

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
11. Februar 2010 (11.02.2010)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2010/015709 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/70 (2006.01) C07K 14/435 (2006.01)  
A61K 9/50 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2009/060293

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. August 2009 (07.08.2009)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
08162122.9 8. August 2008 (08.08.2008) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BASF SE [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LIEBMANN, Burg-  
hard [DE/DE]; Ringgartenstr. 53, 64625 Bensheim (DE).  
KLIMOV, Evgueni [RU/DE]; Brunckstr. 41, 67063  
Ludwigshafen (DE).

(74) Anwalt: REITSTÖTTER KINZEBACH; Sternwartstr.  
4, 81679 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,  
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,  
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,  
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz  
2 Buchstabe g)
- mit dem Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Regel 5  
Absatz 2 Buchstabe a)

(54) Title: FIBROUS SURFACE STRUCTURE CONTAINING ACTIVE INGREDIENTS WITH CONTROLLED RELEASE  
OF ACTIVE INGREDIENTS, USE THEREOF AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFHALTIGE FASERNFLÄCHENGEBILDE MIT EINSTELLBARER WIRKSTOFFFREISET-  
ZUNG, IHRE ANWENDUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract: The invention relates to a fibrous surface structure containing active ingredients with an adjustable active ingre-  
dient release profile, comprising a fibrous, polymeric, soluble and/or decomposable active ingredient substrate and at least one ac-  
tive ingredient that is associated with the substrate and can be released from the fibrous surface structure; to formulations contain-  
ing active ingredients, comprising said fibrous surface structures; to the use of fibrous surface structures containing active ingre-  
dients according to the invention for producing formulations containing active ingredients; and to a method for producing fibrous  
surface structures according to the invention.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Faserflächengebilde mit einstellbarem Wirkstofffreisetzungsp-  
rofil, umfassend einen faserförmigen, polymeren löslichen und/oder abbaubaren Wirkstoffträger und wenigstens einen mit dem Trä-  
ger assoziierten und von dem Faserflächengebilde freisetzbaren Wirkstoff; wirkstoffhaltige Formulierungen, umfassend solche Fa-  
serflächengebilde; die Verwendung erfindungsgemäßer wirkstoffhaltiger Faserflächengebilde zur Herstellung wirkstoffhaltiger  
Formulierungen; und Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Faserflächengebilde.



WO 2010/015709 A2

## **Wirkstoffhaltige Fasernflächengebilde mit einstellbarer Wirkstofffreisetzung, ihre Anwendungen und Verfahren zur ihrer Herstellung**

Die Erfindung betrifft wirkstoffhaltige Faserflächengebilde mit einstellbarem Wirkstoff-  
5 freisetzungprofil, umfassend einen faserförmigen, polymeren löslichen und/oder ab-  
baubaren Wirkstoffträger und wenigstens einen mit dem Träger assoziierten und von  
dem Faserflächengebilde freisetzbaren Wirkstoff; wirkstoffhaltige Formulierungen, um-  
fassend solche Faserflächengebilde; die Verwendung erfindungsgemäßer wirkstoffhal-  
tiger Faserflächengebilde zur Herstellung wirkstoffhaltiger Formulierungen; und Verfah-  
10 ren zur Herstellung erfindungsgemäßer Faserflächengebilde.

### **Stand der Technik**

Zur Herstellung von Nano- und Mesofasern sind dem Fachmann eine Vielzahl an Ver-  
15 fahren bekannt, von denen dem Elektrospinverfahren („Electrospinning“) derzeit die  
größte Bedeutung zukommt. Bei diesem Verfahren, welches beispielsweise von D.H.  
Reneker, H.D. Chun in Nanotechn. 7 (1996), Seite 216 f. beschrieben ist, wird übli-  
cherweise eine Polymerschmelze oder eine Polymerlösung an einer als Elektrode die-  
nenden Kante einem hohen elektrischen Feld ausgesetzt. Dies kann beispielsweise  
20 dadurch erreicht werden, dass die Polymerschmelze oder Polymerlösung in einem  
elektrischen Feld unter geringem Druck durch eine mit einem Pol einer Spannungs-  
quelle verbundene Kanüle extrudiert wird. Aufgrund der dadurch erfolgenden elektro-  
statischen Aufladung der Polymerschmelze oder Polymerlösung entsteht ein auf die  
Gegenelektrode gerichteter Materialstrom, der sich auf dem Wege zur Gegenelektrode  
25 verfestigt. In Abhängigkeit von den Elektrodengeometrien werden mit diesem Verfah-  
ren Vliese bzw. so genannte Nonwovens oder Ensembles geordneter Fasern erhalten.

In der DE-A1-10133393 wird ein Verfahren zur Herstellung von Hohlfasern mit einem  
Innendurchmesser von 1 bis 100 nm offenbart, bei dem eine Lösung eines wasser-  
30 unlöslichen Polymers – beispielsweise eine Poly-L-lactid-Lösung in Dichlormethan oder  
eine Polyamid-46-Lösung in Pyridin – elektroversponnen wird. Ein ähnliches Verfahren  
ist auch aus der WO-A1-01/09414 und der DE-A1-10355665 bekannt.

Aus der DE-A1-19600162 ist ein Verfahren zur Herstellung von Rasenmäherdraht oder  
35 textilen Flächengebilden bekannt, bei dem Polyamid, Polyester oder Polypropylen als

fadenbildendes Polymer, ein Maleinsäureanhydrid-modifizierter Polyethylen/Polypropylen-Kautschuk sowie ein oder mehrere Alterungsstabilisatoren zusammengegeben, aufgeschmolzen und miteinander vermischt werden, bevor diese Schmelze schmelzversponnen wird.

5

Die DE-A1-10 2004 009 887 betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Fasern mit einem Durchmesser von  $< 50 \mu\text{m}$  durch elektrostatisches Verspinnen oder Versprühen einer Schmelze von mindestens einem thermoplastischen Polymeren.

- 10 Eine ausführliche Darstellung von Elektros핀verfahren, Eigenschaften von Fasern und ihren möglichen Anwendungen ist zu finden in A. Greiner und J. Wendorff, Angew. Chemie Int. Ed., 2007, 119, 5770-5805.

- 15 Ein weiteres geeignetes Verfahren zur Herstellung von Faservliesen ist das sogenannte Zentrifugalverfahren (auch Rotorspinnen genannt). In der EP 624 665B1 und der EP 1 088 918 A1 (beide BASF Anmeldungen) wird ein Verfahren zur Herstellung von Fasergebilden aus Melamin-Formaldehyd-Harz und ihrer Blends mit thermoplastischen Polymeren mittels Zentrifugalspinverfahren auf einem Schleuderteller offenbart.

- 20 Ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Herstellung von Fasern aus der Schmelze unterschiedlicher Polymermaterialien mit Hilfe der Zentrifugalkräfte werden auch in der DE10 2005 048 939 A1 beschrieben.

- 25 In der WO-A-2001/54667 und der WO-A-2004/014304 werden amorphe pharmazeutische Formulierungen und Verfahren zu ihrer Herstellung offenbart. Durch Elektros핀nen von Polymer-Pharmawirkstoff-Lösungen gelang es, stabile amorphe Formulierungen zu erzeugen. Es werden aber keine speziellen Angaben zur Wirkstoff-Freisetzung und ihrer Kontrolle gemacht.

- 30 Die WO-A-2007/082936 beschreibt die Verwendung amphiphiler, selbstassemblierender Proteine zur Formulierung schwer wasserlöslicher Effektstoffe durch Dispergieren der Effektstoffe in einem proteinhaltigen Schutzkolloid. Nach Mischung der schwer wasserlöslicher Effektstoffe und der amphiphilen, selbstassemblierenden Proteine in einer gemeinsamen dispersen Phase und anschließender Phasentrennung in eine protein- und effektstoffreiche Phase sowie eine protein- und effektstoffarme Phase liegen  
35

Protein-Microbeads vor, in welche die schwer wasserlöslichen Effektstoffe verkapselt sind.

Die WO-A-2007/093232 beschreibt nanopartikuläre Formulierungen von Pflanzenschutzwirkstoffen, in welcher die Nanopartikel Kern-Schale-Strukturen mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 0,05 bis 2,0  $\mu\text{m}$  aufweisen und der Pflanzenschutzwirkstoff im Kern röntgenamorph zusammen mit einem oder mehreren Polymeren vorliegt, wobei das Polymer nicht oder nur teilweise in Wasser oder wässrigen Lösungen oder Wasser-Lösungsmittelgemischen löslich ist und die Schale aus einer stabilisierenden Hüllmatrix besteht. Herstellbar werden diese Formulierungen nach einem Verfahren, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man (a) eine Lösung des Pflanzenschutzwirkstoffs in einem nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel herstellt, (b) das Kernpolymer in einem nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel löst; und die aus (a) und (b) resultierende Mischung mit einer wässrigen Lösung umfassend Komponenten der Hüllmatrix durch Einspritzen der entsprechenden Lösungen in eine Mischkammer emulgiert und das organische Lösungsmittel nach dem Emulgieren entfernt.

#### **Zusammenfassung der Erfindung:**

Die bisher bekannten polymerbasierten Formulierungen von Wirk- und Effektstoffen sind noch immer mit Nachteilen behaftet. Insbesondere die gezielte Einstellung der Freisetzung der formulierten Wirkstoffe, z.B. über längere Zeiträume, stellt ein bisher nicht zufriedenstellend gelöstes Problem dar.

Die Einschließung von agrochemischen, pharmazeutischen und kosmetischen Effektstoffen in synthetische Polymere oder in Polymermischungen im Temperaturbereich von 5–90°C, unter Normaldruck aus einer verdünnten Polymer-Wirkstoff-Lösung wäre besonders vorteilhaft für schwer lösliche und temperaturempfindliche Effektstoffe. Von besonderem Wert wäre dabei die Anwendung von bioabbaubaren bzw. biokompatiblen Polymeren.

Es bestand daher die Aufgabe, ein Verfahren bereitzustellen, das die Formulierung solcher Wirkstoffe unter Verwendung von Polymermaterialien als Formulierungshilfsstoff erlaubt und dabei eine bessere Einstellung der Wirkstofffreisetzung ermöglicht als dies aus dem Stand der Technik bekannt ist.

Im Folgenden werden die Begriffe Wirkstoffe und Effektstoffe synonym verwendet

**Figurenbeschreibung:**

5

In den beiliegenden Figuren zeigt:

10 Figur 1A REM-Aufnahmen von PVP-Polymerfasern, erhältlich durch Elektroverspinnen von PVP-Polymerlösungen mit unterschiedlichen Gehalten des Wirkstoffes Epoxiconazol.

15 Figur 1B die Wiederfindungsraten für den Wirkstoff Epoxiconazol in verschiedenen erfindungsgemäß hergestellten PVP-Matrices (Faservliese 1 und 2) im Vergleich zu entsprechenden Eichproben.

20 Figur 2 die Ergebnisse von WAXS-Messungen an frisch hergestellten Faserflächengebilden aus PVP-Epoxiconazol bei Gehalten von 9, 23 und 33 Gew.-% Epoxiconazol im Vergleich zu reinem PVP bzw. kristallinem Epoxiconazol.

25 Figur 3 die Ergebnisse von WAXS-Messungen an erfindungsgemäß hergestellten Faserflächengebilden aus PVP-Epoxiconazol, welche bei unterschiedlichen Temperaturen gelagert worden waren, im Vergleich zu reinem PVP bzw. kristallinem Epoxiconazol; jede Probe wurde dazu jeweils 24 Stunden bei +40°C, -10°C und 0°C und danach 72 Std. bei 20°C gelagert.

30

Figur 4A REM-Aufnahmen erfindungsgemäß hergestellter PVP- $\beta$ -Carotinfasern mit unterschiedlichen  $\beta$ -Carotin-Gehalten.

35 Figur 4B die Wiederfindungsraten für den Wirkstoff  $\beta$ -Carotin in verschiedenen erfindungsgemäß hergestellten PVP-Matrices (Faservliese 1 und 2) im Vergleich zu entsprechenden Eichproben.

Figur 5 die Ergebnisse von WAXS-Messungen an erfindungsgemäß hergestellten Faserflächengebilden aus PVP- $\beta$ -Carotin. im Vergleich zu reinem PVP bzw. kristallinem  $\beta$ -Carotin.

Figur 6 die Ergebnisse von WAXS-Messungen an erfindungsgemäß hergestellten Faserflächengebilden aus PVP- $\beta$ -Carotin, welche bei unterschiedlichen Temperaturen gelagert worden waren, im Vergleich zu reinem PVP bzw. kristallinem  $\beta$ -Carotin; jede Probe wurde dazu jeweils 24 Stunden bei +40°C, -10°C und 0°C und danach 72 Std. bei 20°C gelagert.

Figur 7 REM-Aufnahmen erfindungsgemäß hergestellter PMMA-Epoxiconazolfasern mit unterschiedlichen Epoxiconazol-Gehalten.

Figur 8 die Ergebnisse der WAXS-Messungen an Faserflächengebilden aus PMMA-Epoxiconazol bei verschiedenen Epoxiconazol-Gehalten.

Figur 9 die jeweiligen Freisetzungsprofile von Epoxiconazol aus dem biologisch abbaubaren Polyester Ecoflex® als Film bzw. Faserflächengebilde.

Figur 10 die unterschiedlichen Freisetzungsprofile von Epoxiconazol aus biologisch abbaubarem Polyester Exoflex®, PVP und PMMA.

Figur 11 die unterschiedlichen Freisetzungsprofile von Epoxiconazol aus Faserflächengebilden, hergestellt aus PVP, PMMA und 1:1- bzw. 1:5-Blends von PVP und PMMA.

Figur 12 mikroskopische Aufnahmen von Querschnitten durch wirkstofffreie Fasern aus PMMA und PVP;

Figur 13 die unterschiedlichen Freisetzungsprofile von Epoxiconazol aus Faserflächengebilden, hergestellt aus PVP, Ecoflex® und einem 1:1-Blend von PVP und Ecoflex;

Figur 14 elektronenmikroskopische (SEM) Aufnahmen von C16-Spinnenseidenprotein-Flächengebilden (Fasern) mit eingeschlossenem Wirkstoff Clotrimazol;

Figur 15 kristallinitätsuntersuchungen (WAXS in Transmission) des Wirkstoffes Clotrimazol in den durch Elektrospinnen gewonnenen C16-Spinnenseidenprotein-Formulierungen im Vergleich zu Clotrimazol-Reinsubstanz;

Figur 16 die Freisetzung des Wirkstoffs Clotrimazol aus einer durch Elektrospinnen gewonnenen und zu Tabletten verpressten C16-Spinnenseidenprotein-Formulierung in Kaliumphosphat-Puffer (Kontrolle) sowie artifiziellen Magen- und Darmsaft. Als 100 %-Wert wurden die in der Tabelle gemäß Beispiel 10 aufgeführten Gesamtwirkstoffkonzentrationen angesetzt.

### **Detaillierte Beschreibung der Erfindung:**

#### 10 **1. Definition verwendeter Begriffe**

Werden keine anderen Angaben gemacht, so gelten im Rahmen der vorliegenden Beschreibung folgende Bedeutungen technischer Begriffe:

15 Unter einem „Trägerpolymer“ versteht man synthetische Polymere bzw. ihre Abmischungen, Biopolymere bzw. ihre Abmischungen, oder auch Abmischungen aus mindestens einem synthetischen und einem Biopolymer, wobei das Trägerpolymer die Fähigkeit besitzt, mit dem oder den zu formulierenden Wirkstoffen/Effektstoffen nicht-kovalente Wechselwirkungen einzugehen, bzw. partikuläre Wirkstoffe (dispergiert oder  
20 kristallin) zu umschließen.

Bei einer „nicht-kovalenten“ Wechselwirkung handelt es sich um alle, dem Fachmann bekannten Typen von Bindungen, wobei keine Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen Wirkstoff und Trägerpolymer erfolgt. Als Beispiel können, ohne auf diese  
25 beschränkt zu sein, folgende genannt werden: Wasserstoffbrückenbildung, Komplexbildung, Ionenwechselwirkung.

Unter einem „Wirkstoff“ oder „Effektstoff“ versteht man synthetische oder natürliche, niedermolekulare Substanzen mit hydrophilen, lipophilen oder amphiphilen Eigenschaften, welche in der Agrochemie, Pharmazie, Kosmetik oder Nahrungs- und Futtermittel-  
30 industrie Anwendung finden können; ebenso wie biologische aktive Makromoleküle welche in ein erfindungsgemäßes Faserflächengebilde eingebettet oder daran adsorbiert werden können, wie z.B. Peptide (wie Oligopeptide mit 2 bis 10 Aminosäureresten und Polypeptide mit mehr als 10, wie z.B. 11 bis 100 Aminosäureresten) sowie Enzyme und einzel- oder doppelsträngige Nukleinsäuremoleküle (wie Oligonukleotide mit 2  
35 bis 50 Nukleinsäuretesten und Polynukleotide mit mehr als 50 Nukleinsäureresten).

„Niedermolekular“ bedeutet dabei Molmassen von weniger als 5000, insbesondere weniger als 2000, wie beispielsweise 100 bis 1000 Gramm pro Mol.

- 5 „Hochmolekular“ bedeutet dabei Molmassen von mehr als 5000, insbesondere weniger als 10.000, wie beispielsweise 10.000 bis 1.000.000 Gramm pro Mol.

Die Begriffe „Wirkstoff“ und „Effektstoff“ werden als Synonym verwendet.

- 10 Der Begriff „Faserflächengebilde“ umfasst erfindungsgemäß sowohl einzelne Polymerfasern als auch die Zusammenlagerung einer Vielzahl solcher Fasern, beispielsweise zu Faservliesen.

Ein „Wirkstoffträger“ ist faserförmig ausgebildet und trägt, vorzugsweise in adsorbierter, nicht kovalent gebundener Form an der Faseroberfläche und/oder in das Fasermaterial integriert, den oder die erfindungsgemäß zu verarbeiteten Wirkstoffe. Der Wirkstoff kann dabei über die Faser gleichmäßig oder ungleichmäßig verteilt vorliegen. Der Wirkstoff kann zudem in amorpher, teilkristalliner oder kristalliner Form am/im Wirkstoffträger reversibel adsorbiert sein.

20

Ein „löslicher“ Wirkstoffträger ist in einem wässrigen oder organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem wässrigen Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser oder einem Wasser-basiertes Lösungsmittel, in einem pH-Bereich von pH 2 bis 13, wie z.B. 4 bis 11, teilweise oder vollständig löslich. Somit kann die Löslichkeit in Wasser in einem großen Bereich variieren – d.h. von guter, d.h. rascher und vollständiger oder im Wesentlichen vollständiger Löslichkeit bis sehr langsamer und vollständiger oder unvollständiger Löslichkeit.

25

Als polymere Bestandteile der erfindungsgemäßen Wirkstoffzubereitungen eignen sich prinzipiell alle Polymere, die in einem Temperaturbereich zwischen 0 und 240°C, einem Druckbereich zwischen 1 und 100 bar, einem pH-Bereich von 0 bis 14 oder Ionenstärken bis 10 mol/l in Wasser oder/und in organischen Lösungsmitteln löslich sind.

30

Ein „abbaubarer“ Wirkstoffträger liegt dann vor, wenn die Faserstruktur durch chemische, biologische oder physikalische Prozesse, wie beispielsweise durch Einwirkung

35

von Licht oder andere Strahlung, Lösungsmittel, chemische oder biochemische Oxidation, Hydrolyse, Proteolyse teilweise oder vollständig zerstört wird.

5 Biochemische Prozesse können dabei von Enzymen oder Mikroorganismen, wie beispielsweise von Prokaryonten oder Eukaryonten, wie z.B. Bakterien, Hefen, Pilzen vermittelt werden.

10 Unter „Mischbarkeit“ von Polymeren versteht man erfindungsgemäß, dass bei einem Gemisch aus wenigstens zwei verschiedenen Polymeren ein Polymer für das andere als Lösungsmittel fungieren kann. Dies bedeutet, dass ein einphasiges System zwischen den zwei verschiedenen Polymeren entsteht. Bei nicht-mischbaren Komponenten werden entsprechend zwei unterschiedliche Phasen vorliegen.

15 Unter einem „Kompositpolymer“ versteht man erfindungsgemäß ein homogenes oder inhomogenes Gemisch aus wenigstens einer faserbildenden Polymerkomponente mit wenigstens einem niedermolekularen oder hochmolekularen Zusatz, wie insbesondere einen nicht einpolymerisierbaren Zusatz, wie beispielsweise einen Wirkstoff oder Effektstoff gemäß obiger Definition.

20 Unter einer „prozessierten Form“ eines Faserflächengebildes versteht man, dass das ursprünglich bei der Herstellung des Faserflächengebildes anfallende Produkt weiterverarbeitet wird; beispielsweise, dass die Fasern komprimiert oder tablettiert werden, auf einen weiteren Träger aufgebracht werden und/oder einer Zerkleinerung zur Verkürzung der Faserlänge unterzogen werden.

25

Werden keine anderen Angaben gemacht, so betreffen Molekulargewichtsangaben für Polymere  $M_n$  oder  $M_w$ -Werte.

## 2. Bevorzugte Ausführungsformen

30

Ein erster Gegenstand der Erfindung betrifft wirkstoffhaltiges Faserflächengebilde, umfassend einen faserförmigen, polymeren löslichen und/ oder abbaubaren Wirkstoffträger und einen, mit dem Träger assoziierten, und von dem Faserflächengebilde freisetzbaren niedermolekularen Wirkstoff oder mehrere Wirkstoffe, wie z. B. 2, 3, 4 oder 5  
35 Wirkstoffe, aus der gleichen oder aus verschiedenen Wirkstoffklassen oder mit gleicher oder unterschiedlicher Wirkungsweise, wobei der Träger ein Kompositpolymer ist, das

ein Gemisch aus zwei oder mehreren, wie z. B. 2, 3, 4 oder 5 Polymerkomponenten umfasst, wobei sich diese wenigstens zwei Polymerkomponenten in wenigstens einer Eigenschaft unterscheiden, die ausgewählt ist unter

- a) Löslichkeit in wässrigen oder nicht-wässrigen Lösungsmitteln,
- 5 b) Molekulargewicht ( $M_n$  oder  $M_w$ )
- c) Glasübergangstemperatur ( $T_g$ )/Schmelzpunkt ( $S_{mp}$ ); und
- d) Abbaubarkeit, wie chemische oder insbesondere biologische Abbaubarkeit, wie z.B. durch wenigstens ein Enzym oder wenigstens einen Mikroorganismus, oxidativ oder/und hydrolytisch und/oder durch Strahlung.

10

Insbesondere unterscheiden sich die Polymerkomponenten bezüglich Löslichkeit und/oder Abbaubarkeit .

Weiterhin können sich die wenigstens zwei Polymerkomponenten unterscheiden durch

15

- (i) unterschiedlichen Beladungsdichten mit dem oder den Wirkstoffen;
- (ii) unterschiedliche spezifische Oberfläche der Fasern (d.h. Durchmesser);
- (iii) unterschiedliche physikalische Strukturierung der Fasern, wie z.B. in Form von unterschiedlicher Porosität und/oder Oberflächenrauigkeit (Topographie), Phasentrennung.

20

Insbesondere ist dabei der wenigstens eine Wirkstoff in amorpher oder teilkristalliner Form enthalten

25

Beispielsweise kann in dem Faserflächengebilde der Wirkstoff in den Träger integriert (eingebettet) und/oder daran adsorbiert sein.

Insbesondere bevorzugt ist der faserförmige, wirkstoffhaltige Träger durch ein Spinnverfahren erhältlich.

30

Insbesondere wird der faserförmige, wirkstoffhaltige Träger durch ein Elektrospleinverfahren mit einer elektrospinnbaren Lösung, enthaltend, jeweils in gelöster Form, den wenigstens einen Wirkstoff und das Gemisch aus wenigstens zwei Polymerkomponenten, hergestellt.

35

Die in dem erfindungsgemäßen Faserflächengebilde enthaltenen Polymerkomponenten sind miteinander mischbar oder wenigstens zwei der Polymerkomponenten sind nicht miteinander mischbar.

