



CH 684628 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 684628 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 9/127
G 01 N 37/00
B 01 F 17/14

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 2560/92

㉔ Anmeldungsdatum: 17.08.1992

③① Priorität(en): 17.08.1991 DE 4127442

㉔ Patent erteilt: 15.11.1994

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.11.1994

⑦③ Inhaber:
Dr. rer. nat. Udo Gross, Berlin (DE)
Dr. rer. nat. Stephan Rüdiger, Berlin (DE)
Dr. rer. nat. Wolfgang Radeck, Berlin (DE)

⑦② Erfinder:
Gross, Udo, Dr. rer. nat., Berlin (DE)
Rüdiger, Stephan, Dr. rer. nat., Berlin (DE)
Radeck, Wolfgang, Dr. rer. nat., Berlin (DE)

⑦④ Vertreter:
Dr. Conrad A. Riederer, Bad Ragaz

⑤④ **Wässrige Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipid-Vesikel und ein Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑤⑦ Beschrieben wird eine wässrige Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipidvesikel und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Diese Dispersion ist vor allem als gastransportierendes Medium und als Diagnostikum sowohl in biologischen Systemen in vivo als auch in vitro einsetzbar.

Die erfindungsgemässe wässrige Dispersion ist dadurch gekennzeichnet, dass in ihr die Phospholipidvesikel ein oder mehrere sauerstofftransportierende Fluorcarbone in einer Konzentration zwischen 2 und 100% w/v käfigartig und mit lamellarer Schichtstruktur ausgebildet eingeschlossen enthalten und die wässrige Dispersion diese Phospholipidvesikel mit einer einheitlichen Teilchengrösse zwischen 80 und 400 nm enthält.

Das erfindungsgemässe Herstellungsverfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein Phospholipid und ein oder mehrere sauerstofftransportierende Fluorcarbone wahlweise unter Zusatz eines EO-PO-Blockpolymeremulgators in wässriger Phase auf einen einheitlichen Teilchendurchmesser zwischen 80 und 400 nm homogenisiert und die Phase der Fluorcarbon enthaltenden Phospholipidvesikel, nach dem Entfernen des Emulgators, isoliert.



CH 684628 A5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine wässrige Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipidvesikel und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Diese Phospholipidvesikeldispersion ist vor allem als gastransportierendes Medium und als Diagnostikum sowohl in biologischen Systemen in vivo als auch in vitro einsetzbar.

Fluorcarbone sind in der Form wässriger Emulsionen wegen ihrer chemischen Inertheit und des Gaslösungsvermögens geeignet, in biologischen Systemen den Sauerstofftransport zu gewährleisten. In der geeigneten Form, d.h. im Gemisch mit Elektrolyten, Energieträgern und onkotisch wirkenden Substanzen können sie als Blutersatzstoffe und als spezielle O₂-transportierende pharmazeutische Präparate zur Behandlung des Schocks, des Herzinfarkts und der cerebralen Ischämie angewendet werden. Weitere Anwendungen sind die Unterstützung der Radio- und Chemotherapie maligner Tumoren und als Kontrastmittel in der Röntgen-, Magnetresonanz- und Ultraschalldiagnostik.

Als Fluorcarbone werden bevorzugt cyclische bzw. polycyclische Fluorkohlenstoffe, z.B. Perfluordecalin und tertiäre aliphatische oder cyclische Amine eingesetzt. Wegen der Geschwindigkeit der Exkretion der Fluorcarbone aus dem lebenden Organismus müssen Parameter wie Molekülmasse, Dampfdruck und kritische Löslichkeitstemperatur in n-Hexan (als ein Mass für die Lipidlöslichkeit) streng beachtet werden.

Die Herstellung wässriger, mit dem menschlichen Blut kompatibler Fluorcarbonemulsion macht biokompatible Emulgatoren erforderlich. Zu einem gewissen Masse erfüllen Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeremulgatoren (im folgenden EO-PO-Blockpolymeremulgatoren genannt) diese Anforderungen. Dessen ungeachtet werden einige grundlegende Nebenwirkungen bei der Applikation von Fluorcarbonemulsionen den Blockpolymeremulgatoren zugeschrieben (Anaphylaktische Reaktionen, Komplementaktivierung, Leukocytopenie). Zusätzlich sind einige physikalische Parameter der Emulsionsbildung und Emulsionsstabilisierung mit Blockpolymeremulgatoren nicht optimal gelöst. So ist die Stabilität entsprechender Fluorcarbonemulsionen bei Raumtemperatur und die notwendige Langzeitstabilität der Lagerung unbefriedigend; eine thermische Sterilisierung der medizinischen Präparate ist nicht möglich.

