(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 05 163 T2** 2005.01.27

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 299 132 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 05 163.7**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/20205**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 958 835.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/004034**
(86) PCT-Anmeldetag: **25.06.2001**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **17.01.2002**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.04.2003**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **25.08.2004**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.01.2005**

(51) Int Cl.[7]: **A61L 2/16**
A61L 2/238, C08F 8/42

(30) Unionspriorität:
611346 **06.07.2000** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:
3M Innovative Properties Co., St. Paul, Minn., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(72) Erfinder:
LANDGREBE, D., Kevin, Saint Paul, US; HASTINGS, J., David, Saint Paul, US; SMITH, P., Terrance, Saint Paul, US; CUNY, D., Gregory, Saint Paul, US; SENGUPTA, Ashok, Saint Paul, US; MUDALIGE, D., Chandrika, Saint Paul, US; BRANDYS, A., Frank, Saint Paul, US

(54) Bezeichnung: **BEGRENZUNG DES VORHANDENSEINS VON MIKROORGANISMEN MITTELS POLYMERGEBUNDENEN METALLENTHALTENDEN ZUSAMMENSETZUNGEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzungen, und die Verwendung von solchen Zusammensetzungen, um das Wachstum von Viren, Bakterien und Pilzen zu begrenzen.

[0002] Das Potenzial für das Vorhandensein von pathogenen Bakterien und Viren in biologischen Fluiden, wie Speichel, Tränen, Blut und Lymphe, ist eine bedeutende Angelegenheit, genauso wie das Potenzial für die Übertragung von solchen Mikroorganismen auf die Oberflächen von medizinischen Vorrichtungen (und umgekehrt). Aus diesen Gründen sind Verfahren zur Minimierung der Verteilung von Pathogenen im Haushalt und in Krankenhäusern, genauso wie in Tagesstättenzentren, wichtig.

[0003] Mikroorganismen können über eine Anzahl an physikalischen und chemischen Verfahren abgetötet oder in einem statischen Zustand gehalten werden. Physikalische Verfahren schließen Wärme und Strahlung ein. Es gibt eine Anzahl von Chemikalien, welche zur Begrenzung des viralen, fungalen und bakteriellen Wachstums verwendet wurden. Beispiele schließen Alkohole (normalerweise 70 Vol.-%iger wässriger Ethyl- oder Isopropylalkohol); Phenol und Phenolderivate, wie Hexachlorophen; Formaldehyd; Glutaraldehyd; Ethylenoxid; Ether; Detergenzien; Chlorhexidingluconat; Schwermetalle, wie Silber, Kupfer und Quecksilber; organische Verbindungen von Quecksilber, wie Mercurochrom; sowie Oxidationsmittel, wie Wasserstoffperoxid, Iod, Hypochlorit und Chlor, ein.

[0004] Antibiotika, wie Bacitracin, die Cephalosporine, Cycloserin, die Penicilline, Vancomycin, Chloramphenicol, die Erythromycine, die Tetracycline, die Sulfonamide und die Aminoglycoside (wie Streptomycin, Neomycin und Gentamycin), wurden traditionell als Chemikalien definiert, welche von Mikroorganismen hergestellt werden und Bakterien abtöten. Antibiotika haben auf Viren keine Wirkung.

[0005] Viele von solchen Behandlungsverfahren sind weder dauerhaft noch kontinuierlich. Folglich können wiederholte Behandlungen notwendig sein, um während und nach der Verwendung Sterilität wiederherzustellen. Polymerzusammensetzungen, mit welchen beabsichtigt ist, dass sie Oberflächen oder Flüssigkeiten eine kontinuierlich antimikrobielle, selbstdesinfizierende Eigenschaft verleihen, sind bekannt. Typischerweise spielt bei diesen ein antimikrobielles Mittel und ein Polymer in einem Gemisch, welches ein Auslaugen des antimikrobiellen Mittels über kontrollierte Freisetzung ermöglicht, eine Rolle. In manchen Fällen ist das antimikrobielle Mittel, welches aus dem Polymer auslaugt, toxisch oder es verleiht dem Material in der ausgelaugten Form unerwünschte Eigenschaften. Folglich besteht ein beträchtliches Interesse an autosterilen (welche eine innewohnende mikrobizide Aktivität aufweisen) nicht auslaugenden Materialien.

[0006] Es gibt auch Beispiele von Polymerzusammensetzungen, welche eine antimikrobielle Einheit einschließen, die kovalent an ein Polymer gebunden ist. Diodeosin zum Beispiel wurde kovalent an Polystyrol angefügt und Porphyrine wurden an Acrylate gebunden, wobei die so erhaltenen Polymere in beiden Fällen ohne ein Auslaugen eine antimikrobielle Aktivität aufweisen.

[0007] Singulett-Sauerstoff wird in Neutrophilen und Makrophagen zur Verwendung beim Abtöten einer großen Vielfalt an Mikroorganismen erzeugt. Der „photodynamische Effekt" ist der Ausdruck, welcher zur Beschreibung der Zerstörung von Zellen und Mikroben durch Triplett-Sensibilisatoren in der Gegenwart von Sauerstoff und Licht verwendet wird. Man nimmt an, dass der Singulett-Sauerstoff das zerstörende Mittel unter Bedinungen, bei welchen die Sauerstoff-Konzentration hoch ist und keine Reduktionsmittel vorhanden sind, ist. Singulett-Sauerstoff ist ein kurzlebiger angeregter Zustand von molekularem Sauerstoff. In Lösung ermöglicht seine Lebensdauer von 1 Mikrosekunde, dass er in der Größenordnung von 0,1 Mikron diffundiert, bevor er zu molekularem Triplett-Sauerstoff deaktiviert wird. In der Gasphase in Luft beträgt die Lebensdauer von Singulett-Sauerstoff etwa 1 Millisekunde, wodurch ein Diffundieren vor der Deaktivierung zu Triplett-Sauerstoff von bis zu 1 Millimeter ermöglicht wird. Die Kombinationen von bestimmten Photosensibilisatoren, Sauerstoff und Licht haben sich für lebendes Gewebe als toxisch herausgestellt, wobei man annimmt, dass dies die Folge der Bildung von Singulett-Sauerstoff ist.

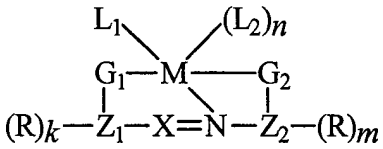
[0008] Deshalb wurden photosensibilisierende Farbstoffe, wie Merocyanine und wasserlösliche Zinkphthalocyanine, zur Verwendung als antimikrobielle Mittel offenbart. Mit bestimmten Photosensibilisatoren beschichtete Oberflächen können so hergestellt werden, dass sie autosteril sind. Aufgrund der katalytischen Natur der Reaktion von Photosensibilisator und Sauerstoff, welche Singulett-Sauerstoff erzeugt und Grundzustand-Photosensibilisatoren regeneriert, kann die antimikrobielle Aktivität von solchen Beschichtungen bereitgestellt werden, so dass sie im Wesentlichen dauerhaft ist. Außerdem wurde gezeigt, dass bestimmte immobilisierte Photosensibilisatoren innerhalb eines Abstandes, der gemäß der Diffusion von Singulett-Sauerstoff ist, antimikro-

bielle Aktivität aufweisen.

[0009] Die Verwendung von Photosensibilisatoren, welche kompoundiert sind mit oder kovalent angefügt sind an Polyrnere(n), zur Herstellung von im Wesentlichen nicht auslaugenden, autosterilen Materialien ist bekannt. Zum Beispiel sind verschiedene Polymere, welche kovalent gebundene Porphyrin-, Phthalocyanin- und Diodeosin-Photosensibilisatoren einschließen, bekannt.

[0010] Das U.S. Patent mit der Anmeldungsserienrir. 09/004,892 der Rechtsnachfolger der Anmelder, welches am 9. Januar 1998 eingereicht wurde, offenbart die Verwendung von metallhaltigen Verbindungen in Polymerzusammensetzungen (z. B. porösen Strukturen). Für bestimmte, darin beschriebene Ausführungsformen der Verbindungen, insbesondere wobei R_1 einen langkettigen organischen Rest, welcher z. B. 8 oder 9 Kohlenstoffatome enthält, einschließt, wurde keine antimikrobielle Aktivität beobachtet. Diese Befunde stehen im Einklang mit der Theorie, dass ein Auslaugen von metallhaltigen Verbindungen notwendig ist, um antimikrobielle Aktivität zu verleihen.

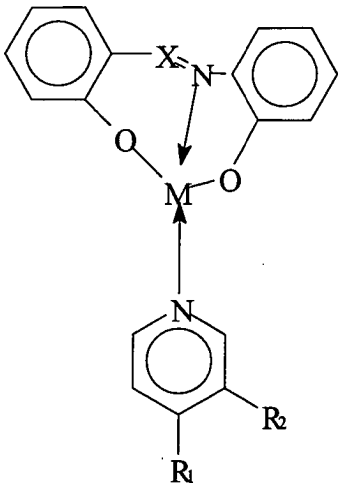
[0011] In einer Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Begrenzung des Vorhandenseins eines Mikroorganismus bereit. Das Verfahren schließt Inkontaktbringen des Mikroorganismus mit einer polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzung ein. Die Zusammensetzung umfasst eine Verbindung mit der folgenden Formel:



wobei:

Z_1 und Z_2 jeweils unabhängig voneinander einen Arenkern darstellen, der 5 bis 14 Ringatome aufweist;
G_1 und G_2 jeweils unabhängig voneinander einen metallbindenden Rest darstellen, so dass
G_1 und G_2 in Z_1 und/oder Z_2 enthalten sein können oder daran anhängend sein können;
R ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkyl-, Acylamino-, Alkoxy-, Sulfonamido-, Aryl-, Thiol-, Alkylthio-, Arylthio-, Alkylamino-, Arylamino-, Ainino-, Alkoxycarbonyl-, Acyloxy-, Nitro-, Cyano-, Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonyl-, Alkylsulfoxyl- oder Arylsulfoxyl-, Aryloxyl-, Hydroxyl-, Thioamido-, Carbamoyl-, Sulfamoyl-, Formyl-, Acyl-, Ureido-, Aryloxycarbonyl-, Silyl- oder Sulfoalkoxygruppe darstellt;
L_1 einen Stickstoff-Heterocyclus darstellt, substituiert mit
R_1 oder R_2 oder sowohl R_1 als auch R_2;
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander eine polymergebundene Gruppe, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkyl-, Vinyl-, Hydroxyalkyl-, Acylamino-, Alkoxy-, Sulfonamido-, Aryl-, Alkylthio-, Alkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Acyloxy-, Alylsulfonyl-, Alkylsulfoxyl-, Alkylcarbamoyl-, Alkylsulfamoyl-, Formyl-, Acyl-, Silyl-, oder Sulfoalkoxygruppe darstellt; wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine polymergebundene Gruppe darstellt;
L_2 einen ein- oder mehrzähnigen Liganden darstellt;
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt;
M ein Platin- oder Palladiumatom darstellt; und
k, m und n ganze Zahlen kleiner oder gleich 4 darstellen.

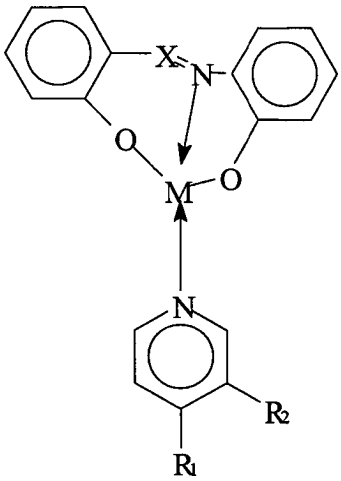
[0012] In einer Ausführungsform umfasst die polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung eine Verbindung der folgenden Formel:



wobei:

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander H oder eine polymergebundene Gruppe darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine polymergebundene Gruppe darstellt;
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt; und M ein Platin- oder Palladiumatom darstellt.