- 5 Die erfindungsgemäß verwendeten Polymerkomponenten sind insbesondere ausgewählt unter synthetischen Polymeren und natürlichen Polymeren (Biopolymeren), wie insbesondere amphiphilen selbstassemblierenden Proteinen, wobei die Biopolymere gegebenenfalls zusätzlich chemisch und/oder enzymatisch modifiziert sind.
- 10 Die amphiphilen selbstassemblierenden Proteine sind z.B. Microbead-bildende Proteine, oder intrinsisch entfaltete Proteine. Beispielsweise ist das amphiphile selbstassemblierende Protein ein Seidenprotein, wie insbesondere ein Spinnenseidenprotein, vorzugsweise ein C16-, R16- oder S16-Protein (vgl. SEQ ID NO: 2, 4 bzw. 6); oder ein von diesen Proteinen abgeleitetes verspinnbares Protein mit einer Sequenzidentität
- 15 von wenigstens etwa 50%, wie z.B. wenigsten 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98 oder 99% Sequenzidentität.

Das synthetische Polymer ist entweder ein Homo- oder ein Copolymer.

- 20 Das Trägerpolymer ist insbesondere ausgewählt unter
- a) Mischungen aus mindestens 2 mischbaren synthetischen Homo- oder Copolymeren;
  - b) Mischungen aus mindestens 2 nicht mischbaren synthetischen Homo- oder Copolymer
  - 25 c) Mischungen aus mindestens 2 mischbaren Biopolymeren;
  - d) Mischungen aus mindestens 2 nicht mischbaren Biopolymeren;
  - e) Mischungen aus mindestens einem synthetischen Homo- oder Copolymer und mindestens einem Biopolymer, die miteinander mischbar sind; und
  - f) Mischungen aus mindestens einem synthetischen Homo- oder Copolymer und
  - 30 mindestens einem Biopolymer, die miteinander nicht mischbar sind.

Dabei weisen die Polymerkomponenten unabhängig voneinander Molmassen im Bereich von etwa 500 bis 10.000.000, wie z.B. 1.000 – 1.000.000 oder 10.000 – 500.000 oder 20.000 – 250.000 auf.

35

Der Durchmesser der Wirkstoffträgerfasern beträgt etwa 10 nm bis 100 µm, wie z.B.

50 nm bis 10 µm, oder 100 nm bis 2 µm.

Weiterhin kann erfindungsgemäß die Wirkstoffbeladung etwa 0.01 bis 80 Gew.-%, wie z. B. 1 bis 70 Gew.-% oder 10 bis 50 Gew.-%, bezogen auf den Feststoffgehalt des Faserflächengebildes betragen.

Insbesondere ist das erfindungsgemäße Faserflächengebilde ausgewählt unter Polymerfasern und Polymervliesstoffen.

Außerdem können die Fasern eine zusätzliche physikalische Strukturierung aufweisen, wie z.B. Porosität. Weiterhin kann zur Erhöhung der Viskosität bzw. Viskoelastizität und zur besseren Verspinnbarkeit der Lösung mindestens ein weiteres Polymer enthalten sein. Außerdem kann mindestens ein niedermolekulares Additiv, wie z. B. ein organisches oder anorganisches Salz zur Erhöhung der elektrischen Leitfähigkeit der verspinnbaren Lösung, Penetrationshilfsmittel für Wirkstoffe, Hilfsstoffe zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit etc., enthalten sein.

In den Faserflächengebilden ist der Wirkstoff insbesondere molekular dispers (d.h. die Wirkstoffmoleküle liegen einzeln in der Polymermatrix vor, sind also darin gelöst) oder nanopartikulär dispers (d.h. die Moleküle sind zu Teilchen (Clustern) aggregiert mit Dimensionen in Bereich weniger Nanometer) in den Fasern enthalten.

Gegenstand der Erfindung sind auch wirkstoffhaltige Formulierungen, umfassend ein Faserflächengebilde nach obiger Definition in prozessierter Form, gegebenenfalls in Kombination mit wenigstens einem weiteren Formulierungshilfsmittel, welches das Faserflächengebilde in zerkleinerter oder nicht-zerkleinerter Form umfasst. Beispielsweise kann das Faserflächengebilde in kompaktierter (gepresster) Form (wie Tabletten oder Kapseln), in Pulverform, oder aufgetragen auf ein Trägersubstrat vorliegen.

Erfindungsgemäße Formulierungen sind insbesondere ausgewählt unter kosmetischen (insbesondere haut- und haarkosmetischen), human- und tierpharmazeutischen, agrochemischen (insbesondere Fungiziden, Herbiziden, Insektiziden und sonstige Pflanzenschutzformulierungen) Formulierungen, Nahrungs- und Futtermittelzusätzen (wie z.B. Nahrungs- und Futterergänzungsmitteln).

35

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung eines wirkstoffhaltigen Faserflächengebildes nach obiger Definition zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen Formulierung nach obiger Definition, und insbesondere die Verwendung einer wirkstoffhaltigen Formulierung nach obiger Definition zur kontrollierten Abgabe (Freisetzung) eines darin  
5 enthaltenen Wirkstoffs.

Schließlich ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines Faserflächengebildes nach obiger Definition, wobei man

- a) den wenigstens einen Wirkstoff zusammen mit den Trägerpolymerkomponenten  
10 in einer gemeinsamen flüssigen Phase mischt und
- b) anschließend die Einbettung des Wirkstoffes in eine polymere Kompositzfaser durch Spinnverfahren durchführt.

Dabei mischt man den wenigstens einen Wirkstoff und die Polymerkomponenten in  
15 einer Lösungsmittelphase und verspinnt diese Mischung.

Es kann aber auch der wenigstens eine Wirkstoff und die Polymerkomponenten in einem Gemisch aus wenigstens zwei miteinander mischbaren Lösungsmitteln gemischt werden, wobei Wirkstoffe und Polymere mindestens in einem der Lösungsmittel löslich  
20 sind, und die so erhaltene Mischung versponnen wird.

Das Spinnverfahren kann ein Elektros핀verfahren oder ein Zentrifugen(Rotor)spinnverfahren sein. Insbesondere wird das Spinnverfahren bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 90°C durchgeführt.  
25

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die Faserflächengebilde, wobei

- (i) der Durchmesser der Fasern 10 nm bis 100 µm, bevorzugt 50 nm bis 10 µm, besonders bevorzugt 100 nm bis 2 µm, beträgt
- 30 (ii) die Effektstoffbeladung von 0.01 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 5 bis 50 Gew.-%, bezogen auf den Gesamtfeststoff der Formulierung, beträgt.
- (iii) der Effektstoff röntgenamorph oder teilkristallin (als feinteilige Dispersion) in den Fasern zusammen mit den Polymeren und ggf. Additiven vorliegt

35

Für bestimmte Anwendungen könnte es vorteilhaft sein, wenn die Polymere nach dem Entfernen vom gemeinsamen Lösungsmittel sich entmischen und zwei oder mehr Phasen bilden.

- 5 Durch Spinnprozesse können aus wässrigen Lösungen oder organischen Lösungsmitteln, in denen synthetische oder Biopolymere und Effektstoffe gelöst oder dispergiert vorliegen, Flächengebilde (Fasern, Vliesstoffe, Beschichtungen) hergestellt werden.

10 Diese Polymer- und wirkstoffreichen Phasen können als Beschichtungen (Lagen auf einem Substrat), als mechanisch stabile Wirkstoff-enthaltende Polymerstrukturen abgetrennt und ggf. getrocknet genutzt, sowie zu Tabletten oder Kapseln verarbeitet werden.

15 Gegenstand der Erfindung sind außerdem Faserflächengebilde nach obiger Definition, welche im wesentlichen frei ist von niedermolekularen Wirkstoffen und/ oder hochmolekularen Wirkstoffen.

20 Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung eines solchen wirkstofffreien Faserflächengebildes zu Herstellung einer wirkstoffhaltigen Formulierung, insbesondere wobei die Formulierung ausgewählt ist unter kosmetischen, human- und tierpharmazeutischen, agrochemischen Formulierungen, Nahrungs- und Futtermittelzusätzen.

25 Dazu kann z.B. das wirkstofffreie Faserflächengebilde im wesentlichen wie hierin beschrieben durch Verspinnen geeigneter Polymere hergestellt werden und in einem nächsten Schritt ein oder mehrere Wirkstoffe damit assoziiert, wie z.B. adsorbiert, d.h. nicht-kovalent gebunden werden.

### **3. Weitere Ausgestaltungen der Erfindung**

#### **30 (i) Formulierung von Wirkstoffen**

Die erfindungsgemäßen Formulierungen von Wirkstoffen können unter Verwendung von synthetischen und/oder Biopolymeren auf verschiedene Art und Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden. Die Wirkstoffe können z.B. durch Spinnverfahren in Faserflächengebilde verpackt oder verkapselt werden.

Die Fasern und Flächengebilde aus Polymer-Wirkstoff-Kompositionen können mit allen, dem Fachmann bekannten Spinnverfahren ausgehend von einer Lösung oder einer feinteiligen Dispersion oder einem Gel hergestellt werden. Besonders geeignet sind  
5 Spinnverfahren aus der Lösung oder einer feinteiligen Dispersion, darunter besonders bevorzugt sind Zentrifugenspinnen (Rotorspinnen) und Elektrospinnen (elektrostatisches Spinnen).

Bei der Verspinnung von Formulierungen zu Fasern sind Faserdurchmessern von 10  
10 nm bis 100  $\mu\text{m}$ , bevorzugt mit Durchmesser von 50 nm bis 10  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 100 nm bis 2  $\mu\text{m}$ , grundsätzlich geeignet.

Beim Elektroverspinnen (elektrostatisches Spinnen) wird die zu formulierende Lösung oder feinteilige Dispersion in ein elektrisches Feld mit der Stärke zwischen 0,01 bis 10  
15 kV/cm, besonders bevorzugt zwischen 1 und 6 kV/cm und ganz besonders bevorzugt zwischen 2 und 4 kV/cm, eingebracht. Sobald die elektrischen Kräfte die Oberflächenspannung der Formulierung übersteigen, erfolgt der Massentransport in Form eines Jets auf die gegenüberliegende Elektrode. Das Lösungsmittel verdampft im Zwischen-  
elektrodenraum und der Feststoff der Formulierung liegt dann als Fasern auf der Ge-  
20 genelektrode vor. Die Spinnelektrode kann Düsen- oder Spritzen- basiert sein oder Walzengeometrie haben. Das Spinnen kann in beiden vertikalen Richtungen (von unten nach oben und von oben nach unten) und in horizontaler Richtung erfolgen.

Ein weiteres erfindungsgemäß geeignetes Verfahren ist das Zentrifugenspinnen (Ro-  
25 torspinnen). Bei diesem Verfahren wird das Ausgangsmaterial als Lösung oder feinteilige Dispersion in ein Feld mit Gravitationskräften eingebracht. Dazu wird das Faserrohmaterial in ein Behältnis gegeben und das Behältnis in Rotation versetzt, wobei das fluidisierte Faserrohmaterial durch Zentripetal- bzw. Zentrifugalkräfte aus dem Behältnis in Form von Fasern ausgetragen wird. Die Fasern können anschließend durch  
30 Gasstrom abtransportiert und zu Flächengebilden zusammengelegt werden.

Die Formulierung der Wirkstoffe kann erfindungsgemäß durch Einschließen in die durch die erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Faserflächengebilde erfolgen. Dieser Prozess umfasst meist zwei Schritte. Im ersten Schritt wird eine Spinnlösung  
35 aus Wirkstoff(en) und Trägerpolymer(en) durch Mischen der Komponenten in einer gemeinsamen Phase hergestellt. Dazu können Wirkstoff und Polymere direkt durch ein

Lösungsmittel oder eine Lösungsmittelmischung in Lösung gebracht werden. Alternativ können Wirkstoff und Polymere zunächst in unterschiedlichen Lösungsmitteln gelöst und die Lösungen im Anschluss miteinander vermischt werden, so dass wiederum eine gemeinsame Phase entsteht. Bei der gemeinsamen Phase kann es sich auch um eine  
5 molekular-disperse Phase oder eine kolloidal-disperse Phase handeln.

Das Lösen von Wirkstoff und Polymer in verschiedenen Lösungsmitteln und das anschließende Mischen beider Lösungen sind insbesondere dann von Vorteil, wenn sich Wirkstoff und Polymer nicht in einem gemeinsamen Lösungsmittel oder Lösungsmittel-  
10 gemisch lösen lassen. Auf diese Art und Weise lassen sich auch kolloidal-disperse Lösungen hydrophober Wirkstoffe herstellen, indem der in einem geeigneten Lösungsmittel gelöste Wirkstoff in ein anderes Lösungsmittel verdünnt wird, in dem dieser Wirkstoff unlöslich ist.

15 Geeignete Lösungsmittel sollten grundsätzlich die Ausbildung von Faserflächengebilden nicht behindern und den Wirkstoff nicht irreversibel inaktivieren.

Als Lösungsmittel kommen zum einen Wasser und auch Mischungen aus Wasser und wassermischbaren, organischen Lösungsmitteln in Frage. Beispiele für geeignete, wassermischbare Lösungsmittel sind, ohne dabei einschränkend zu sein, Alkohole wie  
20 Methanol, Ethanol und Isopropanol, fluorierte Alkohole, wie Hexafluorisopropanol und Trifluorethanol, Alkanone, wie Aceton; oder auch Sulfoxide, wie z.B. Dimethylsulfoxid; oder Formamide wie Dimethylformamid; oder andere organische Lösungsmittel, wie z.B. Tetrahydrofuran und Acetonitril oder N-Methyl-2-pyrrolidon oder Formiat. Im Allgemeinen kann mit allen Lösungsmitteln und Lösungsmittelgemischen gearbeitet werden, in denen sich die Trägerpolymere lösen lassen. Weitere Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind ionische Flüssigkeiten wie z.B. 1-Ethyl(-3-methylimidazolin (EMIM)-  
25 Acetat, wässrige Lösungen chaotroper Salze, wie z.B. Harnstoff, Guanidiniumhydrochlorid und Guanidiniumthiocyanat, oder organische Säuren, wie z.B. Ameisensäure, Essigsäure etc.  
30

In weiterer Ausführungsform können Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische verwendet werden, die nicht mit Wasser mischbar sind. Der Begriff "nicht mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel" beschreibt organische Lösungsmittel, die in Wasser eine Löslichkeit von weniger als 50%, vorzugsweise weniger als 25%, beson-

ders bevorzugt weniger als 10% ganz besonders bevorzugt 40 weniger als 10% hat, in einer äussert bevorzugten Ausführungsform weniger als 5%.

Folgende Lösungsmittel seien beispielhaft genannt, ohne jedoch einschränkend zu sein: Cyclohexan, Cyclopentan, Pentan, Hexan, Heptan, 2-Methylpentan, 3-Methylpentan, 2-Methylhexan, 3-Methylhexan, 2-Methylbutan, 2,3-Dimethylbutan, Methylcyclopentan, Methylcyclohexan, 2,3-Dimethylpentan, 2,4-Dimethylpentan, Benzol, I-Penten, 2-Penten, I-Hexen, I-Hepten, Cyclohexen, I-Butanol, Ethylvinylether, Propylether, Isopropylether, Butylvinylether, Butylethylether, 1,2-Epoxybutan, Furan, Tetrahydropyran, I-Butanal, 2-Methylpropanal, 2-Pentanon, 3-Pentanon, Cyclohexanon, Fluorbenzol, Hexafluorbenzol, Ethylformiat, Propylformiat, Isopropylformiat, Ethylacetat, Vinylacetat, Isopropylacetat, Ethylpropionat, Methylacrylat, Ethylacrylat, Methylmethacrylat, Chlorethan, I-Chlorpropan, 2-Chlorpropan, 1-Chlorbutan, 2-Chlorbutan, 1-Chlor-2-methylpropan, 2-Chlor-2-methylpropan, I-Chlor-3-methylbutan, 3-Chlorpropen, Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1-Dichlorethan, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dichlorpropan, 1,1,1-Trichlorethan, 1,2-Dichlorethylen, 1,2-Dichlorethylen, Trichlorethylen, Brommethan, I-Brompropan, 2-Brompropan, I-Brombutan, 2-Brombutan, 2-Brom-2-methylpropan, Brommethylen, Iodmethan, Iodethan, 2-Iodpropan, Trichlorfluormethan, Dichlorfluormethan, Dibromfluormethan, Bromchlormethan, Bromchlorfluormethan, 1,1,2-Trichlor-1,2,2-trifluoethan, 1,1,2,2-Tetrachlordifluorethan, 1,2-Dibromtetrafluorethan, 1,2-Dibrom-I, I-Difluorethan, 1,1-Dichlor-2,2-Difluorethylen, Propionitril, Acrylonitril, Methacrylonitril, Triethylamin, Schwefelkohlenstoff, I-Butanthiol, Methylsulfid, Ethylsulfid und Tetramethylsilan.

ii) Fasernflächengebilde und deren Polymerkomponenten

Die erfindungsgemäßen Fasern in Fasernflächengebilden können aus einer, zwei, drei oder mehr Phasen bestehen.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Faser der erfindungsgemäßen Faserflächengebilde aus mindestens drei Phasen, wobei die eine Phase aus amorphen oder teilkristallinen oder kristallinen Partikeln des Wirkstoffs besteht, die andere Phase eine molekular-disperse Verteilung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix darstellt, und die dritte Phase eine wirkstofffreie Polymerphase darstellt.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Faser der erfindungsgemäßen Fasergebilde aus mindestens zwei Phasen, wobei die eine Phase aus amorphen oder teilkristallinen oder kristallinen Partikeln des Wirkstoffs besteht, die andere Phase eine molekulardisperse Verteilung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix darstellt.

In einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Faser der erfindungsgemäßen Fasernflächengebilde aus mindestens zwei Phasen, wobei die eine Phase aus amorphem oder teilkristallinem oder kristallinem Wirkstoff besteht, und die andere Phase eine wirkstofffreie Polymermatrix darstellt.

In einer weiteren, bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht die Faser der erfindungsgemäßen Faserflächengebilde aus einer molekulardispersen Verteilung des Wirkstoffs in einer Polymermatrix.

Bei Verwendung von nicht mischbaren Polymeren A und B kann es zur Ausbildung weiterer Phasen, z.B. die aus Wirkstoff und Polymer A mit geringen Mengen an Polymer B, bzw. aus Wirkstoff und Polymer B mit geringen Mengen an Polymer A bestehen.

Als polymere Bestandteile der erfindungsgemäßen Wirkstoffzubereitungen eignen sich prinzipiell alle natürlichen und synthetischen Polymere, die in einem Temperaturbereich zwischen 0 und 240°C, einem Druckbereich zwischen 1 und 100 bar, einem pH-Bereich von 0 bis 14 oder Ionenstärken bis 10 mol/l in Wasser oder/und in organischen Lösungsmitteln löslich sind.

Es können ein oder mehrere Polymere eingesetzt werden. Die Molmassen der verwendeten Polymere liegen im Bereich von 500 - 10.000.000 g/mol, bevorzugt im Bereich 1.000 - 1.000.000 g/mol. Grundsätzlich kommen alle für den Anwendungsbereich Pharmakologie, Pflanzenschutz, Kosmetik, Nahrungs- und Futtermittelherstellung geeigneten Polymere in Betracht.

Die Polymere mit hohem Molekulargewicht (ab 500.000) sind dann vorteilhaft, wenn ein schlecht löslicher Effektstoff formuliert werden sollte. Diese Polymere erfordern eine sehr geringe Konzentration in der Formulierung, um daraus Faserflächengebilde



hydrofuran-2-divinylether, Propylen, Styrol, Terephthalsäure, tert-Butylacrylamid, tert-Butylacrylat, tert-Butylmethacrylat, Tetraethylenglycoldivinylether, Triethylenglycoldimethylacrylat, Triethylenglycoldivinylether, Triethylenglycoldivinylmethylether, Trimethylolpropantrimethacrylate, Trimethylolpropantrivinylether, Vinyl-(2-ethylhexyl)ether, Vinyl-4-tertbutyl-benzoat, Vinylacetat, Vinylchlorid, Vinylododecylether, Vinylidenchlorid, Vinylisobutylether, Vinylisopropylether, Vinylpropylether und Vinyl-tert-butylether.

Der Begriff „Polymere“ umfasst sowohl Homo- als auch Copolymere. Als Copolymere kommen sowohl statistische als auch alternierende Systeme, Blockcopolymere oder Pfropfcopolymere in Frage. Der Begriff Copolymere umfasst Polymere, die aus zwei oder mehr verschiedenen Monomeren aufgebaut sind, oder bei denen sich der Einbau mindestens eines Monomers in die Polymerkette auf verschiedene Art und Weise realisieren lässt, wie es z.B. bei den Stereoblockcopolymeren der Fall ist.

15

Es können auch Abmischungen von Homo- und Copolymeren sein. Die Homo- und Copolymere können mischbar und nicht mischbar sein.

Folgende Polymere sind vorzugsweise zu nennen:

Polyvinylether wie z.B. Polybenzyloxyethylen, Polyvinylacetale, Polyvinylester wie z.B. Polyvinylacetat, Polyoxytetramethylen, Polyamide, Polycarbonate, Polyester, Polysiloxane, Polyurethane, Polyacrylamide, wie z.B. Poly(N-isopropylacrylamid), Polymethacrylamide, Polyhydroxybutyrate, Polyvinylalkohole, acetylierte Polyvinylalkohole, Polyvinylformamid, Polyvinylamine, Polycarbonsäuren (Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure), Polyacrylamid, Polyitaconsäure, Poly(2-hydroxyethylacrylat), Poly(N-isopropylacrylamid), Polysulfonsäure (Poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonsäure) oder PAMPS), Polymethacrylamid, Polyalkylenoxiden, z. B. Polyethylenoxiden; Poly-N-vinylpyrrolidon; Maleinsäuren, Poly(ethylenimin), Polystyrolsulfonsäure, Polyacrylate, wie z.B. Polyphenoxyethylacrylat, Polymethylacrylat, Polyethylacrylat, Polydodecylacrylat, Poly(ibornylacrylat), Poly(n-butylacrylat), Poly(t-butylacrylat), Polycyclohexylacrylat, Poly(2-ethylhexylacrylat), Polyhydroxypropylacrylat, Polymethacrylate, wie z.B. Polymethylmethacrylat, Poly(n-amylnmethacrylat), Poly(n-butylmethacrylat), Polyethylmethacrylat, Poly(hydroxypropylmethacrylat), Polycyclohexylmethacrylat, Poly(2-ethylhexylmethacrylat), Polylaurylmethacrylat, Poly(t-butylmethacrylat), Polybenzylmethacrylat, Poly(ibornylmethacrylat), Polyglycidylmethacrylat und Polystearylmethacrylat, Polystyrol, sowie Copolymere auf Basis von Styrol, z.B. mit Maleinsäureanhydrid,

Styrol-Butadien-Copolymere, Methacrylat-Styrol-Copolymere, N-Vinylpyrrolidon-Copolymere, Polycaprolactone, Polycaprolactame, Poly(N-vinylcaprolactam).

Ganz besonders bevorzugt sind Poly-N-vinylpyrrolidon, Polymethacrylat, Acrylat-Styrol-Copolymere, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyamid, Polyester

Weiter sind natürliche Polymere oder Biopolymere geeignet:

Als nicht limitierende Beispiele sind zu nennen: Cellulose, Celluloseether wie z.B. Methylcellulose (Substitutionsgrad 3 - 40 %), Ethylcellulose, Butylcellulose, Hydroxymethylcellulosen; Hydroxyethylcellulosen; Hydroxypropylcellulosen, Isopropylcellulose, Cellulose-Ester, wie z.B. Celluloseacetat, Stärken, modifizierte Stärken wie z.B. Methyl-ether-Stärke, Gummi arabicum, Chitin, Schellak, Gelatine, Chitosan, Pektin, Casein, Alginate, sowie Copolymere und Blockcopolymere aus den Monomeren der o.g. Verbindungen.; sowie Nucleinsäuremoleküle.

Insbesondere sind erfindungsgemäß eingesetzte Biopolymere biologisch abbaubar.

Weitere geeignete bioabbaubare Biopolymere sind amphiphile, selbstassemblierende Proteine. Amphiphile, selbstassemblierende Proteine bestehen aus Polypeptiden, die aus Aminosäuren, insbesondere aus den 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren, aufgebaut sind. Die Aminosäuren können auch modifiziert, beispielsweise acetyliert, glycosyliert, farnesyliert, sein.

