



<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/127, 7/00, 9/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/13025 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. April 1998 (02.04.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05287 (22) Internationales Anmeldedatum: 26. September 1997 (26.09.97) (30) Prioritätsdaten: 196 40 092.9 28. September 1996 (28.09.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BEIERS- DORF AG [DE/DE]; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHREIBER, Jörg [DE/DE]; Erlenkamp 20, D-22087 Hamburg (DE). MEIER, Wolfgang [CH/CH]; Jakobsbergerholzweg 4, CH-4053 Basel (CH). (74) Gemeinsamer Vertreter: BEIERSDORF AG; Unnastrasse 48, D-20245 Hamburg (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: STRUCTURES WITH DOUBLE LIPIDIC MEMBRANES OR BASED ON PEPTIDES (54) Bezeichnung: STRUKTUREN MIT LIPID-DOPPELMEMBRANEN ODER AUF PEPTIDEN BASIEREND (57) Abstract Structures based on double lipidic membranes or peptides are disclosed. One or several lipophilic zones of one or several molecules which consist of at least one hydrophilic zone and at least one lipophilic zone penetrate into the inner lipophilic zone of the double lipidic membranes or into a lipophilic zone of the peptides of which these structures are composed. (57) Zusammenfassung Strukturen auf der Grundlage von Lipid-Doppelmembranen oder Peptiden, wobei in den inneren lipophilen Bereich der Lipid-Doppelmembranen oder einen lipophilen Bereich der Peptide ein oder mehrere lipophile Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, welche aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidsschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Beschreibung

STRUKTUREN MIT LIPID-DOPPELMEMBRANEN ODER AUF PEPTIDEN BASIEREND

Die vorliegende Erfindung betrifft Strukturen mit planaren oder gekrümmtem Lipiddoppelmembranen. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung, die kosmetische, medizinische oder pharmazeutische Nutzung solcher Strukturen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Darüberhinaus betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung bestimmter neuer Stoffe, welche zur Herstellung der Strukturen mit planaren oder gekrümmtem Lipiddoppelmembranen vorteilhaft sind.

Weiterhin betrifft die Erfindung Strukturen, auf Peptiden basierend, die kosmetische, medizinische oder pharmazeutische Nutzung solcher Strukturen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Darüberhinaus betrifft die vorliegende Erfindung Verfahren zur Herstellung bestimmter neuer Stoffe, welche zur Herstellung der Strukturen, auf Peptiden basierend, vorteilhaft sind.

Bestimmte, strukturell an sich durchaus nicht einheitliche Biomoleküle werden in der biochemischen Fachsprache unter dem Begriff „Lipide“ zusammengefaßt. Im ursprünglichen Sinne sind unter „Lipiden“ Fette zu verstehen (grch.: το λιπος = das Fett, Öl), also Carbonsäureester des Glycerins.

Im weiteren Sinne wird in diesen Begriff eine Gruppe von in Wasser unlöslichen Molekülen verstanden, welche sich durch wenigstens einen ausgeprägt hydrophilen Molekülbereich und wenigstens einen ausgeprägt lipophilen Molekülbereich auszeichnen. Die Phosphorsäureester acylierter Glycerine, die sogenannten „Phospholipide“ und andere Verbindungen gehören zu dieser insgesamt recht inhomogenen Gruppe chemischer Verbindungen.

- 2 -

Aufgrund der strukturellen Gegebenheiten bilden Lipide *in vitro*, beispielsweise im Gemenge mit Wasser, in der Regel keine echten molekularen Lösungen, vielmehr bilden sie entweder Kolloide, schließen sie sich zumeist zu sogenannten Micellen zusammen, in welchen die lipophilen Molekülbereiche der Lipidmoleküle sich im Innern der Micelle befinden und die hydrophilen Bereiche der Lipidmoleküle den Außenbereich der Micellen darstellen, wie in Fig. 1 geschildert, oder aber sie bilden flüssigkristalline Phasen aus. Die Lipidmoleküle verfügen über einen hydrophilen Bereich (h) und einen lipophilen Bereich (l). Die in Fig. 1 dargestellte Micelle (M) stellt eine Kugel aus Lipidmolekülen dar, deren Inneres von den lipophilen Resten der Moleküle ausgefüllt wird. Da die Micellen in wässriger Umgebung (W) vorliegen, ist naheliegend, daß die Außenschale der Micelle von den hydrophilen Gruppen der Lipidmoleküle gebildet wird.

Von größter biologischer Bedeutung ist die Fähigkeit der Lipide, sich in den bekannten Lipiddoppelschichten anzuordnen. Lipidmembranen können beispielsweise linear, gekrümmt (kubische Phasen, L_3 -Phasen) oder in sich geschlossen (Vesikel, L_4 -Phasen) vorliegen.

In einer wässrigen oder allgemein polaren Umgebung lagern sich die einzelnen Lipidmoleküle dergestalt aneinander, daß zwei monomolekulare Schichten von parallel angeordneten Lipidmolekülen an ihren lipophilen Bereichen aufeinander zu liegen kommen. Dies wird in Fig. 2 dargestellt. Die Lipidmoleküle verfügen über einen hydrophilen Bereich (h) und einen lipophilen Bereich (l). Die in Fig. 2 dargestellte Lipiddoppelschicht (L) stellt eine Membran aus Lipidmolekülen dar, deren Inneres von den lipophilen Resten der Lipidmoleküle ausgefüllt wird. Da die Lipiddoppelschicht in wässriger Umgebung (W) vorliegt, ist naheliegend, daß die Außenschale der Lipiddoppelschicht von den hydrophilen Gruppen der Lipidmoleküle gebildet wird.

Obwohl sich, wie zuvor angesprochen, aufgrund der strukturellen Gegebenheiten zumeist zu sogenannten Micellen zusammenschließen, ist es unter bestimmten Bedingungen auch technisch möglich, Lipide zu Vesikeln oder Liposomen zu verarbeiten.

Vesikeln oder Liposomen sind kugelförmig geschlossene mikroskopische Objekte, welche nach außen durch eine Lipiddoppelschicht begrenzt werden und in ihrem Innern eine Wasserphase beherbergen. Dies wird in Fig. 3 dargestellt. Die Lipidmoleküle verfügen über einen hydrophilen Bereich (h) und einen lipophilen Bereich (l). Die in Fig. 3 dargestellte Lipiddoppelschicht (L) der dargestellten Vesikel, wie in der Ausschnittsvergrößerung besser ersichtlich ist, stellt eine hohlkugelförmige Membran aus Lipidmolekülen dar, deren Inneres von den lipophilen Resten der Lipidmoleküle ausgefüllt wird. Da die Lipiddoppelschicht in wässriger Umgebung (W) vorliegt, ist naheliegend, daß die Außenschale der Lipiddoppelschicht von den hydrophilen Gruppen der Lipidmoleküle gebildet wird. Das Zentrum der Vesikel wird von einer wässrigen Phase ausgefüllt. Der Durchmesser von Liposomen bewegt sich zumeist in der Größenordnung von einigen (typischerweise etwa 25) Nanometern bis zu etwa 1µm.

In Fig. 12 wird eine sogenannte multilamellare Vesikel (M) im Querschnitt und mit Ausschnittsvergrößerungen gezeigt. Sie besteht aus mehreren - hier zwei - Lipiddoppelmembranen als äußere Hülle, wobei die Lipiddoppelmembranen aus Lipidmolekülen mit einem hydrophilen Bereich (h) und einen lipophilen Bereich (l) bestehen. Zwischen den Lipiddoppelmembranen ist in der Regel eine dünne Schicht einer polaren, insbesondere wässrigen Phase (w) angeordnet. Im Innern der multilamellaren Vesikel ist eine weitere polare, meist wässrige Phase, welche auch mit Wirkstoffen (hier: Q)) beladen sein kann. Auch für multilamellare Vesikeln ist zutreffend, daß auch die Lipiddoppelmembran mit Wirkstoffen beladen sein kann, welche dann in der Regel lipophiler Natur sind.

Die Herstellung von Liposomen beispielsweise ist dem Fachmanne durchaus geläufig. Eine Methode besteht beispielsweise in einer Ultraschallbehandlung eines Lipid-Wassersystems, wobei bei der Wahl geeigneter Lipide die erhaltenden Liposomen lediglich abfiltriert zu werden brauchen. Aber auch die Vesikelextrusion entsprechend geeigneter Lipide durch einen Membranfilter einer Porengröße von typischerweise ca. 100 nm führt zur Bildung von Liposomen.

Normalerweise werden die Grundbestandteile der die Liposomen umhüllenden Lipiddoppelmembran gewählt aus der Gruppe der Phospholipide, oft Lecithin. Gelegentlich, zumal bei den sogenannten Niosomen, werden auch nichtionische Tenside als Hüllmaterial eingesetzt.

- 4 -

Im allgemeinen unterscheidet man zwischen „leeren“ Liposomen, welche aus einer Hülle und einem wäßrigen Innern bestehen, und „beladenen“ Liposomen, deren Inneres eine wäßrige Phase darstellt, welche mit wasserlöslichen Wirkstoffen versehen ist, oder deren Hülle mit lipophilen Wirkstoffen versehen ist. Mikroorganismen können liposomal gleichsam verkapselt werden, „Transfersomen“ sollen, im Gegensatz zu „normalen“ Liposomen intakt in die Epidermis eindringen. Im allgemeinen allerdings penetrieren Liposomen eben nicht intakt, sondern adsorbieren an oder in den obersten Schichten des *Stratum corneum*. Vieles spricht dafür, daß Liposomen endozytotisch in die Körperzelle aufgenommen werden. Möglich ist neben der topischen Verabreichung von liposomenhaltigen Zubereitungen auch die intravenöse Gabe.

Zellmembranen können ebenfalls als geschlossene mikroskopische Objekte, welche nach außen durch eine Lipid-Doppelschicht begrenzt werden und in ihrem Innern eine Wasserphase beherbergen, angesehen werden. Dies wird in Fig. 4 dargestellt. Die Lipidmoleküle verfügen über einen hydrophilen Bereich (h) und einen lipophilen Bereich (l). Die in Fig. 4 dargestellte Lipiddoppelschicht (L) der dargestellten Zelle stellt eine Membran aus Lipidmolekülen dar, welche einen Hohlkörper bildet, und deren Inneres von den lipophilen Resten der Lipidmoleküle ausgefüllt wird. In die Zellmembran sind integrale Proteine (B) und periphere Proteine (C) eingebettet. Da die Lipiddoppelschicht in wäßriger Umgebung (W) vorliegt, ist naheliegend, daß die Außenschale der Lipiddoppelschicht von den hydrophilen Gruppen der Lipidmoleküle gebildet wird. Das Zentrum der Zelle wird vom Zellplasma (E), letztlich ebenfalls einer wäßrigen Phase, ausgefüllt. Im Zellinnern liegen ferner Zellorganellen (D) vor, welche verschiedenste biologische Funktionen ausüben können.

