基丙烯酰胺。对于这些聚合物，荧光单体单元(G)具有结构(VIII)或(XIX)。

[0119] 荧光聚合物的合成

[0120] 荧光聚合物可以按照在含水介质中的常规自由基聚合的程序进行合成。它们可以例如通过以下来进行制备：(i)乳液聚合；(ii)分散聚合，或(iii)溶液聚合。对于包含磺甲基化或磺乙基化丙烯酰胺的那些聚合物，首先使用丙烯酰胺部分产生该聚合物，和然后使用适合的试剂如甲醛和焦亚硫酸钠将丙烯酰胺基团磺甲基化。

[0121] 经由油包水乳液聚合的高分子量聚合物制备描述于美国专利2,982,749、3,284,393和3,734,873；Hunkeler, D.、Hamielec, A.和Baade W.的“Mechanism, Kinetics and Modelling of the Inverse-Microsuspension Homopolymerization of Acrylamide,”，Polymer (1989), 30 (91):127-142；以及D.Hunkeler和A.E.Hamielec的“Mechanism, Kinetics and Modelling of Inverse-Microsuspension Polymerization: 2.Copolymerization of Acrylamide with Quaternary Ammonium Cationic Monomers,”；Polymer (1991), 32 (14):2626-2640。

[0122] 提供油包水乳液聚合物合成的通用程序来说明荧光聚合物的制备。聚合过程中的特定组分(例如单体、引发剂和链转移剂)的类型和数量取决于被合成的聚合物(阳离子,阴离子,非离子)的类型而变化。

[0123] 通过在水中将一种或多种水溶性单体和任选的聚合添加剂(如无机盐、螯合剂、pH缓冲液、链转移剂和支化剂或交联剂)混合在一起来制备含水相。为了合成荧光聚合物，将可聚合的荧光单体以所需的量包含在含水相中。

[0124] 通过将惰性烃液体与一种或多种油性表面活性剂混合在一起来制备有机相。表面活性剂混合物应该具有低亲水性-亲油性平衡(HLB)数以确保油连续性乳液的形成。可商购的用于油包水乳液聚合的恰当的表面活性剂编制在North American Edition of McCutcheon's Emulsifiers&Detergents中。可以加热油相以确保形成均匀油溶液。

[0125] 将油相加入装配有混合器、热电偶、氮吹扫管和冷凝器的反应器中。利用强烈搅拌将含水相添加至包含油相的反应器形成乳液。将所得乳液加热至所需的温度,利用氮气吹扫,和添加自由基引发剂。将反应混合物在所需的温度下在氮气气氛下搅拌若干小时。当完成反应时,将油包水乳液聚合物冷却至室温,其中可以添加任何所需的后聚合添加剂,例如抗氧化剂,或高HLB表面活性剂(如在美国专利3,734,873中所述)。

[0126] 所得乳液聚合物为自由流动的液体。可通过利用强烈混合在高HLB表面活性剂存在下将所需量的乳液聚合物添加至水中来生产油包水乳液聚合物的水溶液(如在美国专利3,734,873中所述)。

[0127] 分散体聚合物的制备描述于美国专利4,929,655,5,006,590,5,597,858,和5,597,859,和欧洲专利0630909和0657478中。

[0128] 提供分散体聚合物合成的通用程序来说明荧光聚合物的制备。聚合过程中特定组分(例如,盐和稳定剂聚合物)的类型和数量取决于被合成的聚合物(阳离子,阴离子,非离子)的类型而变化。

[0129] 将包含一种或多种无机盐、一种或多种水溶性单体和聚合添加剂(如螯合剂、pH缓冲液、链转移剂、支化剂或交联剂和水溶性稳定剂聚合物)的水溶液加入装配有混合器、热电偶、氮吹扫管和冷凝器的反应器。将单体溶液强烈混合,加热至所需的温度,和然后添加水溶性引发剂。使用氮气吹扫溶液同时维持该温度和混合若干小时。此后,将溶液冷却至室温,和任选地将后聚合添加剂加入反应器。水溶性聚合物的水连续分散体为粘度通常为100-10,000cP(在低剪切速率下测量)的自由流动液体。为了合成荧光聚合物,将可聚合的荧光单体以所需的量包含在水溶液中。

[0130] 提供溶液聚合物合成的通用程序来说明荧光聚合物的制备。一种适合的方法如下。将一种或多种单体添加至反应容器,之后利用适合的碱中和。可以在中和之后将荧光单体添加至该单体溶液,或替代地,添加至反应容器。然后将确定量的水添加至反应容器,然后将反应容器加热和使用氮气吹扫。可以将聚合催化剂初始添加至反应容器中或在反应过程期间进料至反应容器中。将水溶性聚合引发剂(如偶氮或氧化还原引发剂或其组合)与单体溶液一起在分开的进料中经过相同量的时间(通常为2-6小时)添加至反应混合物中。将反应温度维持在约60-70°C。可以在完成添加后使用另外的引发剂以降低残余单体水平。

[0131] 荧光标记组合物中的其它组分

[0132] 所述组合物可以为水稀的液体、粘稠液体、凝胶或固体。如果以增稠液体或凝胶的形式被包含,则所述组合物可以具有允许其在压力下可流动(例如,非牛顿流体)的粘度。当使用Brookfield LVT粘度计在25°C利用#1转子以60rpm测量时,示例性粘度包括约10-6,000cp,优选为约20-200cp。

[0133] 所述组合物包含增稠剂。增稠剂提供在清洁之前降低产物的无意涂抹的手段和作为改变产物粘度以适于应用的手段。示例性增稠剂包括但不限于黄原胶,瓜尔胶,改性瓜尔胶,多糖,支链淀粉,藻酸盐,改性淀粉,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素,羟乙基纤维素,疏水性改性羟乙基纤维素,疏水性改性羟丙基纤维素,聚丙烯酸酯,乙酸乙烯酯/醇共聚物,酪蛋白,聚氨酯共聚物,聚二甲基硅氧烷PEG-8聚丙烯酸酯,聚(DL-乳酸-共-羟基乙酸),聚乙二醇,聚丙二醇,果胶或其组合。优选地,增稠剂为纤维素聚合物如羟乙基纤维素。