Geeignete amphiphile, selbstassemblierende Proteine sind insbesondere solche Proteine, welche Protein-Microbeads ausbilden können und die in der WO-A-20077082936 beschrieben sind, worauf hier ausdrücklich Bezug genommen werden soll.

Weitere geeignete Proteine für die Formulierung von Wirkstoffen mittels Spinnverfahren sind Seidenproteine. Darunter verstehen wir im Folgenden solche Proteine, die hoch repetitive Aminosäuresequenzen enthalten und im Tier in einer flüssigen Form gespeichert werden und bei deren Sekretion durch Scherung oder Verspinnen Fasern entstehen (Craig, C. L. (1997) Evolution of arthropod silks. *Annu. Rev. Entomol.* **42**: 231-67).

Besonders geeignete Proteine für die Formulierung von Wirkstoffen mittels Spinnverfahren sind Spinnenseidenproteine, die in ihrer ursprünglichen Form aus Spinnen isoliert werden konnten.

- 5 Ganz besonders geeignete Proteine sind Seidenproteine, die aus der „Major Ampullate“-Drüse von Spinnen isoliert werden konnten.

Bevorzugte Seidenproteine sind ADF3 und ADF4 aus der der „Major Ampullate“-Drüse von *Araneus diadematus* (Guerette et al., *Science* 272, 5258:112-5 (1996)).

10

Ebenso geeignete Proteine für die Formulierung von Wirkstoffen mittels Spinnverfahren sind natürliche oder synthetische Proteine, die sich von natürlichen Seidenproteinen ableiten und welche unter Verwendung gentechnologischer Arbeitsmethoden heterolog in prokaryontischen oder eukaryontischen Expressionssystemen hergestellt wurden.

15

Nichtlimitierende Beispiele für prokaryontische Expressionsorganismen sind *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus megaterium*, *Corynebacterium glutamicum* u.a.. Nichtlimitierende Beispiele für eukaryontische Expressionsorganismen sind Hefen, wie *Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris* u.a., filamentöse Pilze, wie *Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus nidulans*, *Trichoderma reesei*, *Acremonium chrysogenum* u.a., Säugetierzellen, wie Hela-Zellen, COS-Zellen, CHO-Zellen u.a., Insektenzellen, wie Sf9-Zellen, MEL-Zellen u.a..

20

Besonders bevorzugt für die Formulierung von Wirkstoffen mittels Spinnverfahren sind synthetische Proteine, welche auf Wiederholungseinheiten von natürlichen Seidenproteinen basieren. Neben den synthetischen repetitiven Seidenprotein-Sequenzen können diese zusätzlich eine oder mehrere natürliche nicht-repetitive Seidenprotein-Sequenzen enthalten (Winkler und Kaplan, *J Biotechnol* 74:85-93 (2000)).

25

Unter den synthetischen Seidenproteinen bevorzugt für die Formulierung von Wirkstoffen mittels Spinnverfahren sind synthetische Spinnenseidenproteine, welche auf Wiederholungseinheiten von natürlichen Spinnenseidenproteinen basieren. Neben den synthetischen repetitiven Spinnenseidenprotein-Sequenzen können diese zusätzlich eine oder mehrere natürliche nicht-repetitive Spinnenseidenprotein-Sequenzen enthalten.

30

35

Unter den synthetischen Spinnenseidenproteinen ist bevorzugt das sog. C16-Protein zu nennen (Huemmerich et al. Biochemistry, 43(42):13604-13612 (2004)). Dieses Protein hat die in SEQ ID NO: 2 dargestellte Polypeptidsequenz.

- 5 Neben der in SEQ ID NO:2 dargestellten Polypeptidsequenz sind auch besonders funktionale Äquivalente, funktionale Derivate und Salze dieser Sequenz bevorzugt.

Weiterhin sind für die Formulierung von Wirkstoffen mittels Spinnverfahren synthetische Proteine bevorzugt, welche auf Wiederholungseinheiten von natürlichen Seidenproteinen kombiniert mit Sequenzen von Insektenstrukturproteinen wie dem Resilin  
10 (Elvin et al., 2005, Nature 437: 999-1002) basieren.

Unter den Kombinationsproteinen aus Seidenproteinen und Resilinen besonders bevorzugt sind die R16- und S16-Proteine. Diese Proteine haben die in SEQ ID NO: 4  
15 und SEQ ID NO: 6dargestellten Polypeptidsequenzen.

Neben der in SEQ ID NO: 4 und SEQ ID NO: 6 dargestellten Polypeptidsequenzen sind auch besonders funktionale Äquivalente, funktionale Derivate und Salze dieser Sequenzen bevorzugt.

20

Unter „funktionalen Äquivalenten“ versteht man erfindungsgemäß insbesondere auch Mutanten, welche in wenigstens einer Sequenzposition der oben genannten Aminosäuresequenzen eine andere als die konkret genannte Aminosäure aufweisen aber trotzdem die Eigenschaft zur Verpackung von Effektstoffen besitzt. „Funktionale Äquivalente“  
25 umfassen somit die durch eine oder mehrere Aminosäure-Additionen, -Substitutionen, -Deletionen und/oder -Inversionen erhältlichen Mutanten, wobei die genannten Veränderungen in jeglicher Sequenzposition auftreten können, solange sie zu einer Mutante mit dem erfindungsgemäßen Eigenschaftsprofil führen. Funktionale Äquivalenz ist insbesondere auch dann gegeben, wenn die Reaktivitätsmuster zwischen Mutante und unverändertem Polypeptid qualitativ übereinstimmen.  
30

„Funktionale Äquivalente“ im obigen Sinne sind auch „Präkursoren“ der beschriebenen Polypeptide sowie „funktionale Derivate“ und „Salze“ der Polypeptide.

- 35 „Präkursoren“ sind dabei natürliche oder synthetische Vorstufen der Polypeptide mit oder ohne die gewünschte biologische Aktivität.

Beispiele für geeignete Aminosäuresubstitutionen sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Ursprünglicher Rest	Beispiele der Substitution
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln; His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn ; Gln
Ile	Leu; Val
Leu	Ile; Val
Lys	Arg ; Gln ; Glu
Met	Leu ; Ile
Phe	Met ; Leu ; Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp ; Phe
Val	Ile; Leu

5

Unter dem Ausdruck „Salze“ versteht man sowohl Salze von Carboxylgruppen als auch Säureadditionssalze von Aminogruppen der erfindungsgemäßen Proteinmoleküle. Salze von Carboxylgruppen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden und  
 10 umfassen anorganische Salze, wie zum Beispiel Natrium-, Calcium-, Ammonium-, Eisen- und Zinksalze, sowie Salze mit organischen Basen, wie zum Beispiel Aminen, wie Triethanolamin, Arginin, Lysin, Piperidin und dergleichen. Säureadditionssalze, wie zum Beispiel Salze mit Mineralsäuren, wie Salzsäure oder Schwefelsäure und Salze mit organischen Säuren, wie Essigsäure und Oxalsäure sind ebenfalls Gegenstand der  
 15 Erfindung.

„Funktionale Derivate“ erfindungsgemäßer Polypeptide können an funktionellen Aminosäure-Seitengruppen oder an deren N- oder C-terminalen Ende mit Hilfe bekannter Techniken ebenfalls hergestellt werden. Derartige Derivate umfassen beispielsweise  
 20 aliphatische Ester von Carbonsäuregruppen, Amide von Carbonsäuregruppen, erhältlich durch Umsetzung mit Ammoniak oder mit einem primären oder sekundären Amin; N-Acylderivate freier Aminogruppen, hergestellt durch Umsetzung mit Acylgruppen;

oder O-Acylderivate freier Hydroxygruppen, hergestellt durch Umsetzung mit Acylgruppen.

Erfindungsgemäß mit umfasste „funktionale Äquivalente“ sind Homologe zu den hierin  
 5 konkret offenbarten Proteinen/Polypeptiden. Diese besitzen wenigstens 60%, wie z.B. 70, 80 oder 85%, wie z.B. 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 oder 99%, Identität zu einer der konkret offenbarten Aminosäuresequenzen.

Unter „Identität“ zwischen zwei Sequenzen wird insbesondere die Identität der Reste  
 10 über die jeweils gesamte Sequenzlänge verstanden, insbesondere die Identität, die durch Vergleich mit Hilfe der Vector NTI Suite 7.1 (Vector NTI Advance 10.3.0, Invitrogen Corp.) (bzw. Software der Firma Informax (USA) unter Anwendung der Clustal Methode (Higgins DG, Sharp PM. Fast and sensitive multiple sequence alignments on a microcomputer. Comput Appl. Biosci. 1989 Apr;5(2):151-1) unter Einstellung folgender Parameter berechnet wird:  
 15

Multiple alignment parameter:

	Gap opening penalty	10
	Gap extension penalty	0,05
20	Gap separation penalty range	8
	Gap separation penalty	off
	% identity for alignment delay	40
	Residue specific gaps	off
	Hydrophilic residue gap	off
25	Transition weighing	0

Pairwise alignment parameter:

	FAST algorithm	off
	K-tuple size	1
30	Gap penalty	3
	Window size	5
	Number of best diagonals	5

Von besonderem Interesse sind weiterhin synthetische, biologisch abbaubare Polymere.  
 35

Die Angabe "biologisch abbaubare Polymere" soll alle Polymere umfassen, die die in DIN V 54900 gegebene Definition der Bioabbaubarkeit erfüllen, insbesondere kompostierbare Polyester.

5 Im Allgemeinen bedeutet die biologische Abbaubarkeit, dass die Polymere, wie z.B. Polyester, in einer angemessenen und nachweisbaren Zeitspanne zerfallen. Der Abbau kann hydrolytisch und/oder oxidativ erfolgen und zum überwiegenden Teil durch die Einwirkung von Mikroorganismen, wie Bakterien, Hefen, Pilzen und Algen, bewirkt werden. Die biologische Abbaubarkeit lässt sich z.B. dadurch bestimmen, dass Polyester mit Kompost gemischt und für eine bestimmte Zeit gelagert werden. Gemäß ASTM 10 D 5338, ASTM D 6400 und DIN V 54900 wird CO<sub>2</sub>-freie Luft beispielsweise durch gereiften Kompost während des Kompostierens strömen gelassen und dieser einem definierten Temperaturprogramm unterworfen. Hierbei wird die biologische Abbaubarkeit über das Verhältnis der Netto-CO<sub>2</sub>-Freisetzung der Probe (nach Abzug der CO<sub>2</sub>-Freisetzung durch den Kompost ohne Probe) zur maximalen CO<sub>2</sub>-Freisetzung der Probe (berechnet aus dem Kohlenstoffgehalt der Probe) als biologische Abbaubarkeit definiert. Biologisch abbaubare Polyester zeigen in der Regel schon nach wenigen Tagen der Kompostierung deutliche Abbauerscheinungen wie Pilzbewuchs, Riss- und Lochbildung. Beispiele für biologisch abbaubare Polymere sind biologisch abbaubare Polyester wie zum Beispiel Polylactid, Polycaprolacton, Polyalkylenadipaterephthalate, 20 Polyhydroxyalkanoate (Polyhydroxybutyrat) und Polylactidglycosid. Besonders bevorzugt sind biologisch abbaubare Polyalkylenadipaterephthalate, vorzugsweise Polybutylenadipaterephthalate. Geeignete Polyalkylenadipaterephthalate sind z.B. in der DE 4 440 858 beschrieben (und sind kommerziell erhältlich, z.B. Ecoflex von BASF).

25

Die Polymerstrukturen können als Wirkstoff-enthaltende Faserflächengebilde (z.B. Polymer-Fasern, Polymer-Vliesstoffe) hergestellt und während des Spinnvorganges auf Substraten wie z. B. Mikrofaservliesen abgelegt werden. Anschließend können diese zu Tabletten oder Kapseln verpresst werden.

30

Der Spinnlösung können zusätzlich weitere Stoffe zugegeben werden, um z.B. Kristallisation des Wirkstoffes in den Fasern später zu beeinflussen (z.B. zu hemmen) oder bevorzugte Anwendungseigenschaften, wie Bioverfügbarkeit, zu erreichen. Bevorzugte Zusatzstoffe sind dabei z.B. ionische (kationisch oder anionisch) und nichtionische 35 Tenside. Geeignete Mengen der Zusatzstoffe in der Spinnlösung sind 0,01 Gew. % bis 5 Gew.-% .

Zusätzlich können der Spinnlösung oder den daraus hergestellten Polymer-Flächengebilden Stoffe zugesetzt werden, welche eine Sprengung der Tabletten oder Kapseln und damit eine verbesserte Dispergierung der zu den Tabletten oder Kapseln verpressten Polymer-Flächengebilde ermöglicht.

Erfindungsgemäß wurde insbesondere beobachtet, dass durch geeignete Kombination von Polymerkomponenten für die Ausbildung des erfindungsgemäßen wirkstoffhaltigen Fasernflächengebildes dessen Wirkstofffreisetzungseigenschaften gezielt beeinflussbar sind. Insbesondere gelingt dies durch Kombination von mindestens zwei Polymerkomponenten, welche sich in wenigstens einer der folgenden Eigenschaften unterscheiden:

- a) Löslichkeit in wässrigen oder nicht-wässrigen Lösungsmitteln,
- b) Molekulargewicht
- 15 c) Glasübergangstemperatur und/oder Schmelzpunkt
- c) Abbaubarkeit (insbesondere biologische oder chemische Abbaubarkeit, wobei eine biologische Abbaubarkeit insbesondere durch wenigstens ein Enzym oder einen Mikroorganismus induziert werden kann und die chemische Abbaubarkeit beispielsweise auf hydrolytischem oder oxidativem Weg erfolgen kann. Außerdem kann eine Abbaubarkeit auch physikalisch induziert werden, wie insbesondere durch Einwirkung von Licht)
- 20

Auf diese Weise kann die vorliegende Erfindung dazu benutzt werden, um die Wirkstofffreisetzung an den jeweiligen Bedarf des Anwenders anzupassen. Das jeweils bereitzustellende Freisetzungsprofil kann aufgrund systematischer Überlegungen oder durch wenige Vorversuche empirisch ermittelt werden. Wie in den enthaltenen Ausführungsbeispielen näher erläutert, können erfindungsgemäß durch Kombination unterschiedlicher Polymerkomponenten neue Freisetzungsprofile für Wirkstoffe erzeugt werden, welche sich den Freisetzungsprofilen, die man für die Polymereinkomponenten beobachtet, deutlich unterscheiden. So kann beispielsweise beobachtet werden, dass eine Wirkstofffreisetzung durch das Polymerkombination im Vergleich zu Freisetzung durch die Polymereinkomponenten deutlich früher einsetzt, oder dass sich die Freisetzungsprofile für erfindungsgemäße Polymerkombinationen durch eine höhere oder geringere Freisetzungsrates im Vergleich zu den Einzelkomponenten über den gesamten oder über einen Teil des Beobachtungszeitraumes auszeichnen.

25

30

35

Nicht limitierende Beispiele für besonders geeignete Polymerkombinationen sind zusätzlich zu den in den Beispielen veranschaulichten Kombinationen folgende:

- Polyester/Polyacrylat (nicht mischbar)
- Polyester/Polystyrol bzw. Styrol-Copolymer (Acrylat o. Butadien) (nicht mischbar)
- 5 Polyamid/Spinnenseideprotein (mischbar)
- Styrol bzw. Styrol-Copolymer/Spinnenseideprotein
- PVP/Spinnenseideprotein (mischbar)
- PVA/Spinnenseideprotein
- PEO/Spinnenseideprotein
- 10 Polyamid/PVP (mischbar)
- Polyamid/Polyacrylsäure (mischbar)
- Polymilchsäure/PVP (evtl nicht mischbar)
- Polymilchsäure/Polyacrylat
- Polyester/Polyacrylat/PVP (nicht mischbar)
- 15 Polyester/Polymilchsäure/PVP (nicht mischbar oder mischbar)
- Polyester/Stärke (mischbar)
- PVP/Stärke
- Cellulose bzw. Derivate/Polyacrylat
- Cellulose Acetat/Polyethylen-Vinylacetat (mischbar)
- 20 Polyvinylalkohol/Polyvinylacetat (mischbar)
- Collagen/PVA
- Collagen/PEO
- Chitosan/PVA (PEO)
- Polyurethan/PVP (mischbar)
- 25 Polyurethan/Polyester (evtl nicht mischbar)
- Polyurethan/Spinnenseideprotein (mischbar)
- Polycarbonat/Polycaprolactone (Mischbar)
- Polycarbonat/Polyester (mischbar)
- Polyacrylat/Polyvinylchlorid (mischbar)
- 30

### **(iii) Wirkstoffe**

- Im Folgenden werden die Begriffe Wirkstoffe und Effektstoffe synonym verwendet. Da-
- 35 bei handelt es sich sowohl um wasserlösliche als auch schwer-wasserlösliche Effektstoffe. Die Begriffe schwer-wasserlösliche und hydrophobe Wirk- oder Effektstoffe wer-

den synonym verwendet. Als schwer wasserlöslichen Wirkstoffe werden im Folgenden solche Verbindungen bezeichnet, deren Wasserlöslichkeit bei 20°C < 1 Gew.-%, bevorzugt < 0,5 Gew.-%, besonders bevorzugt < 0,25 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt < 0,1 Gew.-% beträgt. Als wasserlösliche Wirkstoffe werden im Folgenden solche

5 Verbindungen bezeichnet, deren Wasserlöslichkeit bei 20°C > 1 Gew.-%, bevorzugt > 10 Gew.-%, besonders bevorzugt > 40 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt > 70 Gew.-% beträgt.

10 Geeignete Effektstoffe sind Farbstoffe, insbesondere die in der folgenden Tabelle genannten:

Besonders vorteilhafte Farbstoffe sind die in der folgenden Liste genannten öllöslichen oder in Öl dispergierbaren Verbindungen. Die Colour Index Nummern (CIN) sind dem Rowe Colour Index, 3. Auflage, Society of Dyers and Colourists, Bradford, England,

15 1971 entnommen.

Chemische oder sonstige Bezeichnung	CIN	Farbe
Pigment Yellow 1	11680	gelb
Pigment Yellow 3	11710	gelb
Pigment Orange 1	11725	orange
2,4-Dihydroxyazobenzol	11920	orange
Solvent Red 3	12010	rot
1-(2'-Chlor-4'-nitro-1'-phenylazo)-2-hydroxynaphthalin	12085	rot
Pigment Red 3	12120	rot
Ceresrot; Sudanrot; Fettrot G	12150	rot
Pigment Red 112	12370	rot
Pigment Red 7	12420	rot
Pigment Brown 1	12480	braun
4-(2'-Methoxy-5'-sulfosäurediethylamid-1'-phenylazo)-3-hydroxy-5''-chloro-2'',4''-dimethoxy-2-naphthoesäureanilid	12490	rot
Pigment Yellow 16	20040	gelb
Pigment Yellow 13	21100	gelb
Pigment Yellow 83	21108	gelb
Solvent Yellow	21230	gelb

Food Yellow	40800	orange
trans- $\beta$ -Apo-8'-Carotinaldehyd (C30)	40820	orange
trans-Apo-8'-Carotinsäure(C30)-ethylester	40825	orange
Canthaxanthin	40850	orange
Solvent Dye	45396	orange
Chinophthalon	47000	gelb
Pigment Violet 23	51319	violett
1,2-Dioxyanthrachinon, Calcium-Aluminiumkomplex	58000	rot
1-Hydroxy-4-N-phenyl-aminoanthrachinon	60724	violett
1-Hydroxy-4-(4'-methylphenylamino)-anthrachinon	60725	violett
1,4-Di(4'-methyl-phenylamino)-anthrachinon	61565	grün
N,N'-Dihydro-1,2,1',2'-anthrachinonazin	69800	blau
Vat Blue 6; Pigment Blue 64	69825	blau
Vat Orange 7	71105	orange
Indigo	73000	blau
4,4'-Dimethyl-6,6'-dichlorthioindigo	73360	rot
5,5'-Dichlor-7,7'-dimethylthioindigo	73385	violett
Quinacridone Violet 19	73900	violett
Pigment Red 122	73915	rot
Pigment Blue 16	74100	blau
Phthalocyanine	74160	blau
Direct Blue 86	74180	blau
Chlorierte Phthalocyanine	74260	grün
Bixin, Nor-Bixin	75120	orange
Lycopin	75125	gelb
trans-alpha-, beta- bzw. gamma-Carotin	75130	orange
Keto- und/oder Hydroxylderivate des Carotins	75135	gelb
1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)1,6-heptadien-3,5-dion	75300	gelb

Weitere bevorzugte Effektstoffe sind Fettsäuren, insbesondere gesättigte Fettsäuren, die eine Alkylverzweigung tragen, besonders bevorzugt verzweigte Eicosansäuren, wie

- 5 18-Methyl-eicosansäure.

Weitere bevorzugte Effektstoffe sind Carotinoide. Unter Carotinoide sind erfindungsgemäß folgende Verbindungen sowie deren veresterte oder glykosylierte Derivate zu verstehen:  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Cryptoxanthin, Citranaxanthin, Canthaxanthin, Bixin,  $\beta$ -Apo-4-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinal,  $\beta$ -Apo-8-carotinsäureester, Neurosporen, Echinenon, Adonirubin, Violaxanthin, Torulen, Torularhodin, einzeln oder als Mischung. Bevorzugt verwendete Carotinoide sind  $\beta$ -Carotin, Lycopin, Lutein, Astaxanthin, Zeaxanthin, Citranaxanthin und Canthaxanthin.

Weitere bevorzugte Effektstoffe sind Vitamine, insbesondere Retinoide und deren Ester.

Unter Retinoide sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Vitamin A Alkohol (Retinol) und seine Derivate wie Vitamin A Aldehyd (Retinal), Vitamin A Säure (Retinsäure) und Vitamin A Ester (z.B. Retinylacetat, Retinylpropionat und Retinylpalmitat) gemeint. Der Begriff Retinsäure umfasst dabei sowohl all-trans Retinsäure als auch 13-cis Retinsäure. Die Begriffe Retinol und Retinal umfassen bevorzugt die all-trans Verbindungen. Als bevorzugtes Retinoid verwendet man für die erfindungsgemäßen Formulierungen all-trans-Retinol, im Folgenden als Retinol bezeichnet.

Weitere bevorzugte Effektstoffe sind Vitamine, Provitamine und Vitaminvorstufen aus den Gruppen A, B, C, E und F, insbesondere 3,4-Didehydroretinol,  $\beta$ -Carotin (Provitamin des Vitamin A), Palmitinsäureester der Ascorbinsäure, Tocopherole, insbesondere  $\alpha$ -Tocopherol sowie seine Ester, z.B. das Acetat, das Nicotinat, das Phosphat und das Succinat; weiterhin Vitamin F, worunter essentielle Fettsäuren, besonders Linolsäure, Linolensäure und Arachidonsäure, verstanden werden.

Weitere bevorzugte Effektstoffe sind lipophile, öllösliche Antioxidantien aus der Gruppe Vitamin E, d.h. Tocopherol und dessen Derivate, Gallussäureester, Flavonoide und Carotinoide sowie Butylhydroxytoluol/anol.

Ein weiterer bevorzugter Effektstoff ist Liponsäure und geeignete Derivate (Salze, Ester, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide).

Weitere bevorzugte Effektstoffe sind UV-Lichtschutzfilter. Darunter sind organische Substanzen zu verstehen, die in der Lage sind, ultraviolette Strahlen zu absorbieren

und die aufgenommene Energie in Form längerwelliger Strahlung, z.B. Wärme, wieder abzugeben.

Als öllösliche UV-B-Filter können z.B. folgende Substanzen verwendet werden:

5

3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher;  
4-Aminobenzoessäurederivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-ethylhexylester, 4-(Dimethylamino)benzoessäure-2-octylester und 4-(Dimethylamino)benzoessäureamylester; Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäurepropylester, 4-Methoxyzimtsäureisoamylester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, 2-Cyano-3-phenyl-zimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene);

10

Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure-2-ethylhexylester, Salicylsäure-4-isopropylbenzylester, Salicylsäurehomomenthylester; Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon; Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzmalonsäure-2-ethylhexylester; Triazinderivate, wie z.B. 2,4,6-Trianiolino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin (Octyltriazone) und Dioctyl-Butamido Triazon (Uvasorb® HEB):

20

Propan-1,3-dione, wie z.B. 1-(4-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion.

