

Radikal gegen Keime



Quelle: stock.adobe.com - mirkomeia

BIOZIDE // DIE LUFT FÜR ALTBEKANNTE BIOZIDWIRKSTOFFE WIRD AUFGRUND STRENGERER REGULARIEN IMMER DÜNNER, UND ECHTE INNOVATIONEN STOSSEN AUF HOHE HÜRDEN BEI DER ZULASSUNG. DIE AKTIVSUBSTANZ DER IN SITU GENERIERTEN FREIEN RADIKALE, DIE SICH AKTUELL IM ZULASSUNGSPROZESS BEFINDET, STELLT EINE INTERESSANTE ALTERNATIVE DAR. IHRE WIRKSAMKEIT WURDE U.A. IN DER TOPF- UND FILMKONSERVIERUNG SOWIE BEI DER ERZEUGUNG ANTIMIKROBIELLER OBERFLÄCHEN NACHGEWIESEN.

Dr. Tobias Schwob und Martin Danz,
Heraeus Precious Metals

Trotz des geringen prozentualen Anteils an der Gesamtrezeptur spielen Additive bei der Formulierung von Farben und Lacken eine entscheidende Rolle. Dies gilt nicht nur für solche, die den Herstellprozess und die grundlegenden Produkteigenschaften beeinflussen, wie Entschäumer, Netz- und Dispergiemittel oder Rheologieadditive, sondern auch für Biozide, die die Haltbarkeit eines Produkts gewährleisten oder zur Herstellung von Materialien mit antimikrobiellen Eigenschaften genutzt werden.

Biozidwirkstoffe im Kontext der Biozidverordnung

Aufgrund des steigenden Anteils an wasserbasierten Produkten am Gesamtmarkt ist auch in den kommenden Jahren von einer wachsenden Nachfrage nach Bioziden auszugehen. Gleichzeitig ist der Druck auf diese Art von Additiven in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Konnten Biozide bis Mitte der 1990er Jahre noch ohne Zulassungsverfahren auf den Markt gebracht werden, hat sich dies mit der in 2012 in Kraft getretenen Biozidverordnung deutlich gewandelt. Ziel dieser Verordnung ist es, Mensch und Umwelt vor negativen Einflüssen durch einen übermäßigen Gebrauch von Substanzen mit bioziden Eigenschaften zu schützen. In diesem Zusammenhang wurde bestimmt, dass sich alle bereits zum damaligen Zeitpunkt auf dem Markt verfügbaren antimikrobiellen Technologien einer Überprüfung gemäß den neuen Regularien zu unterziehen haben. Die Bewertungskriterien wurden unter Berücksichtigung der jeweiligen Produktart (PT = product type) festgelegt, für die die jeweilige Aktivsubstanz vorgesehen ist. So wurden im Bereich der Topfkonservierung (PT 6) bis heute, mehr als zehn Jahre nach der Evaluierungsphase, erst 28 von insgesamt 62 Wirkstoffen bewertet und lediglich 11 davon zugelassen. Auch für weitere wichtige Produktarten wie beispielsweise PT 7 (Filmkonservierung), PT 2 (u. a. Schutz von Oberflächen) und PT 21 (Antifouling) zeichnet sich ein ähnliches Bild ab. Es ist davon auszugehen, dass mittelfristig eine Vielzahl der auf dem Markt verfügbaren Altwirkstoffe entweder verschwinden oder hinsichtlich der zulässigen Einsatzmengen stark limitiert werden [1]. Konkrete Auswirkungen der strenger werdenden Vorschriften sind bereits seit längerem spürbar. Mussten sich Hersteller für Farben und Lacke in der Vergangenheit noch wenig Gedanken über eine einwandfreie Haltbarkeit ihrer Produkte machen, führte insbesondere die Beschränkung von CMIT (Chlormethylisothiazolinon) im Jahr 2015 und MIT (Methylisothiazolinon) in 2020

zu einem Umdenken in der gesamten Industrie. Mittlerweile ist es kaum möglich, eine ausreichende Konservierung durch die Verwendung von Einzelwirkstoffen zu erzielen, da die zulässigen Grenzwerte derart herabgestuft wurden, dass eine ausreichende Wirksamkeit außerhalb der Kennzeichnungspflicht nicht mehr gegeben ist.