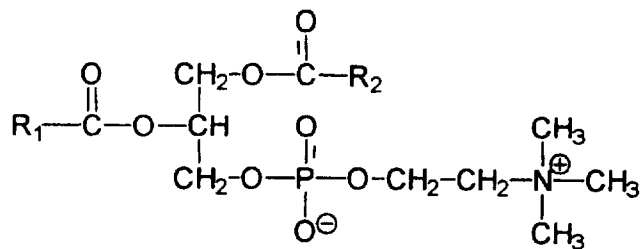
Von den Lipiden sind insbesondere die Phospholipide von höchstem biologischem Interesse, da diese die Grundsubstanz der Zellmembranen aller lebender Zellen bzw. deren Zellorganellen darstellen.

Weit über tausend Lipide von Zellmembranen wurden bislang isoliert und identifiziert. Den weitaus größten Anteil nehmen die Phospholipide mit etwa 40 bis über 90 % des Gesamtlipidanteils der Zelle ein. Dabei sind fünf Typen von Phospholipiden dominierend: Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Phosphatidyl-

- 5 -

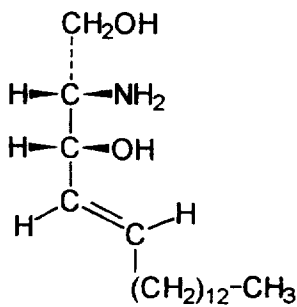
serin, Cardiolipin (Diphosphatidylglycerin) und Sphingomyelin. Glycolipide sind wichtige Bestandteile der Plasmamembran, des Myelins, des endoplasmatischen Reticulums und bestimmter Organelle, beispielsweise der Chloroplasten Photosynthese treibender Organismen.

Von größter Bedeutung unter den Phosphatidylcholinen beispielsweise sind die Lecithine, welche sich durch die allgemeine Struktur

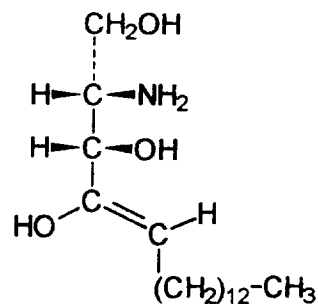


auszeichnen, wobei R_1 und R_2 zypischerweise unverzweigte aliphatische Reste mit 15 oder 17 Kohlenstoffatomen und bis zu 4 cis-Doppelbindungen darstellen. Lecithine sind nicht nur in der belebten Zelle von Bedeutung, sie werden auch bevorzugt als Grundbestandteil für die äußere Schicht der gängigsten handelsüblichen Liposomen verwendet.

Den Sphingolipiden liegt als Grundstruktur das Sphingosin oder auch das Phytosphingosin zugrunde, welche sich durch folgende Strukturformeln auszeichnen:

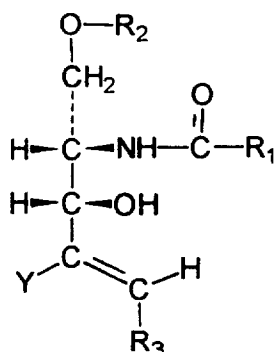


(Sphingosin)



(Phytosphingosin)

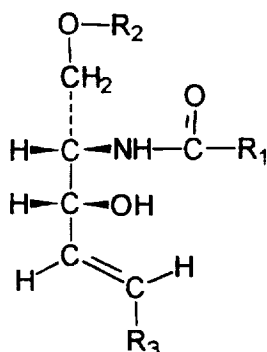
Abwandlungen von Sphingolipiden zeichnen sich beispielsweise aus durch die allgemeine Grundstruktur



bei welcher R_1 und R_3 unabhängig voneinander gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste von 1 bis 28 Kohlenstoffatomen darstellen, R_2 gewählt wird aus der Gruppe: Wasserstoffatom, gesättigte oder ungesättigte, verzweigte oder unverzweigte Alkylreste von 1 bis 28 Kohlenstoffatomen, Zuckerreste, mit organischen Resten veresterte oder unveresterte Phosphatgruppen, mit organischen Resten veresterte oder unveresterte Sulfatgruppen und Y entweder ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder einen anderen hetero-funktionellen Rest darstellt.

Zu den häufigsten Sphingolipiden gehören die natürlich vorkommenden Ceramide, Cerebroside, Ganglioside, Sphingophospholipide, von diesen insbesondere die Sphingomyeline, Sphingosulfatide und Glycosphingoside sowie durch chemische Synthese erhältliche Analoga, von welchen nachfolgend Beispiele aufgeführt werden:

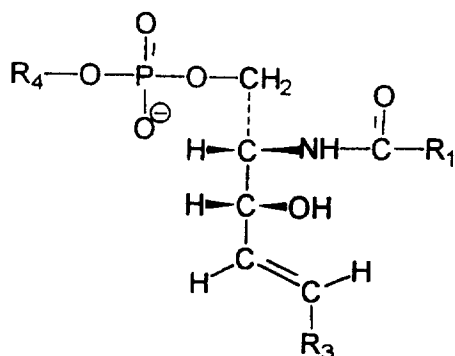
Ceramide:



R_1 und R_3 stellen Alkylreste dar, $\text{R}_2 = \text{H}$.

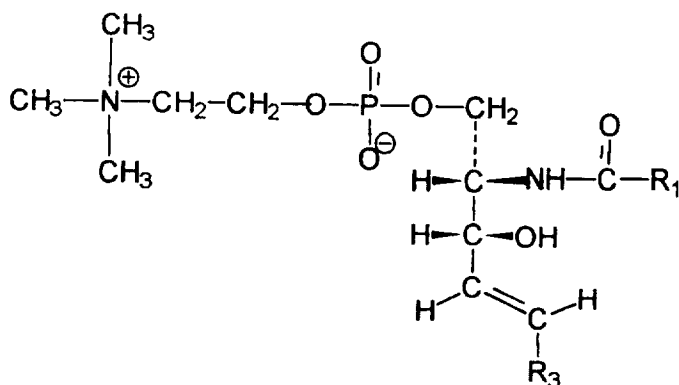
Sphingophospholipide:

- 7 -

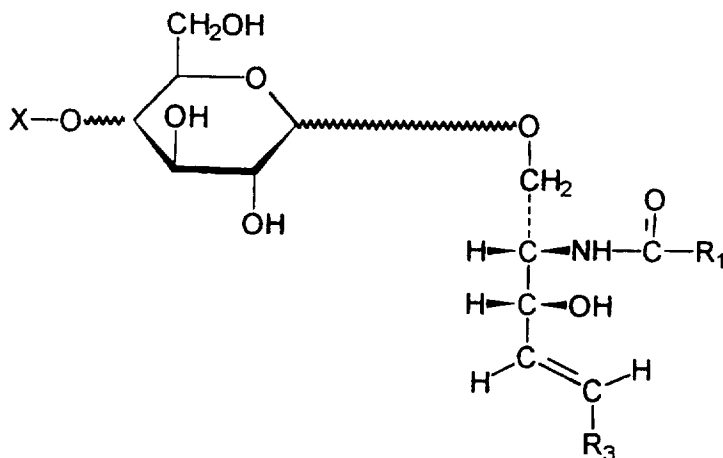


R_1 und R_3 stellen Alkylreste dar, R_4 stellt einen Organylrest dar.

Sphingomyeline sind organylphosphorylierte Sphingolipide des Typs

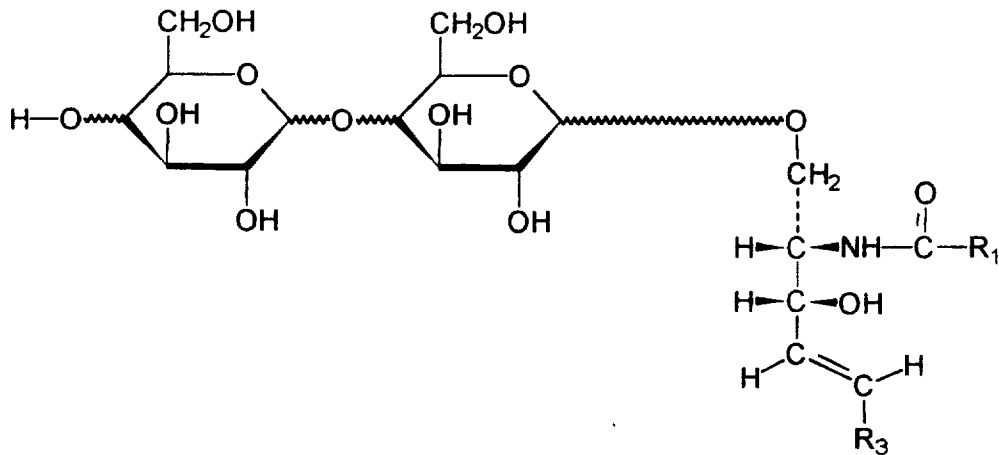


Wird R_2 in der Strukturformel der Ceramide gewählt aus der Gruppe der Zuckerreste, wird üblicherweise unterschieden, ob Monoglycosylceramide oder Di-, Tri bzw. allgemein Oligoglycosylceramide vorliegen. Monoglycosylceramide werden gewöhnlich Cerebroside genannt:



- 8 -

Oligoglycosylceramide werden meistens Ganglioside genannt.



Häufig auftretende Sphingolipide sind Ceramid I, II, III und IV, Glucosylceramid, Lactosylceramid sowie die Ganglioside GM 1, 2 und 3.

Bekannt ist ferner, daß bestimmte weitere Bestandteile, beispielsweise Cholesterin, integrale Bestandteile von Plasmamembranen sind. Wegen seiner lipophilen Natur liegt das Cholesterin im Innern der Lipiddoppelschicht, also umgeben von den lipophilen Bereichen der Lipidmoleküle, vor.

Festzuhalten ist also, daß es sowohl belebte wie auch unbelebte Strukturen gibt, deren wesentliche Merkmale eine oder mehrere Lipiddoppelschichten darstellt bzw. darstellen.

Peptide (grch.: πεττειν = kochen, verdauen) können, je nach Struktur der ihnen zugrundeliegenden Aminosäuren, ebenfalls beträchtliche Bereiche lipophilen Charakters aufweisen.

Liegen Peptide in wäßriger Umgebung vor, so sind in aller Regel die hydrophilen Bereiche der wäßrigen Phase zugewandt, wohingegen die lipophilen Bereiche dazu neigen, so weit wie möglich vor der Wasserphase abgeschirmt vorzuliegen. In dieser Hinsicht sind sie ähneln sie den Strukturen mit Lipiddoppelschichten. Beispiele für Substanzen mit Peptidstruktur sind Proteine und Enzyme.

Übliche, und sich gerade in neuerer Zeit immer weiter verbreitende kosmetische und dermatologische Zubereitungsformen sind Gele. Im technischen Sinne werden unter Gelen verstanden: Relativ formbeständige, leicht verformbare disperse

Systeme aus zumindest zwei Komponenten, welche in der Regel aus einem - meist festen - kolloid zerteilten Stoff aus langkettigen Molekülgruppierungen (z.B. Gelatine, Kieselsäure, Polysaccharide) als Gerüstbildner und einem flüssigen Dispersionsmittel (z.B. Wasser) bestehen.