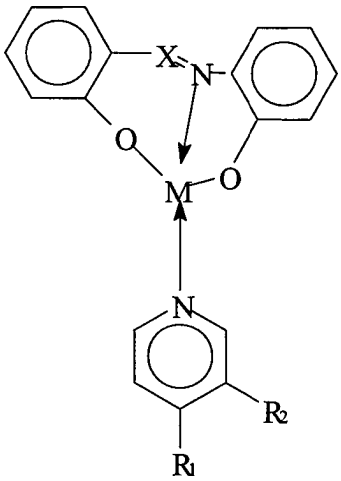
[0013] In einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung eine polymergebundene, metallhaltige Verbindung der folgenden Formel bereit:



wobei:

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander H oder eine polyurethangebundene Gruppe darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine polyurethangebundene Gruppe darstellt;
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt; und
M ein Platin- oder Palladiumatom darstellt.

[0014] In noch einer anderen Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer polymergebundenen, metallhaltigen Verbindung bereit, welches die Umsetzung eines Vorpolymers oder Polymers mit einem metallhaltigen Monomer der folgenden Formel umfasst:



wobei:

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander H oder CH_2OH darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 CH_2OH darstellt;
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt; und
M ein Platin- oder Palladiumatom darstellt.

[0015] In einer Ausführungsform umfasst das Verfahren die Umsetzung eines Isocyanat-funktionellen Vorpolymers oder Polymers mit dem Monomer.

[0016] „Polymergebunden" bedeutet eine Gruppe, welche irreversibel an ein Polymer angefügt ist, entweder über kovalente Bindungen oder über sterische Verhakung. Eine polymergebundene Gruppe, welche ein Substituent an einem heterocyclischen Ring ist, kann ein Polymer sein, welches kovalent entweder über ein Gerüstatom, ein Seitenkettenatom oder über ein terminales Atom einer Polymerkette an den heterocyclischen Ring angefügt ist. Alternativ kann die polymergebundene Gruppe ein Gruppe sein, welche mit einer Polymerkette sterisch verhakt ist, so wie es durch Dimerisation, Oligomerisation oder Polymerisation einer reaktiven Gruppe auftreten kann, welche an den heterocyclischen Ring in der Gegenwart einer vorher gebildeten Polymermatrix angefügt wird. Bevorzugt schließt die polymergebundene Gruppe ein Polymer ein, welches kovalent an den heterocyclischen Ring angefügt ist.

[0017] „Metallhaltige Verbindung" bedeutet, dass die Verbindung ein oder mehrere koordiniertes) Übergangsmetallatom(e) enthält, bevorzugt Platin oder Palladium.

[0018] Für die Zwecke dieser Erfindung schließen die Ausdrücke „Begrenzen des Vorhandenseins eines Mikroorganismus" oder „antimikrobielle Aktivität" ein Begrenzen des Vorhandenseins von mindestens einem Virus, mindestens einem Bakterium, mindestens einem Pilz oder einer Kombination davon ein. Begrenzen des Vorhandenseins eines Mikroorganismus schließt Begrenzen des Wachstums eines Mikroorganismus ein. Dieser Ausdruck schließt auch Inhibieren, Inaktivieren, Abtöten oder Verhindern der Replikation oder Reduzieren der Anzahl von Mikroorganismen ein. Unterschiedliche Ausdrücke können für unterschiedliche Mikroorganismen verwendet werden.

[0019] Die Ausdrücke „Begrenzen des Vorhandenseins eines Virus", „Inaktivieren eines Virus", „viruzide Aktivität" und „viruzid", so wie sie hier verwendet werden, betreffen eine Reduzierung der Menge eines Virus, welches in einer Probe vorhanden ist, die mit der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung in Kontakt gebracht wurde. Diese Ausdrücke betreffen auch eine Reduzierung der Menge eines Virus, welches in einer Probe vorhanden ist, die mit der Zusammensetzung dieser Erfindung in Kontakt gebracht wurde, und welches in der Lage ist in einer) Zelle einzudringen und/oder zu replizieren. Bevorzugt beziehen sich die Ausdrücke auf eine mindestens etwa 50 %ige Reduzierung der Menge von mindestens einer Virusspezies, welche auf einer Oberfläche der Zusammensetzung relativ zu ähnlichen Zusammensetzungen, welche keine metallhaltigen Verbindungen unter den gleichen Bedingungen einschließen, unter Verwendung des Testverfahrens, das in Beispiel 4 nachstehend beschrieben ist, nachgewiesen wird. Stärker bevorzugt ist es, wenn die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eine mindestens etwa 75%ige Reduzierung der Menge von mindestens einer Virusspezies bereitstellen, noch stärker bevorzugt ist es, wenn sie eine mindestens etwa 90 %ige Reduzierung bereitstellen, und am stärksten bevorzugt ist es, wenn sie eine mindestens etwa 99 %ige Reduzierung von mindestens einer Virusspezies bereitstellen.

[0020] Der Ausdruck „Begrenzen des Vorhandenseins eines Pilzes oder eines Bakteriums", so wie er hier verwendet wird, betrifft Verfahren, bei welchen die Verwendung der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zum Inhibieren, Abtöten oder Verhindern der Replikation oder Reduzieren der Anzahl von Bakterien oder Pilzen, welche auf einer Oberfläche der Zusammensetzung vorhanden sind, angewendet wird. Bevorzugt betrifft der Ausdruck eine mindestens etwa 40 %ige Reduzierung (wie zum Beispiel über die Inhibierung des Wachstums oder über Abtöten nachgewiesen) der Menge von mindestens einer Pilz- oder Bakterienspezies, welche auf einer Oberfläche unter den gleichen Bedingungen, wie jenen, welche im Beispiel 5 beschriebenen Testverfahren verwendet werden, für eine Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung relativ zu ähnlichen Zusammensetzungen, welche keine metallhaltigen Verbindungen einschließen, nachgewiesen werden. Zum Beispiel wird das Wachstum von Bakterien oder Pilzen durch die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung begrenzt, wenn von der Zusammensetzung geschnittene Scheiben bevorzugt mindestens etwa 40 % oder mehr der Bakterien oder Pilze abtöten, welche auf diese gegeben wurden, wobei dies nachgewiesen wird, indem die ursprünglichen Bakterien oder Pilze abgewaschen werden, versucht wird, auf einer Agarfläche Kolonien wachsen zu lassen, und eine Reduzierung der Anzahl der Kolonien beobachtet wird, welche im Vergleich zum ursprünglichen Inoculum und zu einer Kontrolle wachsen, welche nicht eine oder mehrere polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzungen) der vorliegenden Erfindung umfasst. Stärker bevorzugt ist es, wenn die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung mindestens eine etwa 75%ige Reduzierung, noch stärker bevorzugt mindestens eine etwa 90 %ige Reduzierung, und am stärksten bevorzugt mindestens eine etwa 99 %ige Reduzierung der Menge von mindestens einer Pilz- oder Bakterienspezies bereitstellen, so wie auf einer Oberfläche der Zusammensetzung relativ zu ähnlichen Zusammensetzungen, welche keine metallhaltigen Verbindungen unter den gleichen Bedingungen einschließen, unter Verwendung des Testverfahrens, das in Beispiel 5 nachstehend beschrieben ist, nachgewiesen wird.

[0021] Eine „wirksame Menge" von einer oder mehreren der metallhaltigen Verbindungen dieser Erfindung betrifft eine Konzentration einer polymergebundenen, metallhaltigen Verbindung, welche ausreichend ist, das Vorhandensein eines Mikroorganismus zu begrenzen.

[0022] Der Ausdruck „Inkontaktbringen", so wie er in den Verfahren dieser Erfindung verwendet wird, schließt entweder einen physikalischen Kontakt der Zusammensetzungen dieser Erfindung mit einem Virus, einem Bakterium oder einem Pilz ein oder er umfasst, dass ein Virus, ein Bakterium oder ein Pilz den Zusammensetzungen dieser Erfindung ohne direkten physikalischen Kontakt ausgesetzt wird. Ohne zu beabsichtigen, den Bereich dieser Erfindung einzuschränken, können viele der polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen dieser Erfindung diffundierbare Substanzen in dem Licht, wie Singulett-Sauerstoff, bilden, welche eine antimikrobielle Wirkung auf den Virus, das Bakterium oder den Pilz vermitteln. Deshalb ist ein direkter physikalischer Kontakt nicht notwendig.

[0023] Der Ausdruck „bakteriostatisch" betrifft hier die Eigenschaft der Inhibierung von bakteriellem Wachstum, aber nicht notwendigerweise das Abtöten der Bakterien. Der Ausdruck „bakterizid" betrifft das Abtöten von Bakterien. Der Ausdruck „fungistatisch" betrifft hier die Eigenschaft der Inhibierung von fungalem Wachstum, aber nicht notwendigerweise das Abtöten des Pilzes. Der Ausdruck „fungizid" betrifft das Abtöten des Pilzes. Folglich können die Zusammensetzungen dieser Erfindung entweder bakterizid oder bakteriostatisch oder fungizid oder fungistatisch oder viruzid sein. Verfahren, um das Vorhandensein eines Bakteriums und eines Pilzes zu begrenzen, umfassen „izide" (d. h. Abtötungs-) Aktivität. Der Ausdruck mikrobizid wird verwendet, um die Ausdrücke bakterizid, fungizid und viruzid zu umfassen.

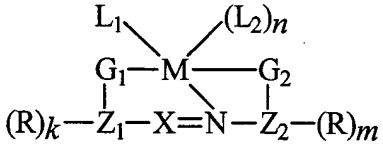
[0024] Der Ausdruck „im Wesentlichen nicht auslaugend" bedeutet, dass weniger als etwa 200 Nanogramm eines Metalls (als koordiniertes Metall) aus einer Probe mit 113 mm² (Scheibe mit 6 mm Durchmesser und jedweder Dicke) aus Polymermaterial auslaugt, welche für 24 Stunden bei Raumtemperatur in 2,0 ml biologischem Medium (zum Beispiel Trypticase Soy Broth) durchtränkt wurde. Die Bestimmung der Metallkonzentration kann zum Beispiel unter Verwendung von Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS, engl. „Tnductively-coupled Plasma-Mass Spectrometry") durchgeführt werden, wie in den Beispielen beschrieben wird. Ein niedriger Umfang an Auslaugen für eine gegebene Polymer-Photosensibilisator-Zusammensetzung (wie über Testen von Auslaugen des geeigneten Metalls bestimmt wird) steht im Einklang mit einer polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzung mit einem niedrigen Level an ungebundener, metallhaltiger Verbindung.

[0025] **Fig.** 1 Gaschromatogramm, welches die Umwandlung des Ausgangsmaterials in den Diester zeigt, wodurch eine Aktivität von Singulett-Sauerstoff angezeigt wird. DPD, 2,3-Diphenyl-pdioxen; DPE, Ethandioldibenzoatester.

[0026] **Fig.** 2 Herstellung von Singulett-Sauerstoff (PVP-TIPS). Umwandlung von DPD zu DPE, wodurch eine Aktivität von Singulett-Sauerstoff in einer PVP-TIPS-Membran angezeigt wird. DPD (M) gibt die molare Konzentration von DPD an.

[0027] **Fig.** 3 Herstellung von Singulett-Sauerstoff (Polypropylen-Körner). Umwandlung von DPD zu DPE, wodurch eine Aktivität von Singulett-Sauerstoff in Polypropylen-Körnern angezeigt wird. DPD (M) gibt die molare Konzentration von DPD an.