Innovationen haben es schwer

Die Entwicklung und Implementierung von Innovationen im Bereich der Biozidwirkstoffe gestaltet sich aufgrund mehrerer Faktoren als besonders anspruchsvoll. Zu den primären Herausforderungen zählen die genannten strengen regulatorischen Anforderungen, die sicherstellen sollen, dass neue Produkte keine schädlichen Auswirkungen auf den Menschen und die Umwelt mit sich bringen. Diese Vorschriften erfordern umfangreiche und kostenintensive Testverfahren, die in Verbindung mit einer hohen Markteintrittsbarriere und Bedenken hinsichtlich der Akzeptanz neuer Technologien ein großes wirtschaftliches Risiko für den Anmelder bergen. Dies ist bedenklich, da die Bildung von Resistenzen durch Mikroorganismen nicht nur im medizinischen Sektor eine der zentralen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts darstellt [2]. Basierend auf den aktuellen Daten lässt sich ableiten, dass es auch in den kommenden Jahren nur eine begrenzte Anzahl an Alternativen zur Verwendung von Kombinationsprodukten aus bekannten Wirkstoffen geben wird.

Eine neue Aktivsubstanzklasse im Zulassungsprozess

Eine der wenigen neuen Aktivsubstanzen, die sich aktuell im Zulassungsprozess befindet, ist die der in situ generierten freien Radikale aus Luft und Wasser. Bei diesen antimikrobiel-

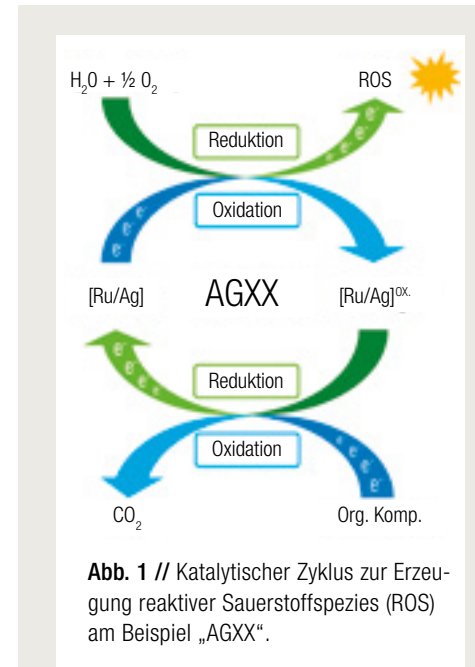


Abb. 1 // Katalytischer Zyklus zur Erzeugung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) am Beispiel „AGXX“.

len Technologien entstehen die Wirkstoffe, wie beispielsweise Hydroxyl-Radikale und Wasserstoffperoxid, zeitlich unbegrenzt durch eine chemische Reaktion aus Feuchtigkeit und Sauerstoff aus der Umgebung. Abb. 1 stellt dieses Konzept am Beispiel des antimikrobiellen Katalysatorsystems „AGXX“ dar. Dieses kann im Allgemeinen als mikrogalvanisches Element betrachtet werden: Die Ruthenium-Teilchen des Systems wirken als Kathoden, an denen reaktive Sauerstoffspezies (ROS) gebildet werden. Gleichzeitig kommt es an den Anoden wirkenden Silber-Partikeln zu einer Oxidation organischer Komponenten, wie sie in Mikroorganismen vorhanden sind. Es handelt sich somit um mehrere miteinander gekoppelte Redox-Zyklen, in denen die Keime selbst Teil des katalytischen Prozesses sind und somit

Ergebnisse auf einen Blick

- Eine ausreichende Konservierung wird aufgrund strengerer Regularien immer schwieriger. Viele Altwirkstoffe werden mittelfristig noch strenger reguliert werden oder komplett vom Markt verschwinden.
- Innovationen im Bereich der Biozidwirkstoffe sind selten und aufgrund hoher Hürden beim Zulassungsprozess schwer umsetzbar.
- Die Bildung von Resistenzen durch Mikroorganismen ist eine der zentralen Herausforderungen beim effizienten Schutz vor Verkeimung.
- Die antimikrobielle Technologie der in situ generierten freien Radikale stellt einen innovativen Lösungsansatz zur Erweiterung eines bestehenden Wirkstoffportfolios dar.