Der kolloidal zerteilte Stoff wird oft als Verdickungs- oder Geliemittel bezeichnet. Er bildet ein räumliches Netzwerk im Dispersionsmittel, wobei einzelne kolloidal vorliegende Partikel über elektrostatische Wechselwirkung miteinander mehr oder weniger fest verknüpft sein können.

Das Dispersionsmittel, welches das Netzwerk umgibt, zeichnet sich durch elektrostatische Affinität zum Geliemittel aus, d.h., ein vorwiegend polares (insbesondere: hydrophiles) Geliemittel geliert vorzugsweise ein polares Dispersionsmittel (insbesondere: Wasser), wohingegen ein vorwiegend unpolares Geliemittel vorzugsweise unpolare Dispersionsmittel geliert.

Starke elektrostatische Wechselwirkungen, welche beispielsweise in Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Geliemittel und Dispersionsmittel, aber auch zwischen Dispersionsmittelmolekülen untereinander verwirklicht sind, können zu starker Vernetzung auch des Dispersionsmittels führen. Hydrogele können zu fast 100 % aus Wasser bestehen (neben beispielsweise ca. 0,2 - 1,0 % eines Geliemittels) und dabei durchaus feste Konsistenz besitzen. Der Wasseranteil liegt dabei in eisähnlichen Strukturelementen vor, so daß Gele daher ihrer Namensherkunft [aus lat. „gelatum“ = „Gefrorenes“ über den alchemistischen Ausdruck „gelatina“ (16. Jhdt.) für nhd. „Gelatine“] durchaus gerecht werden.

In der kosmetischen und pharmazeutischen Galenik sind ferner auch Lipogeale und Oleogeale (aus Wachsen, Fetten und fetten Ölen) sowie Carbogeale (aus Paraffin oder Petrolatum) geläufig. In der Praxis unterscheidet man Oleogeale, welche praktisch wasserfrei vorliegen, Hydrogeale, welche praktisch fettfrei sind. Meistens sind Gele durchsichtig. In der kosmetischen bzw. pharmazeutischen Galenik zeichnen sich Gele in aller Regel durch halb feste, oft fließfähige Konsistenz aus.

Es war bisher aber nicht möglich, zwei oder mehrere Einzelstrukturen, deren wesentliches Merkmal die Lipiddoppelschicht ist, miteinander zu vernetzen. Gerade bei belebten Strukturen mußte stets davon ausgegangen werden, daß ein Orga-

nismus, die Verknüpfung mit einem zweiten oder gar noch mehr Organismen nicht oder zumindest nicht unbeschadet übersteht. Es war also eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, diesem Übelstande abzuwehren.

Beispielsweise war dem Stande der Technik bislang nicht bekannt, wie wenigstens ein gewisser Anteil der in Körperflüssigkeiten vorhandenen freien Zellen oder gegebenenfalls auch mehr oder weniger agglomeriert vorkommenden Zellen mit einander verknüpft werden können, wodurch der betreffenden Körperflüssigkeit eine Viskositätserhöhung zuteil werden könnte. Bei Wunden des menschlichen oder tierischen Körpers erfolgt zunächst der Austritt einer mehr oder weniger großen Menge Blutes, dessen Gerinnung eine wichtige Rolle bei der Wundheilung spielt. Bis zur Gerinnung liegt das Blut allerdings recht niedrigviskos vor, so daß abfließendes Blut lediglich den Körper durch Volumenmangel schwächt, zur Wundheilung indes keinen Beitrag liefert. Wünschenswert wäre, dem Blute lokal, also extrakorporal zu einer Viskositätserhöhung zu verhelfen, um dem Volumenmangel, welcher im übrigen, zumal bei stark blutenden Wunden zum lebensbedrohenden Volumenmangelschock führen kann, vorzubeugen. Diesem besonderen Übelstande abzuwehren, war ebenfalls eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

Ein solcher Nachteil, daß es nämlich nicht oder nicht in befriedigender Weise möglich war, zwei oder mehrere Einzelstrukturen, deren wesentliches Merkmal die Lipiddoppelschicht ist, miteinander zu vernetzen, bestand auch für unbelebte Strukturen wie beispielsweise den kosmetisch und galenisch hochinteressanten Liposomen.

Die Stabilisierung solcher Einzelstrukturen war ebenfalls ein Problem. Liposomen beispielsweise sind im allgemeinen oberhalb einer bestimmten Temperatur, gewöhnlich etwa 40° C, thermolabil oder gegen die Einwirkung von Tensiden bzw. auch anderen Substanzen wie beispielsweise UV-Filtersubstanzen nicht oder nicht in befriedigendem Umfange stabil. Lösungsansätze sind zwar vorhanden, beispielsweise sogenannte „Stealth®-Liposomen“, das sind Liposomen mit polyethoxylierten Bestandteile in ihrer Außenhaut [Allen, T.M. (1989) in „Liposomes: the therapy in infectious diseases and cancer“, Lopez-Berestein, G und Fiedler, I.7., eds., Seiten 405-415, Alan R.Liss, New York], dennoch mußten Nachteile des Standes der Technik in Kauf genommen werden.

- 11 -

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es somit, neue kosmetische und pharmazeutische Darreichungsformen zu entwickeln, welche gegenüber den bisher bekannten Darreichungsformen auf der Grundlage von Lipiddoppelschichten erhebliche Verbesserungen aufweisen sollten. Beispielsweise waren bisher Gele auf der Basis von Liposomen - womit nicht etwa einfach Gele (zum Beispiel auf Basis von Polyacrylaten) mit einem Gehalt an Liposomen gemeint sein sollen, dem Stande der Technik unbekannt.

Noch eine weitere Aufgabe war daher, Strukturen mit Lipiddoppelmembranen, insbesondere unilamellaren oder multilamellaren Vesikeln bzw. Liposomen zu erhöhter Stabilität zu verhelfen.

Für Peptide gilt aufgrund den oben angeführten Gemeinsamkeiten - mutatis mutandis - Vergleichbares. Oftmals zeichnen sie sich nicht durch hinreichende Stabilität aus, ferner ist es ebensooft schwierig, sie in befriedigender Weise zu verarbeiten. Da beispielsweise Enzyme auf dem Gebiete der kosmetischen und pharmazeutischen Galenik eine immer wichtigere Rolle spielen, war es also eine weitere Aufgabe, für diese Substanzklasse eine akzeptablere Darreichungs- bzw. Verarbeitungsform zu finden als der Stand der Technik zu leisten vermochte.

So war es, um nur ein konkretes Beispiel zu nennen, nicht bekannt, komplexe Fluide wie zum Beispiel Milch, zu vernetzen. Milch bovinen Ursprungs enthält etwa 87 % Wasser, ferner Proteine wie Casein, Lactoglobulin, Blutserumalbumin, immunoglobulin, Transferrin Lactoferrin, ferner Lactose, Mineralien (D. Walstra, R. Jenness, Dairy Chemistry and Physics, S. 1-11, John Wiley & Sons, 1984). Auch diesem besonderen Übelstande abzuhelpen, war eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

Erstaunlicherweise werden die Aufgaben erfindungsgemäß gelöst durch Strukturen auf der Grundlage von Lipiddoppelmembranen oder Peptiden, wobei in den inneren lipophilen Bereich der Lipiddoppelmembranen oder einen lipophilen Bereich der Peptide ein oder mehrere lipophile Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, oder wobei solche Moleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen an Lipiddoppelmembranen oder Peptiden andocken, und wobei solche Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen.

In Nachr. Chem. Techn. Lab. 43 (1995) Nr. 1, S. 9 ff. werden zwar zur Vernetzung von Mikroemulsionströpfchen kettenförmige, hydrophile Moleküle beschrieben, welche an den beiden Kettenenden je einen hydrophoben Rest aufweisen. Jene hydrophoben Reste tauchen in Mikroemulsionströpfchen ein, wobei die hydrophilen Kettenbereiche in der kontinuierlichen Wasserphase vorliegen. Im strengen Sinne ist es wohl nicht nötig, daß die hydrophoben Reste „eintauchen“. Es könne dabei im Einzelfalle auch durchaus genügen, wenn durch hydrophobe Wechselwirkung die hydrophoben Reste mit der Oberfläche der Mikroemulsionströpfchen in Kontakt treten und mehr oder weniger stark an dieser haften bleiben. Als Vernetzer werden a.a.O. Polyoxyethylenglycole mit Oleylgruppen als hydrophobe Endgruppen angegeben. In Fig. 5 wird dieses Prinzip verdeutlicht: Die als schraffierte Kreise dargestellte von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgebenen Mikroemulsionströpfchen (O) einer O/W-Mikroemulsion werden durch die als Linien dargestellten Vernetzermoleküle miteinander verbunden, welche sich durch hydrophile Bereiche (hh) auszeichnen und ferner an beiden Enden durch Rechtecke symbolisierte lipophile Reste (ll) tragen. Ersichtlich ist, daß ein Emulsionströpfchen grundsätzlich auch mehrere hydrophobe Reste beherbergen kann, wodurch eine stärkere Vernetzung und Dreidimensionalität des Netzwerks gewährleistet ist. Dennoch konnte diese Schrift keinen Hinweis auf die erfindungsgemäßen Strukturen und ihre Eigenschaften geben.

Erfindungsgemäß sind beispielsweise Strukturen, wie sie in Abbildung 6a und 6b wiedergegeben sind. Es werden dort Schnittbilder von Vesikeln, wie etwa Liposomen aufgeführt, welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben sind, und wobei in den inneren lipophilen Bereich der Lipiddoppelmembranen der lipophile Bereich (ll) eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, welche aus mindestens einem hydrophilen Bereich (hh) und mindestens einem lipophilen Bereich (ll) bestehen. In Fig. 6a sind durch Verknüpfersubstanzen zwei Vesikeln miteinander verknüpft.

Die erfindungsgemäße Struktur, die in Fig. 6b wiedergegeben wird, besteht aus einer Vesikel oder einem Liposom welches von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben ist, und welches eine im wesentlichen hohlkugelförmige, geschlossene Lipiddoppelmembran als äußere Hülle aufweist, wobei in den inneren lipophilen Bereich der Lipiddoppelmembranen der besagten Vesikel ein lipophiler Bereich (ll) eines Moleküls eintauchen, welche aus einem hydrophilen Bereich (hh)

und zwei lipophilen Bereichen (II) besteht. Der zweite lipophile Bereich ist in dieser Ausführungsform der Erfindung frei beweglich.

Die erfindungsgemäße Struktur, die in Fig. 6c wiedergegeben wird, besteht aus einer Vesikel oder einem Liposom welches von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben ist, und welches eine im wesentlichen hohlkugelförmige, geschlossene Lipiddoppelmembran als äußere Hülle aufweist, wobei in den inneren lipophilen Bereich der Lipiddoppelmembranen der besagten Vesikel die beiden lipophilen Bereiche (II) eines Moleküls eintauchen, welche aus einem hydrophilen Bereich (hh) und zwei lipophilen Bereichen (II) besteht.