[0028] Die vorliegende Erfindung stellt polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzungen bereit. Die polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen eine Verbindung der folgenden Formel:



wobei:

Z_1 und Z_2 jeweils unabhängig voneinander einen Arenkern darstellen, der 5 bis 14 Ringatome aufweist;
G_1 und G_2 jeweils unabhängig voneinander einen metallbindenden Rest (z. B. Sauerstoff, Schwefel, Amine, substituierte Amine, einen Acylamidorest, einen Sulfonamidorest), so wie es in den U.S. Patenten mit den Nummern 5,180,705 und 5,314,998 vorgefunden wird, darstellen, so dass G_1 und G_2 in Z_1 und/oder Z_2 enthalten sein können oder daran anhängend sein können;
R ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, einen Alkylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Methylgruppe, Ethylgruppe, Hexylgruppe, usw.), einen Acylaminorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Acetamidogruppe, Benzamidogruppe, Hexanamidogruppe, usw.), einen Alkoxyrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Methoxygruppe, Ethoxygruppe, Benzyloxygruppe, usw.), einen Sulfonamidorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Methansulfonamidogruppe, Benzolsulfonamidogruppe, usw.), einen Arylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Phenylgruppe, eine 4-Chlorphenylgruppe, usw.), eine Thiolgruppe, einen Alkylthiorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Methylthiogruppe, eine Butylthiogruppe, usw.), einen Arylthiorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Phenylthiogruppe, eine 4-Methoxyphenylthiogruppe, usw.), einen Alkylaminorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Cyclohexylaminogruppe, Methylaminogruppe, usw.), einen Arylaminorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Anilinogruppe, eine 4-Methoxyphenylaminogruppe, usw.), eine Aminogruppe, einen Alkoxycarbonylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Methoxycarbonylgruppe, eine Butoxycarbonylgruppe, usw.), einen Acyloxyrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Acetoxygruppe, eine Butyryloxygruppe, eine Benzoyloxygruppe, usw.), eine Nitrogruppe, eine Cyanogruppe, einen Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Butansulfonylgruppe, eine Benzolsulfonylgruppe, usw.), einen Alkylsulfoxyl- oder Arylsulfoxylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Butansulfoxylgruppe, eine Benzolsulfoxylgruppe, usw.), einen Aryloxylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Phenoxygruppe, usw.), eine Hydroxylgruppe, einen Thioamidorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Butanthioamidogruppe, eine Benzolthiocarbamoylamidogruppe, usw.), einen Carbamoylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Carbamoylgruppe, einen N-Arylcarbamoylrest, einen N-Alkylcarbamoylrest, usw.), einen Sulfamoylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. einen N-Arylsulfamoylrest, usw.), eine Formylgruppe, einen Acylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Acetylgruppe, eine Hexanoylgruppe, eine Benzoylgruppe, usw.), einen Ureidorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine N-Ethylureidogruppe, usw.), einen Aryloxycarbonyhest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Phenoxycarbonylgruppe, eine 4-Methoxyphenyloxycarbonylgruppe, usw.), einen Silylrest (z. B. eine Trimethylsilylgruppe, eine Phenyldimethylsilylgruppe, usw.) oder einen Sulfoalkoxyrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen (z. B. eine Sulfomethoxygruppe, usw.) darstellt;
L_1 einen Stickstoff-Heterocyclus darstellt, bevorzugt mit einem fünf- oder sechsgliedrigem Ring, wie eine Pyridin-Einheit oder eine Imidazol-Einheit, wobei der heterocyclische Ring mit R_1 oder R_2 oder sowohl R_1 als auch R_2 substituiert ist;
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom (wie ein Iod-, Chlor- oder Bromatom), einen Alkylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einschließlich Vinylgruppen, Hydroxyalkylreste und dergleichen, einen Acylaminorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen,

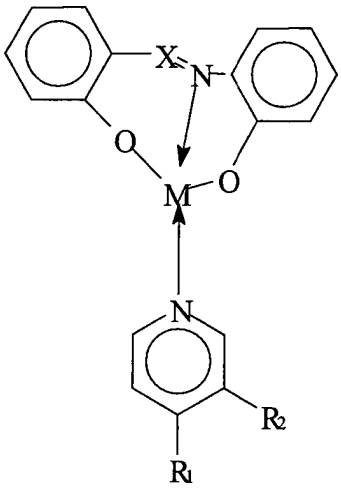
einen Alkoxyrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Sulfonamidorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Arylest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Alkylthiorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Alkylaminorest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Alkoxycarbonyhest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Acyloxyrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Alylsulfonylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Alkylsulfoxylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Alkylcarbamoylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Alkylsulfamoylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, eine Formylgruppe, einen Acylrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen, einen Silylrest oder einen Sulfoalkoxyrest, bevorzugt mit weniger als acht Kohlenstoffatomen; oder eine polymergebundene Gruppe darstellt. Mindestens einer der Reste R_1 und R_2 stellt eine polymergebundene Gruppe dar.

[0029] Eine polymergebundene Gruppe kann ein Polymer sein, welches kovalent an den heterocyclischen Ring entweder über ein Gerüstatom, ein Seitenkettenatom oder über ein terminales Atom einer Polymerkette angefügt ist. Alternativ kann die polymergebundene Gruppe eine Gruppe sein, welche mit einer Polymerkette sterisch verhakt ist, so wie es durch Dimerisation, Oligomerisation oder Polymerisation einer reaktiven Gruppe auftreten kann, welche an den heterocyclischen Ring in der Gegenwart einer vorher gebildeten Polymermatrix angefügt wird. Bevorzugt schließt die polymergebundene Gruppe ein Polymer ein, welches kovalent an den heterocyclischen Ring angefügt ist.

[0030] Wenn R_1 oder R_2 eine polymergebundene Gruppe darstellen, kann das Polymer ein jedweder geeigneter, auf dem Fachgebiet bekannter Polymer-Typ sein, wie ein Additionspolymer, ein Kondensationspolymer, ein statistisches Copolymer, ein Blockcopolymer und dergleichen und Kombinationen davon. Bevorzugte Gruppen schließen Polymer-Typen ein, wie Additionspolymere und Kondensationspolyinere. Beispiele von Additionspolymeren schließen die Folgenden ein, sind aber nicht darauf eingeschränkt: Acrylat- (so wie jene, welche in U.S. Patent Nr. 5,585,407 (Patel) offenbart werden), Acryl-, Vinyl-, Polyolefm- und Olefinpolymere; Polyacrylate; Polyurethane; regenerierte Cellulose, zum Beispiel Viskosereyon; und Celluloseester, zum Beispiel Celluloseacetat, sowie Copolymere. Beispiele von Kondensationspolymeren schließen die Folgenden ein, sind aber nicht darauf eingeschränkt: Polyester; Polycarbonate; Polyether; Polyimide; Polyharnstoffe; und Polyamine; sowie Copolymere. Bestimmte Siliconelastomere, wie jene, welche über Hydrosilierungs- und Silankondensationsreaktionen gebildet werden, sowie Epoxyharze können auch geeignet sein. Bevorzugte Polymere schließen Vinylpolymere, Vinylcopolymere und Polyurethane ein.

[0031] L_2 einen ein- oder mehrzähnigen (z. B. zweizähnigen) Liganden darstellt; wie: Wasser; Ammoniak; Halogenide (z. B. Fluor, Chlor, usw.); Thiocyanat; Cyanid-(-1); Azid-(-1); Kohlenmonoxid; Alkyl- und Arylisocyanide (z. B. Methylisocyanid, Phenylisocyanid, usw.); Alkyl- und Arylnitrile (z. B. Acetonitril, Benzonitril, usw.); Phosphine $P(R_2)_3$, Amine $N(R_2)_3$, Arsine $As(R_2)_3$, Sulfide $S(R_2)_2$ (wobei jeder Rest R_2 unabhängig voneinander einen Alkyl- oder Arylrest darstellt); Heteroarene (z. B. Pyridin, Chinolin, usw.); Nitrat-(-1); und Sulfat-(-2); Alkylen- und Arylendiamine (z. B. Ethylendiamin, 1,2-Benzoldiamin, Tetramethylethylendiamin, usw.); polycyclische Arene mit zwei oder mehr aromatischen Stickstoffatomen (z. B. Bipyridyl, 1,10-Phenanthrolin, usw.); Oxalat-(-2); Alkyldiketonate (z. B. Acetylacetonat-(-1), usw.); N,N-Dialkyldithiocarbamat-(-1); Ethylendiamin; 8-Hydroxychinolat-(-1); und Diarylglyoximate-(-2); X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt; M ein Platin- oder Palladiumatom darstellt; und k, m und n ganze Zahlen kleiner oder gleich 4 darstellen.

[0032] Bevorzugte polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzungen schließen Verbindungen mit der folgenden Formel ein:

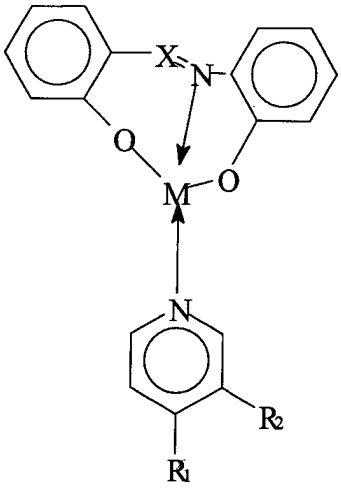


wobei:

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander H oder eine polymergebundene Gruppe darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine polymergebundene Gruppe darstellt; und
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt.

[0033] Besonders bevorzugte Verbindungen der vorstehenden Formel schließen Verbindungen ein, wobei R_1 eine polymergebundene Gruppe darstellt, welche ein aus Vinylpolymeren, Vinylcopolymeren und Polyurethanen ausgewähltes Polymer umfasst; R_2 H darstellt, und X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt.

[0034] Die bevorzugten metallhaltigen Verbindungen der vorstehenden Formel können über Verfahren hergestellt werden, welche ein Umsetzen eines Vorpolymers oder Polymers mit einem metallhaltigen Monomer und/oder ein Polymerisieren oder Copolyrnerisieren von metallhaltigen Monomeren der folgenden Formel einschließen:



wobei:

R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander H, eine Vinylgruppe und CH_2OH darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine Vinylgruppe oder CH_2OH darstellt; und
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt.

[0035] Besonders bevorzugte metallhaltige Monomere der vorstehenden Formel schließen jene ein, wobei R_1 eine Vinylgruppe oder CH_2OH darstellt, R_2 H darstellt, und X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt.

[0036] Die metallhaltigen Monomere der vorliegenden Erfindung können aus dem entsprechenden Dianion der O,O'-Dihydroxyazo- oder O,O'-Dihydroxyazomethin-Verbindung über Verdrängung von drei Chloratomen im erforderlichen Tetrachlorometallat und darauffolgendem Verlust des verbleibenden Chloratoms, zusammenfallend mit einer Substitution eines Stickstoff-Heterocyclus synthetsiert werden. Verfahren zur Synthese der metallhaltigen Azo-Monomere dieser Erfindung sind in den U.S. Patenten mit den Nummern 5,166,326

(Smith), 5,461,155 (Smith), 5,180,705 (Smith) und 5,314,998 (Smith) beschrieben, sowie im U.S. Patent mit der Anmeldungsseriennr. 09/004,892, eingereicht am 9. Januar 1998. Verfahren zur Synthese der metallhaltigen Azomethin-Monomere dieser Erfindung sind im U.S. Patent mit der Anmeldungsseriennr. 09/004,892, eingereicht am 9. Januar 1998, beschrieben.

[0037] Zusammensetzungen, welche metallhaltige Monomere umfassen, können über eine Vielzahl an Wegen hergestellt werden. Zum Beispiel können Polymere hergestellt werden, indem ein oder mehrere metallhaltige(s) Monomer(e) bei einer Polymerisationsreaktion eingeschlossen wird/werden, zum Beispiel bei einer Additions- oder Kondensationspolymerisation, so dass die metallhaltige Verbindung in das Polymer eingebracht wird. Zum Beispiel können metallhaltige Vinylmonomere bei radikalischen Polymerisationsreaktionen eingeschlossen werden, um Homo- oder Copolymere herzustellen, in welche die metallhaltigen Monomere eingebracht sind. Als ein anderes Beispiel können hydroxy-funktionelle, metallhaltige Monomere mit Isocyanat-funktionellen Vorpolymeren oder Polymeren umgesetzt werden, um Polyurethane herzustellen, in welche die metallhaltigen Monomere eingebracht sind.