Tab. 1 // Kontamination in einer Acrylat-basierten Wandfarbe mit und ohne Konservierungsmittel (IBRG P16 mod./Wet State Paint Method).

Wirkstoff	Keine Konservierung		Katalysatorsystem 50 ppm		Katalysatorsystem 100 ppm	
	B	F/Y	B	F/Y	B	F/Y
Art der Mikroben						
Woche 1	0	0	0	0	0	0
Woche 2	3	3	0	0	0	0
Woche 3	3	3	0	1	0	0
Woche 4	3	3	0	1	0	0

B Bakterien: E. coli DSM 682, P. aeruginosa DSM 939, S. aureus DSM 799; 10⁵ KBE/ml
F/Y Pilze/Hefe (Fungi/Yeast): C. albicans DSM 1386, A. brasiliensis DSM 1988, 10⁵ KBE/ml
 Bewertung: 0 = keine Kontamination (Keimreduktion >99,9 %) ... 3 = hohe Kontamination > 10⁵ KBE/ml

zur Langlebigkeit des antimikrobiellen Effekts beitragen [3].

Der Zulassungsprozess für die Aktivsubstanz der in situ generierten freien Radikale läuft derzeit für elf Produktarten. Der Einsatz von Produkten, die auf diesem Wirkkonzept basieren, ist allerdings bereits heute in einer Vielzahl von Anwendungen zulässig. Diese fallen unter Artikel 93 der Verordnung über Biozidprodukte und dürfen bis zur finalen Entscheidung verwendet werden, da der Antrag auf Genehmigung des Wirkstoffs vor dem 1. September 2016 eingereicht wurde.

Der antimikrobielle Katalysator – Synthese und Wirksamkeit

Um das Wirkprinzip der ROS für vielfältige Anwendungen nutzbar zu machen, sind zunächst geeignete Konzepte zur Erzeugung aktiver Katalysatoren erforderlich. Für die Einarbeitung in Farben und Lacke eignen sich beispielsweise Materialien, bei denen die Edelmetalle Silber und Ruthenium auf ein Böhmit-basiertes

Trägermaterial aufgebracht sind (D50 < 1 µm). Die Präkursoren werden adsorbiert und nachträglich reduziert, um diskrete Inseln aus Silber und Ruthenium auf dem Träger zu generieren (Abb. 2).

Bei diesem Synthesekonzept ist es von entscheidender Bedeutung, eine gleichmäßige Verteilung der Edelmetalle auf dem Trägermaterial zu erzielen, um die Effizienz des Katalysators zu gewährleisten. Grundlegende Ergebnisse der Charakterisierung des aktiven Materials zeigt Abb. 3. Mittels energiedispersiver Röntgenspektroskopie (EDX) konnte der direkte Kontakt zwischen den Edelmetallen bestätigt werden, was für einen effizienten Elektronentransfer im Redox-Prozess unerlässlich ist. Zudem deutet die Analyse mittels statischer Laserlichtstreuung darauf hin, dass ein Zusammenwachsen der Partikel im Beschichtungsprozess weitestgehend verhindert wurde und die Teilchengrößenverteilung des beschichteten Materials der des Trägers entspricht.