Die erfindungsgemäße Struktur, die in Fig. 7 wiedergegeben wird, besteht aus einer Vielzahl von Vesikeln oder Liposomen, welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben sind, und welche eine im wesentlichen hohlkugelförmige, geschlossene Lipiddoppelmembran als äußere Hüllen aufweisen, wobei diese Vesikel oder Liposome untereinander verknüpft sind durch eine Vielzahl an Molekülen, welche je einen hydrophilen Bereich (hh) und je zwei lipophile Bereiche (II) aufweisen. Von ähnlichen Strukturen ist bei der Verknüpfung multilamellarer Vesikeln auszugehen.

Die erfindungsgemäße Struktur, die in Fig. 7a wiedergegeben wird, besteht aus einer Vielzahl von Vesikeln oder Liposomen, welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben sind, und welche eine im wesentlichen hohlkugelförmige, geschlossene Lipiddoppelmembran als äußere Hüllen aufweisen, wobei diese Vesikel oder Liposome untereinander verknüpft sind durch eine Vielzahl an Molekülen, welche je einen hydrophilen Bereich (hh) und eine Vielzahl an lipophilen Bereichen (II) aufweisen (hydrophob modifizierte wasserlösliche Polymere, assoziative Verdicker). Von ähnlichen Strukturen ist bei der Verknüpfung multilamellarer Vesikeln auszugehen.

Die erfindungsgemäße Struktur, die in Fig. 8 wiedergegeben wird, besteht aus einer Vielzahl von lebenden (oder gegebenenfalls auch abgetöteten) Zellen, welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W), beispielsweise Körperflüssigkeit, umgeben sind, und welche eine im wesentlichen hohlkugelförmige, geschlossene Lipiddoppelmembran als äußere Hüllen aufweisen, wobei diese Zellen untereinander

- 14 -

der verknüpft sind durch eine Vielzahl an Molekülen, welche je einen hydrophilen Bereich (hh) und je zwei lipophile Bereiche (ll) aufweisen.

Die erfindungsgemäße Struktur, die in Fig. 8a wiedergegeben wird, besteht aus einer Vielzahl von lebenden (oder gegebenenfalls auch abgetöteten) Zellen, welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W), beispielsweise Körperflüssigkeit, umgeben sind, und welche eine im wesentlichen hohlkugelförmige, geschlossene Lipiddoppelmembran als äußere Hüllen aufweisen, wobei diese Zellen untereinander verknüpft sind durch eine Vielzahl an Molekülen, welche je einen hydrophilen Bereich (hh) und eine Vielzahl an lipophilen Bereiche (ll) aufweisen.

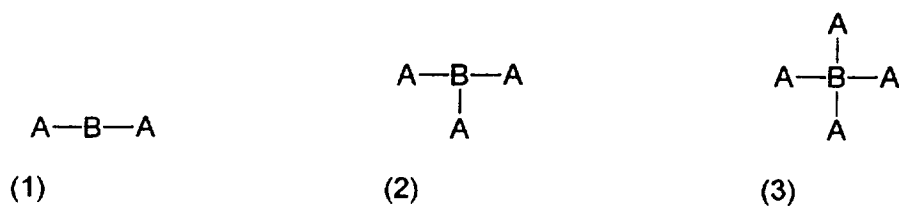
Die erfindungsgemäße Struktur, welche in Fig. 9 wiedergegeben wird, besteht aus mehreren planaren Lipiddoppelmembranen (LC), welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben sind, und welche untereinander verknüpft sind durch eine Vielzahl an Molekülen, welche je einen hydrophilen Bereich (hh) und je zwei lipophile Bereiche (ll) aufweisen.

Besonders vorteilhaft ist es, planare oder gekrümmte Strukturen, bestehend aus mehreren planaren oder gekrümmten Lipiddoppelmembranen (LC), welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben sind, wie sie in Fig. 9a dargestellt sind, durch Moleküle zu vernetzen, welche je einen hydrophilen Bereich (hh) und eine Vielzahl an lipophilen Bereichen (ll) aufweisen, beispielsweise wie in Cetylhydroxyethylcellulose, Cholesterylhydroxyethylcellulose, Stearylhydroxyethylcellulose, Dodecylpolyacrylat, mit Cholesterylgruppen substituierte Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole und dergleichen Verbindungstypen mehr. Gekrümmte und planare Lipiddoppelmembranen liegen beispielsweise in kubischen Phasen, kubischen Vesikeln und in Cubosomen® vor.

Die erfindungsgemäße Struktur, die in Fig. 13 wiedergegeben wird, besteht aus einer Vielzahl von Peptiden, welche von einer kontinuierlichen Wasserphase (W) umgeben sind, deren hydrophile Bereiche sich in unmittelbarer Nachbarschaft zur Wasserphase (W) befinden, wobei die lipophilen Molekülreste L im Innern der Peptide einen lipophilen Bereich bilden, und wobei diese Peptide untereinander verknüpft sind durch eine Vielzahl an Vernetzermolekülen, welche je einen hydrophilen Bereich (hh) und eine Vielzahl an lipophilen Bereichen (ll) aufweisen. Mit

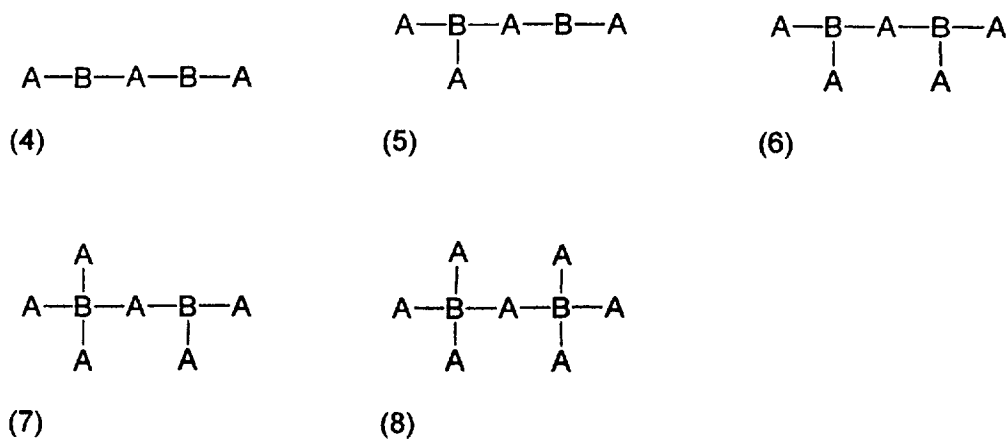
ihren lipophilen Bereichen (II) tauchen diese Vernetzermoleküle in den lipophilen Bereich der Peptide ein.

Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen, deren Moleküle mit ihrem lipophilen Bereich in den inneren lipophilen Bereich von Lipiddoppelmembranen eintauchen sollen, welche aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen, und welche wir im Rahmen der vorliegenden Offenbarung mit Begriffen wie „Verknüpfermoleküle“, „Verknüpfersubstanzen“ und dergleichen belegen wollen, folgen in der Regel Strukturschemata wie folgt:



wobei B einen hydrophilen Bereich des jeweiligen Vernetzermoleküls symbolisiert und A jeweils hydrophobe Bereiche, welche auch innerhalb eines Moleküls unterschiedlicher chemischer Natur sein mögen.

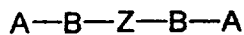
Aber auch Strukturschemata wie



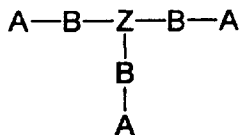
und analog gebildete, noch komplexere Strukturen fallen durchaus in den Rahmen der hiermit vorgelegten Erfindung.

Ebenfalls in den Rahmen der hiermit vorgelegten Erfindung fallen Strukturschemata wie folgt:

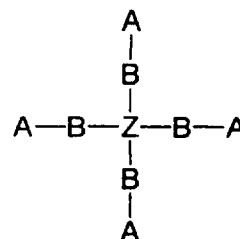
- 16 -



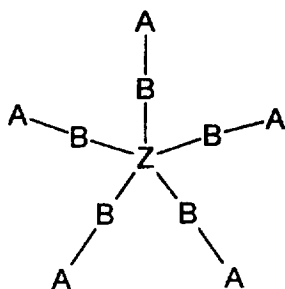
(9)



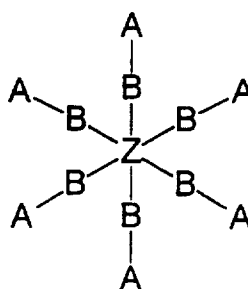
(10)



(11)



(12)



(13)

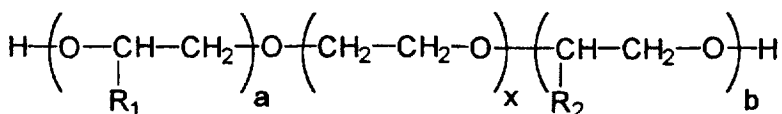
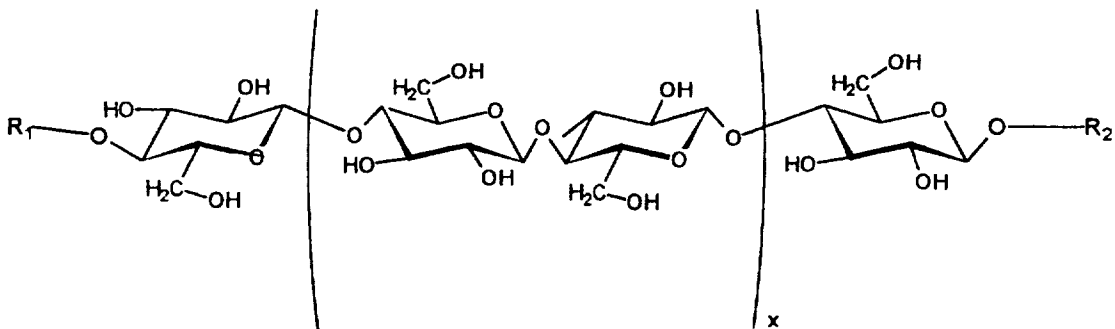
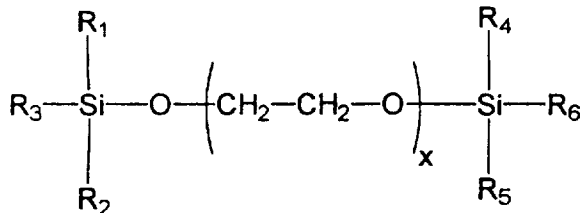
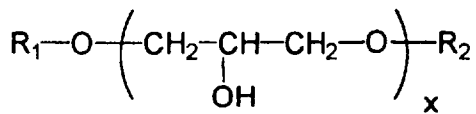
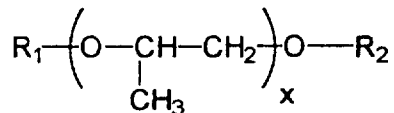
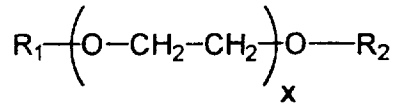
wobei Z dabei eine Zentraleinheit darstellt, welche hydrophil oder hydrophob sein kann und in der Regel aus einem oligo- oder polyfunktionellen Molekülrest besteht.