25

Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Estern der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester, 2-Cyano-3-phenyl-zimtsäure-2-ethylhexylester (Octocrylene).

30

Des Weiteren ist die Verwendung von Derivaten des Benzophenons, insbesondere 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon sowie der Einsatz von Propan-1,3-dionen, wie z.B. 1-(4-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion bevorzugt.

Als typische UV-A-Filter kommen in Frage:

35

Derivate des Benzoylmethans, wie beispielsweise 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion, 4-tert.-Butyl-4'-methoxydibenzoylmethan oder 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion;

Amino-hydroxy-substituierte Derivate von Benzophenonen wie z.B. N,N-Diethylamino-hydroxybenzoyl-n-hexylbenzoat.

- 5 Die UV-A und UV-B-Filter können selbstverständlich auch in Mischungen eingesetzt werden.

Geeignete UV-Filtersubstanzen sind in der folgenden Tabelle genannt.

Nr.	Stoff	CAS-Nr. (=Säure)
1	4-Aminobenzoessäure	150-13-0
2	3-(4'-Trimethylammonium)-benzylidenbornan-2-on-methylsulfat	52793-97-2
3	3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat (Homosalatum)	118-56-9
4	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon (Oxybenzonum)	131-57-7
5	2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre Kalium-, Natrium- u. Triethanolaminsalze	27503-81-7
6	3,3'-(1,4-Phenylendimethin)-bis(7,7-dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-methansulfonsäure) und ihre Salze	90457-82-2
7	4-Bis(polyethoxy)amino-benzoessäurepolyethoxy-ethylester	113010-52-9
8	4-Dimethylamino-benzoessäure-2-ethylhexylester	21245-02-3
9	Salicylsäure-2-ethylhexylester	118-60-5
10	4-Methoxy-zimtsäure-2-isoamylester	71617-10-2
11	4-Methoxy-zimtsäure-2-ethylhexylester	5466-77-3
12	2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon-5-sulfonsäure- (Sulisobenzonum) und das Natriumsalz	4065-45-6
13	3-(4'-Sulfobenzyliden)-bornan-2-on und Salze	58030-58-6
14	3-Benzylidenbornan-2-on	16087-24-8
15	1-(4'-Isopropylphenyl)-3-phenylpropan-1,3-dion	63260-25-9
16	4-Isopropylbenzylsalicylat	94134-93-7
17	3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihr Ethylester	104-98-3
18	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäureethylester	5232-99-5
19	2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure-2'-ethylhexylester	6197-30-4
20	Menthyl-o-a m i n o b e n z o a t o d e r : 5-Methyl-2-(1-methylethyl)-2-aminobenzoat	134-09-8
21	G l y c e r y l p-a m i n o b e n z o a t o d e r : 4-Aminobenzoessäure-1-glyceryl-ester	136-44-7

22	2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon (Dioxybenzone)	131-53-3
23	2-Hydroxy-4-methoxy-4-methylbenzophenon (Mexenon)	1641-17-4
24	Triethanolamin Salicylat	2174-16-5
25	Dimethoxyphenylglyoxalsäure oder: 3,4-dimethoxy-phenyl-glyoxal-saures Natrium	4732-70-1
26	3-(4'Sulfobenzyliden)-bornan-2-on und seine Salze	56039-58-8
27	4-tert.-Butyl-4'-methoxy-dibenzoylmethan	70356-09-1
28	2,2',4,4'-Tetrahydroxybenzophenon	131-55-5
29	2,2'-Methylen-bis-[6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)phenol]	103597-45-1
30	2,2'-(1,4-Phenylen)-bis-1H-benzimidazol-4,6-disulfonsäure, Na-Salz	180898-37-7
31	2,4-bis-[4-(2-Ethylhexyloxy)-2-hydroxy]phenyl-6-(4-methoxyphenyl)-(1,3,5)-triazin	187393-00-6
32	3-(4-Methylbenzyliden)-campher	36861-47-9
33	4-Bis(polyethoxy)paraaminobenzoessäurepolyethoxyethylester	113010-52-9
34	2,4-Dihydroxybenzophenon	131-56-6
35	2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon-5,5'-dinatriumsulfonat	3121-60-6
36	Benzoessäure, 2-[4-(diethylamino)-2-hydroxybenzoyl]-, hexylester	302776-68-7
37	2-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-methyl-6-[2-methyl-3-[1,3,3,3-tetramethyl-1-[(trimethylsilyl)oxy]disiloxanyl]propyl]phenol	155633-54-8
38	1,1-[(2,2'-Dimethylpropoxy)carbonyl]-4,4-diphenyl-1,3-butadien	363602-15-7

Neben den beiden vorgenannten Gruppen primärer Lichtschutzstoffe können auch sekundäre Lichtschutzmittel vom Typ der Antioxidantien eingesetzt werden, die die photochemische Reaktionskette unterbrechen, welche ausgelöst wird, wenn UV-Strahlung in die Haut eindringt. Typische Beispiele hierfür sind Tocopherole (Vitamin E) und öllösliche Ascorbinsäurederivate (Vitamin C).

Erfindungsgemäß können geeignete Derivate (Salze, Ester, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) der genannten Verbindungen als Effektstoffe verwendet werden.

Weiter bevorzugt sind sogenannte Peroxydzersetzer, d.h. Verbindungen die in der Lage sind Peroxyde, besonders bevorzugt Lipidperoxide zu zersetzen. Darunter sind organische Substanzen zu verstehen, wie z.B. 5-Pyrimidinol- sowie 3-Pyridinolderivate und Probucol.

Weiterhin handelt es sich bei den genannten Peroxidzersettern bevorzugt um die in den Patentanmeldungen WO-A-02/07698 und WO-A03/059312, auf deren Inhalt hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird, beschriebenen Substanzen, bevorzugt die  
5 dort beschriebenen Bor-enthaltenden oder Stickstoff-enthaltenden Verbindungen, die Peroxide oder Hydroperoxide zu den entsprechenden Alkoholen ohne Bildung radikalischer Folgestufen reduzieren können. Ferner können für diesen Zweck sterisch gehin-

10 Eine weitere Gruppe sind Antiirritantien, die eine entzündungshemmende Wirkung auf durch UV-Licht geschädigte Haut besitzen. Solche Stoffe sind beispielsweise Bisabolol, Phytol und Phytantriol.

Eine weitere Gruppe von Effektstoffen sind Wirkstoffe, die im Pflanzenschutz einge-  
15 setzt werden können, beispielsweise Herbizide, Insektizide und Fungizide.

Die folgende Liste von Insektiziden zeigt mögliche Pflanzenschutzwirkstoffe auf, soll aber nicht auf diese beschränkt sein:

20 A.1. Organo(thio)phosphate: azinphos-methyl, chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, chlorfenvinphos, diazinon, disulfoton, ethion, fenitrothion, fenthion, isoxathion, malathion, methidathion, methyl-parathion, oxydemeton-methyl, paraoxon, parathion, phenthoate, phosalone, phosmet, phosphamidon, phorate, phoxim, pirimiphos-methyl, profenofos, prothiofos, sulprophos, tetrachlorvinphos, terbufos, triazophos, trichlorfon;

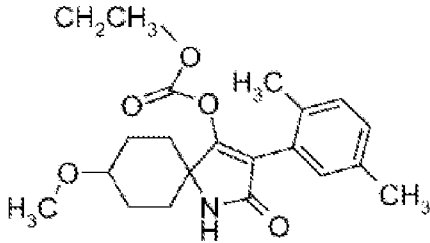
25

A.2. Carbamate: alanycarb, bendiocarb, benfuracarb, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, fenoxycarb, furathiocarb, methiocarb, methomyl, oxamyl, pirimicarb, thiodicarb, triazamate;

30 A.3. Pyrethroide: allethrin, bifenthrin, cyfluthrin, cyhalothrin, cyphenothrin, cyper-5 methrin, alpha-cypermethrin, beta-cypermethrin, zeta-cypermethrin, deltamethrin, esfenvalerate, etofenprox, fenpropathrin, fenvalerate, imiprothrin, lambda-cyhalothrin, permethrin, prallethrin, pyrethrin I and II, resmethrin, silafluofen, tau-fluvalinate, tefluthrin, tetramethrin, tralomethrin, transfluthrin;

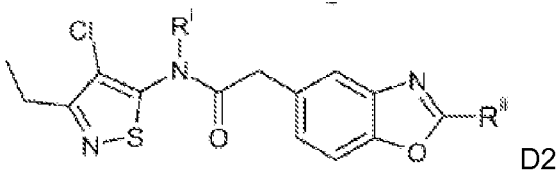
35

- A.4. Wachstumsregulatoren: a) chitin synthesis inhibitors: benzoylureas: chlorfluazuron, cyramazin, diflubenzuron, flucyclozuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, teflubenzuron, triflumuron; buprofezin, diofenolan, hexythiazox, etoxazole, clofentazine; b) ecdysone antagonists: halofenozide, methoxyfenozide, tebufenozide, azadirachtin; c) juvenoids: pyriproxyfen, methoprene, fenoxycarb; d) lipid biosynthesis inhibitors: spiroadiclofen, spiromesifen, a tetrionic acid derivative of formula D1,



D1

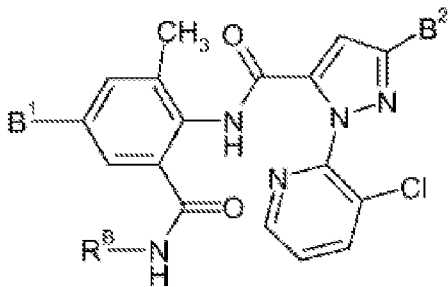
- 10 A.5. Nicotin Rezeptor Agonisten/1 Antagonisten: clothianidin, dinotefuran, thiacloprid;  
 A.6. GABA Antagonisten: acetoprole, endosulfan, ethiprole, fipronil, vaniliprole;  
 A.7. Macrolid-Insektizide: abamectin, emamectin, milbemectin, lepimectin, spinosad;  
 A.8. MET1 I Acarizide: fenazaquin, pyridaben, tebufenpyrad, tolfenpyrad;  
 A.9. MET1 II and III Verbindung: acequinocyl, fluacyprim, hydramethylnon;
- 15 A.10. Entkoppler-Verbindungen: chlorfenapyr;  
 A.11 . Hemmer der oxidativen Phosphorylierung: cyhexatin, diafenthiuron, fenbutatin oxide, propargite;  
 A.12. Häutungstörende Verbindungen: cryomazine;  
 A.13. Hemmer der Mixed-Function-Oxidase: piperonyl butoxide;
- 20 A.14. Natriumkanalblocker: indoxacarb, metaflumizone;  
 A.15. Verschiedene: benclonthiaz, bifenazate, flonicamid, pyridalyl, pymetrozine, sulfur, thiocyclam und aminoisothiazole Verbindungen der Formel D2,



D2

25

wobei R<sup>i</sup> für -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> oder H und R<sup>ii</sup> für CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> oder CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> steht, anthranilamide Verbindungen der Formel D3:



D3

wobei B<sup>1</sup> für Wasserstoff oder Chlor, B<sup>2</sup> für Brom oder CF<sub>3</sub>, und R<sup>B</sup> für CH<sub>3</sub> oder  
 5 CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> steht, und malononitrile Verbindungen wie in JP 2002 284608,  
 WO 02/189579, WO 02/190320, WO 02/190321, WO 04/106677, WO 04/120399, oder  
 der JP 2004 99597 beschrieben, N-R'-2,2-Dihalo-I-R"cyelo-propancarboxamid-2-(2,6-  
 dichlor- $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-p-tolyl)hydrazon oder N-R'-2,2-Di(R''')propionamid-2-(2,6-  
 dichlor- $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluor-p-tolyl)-hydrazon, worin R' für Methyl oder Ethyl steht, Halo für  
 10 Chlor oder Brom steht, R" für Wasserstoff oder Methyl und R''' für Methyl oder Ethyl  
 stehen;

Die folgende Liste von Fungiziden zeigt mögliche Wirkstoffe auf, soll aber nicht auf  
 15 diese beschränkt sein:

#### 1. Strobilurine

Azoxystrobin, Dimoxystrobin, Enestroburin, Fluoxastrobin, Kresoxim-methyl, Metomi-  
 nostrobin, Picoxystrobin, Pyraclostrobin, Trifloxystrobin, Orysastrobin, (2-Chlor-5-[1-(3-  
 20 methyl-benzyloxyimino)-ethyl]-benzyl)-carbaminsäuremethylester, (2-Chlor-5-[1-(6-me-  
 thyl-pyridin-2-ylmethoxyimino)-ethyl]-benzyl)-carbaminsäuremethylester, 2-(ortho-((2,5-  
 Dimethylphenyl-oxymethylen)phenyl)-3-methoxy-acrylsäuremethylester;

#### 2. Carbonsäureamide

- Carbonsäureanilide: Benalaxyl, Benodanil, Boscalid, Carboxin, Mepronil, Fenfuram,  
 25 Fenhexamid, Flutolanil, Furametpyr, Metalaxyl, Ofurace, Oxadixyl, Oxycarboxin,  
 Penthiopyrad, Thifluzamide, Tiadinil, 4-Difluormethyl-2-methyl-thiazol-5-carbonsäure-  
 (4'-brom-biphenyl-2-yl)-amid, 4-Difluor-2-methyl-triazol-5-carbonsäure-(4'-trifluor-me-  
 thyl-biphenyl-2-yl)-amid, 4-Difluor-2-methyl-triazol-5-carbonsäure-(4'-chlor-3'-fluor-bi-  
 phenyl-2-yl)-amid, 3-Difluor-1-methyl-pyrazol-4-carbonsäure-(3',4'-dichlor-4-fluor-biphe-  
 30 nyl-2-yl)-amid;

- Carbonsäuremorpholide: Dimethomorph, Flumorph;
  - Benzoessäureamide: Flumetover, Fluopicolide (Picobenzamid), Zoxamide;
  - Sonstige Carbonsäureamide: Carpropamid, Diclocymet, Mandipropamid, N-(2-(4-[3-(4-Chlor-phenyl)-prop-2-inyloxy]-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-2-methansulfonylamino-3-methyl-butynamid,
  - 5 N-(2-(4-[3-(4-Chlor-phenyl)-prop-2-inyloxy]-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-2-ethansulfonylamino-3-methyl-butynamid;
3. Azole
- Triazole: Bitertanol, Bromuconazole, Cyproconazole, Difenoconazole, Diniconazole, Enilconazole, Epoxiconazole, Fenbuconazole, Flusilazole, Fluquinconazole, Flutria-
  - 10 fol, Hexaconazol, Imibenconazole, Ipconazole, Metconazole, Myclobutanil, Penconazole, Propiconazole, Prothioconazole, Simeconazole, Tebuconazole, Tetraconazole, Triadimenol, Triadimefon, Triticonazole;
  - Imidazole: Cyazofamid, Imazalil, Pefurazoate, Prochloraz, Triflumizole;
  - Benzimidazole: Benomyl, Carbendazim, Fuberidazole, Thiabendazole;
  - 15 - Sonstige: Ethaboxam, Etridiazole, Hymexazole;
4. Stickstoffhaltige Heterocyclenverbindungen:
- Pyridine: Fluazinam, Pyrifenox, 3-[5-(4-Chlor-phenyl)-2,3-dimethyl-isoxazolidin-3-yl]-pyridin;
  - Pyrimidine: Bupirimate, Cyprodinil, Ferimzone, Fenarimol, Mepanipyrim, Nuarimol,
  - 20 Pyrimethanil;
  - Piperazine: Triforine;
  - Pyrrole: Fludioxonil, Fenpiclonil;
  - Morpholine: Aldimorph, Dodemorph, Fenpropimorph, Tridemorph;
  - Dicarboximide: Iprodione, Procymidone, Vinclozolin;
  - 25 - sonstige: Acibenzolar-S-methyl, Anilazin, Captan, Captafol, Dazomet, Diclomezine, Fenoxanil, Folpet, Fenpropidin, Famoxadone, Fenamidone, Othilione, Probenazole, Proquinazid, Quinoxifen, Tricyclazole, 5-Chlor-7-(4-methyl-piperidin-1-yl)-6-(2,4,6-trifluor-phenyl)-[1,2,4]triazolo[1,5- $\alpha$ pyrimidin, 2-Butoxy-6-iodo-3-propyl-chromen-4-on, 3-(3-Brom-6-fluor-2-methyl-indol-1-sulfonyl)-[1,2,4]triazol-1-sulfonsäuredimethylamid;
  - 30
5. Carbamate und Dithiocarbamate
- Carbamate: Diethofencarb, Flubenthiavalicarb, Iprovalicarb, Propamocarb, 3-(4-Chlor-phenyl)-3-(2-isopropoxycarbonylamino-3-methyl-butyrylamino)-propionsäuremethylester, N-(1-(1-(4-cyanophenyl)ethansulfonyl)-but-2-yl) carbaminsäure-(4-fluor-25
  - 35 phenyl)ester;

## 6. Sonstige Fungizide

- Organometallverbindungen: Fentin-Salze;
- Schwefelhaltige Heterocyclenverbindungen: Isoprothiolane, Dithianon;
- 5 - Organophosphorverbindungen: Edifenphos, Fosetyl, Fosetyl-aluminium, Iprobenfos, Pyrazophos, Tolclofos-methyl, Phosphorige Säure und ihre Salze;
- Organochlorverbindungen: Thiophanate Methyl, Chlorothalonil, Dichlofluanid, Tolyfluanid, Flusulfamide, Phthalide, Hexachlorbenzene, Pencycuron, Quintozene;
- Nitrophenylderivate: Binapacryl, Dinocap, Dinobuton;
- 10 - Sonstige: Spiroxamine, Cyflufenamid, Cymoxanil, Metrafenone.

Die folgende Liste von Herbiziden zeigt mögliche Wirkstoffe auf, soll aber nicht auf diese beschränkt sein:

- 15 Verbindungen, die die Biosynthese von Lipiden inhibieren, z.B. Chlorazifop, Clodinafop, Clofop, Cyhalofop, Ciclofop, Fenoxaprop, Fenoxaprop-p, Fenthiaprop, Fluazifop, Fluazifop-P, Haloxyfop, Haloxyfop-P, Isoxapyrifop, Metamifop, Propaquizafop, Quizalofop, Quizalofop-P, Trifop, bzw. deren Ester, Butroxydim, Cycloxydim, Profoxydim, Sethoxydim, Tepraloxydim, Tralkoxydim, Butylate, Cycloate, Diallat, Dimepiperat, EPTC,
- 20 Esprocarb, Ethiolate, Isopolinate, Methiobencarb, Molinate, Orbencarb, Pebulate, Pro-sulfocarb, Sulfallat, Thiobencarb, Thiocarbazil, Triallat, Vernolat, Benfuresat, Ethofu-5 mesat und Bensulid;

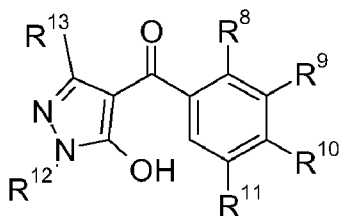
- ALS-Inhibitoren wie Amidosulfuron, Azimsulfuron, Bensulfuron, Chlorimuron, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Cyclosulfamuron, Ethametsulfuron, Ethoxysulfuron, Flazasulfuron,
- 25 Flupyralsulfuron, Foramsulfuron, Halosulfuron, Imazosulfuron, Iodosulfuron, Mesosulfuron, Metsulfuron, Nicosulfuron, Oxasulfuron, Primisulfuron, Prosulfuron, Pyrazosulfuron, Rimsulfuron, Sulfometuron, Sulfosulfuron, Thifensulfuron, Triasulfuron, Tribenuron, Trifloxysulfuron, Triflusulfuron, Tritosulfuron, Imazamethabenz, Imazamox, Imazapic,
- 30 Imazapyr, Imazaquin, Imazethapyr, Cloransulam, Diclosulam, Florasulam, Flumetsulam, Metosulam, Penoxsulam, Bispyribac, Pymiminobac, Propoxycarbazone, Flucarbazone, Pyribenzoxim, Pyriftalid und Pyriithiobac; sofern der pH Wert  $8 <$  ist;

- Verbindungen, die die Photosynthese inhibieren wie Atraton, Atrazine, Ametryne, A-
- 35 ziprotryne, Cyanazine, Cyanatryn, Chlorazine, Cyprazine, Desmetryne, Dimethametry-

ne, Dipropetryn, Eglazine, Ipazine, Mesoprazine, Methometon, Methoprotryne, Procyazine, Proglazine, Prometon, Prometryne, Propazine, Sebuthylazine, Secbumeton, Simazine, Simeton, Simetryne, Terbumeton, Terbutylazine und Terbutryne;

- 5 Protoporphyrinogen-IX Oxidase-Inhibitoren wie Acifluorfen, Bifenox, Chlormethoxyfen, Chlornitrofen, Ethoxyfen, Fluorodifen, Fluoroglycofen, Fluoronitrofen, Fomesafen, Furoxyfen, Halosafen, Lactofen, Nitrofen, Nitrofluorfen, Oxyfluorfen, Fluazolate, Pyraflufen, Cinidon-ethyl, Flumiclorac, Flumioxazin, Flumipropyn, Fluthiacet, Thidiazimin, Oxadiazon, Oxadiargyl, Azafenidin, Carfentrazone, Sulfentrazone, Pentoxazone, Benzfendizone, Butafenacil, Pyraclonil, Profluazol, Flufenpyr, Fluproacil, Nipyraclofen und Etnipromid;

- Herbizide wie Metflurazon, Norflurazon, Flufenican, Diflufenican, Picolinafen, Beflubutamid, Fluridone, Flurochloridone, Flurtamone, Mesotrione, Sulcotrione, Isoxachlortole, Isoxaflutole, Benzofenap, Pyrazolynate, Pyrazoxyfen, Benzobicyclon, amitrole, clomazone, Aclonifen, 4-(3-trifluormethylphenoxy)- 2-(4-trifluoromethylphenyl)pyrimidin, und 3-heterocyclyl-substituierte Benzoylderivate der Formel (vgl. WO-A-96/26202, WO-A-97/41116, WO-A-97/41117 und WO-A-97/41118)



20

worin die Substituenten R<sup>8</sup> bis R<sup>13</sup> folgende Bedeutung haben:

- R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Haloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy, Haloalkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylthio, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylsulfinyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkylsulfonyl;
- 25 R<sup>9</sup> bedeutet ein heterocyclisches Radikal aus der Gruppe bestehend aus Thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, Thiazol-5-yl, Isoxazol-3-yl, Isoxazol-4-yl, Isoxazol-5-yl, 4,5-dihydroisoxazol-3-yl, 4,5-dihydroisoxazol-4-yl und 4,5-dihydroisoxazol-5-yl, worin die genannten Radikale einen oder mehrere Substituenten tragen können z.B. mono-, di-, 5 tri- oder tetra-
- 30 C<sub>4</sub>-Haloalkoxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio;
- R<sup>11</sup> = Wasserstoff, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl;

R<sup>12</sup> = C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl;

R<sup>13</sup> = Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, sofern der pH Wert < 8 ist;

Mitose-Inhibitoren wie Benfluralin, Butralin, Dinitramine, Ethalfluralin, Fluchloralin, i-Sopropalin, Methalpropalin, Nitralin, Oryzalin, Pendimethalin, Prodiamine, Profluralin, 5 Trifluralin, Amiprofos-methyl, Butamifos, Dithiopyr, Thiazopyr, Propyzamide, Chlorthal, Carbetamide, Chlorpropham and Propham;

VLCFA-Inhibitoren wie Acetochlor, Alachlor, Butachlor, Butenachlor, Delachlor, Diethyl-, 10 Dimethachlor, Dimethenamid, Dimethenamid-P, Metazachlor, Metolachlor, S-Metolachlor, Pretilachlor, Propisochlor, Prynachlor, Terbuchlor, Thenylchlor, Xylachlor, CDEA, Epronaz, Diphenamid, Napropamide, Naproanilide, Pethoxamid, Flufenacet, Mefenacet, Fentrazamide, Anilofos, Piperophos, Cafenstrole, Indanofan und Tridiphan; Inhibitoren für die Biosynthese von Cellulose wie Dichlobenil, Chlorthiamid, Isoxaben und Flupoxam;

15

Herbizide wie Dinofenat, Dinoprop, Dinosam, Dinoseb, Dinoterb, DNOC, Etinofen und Medinoterb;

außerdem: Benzoylprop, Flamprop, Flamprop-M, Bromobutide, Chlorflurenol, Cinnethylin, Methyldymron, Etobenzanid, Pyributicarb, Oxaziclomefone, Triaziflam und 20 Methyl bromide.