[0134] 增稠剂可以约0.01-2wt%、约0.05-1wt.%和约0.1-0.5wt%的量存在于所述组合物中。

[0135] 所述组合物任选地包含表面活性剂以有助于所述组合物以层的形式沉积在表面上而不在表面上结珠 (bead up)。表面活性剂可以为非离子表面活性剂,阴离子表面活性剂,阳离子表面活性剂,两性表面活性剂,有机硅表面活性剂,或其组合。

[0136] 示例性非离子表面活性剂包括但不限于线性烷基烷氧基化物,聚环氧烷烃,烷基酚烷氧基化物,支链醇烷氧基化物,仲醇烷氧基化物,蓖麻油烷氧基化物,烷基胺烷氧基化物,脂肪酸烷氧基化物,山梨醇油酸酯烷氧基化物,脂肪链烷醇酰胺,烷基二烷醇酰胺,聚亚烷基二醇烷基酰胺,包含芳族或脂族疏水基团和聚醚亲水基团的双子表面活性剂,或其组合。

[0137] 示例性阴离子表面活性剂包括但不限于C6-C18脂肪酸羧酸盐,烷基磺酸盐,烷基硫酸盐,烷基膦酸盐,烷基磷酸盐单酯,烷基磷酸盐二酯,烷基磺基丁二酸盐,酰基乳酸盐,氨基酸碱表面活性剂(例如,甘氨酸盐,谷氨酸盐,丙氨酸盐,肌氨酸盐),线性烷基苯磺酸盐,烷基芳基磺酸盐,芳基烷基磺酸盐烷基多葡萄糖苷,烷基醚羧酸盐,和硫酸化的蓖麻油或其组合。

[0138] 示例性阳离子表面活性剂包括但不限于季化的糖衍生的表面活性剂,季化的多糖,烷基多糖,烷氧基化胺,烷氧基化醚胺,十六烷基三甲基溴化铵,十六烷基三甲基氯化铵,二(十八烷基)二甲基氯化铵,二癸基二甲基氯化铵,三甲基十六烷基氯化铵,苜蓿素氯化铵,苯扎氯铵, **Bronidox®** (即,5-溴-5-硝基-1,3-二氧六环), **Glucquat 125®** (例如,月桂基甲基葡萄糖聚醚-10羟丙基二甲基氯化铵) 或其组合。

[0139] 示例性两性表面活性剂包括但不限于烷基氧化胺,N-烷基氨基丙酸,N-烷基-β-亚氨基二丙酸,咪唑啉羧酸盐,烷基甜菜碱,烷基酰氨基胺,烷基酰氨基甜菜碱,烷基磺酸盐甜菜碱,烷基两性二乙酸盐,烷基两性乙酸盐,烷基磺基甜菜碱,聚合磺基甜菜碱,两性羟丙基磺酸盐,磷脂酰胆碱,磷脂酰乙醇胺,磷脂酰丝氨酸,鞘磷脂,烷基酰氨基丙基磷脂酰PG-二甲基氯化铵或其组合,其中两性表面活性剂中的烷基具有C6-C22的碳长度。优选的两性表面活性剂包括β-丙氨酸-N-(2-羧乙基)-N-(2-乙基己基)-单钠盐(以 **Tomamine®** Amphoteric 400从Air Products可商购)和辛酰两性二丙酸二钠(以 **Mackam®** 2CYSF从Rhodia可商购)。

[0140] 示例性有机硅表面活性剂包括但不限于聚二甲基硅氧烷聚醚,聚二甲基硅氧烷共聚醚,聚二甲基硅氧烷胺,聚二甲基硅氧烷磷酸酯,聚二甲基硅氧烷聚醚羧酸酯,聚二甲基硅氧烷季胺,三硅氧烷表面活性剂或其组合。

[0141] 当表面活性剂存在时,表面活性剂可以约0.01-10wt%、约0.1-7wt%和约0.2-5wt%的量存在于所述组合物中。

[0142] 所述组合物包含溶剂以有助于溶解性和缩短在表面上所述组合物的干燥时间。示例性溶剂包括但不限于水,甲醇,乙醇,正丙醇,异丙醇,正丁醇,2-丁醇,异丁醇,正戊醇,戊基醇,4-甲基-2-戊醇,2-苯基乙醇,正己醇,2-乙基己醇,苯甲醇,乙二醇,乙二醇苯基醚,乙二醇单正丁基醚乙酸酯,丙二醇,丙二醇单烷基醚和二烷基醚,丙二醇苯基醚,丙二醇二乙酸酯,二丙二醇,二丙二醇单和二烷基醚,三丙二醇单烷基醚和二烷基醚,1,3-丙烷二醇,2-

甲基-1,2-丁二醇,3-甲基-1,2-丁二醇,甘油,甲酸甲酯,甲酸乙酯,甲酸正丙酯,甲酸异丙酯,甲酸正丁酯,乙酸甲酯,乙酸正丙酯,乙酸异丙酯,乙酸异丁酯,乳酸甲酯,乳酸乙酯,乳酸丙酯,二甲基甲酰胺,丙酸正丙酯,丙酸正丁酯,丙酸正戊酯,乙酸戊酯,甲基乙基酮,甲基异丁基酮,二异丁基酮,乙胺,乙醇胺,二乙醇胺,甲酸,乙酸,丙酸,丁酸,丙酮,乙腈,乙醛,二甲亚砜,四氢呋喃或其混合物。

[0143] 优选地,溶剂包括水。水可以来自任何来源,其中包括去离子水,自来水,软化水,及其组合。所述组合中水的量为约40-99wt%,优选约60-95wt%,和更优选约70-90wt%。

[0144] 溶剂可以包括水和有机溶剂。包括水和至少一种有机溶剂的溶剂的总量为约60-99wt%,优选约70-95wt%,和更优选约75-90wt%。

[0145] 所述组合可以进一步包含防腐剂、pH调节剂或其组合。

[0146] 所述组合可以任选包含防腐剂以防止微生物在所述组合中生长。示例性防腐剂包括但不限于苯氧基烷醇,苯甲酸盐,烷基氯异噻唑啉酮,烷基异噻唑啉酮,苯甲酸盐,山梨酸盐,烷基对羟基苯甲酸酯,甘油,乙二醇,脲,乙内酰脲,苯扎铵盐或其组合。