[0038] Solche Polymere können alternativ über Umsetzen einer geeignet substituierten, metallhaltigen Verbindung oder eines Vorläufers davon mit einem Polymer hergestellt werden (so wie es beim Pfropfen eines metallierten Farbstoffmoleküls auf ein Polymer stattfindet).

[0039] Wo der Ausdruck „Gruppe", „Rest" oder „Kern" bei der Beschreibung von Substituenten verwendet wird, wird eine Substitution an dem Substituenten erwartet. Zum Beispiel schließt „Alkylrest" Vinylgruppen, Ethergruppen (z. B. CH_3-CH_2-CH_2-O-CH_2-), Halogenalkylreste, Nitroalkylreste, Carboxylalkylreste, Hydroxyalkylreste, usw. ein. In ähnlicher Weise betrifft der Ausdruck „Arenkern" zum Beispiel nicht nur eine Phenylgruppe, sondern auch eine Chlorphenylgruppe, Ethylphenylgruppe und Naphthylgruppe.

[0040] Die Konzentration der metallhaltigen Verbindungen in Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die Lichtquelle, die Intensität der Strahlung, die spektralen Eigenschaften der Lichtquelle und die Dauer der Bestrahlung können die Leistung der Zusammensetzungen beeinflussen. Der Durchschnittsfachmann wird erkennen, dass die Konzentration der metallhaltigen Verbindungen in Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, die Lichtintensität und dergleichen in Anbetracht dieser Beschreibung ohne übermäßiges Experimentieren optimiert werden können. In den Beispielen werden Verfahren für bevorzugte Techniken und Formate bereitgestellt, um die Wachstumsinhibierungseigenschaften dieser Zusammensetzungen zu optimieren. Andere Testsysteme können ohne weiteres von einem Fachmann entwickelt werden, insbesondere in Anbetracht der Anleitung, welche in den Beispielen bereitgestellt wird, und in Anbetracht von Teststandards und -handbüchern von klinischen Laboratorien.

[0041] Im Wesentlichen können die polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung bei Verfahren zum Begrenzen des Vorhandenseins eines Mikroorganismus verwendet werden. Typischerweise spielt dabei eine Rolle, dass die Zusammensetzung in der Gegenwart des Mikroorganismus Licht ausgesetzt wird. Obwohl nicht beabsichtigt ist, damit notwendigerweise einzuschränken, nimmt man an, dass dies eine Folge der Bildung von Singulett-Sauerstoff ist.

[0042] Das U.S. Patent mit der Anmeldungsseriennr. 09/004,892 der Rechtsnachfolger der Anmelder, welches am 9. Januar 1998 eingereicht wurde, offenbart die Verwendung von metallhaltigen Verbindungen in Polymerzusammensetzungen (z. B. porösen Strukturen). Typischerweise war ein Auslaugen der metallhaltigen Verbindung erforderlich, um antimikrobielle Aktivität zu beobachten. Bei bestimmten, darin beschriebenen Ausführungsformen der Verbindungen, insbesondere wobei R_1 einen langkettigen organischen Rest, welcher z. B. 8 oder 9 Kohlenstoffatome enthält, einschloss, wurde keine antimikrobielle Aktivität beobachtet. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung weisen niedrige Level an auslaugbarem Metall auf. Deshalb ist es überraschend, dass eine polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung antimikrobielle Aktivität aufweist. Die vorliegende Erfindung beseitigt auch Bedenken über ein Auslaugen von farbigen Photosensibilisatoren aus den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, was zu färbenden Materialien, mit welchen die Zusammensetzungen in Kontakt kommen, führen könnte. Folglich bietet die vorliegende Erfindung Vorteile, zusätzlich zu den in U.S. Patent Anmeldungsseriennr. 09/004,892 offenbarten.

[0043] Lichtaussetzen kann das Aussetzen mit einer direkten Lichtquelle oder mit Umgebungslicht einschliessen. Bevorzugt werden die Zusammensetzungen dieser Erfindung Licht mit einer Wellenlänge von mindestens etwa 200 Nanometern (nm) und weniger als etwa 900 nm ausgesetzt. Stärker bevorzugt ist es, wenn das Licht eine Wellenlänge von mindestens etwa 400 nm und weniger als etwa 850 nm aufweist. Praktische und ausreichende Lichtquellen sind jene, welche typischerweise für Fluoreszenzbeleuchtungen für Laboratorien und Bü-

ros verwendet werden, sowie Leuchtdiodenquellen (LED, engl. „Light Emitting Diode"), Glühquellen, Sonnenlicht und Laser. Spezielle Zusammensetzungen dieser Erfindung können optimal mit einer besonderen Lichtwellenlänge aktiviert werden. Ohne zu beabsichtigen, den Bereich dieser Erfindung einzuschränken, überlappt der spektrale Ausstoß der Lichtquelle wahrscheinlich mit dem Absorptionsspektrum der polymergebundenen, metallhaltigen Verbindung der Zusammensetzung, so wie es in der Zusammensetzung gemessen wird. In einer Ausführungsform werden die Zusammensetzungen für etwa fünf Minuten einer Bestrahlung von mindestens 270 mW/cm² ausgesetzt, aber der Durchschnittsfachmann wird ohne weiteres erkennen, dass stärkere Lichtquellen eine Reduzierung der Zeitdauer der Belichtung ermöglichen.

[0044] Eine Lichtaktivierung kann mit kontinuierlichem, pulsierendem oder periodischem Lichtaussetzen erfolgen. Der Durchschnittsfachmann wird erkennen, dass eine optimale Aktivierung von der Intensität und der Dauer des Lichts abhängt, aber dass ein Bereich an Intensitäten und Dauern von Lichtaussetzen verwendet werden kann, um die auf Licht ansprechenden Zusammensetzungen dieser Erfindung zu aktivieren.

[0045] In einer Ausführungsform ist der Mikroorganismus ein Virus, zum Beispiel ein umhülltes Virus, wie HIV, ein Mitglied der Herpesviren-Gruppe oder ein Influertzavirus. In einer anderen Ausführungsform ist der Mikroorganismus ein Bakterium, wie ein Gram-positives Bakterium oder ein Gram-negatives Bakterium. In einer anderen Ausführungsform ist der Mikroorganismus ein gegen Antibiotika resistentes Gram-positives Bakterium oder ein gegen Antibiotika resistentes Gram-negatives Bakterium. In noch einer anderen Ausführungsform ist der Mikroorganismus ein Pilz, wie eine Hefe.

[0046] Bei der Verwendung der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in Kombination mit Licht werden sowohl DNA- als auch RNA-Viren (einschließlich RNA-Retroviren) inaktiviert, und Gram-negative Bakterien, Gram-positive Bakterien und Pilze werden im Wachstum begrenzt.

[0047] Es gibt eine Vielzahl an Viren, die unter Verwendung der Verfahren dieser Erfindung inaktiviert werden können. Diese Viren umfassen Viren mit einzel- oder doppelsträngigen Nucleinsäure-Genomen, DNA- oder RNA-Viren und schließen umhüllte, sowie manche nicht umhüllte Viren ein. Bevorzugte Viren, welche unter Verwendung der, Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung inaktiviert werden, sind umhüllte Viren. Die Beispiele (nachstehend) stellen spezielle exemplarische Verfahren zur Bestimmung, ob ein besonderer Virus-, Pilz- oder Bakterien-Typ durch die Zusammensetzungen dieser Erfindung mit Lichtaussetzen inhibiert wird, bereit. Der Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der Mikrobiologie wird in der Lage sein, zu bestimmen, ob eine besondere Verbindung dieser Erfindung das Vorhandensein eines Virus, eines Bakteriums oder eines Pilzes gemäß dieser Erfindung und im Hinblick auf das Fachgebiet der Mikrobiologie ohne übermäßiges Experimentieren begrenzt.

[0048] Viren mit negativen einzelsträngigen RNA-Genomen schließen Orthornyxoviridae, Rhabdoviridae, Paramyxoviridae, Bunyaviridae und Filoviridae ein. Diese sind umhüllte Viren. Orthomyxoviridae schließen die Influenzaviren A, B und C ein. Rhabdoviridae schließen das Tollwutvirus und das Virus der aphthösen Stomatitis ein. Paramyxoviridae schließen das Parainfluenzavirus von Säugern (einschließlich das Mumpsvirus) und das Pneumovirus (wie das Respiratory-Syncytial-Virus von Mensch und Rind) ein. Bunyaviridae schließen das Hantavirus ein, welches das hämorrhagische Korea-Fieber und das pulmonale Hantavirus-Syndrom verursacht. Filoviridae schließen das Marburgvirus und das Ebolavirus ein.

[0049] Viren mit positiven einzelsträngigen RNA-Genomen umfassen Picornaviridae (nicht umhüllt), Retroviridae und Togaviridae. Picornaviridae schließen Polioviren, Coxsackieviren, das Hepatitis A-Virus und das Rhinovirus ein. Retroviridae schließen zum Beispiel das Aidsvirus (HN, engl. „human immunodeficiency virus"), das Simianvirus (SIV, engl. „simian immunodeficiency virus") und das Pferdevirus der infektiösen Anämie (EIAV, engl. „equine infectious anemia virus") ein. Togaviridae schließen das Semliki-Forest-Virus, das Gelbfiebervirus, das Denguevirus, das Zeckenvirus und das Rötelnvirus ein. Das Parvovirus (nicht umhüllt) ist das einzige Virus mit einem einzelsträngigen Minus-Strang-DNA-Genom. Dieses Virus infiziert in erster Linie Katzen und Hunde.

[0050] Alle anderen DNA-Viren sind doppelsträngig. Doppelsträngige Viren schließen Papovaviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Poxviridae und Hepadnaviridae ein. Mit Ausnahme der Herpesviridae sind diese Viren nicht umhüllte Viren. Papovaviridae schließen Papillomaviren ein, die Warzen und Tumore verursachen. Adenoviridae schließen das Mastadenovirus ein und eine Vielzahl an Viren, die eine Infektion des Respirationstraktes verursachen können. Herpesviridae schließen Herpes Simplex 1 und 2, das Varicella-Zoster-Virus, das Cytomegalovirus, das Epstein-Barr-Virus, das humane Herpesvirus 6, Antikörper, von welchen man heute weis, dass sie für Multiple Sklerose verantwortlich sind, und das humane Herpesvirus 7 ein. Poxviridae schlie-

ßen Variola- und andere Pocken hervorrufende Viren ein. Hepadnaviridae schließen das humane Hepatitis B-Virus ein.

[0051] Eine Vielzahl an Bakterien wird durch die polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen dieser Erfindung in Kombination mit Licht in ihrem Wachstum inhibiert. Diese umfassen Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, sind aber nicht darauf eingeschränkt. Andere Bakterien, die auf Wachstumsinhibierung in der Gegenwart der Zusammensetzungen dieser Erfindung getestet werden können, schließen andere Spezies von Streptococcus, Corynebacterium, Listeria, Neisseria und Enterobacteriaceae (welche die Gattungen Escherichia, Salmonella, Shigella einschließen) ein. Die coliformen Bakterien sind Gram-negative Stäbchen, im Allgemeinen aus der Familie derEnterobacteriaceae. Diese Bakterien stehen in Verbindung mit Erkrankung.

[0052] Obwohl Mikroorganismen, welche in einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung vorhanden sind, in Kombination mit Licht im Wachstum begrenzt werden, ist es nicht notwendig, dass die Mikroorganismen in der Zusammensetzung enthalten sind, um im Wachstum begrenzt zu werden. Mikroorganismen in Flüssigkeiten, welche mit einer Oberfläche in Kontakt stehen, die mit Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beschichtet sind, werden ebenso im Wachstum begrenzt. Auch in Feststoffen vorhandene Mikroorganismen, die mit Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung in Kontakt oder in deren Nähe kommen, können aufgrund von Diffusion von Singulett-Sauerstoff in die anderen Oberflächen im Wachstum begrenzt werden.