Selbstverständlich fallen auch Verknüpfersubstanzen mit höherem Verzweigungsgrad in den Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Beispielsweise kann Z in Schema (10) aus einem Glycerylrest bestehen, dessen drei OH-Funktionen in die Bereiche B übergehen, welche ihrerseits beispielsweise Polyoxyethylenketten gleicher oder ungleicher Länge darstellen können, und deren terminale OH-Gruppe mit einer länger-kettigen Fettsäure verestert sind. Auch Teilsubstitution an Glycerin ist denkbar, wodurch Strukturen entstehen können, welche Schema (9) entsprechen.

Vorteilhaft können die hydrophilen Gruppen B so gewählt werden, daß die Verknüpfersubstanz insgesamt wasserlöslich oder zumindest in Wasser dispergierbar ist, wobei dann der hydrophobe Anteil der Gruppen A überkompensiert werden sollte.

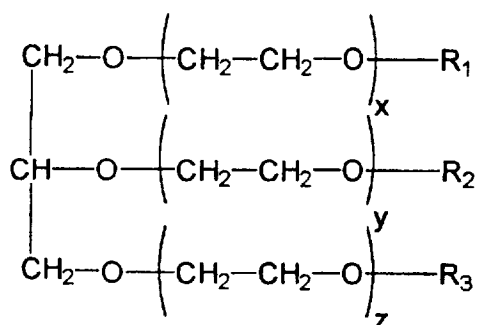
Für das Strukturschema (1) können beispielsweise folgende spezielleren Strukturschemata befolgt werden:



wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte, cyclische oder kettenförmige aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Reste darstellen können, beispielsweise verzweigte oder unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkanoylreste, mit Alkyl- oder Arylsubstituenten substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Aroylreste oder auch alkylierte oder arylierte Organysilylreste. x bedeutet dabei Zahlen, die es dem Gesamtmolekül erlaubt, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu

sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 bis 10^7 . a und b sind Zahlen, die in Abhängigkeit von x gewählt werden, dergestalt, daß die Verknüpfersubstanz eine wenigstens ausreichende Wasserlöslichkeit bzw. Wasserdispersierbarkeit aufweist. Im Einzelfalle, beispielsweise wenn der Verdicker aus der Gruppe der derivatisierten Polysaccharide gewählt wird, kann x gegebenenfalls wesentlich höhere Werte als z.B. 300, sogar mehrere Millionen, annehmen. Dies ist dem Fachmanne an sich bekannt und bedarf keiner weiteren Erläuterung.

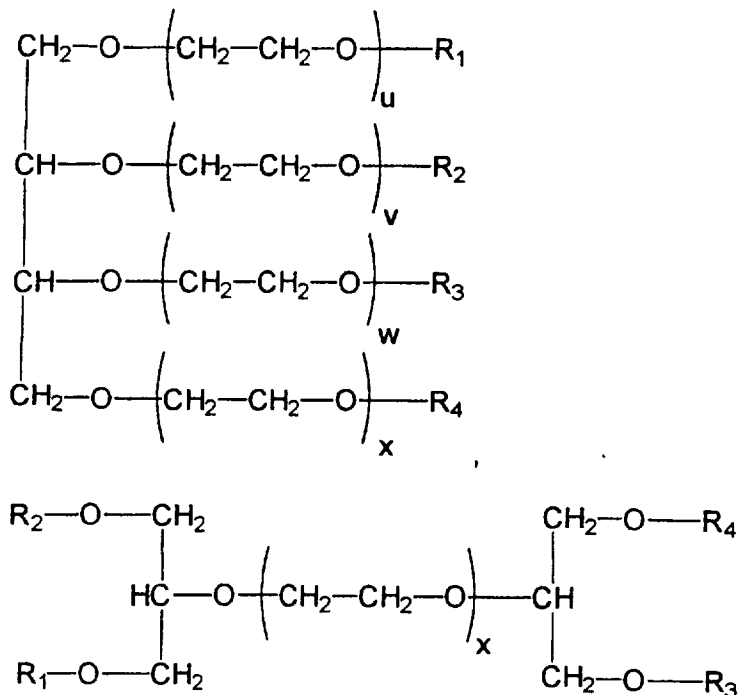
Für das Strukturschema (2) können beispielsweise folgende spezielleren Strukturschemata befolgt werden:



wobei R_1 , R_2 und R_3 unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte, cyclische oder kettenförmige aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Reste darstellen können, beispielsweise verzweigte oder unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkanoylreste, mit Alkyl- oder Arylsubstituenten substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Aroylreste oder auch alkylierte oder arylierte Organysilylreste. x, y und z bedeuten dabei unabhängig voneinander Zahlen, die es dem Gesamtmolekül erlauben, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 bis 10^7 .

Auch Teilsubstitution ist dabei denkbar, wobei einer oder mehrere der Indices x, y, oder z den Wert Null annehmen können und einer oder mehrere der Reste R_1 , R_2 oder R_3 Wasserstoffatome darstellen können.

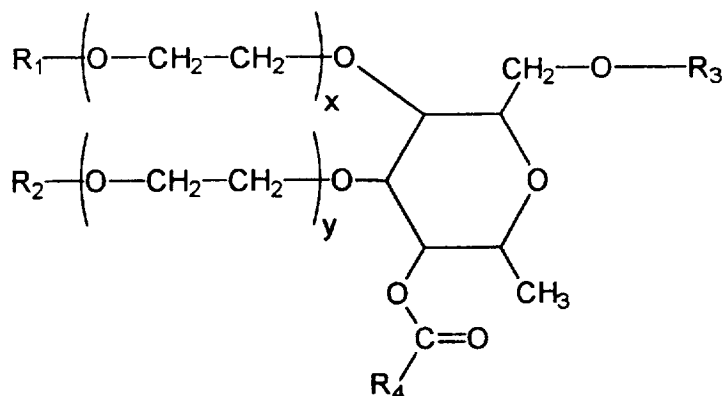
Für das Strukturschema (3) können beispielsweise folgende spezielleren Strukturschemata befolgt werden:



wobei R_1 , R_2 , R_3 und R_4 unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte, cyclische oder kettenförmige aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Reste darstellen können, beispielsweise verzweigte oder unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkanoylreste, mit Alkyl- oder Arylsubstituenten substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Aroylreste oder auch alkylierte oder arylierte Organylsilylreste. u , v , w und x bedeuten dabei unabhängig voneinander Zahlen, die es dem Gesamtmolekül erlauben, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 bis 10^7 .

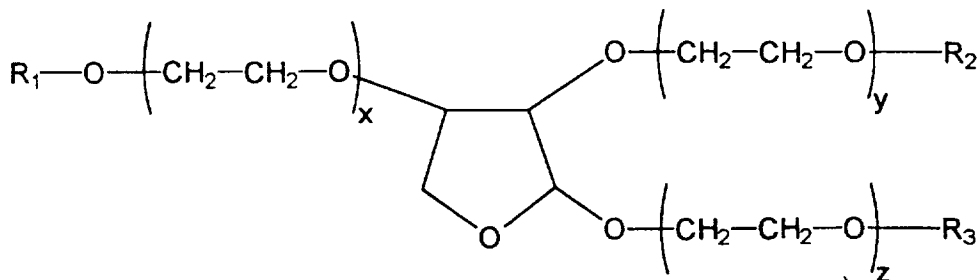
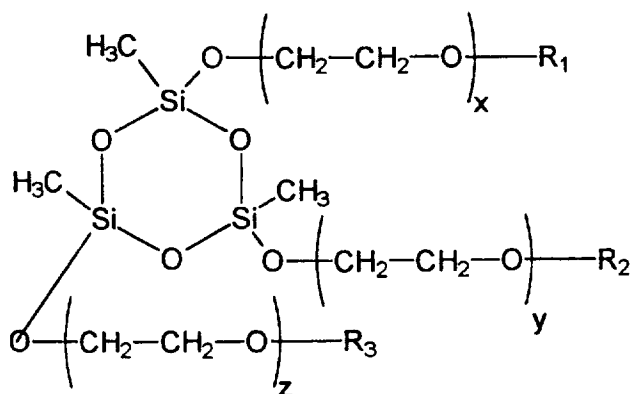
Auch hier gilt selbstverständlich, daß Teilsubstitution denkbar ist, wobei einer oder mehrere der Indices u , v , w , x den Wert Null annehmen können und einer oder mehrere der Reste R_1 , R_2 , R_3 oder R_4 Wasserstoffatome darstellen können. Dabei gehen die Substanzen natürlich in andere Strukturschemata über.

Für das Strukturschema (9) können beispielsweise folgende spezielleren Strukturschemata befolgt werden:

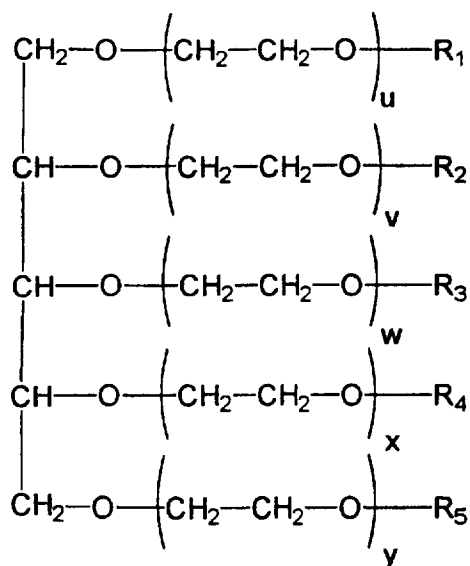


wobei R₁, R₂, R₃ und R₄ unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte, cyclische oder kettenförmige aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Reste darstellen können, beispielsweise verzweigte oder unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkanoylreste, mit Alkyl- oder Aryl-substituenten substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Aroylreste oder auch alkylierte oder arylierte Organysilylreste. x und y bedeuten dabei unabhängig voneinander Zahlen, die es dem Gesamtmolekül erlauben, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 bis 10⁷.

Für das Strukturschema (10) können beispielsweise folgende spezielleren Strukturschemata befolgt werden:

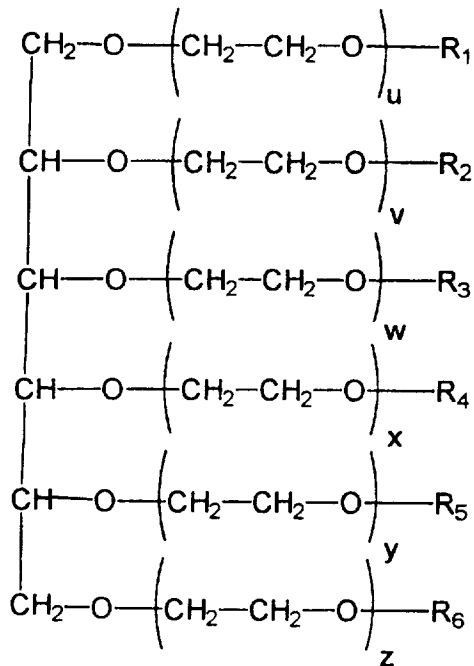


- 22 -



wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte, cyclische oder kettenförmige aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Reste darstellen können, beispielsweise verzweigte oder unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkanoylreste, mit Alkyl- oder Arylsubstituenten substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Aroylreste oder auch alkylierte oder arylierte Organysilylreste. u , v , w , x und y bedeuten dabei unabhängig voneinander Zahlen, die es dem Gesamtmolekül erlauben, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 bis 10^7 .