Probleme, die die Resttoxizität des Blockpolymeremulgators betreffen, können überwunden werden, wenn an dessen Stelle Phospholipide, z.B. Ei- oder Sojalecithine, eingesetzt werden. YOKOHAMA (Green Cross Corp., Osaka) beansprucht mit US-Patent 3 962 439 (1976) eine Fluorcarbonemulsion als Blutersatzmittel, die ein Fluorcarbon mit 9 bis 11 Kohlenstoffatomen mit einer Konzentration von 10 bis 40% enthält und durch ein Phospholipid in Verbindung mit langkettigen Fettsäuren, deren Salzen oder Nonoglyceriden als Emulgatormischung stabilisiert wird.

H. SLOVITER schützt mit US-P 4 397 870 einen Prozess zur Erhöhung der intravasalen Verweilzeit

von Fluorcarbonemulsionen im Blutkreislauf des lebenden Organismus, indem in das zirkulierende Blut Lecithin als Emulgator zur Aufrechterhaltung einer hohen Blutlipidkonzentration injiziert wird. Der gleiche Erfinder beschreibt in US-P 4 497 829 ein Verfahren zur Herstellung stabiler Fluorcarbonemulsionen Lösungen mit Perfluordecalin, F-Methyldecalin, F-Tripropylamin oder F-Tributylamin in Konzentrationen von 30 bis 75% emulgiert werden. Die Teilchengrößen betragen im Durchschnitt 200 nm.

Fluorcarbonemulsionen mit extrem hohen Fluorcarbongehalten von 30 bis 125% w/v in Form des F-Octylbromids werden von D. LONG jr mit EP 307 087 (1988) beansprucht. Das Wesen der Erfindung ist, dass als Emulgator Lecithin, anionische Tenside oder Fluortenside Anwendung finden. Als onkotisch wirkende Komponente wird Mannitol eingesetzt, und zur Emulgierung dient ein spezieller Prozess unter Einbeziehung einer Druckhomogenisierung.

Ein weiteres Beispiel für konzentrierte stabile wässrige Fluorcarbonemulsionen wird von SCHWEIGHARDT und KAYHART von Air Products and Chemicals in EP 282 949 (1988) gegeben. Die Erfinder erzielen stabile Fluorcarbonemulsionen grösser 60% w/v Fluorcarbon, indem neben einem Phospholipid-Emulgator 5 bis 30% Triglyceride langkettiger Fettsäuren als Co-surfactant angewendet werden. Eine bevorzugte Komposition besteht demnach aus 75% w/v Perfluordecalin, 1 bis 2% Phospholipid und 20% Fettsäuretriglycerid. Bei einer optimalen Zusammensetzung der Emulsion beträgt die mittlere Teilchengrösse 150 nm und ist bei 25°C 30 Tage stabil.

Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, eine wässrige Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipidvesikel und ein Verfahren zu ihrer Herstellung zu entwickeln, wobei die Fluorcarbone, die bisher mit Lipiden und Zusatzstoffen in Form klassischer Emulsionen als Emulsionspartikel stabilisiert wurde, nunmehr in käfigartige Phospholipidbilayerstrukturen (Vesikel) eingeschlossen sind.

Es wurde erfindungsgemäss eine wässrige Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipidvesikel gefunden, die dadurch gekennzeichnet ist, dass in der wässrigen Dispersion die Phospholipidvesikel ein oder mehrere sauerstofftransportierende Fluorcarbone in einer Konzentration zwischen 2 und 100% w/v käfigartig und mit lamellarer Schichtstruktur ausgebildet eingeschlossen enthalten und die wässrige Dispersion diese Phospholipidvesikel mit einer einheitlichen Teilchengrösse zwischen 80 und 400 nm enthält.