[0053] Mehrere pathogene Spezies von Pilzen existieren, einschließlich Candida albicans, welches eine Hefeinfektion der Mundhöhle, die als Mundsoor bekannt ist, und eine Infektion des weiblichen Fortpflanzungssystems, die als Vulvovaginitis bekannt ist, verursacht. Candida albicans wird immer mehr zu einem Agens, welches eine Infektion und pathogene Folgeerscheinungen verursacht. Der Durchschnittsfachmann auf dem Gebiet der Mikrobiologie wird erkennen, dass verschiedene Pilze auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Zusammensetzungen dieser Erfindung getestet werden können.

[0054] Die polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können zudem andere Materialien einschließen, welche für eine Bereitstellung der gewünschten physikalischen und funktionellen Eigenschaften notwendig sind. Zum Beispiel können die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung Polymere, nicht nur als polymergebundene, metallhaltige Verbindungen, einschließen, sondern auch als nicht gebundene Polymere, die in der Zusammensetzung vorhanden sind. Solche Polymere können von einem Chemikalien-Lieferanten gekauft werden oder gemäß Verfahren, welche dem Fachmann auf dem Gebiet der Polymersynthese bekannt sind, hergestellt werden. Eine Vielfalt an Polymeren kann in der Erfindung verwendet werden. Die Polymere werden bevorzugt so gewählt, dass sie einem Angriff von Singulett-Sauerstoff widerstehen.

[0055] Beispiele von geeigneten Polymeren schließen Additionspolymere, zum Beispiel Acrylat- (so wie jene, welche in U.S. Patent Nr. 5,585,407 (Patel) offenbart werden), Acryl-,Vinyl-, Polyolefm- und Olefinpolymere; Polyacrylate; Polyurethane; regenerierte Cellulose, zum Beispiel Viskosereyon; Celluloseester, zum Beispiel Celluloseacetat; Kondensationspolymere, wie Polyester; Polycarbonate; Polyether; Polyimide; Polyharnstoffe; und Polyainine; sowie Copolymere ein, sind aber nicht darauf eingeschränkt. Bestimmte Siliconelastomere, wie jene, welche über Hydrosilierungs- und Silankondensationsreaktionen gebildet werden, sowie Epoxyharze können auch geeignet sein. Geeignete Polymere können in einer Wasser- oder Lösungsmittel-löslichen festen Form oder als eine Dispersion oder Emulsion in Wasser oder Lösungsmittel erhalten werden. Beispiele von im Handel erhältlichen Polymeren schließen STANCE Fußbodenanstrich (3M Company, St. Paul, MN), VITEL Polyester (Goodyear Chemicals, Akron, OH) und Polycarbonatharz (Aldrich Chemical, Milwaukee, WI) ein. Bevorzugt sind für bestimmte Ausführungsformen die Polymere für Beschichtung geeignet, aber dies ist keine notwendige Anforderung. Für andere Ausführurugsformen sind die Polymere extrudierbar. In bestimmten besonders bevorzugten Ausführungsformen sind aufgrund der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen mit Allylwasserstoffatomen, welche in vielen Olefin-Additionspolymeren vorhanden sind, und dem unerwünschten Polymerabbau, welcher als ein Ergebnis der Umsetzung mit Singulett-Sauerstoff stattfinden kann, Polymere, die nicht vom Cellulose-Typ sind, bevorzugt, und noch stärker bevorzugt sind Polymere, die nicht vom Additions-Typ sind.

[0056] Polymere, welche in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind, können gehärtet werden. Eine gehärtete Zusammensetzung kann durch Verfestigen eines flüssigen Polymers, Abdampfen von Lösungsmittel aus einer Polymerlösung oder -dispersion, Vernetzen oder anderweitiges Härten eines Polymers, um es unlöslich zu machen, durch Extrudieren oder Formen eines Polymers, usw. erhalten werden. Ein gehärtetes Polymer bedeutet nicht notwendigerweise, dass das Polymer hart und unflexibel ist;

es bedeutet vielmehr, dass das Polymer gehärtet oder anderweitig in den festen Zustand gebracht wird. Tatsächlich kann bei bestimmten Anwendungen, wie bei Beschichtungen auf flexiblen oder deformierbaren Substraten, eine flexibel „gehärtete" Polymerzusammensetzung bevorzugt sein. Außerdem kann abhängig vom Typ des Polymers ein „gehärtetes" Polymer ausgehend von Polymervorläufern gekühlt worden sein und verfestigt (wie für einen Thermoplast) oder gehärtet (d. h. polymerisiert und/oder vernetzt).

[0057] Die polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung kann zum Beispiel in der Form einer Faser, einer frei stehenden Folie oder einer Beschichtung sein. Sie kann ein gegossener, geformter oder extrudierter Gegenstand sein. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können die Form von textilen Gegenständen, zum Beispiel von Reinigungstüchern, Wischtüchern, chirurgischen Kleidungsstücken, medizinischen Instrumenten, Bettwäsche, Wundverbände und Bandagen, annehmen. Alternativ können sie die Form von selbsttragenden Folien annehmen, zum Beispiel zur Verwendung bei Lebensmittelverpackungen oder Wundverbänden. Wundverbände können vor einer Anwendung durch Lichtaussetzen sterilisiert und dann abgedeckt werden, nachdem sie auf einer Wunde aufgebracht wurden, um das Lichtaussetzen einzuschränken oder zu verhindern, wodurch die Bildung von Singulett-Sauerstoff gestoppt wird, was in der Umgebung einer Wunde schädlich und demzufolge unerwünscht sein kann.

[0058] Die Zusammensetzungen und Gegenstände der Erfindung sind bei medizinischen und klinischen Hilfsmitteln für eine Verwendung im Haushalt und im Krankenhaus nützlich, zum Beispiel bei Schlauchmaterial, Beutel und Matten, welche für Dialyseverfahren verwendet werden, zum Beispiel für Nierendialyse. Die Gegenstände können die Form von Polymerlaminaten mit einer antimikrobiellen Oberfläche zur Verwendung bei Hygieneanwendungen annehmen, in welchen eine oder mehrere Schichten) des Laminats eine polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung enthält/enthalten oder aus dieser besteht/bestehen. Bevorzugt enthält oder besteht mindestens eine Oberfläche des Laminats (aus) einer) polymergebundene(n), metallhaltige(n) Zusammensetzung.

[0059] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können in einen Stoff zur Verwendung als antimikrobielle Wischtücher eingebracht werden. In ähnlicher Weise können die Zusammensetzungen für Oberflächensterilisation, zum Beispiel in Haushalts-, Tagesstätten-, Industrie- und Krankenhauseinrichtungen, für reinigende Spielsachen, Ausrüstung, medizinische Vorrichtungen und Arbeitflächen verwendet werden. Eine Vielfalt an Ausrüstungen, Wegwerfartikeln und Vorrichtungen, wie Wundnahtmaterial und Bandagen, Nadeln für subkutane Injektion und Behälter, kann unter Verwendung der Zusammensetzungen gemäß dieser Erfindung sterilisiert werden.

[0060] Die metallhaltigen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung sind äußerst licht- und wärmestabil. Lösungen der metallhaltigen Zusammensetzungen können in DMSO mit einer optischen Absorption von ungefähr 1,0 bei einer Wellenlänge maximaler Absorption der metallhaltigen Zusammensetzung zwischen 400 nm und etwa 700 nm hergestellt werden. Lösungen, welche gemäß diesem Weg hergestellt wurden, zeigen keine wesentlichen Veränderungen im Absorptionsspektrum (einschließlich optische Dichte), nachdem sie bei Raumlicht für ein Jahr gelagert wurden. Die metallhaltigen Verbindungen sind auch bei Temperaturen von bis zu mindestens etwa 300°C stabil.

[0061] Die folgenden Beispiele zeigen die Herstellung der polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen. Die Beispiele zeigen auch die Leistung, oder das Mittel zum Testen der Leistung der Zusammensetzungen bei der Erzeugung von Singulett-Sauerstoff, beim Inaktivieren von Viren, beim Inhibieren von viraler Replikation und beim Begrenzen des Wachstums oder des Vorhandenseins von Bakterien und Pilzen. Alle Druckschriften und Veröffentlichungen werden durch Bezugnahme in diese Offenbarung aufgenommen.

[0062] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Dies soll so verstanden werden, dass die besonderen Beispiele, Materialien, Mengen und Verfahren in einer sehr umfassenden Weise gemäß dem Bereich und Geist der Erfindung, so wie sie hier dargelegt wird, ausgelegt werden sollen.

Beispiel 1

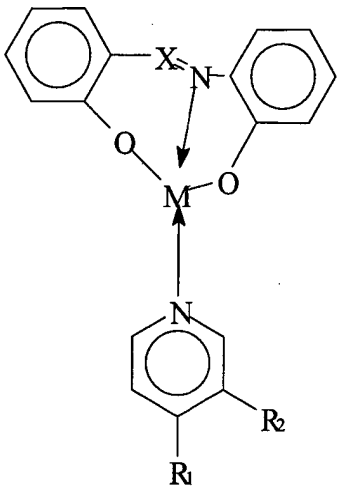
Synthese der metallhaltigen Monomere

[0063] Die Reagenzien für eine chemische Synthese wurden von Aldrich (Milwaukee, WI) erhalten, wenn nicht Anderweitiges angegeben ist. Platin- und Palladium-Azofarbstoffmonomere können gemäß den bekannten Literaturverfahren synthetisiert werden. Speziell Monomer 1A (R_1 = Vinylgruppe, R_2 = H, X = N, M = Pt) wurde wie in U.S. Patent Nr. 5,180,705 (Smith) offenbart synthetisiert. Monomer 1 B (R_1 = CH_2OH; R_2 = H, X

= N, M = Pt) wurde wie in U.S. Patent Nr. 5,180,705 (Smith) gelehrt synthetisiert, folgend dem in Beispiel 3 verwendeten Verfahren, außer, dass anstelle von Vinylpyridin 4-Hydroxymethylpyridin verwendet wurde.

[0064] Platin- und Palladium-Azomethinfarbstoffe können gemäß den nachstehend für Monomer 1 C und Monomer 1D beschriebenen Verfahren synthetisiert werden. Raumtemperatur ist bei Umgebungstemperatur, im Allgemeinen bei etwa 20°C bis etwa 25°C.