Für das Strukturschema (13) kann beispielsweise folgendes speziellere Strukturschema befolgt werden:



wobei R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte, gesättigte oder ungesättigte, cyclische oder kettenförmige aliphatische, aromatische oder heteroaromatische Reste darstellen können, beispielsweise verzweigte oder unverzweigte oder cyclische Alkyl- oder Alkanoylreste, mit Alkyl- oder Arylsubstituenten substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Aroylreste oder auch alkylierte oder arylierte Organylsilylreste. u , v , w , x , y und z bedeuten dabei unabhängig voneinander Zahlen, die es dem Gesamtmolekül erlauben, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 bis 10^7 .

Es ist auch gegebenenfalls von Vorteil, die vorab beschriebenen Strukturschemata so abzuwandeln, daß am Ende des Verdickermoleküls erneut Verzweigung auftritt, etwa dergestalt, wie es in der Gruppe der sogenannten Dendrimere verwirklicht wird.

Als besonders geeignete Verknüpfersubstanzen haben sich solche herausgestellt, gewählt aus der Gruppe

- der Polyethylenglycolether der allgemeinen Formel $R\text{-O-}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-R}'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen,
- der veretherten Fettsäureethoxylate der allgemeinen Formel

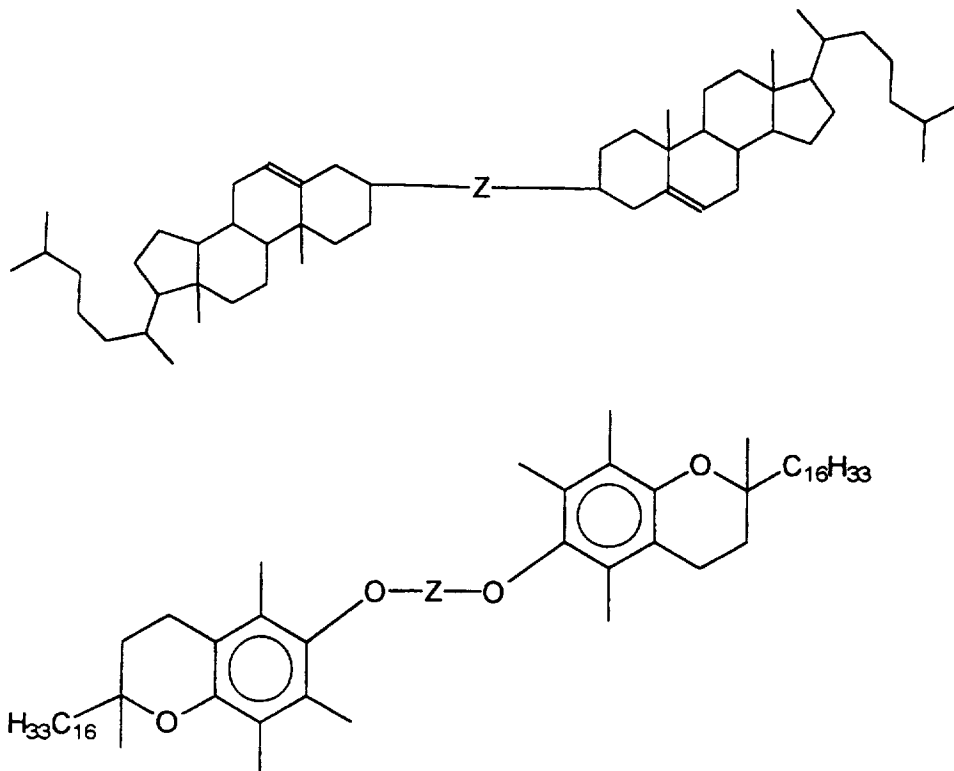
- R-COO-(-CH₂-CH₂-O)_n-R', wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen,
- der veresterten Fettsäureethoxylate der allgemeinen Formel
R-COO-(-CH₂-CH₂-O)_n-C(O)-R', wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen, der Polypropylenglycolether der allgemeinen Formel
R-O-(-CH₂-CH(CH₃)-O)_n-R', wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen, der veresterten Fettsäurepropoxylate der allgemeinen Formel
R-COO-(-CH₂-CH(CH₃)-O)_n-C(O)-R', wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen, der Polypropylenglycolether der allgemeinen Formel
R-O-X_n-Y_m-R', wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste darstellen, wobei X und Y nicht identisch sind und jeweils entweder eine Oxyethylengruppe oder eine Oxypropylengruppe und n und m unabhängig voneinander Zahlen darstellen, deren Summe größer als 100 ist
 - der veretherten Fettsäurepropoxylate der allgemeinen Formel
R-COO-X_n-Y_m-R', wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste darstellen, wobei X und Y nicht identisch sind und jeweils entweder eine Oxyethylengruppe oder eine Oxypropylengruppe und n und m unabhängig voneinander Zahlen darstellen, deren Summe größer als 100 ist
 - der hydrophob modifizierten wasserlöslichen Polymere der Hydroxyethylcellulose, Polyacrylate (vom Pemulen-Typ), des Polypvinylypyrrolidons, des Polyvinylalkohols, des Polylysins, der Polyglutamate, der Alginate, des Dextrans, der Polymethacrylate, der Copolymere aus Methacrylsäureglucosamid und Cholesterylmethacrylat, der Copolymere aus Polyvinylpyrrolidon und Cholesterylmethacrylat, der Metacrylsäureglucosamide.

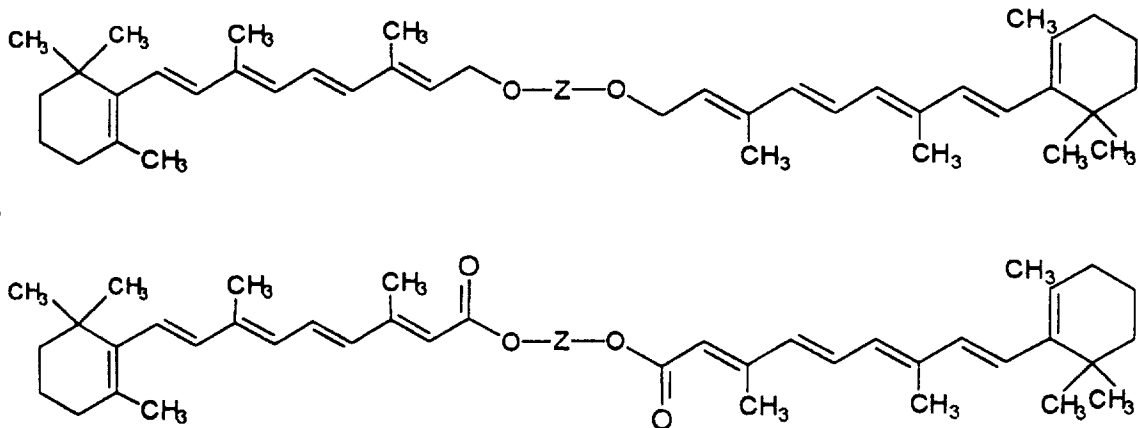
- 25 -

Insbesondere vorteilhaft sind das PEG-800-Distearat und das PEG-800-Dioleat., verwendet werden. Auch das PEG-1600-Pentaerythryltetraisostearat, das PEG-800 Methylglucosedioleat, das PEG-1200-Sorbitantriisostearat, das PEG-2400-Sorbitolhexaisostearat und das PEG-1200-Glyceryltriisostearat, das PEG-800 Di-retinat, das PEG-800 Diglycyrretinylstearat und das PEG-800-Ditocopherolat sind vorteilhaft als Verknüpfersubstanzen zu verwenden.

Es kann aber beobachtet werden, daß es möglich ist, je höher die Konzentration der einzelnen Strukturen mit Lipiddoppelmembranen bzw. der Peptide ist, um so einfacher Verknüpfersubstanzen zu verwenden, welche sich durch kleinere hydrophile Bereiche auszeichnen, also daß es etwa möglich und vorteilhaft ist, einer Verknüpfersubstanz mit niedrigerem Polyethoxylierungsgrade einer solchen mit höherem Polyethoxylierungsgrade den Vorzug zu geben.

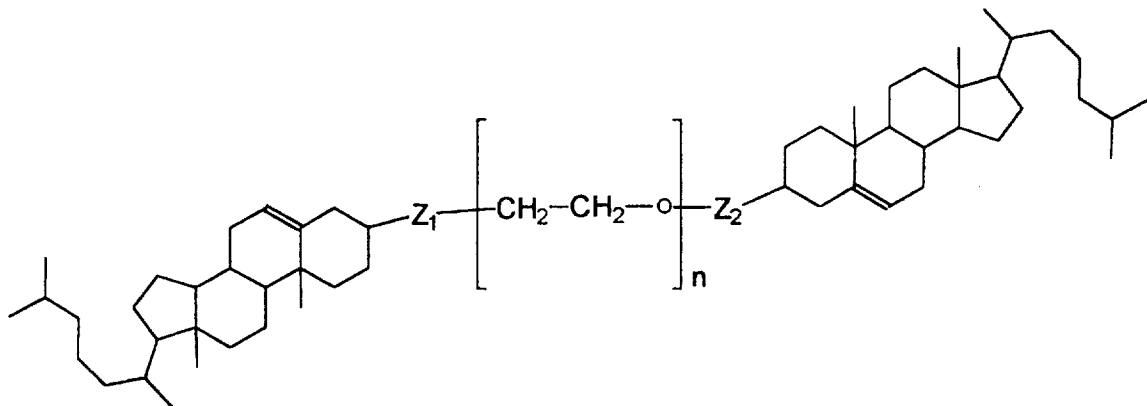
Vorteilhafte Verknüpfersubstanzen werden beispielsweise gewählt aus der Gruppe mit folgenden Strukturmotiven:





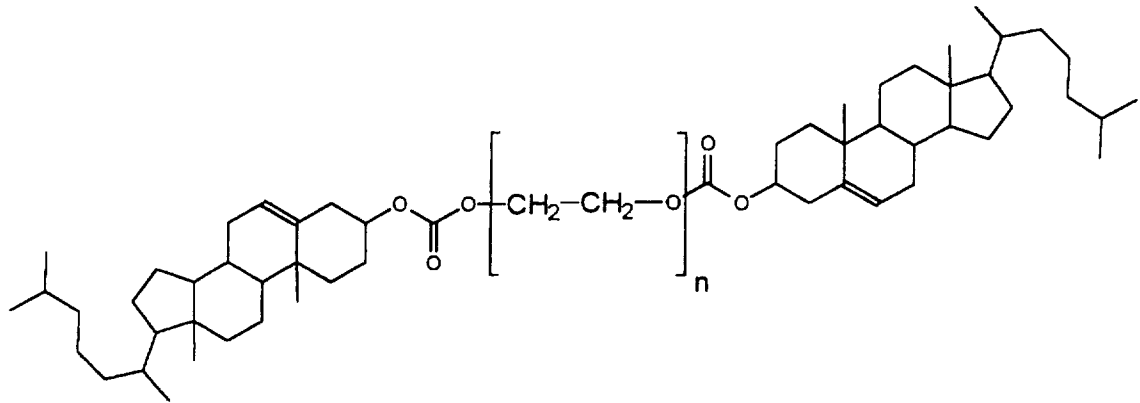
und verwandten Substanzen. Z stellt dabei einen hydrophilen Bereich ein, der besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyoxyethylengruppen mit Polyethoxylierungsgraden von bis zu 10^7 gewählt werden kann.