Die erfindungsgemässe Phospholipidvesikel sind die aus den natürlichen Phospholipiden hergestellten, wie aus Sojalecithine, Eilecithine, oder die aus den synthetischen Phospholipiden hergestellten, wie aus 1,2-Dilauroyl-glycero-3-phosphorylcholin oder 1,2-Distearoyl-glycero-3-phosphorylethanolamin.

Die erfindungsgemässen sauerstofftransportierenden Fluorcarbone sind aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten Fluoralkane, der Mono- und Polycyclo-Fluoralkane, der aliphatischen tertiären Fluoramine, der cyclischen Fluoramine, der alicyclischen Fluoraminoether, der aliphatischen und

polycyclischen Fluorether, der Bis-(Fluoralkyl) ethene, der Fluoralkylhalogenide oder aus Gemischen von diesen ausgewählt. (Das Symbol F – bzw. Fluor – bedeutet nach J. A. Young, J. Chem. doc. 14 (1974) 98 den perfluorierten Zustand der nachfolgenden genannten chemischen Verbindung.)

Erfindungsgemäss bevorzugte sauerstofftransportierende Fluorcarbone sind Fluor-Octan bis Fluor-Dodecan, Fluor-n-butylcyclohexan, Fluor-Decalin, Fluor-Methyldecalin, Fluor-Tripropylamin, Fluor-Dibutylmethylamin, Fluor-Tributylamin, Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Fluor-Alkylsubstituierte Cyclohexylmorpholine, Fluor-Cyclohexylpiperidin, Fluor-Cyclohexyloxyethylmorpholin, Fluor-n-dihexylether, Fluor-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Fluor-4-methoxymethyl-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Fluor-4-ethoxymethyl-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Bis-(Fluorhexyl)ethen, Bis-(Fluorbutyl)ethen, Fluor-Octylchlorid, Fluor-Hexylbromid, Fluor-Octylbromid oder ein oder mehrere Gemische von diesen.

Erfindungsgemäss besonders bevorzugte sauerstofftransportierende Fluorcarbone sind Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Perfluor-Decalin oder Fluor-Dibutylmethylamin.

Weiterhin wurde erfindungsgemäss ein Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipidvesikel gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Phospholipid und ein oder mehrere sauerstofftransportierende Fluorcarbone wahlweise unter Zusatz eines Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeremulgators in wässriger Phase auf einen einheitlichen Teilchendurchmesser zwischen 80 und 400 nm homogenisiert und die Phase der Fluorcarbon enthaltenden Phospholipidvesikel, nach dem Entfernen des Emulgators, isoliert, wobei man das Phospholipid in einer Konzentration zwischen 2 und 12 Gew.-% und das oder die sauerstofftransportierenden Fluorcarbone in einer Konzentration von 2 bis 100% w/v einsetzt und den EO-PO-Blockpolymeremulgator in einer Konzentration zwischen 0,1 und 1,6 Gew.-%, insbesondere zwischen 0,5 und 0,9 Gew.-% zusetzen kann.

Die erfindungsgemässe Homogenisierung in wässriger Phase kann man bevorzugt bei einem Druck zwischen 100 und 700 bar, insbesondere zwischen 300 und 500 bar oder mit Ultraschall einer Leistung zwischen 50 und 500 W/cm² durchführen.

Die für das Herstellungsverfahren erfindungsgemässen Phospholipide sind natürlich hergestellte, wie die Sojalecithine, die Eilecithine, oder die synthetisch hergestellten, wie 1,2-Dilauroyl-glycero-3-phosphorylcholin oder 1,2-Distearoyl-glycero-3-phosphorylethanolamin.

Für das Herstellungsverfahren kann man erfindungsgemäss als sauerstofftransportierende Fluorcarbone die aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten Fluoralkane, der Mono- und Polycyclo-Fluoralkane, der aliphatischen tertiären Fluoramine, der cyclischen Fluoramine, der alicyclischen Fluoraminoether, der aliphatischen und polycyclischen Fluorether, der Bis-(Fluoralkyl)-ethene, der Fluoralkylhalogenide oder aus Gemischen von diesen ausgewählt einsetzen.