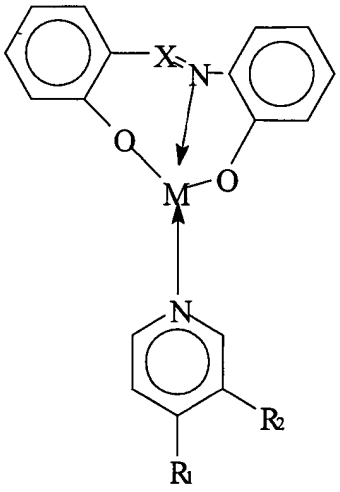
Synthese von Monomer 1C (R_1= Vinylgruppe, R_2 = H, X = CH, M = Pt)



1

[0065] Eine Lösung von 2-Salicylidenaminophenol (0,320 Gramm (g), 1,5 Millimol (mmol), TCI-America, Portland, OR) in Dimethylsulfoxid (15 Milliliter (ml)) bei 100°C wurde zu einer Lösung von Kaliumtetrachloroplatinat (0,685 g, 1,65 mmol) in Dimethylsulfoxid (15 ml) bei 100°C gegeben. Als Nächstes wurde Kaliumcarbonat (0,600 g) zugegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde für 10 Minuten (min) bei 150°C erwärmt. Man ließ das Reaktionsgemisch auf 100°C abkühlen, und dann wurde 4-Vinylpyridin (0,600 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden (h, engl. „hours") gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (50 ml) gegossen und dann einmal mit Diethylether (150 ml) und einmal mit Chloroform (150 ml) extrahiert. Die Diethylether- und Chloroformextrakte wurden vereinigt. Die vereinigten Extrakte wurden aufeinanderfolgend mit 3 N Salzsäure (zweimal 50 ml), Wasser (zweimal 100 ml) und Salzlösung (100 m1) gewaschen. Die organische Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und aufkonzentriert, wobei ein orangefarbener Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in einer minimalen Menge an Chloroform gelöst, und man ließ durch eine Kieselsäuregel-Säule (20 × 5 Zentimeter (cm)) laufen, während die Säule mit Chloroform (250 ml) eluiert wurde. Der Eluent wurde aufkonzentriert, wobei ein orangefarbener Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in Ethanol umkristallisiert, wobei 0,068 g von 1 C als ein orangefarbener Feststoff erhalten wurden; ^{1}H(500 MHz; CDCl3): 6 5,70 (d, 1H, J=10,8 Hz); 6,14 (d, 1H, J=17,6 Hz); 6,70 bis 6,82 (m, 3H); 7,10 bis 7,17 (m, 2H); 7,26 bis 7,28 (m, 1H); 7,46 bis 7,51 (m, 3H); 7,66 (dd, 1H, J_1=7,9 Hz, J_2=1,6 Hz); 7,81 (d, 1H, J=8,3 Hz); 8,65 (s, 1H); 9,16 (dd, 1H, J_1=5,4 Hz, J_2=1,6 Hz); ^{13}C{^{1}H} NMR (125 MHz; $CDCl_3$): δ 114,21, 115,23, 116,08, 117,77, 121,14, 121,56, 121,67, 128,16, 132,34, 133,04, 133,25, 140,00, 142,77, 146,45, 149,26, 161,75, 167,01.

Synthese von Monomer 1D (R_1 = CH_2OH, R_2 = H, X = CH, M = Pt)



1

[0066] Eine Lösung von 2-Salicylidenaminophenol (0,320 g, 1,5 mmol, TCI-America, Portland, OR) in Dimethylsulfoxid (15 ml) bei 100°C wurde zu einer Lösung von Kaliumtetrachloroplatinat (0,685 g, 1,65 mmol) in Dimethylsulfoxid (15 ml) bei 100°C gegeben. Als Nächstes wurde Kaliumcarbonat (0,600 g) zugegeben, und das so erhaltene Gemisch wurde für 10 min bei 150°C erwärmt. Man ließ das Reaktionsgemisch auf 100°C abkühlen und dann wurde 4-Pyridincarbinol (0,607 g) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 h gerührt.

[0067] Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser (50 ml) gegossen und dann einmal mit Diethylether (150 ml) und einmal mit Chloroform (150 ml) extrahiert. Die Diethylether- und Chloroformextrakte wurden vereinigt. Die vereinigten Extrakte wurden aufeinanderfolgend mit 3 N Salzsäure (zweimal 50 ml), Wasser (zweimal 100 ml) und einmal mit einer gesättigten wässrigen Lösung von NaCl gewaschen. Die organische Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und aufkonzentriert, wobei ein orangefarbener Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in Ethanol umkristallisiert, wobei 0,080 Gramm von 1D als dunkelbraune Kristalle erhalten wurden; ^{1}H NMR (500 MHz; d_6-DMSO): δ 4,70 (d, 2H, J=5,6 Hz); 5,67 (t, 1H, J=5,6 Hz); 6,67 (dt, 1H, J_1=7,3 Hz, J_2=1,6 Hz); 6,78 (t, 1H, J=7,3 Hz); 7,00 bis 7,08 (m, 2H); 7,21 (d, 1H, J=8,3 Hz); 7,47 (dt, 1H, J_1=7,7 Hz, J_2=1,7 Hz); 7,66 (d, 2H, J=6,6 Hz); 7,88 (dd, 1H, J_1=8,1 Hz, J_2=1,7 Hz); 8,09 (d, 1H, J=8,4 Hz).

Beispiel 2

Herstellung von polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen

[0068] Die Reagenzien für eine Herstellung der Zusammensetzungen wurden von Aldrich (Milwaukee, WI) erhalten, wenn nicht Anderweitiges angegeben ist.

Probe A: Eine polwrethangebundene, metallhaltige Zusammensetzung, welche unter Verwendung von 1 % Monomer 1B hergestellt wurde

[0069] Ein Kolben wurde mit Trimethylolpropan (0,5 g), Dimethylolpropionsäure (4,0 g, Trimet Technical Products, Mallinckrodt, Inc., Allentown, PA), Tego diol HSi2311 (27,0 g, Goldschmidt Chemical Corporation), FMDA11 Polydimethylsiloxan, MW 1000 (22,0 g, Chisso Corporation, Silicon Chemicals Division, Tokio, Japan), Terathane 2000 Polytetramethylenetheroxiddiol, MW 2000 (14,46 g, Dupont, Wihnington, DE), N-Methylpyrrolidon (15 g, BASF), Tinuvin 292 UV-Stabilisator (0,50 g, Ciba Geigy, USA) und Tinuvin 284 UV-Stabilisator (1,0 g, Ciba Geigy, USA) und dann Desmodur-W Isocyanat (32,5 g, Bayer Corp., USA) beschickt. Die Komponenten wurden für 2 Minuten gerührt, wonach 0,04 Gramm T-12 (Dibutylzinndilaurat, Air Products) zugegeben wurden. Das Gemisch wurde unter Inertatmosphäre bei 80°C für 8 Stunden gerührt. Vor der Vollendung der Umsetzung wurde 1 Gramm Monomer 1B (R_1 = CH_2OH, R_2 = H, X = N, M = Pt) zu dem Vorpolymer gegeben. Die Vollendung der Umsetzung wurde bestimmt, wenn eine Titration von Isocyanat (Standardtitration mit Dibutylamin und verdünnter HCl) angezeigte, dass das gesamte Isocyanat umgesetzt war. Ein Anteil von 100 Gramm des Gemisches wurde dann unter hoher Scherung in Wasser (280 g) dispergiert und zu der Dispersion wurden Triethylamin (2,61 g), Ethylendiamin (0,5 g) und eine Lösung von DICYKAN (4,4-Diaminodicyclohexylmethan; BASF, USA, 7 Gramm in 12 Gramm N-Methylpyrrolidon) gegeben. Die Komponenten wurden bei hoher Scherung für 4 Minuten gemischt. Die Dispersion wurde in eine Hochdruck-Homogenisiervorrichtung (4000

psi) überführt und für 10 Minuten homogenisiert, wonach sie wieder für 3 Stunden bei 500 UpM gemischt wurde. Polyurethanfolien wurden auf Polyester-Trennlagen gegossen, und man ließ für 7 Tage bei 20°C härten, wonach sie auf Farbstoffauslaugung, mikrobizide Aktivität und Erzeugung von Singulett-Sauerstoff getestet wurden, so wie nachstehend beschrieben.

Probe B: Eine polyurethangebundene, metallhaltige Zusammensetzung, welche unter Verwendung von 0,5 % Monomer 1B hergestellt wurde

[0070] Probe B wurde in einer Weise hergestellt, die ähnlich zu der von Probe A war, außer, dass 0,5 % Monomer 1B verwendet wurde.

Probe C: Eine porengefüllte TIP5-Membran, welche eine polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung einschließt, die unter Verwendung von Monomer 1A hergestellt wurde

[0071] Die TIPS-Membran (engl. „Thermally Induced Phase Separation", über Wärme herbeigeführte Phasentrennung), eine Membran aus Polypropylen, kann gemäß U.S. Patent Nr. 4,539,256 (Shipman) hergestellt werden. Eine Monomer 1A (R_1 = Vinylgruppe, R_2 = H, X = N, M = Pt) einschließende TIPS-Membran wurde über Mischen von 4-Vinylpyridin (1 g), Divinylbenzol (50 mg), Farbstoff 1A (14 mg) und Irgacure 651 Photoinitiator (46 mg, Ciba Specialty Chemicals, USA) hergestellt. Die Lösung wurde auf einem Stück von Polypropylen-TIPS-Membran von 13 cm × 13 cm absorbiert und dann zwischen zwei Trennlagen platziert. Überschüssige Monomerlösung wurde ausgepresst und die Folie wurde mit einer UV-Lampe für 10 Minuten auf jeder Seite bestrahlt, zweimal mit Methanol gewaschen und dann im Vakuum für 5 Minuten getrocknet. Die so erhaltene TIPS-Membran wurde auf Farbstoffauslaugung, mikrobizide Aktivität und Erzeugung von Singulett-Sauerstoff getestet, so wie nachstehend beschrieben.

Probe D: Eine polypropylengebundene, metallhaltige Zusammensetzung, welche unter Verwendung von 0,25 % Monomer 1A hergestellt wurde

[0072] Nicht stabilisiertes Polypropylen (130 g, Quantum 8310, enthaltend 3 %o Polyethylen, Equistar Petrochemicals Limited, Houston, TX) wurde mit 0,33 g Monomer 1A (R_1 = Vinylgruppe, R_2 = H, X = N, M = Pt) und 0,25 ml Lupersol Initiator (Elf Atochem North America, Inc., Philadelphia, PA) gemischt und dann in die Mischkammer einer Hakke Schmelzmischvorrichtung bei 170°C überführt. Die Temperatur der Mischkammer wurde für 15 min bei 170°C gehalten, dann für fünf min auf 150°C abgekühlt. Das so erhaltene Polymer wurde zu einer Folie gegossen (außer wo nachstehend angemerkt), und es wurde charakterisiert und auf Farbstoffauslaugung, mikrobizide Aktivität und Erzeugung von Singulett-Sauerstoff getestet, so wie nachstehend beschrieben.

Probe E: Eine polypropylengebundene, metallhaltige Zusammensetzung, welche unter Verwendung von 1 % Monomer 1A hergestellt wurde

[0073] Probe E wurde in einer Weise hergestellt, die ähnlich zu der von Probe D war, außer, dass 1 % Monomer 1B verwendet wurde.

Beispiel 3

Testen der polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen auf Farbstoffauslaugung

[0074] Das Auslaugen von Metall aus den Zusammensetzungen wurde unter Verwendung von ICP-MS bestimmt. Eine Probe der Zusammensetzung in der Form einer 6 mm Scheibe (113 mm²) wurde in 2,0 ml Trypticase Soy Broth (BDL über VWR, Katalog Nr. 4311771) für 24 h bei Raumtemperatur durchtränkt. Dann wurden 0,5 g der Probe genau in ein metallfreies 15 ml Zentrifugenröhrchen eingewogen. Jede Probe wurde zweifach analysiert. Eine Lösung (1 ml) von 40 % HCl/10 % HNO_3 und 10 ml eines internen Standards von 10 ppm Wismut wurden zu jeder Probe gegeben. Deionisiertes Wasser wurde zugegeben, um 10 ml Lösung herzustellen.

[0075] Die Proben wurden an einem Perkin-Elmer ELAN 6000 ICP-MS analysiert. Die Ergebrisse sind in Teile pro Billion angegeben, was äquivalent zu Nanogramm Metallelement pro Gramm getesteter Probe ist. (Für die getesteten 2 ml Proben (ungefähr 2 g) ist 200 Nanogramm Metall/Gramm Probe äquivalent zu einem Auslaugen von 100 ppb, der Wert, unter dem die Proben im Wesentlichen als nicht auslaugend betrachtet werden.)

Ergebnisse der Tests auf Farbstoffauslaugung

Probe	Auslaugen (Teile Metall pro Billion)
Probe D: 0,25 Gew.-% Monomer 1A, gebunden an Polypropylen	< 1,5 ppb
Probe C: TIPS-Membran mit gebundenem Monomer 1A	< 1,5 ppb
Probe B: 0,5 Gew.-% Monomer 1B, gebunden an Polyurethan	21 ppb
Probe A: 1,0 Gew.-% Monomer 1B, gebunden an Polyurethan	65 ppb

[0076] Die Ergebnisse stehen im Einklang mit einer polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzung.