[0147] 当防腐剂存在时,防腐剂可以0.01-5wt%、约0.01-2.5wt%和约0.01-1wt%的量存在于所述组合中。

[0148] 可以使用适合的酸性或碱性pH调节剂调节所述组合物的pH。示例性pH调节剂包括但不限于:羧酸(例如,酸、钠盐和钾盐形式的柠檬酸,葡萄糖酸,羟基乙酸,乳酸,琥珀酸,乙酸,甲酸,抗坏血酸);氨基酸(例如,酸和盐形式的甘氨酸,组氨酸,异亮氨酸,赖氨酸,蛋氨酸,谷氨酰胺,半胱氨酸,天冬酰胺,精氨酸,丙氨酸,谷氨酸,天冬氨酸);磷酸(例如,酸、钠盐和钾盐形式);氢氧化钾,碳酸钾,碳酸氢钾,氢氧化钠,碳酸钠,碳酸氢钠,氢氧化铵,伯胺(例如,乙醇胺,氨基甲基丙醇,三(羟甲基)氨基甲烷),仲胺(例如,二异丙基胺),叔胺(例如,三乙胺,三异丙基胺,次氨基三乙酸),二胺或其盐(乙二胺,乙二胺四乙酸,N-(2-羟乙基)乙二胺-N,N',N'-三乙酸,四羟丙基乙二胺),三胺或其盐(例如,二亚乙基三胺五乙酸)或其组合。

[0149] 为了制备标记组合物,在环境温度下结合荧光聚合物、溶剂、增稠剂和任选的添加剂(如表面活性剂、防腐剂和pH调节剂)和彻底混合。当使用改性纤维素醚增稠剂制备标记组合物时,有利的是在添加荧光聚合物之前活化纤维素醚。对于即用型组合物,将添加所需量的溶剂。对于浓缩溶液,通常添加减少体积的溶剂。

[0150] 适合组分的商购来源的实例如下:

[0151] 表1

组分	描述	商标名	供应商	
[0152]	增稠剂	羟丙基甲基纤维素	Methocel® 40-100	Dow Chemical
		羟乙基纤维素	Natrosol® 250 H4BR	Ashland
		黄原胶, 清澈	Keltrol® CG-T	CP Kelco
		由麦芽三糖单元组成的多糖聚合物	Pullulan®	Hayashibara Biochemical
[0152]	表面活性剂	$\beta$ -丙氨酸, N-(2-羧乙基)-N-(2-乙基己基)-单钠盐	Tomamine® Amphoteric 400	Air Products
		$\beta$ -丙氨酸, N-(2-羧乙基)	Tomamine®	Air Products

	基)-N-[3-(辛氧基)丙基]-单钠盐	Amphoteric 12	
	烷氧基丙基胺	Tomamine® AO-405	Air Products
	线性 C9/C10/C11 乙氧基化醇 (8 摩尔 EO)	Tomadol® 91-8	Air Products
	C9-11 乙氧基化醇和 C10-16 乙氧基化醇的专有共混物	Tomadol® 901	Air Products
	支链的 C10 乙氧基化 Guerbet 醇 (8 摩尔 EO)	Lutensol XP-80	BASF
	N,N-二甲基十二烷-1-胺氧化物	Barlox® 12i	Lonza
	辛酰两性二丙酸二钠	Mackam® 2CYSF	Rhodia
	二乙基己基磺基琥珀酸钠	Mackanate® DOS-75	Rhodia
[0153]	溶剂	水	
	2-丙醇	Isopropyl alcohol	Brenntag
	丙二醇正丙基醚	Dowanol® PnP	Dow Chemical
	二丙二醇正丙基醚	Dowanol® DPnP	Dow Chemical
	丙二醇甲基醚	Dowanol® PM	Dow Chemical
防腐剂	1,2-苯并异噻唑啉-3-酮	Proxel® GXL	Arch Biocides
	苯氧乙醇	Phenoxetol®	Clariant
	苯甲酸钠		EMERALD KALAMA CHEMICAL, LLC
	氯甲基异噻唑啉酮	Kathon® CG	Dow Chemical
pH 调节剂	氢氧化钠 (50%在水中的溶液)		Sigma-Aldrich
	柠檬酸 (50%在水中的溶液)		Tri-Chem Industries

[0154] 荧光标记组合物的用途

[0155] 清洁病房是医院中的持续过程。占用房间的每个病人可能经受由医院的之前占用者留下的病原体,反过来,可以将他或她的特定病原体引入病房环境。在病人住院期间,病原体也可以通过与医疗保健供应商、工作人员和来访者的接触而引入病房中。房间清洁的目的是降低感染到房间占用者的环境传播的可能性。一些房间位置每天清洁,而其它在病人占用后被清洁。一般地,这样的清洁无人监管。房间占用者健康的关联可提供清洁质量的指标,尽管具有显著的努力和显著的延迟。

[0156] 下文讨论的实施例说明了其中监测可以提供对于目前清洁活动与对院内感染控制是否一致的及时评估,任何可以具有客观评估在各种医疗保健环境中的清洁和消毒活动的潜力。包含暴露于UV光时发荧光的聚合物的无毒组合物不引人注意,且仍可以通过家政产品容易去除。小体积的所公开的组合物可以秘密地施加到清洁后的病房中的目标位置以及清洁后再评估的目标。

[0157] 监测方法可以指出传统位置的可接受的清洁但是对于携带和输送微生物病原体具有显著潜力的其它位置的差的清洁。集成程序可以识别医院清洁和目标修复努力中的这样的缺点以加快病原体水平的降低。

[0158] 例如,病房通常包括与床栏杆、床板、窗帘和窗帘支架相关的床。病人电话箱和电话通常位于床附近和提供通信,其中电话放在桌子上。通常存在椅子和提供额外的座位。包括水龙头、手柄和便盆冲洗装置的洗涤槽提供清洗设施。包括洗涤槽和手柄的马桶存在于

病人浴室中。扶手杆提供病人使用马桶的支撑。进入房间和浴室是通常经由手柄或推板的接合通过门。室内灯可以通过室内灯开关板上监测的室内灯开关来调节。浴室灯可以通过浴室灯开关板上固定的浴室灯开关来调节。病房可以具有电视,其操作通过远程控制单元来控制。房间可以具有工作站,其具有计算机、键盘和键盘扶手。