Als erfindungsgemäss bevorzugt für das Herstellungsverfahren lassen sich als sauerstofftransportierende Fluorcarbone Fluor-Octan bis Fluor-Dodecan, Fluor-n-butylcyclohexan, Fluor-Decalin, Fluor-Methyldecalin, Fluor-Tripropylamin, Fluor-Dibutylmethylamin, Fluor-Tributylamin, Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Fluor-Alkylsubstituierte Cyclohexylmorpholine, Fluor-Cyclohexylpiperidin, Fluor-Cyclohexyloxyethylmorpholin, Fluor-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Fluor-4-methoxymethyl-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Bis-(Fluorhexyl)-ethen, Bis-(Fluorbutyl)-ethen, Fluor-Octylchlorid, Fluor-Hexylbromid, Fluor-Octylbromid oder ein oder mehrere Gemische von diesen einsetzen.

Erfindungsgemäss besonders bevorzugte sauerstofftransportierende Fluorcarbone sind Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Perfluor-Decalin oder Fluor-Dibutylmethylamin.

Als EO-PO-Blockpolymeremulgator kann man wahlweise erfindungsgemäss einen solchen mit einem Molekulargewicht von grösser 6000 mit einem Ethylenoxid-Anteil im Emulgatormolekül zwischen 15 und 30% oder ein Gemisch von diesen Verbindungen einsetzen.

Die Bedingungen für das Herstellungsverfahren wurden erfindungsgemäss so gewählt, dass der Einschluss der Fluorcarbone in den Käfig der Bilayerstrukturen erfolgt und unilamellare bzw. multilamellare, auf die Teilchengrösse bezogene, einheitliche Vesikel gebildet werden.

Während bekanntermassen durch Emulgatormoleküle in der Adsorptionsschicht von O/W-Systemen stabilisierte Emulsionspartikel thermodynamisch instabil sind, stellen lipidstabilisierte Partikel mit Bilayerstrukturen thermodynamisch stabile Systeme dar.

Untersuchungen an den entsprechenden Systemen haben ergeben, dass die resultierenden fluorcarbongefüllten Vesikel in ihrer Stabilität unabhängig von der Zeit sind. Eine Lagerung bei Raumtemperatur ist möglich ohne das üblicherweise auftretende Teilchenwachstum, und eine thermische Belastung bei 90°C ist ohne negative Auswirkungen durchführbar.

Im Gegensatz zu den vorherrschenden konventionellen Fluorcarbonemulsionen sind die entsprechenden Vesikelstrukturen unabhängig von der Art des verwendeten Fluorcarbons und der vesikulierten Menge. Auf diesem lassen sich unproblematisch hochkonzentrierte z.B. 100%ige w/v Lipidvesikel erzeugen. Vorteilhaft dabei ist die entgegen der Erwartung nur geringfügig ansteigende Viskosität.

Die Ausbildung der Vesikelstruktur bei den spezifischen Verfahrensbedingungen ist durch eine Anzahl von Untersuchungsmethoden (³¹P-NMR/Gelchromatografie, PCS, Stabilitätsuntersuchungen) verifiziert worden.

Im Gegensatz zu wässrigen Vesikeln weisen fluorcarbongefüllte Vesikel eine Polaritätsumkehr auf, d.h. die Fettsäureester des Phospholipidmoleküls sind zum unpolaren Fluorcarbonkern der Vesikel ausgerichtet, die damit als inverse Vesikel anzusehen ist. Ungeachtet dessen, erfolgt der Aufbau der lamellaren Schichten, die bis zur Ausbildung flüssig-kristalliner Strukturen führen kann.

Die extreme Stabilität der Aggregate resultiert aus der Ausbildung multilamellarer Schichtstrukturen, der Orientierung negativer Oberflächenladungen und der Wasseraufnahme (Quellvermögen) der lamellaren Strukturen. Die für Emulsionssysteme entscheidende Depression der Grenzflächenspannung durch einen Emulgator ist für das vorliegende Phospholipidsystem nicht relevant.