Beispiel 4

Testung der mikrobiziden Aktivität von polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen

Testung der Zusammensetzungen auf viruzide Aktivität gegen das Pferdevirus der infektiösen Anämie (EIAV)

[0077] sDie vorstehend erwähnten Zusammensetzungen werden auf viruzide Aktivität gegen EIAV getestet, indem die Abnahme der Infektiosität bei Pferdehautzellen (ED, engl. „equine dermal") (ATCC CCL57) bestimmt wird. Das verwendete Verfahren ist wie folgt: Tag 1. ED-Zellen werden in Gewebekulturplatten mit 6 Well (Corning Co., Nr. 25810) mit 5×10^5 Zellen pro Well in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (Nr. D5648) mit 20 % fötalem Kälberserum (GibcoBRL Co., Nr. 26140-038) ausgesät. Die Zellen werden bis zu „Tag 2" bei 37°C inkubiert (unter CO_2).

[0078] Tag 2. Der Virus wird mit der Zusammensetzung (6 mm Scheiben) behandelt, indem mit Virus beladene Hanks-Pufferlösung auf eine Oberfläche gegeben wird, welche mit der Zusammensetzung oder einem Gegenstand mit der Zusammensetzung auf seiner Oberfläche behandelt wird. (Soweit nicht Anderweitiges angegeben ist, werden alle experimentellen Manipulationen bei Umgebungslicht durchgeführt.)

[0079] 1. Herstellung der „Testlösung"

[0080] Hanks ausgewogene Pufferlösung (1,0 ml, mit 10^4 Virusinfektionseinheiten) ohne Calciumchlorid oder Magnesiumsulfat (HBSS, Sigma Chemical Co., Nr. H2387) mit 2 % fötalem Kälberserum wird mit der Zusammensetzung in Kontakt gebracht. Proben werden in einzelne Well von Gewebekulturplatten mit 24 Well in zweifacher Ausführung (Corning, Nr. 25820) gegeben. Eine Platte wird in Aluminiumfolie eingewickelt und dient als die Dunkelkontrolle für jene Experimente, bei welchen man eine Kontrollprobe mitlaufen lässt. Die andere Platte wird auf einer Arbeitstischplatte platziert und für 30 Minuten bei Raumtemperatur fluoreszentem Raumlicht ausgesetzt (Strahlungsflussdichte = 272 μW/cm²) (außer wo nachstehend angemerkt).

[0081] 2. Die ED-Zellen in Platten mit 6 Well werden mit Polybren (Sigma Chemical Co., Nr. P4515) auf eine Endkonzentration von 8 mg/ml und mit Testlösung (von Stufe 1), welche die polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung (6 mm Scheiben) enthält, angeimpft. Die Zellen werden 5 Tage bei 37°C im Dunkeln inkubiert.

[0082] Tag 7. Immunohistochemische Bestimmung von mit Virus infizierten Zellen.

[0083] 1. Das Medium wird abgesaugt und die Zellen werden einmal mit 3 ml TNF (10 mM Tris (pH-Wert 7,5), 150 mM NaCl, 1 % fötales Kälberserum) gewaschen und mit 100 %igem Methanol für 5 min fixiert. Die Zellen werden zweimal mit 3 ml TNF gewaschen und 30 min unter Schütteln mit 0,5 ml anti-EIAV-Pferdeserum (Rekonvaleszentenseren in Verdünnung von 1:800 in HBSS) inkubiert.

[0084] 2. Die Zellen werden dreimal mit 3 ml TNF gewaschen und für 30 min unter Schütteln mit anti-HRP-Pferdeantikörper (Cappel/Organon Teknika Corp., Chargen-Nr. 35426) inkubiert.

[0085] 3. Die Zellen werden dreimal mit 3 ml TN (kein FBS) gewaschen und mit 2 ml AEC-Substrat (Sigma

Chemical Co., Nr. A6929) in 0,05 M Natriumacetat/N,N-Dimethylformamid-Puffer (Sigma Chemical Co., Nr. D8654) für 20 min im Dunkeln inkubiert. Die Zellen werden mit destilliertem Wasser gewaschen und man lässt sie trocknen.

[0086] 4. Eindeutige Herde von infizierten Zellen werden mit Lichtmikroskopie gezählt und die Anzahl an herdbildenden Einheiten (FFU, engl. „focus forming units") pro ml Inokulum wird berechnet. Die FFU von Proben, welche mit der potentiellen viruziden Zusammensetzung und Licht behandelt wurden, werden mit jenen von Proben verglichen, die im Dunkeln belassen wurden.

[0087] Der Fachmann auf dem Gebiet der Mikrobiologie wird erkennen, dass dieses Protokoll zur Bewertung der viruziden Aktivität der hier beschriebenen Zusammensetzungen verwendet werden kann.

Testung der polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen auf viruzide Aktivität gegen das AIDS-Virus 1 (HIV-1) und das Herpes Simplen Virus 1 (HSV-1)

[0088] Diese Tests können durch das Southern Research Institute, Birmingham, Alabama gemäß den folgenden Verfahren durchgeführt werden.

Testung von AIDS-Virus Typ 1 (HIV-1):

[0089] Konzentriertes HN/RF (0,1 ml) wird auf eine Scheibe der Zusammensetzung, welche in einem Welt in einer Platte mit 24 Welt platziert ist, gegeben. Man belässt die Platte auf der Laborarbeitstischptatte für 30 min unter regulärer fluoreszenter Beleuchtung. Eine Dunkelkontrolle lässt man für jede getestete Konzentration mitlaufen. Als Nächstes werden Reihenverdünnungen der Weltproben hergestellt und zum Animpfen von MT2-Zellen bei 10^4 Zellen/Well verwendet. Man lässt die Platten bei 37°C, 5 % CO_2 für sieben Tage inkubieren. Die Ergebnisse sind als Log Reduzierung in Virus Titer angegeben.

[0090] Testung von Herpes Simplex Virus Typ 1 (HSV-1): Das Protokoll der Testung von HSV-1 ist im Wesentlichen identisch zu dem der Testung von HIV-1, außer, dass Vero-Zellen mit HSV-1-Partikeln, welche mit einer polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzung behandelt wurden, angeimpft werden.

Beispiel 5

Testung der polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen auf Begrenzen des Wachstums von Bakterien und Pilzen

Testung von Probe A (eine polyurethangebundene, metallhaltige Zusammensetzung, welche unter Verwendung von 1 Gew.-% Monomer 1B hergestellt wurde) auf die Fähigkeit zur Begrenzung des Wachstums von Enterococcus faecium

[0091] Ein Stamm von Enterococcus faecium wurde auf TSB-Agar ausgebreitet und man ließ bei 37°C über Nacht wachsen, wobei zu dieser Zeit mehrere Kolonien auf PBS (Puffer) übertragen wurden, um eine Lösung mit einer Endkonzentration von 10^8 Bakterien/ml zu erhalten. Zehn Mikroliter dieser Lösung wurden zu 9990 Mikroliter PBS gegeben, wobei 10 ml einer Lösung erhalten wurden, welche 10^5 Bakterien/ml enthielt. Schließlich wurden 100 Mikroliter dieser Lösung zu 2 ml Trypticase Soy Broth gegeben, um etwa 2 ml der Bakterien-Testlösung mit einer Konzentration von 5000 Bakterien/ml zu erhalten.

[0092] In Fläschchen, welche 2 ml dieser mit Bakterien beladenen Nährlösungen enthielten, wurden sechs 6 mm Scheiben von Probe A gegeben. Die Fläschchen wurden in einem Inkubator mit 37°C 6 Zoll über zwei Tageslichtglühbirnen mit 15 W (Strahlungsflussdichte = 1,35 mW/cm²) von Phillips platziert, wobei das Licht für 18 Stunden eingeschaltet war. Bei diesem Experiment wurde keine Dunkelkontrolle durchgeführt.

[0093] Ergebnis:
Die Nährlösungen waren klar, was darauf hinweist, dass sich die Anzahl der Kolonien von E. faecium nicht erhöhte.

Testung von Probe E (eine polypropylengebundene, metallhaltige Zusammensetzung, welche unter Verwendung von 1 Gew.-% Monomer 1A hergestellt wurde)

[0094] Ein Stamm von Enterococcus faecium wurde auf TSB-Agar ausgebreitet und man ließ bei 37°C über

Nacht wachsen, wobei zu dieser Zeit mehrere Kolonien auf PBS (Puffer) übertragen wurden, um eine Lösung mit einer Endkonzentration von 10^8 Bakterien/ml zu erhalten. Diese Lösung wurde zum Austausch mit zwei anderen TSB-Agarplatten verwendet, um einen potentiellen Bakterienrasen auf jeder Platte zu bilden, und auf diesen potentiellen Rasen wurde eine 6 mm Scheibe von Probe C gegeben. Eine der Platten wurde in Aluminiumfolie gewickelt und über Nacht in einem Inkubator mit 37°C gegeben. Die andere wurde über Nacht mit sichtbarem Licht (Strahlungsflussdichte = 40 mW/cm²) bei Raumtemperatur bestrahlt und dann darauffolgend im Dunkeln über Nacht in einem Inkubator mit 37°C platziert.

[0095] Ergebnis:
Während die Dunkelkontrolle keinen Bereich von Inhibierung zeigte, zeigte die Probe, welche mit sichtbarem Licht bestrahlt wurde, einen Bereich von 1 mm, was auf ein Begrenzen des Bakterienwachstums durch die polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung in Kombination mit Licht hinweist.

[0096] Der Fachmann wird erkennen, dass die gleichen Testverfahren, welche zum Testen der Fähigkeit der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung, das Wachstum von Bakterien zu begrenzen, angewendet wurden, zum Testen der Begrenzung des Wachstums von Pilzen verwendet werden können.

Beispiel 6

Testen von polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzungen auf die Erzeugung von Singulett-Sauerstoff

[0097] Die Herstellung von Singulett-Sauerstoff wurde indirekt über chromatographische Detektion des Dibenzoatesters von Ethandiol (DPE) gemessen, welches über Umsetzung von Singulett-Sauerstoff mit 2,3-Diphenyl p-dioxen (DPD) gebildet wird.

[0098] Ein Methanolaufguss von 2,3-Diphenyl p-dioxen auf Probe B wurde mit einer Fluoreszenzlampe mit 13 W in einem Abstand von 2 cm bestrahlt. Nach 2,5 Stunden wurde das Polyurethan mit Methanol gewaschen, welches über Gaschromatographie analysiert wurde. Die Umwandlung des Ausgangsmaterials zum Diester, welche auf Singulett-Sauerstoff-Aktivität hinweist, ist in **Fig.** 1 gezeigt.

Beispiel 7

Testung von Probe C (TIPS-Membran, welche eine polypropylengebundene, metallhaltige Zusammensetzung einschließt) auf die Erzeugung von Singulett-Sauerstoff

[0099] Ein (1 cm × 1 cm) Stück von Probe C wurde in eine 10^{-3} M Lösung von DPD (2 ml) gegeben und für 2 Stunden bestrahlt (Fluoreszenzlampe mit 13 W). Die Umwandlung von DPD zum Diester ist in **Fig.** 2 gezeigt.

[0100] Ein ähnliches Verfahren wurde zur Testung einer körnigen Form (100 mg) von Probe D verwendet, welche nicht als eine Folie gegossen wurde (enthaltend 0,25 % Farbstoff 1A), wobei [DPD] = 10^{-4} M war. Die Lösung, welche das Harz enthielt, wurde unter Verwendung von acht Fluoreszenzkaltlampen mit jeweils 8 W in einem Abstand von 7,2 cm bestrahlt. Die Umwandlung des DPD ist in **Fig.** 3 gezeigt.