Als besonders vorteilhafte Verknüpfersubstanzen haben sich Dicholesterylverbindungen des Typs



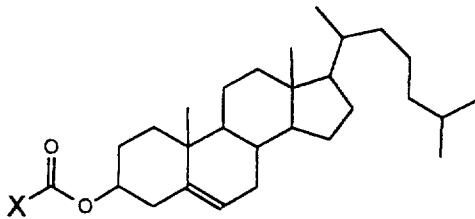
erwiesen, wobei Z_1 und Z_2 unabhängig voneinander gewählt werden können aus der Gruppe Einfachbindung, Estergruppe, Kohlensäureestergruppe, Sauerstoff, Säureamidgruppe, Säureimidgruppe, Thiocarbonsäureestergruppe, Urethan- bzw. Carbamatgruppe.

Als ganz besonders vorteilhafte Verknüpfersubstanzen haben sich Dicholesterylverbindungen des Typs



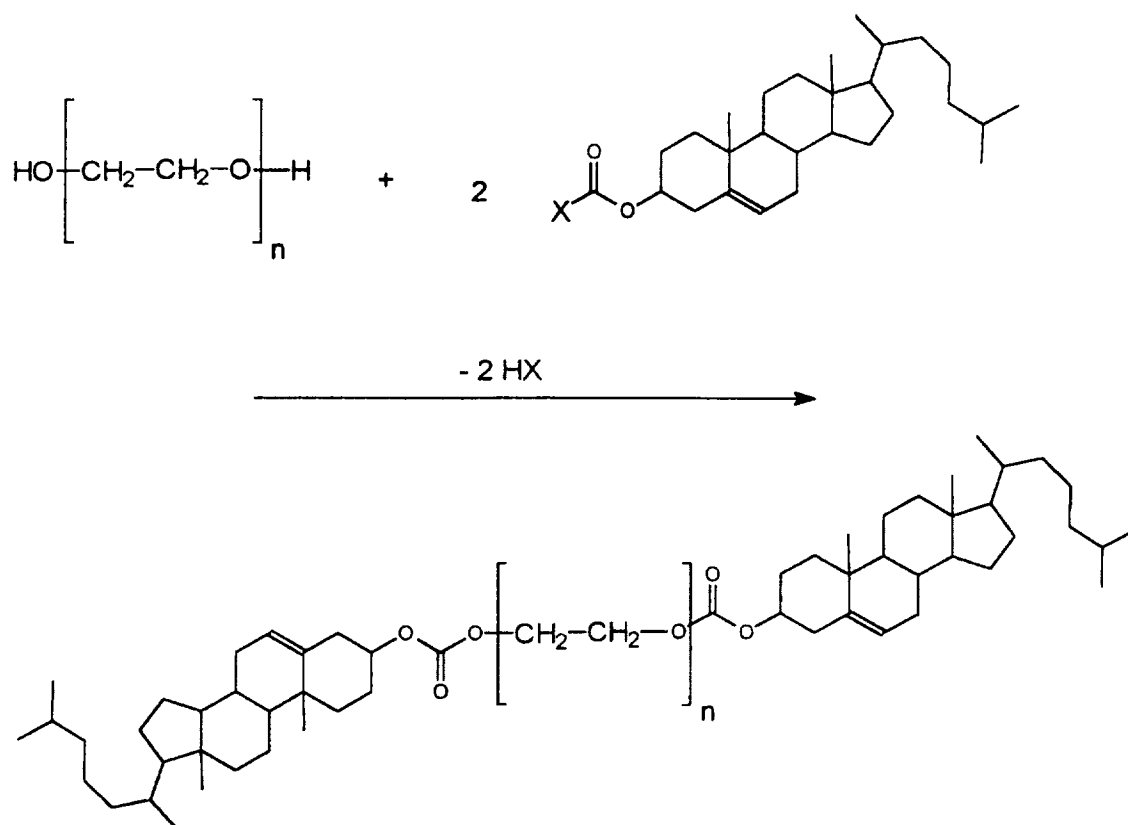
erwiesen, welche wir kollektiv PEG-n-Chol₂ nennen wollen, wobei n Zahlen bedeutet, die es dem Gesamtmolekül erlaubt, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 bis 10⁷, ganz besonders vorteilhaft aus dem Bereich 120 bis 1.200. Diese Substanzen und das nachfolgend geschilderte Verfahren zu ihrer Herstellung sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

PEG-n-Chol₂ ist nach den üblichen chemischen Verfahren erhältlich. Insbesondere vorteilhaft kann PEG-n-Chol₂ erhalten werden, indem Polyethylenoxid mit dem gewünschten Polymerisierungsgrade n unter mit einem Cholesterylderivat der allgemeinen Struktur



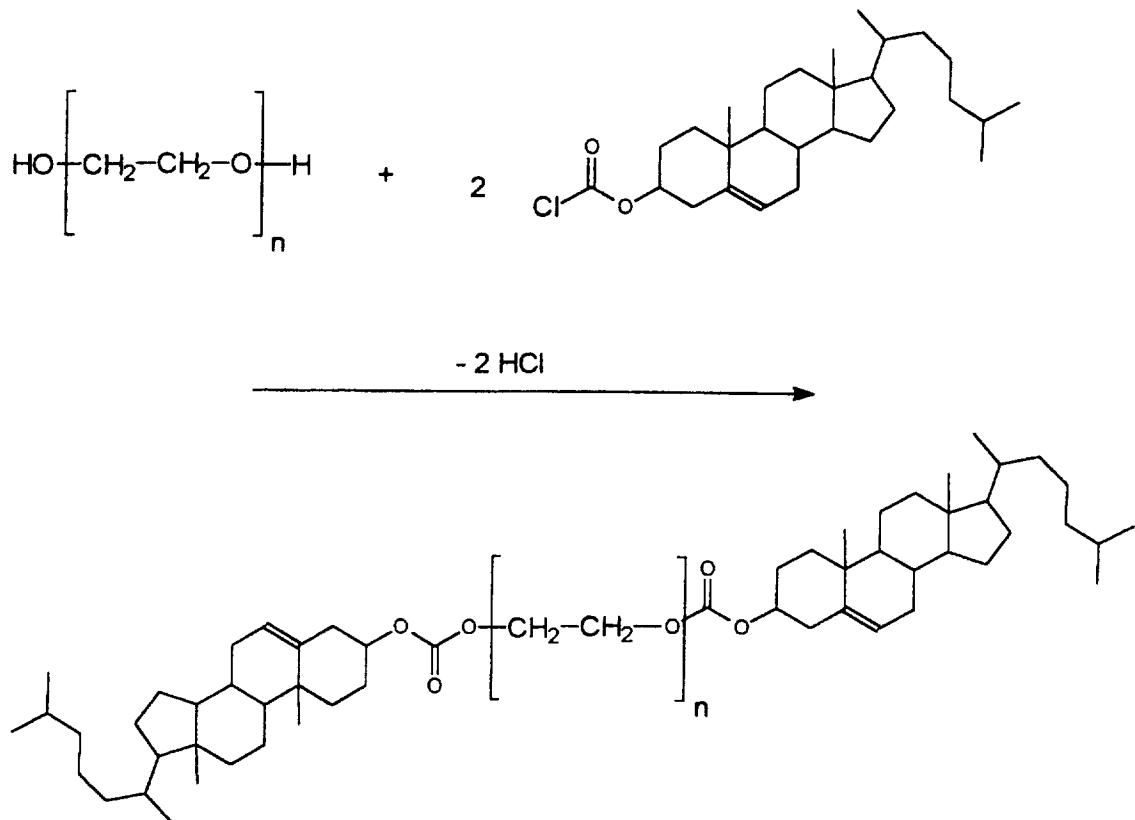
umgesetzt werden, wobei es von Vorteil ist, Reaktionsbedingungen zu schaffen, welche die Abspaltung der Substanz HX begünstigen, etwa nach dem folgenden Reaktionsschema:

- 28 -



Insbesondere vorteilhaft kann PEG-n-Chol₂ erhalten werden, indem Polyethylenoxid mit dem gewünschten Polymerisierungsgrade n unter basischen Bedingungen mit Cholesterylchloroformiat umgesetzt werden gemäß dem Reaktionsschema

- 29 -



Ein vorteilhaftes Verfahren, zu den erfindungsgemäß bevorzugten Verknüpfersubstanzen PEG-n-Chol₂ zu gelangen, besteht darin, Polyethylenoxid mit dem gewünschten Polymerisationsgrade n unter weitgehend oder vollständig wasserfreien Bedingungen mit einem Überschuß an Cholesterylchloroformiat und einer Base, beispielsweise Pyridin, zu versetzen und das Reaktionsprodukt, welches in der Regel einen Festkörper darstellt, nach den üblichen Aufbereitungsmethoden aufzubereiten.

Als ganz besonders vorteilhafte Verknüpfersubstanzen haben sich auch die folgende hydrophob modifizierte Polymere herausgestellt: Cetylhydroxyethylcellulose, Stearylhydroxyethylcellulose, Oleylhydroxyethylcellulose, Cholesteryl-polyacrylat, Dodecylamidpolyacrylat, C₁₀-C₃₀ Alkylacrylate (Pemulene), Stearylpolyacrylat, Cholesteryldextran, Cholesterylmethacrylat, Methacrylsäure-glucosamid, Copolymer aus Polyvinylpyridon und Cholesterylmethacrylat, Stearylpolyvinylalkohol, Copolymere aus Methacrylsäureamid und Cholesterylmethacrylat,

Der Fachmann weiß, wie er anhand der vorstehenden Angaben und im übrigen auch aufgrund seines allgemeinen Fachwissens zu weiteren gewünschten chemischen Individuen gelangen kann, welche Moleküle darstellen, die in den lipophilen

- 30 -

Bereich einer Lipiddoppelschicht eintauchen, und welche aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen.

Die Erfindung kann vorteilhaft verwirklicht werden, wenn den erfindungsgemäßen Strukturen ein Gehalt von 0,001 - 50 Gew.-% an erfindungsgemäßen Vernetzern zugrundeliegt. Dabei ist bevorzugt, Konzentrationen von 0,1 - 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 5 Gew.%, jeweils bezogen auf die Gesamtzusammensetzung zu wählen. Dabei ist dem Fachmann natürlich klar, daß durch Variation des Verhältnisses der Einzelbestandteile zueinander Optimierung einer Zubereitung oder eines Gegenstandes bzw. einer speziellen Verwendung möglich ist, ohne daß dabei der Boden der vorliegenden Erfindung verlassen werden müßte.