Entsprechend dem Konzentrationsverhältnis von Fluorcarbon und zur Vesikulierung eingesetztem Phospholipid werden unilamellare gefüllte Phospholipidvesikel mit Vesikeldurchmessern von bis zu 100 nm erhalten. Ein Überschuss an Phospholipid in Bezug auf den theoretisch zu berechnenden unilamellaren Zustand ergibt multilamellare Vesikel mit elektronenmikroskopisch nachweisbaren konzentrischen Bilayern. Deren Teilchengrösse können bis auf Werte von über 400 nm ansteigen. Die Vereinheitlichung der Vesikeldurchmesser im Herstellungsprozess ist von eminenter Bedeutung, da eine breite Teilchengrössenverteilung nachteilig für die biomedizinische Anwendung ist. Bekanntermassen werden Partikel grösser 400 nm zunehmend toxisch und durch sukzessive Phagozytierung im RES dem Blutkreislauf entzogen.

Der bei der Vesikulierung wahlweise zur Anwendung kommende EO-PO-Blockpolymeremulgator hat nicht die Aufgabe, die Fluorcarbontropfen im klassischen Sinne zu stabilisieren, sondern in den Prozess der Käfigbildung einzugreifen.

Nach Vorstellung von P. Fromherz (Chem. Phys. Letters 94 (1983) 259) reduziert das Blockpolymer die Grenzflächenspannung an den Kanten des aus Bilayerschichten wachsenden sphärischen Aggregats und beschleunigt aus energetischen Gründen den Abschluss der Vesikelbildung bei einheitlichen Teilchengrössen.

Eine systematische Untersuchung der Bildung und Stabilität von Vesikeln mit Mischungen von Phospholipiden und Blockpolymeremulgatoren zwischen 0 und 100% hat maximale Stabilisierung für Gemische mit 90 bis 95% Phospholipid und 5 bis 10% EO-PO-Blockpolymer ergeben. Das Tensid kann bei Bedarf beispielsweise durch Dialyse gegen Wasser unter Beibehaltung der vorteilhaften Eigenschaften des Systems abgetrennt werden.

Die Vorbereitung eines natürlichen Phospholipids kann beispielsweise wie folgt erfolgen:

Kommerzielles Sojalecithin der Zusammensetzung von ca. 30% Phosphatidylcholin, ca. 30% Phosphatidylethanolamin und ca. 30% Phosphatidylinositol wird in einem organischen Lösungsmittel (Chloroform, Chloroform/Methanol) gelöst. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und das Phospholipidgemisch an der Kolbenwandung als Film abgeschieden. Durch Zugabe von destilliertem Wasser wird das Lecithin unter Liposomenbildung mit einer definierten Konzentration aufgenommen.

Die sauerstofftransportierenden Fluorcarbone werden nach bekannten und industriell eingeführten Verfahren hergestellt. Dabei werden die perfluorierten aliphatischen und cyclischen tertiären Amine bevorzugt durch elektrochemische Fluorierung der KW-Analoga in flüssigem Fluorwasserstoff (Simons-

Prozess) erzeugt. (z.B. perfluorierte N-Cyclohexylmethyl-Derivate sekundärer Amine; Gross, Rüdiger, Jonethal, DD-PS 280 130, 1988). Dagegen werden fluoriierte Ether und Alkane bzw. Cycloalkane vorzugsweise durch Fluorierung mit Cobalt(III)fluorid in der Gasphase hergestellt (u.a. perfluorierte polycycloaliphatische Ether, DE-A 4 101 446). Ein weiteres Verfahren von Bedeutung ist die chemische Synthese ausgehend von perfluorierten Verbindungen wie Perfluoralkyljodiden. Auf diesem Wege ist der Zugang zu Verbindungen des Typs der Bis(F-Alkyl)ethene möglich.

Die Erfindung wird durch folgende Ausführungsbeispiele noch näher erläutert, wobei die Erfindung nicht auf diese Beispiele beschränkt ist.

Beispiel 1

160 g hochreines F-Cyclohexylmethylmorpholin (Sdp. 174°C, kritische Löslichkeitstemperatur in n-Hexan 38,5°C, LD₅₀ > 47,5 g/kg i.p. in der Maus) wurden mit 160 ml einer 7,4% Sojalecithin-Dispersion (kommerzielles Produkt, frei von Lysolecithin) unter Zusatz von 1,2 g eines EO-PO-Blockpolymeremulgators (Molmasse 8.500, EO-Gehalt 20%) in einem Hochdruckhomogenisator unter Kühlung und Argonspülung bei 500 bar homogenisiert. Bei automatischer Registrierung der Vesikeldurchmesser wurde der Prozess bis zu mittleren Teilchendurchmessern von 220 nm fortgeführt.