[0159] 监测的目标位置是对应于表面区域的那些和可以基于其类型选择为“高触摸物体”(HTO)。这样的目标可以包括马桶手柄,马桶座圈,便盆冲洗装置,水龙头手柄,门把手或门手柄,推板,抓板,马桶区域扶手杆,电话听筒,呼叫按钮,桌,椅座,椅臂,床栏杆,窗帘,室内灯开关,计算机鼠标,键盘腕托和皂液分配器。

[0160] 以可能的程度,对于所述组合物的适合位置包括容易清洁且在被病人和医疗保健工作者的手最频繁污染的物体的部分的附近的区域。由于这种分开,置于这些位置的组合物在所述组合物的布置和随后该位置的检查之间的间隔期间中不通过病人的行动去除。此外,邻近病人接触区域的位置使得可使所述组合物清洁与病人接触区域的清洁关联。实例为马桶手柄,其与最可能在使用期间接收病人接触和被污染的区域分开但在其附近。

[0161] 所述组合物可以通过施加器或施加器系统可控地施加到某一位置。所公开的组合物可以使用宽范围的施加器来施加,包括但不限于喷洒施加器(例如,具有 $5^{\circ}$ - $60^{\circ}$ 或 $15^{\circ}$ - $30^{\circ}$ 的喷洒角),泡沫垫施加器,鞋抛光型施加器,毡尖施加器(类似于荧光笔),刷,辊,擦拭,或固体形成(例如橡皮类型,固体笔,粉笔等)。施加器可以为塑料挤压瓶或具有连接到端部的泡沫垫的挤压瓶或安瓿的组合。所公开的组合物可以具有允许对于目前可得配制剂的先前不可接受的其它施加方法的粘度,例如分配至单独凝胶施加器或施加垫或如在荧光笔中所发现的那些的毡尖垫。

[0162] 所述组合物可以为在施加器中、在表面上或两者中不引人注意的、透明的、半透明的、不透明的或半不透明的。优选地,所述组合物为环境稳定的,无毒的,快速干燥的,由喷洒消毒剂、液体消毒剂或其它清洁剂快速润湿的,和通过光磨损容易去除的。

[0163] 为了客观评估清洁结果,所公开的组合物被施加到表面如本文所指的高触摸物体,和允许干燥。由于干燥的组合物不占据可能遭遇来自日常活动磨损的位置,其去除可以假设为清洁活动的结果。干燥的组合物为透明或半透明的且为通常不引人注意的,因此从事清洁活动的那些人没有察觉到其位置。这使得清洁人员执行其工作而对于物体上荧光标记组合物的存在没有偏见。

[0164] 在清洁后,使用UV光源检查高触摸物体以确定标记是否去除,表明物体是否被彻底清洁。示例性UV光源发射约310-400nm、优选约350-400nm、更优选365-395nm的光。该波长范围具有足够的选择性,使得当用UV光源照亮时,干燥的组合物容易可见,但是没有用所述组合物标记的表面不发荧光。UV光源可以为例如笔、棒或手电筒。UV光源优选为具有 $5-40^{\circ}$ 、 $10-30^{\circ}$ 或 $15-20^{\circ}$ 的辐射圆锥角的笔。

[0165] 所述组合物可以为在使用前稀释至所需浓度的浓缩物。替代地,所述组合物可以为“即用型”且在所需的施加器中以所需的使用浓度提供。所公开的组合物可以整批存储和然后分至分配器或施加器用于使用。

[0166] 使用适合的施加器将荧光标记组合物施加到高触摸物体。示例性施加器包括但不限于泡沫施加器,喷洒容器,棉签或辊式分配器。

[0167] 在使用消毒剂清洁HTO之前使荧光标记组合物在高触摸物体表面上干燥。示例性

消毒剂包括例如醇,季铵化合物,基于氯的产物,过氧化氢和酚。

[0168] 可以例如使用微纤维布、棉纤维布、一次性织造布或无纺布来使用清洁溶液/消毒剂。

[0169] 在清洁后,使房间中的光尽可能暗淡,使用UV光照明HTO的表面,和通过视觉观察是否存在荧光标记。

[0170] 移动式应用可以用于帮助医院记录和当检查房间时跟踪清洁结果。当审计师检查清洁后的房间时,他们识别来自房间内的高触摸物体列表的物体是否通过或失败。数据可以无线发送、汇总和分析。

[0171] 基于数据,可以准备关于清洁有效性的报告。这样的报告可以包括例如清洁的高触摸物体的百分比,与执行清洁程序之前收集的基准数据的比较和识别区域用于改进。数据收集和记录系统的实例见于美国专利8,639,527,其以引用方式全文引入本文。

[0172] 荧光标记组合物可在医院、疗养院、长期护理机构、诊所、医生的办公室和其它卫生保健环境中用于监测高触摸表面的清洁。此外,所述组合物可以在其它环境中更广泛地用于监测清洁/消毒过程。例如,荧光标记组合物适用于其它地方,例如,餐馆,酒吧,夜总会,杂货店,酒店,银行,牙科诊所,水疗中心,健身俱乐部和健身中心,更衣室,日托中心,室内运动场,学校,会议中心,办公楼,公共厕所,电影院,礼拜场所(如教堂,寺庙,犹太教堂,清真寺),公共交通(如火车,地铁,公共汽车,有轨电车),飞机,出租车,游船和轮渡。假如可以在允许使用UV光进行荧光可视化的区域中进行检查,本发明的方法和组合物可以用于任何位置或区域,其中希望对特定表面的清洁或消毒或表面收集进行验证。

[0173] 还提供了试剂盒,其包括荧光标记组合物,用于分配所述组合物的分配器或用于将所述组合物施加到表面的施加器,和任选的便携式紫外光发射光源。UV光源发射具有约310-400nm、优选约350-400nm、更优选365-395nm的波长的光。例如,试剂盒中的UV光源可以为12LED灯UV手电筒(例如,Abco Tech 12 LED UV 375nm 3AAA手电筒),其发射波长为375nm的光。

[0174] 如在本描述和所附权利要求书中所使用的,以下术语具有所指的含义,除非上下文另有要求:

[0175] 荧光材料(荧光团)在暴露于紫外光时辐射可见光。荧光团吸收由产生激发单重态的外部源供给的能量光子( $h\nu_{EX}$ )。在有限时间和能量的局部耗散后,较低能量和更长波长的能量光子( $h\nu_{EX}$ )从松弛单重激发态发射,使荧光团返回到其基态。吸收激发光和发射再辐射光之间的时间间隔通常小于百万分之一秒。在激发和发射波长之间的差称为斯托克斯(Stokes)位移。量子产率是荧光团效率的指标(即每吸收的光子发射的光子的比例)和消光系数是可以由荧光团所吸收的光的量。量子产率和消光系数对于每个荧光团是特定的,并且相乘计算荧光分子的亮度。

[0176] 紫外(UV)光是波长为400-100nm的电磁辐射。该波长范围短于可见光的范围。

[0177] 聚合物是由称为“单体”或“单体单元”的重复单元组成的大分子化学化合物。如本文所用的,聚合物的最长连续聚合链称为“主链”。所有的其它聚合物链为侧链或支链。源自单一单体聚合的聚合物为均聚物。源自两种单体聚合的聚合物为共聚物。源自三种单体聚合的聚合物为三聚物。本发明中的聚合物由至少两种不同的单体组成,和因此术语“聚合物”在本文指的是共聚物、三聚物等。如本文所用的,术语“无规聚合物”指的是包含多于一

种单体单元的聚合物,其中单体沿着聚合物链以无规顺序连接。

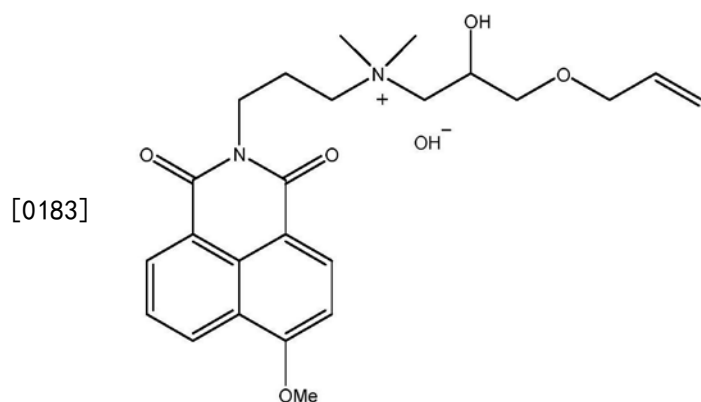
[0178] 聚合物的分子量为组成聚合物的不同尺寸分子的混合物中的分子的平均重量。最常用于表征聚合物的两种平均值为数均分子量 ( $M_n$ ) 和重均分子量 ( $M_w$ )。本文中所有的分子量为使用聚苯乙烯磺酸酯标准物校准通过凝胶渗透色谱法 (GPC) 确定的重均分子量 ( $M_w$ )。为了检测,使用折射率和荧光检测器两者。使用的柱为 **Micra®** GPC500+GPC100。流动相为包含 0.15M 甲酸铵的 70/30 水/乙腈 (以降低少量高度芳族未反应的荧光单体的粘性)。

[0179] 已详细描述了本发明,显而易见的是,可进行调整和变化而不脱离所附权利要求书中限定的本发明范围。

[0180] 实施例

[0181] 提供以下非限制性实施例来进一步说明本发明。

[0182] 实施例 1: 荧光单体 4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐 (“BRT1”) 的合成



[0184] 步骤一: 4-氯-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)-萘二甲酰亚胺 (I) 的合成

[0185] 向 500mL 装配有机械搅拌器 (1/2 月型 Teflon 叶片) 和水冷凝器的 3 颈圆底烧瓶中装入 4-氯-1,8-萘二甲酸酐 (23.3g, 0.1mol), 3-二甲基氨基丙基胺 (10.37g, 0.102mol), 和冰乙酸 (21mL)。伴随搅拌将混合物加热至回流达 3 小时。当冷却时, 添加去离子水 (200mL), 之后加入 50% 的氢氧化钠溶液 (32g, 0.3875mol)。通过过滤收集所得棕褐色沉淀物, 用去离子水洗涤, 和在真空下干燥。

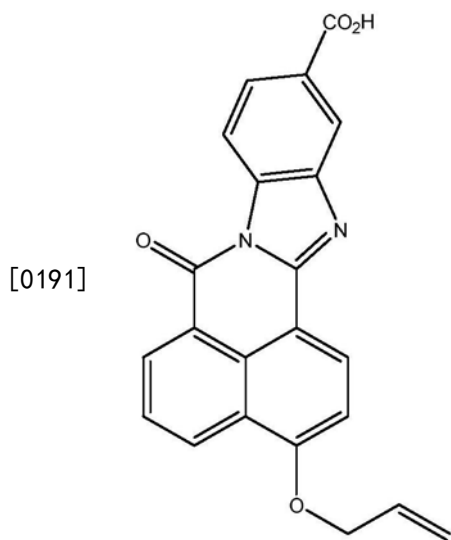
[0186] 步骤二: 4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)-萘二甲酰亚胺 (II) 的合成

[0187] 向 250mL 装配有机械搅拌器 (1/2 月型 Teflon 叶片) 和水冷凝器的 3 颈圆底烧瓶中装入全部量的上文产生的 4-氯-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺 (I)、甲醇钠 (10.8g, 0.2mol) 和甲醇 (25mL)。伴随搅拌将烧瓶的内容物加热至回流达 5 小时。当冷却时, 使用 12M 盐酸中和过量的甲醇钠直到 pH 为约 10.5。将溶剂汽提和将粗的橙色/黄色残余物直接用于下一步骤。

[0188] 步骤三: 4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)-萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐 (“BRT1”) 的合成

[0189] 50mL 圆底烧瓶中装入 4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺 (II) (3.0g, 9.612mmol), 烯丙基缩水甘油醚 (1.15g, 10mmol) 和去离子水 (37mL)。伴随搅拌将烧瓶的内容物加热至 60°C。在大约三十分钟后反应溶液变得均匀。将反应保持在该温度达 2.5 小时, 和然后冷却。<sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与预期产物的结构一致。