Im Pflanzenschutz verwendete Wirkstoffe können auch zur Bekämpfung von Schädlingen (z.B. Schaben, Ameisen, Termiten u.a.) im urbanen Raum (z.B. Wohnsiedlungen, 25 Haus- und Gartenbereich, Gaststätten, Parkanlagen, Industrieflächen u.a.) eingesetzt werden und sind speziell für diese Anwendungen eine weitere Gruppe von geeigneten Effektstoffen.

Auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Schädlingen aus dem Bereich der Wirbeltiere (z.B. Ratten, Mäuse u.a.) können mit den erfindungsgemäßen Verfahren formuliert 30 werden und die resultierenden Wirkstoffzubereitungen zur entsprechenden Schädlingsbekämpfung im landwirtschaftlichen und urbanen Raum angewendet werden.

35 Des weiteren geeignet sind Wirkstoffe für die pharmazeutische Anwendung, insbesondere solche für die orale Verabreichung. Das erfindungsgemäße Verfahren ist prinzi-

piell unabhängig von der medizinischen Indikation auf eine beliebige Vielzahl von Wirkstoffen anwendbar.

Insbesondere sind wasserlösliche Wirkstoffe für die pharmazeutische Anwendung zu nennen, insbesondere solche für die orale Verabreichung. Dies betrifft sowohl verschreibungspflichtige als auch nicht verschreibungspflichtige Wirkstoffe. Die Erfindung ist prinzipiell unabhängig von der medizinischen Indikation auf eine Vielzahl von Wirkstoffen anwendbar.

10 Nicht limitierende Beispiele für geeignete schwer wasserlösliche pharmazeutische Wirkstoffe sind in der folgenden Tabelle genannt.

Wirkstoff	Summenformel	Löslichkeit in Wasser [g/L]
Felodipine	$C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$	4,53 E-03 (22 °C)
Indomethacin	$C_{19}H_{16}ClNO_4$	1,4 E-02 (25 °C)
Piroxicam	$C_{15}H_{13}N_3O_4S$	2,3 E-02 (RT)
Carbamazipine	$C_{15}H_{12}N_2O$	9,451 E-01 (RT)
17-β-Estradiol	$C_{18}H_{24}O_2$	1,836 E-05 (25 °C)
Clotrimazol	$C_{22}H_{17}ClN_2$	< 1,0 E-02 (25 °C)
Ketoconazole	$C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$	8,0 E-02 (37 °C)
Cinnarizine	$C_{26}H_{28}N_2$	7,5 E-01
Griseofulvin	$C_{17}H_{17}ClO_6$	3,685 E-05 (25 °C)
Ibuprofen	$C_{13}H_{18}O_2$	2,1 E-02 (25 °C)

15 Beispiele für wasserlösliche pharmazeutische Wirkstoffe sind husten- und schleimlösende Wirkstoffe, wie insbesondere Guaiacol Glykol Ether (auch Guaifenesin genannt) und dessen Derivate.

Weitere bevorzugte pharmazeutische Wirkstoffe sind Antikörper und andere in der Pharmazie verwendete Proteine, z. B. Enzyme oder Peptide, oder Nukleinsäuren.

#### (iv) Wirkstoff-Freisetzung aus den Formulierungen

Die Freisetzung der Wirkstoffe aus den mit den erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Formulierungen kann durch Desorption in geeignete Lösungsmittel, durch den Abbau der Faserflächengebilde durch Hydrolyse, Oxidation oder biologisch durch Enzyme, wie z.B. Proteasen, oder ganze Mikroorganismen oder durch Auflösen des Faserflächengebilde durch geeignete Lösungsmittel erfolgen und durch Diffusion des

Wirkstoffes auf die Faseroberfläche. Geeignete Lösungsmittel für die Desorption sind alle Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische, in denen sich der Wirkstoff lösen lässt. Lösungsmittel, die die Faserflächengebilde auflösen können, können Lösungsmittel nur geeignet für das Trägerpolymersystem sein, oder geeignet für das Trägerpolymersystem und den Wirkstoff sein.

Ein besonderer Vorteil dieser Erfindung ist die verzögerte Wirkstofffreisetzung, wobei chemische Faktoren, wie z.B. Zusammensetzung des Trägers mit einer definierten Ausgestaltung der Nano- und Mesofasern (kontrollierte spezifische Oberfläche) kombiniert werden können. Dadurch kann die Freisetzung deutlich präziser kontrolliert werden.

Die Kinetik und das Profil der Freisetzung der Effektstoffmoleküle kann z.B. gesteuert werden:

- 15 (i) durch die Beladungsdichte des Trägerpolymers mit Wirkstoffen;
- (ii) durch spezifische Oberfläche der Fasern (d.h. Durchmesser);
- (iii) durch das Verwenden eines Polymergemisches aus mindestens 2 Polymeren als Trägerpolymer, die nicht gleich gut in gleichem Lösungsmittel löslich sind. D.h. durch Variation des Verhältnisses des löslichen und schwer bzw. unlöslichen Polymers im bestimmten Lösungsmittel;
- 20 (iv) durch Verwendung eines bioabbaubaren synthetischen Polymers oder eines Biopolymers als Träger;
- (v) durch Variation des Verhältnisses in der Mischung eines nicht bioabbaubaren Polymers mit einem bioabbaubarem Polymer;
- 25 (vi) durch Variation der chemischen Struktur des nicht bioabbaubaren Polymers (z.B. wasserlöslich/wasserunlöslich) in der Mischung eines nicht bioabbaubaren Polymers mit einem bioabbaubaren Polymer;
- (vii) durch Variation des Verhältnisses in der Mischung eines nicht bioabbaubaren Polymers mit einem bioabbaubaren Polymer;
- 30 (viii) durch das Verwenden eines Polymergemisches aus mindestens 2 nicht bioabbaubaren Polymeren als Trägerpolymer, die nicht gleich gut in dem Freisetzungsmittel löslich sind und einem bioabbaubaren Polymer;
- (ix) durch Verwendung von einer Mischung aus nicht mischbaren Polymeren, wobei die Fasern eine chemische Strukturierung (Phasenseparation) aufweisen;
- 35 (x) Durch Verwendung von Homopolymeren, Copolymeren oder Polymer-Blends, die mindestens eine Phase mit Tg unterhalb der Anwendungstemperatur aufweisen.

- (xi) durch physikalische Strukturierung in Form von Porosität und/oder Oberflächenrauigkeit (Topographie); und
- (xii) Kombination obiger Maßnahmen.

5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der unter Benutzung der beschriebenen Polymere hergestellten Faserflächengebilde zur Speicherung, zum Transport oder zur Freisetzung von Wirkstoffen in kosmetischen Produkten, humanen und tierischen Pharmaprodukten, Pflanzenschutzprodukten, Nahrungs- und Futtermitteln. Dabei dienen die Faserflächengebilde weiterhin dem Schutz der verpackten Wirkstoffe vor Umwelteinflüssen, wie z.B. oxidativen Prozessen oder UV-Strahlung, oder vor Zerstörung durch Reaktion mit anderen Bestandteilen der Produkte oder vor biologischem Abbau durch Enzyme (z.B. Proteasen) oder Mikroorganismen. Der Wirkstoff kann durch Desorption, biologischen Abbau, gezielte Freisetzung oder langsame Freisetzung oder Kombination dieser Mechanismen aus den Faserflächengebilden freigesetzt werden.

Durch Variation der Aminosäuresequenz der beschriebenen amphiphilen selbstassemblierenden Proteine bzw. Fusionierung mit zusätzlichen Protein- oder Peptidsequenzen ist es möglich, Strukturen zu generieren, welche bestimmte Oberflächen, z.B. Haut, Haar, Blätter, Wurzeln spezifisch erkennen bzw. von diesen Oberflächen oder den enthaltenen Rezeptoren erkannt und gebunden werden.

Dadurch ist es möglich, die mit den beschriebenen amphiphilen selbstassemblierenden Proteinen formulierten Wirkstoffe effektiver an den gewünschten Wirkort zu bringen bzw. die Wirkstoffaufnahme zu verbessern.

Weiterhin ist es durch Variation der Aminosäuresequenz der für die Wirkstoffformulierung beschriebenen amphiphilen selbstassemblierenden Proteine bzw. Fusionierung mit zusätzlichen Protein- oder Peptidsequenzen möglich, Wirkstoffe gezielt an gewünschte Wirkorte zu lenken, um damit z.B. eine höhere Spezifität, geringeren Wirkstoffverbrauch oder Wirkstoffdosis, eine schnellere oder stärkere Wirkung zu erzielen.

## EXPERIMENTELLER TEIL

## Allgemeiner Teil

### a) Elektrospleinverfahren

- 5 Die zur Durchföhrung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignete Vorrichtung zum Elektrosplein umfasst eine an deren Spitze mit einer mit einem Pol einer Spannungsquelle verbundenen Kapillardüse versehene Spritze zur Aufnahme der erfindungsgemäßen Formulierung. Gegenüber dem Ausgang der Kapillardüse ist in einem Abstand von etwa 20 cm eine mit dem anderen Pol der Spannungsquelle verbundene
- 10 quadratische Gegenelektrode angeordnet, die als Kollektor für die gebildeten Fasern fungiert. Während des Betriebs der Vorrichtung wird an den Elektroden eine Spannung zwischen 15 kV und 35 kV eingestellt und die Formulierung unter einem geringen Druck durch die Kapillardüse der Spritze ausgetragen. Aufgrund der durch das starke elektrische Feld von 0,9 bis 2 kV/cm erfolgenden elektrostatischen Aufladung der Formulierung entsteht ein auf die Gegenelektrode gerichteter Materialstrom, der sich auf
- 15 dem Wege zur Gegenelektrode unter Faserbildung verfestigt, infolge dessen sich auf der Gegenelektrode Fasern mit Durchmessern im Mikro- und Nanometerbereich abscheiden.
- 20 Eine weitere mögliche Vorrichtung zur Durchföhrung des erfindungsgemäßen Verfahrens umfasst eine Walze, die sich in einem Behälter mit Spinnlösung dreht. Die Walze kann glatt sein oder eine physikalische Strukturierung, z.B. Nadeln oder Riefen aufweisen. Die Spinnlösung gerät bei jeder Drehung der Walze in das starke elektrische Feld und mehrere Materialströme werden gebildet. Die Gegenelektrode befindet sich über
- 25 der Spinnlektrode. Die Fasern werden auf einen Trägervlies, z.B. Polypropylen abgeschieden. Beispielsweise kann eine Nanospider-Apparatur der Firma Elmarco verwendet werden. Die Spannung beträgt dabei etwa 82 kV bei einem Elektrodenabstand von 18cm. Die Temperatur beträgt etwa 23 °C und die relative Luftfeuchtigkeit 35 %. Es wird eine gezackte Elektrode zum Versplein verwendet. Um ein möglichst dickes
- 30 Protein-Flächengebilde (z.B. Protein-Filme, Protein-Fasern, Protein-Vliesstoffe) zu erreichen wird das Trägervlies im Stillstand belassen. Alternativ kann das Trägervlies aber auch unter Vorschub bewegt werden, um definiert dünnere Protein-Flächengebilde-Schichten zu erzielen.
- 35 b) Probenvorbereitung für WAXS-Messung

Die Proben wurden zwischen zwei Klebebandstreifen (handelsübliches Produkt der Firma Scotch) präpariert und deren Transmission gemessen.

c) Wirkstofffreisetzungsversuche

5

Die Untersuchungen der Freisetzung der Wirkstoffe aus den Fasernflächengebilden erfolgte nach der Long Time Encapsulation Analysis Methode. Bei dieser Methode werden die verkapselten Wirkstoffe in definierter Konzentration unterhalb der Löslichkeitsgrenze des Wirkstoffes in vollentsalztem (VE) Wasser angesetzt. Die Proben werden  
10 über einen Zeitraum von Minuten bis zu mehreren Wochen unter Rühren gehalten. In logarithmisch abgestuften Zeitabständen wird jeweils eine Probe genommen und der darin befindliche freie Wirkstoff chromatographisch untersucht. Anhand der zuvor durchgeführten Eichung des Wirkstoffes kann somit die freigesetzte Menge bestimmt werden.

15

Wirkstofffreisetzungsversuche mit proteinhaltigen Formulierungen können außerdem in zwei weiteren Ansatzvarianten durchgeführt werden:

Per oral aufzunehmende Wirkstoff-Formulierungen (wie z.B. Clotrimazol - gepresst zu  
20 Tabletten) können in künstlichem Magensaft (0,1 g NaCl; 0,16 g Pepsin; 0,35 ml HCl auf 50 ml auffüllen, pH 1-2) und künstlichem Darmsaft (3,4 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  in 12,5 ml Wasser lösen + 3,85 ml 0,2N NaOH auf 25 ml auffüllen + 0,5 g Pankreatin auf 50 ml auffüllen, pH 6,8) analysiert werden, um die Wirkstoff-Freisetzung unter proteolytisch aktiven Bedingungen im Verdauungstrakt zu simulieren. Kontrollansätze (ohne Proteasen)  
25 erfolgten in 5 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 8,0), wobei unter diesen Bedingungen nur eine geringe Wirkstoff-Freisetzung beobachtet werden sollte. Pro Tablette wurden 20 ml des jeweiligen Verdauungssaftes oder Puffers zugegeben und die Ansätze bei 37 °C und 80 upm leicht schüttelnd inkubiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten werden je 500 µl Probe für eine Wirkstoff-Quantifizierung mittels HPLC oder Photometer ent-  
30 nommen. Um bei schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen, z.B. Clotrimazol, auch nach der Freisetzung entstandene Wirkstoff-Aggregate zu erfassen, wurde die absorptionsphotometrische Quantifizierung nach Extraktion mit THF (3 ml Überstand + 3 ml THF + Spatelspitze NaCl, kräftiges vortexen, 1 min 15.000 x g, Oberphase vermessen, ggf. verdünnen) durchgeführt.

35

Bei anderen Wirkstoffen (nicht per oral aufgenommene pharmazeutische oder andere Wirkstoffe), z.B. Uvinul A+ und Metazachlor, kann die Freisetzungsanalyse durch Versetzen definierter Mengen an Protein-Wirkstoff-Flächengebilden mit unspezifischer Proteinase K-Lösung erfolgen. Die Protein-Wirkstoff-Flächengebilde wurden in 0,25-0,5  
 5 % [w/v] Proteinase K (Roche, Germany, gelöst in 5 mM Kaliumphosphatpuffer) bei 120-150 upm schüttelnd inkubiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden die noch in-  
 10 takten Protein-Wirkstoff-Flächengebilde durch Zentrifugation abgetrennt, die Überstände mit einem 4-5-fachen Überschuss an THF versetzt und der Wirkstoffgehalt anschließend absorptionsphotometrisch bestimmt. Bei allen Ansätzen wurden die freige-  
 setzten Wirkstoff-Mengen nach Abgleich mit einer Wirkstoff-spezifischen Eichreihe ermittelt.

### Beispiel 1 – Herstellung und Eigenschaften der Kompositfasern aus PVP und Epoxiconazol

15

Zur Herstellung von Kompositfasern wurden Polymerlösungen aus Poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) Kollidon K-90 (PVP) ( $M_w=1.100.000$  g/mol,  $T_g= 180^\circ\text{C}$ , BASF SE) und Fungizid Epoxiconazol (1-[[3-(2-Chlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)oxiran-2-yl]methyl]-1H-1,2,4-triazol) im Ethanol/Wasser Gemisch (90:10) hergestellt und zu Fasern versponnen.  
 20 Dabei wurden die Lösungen mit einer Spritzenanlage unter Spannungen zwischen 35 und 45 kV versponnen.

Die Einwaagen sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Material	Masse, g	Wirkstoff-Gehalt, Gew.-%
Ethanol	7.104	
Wasser	0.998	
PVP	0.486	
Epoxiconazol	0.0486	9.1
dito	0.0972	16.7
dito	0.146	23.1
dito	0.194	28.6
dito	0.243	33.3

25

Die Angaben zur Konzentration des Wirkstoffes Epoxiconazol beziehen sich auf den Gesamtfeststoff (PVP+Wirkstoff). Die Konzentration des Trägerpolymers bezieht sich auf die Gesamtmasse von Lösungsmittel und Polymer vor der Zugabe des Wirkstoffes.

5 Die Figur 1A zeigt die Fasermorphologie in Abhängigkeit vom Wirkstoffgehalt.

Um Aussagen über den Anteil von Epoxiconazol in den Fasern machen zu können, wurde zu Beginn eine Eichung durchgeführt. Dazu wurden Lösungen von Epoxiconazol mit Konzentrationen von 10 bis 40 Gew.-% (bezogen auf den Feststoffgehalt) und 5.7  
10 Gew.-% PVP (bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung vor der Zugabe des Wirkstoffes) in Ethanol/Wasser (90/10) hergestellt, auf einen Si-Wafer aufgetragen und deren Transmission wurde mittels IR-Spektroskopie untersucht. Das Verhältnis der spezifischen Banden von PVP und Epoxiconazol wurde ausgewertet und daraus eine Eichgerade erstellt.

15

Die hergestellten wirkstoffhaltigen Faserflächengebilde wurden ebenfalls in dem Ethanol/Wasser-Gemisch aufgelöst und analog zu den Eichproben als Film auf Si-Wafer aufgetragen, IR-spektroskopisch vermessen und über die Eichgerade wurden die Konzentrationen von Epoxiconazol bestimmt. Die Eichwerte zusammen mit den Befunden  
20 aus Faserflächengebilden sind in der Figur 1B dargestellt.

Die Graphik zeigt, dass nach dem Verspinnen der Fasern noch in etwa die gleiche eingesetzte Menge an Epoxiconazol vorhanden ist. Mehrere Messungen zeigen, dass das Ergebnis reproduzierbar ist.

25

Der Wirkstoff Epoxiconazol befindet sich im Faserflächengebilde in einem amorphen Zustand. Dies belegen die Röntgenweitwinkelstreuungsmessungen (WAXS), die mit einem Bruker-Diffraktometer D5005 (monochromatisierte Cu-K $\alpha$ -Strahlung) in Transmission durchgeführt wurden. Ergebnisse der WAXS Messungen an frisch präparierten Faserflächengebilden aus PVP-Epoxiconazol sind in Figur 2 dargestellt.  
30

Die Proben wurden dabei auf bzw. zwischen zwei Klebebandstreifen eingeschlossen. Bei dem scharfen Peak bei etwa  $2\Theta=18^\circ$  handelt es sich um eine Verunreinigung, da dieser Peak bereits im reinen PVP zu beobachten ist und nicht dem Epoxiconazol zugeordnet werden kann.  
35

Um die Lagerstabilität dieser Faserflächengebilde zu prüfen, wurden die Proben bei +40°C, -10°C und 0°C jeweils 24 Std. und 72 Std. bei 20°C gelagert und anschließend mittels Weitwinkelröntgensteuerung erneut untersucht.

- 5 Die Ergebnisse der WAXS-Messungen an bei unterschiedlichen Temperaturen gelagerten Faserflächengebilden aus PVP-Epoxyconazol sind in Figur 3 dargestellt.

Figur 3 zeigt deutlich, dass die Zubereitungen lagerstabil sind – Wirkstoff ändert seine amorphe Morphologie im Laufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen  
10 nicht.

### **Beispiel 2 - Herstellung und Eigenschaften der Kompositfasern aus PVP und beta-Carotin.**

15  $\beta$ -Carotin wird zur Färbung fetthaltiger Lebensmittel wie Butter, Margarine, Käse, Mayonnaise und – in wasserdispergierbarer Form – auch wasserhaltiger Lebensmittel wie z.B. Fruchtgetränke, Puddings, Zuckerwaren verwendet.  $\beta$ -Carotin wird auch als Farbstoff für Kosmetika und als Futtermittelzusatzstoff eingesetzt. Zur Herstellung von Kompositfasern wurden Polymerlösungen aus Poly(1-vinyl-2-pyrrolidinone) Kollidon K-90  
20 (PVP) ( $M_w=1.100.000$  g/mol,  $T_g= 180^\circ\text{C}$ , BASF SE) und dem Farbstoff  $\beta$ -Carotin im Chloroform hergestellt und zu Fasern versponnen. Dazu wurden die Lösungen mit einer Spritzenanlage unter Spannungen zwischen 40 und 45 kV versponnen. Zusätzlich wurde 0.5 Gew.-% bezogen auf die Gesamtformulierung an Benzyltributylammoniumbromid dazugegeben, um die elektrische Leitfähigkeit der Lösung zu erhöhen. Dies  
25 wirkt positiv auf die Fasermorphologie und Durchmesserverteilung: es bilden sich nämlich weniger Verdickungen (Beads) und die Faserdurchmesserverteilung wird enger.

Die Einwaagen sind in folgender Tabelle aufgeführt.

30

<b>Material</b>	<b>Masse, g</b>	<b>Wirkstoff-Gehalt, Gew.-%</b>
Chloroform	74	
PVP	4.41	
$\beta$ -Carotin	0.441	9.1

dito	0.882	16.7
dito	1.323	23.1
dito	1.764	28.6
dito	2.205	33.3

Die Angaben zur Konzentration des Effektstoffes  $\beta$ -Carotin beziehen sich auf die Gesamtmasse von PVP und Effektstoff. Die Konzentration des Trägerpolymers bezieht sich auf die Gesamtmasse von Lösungsmittel und Polymer.

5

Figur 4A zeigt die Fasermorphologie in Abhängigkeit vom Effektgehalt.

Um Aussagen über den Anteil von  $\beta$ -Carotin in den Fasern machen zu können, wurde zu Beginn eine Eichung durchgeführt. Dazu wurden Lösungen von  $\beta$ -Carotin mit Konzentrationen von 10 bis 40 Gew.-% (bezogen auf den Feststoffgehalt) und 6 Gew.-% PVP (bezogen auf Gesamtgewicht der Formulierung vor der Zugabe des Wirkstoffes) in Chloroform hergestellt, auf einen Si-Wafer aufgetragen und deren Transmission wurde mittels IR-Spektroskopie untersucht. Das Verhältnis der spezifischen Banden vom PVP und  $\beta$ -Carotin wurde ausgewertet und eine Eichgerade erstellt.

15

Die hergestellten effektstoffhaltigen Faserflächengebilde wurden im Chloroform aufgelöst und wie die Eichproben als Film auf Si-Wafer aufgetragen, IR spektroskopisch vermessen und über die Eichgerade die  $\beta$ -Carotin-Konzentrationen ausgewertet. Die Eichwerte zusammen mit den Befunden aus Faserflächengebilden sind in Figur 4B dargestellt.

20

Das Diagramm von Figur 4B zeigt, dass nach dem Verspinnen die Fasern noch etwa die eingesetzte Menge an  $\beta$ -Carotin aufweisen. Mehrere Messungen zeigen, dass das Ergebnis reproduzierbar ist.

25

Der Effektstoff  $\beta$ -Carotin befindet sich in einem amorphen Zustand. Dies zeigen die Röntgenweitwinkelstreuungsmessungen (WAXS), die mit einem Bruker-Diffraktometer D5005 (monochromatisierte Cu-K $\alpha$ -Strahlung) in Transmission durchgeführt wurden.

30

Die Proben wurden dabei zwischen zwei Klebebandstreifen eingeschlossen.

Figur 5 zeigt die Ergebnisse der WAXS Messungen an frisch präparierten Fasernflächengebilden aus PVP- $\beta$ -Carotin

Um die Lagerstabilität dieser Faserflächengebilde zu prüfen, wurden die Proben bei  
5 +40°C, -10°C und 0°C jeweils 24 Std. und bei 20°C mindestens 72 Std. gelagert und anschließend mittels Weitwinkelröntgensteuerung erneut untersucht.