Für eine erste Einschätzung der antimikrobiellen Aktivität wurde eine Kombination aus Hemm-

stofftest und der Quantifizierung von Wasserstoffperoxid angewandt. Beim Hemmhofstest, auch bekannt als Agardiffusionstest, wird die zu untersuchende Substanz auf ein mit einem spezifischen Mikroorganismus beimpftes Agarplattenmedium aufgetragen. Nach einer festgelegten Inkubationszeit können über die Ausmaße der Hemmzonen qualitative Rückschlüsse auf die antimikrobielle Wirksamkeit getroffen werden. Eine deutliche Hemmzone, wie in Abb. 3 gegen P. aeruginosa gezeigt, deutet auf eine hohe antimikrobielle Aktivität hin. Da die kurze Lebensdauer freier Radikale eine quantitative Analyse ihrer Konzentrationen nicht zulässt, wurde zudem eine weitere indirekte Methode zur Abschätzung der Aktivität etabliert. Über die Oxidation von Eisen(II)- zu Eisen(III)-Komplexen lässt sich die Konzentration von Wasserstoffperoxid (H₂O₂) ermitteln, die über einen definierten Zeitraum generiert wird. Je höher die Konzentration an H₂O₂, desto höher ist in der Regel auch die antimikrobielle Wirksamkeit des Katalysators. Der kombinierte Einsatz dieser Methoden ermöglicht einen aussagekräftigen Vergleich verschiedener Katalysatorsysteme, bevor die anwendungsspezifischen antimikrobiellen Tests erfolgen.

Mögliche Anwendungsbereiche

Das Material lässt sich entweder direkt als Pulver während des Dispergierprozesses oder nachträglich als Drop-in-Additiv in Form einer Suspension dosieren. Seine Wirksamkeit wurde bereits gegen mehr als 130 Mikroorganismen nachgewiesen. Aufgrund des Wirkprinzips der Aktivsubstanz ROS kommen als Anwendungsfelder vor allem solche in Frage, bei denen die Edukte für die katalytische Reaktion (Sauerstoff und Wasser) in ausreichender Menge zur Verfügung stehen.



Abb. 2 // Synthese eines aktiven Katalysators zur Generierung reaktiver Sauerstoffspezies.

Tab. 1 zeigt die Ergebnisse bei einer Verwendung des Additivs in der Topfkonservierung gemäß IBRG P16 (Wet State Paint Method) in einer Acrylat-basierten Wandfarbe: Gegenüber der Referenz ohne Konservierungsmittel war die Keimbelastung sowohl bei einer Einsatzkonzentration von 100 ppm als auch bereits bei 50 ppm signifikant reduziert. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass in situ generierte freie Radikale sowohl als Einzelwirkstoff als auch in Kombination mit bekannten Technologien für die Konservierung wässriger Produkte geeignet sind. Dies ist besonders interessant,

da die Bildung von Resistenzen aufgrund des innovativen Wirkmechanismus ausgeschlossen ist, was die Entwicklung nachhaltiger Konservierungskonzepte unterstützen könnte. Neben der Anwendung in der Topfkonservierung ist es durch das Einbringen des Katalysators in eine Beschichtung mit ausreichender Wasseraufnahme auch möglich, antimikrobiell wirksame Oberflächen zu generieren. Zur Funktionalisierung von Textilien ist beispielsweise das Foulard-Verfahren geeignet. Diese auch als Padding-Prozess bekannte Methode ist in der Textilveredelung gängig, um Textilien zu fär-

ben oder ihnen funktionale Eigenschaften zu verleihen. Im ersten Schritt wird das Katalysatorsystem in eine PU-Dispersion eingebracht, welche einen Bestandteil der Ausrüstungsflotte darstellt. Im Anschluss wird das Textil durch die Foulardierungsanlage geführt, wo es zunächst die Flotte durchläuft und im Anschluss zwischen Walzen hindurchgeführt wird. Diese Walzen gewährleisten eine gleichmäßige Durchtränkung und entfernen den Überschuss an Flüssigkeit durch Druck. Nachträgliches Trocknen sorgt für eine Fixierung der Beschichtung auf dem Textilstück (Abb. 4). Mittels Rasterelektronen-