[0190] 实施例2: 荧光单体5-烯丙氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑的合成



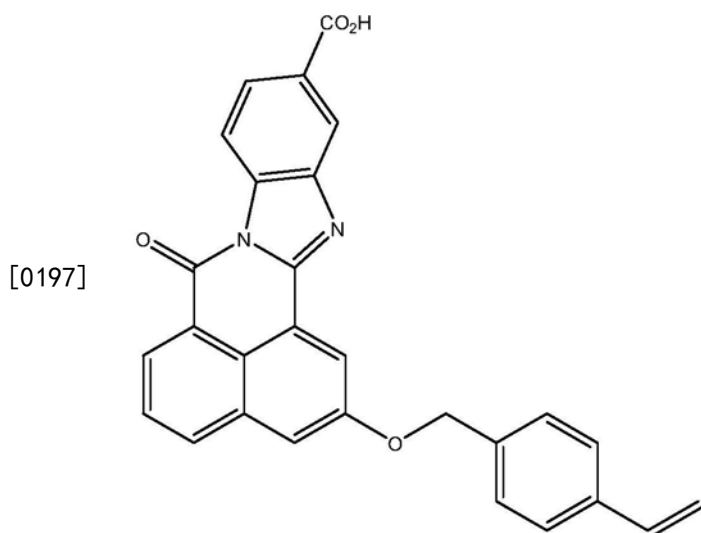
[0192] 步骤一: 5-氯-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑 (I) 的合成

[0193] 向100mL圆底烧瓶中装入4-氯-1,8-萘二甲酸酐(4.65g, 19.99mmol), 3,4-二氨基苯甲酸(3.08g, 20.24mmol), 和冰乙酸(50mL)。将混合物在氮气下在回流下加热5小时和然后冷却。收集固体, 用异丙醇洗涤, 和在真空下干燥。

[0194] 步骤二: 5-烯丙氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑的合成

[0195] 向300mL Parr反应器中装入5-氯-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑 (I) (0.7g, 2.01mmol), 烯丙基醇(20mL, 0.294mol), 和氢氧化钾(0.23g, 4.1mmol)。将反应器吹扫10分钟, 密封, 和然后在150°C加热四小时。当冷却时, 将挥发物汽提, 和获得粗的橙色固体。

[0196] 实施例3: 荧光单体6-乙烯基苄氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑的合成



[0198] 步骤一: 6-羟基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑 (I) 的合成

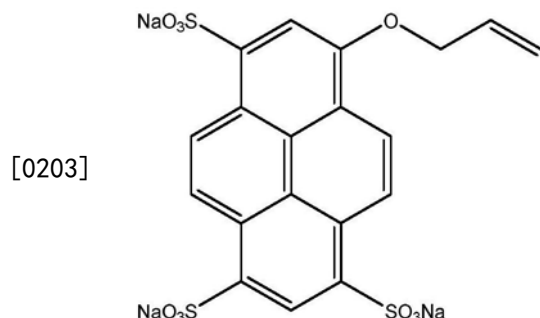
[0199] 向100mL圆底烧瓶中装入3-羟基-1,8-萘二甲酸酐(4.29g, 20.04mmol), 3,4-二氨基苯甲酸(3.04g, 19.97mmol), 和冰乙酸(50mL)。将混合物在氮气下在回流下加热5小时和

然后冷却。收集固体,用异丙醇洗涤,和在真空下干燥。

[0200] 步骤二:6-乙烯基苄氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1'2'-苯并咪唑的合成

[0201] 向100mL圆底烧瓶中装入6-羟基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑(I) (1.66g,4.5mmol),乙烯基苄基氯(0.92g,6.05mmol),和碳酸钾(2.38g,10mmol)。将混合物在回流下在丙酮中加热八小时和然后冷却。然后将混合物倾入水中,酸化,和收集橙色固体。

[0202] 实施例4:荧光单体8-(烯丙氧基)-1,3,6-萘三磺酸三钠盐的合成



[0204] 在氮气气氛下向100mL烧瓶中装入8-羟基-1,3,6-萘三磺酸(2.62g,5.0mmol)和干燥的二甲亚砷(25mL)。添加50%的氢氧化钠水溶液(6.0mmol),并将反应混合物在室温下搅拌二十分钟。在一部分中,添加烯丙基氯(0.46g,6.0mmol)。在室温下持续搅拌另外6小时。将反应混合物过滤去除氯化钠,然后将二甲亚砷溶剂在真空(1.0torr)下在40℃下蒸馏掉。将残余物在100mL丙酮中搅拌。过滤不可溶的产物、收集和干燥,从而以黄色固体形式以90%以上的产率生产8-(烯丙氧基)-1,3,6-萘三磺酸三钠盐。

[0205] 实施例5:荧光聚合物A[0.2mol%的4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)-萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐/80.9mol%的丙烯酸/18.9mol%的2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸]的合成

[0206] 向反应器中装入去离子水(44.8g)和4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐(0.38g)和在750rpm的搅拌下加热至65℃。在该温度下,以恒定流速经3.25小时单独添加引发剂溶液1(0.55g过硫酸钠在3.68g的去离子水中)和引发剂溶液2(1.6g焦亚硫酸钠在2.4g的去离子水中)。在引发剂进料开始后五分钟,以恒定流速经3小时单独添加54.0g的丙烯酸和36.0g的50%的2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸钠盐溶液。在三十分分钟后,添加50%的含水氢氧化钠(0.88g)。在单体和引发剂进料结束后,将反应在该温度下保持另外的三十分分钟。

[0207] 实施例6:荧光聚合物B[0.2mol%的4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)-萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐/96.1mol%的丙烯酸/3.7mol%的2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸]的合成

[0208] 向反应器中装入去离子水(245.1g)和4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐(0.38g)和在750rpm的搅拌下加热至65℃。在该温度下,以恒定流速经3.25小时单独添加引发剂溶液1(1.1g过硫酸钠在3.3g的去离子水中)和引发剂溶液2(3.7g焦亚硫酸钠在6.1g的去离子水中)。在引发剂进料开始后五分钟,以恒定流速经3小时单独添加82.2g的丙烯酸和9.2g的50%的2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸钠盐溶液。在三十分分钟后,添加50%的含水氢氧化钠(1.33g)。在单体和引发剂进料结束

后,将反应在该温度保持另外的30分钟。

[0209] 实施例7:荧光聚合物[0.04mol%的5-烯丙氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑/49.98mol%的丙烯酸/49.98mol%的丙烯酰胺]的合成