Figur 6 zeigt Ergebnisse der WAXS Messungen an bei unterschiedlichen Temperaturen gelagerten Fasernflächengebilden aus PVP- $\beta$ -Carotin.

10

Figur 6 zeigt deutlich, dass die Zubereitungen lagerstabil sind. Der Wirkstoff ändert seine amorphe Morphologie im Laufe der Lagerung bei unterschiedlichen Temperaturen nicht.

### 15 **Beispiel 3 – Herstellung und Eigenschaften der Kompositfasern aus PMMA und Epoxiconazol.**

Um die breite Anwendbarkeit der Methodeweiter zu veranschaulichen, wurden Kompositfasern aus Poly(methylmethacrylat) und Fungizid Epoxiconazol hergestellt.

20

Zur Herstellung von Kompositfasern wurden Polymerlösungen aus Poly(methylmethacrylat) Plexiglas® (PMMA) (Mw=430 000 g/mol, Tg= 110°C (ISO 11357)) und Fungizid Epoxiconazol (1-[[3-(2-Chlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)oxiran-2-yl]methyl]-1H-1,2,4-triazol) in einem Ethanol/Chloroform-Gemisch (6:11) hergestellt und zu Fasern versponnen. Dazu wurden die Lösungen mit einer Spritzenanlage unter Spannungen zwischen 40 und 45 kV versponnen.

25

Die Einwaagen sind in folgender Tabelle aufgeführt.

<b>Material</b>	<b>Masse, g</b>	<b>Wirkstoff-Gehalt, Gew.-%</b>
Ethanol	5.53	
Chloroform	10.14	
PMMA	1.00	
Epoxiconazol	0.11	10

dito	0.25	20
dito	0.43	30
dito	1.00	50

Die Angaben zur Konzentration des Wirkstoffes Epoxiconazol beziehen sich auf den Gesamtfeststoff (PMMA+Wirkstoff). Die Konzentration des Trägerpolymers bezieht sich auf Gesamtmasse von Lösungsmittel und Polymer vor der Eingabe des Wirkstoffes.

5

Figur 7 zeigt die Fasermorphologie in Abhängigkeit vom Wirkstoffgehalt.

Der Wirkstoff Epoxiconazol befindet sich in den Faserflächengebilden im amorphen Zustand. Dies zeigen die Röntgenweitwinkelstreuemessungen (WAXS), die mit einem Bruker-Diffraktometer D5005 (monochromatisierte Cu-K $\alpha$ -Strahlung) in Transmission durchgeführt wurden. Die Proben wurden dabei auf bzw. zwischen Scotchband präpariert.

Figur 8 zeigt die Ergebnisse der WAXS Messungen an Faserflächengebilden aus PMMA-Epoxiconazol

15

#### **Beispiel 4 – Einfluss der spezifischen Oberfläche auf die Wirkstofffreisetzung**

Der weitere Vorteil der Fasern ist ihre große spezifische Oberfläche verglichen mit Filmen oder anderen Formulierungsformen. Um dies zu belegen, wurde die Freisetzung des Wirkstoffes aus Fasern und Filmen untersucht.

20

Die Faserflächengebilde für die Freisetzungstests wurden aus einer Lösung enthaltend 12 Gew.-% Ecoflex® (aliphatisch-aromatisches Copolyester der BASF SE auf Basis von Butandiol, Adipinsäure und Terephthalsäure, Tg=-30°C, Tm=115°C, Mn=35.000; Mw = 118.000; vergleiche auch <http://www.plasticsportal.com/products/ecoflex.html>) (bezogen auf die Gesamtmasse der Formulierung vor der Eingabe des Wirkstoffes), Lösungsmittelgemisch Chloroform/i-Propanol (95:5) und 10 Gew.-% Epoxiconazol (bezogen auf Feststoff (Polymer+Wirkstoff)) versponnen.

25

30

Als Vergleichsprobe zum Faserflächengebilde wurde auf einen Objektträger die gleiche Polymer-Wirkstofflösung aus 12 Gew.-% Ecoflex (bezogen auf Gesamtmasse der Formulierung vor der Zugabe des Wirkstoffes) und 10 Gew.-% Epoxiconazol (bezogen auf Feststoffgehalt) aufgestrichen, das Lösemittel verdunstet und dann mit einer Ra-  
5 sierklinge der Polymer/Wirkstoff-Film vom Objektträger abgetrennt.

Die beiden Proben wurden in einer Konzentration von 7mg/l in VE-Wasser eingewogen und in einem 0,5-l-Erlenmeyerkolben bei konstanter Drehzahl auf einem Magnetrührer ununterbrochen gerührt. Die Messung erfolgte nach der oben beschriebenen Methode.  
10 Die entnommenen Proben wurden an einem HPLC- Gerät Series 1100 von Agilent bei einer Wellenlänge von 220 nm auf freien Wirkstoff analysiert.

Figur 9 zeigt die Freisetzungsprofile von Epoxiconazol aus bioabbaubarem Polyester Ecoflex als Film und als Faserflächengebilde  
15

Aus Figur 9 geht hervor, dass die Freisetzung von der spezifischen Oberfläche des Trägers abhängig ist und auf diese Weise gesteuert werden kann.

**Beispiel 5: Wirkstofffreisetzung aus Polymeren mit unterschiedlicher Löslich-  
20 keit.**

Die Freisetzung kann zusätzlich über die Löslichkeit des Trägerpolymers im Lösungsmittel gesteuert werden. Als Beispiel wurden Faserflächengebilde aus Polyvinylpyrrolidon, Polymethymethacrylat und Ecoflex mit Epoxiconazol hergestellt und die Freisetzung in VE-Wasser nach der in Beispiel 4 beschriebenen Methode gemessen. Die  
25 Proben wurden folgendermaßen hergestellt:

- a) 5 Gew.-% PVP, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Ethanol-Wasser-Gemisch (9:1);
- b) 12 Gew. % Ecoflex, 20 Gew. % Epoxiconazol in Chloroform-i-Propanol-Gemisch (95:5);
- 30 c) 6 Gew.-% PMMA, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Chloroform-Ethanol-Gemisch (11:6)).

Die Angaben zur Konzentration des Wirkstoffes Epoxiconazol beziehen sich auf den Gesamtfeststoff (PVP+Wirkstoff). Die Konzentration des Trägerpolymers bezieht sich auf Gesamtmasse von Lösungsmittel und Polymer vor der Eingabe des Wirkstoffes.  
35

Figur 10 zeigt die Freisetzungsprofile von Epoxiconazol aus bioabbaubarem Polyester Ecoflex, PVP und PMMA.

Das wasserlösliche PVP setzt Epoxiconazol relativ schnell frei. Bereits nach 2 Min.  
5 sind etwa 40 % des Epoxiconazols aus den Fasern ausgetreten. Aus Ecoflex-Fasern  
wird Epoxiconazol verzögert erst nach circa 10 min langsam freigesetzt. Erst nach ei-  
nem Tag sind 40 % des Wirkstoffs aus den Fasern ausgetreten. Ecoflex ist nicht was-  
serlöslich. Die verzögerte und langsame Freisetzung könnte demzufolge auf Diffusion  
des Epoxiconazols an die Oberfläche der Fasern bzw. auf einen partiellen Abbau des  
10 Polyesters zurückzuführen sein. Im Gegensatz zu PVP- und Ecoflex-Fasern wird aus  
PMMA-Fasern in den ersten zwei Tagen kein Epoxiconazol freigesetzt. PMMA-Fasern  
sind nicht wasserlöslich und scheinbar ist die Diffusion des Epoxiconazols aus den  
Fasern in Wasser auch sehr langsam bzw. nicht möglich.

#### 15 **Beispiel 6 – Freisetzung aus einem Blend von schlecht mischbaren Polymeren**

Das Freisetzungsprofil kann auch über die Polymerzusammensetzung von Faserflä-  
chegebilden beeinflusst werden. So können schlecht bzw. begrenzt mischbare Trä-  
gerpolymere eingesetzt werden. Die Freisetzung von Epoxiconazol aus PVP- und  
20 PMMA-Fasern sowie Fasern aus deren Blends PVP-PMMA(1:1) und PVP-PMMA(1:5)  
wurde anhand folgender Proben getestet:

- a) 5 Gew.-% PVP, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Ethanol-Wasser-Gemisch (9:1);
- b) 2.5 Gew.-% PVP, 2.5 Gew.-% PMMA, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Chloroform-  
25 Ethanol-Gemisch (11:6);
- c) 1 Gew.-% PVP, 5 Gew.-% PMMA, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Chloroform-Ethanol  
(11:6);
- d) 6 Gew.-% PMMA, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Chloroform-Ethanol-Gemisch (11:6).

30 Die Angaben zur Konzentration des Wirkstoffes Epoxiconazol beziehen sich auf den  
Gesamtfeststoff (Trägerpolymer+Wirkstoff). Die Konzentration des Trägerpolymers  
bezieht sich auf Gesamtmasse von Lösungsmittel und Polymer vor der Eingabe des  
Wirkstoffes.

35 Figur 11 zeigt die Freisetzungsprofile von Epoxiconazol aus Faserflächengebilden her-  
gestellt aus PVP und dessen Blends mit PMMA.

Die Freisetzung aus den Polymerblends entspricht sehr gut den erwarteten Verhalten aus den Freisetzungprofilen der Fasern aus PVP oder PMMA. So nimmt mit steigendem PMMA-Anteil die Freisetzung ab. Die schnelle anfängliche Freisetzung – der erste  
5 Messpunkt liegt bereits deutlich über 0% - ist bei den Faserflächengebilden zu beobachten. Dieses Verhalten kann dadurch erklärt werden, dass die beiden Trägerpolymere nicht mischbar sind und eine Struktur bilden, in der PVP-reiche und PVP arme Domänen vorliegen. Diese Strukturierung ist in TEM-Aufnahmen sehr gut ersichtlich. Acrylat wird dabei hell dargestellt. Figur 12 zeigt Querschnitte der Fasern aus PMMA  
10 und PVP (5:1).

Man sieht, dass sich die PVP-reiche Phase bevorzugt auf der Faseroberfläche befindet, während die Acrylat-Phase im Inneren dominiert. Eine schnelle Freisetzung kann mit dem Auflösen der PVP-reichen Phase erklärt werden.

15

#### **Beispiel 7 – Freisetzung aus dem Blend von mischbaren Polymeren**

Werden mischbare Polymere verwendet, so entstehen Faserflächengebilden mit homogenen Komponentenverteilung über die ganzen Fasern. Für die Untersuchungen des Freisetzungspfilms wurden folgende Proben herangezogen:  
20

- a) 5 Gew.-% PVP, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Ethanol-Wasser-Gemisch (9:1);
- b) 4 Gew.-% PVP, 4 Gew.-% Ecoflex, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Chloroform-i-Propanol-Gemisch (95:5);
- 25 c) 12 Gew.-% Ecoflex, 20 Gew.-% Epoxiconazol in Chloroform-i-Propanol-Gemisch (95:5).

Die Angaben zur Konzentration des Wirkstoffes Epoxiconazol beziehen sich auf den Gesamtfeststoff (Trägerpolymer+Wirkstoff). Die Konzentration des Trägerpolymers  
30 bezieht sich auf Gesamtmasse von Lösungsmittel und Polymer vor der Eingabe des Wirkstoffes.

Figur 13 zeigt die Freisetzungprofile von Epoxiconazol aus Faserflächengebilden hergestellt aus PVP und seinen Blends mit Ecoflex.

35

Man beobachtet, dass die schnelle, für PVP typische Wirkstofffreisetzung im Blend nicht mehr vorhanden ist; das Profil entspricht dem am wenigstens löslichen Polymer Ecoflex und ist zeitlich schneller geworden.

5

### Beispiel 8 - Herstellung des C16-Spinnenseidenproteins

Die Herstellung des C16-Spinnenseidenproteins erfolgte biotechnologisch unter Verwendung plasmidhaltiger *Escherichia coli* Expressionsstämme. Design und Klonierung des C16-Spinnenseidenproteins (auch ADF4 genannt) sind in Hümmerich et al. (Biochemistry 43, 2004, 13604-13012) beschrieben. Im Gegensatz zum dort beschriebenen Verfahren wurde C16-Spinnenseidenprotein im *E. coli*-Stamm BL21 Gold (DE3) (Stratagene) hergestellt. Die Anzucht erfolgt in Techfors-Fermentern (Infors HAT, Schweiz) unter Verwendung eines Minimalmediums und Fed-Batch Techniken.

15

Minimalmedium: 2,5 g/l Citronensäuremonohydrat

4 g/l Glycerin

12,5 g/l Kaliumdihydrogenphosphat

6,25 g/l Ammoniumsulfat

20

1,88 g/l Magnesiumsulfatheptahydrat

0,13 g/l Calciumchloriddihydrat

15,5 ml/l Spurenelementelösung (40 g/l Citronensäuremonohydrat;

11 g/l Zink(II)sulfatheptahydrat; 8,5 g/l Diammoniumei-

sen(II)sulfatheptahydrat; 3 g/l Mangan(II)sulfatmonohydrat; 0,8

25

g/l Kupfer(II)sulfatpentahydrat; 0,25 g/l Kobalt(II)sulfathepta-

hydrat)

3 ml/l Vitaminlösung (6,3 mg/ml Thiaminhydrochlorid; 0,67 mg/ml

Vitamin B12)

pH 6,3

30

Feed-Lösung: 790 g/l Glycerin

6,9 g/l Citronensäuremonohydrat

13,6 g/l Natriumsulfat

1,05 g/l Diammoniumeisen(II)sulfatheptahydrat

35

13 mg/l Thiaminhydrochlorid

Die Zellen wurden bei 37°C bis zu einer OD<sub>600</sub> von 100 angezogen, danach erfolgte die Induktion der Proteinexpression mit 0,1mM Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside (IPTG). Am Ende der Fermentation (8 bis 12 Stunden nach Induktion) wurden die Kulturen geerntet. Der Hauptanteil des Proteins befand sich in „Inclusion Bodies“.

5

Nach der Zellernte wurde das Pellet in 20mM 3-(-N-Morpholino)propanesulfonic acid (MOPS) pH 7,0 resuspendiert (5L Puffer pro Kilogramm Feuchtmasse). Anschließend erfolgte der Zell-Aufschluss unter Verwendung eines Microfluidizer M-110EH (Microfluidics, US) bei Drücken von 1200 bis 1300 bar. Nach Sedimentation enthielt das Pellet nach Aufschluss neben den „Inclusion Bodies“ noch Zelltrümmer und Membranbestandteile, welche durch zwei Waschschriffe entfernt wurden. In einem ersten Waschschriff wurde das Pellet in 2,5 Volumen Tris-Puffer (50 mM Tris/HCl, 0,1% Triton X-100, pH 8,0) resuspendiert und anschließend der verbleibende Feststoff durch Zentrifugation sedimentiert. Ein zweiter Waschschriff erfolgte unter Verwendung von Tris-Puffer (50 mM Tris/HCl, 5mM EDTA, pH 8,0). Das abermals nach Sedimentation erhaltene Pellet war nahezu frei von Membran- und Zelltrümmern.

10

15

Die gereinigten „Inclusion Bodies“ wurden in Guanidiniumthiocyanat (Roth, Germany) gelöst, wobei pro 1 g Pellet (Feuchtmasse) 1,6 g Guanidiniumthiocyanat hinzugegeben wurden. Die „Inclusion Bodies“ lösten sich unter Rühren bei leichter Erwärmung (50°C). Zur Abtrennung evtl. vorhandener nicht-löslicher Bestandteile wurde anschließend noch eine Zentrifugation durchgeführt. Um eine wässrige C16-Spinnenseidenproteinlösung zu erhalten, wurde dann eine 16-stündige Dialyse gegen 5 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 8,0) durchgeführt (Verdünnungsfaktor der Dialyse: 200).

20

25

Verunreinigende *E. coli*-Proteine bildeten bei der Dialyse Aggregate, welche durch Zentrifugation abgetrennt werden konnten. Die erhaltene Proteinlösung wies eine Reinheit von ~95% C16-Spinnenseidenprotein auf.

30

35

Die erhaltene wässrige Proteinlösung kann entweder direkt zum Elektroverspinnen verwendet oder zwecks besserer Lagerfähigkeit zu Protein-Microbeads weiterverarbeitet werden. Zur Herstellung von C16-Protein-Microbeads wurde die wässrige C16-Spinnenseidenproteinlösung mit 0,25 Volumen einer 4-molaren Ammoniumsulfatlösung versetzt. Unter Einwirkung des Ammoniumsulfats assemblieren die Proteinmonomere zu kugelförmigen Gebilden, welche hier als Microbeads bezeichnet werden.

Die Microbeads wurden durch Zentrifugation abgetrennt, drei Mal mit destilliertem Wasser gewaschen und anschließend gefriergetrocknet.

### 5 **Beispiel 9 – Formulierung von Clotrimazol als Effektstoff mittels Elektroverspinnen**

Um die Verwendbarkeit des beschriebenen Verfahrens für die Formulierung von aktiven Substanzen insbesondere schwer wasserlöslichen zu zeigen, wurde beispielhaft der pharmazeutische Wirkstoff Clotrimazol mittels Elektroverspinnen in C16-  
10 Spinnenseidenprotein-Flächengebilde verkapselt.

Für die Herstellung einer verspinnbaren Lösung wurden C16-Spinnenseidenprotein-Microbeads (14 % [w/w]) und der Wirkstoff Clotrimazol (10 % [w/w]) zusammen in Ameisensäure (98-100% p.a.) gelöst. Es wurden 200 ml Ameisensäure in einem Be-  
15 cherglas vorgelegt und anschließend sukzessive 50,4 g C16-Spinnenseidenprotein und 36 g Clotrimazol (Fa. Sigma, Deutschland) eingerührt. Nachdem die Stoffe vollständig gelöst waren wurde die Lösung mit Ameisensäure (98-100%) auf 360 g aufgefüllt.

Alternativ kann auch wasserlösliche C16-Spinnenseidenproteinlösung (siehe Beispiel  
20 1) als Ausgangsstoffbasis genutzt werden. Der Wirkstoff wird dann direkt in der wässrigen Proteinlösung gelöst bzw. bei Einsatz höherer Wirkstoffkonzentrationen in einem alternativen Lösungsmittel (z.B. Ameisensäure) vorgelöst und dann mit der Proteinlösung gemischt. Um die Viskosität der Spinnlösung zu erhöhen können dann zusätzlich wasserlösliche Polymere oder Polymerdispersionen zugemischt werden.

25 Die Lösung aus C16-Spinnenseidenprotein und Clotrimazol wurde drei Stunden lang in einer Nanospider-Apparatur der Firma Elmarco versponnen. Die Spannung betrug 82 kV bei einem Elektrodenabstand von 18 cm. Die Temperatur betrug 23 °C und die relative Luftfeuchtigkeit 35 %. Es wurde eine gezackte Elektrode zum Verspinnen verwendet. Um ein möglichst dickes Protein-Flächengebilde zu erreichen wurde das Träger-  
30 vlies im Stillstand belassen. Alternativ kann das Trägervlies aber auch unter Vorschub bewegt werden, um definiert dünnere Protein-Flächengebilde-Schichten zu erzielen. Die aus dem Ansatz gewonnenen Protein-Fasern wurden anschließend bei 40°C und unter Vakuum über Nacht getrocknet.

35

Die elektronenmikroskopische Analyse der so hergestellten C16-Spinnenseidenprotein-Flächengebilde mit eingeschlossenem Clotrimazol ergab, dass es sich hauptsächlich um Fasern mit einem Durchmesser etwa 50 nm bis zu 1 µm handelt (Figur 14).

5

Im Gegensatz zum reinen Clotrimazol zeigen sich in der C16-Spinnenseidenprotein / Clotrimazol Formulierung in der Röntgenbeugung keine kristallinen Peaks (Figur 15). Demnach ist davon auszugehen, dass der Wirkstoff amorph oder als feste Lösung verkapselt wurde, was seine Bioverfügbarkeit positiv beeinflussen kann.

10

Um die Wirkstoff-Freisetzung aus einer möglichst relevanten Applikationsform zu überprüfen, wurden aus den C16-Spinnenseidenprotein-Flächengebilden Tabletten verpresst. Es wurden jeweils 300 mg Material unter Vakuum und 100 Bar Druck ca. 10 min lang in einer KBr-Presse (Firma: Paul-Otto-Weber, Deutschland) verpresst. Die Tabletten hatten einen Durchmesser von etwa 13 mm und eine Dicke von etwa 2 mm.

15

Die Freisetzung von Clotrimazol aus den Tabletten wurde in zwei verschiedenen Ansätzen getestet. Es wurden künstlicher Magensaft (0,1 g NaCl; 0,16 g Pepsin; 0,35 ml HCl auf 50 ml auffüllen, pH 1-2) und künstlicher Darmsaft (3,4 g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in 12,5 ml Wasser lösen + 3,85 ml 0,2N NaOH auf 25 ml auffüllen + 0,5 g Pakreatin auf 50 ml auffüllen, pH 6,8) verwendet, um die Wirkstoff-Freisetzung unter proteolytisch aktiven Bedingungen im Verdauungstrakt zu simulieren. Ein weiterer Ansatz erfolgte in 5 mM Kaliumphosphatpuffer (pH 8,0), wobei unter diesen Kontrollbedingungen nur eine geringe Wirkstoff-Freisetzung beobachtet werden sollte. Pro Tablette wurden 20 ml des jeweiligen Verdauungssaftes oder Puffers zugegeben und die Ansätze bei 37 °C und 80 upm leicht schüttelnd inkubiert. Die Quantifizierung des freigesetzten Clotrimazols erfolgte aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit (und damit Neigung zu Aggregatbildung in wässrigen Systemen) nach Extraktion des Überstandes mit THF durch absorptionsphotometrische Bestimmung bei 262 nm (3 ml Überstand + 3 ml THF + Spatelspitze NaCl, kräftiges vortexen, 1 min 15.000 x g, Oberphase vermessen, ggf. verdünnen).

20

25

30

Während im Kontrollansatz (Puffer ohne Proteasen) lediglich maximal 2 % der verkapselten Wirkstoffmenge freigesetzt werden, wird in Magensaft gesteuert durch die vorhandene enzymatische Aktivität (Proteasen) etwa 50 % Freisetzung innerhalb 24 h erzielt (Figur 16). Dabei wird der Wirkstoff Clotrimazol kontinuierlich freigesetzt. Im

35

Darmsaft hingegen werden nach 24 h nur etwa 20 % des Wirkstoffes freigesetzt (Figur 16). Die C16-Spinnenseidenprotein / Clotrimazol-Formulierung scheint unter den dabei vorherrschenden eher neutralen pH-Werte im betrachteten Zeitbereich so stabil, dass nur eine abgeschwächte Freisetzung zu beobachten ist.

5

Um den nach 24 h aus der Formulierung noch nicht freigesetzten Anteil an Clotrimazol zu bestimmen, wurden die Ansätze mit den nicht proteolytisch abgebauten C16-Spinnenseidenprotein-Fasern mit 3 ml Tetrahydrofuran (THF) versetzt und für max. 48 h weiter schüttelnd inkubiert. Anschließend wurde der Wirkstoffgehalt absorptionspho-  
 10 tometrisch bei 262 nm quantifiziert. Aus dem Endwert und den vorher bestimmten Zwischenwerten konnte dadurch die Beladungsdichte der C16-Spinnenseidenproteinformulierung mit dem Wirkstoff Clotrimazol bestimmt werden. Die Beladungsdichte lag bei allen untersuchten Tabletten zwischen 27 % und 33 % [w/w],  
 15 woraus sich eine durchschnittliche Beladungsdichte des zu Tabletten verpressten C16-Spinnenseidenprotein-Flächengebildes mit etwa 30 % [w/w] Clotrimazol ergab (vgl. Tabelle unten).