Charakterisierung des antimikrobiellen Katalysatorsystems

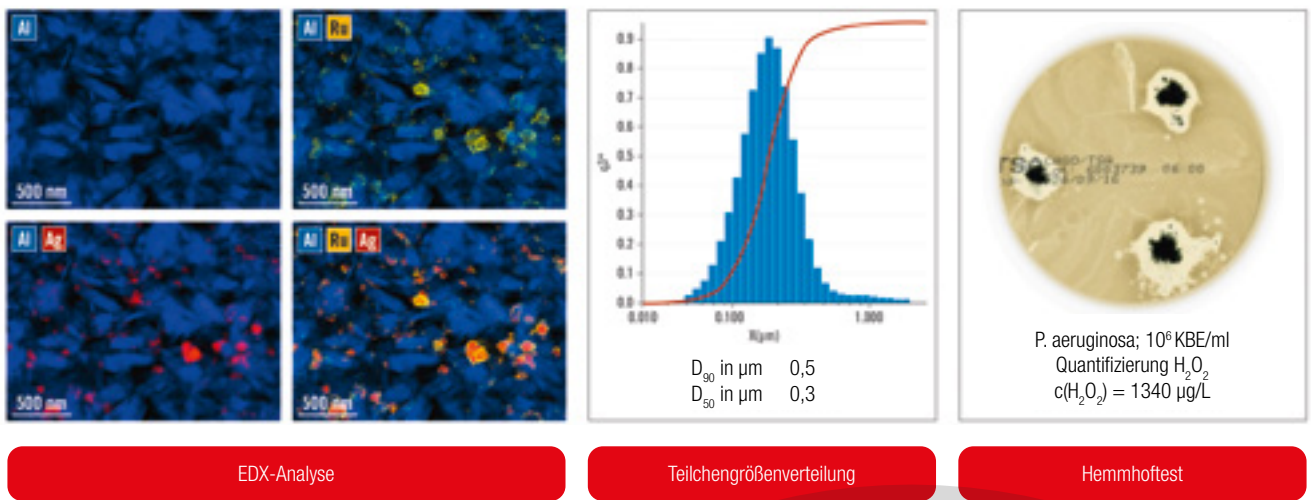


Abb. 3 // Charakterisierung des antimikrobiellen Katalysatorsystems. Links: Energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX) der Katalysatoroberfläche; rechts: Hemmhoftest und Wasserstoffperoxid-Quantifizierung (H_2O_2) zur Ermittlung der antimikrobiellen Aktivität; Mitte: Teilchengrößenverteilung des aktiven Materials.

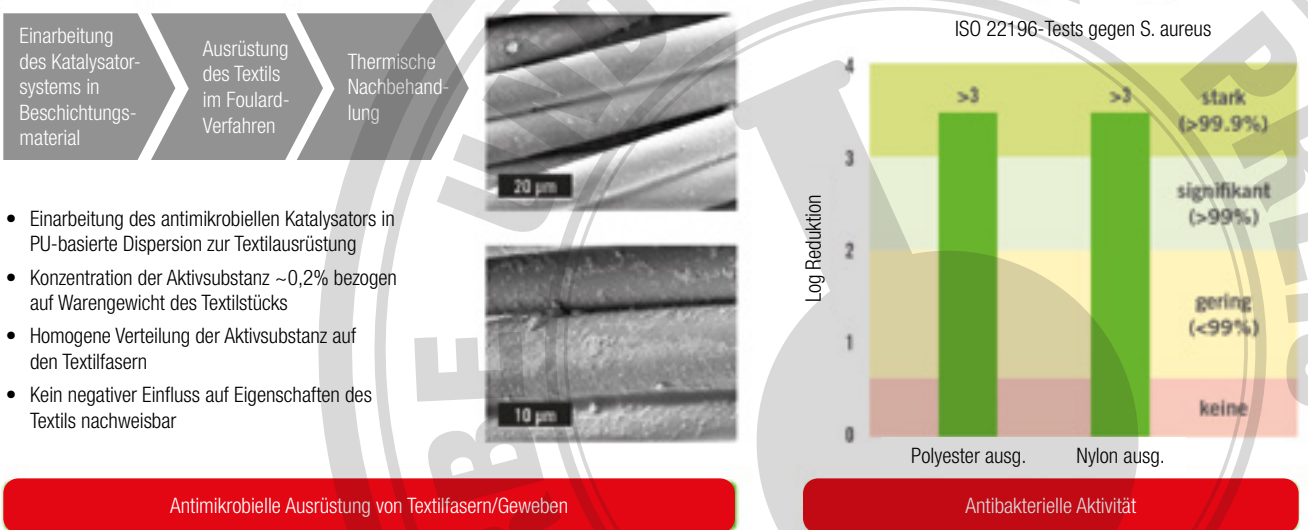


Abb. 4 // Herstellung antimikrobiell aktiver Textilstücke mittels PU-Beschichtung im Foulard-Verfahren.