Es wurden 200 ml einer 80% Vesikeldispersion erhalten, deren Struktur durch ³¹P und ¹⁹F-NMR-Untersuchungen charakterisiert wurde. Die Sterilisierung der Vesikel-Phase erfolgte durch Autoklavierung bei 121°C für 20 Minuten. Die Sauerstofflöslichkeit betrug 35 ml O₂/100 ml. Toxizitätsuntersuchungen i.v. in der Ratte waren negativ.

Die Komplettierung zum biokompatiblen Blutersatzmittel erfolgte mit einem Adjuvantienpaket von 20 Vol.-% (Elektrolyte, Glucose, Albumin).

Beispiel 2

60 g Perfluordecalin wurden mit 58 ml einer 8,6% wässrigen Ei-Lecithin-Dispersion und 0,5 g Pluronic F 68 unter Eiskühlung und N₂-Atmosphäre 15 Minuten mit einem Ultraschalldesintegrator (180 W/cm²) in Intervallen beschallt. Es wurde eine stabile 60% w/v PFD-Vesikeldispersion mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 140 nm und einer Viskosität von 11 cP erhalten. Das Tensid wurde durch Dialyse über eine semipermeable Membran abgetrennt. Die Vesikelstruktur wurde durch Linienform und Linienbreite (201,6 Hz) des ³¹P-NMR-Signals bestätigt. Eine weitere Charakterisierung erfolgte durch Gelfiltration der wässrigen Vesikeldispersion an einer Shodex OH pak B-Säule mit RI-Detektion (negativer Peak). Die Vesikeldispersion ist bei Raumtemperatur langzeitstabil. Alterungsversuche bei 90°C über 4 Stunden ergaben ein nur unerhebliches Teilchenwachstum und keine Zerstörung der Vesikelstruktur.

Beispiel 3

12,5 g F-Dibutylmethylamin (Sdp. 133°C, kritische Löslichkeitstemperatur in n-Hexan 46°C, LD₅₀ > 55 g/kg) wurden mit 43 ml einer wässrigen 5% Sojalecithin-Dispersion unter Kühlung und Inertgas US-homogenisiert. Der mittlere Teilchendurchmesser betrug 110 nm. Nach Komplettierung zum Blutersatzmittel wurde mit einer 20% Dispersion ein partieller Blutaustausch an Ratten vorgenommen. Mittels ¹⁹F-NMR-tomographischer Untersuchungen am lebenden Tier sowie an isolierten Organen (Leber, Niere, Herz) wurde die F-DBMA Akkumulation bzw. Exkretion in zeitlicher Abhängigkeit verfolgt.

Patentansprüche

1. Wässrige Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipidvesikel, dadurch gekennzeichnet, dass in der wässrigen Dispersion die Phospholipidvesikel ein oder mehrere sauerstofftransportierende Fluorcarbone in einer Konzentration zwischen 2 und 100% w/v käfigartig und mit lamellarer Schichtstruktur ausgebildet eingeschlossen enthalten und die wässrige Dispersion diese Phospholipidvesikel mit einer einheitlichen Teilchengrösse zwischen 80 und 400 nm enthält.

2. Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Phospholipidvesikel die aus den natürlichen Phospholipiden hergestellten, wie aus Sojalecithine, Eilecithine, oder die aus den synthetischen Phospholipiden hergestellten, wie aus 1,2-Dilauroylglycero-3-phosphorylcholin oder 1,2-Distearyl-glycero-3-phosphorylethanolamin, sind.

3. Dispersion nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das oder die sauerstofftransportierenden Fluorcarbone aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten Fluoralkane, der Mono- und Polycyclo-Fluoralkane, der aliphatischen tertiären Fluoramine, der cyclischen Fluoramine, der alicyclischen Fluoraminoether, der aliphatischen und polycyclischen Fluorether, der Bis(Fluoralkyl)ethene, der Fluoralkylhalogenide oder aus Gemischen von diesen ausgewählt sind.