20 Beladungsdichten der C16-Spinnenseidenprotein-Formulierung (Tabletten) mit dem Wirkstoff Clotrimazol.

Ansatz	Masse Tablette [mg]	Clotrimazol in Lösung [mg]	mg Clotrimazol pro mg Tablette	Beladungsdichte [%]
Puffer	304	92,2	0,303	30,3
Magensaft	302	99,1	0,328	32,8
Darmsaft	299	82,0	0,274	27,4
Durchschnittliche Beladungsdichte				<b><u>30,2</u></b>

25

Auf die Offenbarung der hierin zitierten Druckschriften wird ausdrücklich Bezug genommen

## Patentansprüche

- 5
1. Wirkstoffhaltiges Faserflächengebilde, umfassend einen faserförmigen, polymeren löslichen und/ oder abbaubaren Wirkstoffträger und wenigstens einen, mit dem Träger assoziierten, und von dem Faserflächengebilde freisetzbaren niedermolekularen oder nochmolekularen Wirkstoff, wobei der Träger ein Kompositpolymer ist, das ein Gemisch aus wenigstens zwei Polymerkomponenten umfasst, wobei sich diese wenigstens zwei Polymerkomponenten in
- 10
- wenigstens einer Eigenschaft unterscheiden, die ausgewählt ist unter
- a) Löslichkeit in Lösungsmitteln,  
b) Molekulargewicht  
c) Glasübergangstemperatur/Schmelzpunkt; und  
d) Abbaubarkeit.
- 15
2. Faserflächengebilde nach Anspruch 1, wobei der wenigstens eine Wirkstoff in amorpher, teilkristalliner oder kristalliner Form vorliegt.
3. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der
- 20
- Wirkstoff in den Träger integriert und/oder daran adsorbiert ist.
4. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine faserförmige, wirkstoffhaltige Träger durch ein Spinnverfahren erhältlich ist.
- 25
5. Faserflächengebilde nach Anspruch 4, wobei der faserförmige, wirkstoffhaltige Träger durch ein Elektrospleinverfahren mit einer elektrospinnbaren Lösung, enthaltend, jeweils in gelöster Form, den wenigstens einen Wirkstoff und das Gemisch aus wenigstens zwei Polymerkomponenten, erhältlich ist.
- 30
6. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Polymerkomponenten miteinander mischbar sind oder wenigstens zwei der Polymerkomponenten miteinander nicht mischbar sind.

- 5 7. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Polymerkomponenten ausgewählt sind unter synthetischen Polymeren und natürlichen Polymeren, wie insbesondere amphiphilen selbstassemblierenden Proteinen, wobei die Biopolymere gegebenenfalls zusätzlich chemisch und/oder enzymatisch modifiziert sind.
8. Faserflächengebilde nach Anspruch 7, wobei das synthetische Polymer ein Homo- oder Copolymer ist.
- 10 9. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Kompositpolymer ausgewählt ist unter
- 15 a) Mischungen aus mindestens 2 mischbaren, synthetischen Homo- oder Copolymeren;
- b) Mischungen aus mindestens 2 nicht mischbaren synthetischen Homo- oder Copolymer
- 20 c) Mischungen aus mindestens 2 mischbaren Biopolymeren;
- d) Mischungen aus mindestens 2 nicht mischbaren Biopolymeren;
- e) Mischungen aus mindestens einem synthetischen Homo- oder Copolymer und mindestens einem Biopolymer, die miteinander mischbar sind;
- f) Mischungen aus mindestens einem synthetischen Homo- oder Copolymer und mindestens einem Biopolymer, die miteinander nicht mischbar sind
- 25 10. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Polymerkomponenten unabhängig voneinander Molmassen im Bereich von etwa 500 bis 10.000.000 aufweisen.
- 30 11. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei Durchmesser der Wirkstoffträgerfasern 10 nm bis 100  $\mu\text{m}$ , wie 50 nm bis 10  $\mu\text{m}$ , oder 100 nm bis 2  $\mu\text{m}$ , beträgt
- 35 12. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Wirkstoffbeladung etwa 0.1 bis 80 Gew.-%, bezogen auf den Feststoffgehalt des Faserflächengebildes beträgt.

13. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ausgewählt unter Polymerfasern und Polymervliesstoffen.
14. Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der  
5 Wirkstoff molekular dispers oder nanopartikulär dispers in den Fasern vorliegt.
15. Wirkstoffhaltige Formulierung, umfassend ein Faserflächengebilde nach einem der vorhergehenden Ansprüche in prozessierter Form, gegebenenfalls in  
10 Kombination mit wenigstens einem weiteren Formulierungshilfsmittel.
16. Formulierung nach Anspruch 15, umfassend das Faserflächengebilde in zerkleinerter oder nicht-zerkleinerter Form.
- 15 17. Formulierung nach Anspruch 15 oder 16, umfassend das Faserflächengebilde in kompakterter Form in Pulverform, oder aufgetragen auf ein Trägersubstrat.
18. Formulierung nach einem der Ansprüche 15 bis 17, ausgewählt unter kosmetischen, human- und tierpharmazeutischen, agrochemischen Formulierungen, Nahrungs- und Futtermittelzusätzen.
- 20
19. Verwendung eines wirkstoffhaltigen Faserflächengebildes nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen Formulierung nach einem der Ansprüche 15 bis 18.  
25
20. Verwendung einer wirkstoffhaltigen Formulierung nach einem der Ansprüche 15 bis 18 zur kontrollierten Abgabe eines darin enthaltenen Wirkstoffs.
- 30 21. Verfahren zur Herstellung eines Faserflächengebildes nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei man
- a) den wenigstens einen Wirkstoff zusammen mit den Trägerpolymerkomponenten in einer gemeinsamen flüssigen Phase mischt und
- b) anschließend die Einbettung des Wirkstoffes in eine polymere Kompositfaser durch Spinnverfahren durchführt.  
35

22. Verfahren nach Anspruch 21, wobei man den wenigstens einen Wirkstoff und die Polymerkomponenten in einer Lösungsmittelphase mischt und aus dieser Mischung verspinnt.
- 5 23. Verfahren nach Anspruch 21, wobei man den wenigstens einen Wirkstoff und die Polymerkomponenten in einem Gemisch aus wenigstens zwei miteinander mischbaren Lösungsmitteln mischt, wobei Wirkstoffe und Polymere mindestens in einem der Lösungsmittel löslich sind, und man aus dieser Mischung verspinnt.
- 10 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 23, wobei es sich bei dem Spinnverfahren um ein Elektrospinnverfahren oder um ein Zentrifugenspinnverfahren handelt.
- 15 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 21 bis 24 wobei man bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 90°C arbeitet.
- 20 26. Faserflächengebilde nach einem der Ansprüche 1 bis 14, welches im wesentlichen frei ist von niedermolekularen Wirkstoffen.
27. Verwendung eines Faserflächengebildes nach Anspruch 26, zu Herstellung einer wirkstoffhaltigen Formulierung.
- 25 28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei die Formulierung ausgewählt ist unter kosmetischen, human- und tierpharmazeutischen, agrochemischen Formulierungen, Nahrungs- und Futtermittelzusätzen.

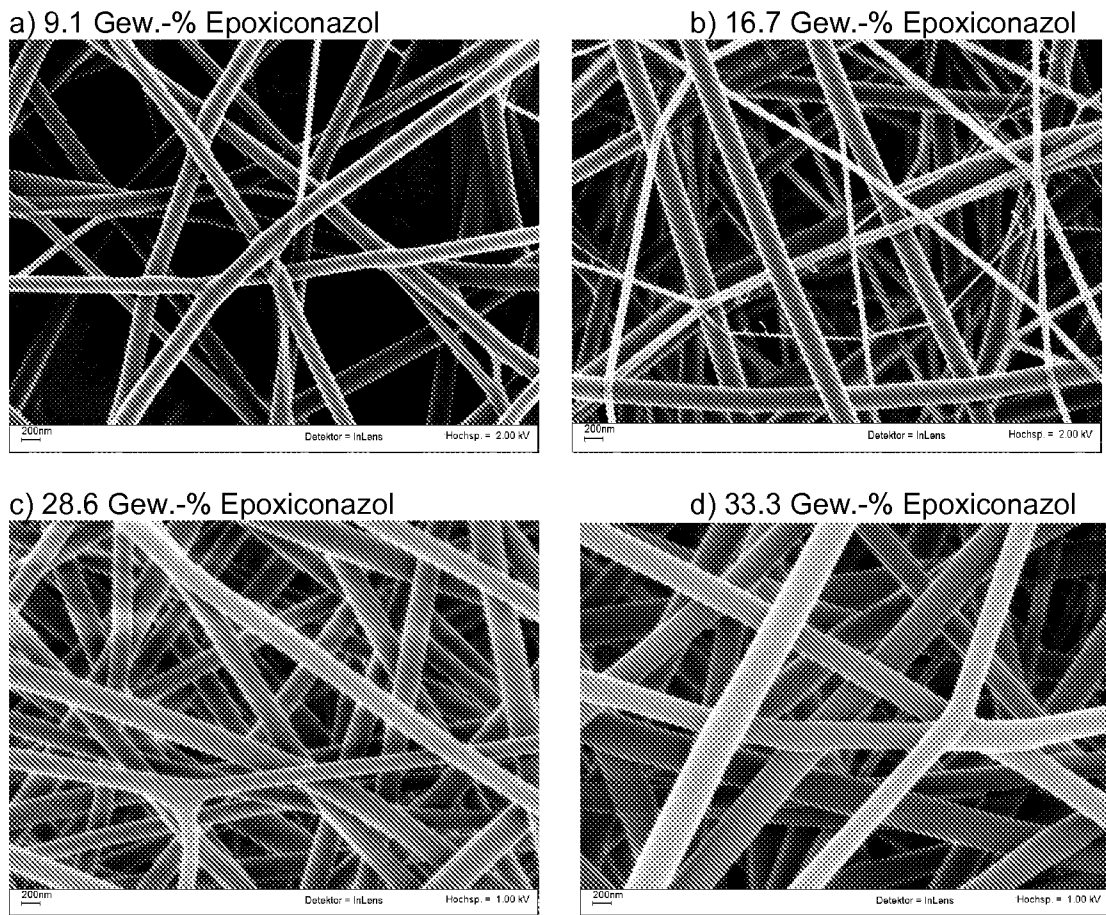


Fig. 1A

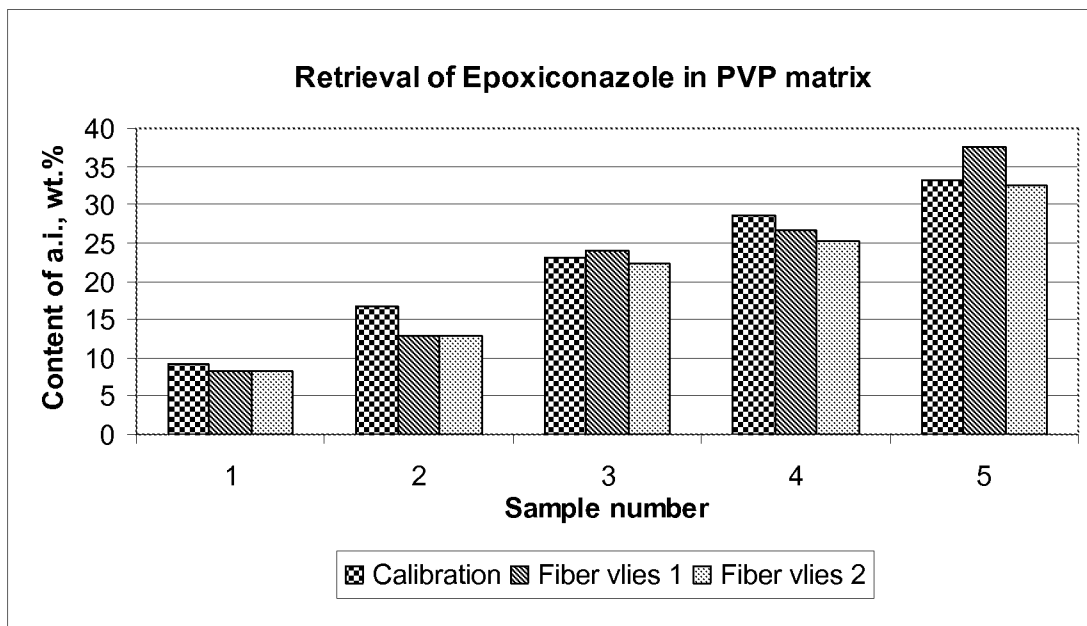


Fig. 1B

PVP- Epoxiconazole composite fibers

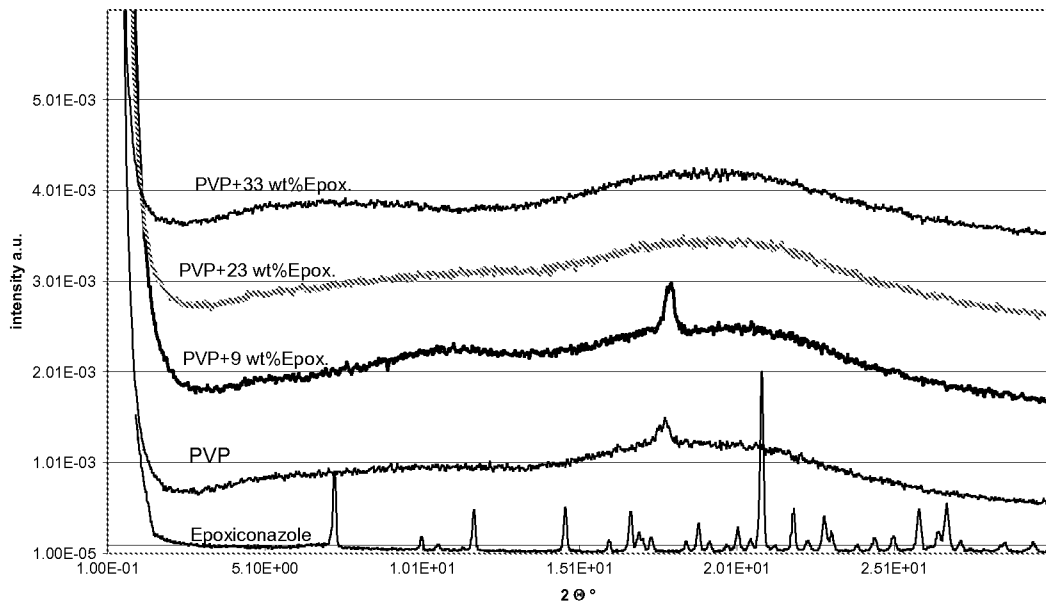


Fig. 2

PVP- Epoxiconazole composite fibers after storage and temperature treatment

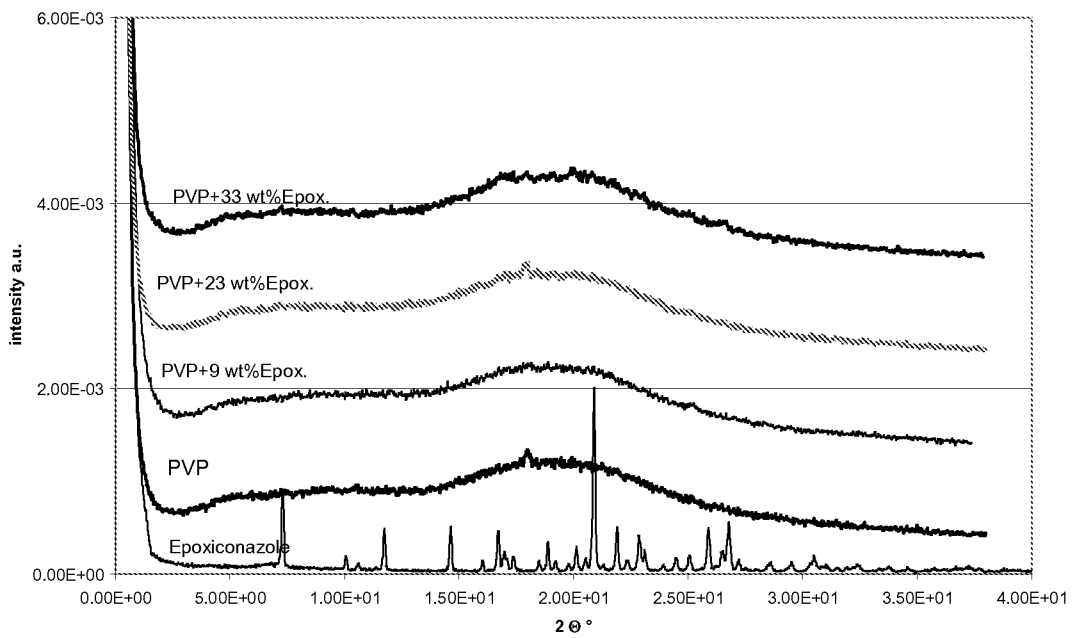
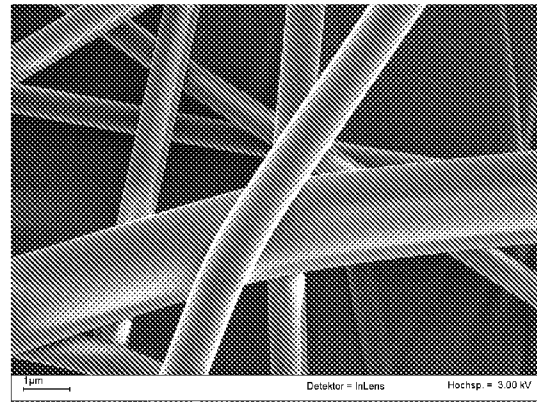
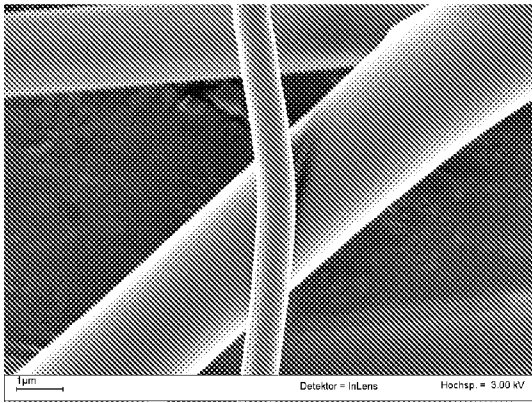


Fig. 3

a) 9.1 Gew.-%  $\beta$ -Carotin

b) 16.7 Gew.-%  $\beta$ -Carotin



a) 23.1 Gew.-%  $\beta$ -Carotin

b) 28.6 Gew.-%  $\beta$ -Carotin

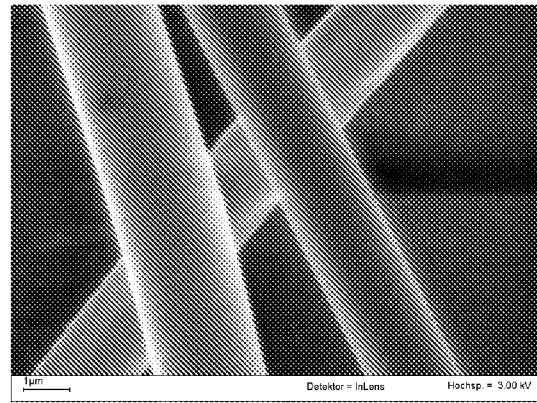
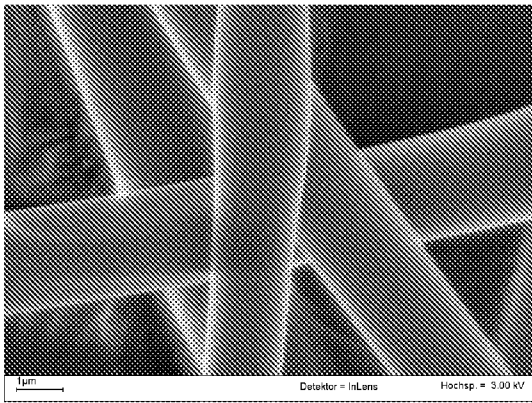