mikroskopie konnte eine homogene Beschichtung der Fasern nachgewiesen werden, und es wurden Schichtdicken im einstelligen Mikrometerbereich ermittelt. Dieses Verfahren ist universell an die spezifischen Produkteigenschaften anpassbar und lässt sich auf unterschiedliche Materialien wie beispielsweise Polyester, Nylon oder Baumwolle übertragen. Die antibakterielle Aktivität der so behandelten Textilstücke wurde in Tests gemäß ISO 22196 (modifiziert) bestätigt. Bei diesem Prüfverfahren wird die Keimreduktion durch den Vergleich mit einer wirkstofffreien Referenz bestimmt und in logarithmischen Stufen ausgedrückt. Sowohl für das funktionalisierte Nylon- als auch für das Polyester-Gewebe wurde die Keimzahl um mehr als 99,9% (> Log 3) reduziert. Die antimikrobielle Aktivität bleibt auch nach bis zu 20 Waschzyklen konstant. Generell lassen sich ähnliche Konzepte auf eine Vielzahl von Materialien und Substraten übertragen, was weitere Anwendungsfelder wie beispielsweise das der Filmkonservierung eröffnet. Aufgrund der hohen Varianz der Eigenschaften unterschiedlicher Beschichtungen empfiehlt es sich, die Eignung dieser Aktivsubstanz im konkreten Anwendungsfall zu prüfen.

Innovationstreiber für die Branche?

Auch in Zukunft werden die regulatorischen Rahmenbedingungen eine zentrale Herausforderung für Anwender und Hersteller antimikrobieller

Technologien darstellen. Angesichts eines steigenden Drucks von verschiedenen Seiten sieht sich die Branche mit zunehmend komplexeren Herausforderungen konfrontiert, was den Bedarf an innovativen Konzepten notwendig macht, um zukunftssicher aufgestellt zu sein. Auch wenn es derzeit noch nicht danach aussieht, bleibt zu hoffen, dass die laufenden Entwicklungen als Innovationstreiber für die gesamte Branche dienen werden.

Kontakt // tobias.schwob@heraeus.com

Literatur

- [1] <https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>
- [2] Smith, W.P.J., Wucher, B.R., Nadell, C.D. et al., Bacterial defences: mechanisms, evolution and antimicrobial resistance, Nat. Rev. Microbiol. 2023, 21, 519–534
- [3] Guridi, A., Diederich, A. K., Aguila-Arcos, S., Garcia-Moreno, M., Blasi, R., Broszat, M., et al., New antimicrobial contact catalyst killing antibiotic resistant clinical and waterborne pathogens, Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl. 2015, 50, 1–11

DR. TOBIAS SCHWOB

ist seit 2023 als Leiter der Innovation für die Weiterentwicklung des bestehenden Portfolios an antimikrobiellen Additiven bei der Heraeus Precious Metals zuständig.

Als promovierter Chemiker mit den Schwerpunkten Polymerchemie und Katalyse war er zuvor mehrere Jahre im Farben- und Lackbereich bei

Hemmelrath Technologies tätig

und beschäftigte sich mit der Anpassung von Rezepten an die modulare Fertigungstechnologie.



MARTIN DANZ

hat einen wirtschaftswissenschaftlichen Hintergrund. Er ist seit mehr als 11 Jahren in verschiedenen Positionen bei Heraeus tätig. Seit der Gründung der Wachstumsplattform Antimicrobial Technologies von Heraeus Precious Metals Mitte 2021 ist er für diese hauptverantwortlich. Gemeinsam mit seinem Team sondiert er den Markt nach innovativen antimikrobiellen Technologien.



Mehr zum Thema!



152 Ergebnisse für Konservierung!
Jetzt testen: www.farbeundlack.de/360