[0210] 向反应器中装入去离子水(125g)和5-烯丙氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑(0.474g,1.16mmol)和在750rpm的搅拌下加热至65℃。在该温度下,以恒定流速经3.25小时单独添加引发剂溶液1(3.50g过硫酸铵在19.59g的去离子水中)和引发剂溶液2(10.48g焦亚硫酸钠在30.30g的去离子水中)。在引发剂进料开始后五分钟,以恒定流速经3小时单独添加由去离子水(13.57g)、丙烯酸(95.43g,1.33mol)、48.7%的丙烯酰胺(193.23g,1.33mol)和50%的含水氢氧化钠(42.3g,0.529mol)组成的单体溶液。在单体和引发剂进料结束后,将反应在该温度下保持另外的三十分钟。产物的重均分子量为大约11.6kDa。

[0211] 实施例8:荧光聚合物[0.04mol%的6-乙基苄氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑/49.98mol%的丙烯酸/49.98mol%的丙烯酰胺]的合成

[0212] 向装配有机械搅拌器、侧挡板、回流冷凝器和氮气吹扫的5颈1000mL树脂烧瓶中装入去离子水(133.96g)和在搅拌(800rpm)下加热至65℃。在该温度下,以恒定流速经两小时单独添加引发剂溶液1(2.56g过硫酸铵在30g的去离子水中),引发剂溶液2(7.74g焦亚硫酸钠在30g的去离子水中),以及由丙烯酸(88.12g,1.22摩尔)、49.6%的丙烯酰胺(177.56g,1.22摩尔)、50%的含水氢氧化钠(36.4g,0.455摩尔)和6-乙基苄氧基-4'-羧基-1,8-亚萘甲酰基-1',2'-苯并咪唑(0.42g,0.943mmol)组成的单体溶液。在单体和引发剂进料结束后,将反应在该温度保持另外1小时。产物的重均分子量为大约15kDa。

[0213] 实施例9:荧光聚合物[0.04mol%的4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐/49.98mol%的丙烯酸/49.98mol%的丙烯酰胺]的合成

[0214] 向反应器中装入去离子水(125g)和4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺-2-羟基-3-烯丙氧基丙基季盐(0.95g)和在750rpm的搅拌下加热至65℃。在该温度下,以恒定流速经3.25小时单独添加引发剂溶液1(3.50g过硫酸铵在19.59g的去离子水中)和引发剂溶液2(10.48g焦亚硫酸钠在30.30g的去离子水中)。在引发剂进料开始后五分钟,以恒定流速经3小时单独添加由去离子水(13.57g)、丙烯酸(95.43g,1.33摩尔)、48.7%的丙烯酰胺(193.23g,1.33摩尔)和50%的含水氢氧化钠(42.3g,0.529摩尔)组成的单体溶液。在单体和引发剂进料结束后,将反应在该温度保持另外的30分钟。产物的重均分子量为大约11.6kDa。

[0215] 实施例10:荧光聚合物[0.13mol%的8-(烯丙氧基)-1,3,6-萘三磺酸/49.935mol%的丙烯酸/49.935mol%的丙烯酰胺]的合成

[0216] 向1.0L装配有侧挡板和氮气吹扫的反应器中装入蒸馏水(130.34g,7.24mmol)和在800rpm的强烈搅拌下加热至60℃。将温度保持在60℃下的同时,以恒定流速经两小时单独添加由丙烯酸(88.12g,1.22摩尔)、49.6%的丙烯酰胺(175.16g,1.22mol)和1wt%的8-(烯丙氧基)-1,3,6-萘三磺酸组成的单体溶液(用50%的含水NaOH调节至pH 5);引发剂溶液1(2.56g过硫酸铵在30g的去离子水中);和引发剂溶液2(7.74g焦亚硫酸钠在28.0g的去离子水中)。然后将反应在60℃下保持另外1小时。

[0217] 实施例11: 荧光标记组合物

[0218] 基于表1中列出的组分配制一系列148种组合物。对于每种溶液, 记录其透明度和沉淀物的存在/不存在。表2中给出对于每种组分最广的测验范围和优选量。

[0219] 表2

组分	测验范围 (wt. %)	优选量 (wt. %)
水	47-97.6	47-56
有机溶剂	0-5.5	0
荧光聚合物: <sup>1</sup>		
42wt%荧光聚合物 A 的溶液	24.49-25.06	25
28wt%荧光聚合物 A 的溶液	42	42
表面活性剂	0-8.5	2-6
防腐剂	0-1.2	0.5-0.7
增稠剂	0-3	0.2
pH 调节剂	0-0.69	0.1-0.69

[0221] <sup>1</sup>荧光聚合物为42wt%或28wt%聚合物A的溶液。

[0222] 组分优化提供了对于荧光标记组合物的代表性配制剂, 如表3中所示。

[0223] 表3

组分	描述	% w/w
溶剂	纯化水, U. S. P.	52.925
荧光聚合物	28wt%聚合物 A 的溶液	42.000
表面活性剂 1	Tomamine® Amphoteric 400	4.000
表面活性剂 2	Mackam® 2CYSF	0.050
防腐剂 1	苯氧乙醇	0.500
防腐剂 2	苯甲酸钠	0.200
增稠剂	羟乙基纤维素	0.175
pH 调节剂	NaOH, 50%溶液	0.150

[0226] 然后在两个不同的现场试验中在各种高触摸物体上使用标记组合物以确定它们是否留下重影标记或完全可去除。在第一现场试验中, 在医院中在六个HTO上试验八种配制剂, 其中包括桌子、床栏杆、椅臂、马桶座圈、键盘腕托和浴室栏杆 (bathroom rail)。配制剂1和2包含荧光单体4-甲氧基-N-(3-N', N'-二甲基氨基丙基) 萘二甲酰亚胺烯丙基氯化季盐但不含聚合物。配制剂3和4包含荧光聚合物A。配制剂5和6包含荧光聚合物B。配制剂7包括含有丙烯酸和2-丙烯酰氨基-2-甲基丙烷磺酸的非荧光聚合物C。配制剂8包含非荧光聚合物C和荧光单体4-甲氧基-N-(3-N', N'-二甲基氨基丙基) 萘二甲酰亚胺烯丙基氯化季盐。试验配制剂1-8的组成示于表4中。