Fig. 4A

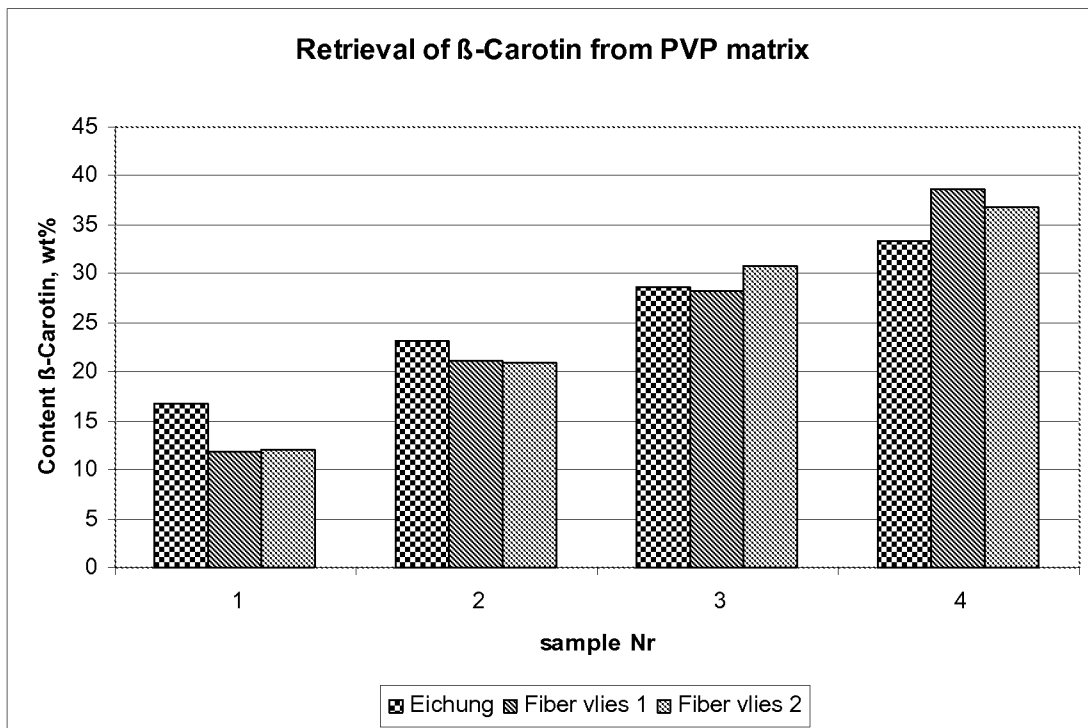


Fig. 4B

PVP -  $\beta$ -Carotin composite fibers

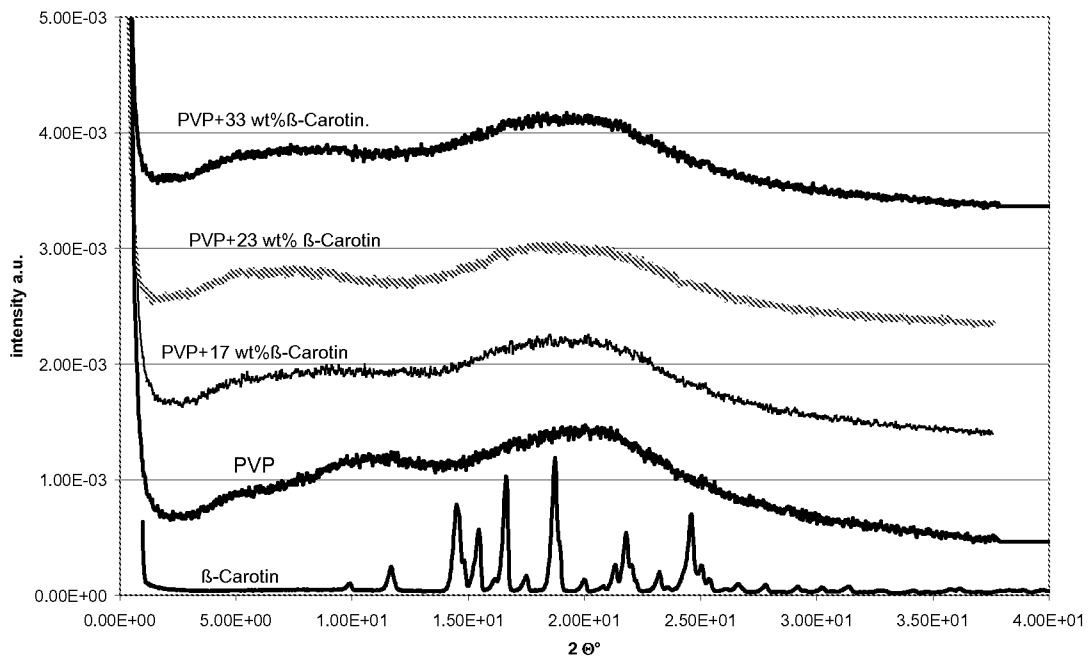


Fig. 5

PVP -  $\beta$ -Carotin composite fibers after storage and temperature treatment

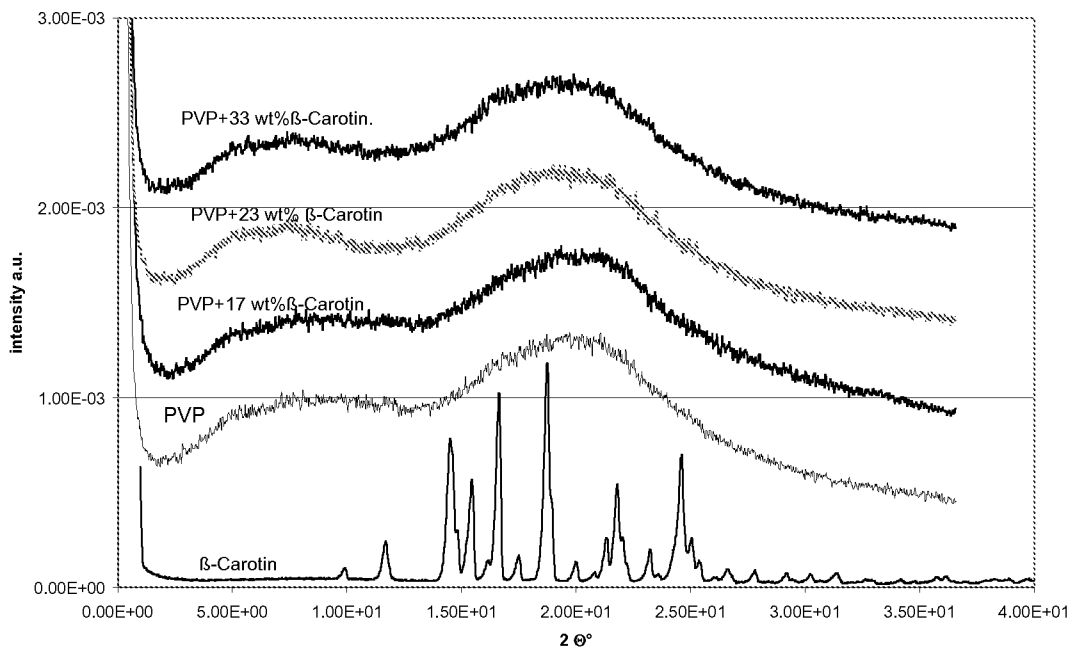
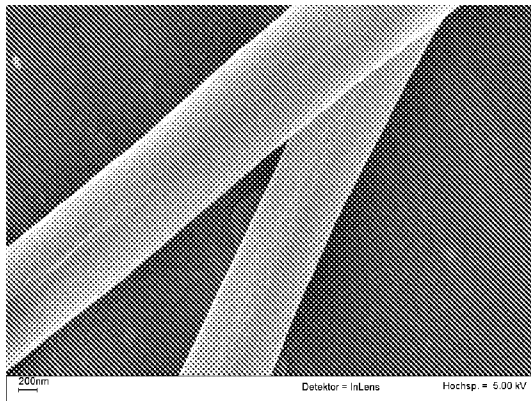
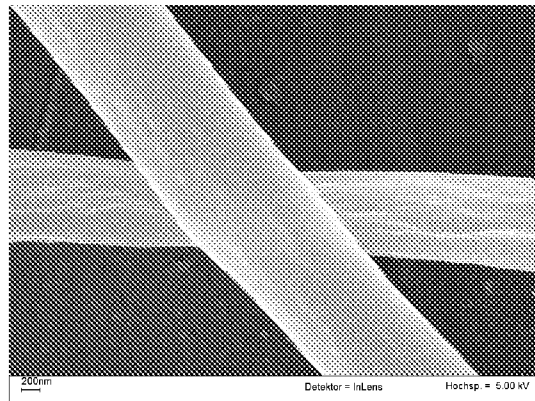


Fig. 6

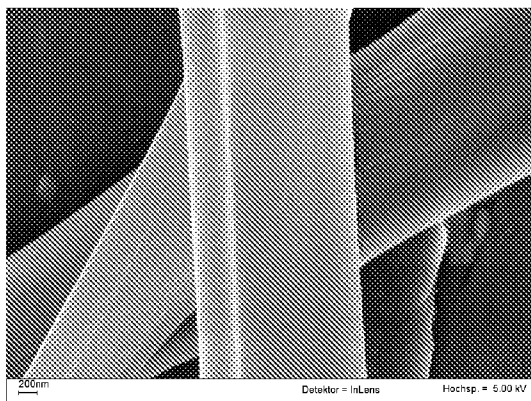
a) 10 Gew.-% Epoxiconazol



b) 20 Gew.-% Epoxiconazol



a) 30 Gew.-% Epoxiconazol



b) 50 Gew.-% Epoxiconazol

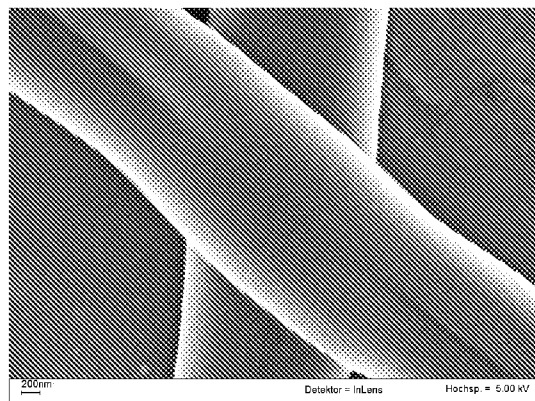


Fig. 7

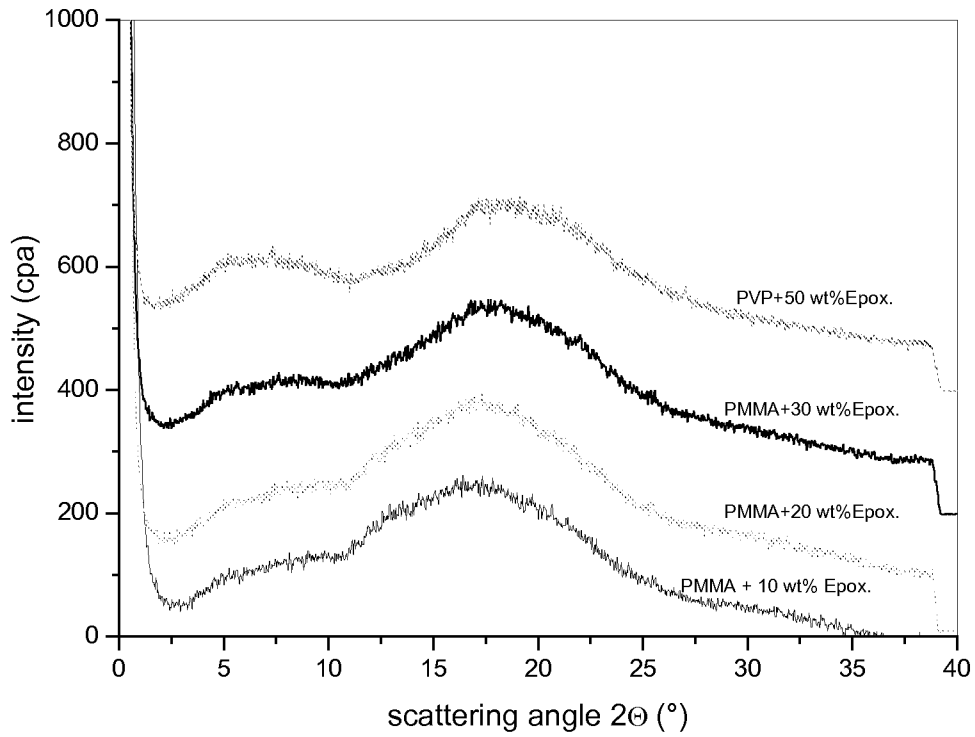


Fig. 8

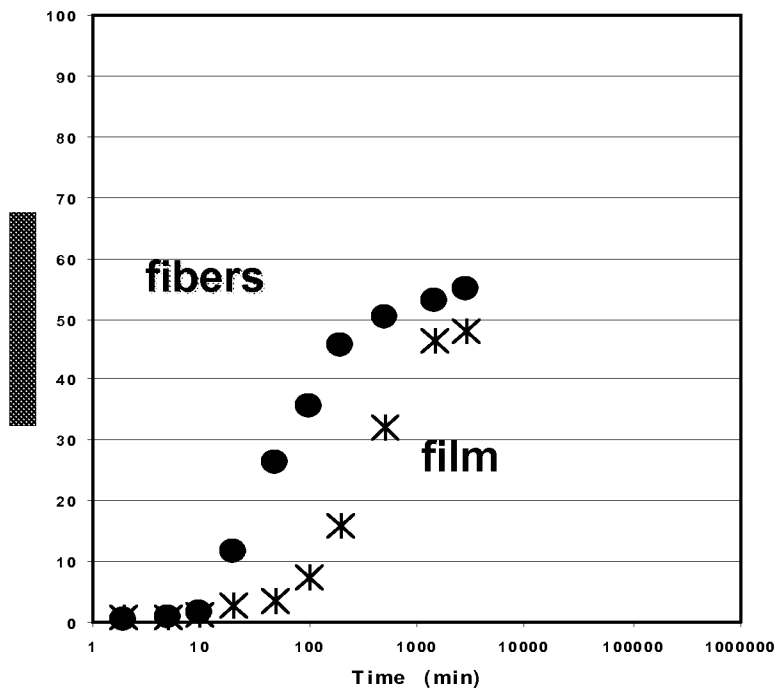


Fig. 9

7/10

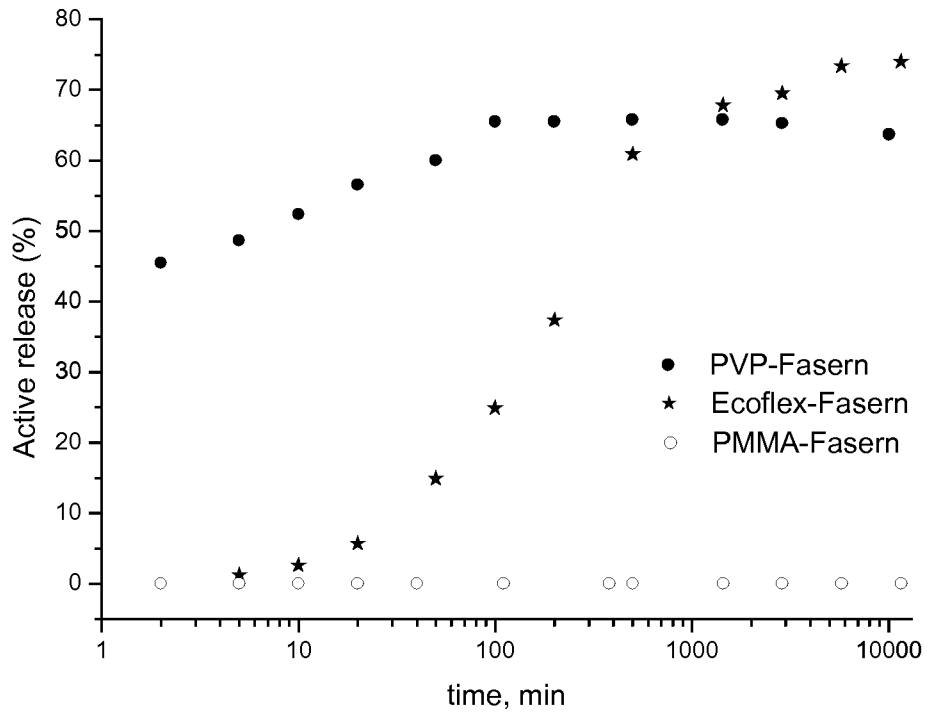


Fig. 10

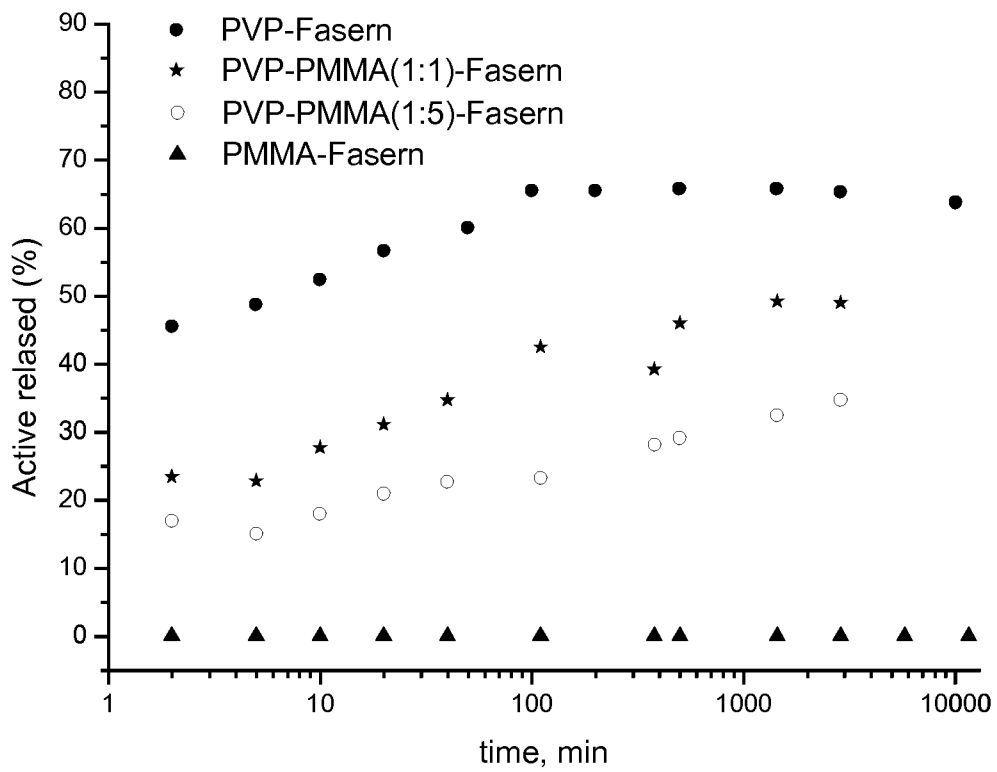


Fig. 11

8/10

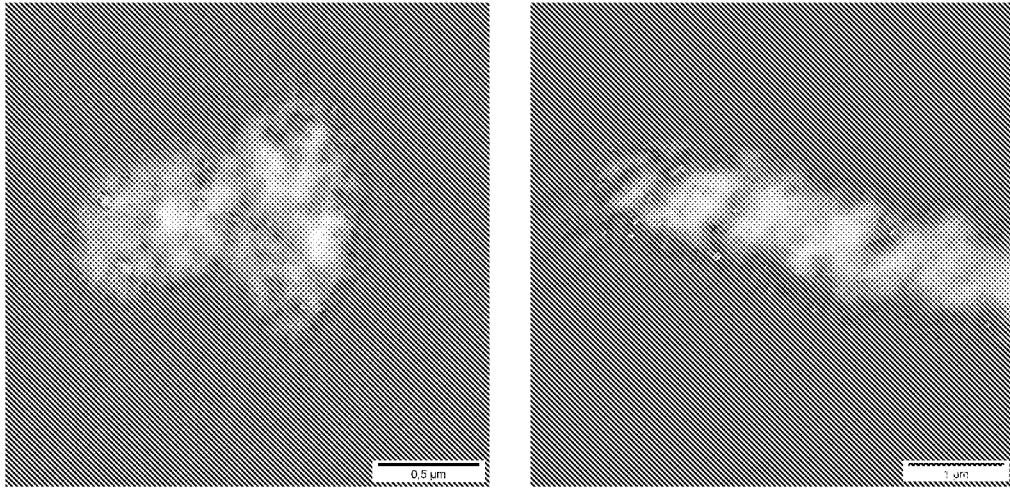


Fig. 12

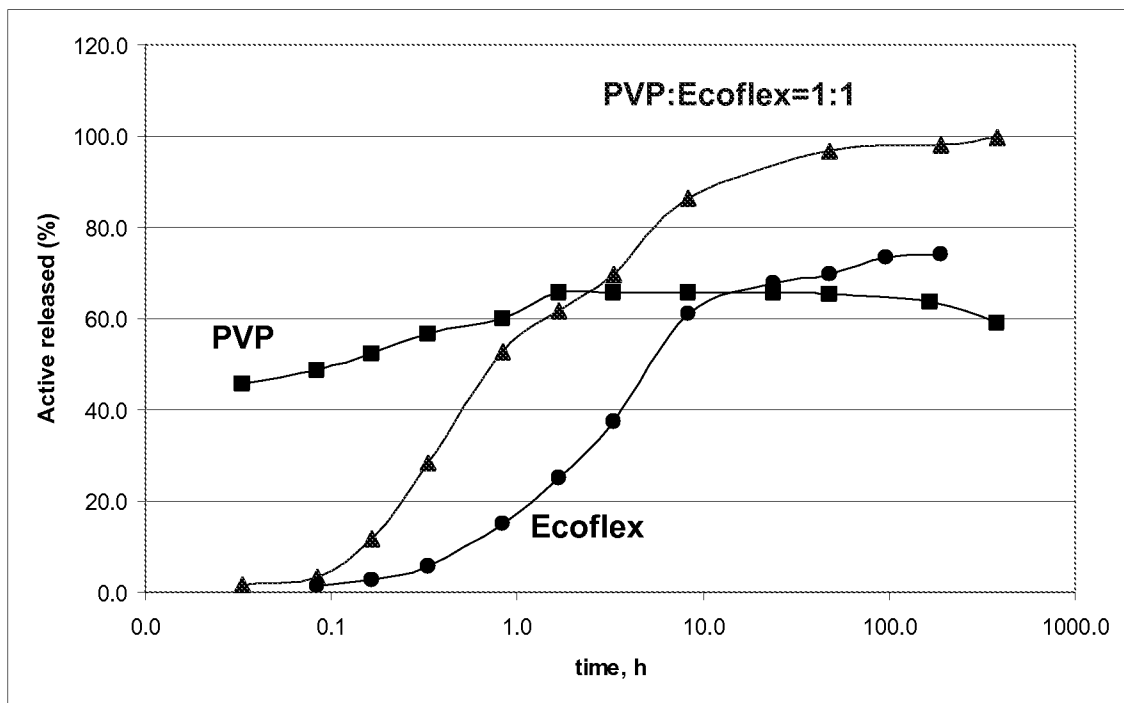


Fig. 13

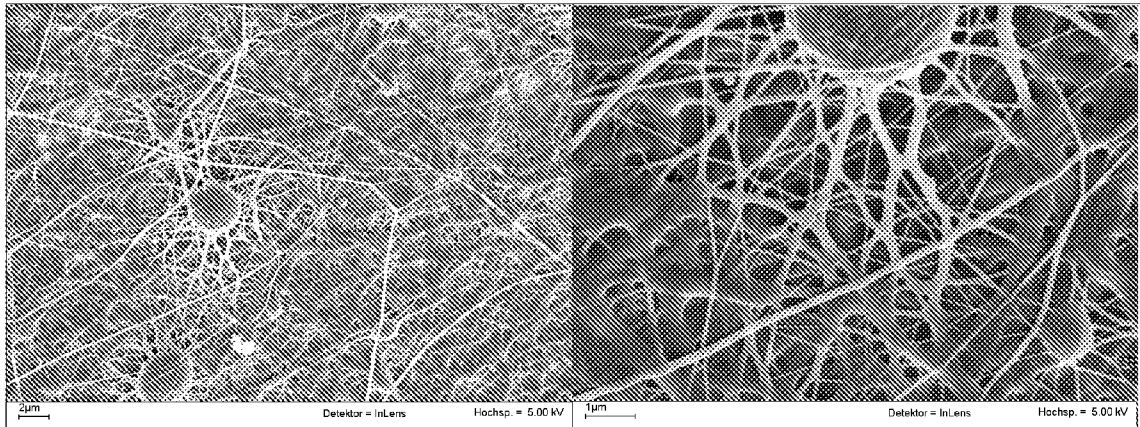


Fig. 14

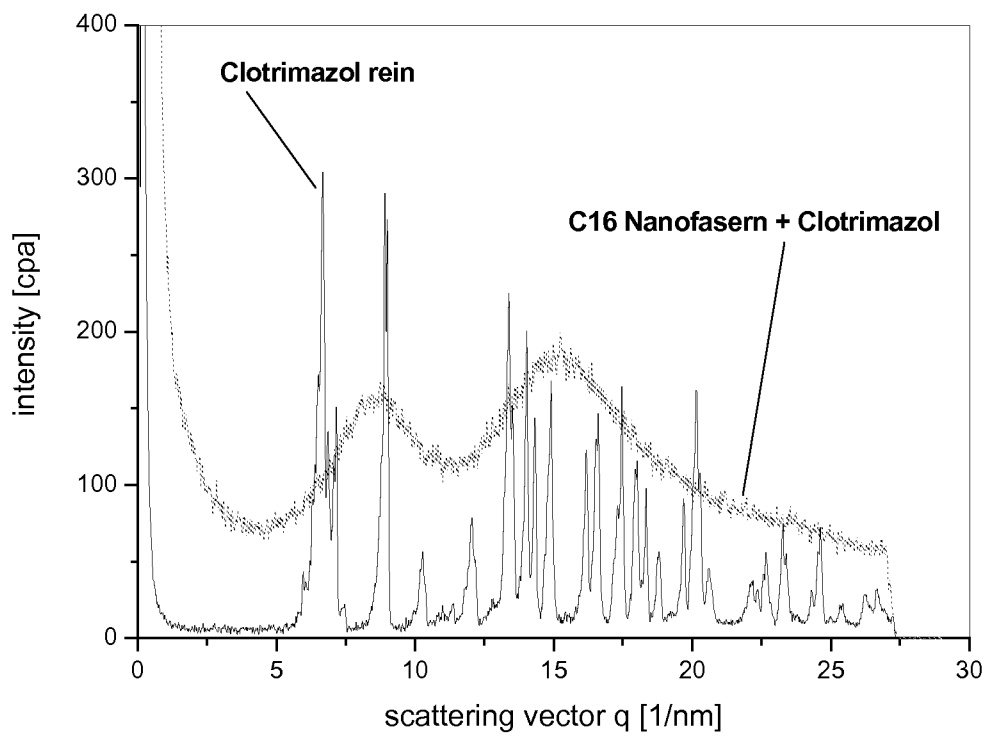


Fig. 15

10/10

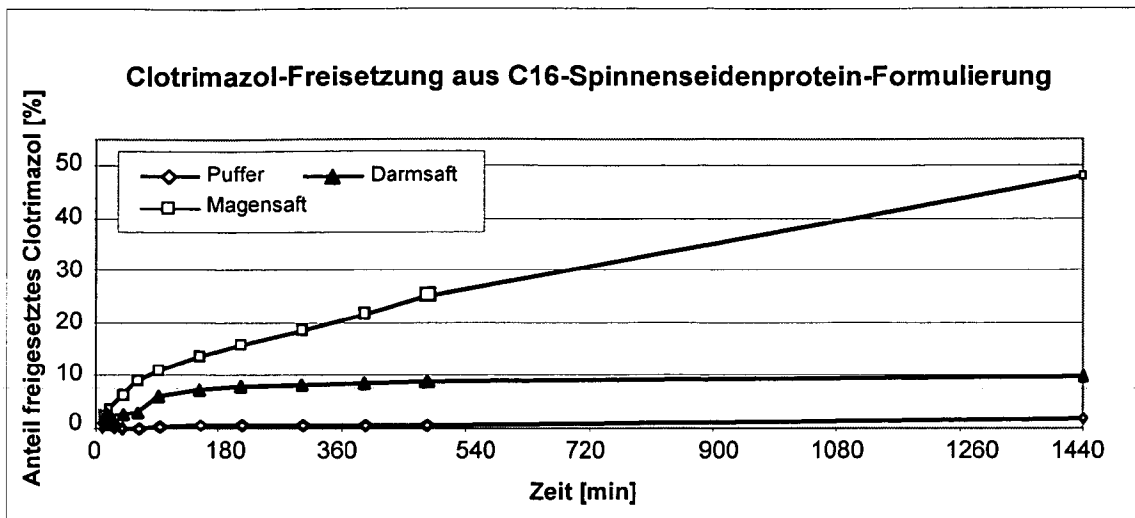


Fig. 16