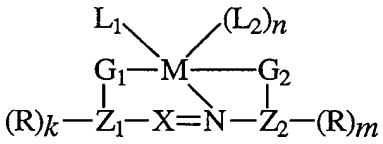
[0101] Der Fachmann wird erkennen, dass das Verfahren der vorliegenden Erfindung ermöglicht, das Wachstum von Mikroorganismen in mit Viren beladenen, mit Bakterien beladenen oder mit Pilzen beladenen Gegenständen oder Oberflächen zu inhibieren. Andere Viren, Bakterien oder Pilze können in ähnlicher Weise unter Verwendung der Verfahren dieser Erfindung ohne übermäßiges Experimentieren getestet werden.

[0102] Die vollständigen Offenbarungen aller hier aufgeführten Patente, Patentanmeldungen und Veröffentlichungen werden hiermit durch Bezugnahme aufgenommen, als wenn sie individuell eingebracht würden. Verschiedene Modifizierungen und Veränderungen dieser Erfindung werden dem Fachmann offensichtlich werden, ohne vom Bereich und Geist dieser Erfindung abzuweichen, und es soll als selbstverständlich angesehen werden, dass diese Erfindung nicht durch die hier dargelegten veranschaulichenden Ausführungsformen übermäßig einschränkt werden soll.

Patentansprüche

1. Verfahren, um das Vorhandensein eines Mikroorganismus zu begrenzen, wobei das Verfahren umfasst: Inkontaktbringen des Mikroorganismus mit einer polymergebundenen, metallhaltigen Zusammensetzung, um-

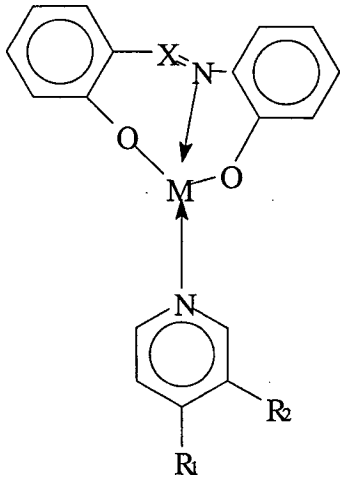
fassend eine Verbindung der folgenden Formel:



wobei:
Z_1 und Z_2 jeweils unabhängig voneinander einen Arenkern darstellen, der 5 bis 14 Ringatome aufweist;
G_1 und G_2 jeweils unabhängig voneinander einen metallbindenden Rest darstellen, so dass G_1 und G_2 in Z_1 und/oder Z_2 enthalten sein können oder daran anhängend sein können;
R ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkyl-, Acylamino-, Alkoxy-, Sulfonamido-, Aryl-, Thiol-, Alkylthio-, Arylthio-, Alkylamino-, Arylamino-, Amino-, Alkoxycarbonyl-, Acyloxy-, Nitro-, Cyano-, Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonyl-, Alkylsulfoxyl- oder Arylsulfoxyl-, Aryloxyl-, Hydroxyl-, Thioamido-, Carbamoyl-, Sulfamoyl-, Formyl- Acyl-, Ureido-, Aryloxycarbonyl-, Silyl- oder Sulfoalkoxygruppe darstellt;
L_1 einen Stickstoff-Heterocyclus darstellt, substituiert mit R_1 oder R_2 oder sowohl R_1 als auch R_2;
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander eine polymergebundene Gruppe, ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkyl-, Vinyl-, Hydroxyalkyl-, Acylamino-, Alkoxy-, Sulfonamido-, Aryl-, Alkylthio-, Alkylamino-, Alkoxycarbonyl-, Acyloxy-, Alylsulfonyl-, Alkylsulfoxyl-, Alkylcarbamoyl-, Alkylsulfamoyl-, Formyl-, Acyl-, Silyl-, oder Sulfoalkoxygruppe darstellt; wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine polymergebundene Gruppe darstellt;
L_2 einen ein- oder mehrzähnigen Ligaeden darstellt;
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt;
M ein Platin- oder Palladiumatom darstellt; und k, m und n ganze Zahlen kleiner oder gleich 4 darstellen.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Verfahren weiterhin das Aussetzen der Zusammensetzung einer ausreichenden Menge Licht, um die Zusammensetzung zu aktivieren, umfasst.

3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die polymergebundene, metallhaltige Zusammensetzung eine Verbindung der folgenden Formel umfasst:



wobei:
R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander H oder eine polymergebundene Gruppe darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine polymergebundene Gruppe darstellt; und
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Mikroorganismus ein Virus ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Virus HIV ist.

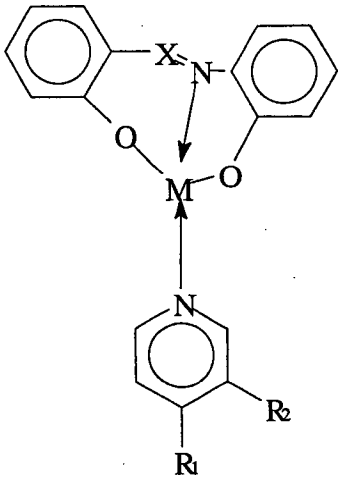
6. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Virus ein Mitglied der Herpesviren-Gruppe ist.

7. Verfahren nach Anspruch 4, wobei das Virus ein Influenzavirus ist.

8. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Mikroorganismus ein Bakterium ist.

9. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Mikroorganismus ein Pilz ist.

10. Polymergebundene, metallhaltige Verbindung der folgenden Formel:



wobei: R_1 und R_2 jeweils unabhängig voneinander H oder eine polyurethangebundene Gruppe darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1 und R_2 eine polyurethangebundene Gruppe darstellt;
X Stickstoff oder eine Methingruppe darstellt; und
M ein Platin- oder Palladiumatom darstellt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

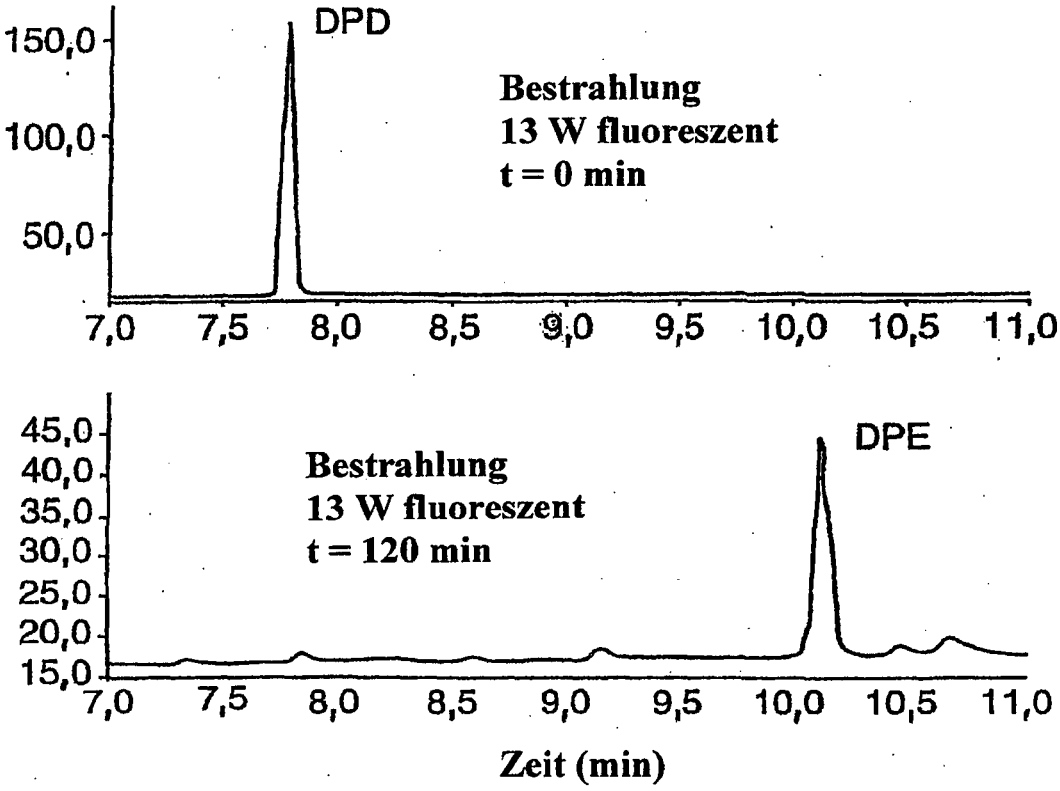


FIG. 1

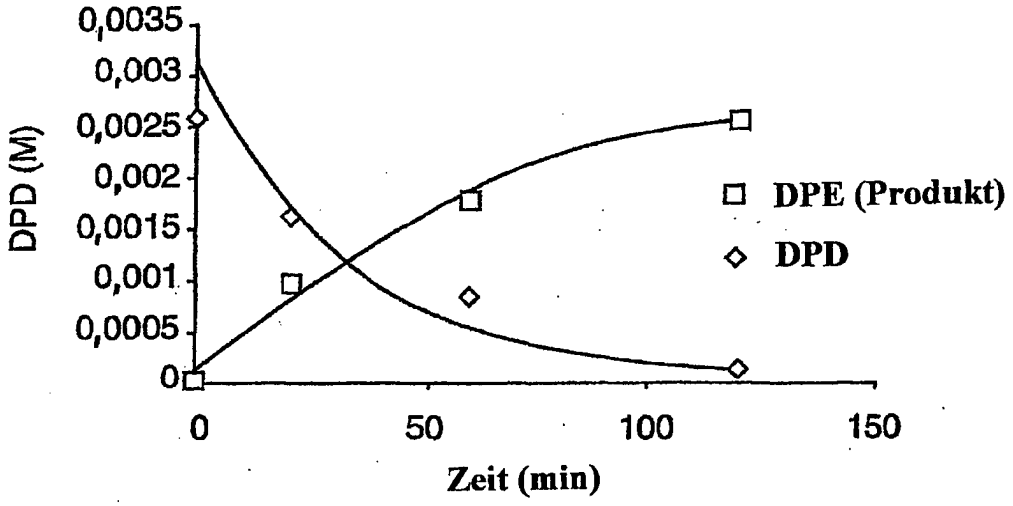

0,0035
0,003
0,0025
0,002
0,0015
0,001
0,0005
0
DPD (M)
0
50
100
150
Zeit (min)
DPE (Produkt)
DPD

FIG. 2

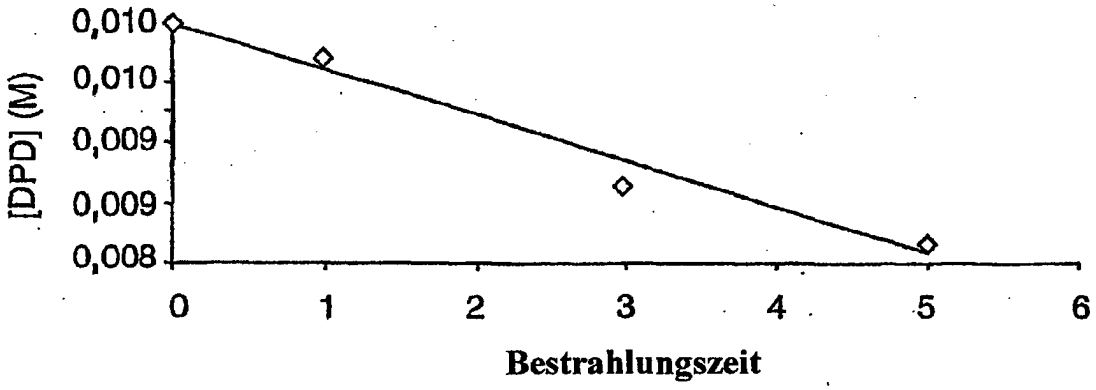

0,010
0,010
0,009
0,009
0,008
[DPD] (M)
0
1
2
3
4
5
6
Bestrahlungszeit

FIG. 3