[0227] 表4: 试验配制剂1-8的组成

配制剂	成分(% w/w)				
	水	羟乙基纤维素	NaOH 50% 溶液	单体或聚合物	Tomamine® Amphoteric 400
[0228] 1	99.40	—	—	0.60; 单体 <sup>1</sup>	—
2	93.15	0.20	0.05	0.60; 单体 <sup>1</sup>	6.00
3	58.00	—	—	42.00; 聚合物 A 溶液 <sup>2</sup>	—
4	51.75	0.20	0.05	42.00; 聚合物 A 溶液 <sup>2</sup>	6.00
5	75.00	—	—	25.00; 聚合物 B 溶液 <sup>3</sup>	—
6	68.75	0.20	0.05	25.00; 聚合物 B 溶液 <sup>3</sup>	6.00
7	75.00	—	—	25.00; 聚合物 C 溶液 <sup>4</sup>	—
8	68.40	0.20	0.05	0.50; 单体 <sup>1</sup> 24.88; 聚合物 C 溶液 <sup>4</sup>	5.97

[0229] <sup>1</sup>荧光单体4-甲氧基-N-(3-N',N'-二甲基氨基丙基)萘二甲酰亚胺烯丙基氯化季盐(“BRT1”);

[0230] <sup>2</sup>28wt% 聚合物A的溶液[BRT1:AA:AMPS (0.2:80.9:18.9)];

[0231] <sup>3</sup>47wt% 聚合物B的溶液[BRT1:AA:AMPS (0.15:96.1:3.74)];

[0232] <sup>4</sup>51wt% 聚合物C的溶液[AA:AMPS (81:19)]。

[0233] 在第一现场试验中,将大约2ml的每一配制剂填充在施加器安瓿中并密封。在医院中,将安瓿端部打开以允许产品流动通过泡沫施加器头部。通过在表面上紧紧地按压施加器而在每个HTO上制成一个斑点。所有表面进行预先标记以确保进行正确的读数。

[0234] 在处理位置时,使斑点干燥5-10分钟。一旦干燥,使用UV光源(12LED灯UV手电筒)以375nm输出评估斑点。在验证哪个斑点发荧光后,使用OxyCide®消毒清洁剂饱和的微纤维布擦拭穿过HTO表面。(OxyCide®为可商购自Ecolab Inc.的过氧化氢/过乙酸基抗菌剂组合物)。使清洁的表面干燥,和然后对于表面上的重影标记,使用UV光(375nm)评估位置。如预期的,所有的配制剂显示荧光,除了配制剂7,配制剂7不具有任何荧光组分(单体或聚合物)。配制剂3、4、5和6发荧光,通过清洁完全去除,和在任何的HTO上不留下重影标记。仅包含荧光单体的配制剂1和2发荧光但在六个HTO中的两个上留下重影标记。因此,荧光聚合物A和B克服了使用已知的荧光标记组合物观察到的重影标记问题。现场试验1的结果示于表5中,其中N表示没有观察到重影标记和G表示观察到重影标记。

[0235] 表5:现场试验1的结果

配制剂	高触摸物体					
	桌子	床栏杆	椅臂	马桶座圈	键盘腕托	浴室栏杆
[0236] 1	N	G	G	N	N	N
2	N	G	G	N	N	N
3	N	N	N	N	N	N
4	N	N	N	N	N	N
5	N	N	N	N	N	N
6	N	N	N	N	N	N
7	N	N	N	N	N	N
8	N	N	N	N	N	N

[0237] 在医院中使用配制剂1-8、可商购的配制剂(DAZO®荧光标记凝胶,Ecolab)和基

于配制剂4进一步包含防腐剂和第二表面活性剂的本发明标记组合物进行第二现场试验。每一配制剂或组合物在四个HTO上进行试验。以与前述的相同方式进行第二现场试验,不同之处仅在于用于清洁表面的消毒溶液。这里,在施加配制剂和使其干燥后,将使用**EnCompass®**季盐消毒清洁剂饱和的微纤维布擦拭穿过HTO表面。**EnCompass®**可商购自Ecolab Inc。

[0238] 如前面,唯一不发荧光的配制剂为配制剂7,其缺少荧光组分。发现配制剂1、2和8在桌上留下重影标记。发现**Dazo®**荧光标记凝胶在桌子和床栏杆上留下重影标记。需注意的是,这些配制剂包含荧光单体(配制剂1、2和8)或荧光增白剂(**Dazo®**荧光标记凝胶)但不含荧光聚合物。在这次试验中包含本发明的荧光聚合物的配制剂3、4、5和6在任何的高触摸物体上没有留下重影标记。该现场试验提供额外数据表明,荧光聚合物的使用克服了使用已知的荧光标记组合物观察到的重影标记的问题。而且,相比于为荧光单体和非荧光聚合物的混合物的配制剂8,使用配制剂3、4、5和6以及本发明标记组合物中的荧光聚合物获得更好的结果。现场试验2的结果示于表6中,其中N表示没有观察到重影标记和G表示观察到重影标记。

[0239] 表6:现场试验2的结果

配制剂 编号	高触摸物体			
	桌子	床栏杆	马桶座圈	浴室栏杆
1	G	N	N	N
2	G	N	N	N
3	N	N	N	N
4	N	N	N	N
5	N	N	N	N
6	N	N	N	N
7	N	N	N	N
8	G	N	N	N
<b>Dazo®</b> 标记凝胶 <sup>1</sup>	G	G	N	N
<b>本发明标记组合物</b> <sup>2</sup>	N	N	N	N

[0241] <sup>1</sup>可商购的**Dazo®**荧光标记凝胶(Ecolab)用作对比实施例。**Dazo®**为包含荧光芪型荧光增白剂(D-282UV-蓝;Day-Glo Corporation)的水溶液;

[0242] <sup>2</sup>基于配制剂4的本发明标记组合物,其进一步包括防腐剂和第二表面活性剂。

[0243] 当引入本发明或其优选实施方案的要素时,冠词“一个”、“一种”、“该”和“所述”意欲表示一种或多种要素。术语“包含”、“包括”和“具有”意欲包括和表示除了所列要素外可存在另外的要素。

[0244] 鉴于上文,看出实现了本发明的若干目的和得到了其它有利的结果。

[0245] 当可在上述组合物和方法中进行各种改变而不脱离本发明的范围时,预期的是,上述描述中包含的所有内容被理解为说明性而非限制性的。