4. Dispersion nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das oder die sauerstofftransportierenden Fluorcarbone Fluor-Octan bis Fluor-Dodecan, Fluor-n-butyl-cyclohexan, Fluor-Decalin, Fluor-Methyldecalin, Fluor-Tripropylamin, Fluor-Dibutylmethylamin, Fluor-Tributylamin, Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Fluor-Alkylsubstituierte Cyclohexylmorpholine, Fluor-Cyclohexylpiperidin, Fluor-Cyclohexyloxyethylmorpholin, Fluor-n-dihexylether, Fluor-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Fluor-4-ethoxymethyl-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Fluor-4-methoxymethyl-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Bis(Fluorhexyl)-ethen, Bis(Fluorbutyl)-ethen, Fluor-Octylchlorid, Fluor-Hexylbromid, Fluor-Octylbromid oder ein oder mehrere Gemische von diesen sind, vorzugsweise Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Perfluor-Decalin, Perfluorbutyltetrahydrofuran oder Fluor-Dibutylmethylamin.

5. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Dispersion Fluorcarbon enthaltender Phospholipidvesikel, dadurch gekennzeichnet, dass man ein

Phospholipid in einer Konzentration zwischen 2 und 12 Gew.-% und ein oder mehrere sauerstofftransportierende Fluorcarbone in einer Konzentration von 2 bis 100% w/v unter Zusatz eines Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeremulgators in einer Konzentration zwischen 0,1 und 1,6 Gew.-%, insbesondere zwischen 0,6 und 0,9 Gew.-% in wässriger Phase auf einen einheitlichen Teilchendurchmesser zwischen 80 und 400 nm bei einem Druck zwischen 100 und 700 bar, insbesondere zwischen 300 und 500 bar, homogenisiert und die Phase der Fluorcarbon enthaltenden Phospholipidvesikel, nach dem Entfernen des Emulgators, isoliert.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phospholipid ein natürlich hergestelltes, wie die aus Sojalecithine oder Eilecithine, oder ein synthetisch hergestelltes, wie 1,2-Dilauroyl-glycero-3-phosphorylcholin oder 1,2-Distearyl-glycero-3-phosphorylethanolamin, einsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als das oder die sauerstofftransportierenden Fluorcarbone die aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten Fluoralkane, der Mono- und Polycyclo-Fluoralkane, der aliphatischen tertiären Fluoramine, der cyclischen Fluoramine, der alicyclischen Fluoraminoether, der aliphatischen und polycyclischen Fluorether, der Bis(Fluoralkyl)-ethene, der Fluoralkylhalogenide oder aus Gemischen von diesen ausgewählten einsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als das oder die sauerstofftransportierenden Fluorcarbone Fluor-Octan bis Fluor-Dodecan, Fluor-n-butylcyclohexan, Fluor-Decalin, Fluor-Methyldecalin, Fluor-Tripropylamin, Fluor-Dibutylmethylamin, Fluor-Tributylamin, Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Fluor-Alkylsubstituierte Cyclohexylmorpholine, Fluor-Cyclohexylpiperidin, Fluor-Cyclohexyloxyethylmorpholin, Fluor-n-dihexylether, Fluor-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Fluor-4-methoxymethyl-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Fluor-4-ethoxymethyl-2,5-dioxabicyclo[4.4.0]decan, Bis(Fluorhexyl)ethen, Bis(Fluorbutyl)ethen, Fluor-Octylchlorid, Fluor-Hexylbromid, Fluor-Octylbromid oder ein oder mehrere Gemische von diesen einsetzt, insbesondere Fluor-Cyclohexylmethylmorpholin, Perfluor-Decalin, Perfluorbutyltetrahydrofuran oder Fluor-Dibutylmethylamin.

9. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Konzentration der sauerstofftransportierenden Fluorcarbone im Bereich von 75 bis 100% w/v liegt.

10. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockpolymeremulgator einen solchen mit einem Molekulargewicht grösser als 6000 mit einem Ethylenoxid-Anteil im Emulgatormolekül zwischen 15 und 30% oder ein Gemisch von diesen Verbindungen einsetzt.