Die Grundstrukturen auf der Grundlage von Lipiddoppelmembranen können vorteilhaft auf allen gängigen Lipiden natürlichen, synthetischen oder teilsynthetischen Ursprungs gewählt werden. Insbesondere vorteilhaft sind die Phospholipide wie etwa Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylserine, Cardiolipine (Diphosphatidylglycerine) und Sphingomyeline, ferner Glycolipide oder Glycerolipide.

Insbesondere von Bedeutung sind die Lecithine, Sphingolipide wie etwa Sphingosin oder Phytosphingosin, Ceramide, Cerebroside, Ganglioside, Sphingophospholipide, von diesen insbesondere die Sphingomyeline, Sphingosulfatide und Glycosphingoside sowie durch chemische Synthese erhältliche Analoga.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Lipide sind beispielsweise Dimethyldioctadecylammoniumchlorid, Dimethyldioctadecylammoniumbromid, 1-Palmitoleyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholin, Dimyristoleylphosphatidylcholin, 1-Palmitoleyl-2-oleyl-3-phosphatidylglycerin.

Als eine besonderes vorteilhafte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung von Substanzen, deren Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen, zur Vernetzung oder Verknüpfung von Strukturen auf der Grundlage von Lipiddoppelmembranen oder Peptiden.

Als eine ganz besonderes vorteilhafte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung von Substanzen, deren Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen, zur Vernetzung oder Verknüpfung von Liposomen oder flüssigkristallinen Strukturen.

R. Schomäcker und R. Strey beschreiben eine lamellare Phase mit großen Schichtabständen bei hoher Temperatur (57°C), J. Phys. Chem 98, 3908 (1994). Diese sowie modifizierte Systeme können erfindungsgemäß vernetzt werden.

Hoffmann und Ulbricht beschreiben, daß das System N,N-Dimethyldodecylaminoxid/ n-Hexanol in Wasser „Schillerphasen“ bildet (Chemie in unserer Zeit 1995, 29(2), 76). Diese Systeme können erfindungsgemäß vernetzt werden.

Rong, Friberg und Brin beschreiben weitere lamellare Phasen (J. Soc. Cosmetic Chem. 46, 29 (1995), die erfindungsgemäß vernetzt werden können.

Cistola et.al. beschreiben lamellare Systeme auf der Basis von Ölsäure/Kaliumoleat (Biochemistry 25, 2804 (1986), welche erfindungsgemäß vernetzt werden können.

Lieckfeldt et.al. beschreiben lamellare Systeme auf der Basis einer Stratum-Corneum-Fettsäuremischung (9,39 mol% Stearinsäure, 38,7 mol% Palmitinsäure, 4,49 mol% Myristinsäure, 31,6 mol% Ölsäure, 12 mol% Linolsäure, 3,82 mol% Palmitoleinsäure; Coll. Surfaces A90, 225 (1994), welche erfindungsgemäß vernetzt werden können.

Sakaya et.al. beschreiben lamellare Systeme auf der Basis von Octyl- β -D-glucopyranosid/Wasser (J. Phys. II (France) 4, 1311 (1994), welche erfindungsgemäß vernetzt werden können.

Mueller-Goymann et.al. beschreiben lamellare Systeme auf der Basis von PEG-2-cetyl-ether und Cholesterol (Acta Pharm. Jugosl. 38, 327 (1988), welche erfindungsgemäß vernetzt werden können.

Walde et.al. beschreiben vesikuläre Systeme, sogenannte „Novasomes“, eine spezielle Abart der Liposomen (J.Am.Chem.Soc. 116, 11649 (1994), welche erfindungsgemäß vernetzt werden können.

Bouwstra et.al. beschreiben vesikuläre Systeme auf der Basis nichtionischer oberflächenaktiver Substanzen („Nonionic Surfactant Vesicles“; Colloids Surf. A 123/124, 71 (1997), die erfindungsgemäß vernetzt werden können.

Es hat sich in erstaunlicher Weise herausgestellt, daß es bei Befolgen der erfindungsmäßigen Lehre möglich ist, lediglich unter der Verwendung von Wasser und Liposomen und erfindungsgemäßen Vernetzer ohne Zusatz weiterer verdickender Substanzen, gelartige kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen mit vorzüglichen kosmetischen oder pharmazeutischen Eigenschaften und ausgezeichnetem rheologischen Verhalten zu erhalten. Dies ist umsomehr bedeutsam, als der Fachmann weiß, wie schwierig es ist, Liposomen intakt zu halten.

Weiterhin war erstaunlich, daß es mit den erfindungsgemäßen Strukturen möglich ist, die Stabilität vesikulärer Objekte, also unilamellarer, bi- oder multilamellarer Vesikel bzw. Liposomen erheblich zu steigern, und zwar besonders vorteilhaft gegen die Einwirkung von Temperatur, Tensiden aber auch anderen Substanzen wie beispielsweise UV-Filtersubstanzen.

Insbesondere vorteilhaft sind beispielsweise reine Gele in Form lamellarer Phasen, Liposomengel-, Enzymgel- oder Proteingelzubereitungen, (mit den Heilungsprozeß fördernden Wirkstoffen) zur Behandlung von Brandwunden, offenen Wunden, schmerzhaften Sonnenbränden.

Bei inneren oder äußeren Wunden können ferner die erfindungsgemäßen Vernetzer (z.B. als Hydrogel, als Mikroemulsionsgel, als Liposomengel, als Milchgel, als erfindungsgemäß vernetzte flüssigkristalline Phasen, als erfindungsgemäß vernetzte Proteingele, als erfindungsgemäß vernetzte O/W-Emulsionen, als erfindungsgemäß vernetzte W/O/W-Emulsionen, Salben, als Spray etc) nach der Applikation eine immobilisierende Funktion (z.B. blutstillend) durch physikalische Vernetzung der Bestandteile von Körperflüssigkeiten (Blut usw.) übernehmen.

Die erfindungsgemäßen Vernetzer mit blutstillender Funktion können in Gesichtswasser, Rasierwasser, Pre-shave-Produkte, Aftershave-Lotionen auf Basis einer mit Hilfe der Phaseninversionstechnologie erhältlichen Emulsion („PIT-Emulsion“) oder einer Lotion bzw. Creme mit ethylenoxidfreien Emulgatoren, Rasieröle, schäumende und nicht schäumende Rasiergele, Rasierseifen, Rasierschäume, nachschäumende Rasiergele auf Basis von Mikroemulsionen, Rasiergele auf Basis von Polyacrylaten, Hydrogelen, Haarentfernungsmitteln, eingebracht werden. Ferner können die Vernetzer oder auch eine Darreichungsform für diese Vernetzer in Vorrichtungen für Rasierklingen eingearbeitet werden.

Auch kommerziell erhältliche Liposomenzubereitungen, zum Beispiel von den Firmen Kuhs („Probiol 05018“), Gattefossé, Vesifact AG (Vesosomes®), Rovi (Rovisomes®), Laboratories Collaborative (Catezomes®), Applied Genetics (Photosome®) sowie Liposome Technology, Inc. (Stealth®-Liposome) sind vorteilhaft zu verwenden und können gewünschtenfalls mit Wirkstoffen, z.B. Hautbefeuchtungsmitteln, Vitamin C, Superoxiddismutase, UV-Filtern, Plasmid DNA, epidermalen Wachstumsfaktoren, α -Glucocosylrutin, Coenzym Q₁₀, cyclisches Adenosinmonophosphat AMP, Tyrosin, Amphotericin B, Daunorubicin, Ibuprofen, Doxorubicin, Cyclosporin, T₄-Endonuclease, und dergleichen beladen werden, aber auch als unbeladene Vesikel zu erfindungsgemäßen Gelen führen.

Bei Beladung von Liposomen oder lamellaren Flüssigkristallen (zum Beispiel auf Basis von Phospholipiden) mit hoher Konzentration an lipophilen oder grenzflächenaktiven Inhaltsstoffen (zum Beispiel kosmetische Ölkomponenten) wird die Lipiddoppelmembranen instabil, es entsteht eine Lipideinfachschicht (zum Beispiel aus Phospholipiden), die die Inhaltstoffe (zum Beispiel eine Ölkomponente) micellisiert. Auf diese Weise können erfindungsgemäße Liposomengele oder erfindungsgemäße Flüssigkristallgele in Nanoemulsionsgele überführt werden oder nebeneinander vorliegen.

Ferner können auch durch Umwandlung (Verdünnung, pH-Wert-Änderung, Zusatz lamellarer Phasen bildene Verbindungen) aus anderen kolloidchemischen Phasen (zum Beispiel Mischmicellen, hexagonale Phasen, lamellare Phasen, invers hexagonale Phasen, invers micellare Phasen, kubische Vesikelgele, L₃-Phasen, L₄-Phasen) in Gegenwart der erfindungsgemäßen Vernetzer erfindungsgemäße Flüssigkristallgele oder Vesikelgele erhalten werden. Beispielsweise kann man die

Proliposome der Firma Nattermann Phospholipid GmbH („Natipide II“) durch Verdünnung mit Wasser in Gegenwart der erfindungsgemäßen Vernetzer direkt in Liposomengele überführen. Dicht gepackte Vesikel (kubische Vesikelgele) können durch erfindungsgemäße Vernetzer in höher viskose Gele oder Sticks überführt werden.

Ferner können durch die vorgestellten Prinzipien auch zur Bioseparation genutzt werden (Ausfällung von Zellen, Proteinen, Enzymen). Dies gelingt, wenn das hydrophob modifizierte hydrophile Polymer so eingestellt wird, daß es sich gerade in Wasser auflöst. Durch die Vernetzung ändert sich die Löslichkeit des hydrophob modifizierten Polymers. Proteingele als Säulenmaterial eignen sich dann beispielsweise zur Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen.

Ebenfalls als eine ganz besonderes vorteilhafte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird die Verwendung von Substanzen, deren Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen, zur Vernetzung oder Verknüpfung von lebenden oder abgetöteten Zellen.

Erfindungsgemäß ist beispielsweise möglich, die lebenden Zellen frischen Blutes miteinander zu verknüpfen, und dem Blute damit zu einer hohen Viskosität zu verhelfen, ohne daß die Blutzellen durch die erfindungsgemäßen Verknüpfersubstanzen Schaden nähmen. Auch konnte beobachtet werden, daß erfindungsgemäß miteinander verknüpfte lebende Zellen durchaus teilungs- und wachstumsfähig sind.

Ferner können gleichzeitig die Peptidbestandteile des Blutes durch erfindungsgemäß verwendete Vernetzersubstanzen vernetzt werden.

Ferner konnten erfindungsgemäß verwendete Vernetzer Milch in ein „Milchgel“ überführen. Die Vernetzer werden bei Raumtemperatur in Milch eingerührt. Die Vorteile von Milch mit seinen zahlreichen Inhaltsstoffen sind bekannt in der Kosmetik, Medizin und Ernährungswissenschaft. Vorteilhaft ist hier, daß die Milch physikalisch vernetzt wird, wobei angesichts der komplexen Zusammensetzung über die vernetzten Inhaltsstoffe keine Aussage getroffen wird. Diese Gele sind bei Verwendung von zugelassenen Polymeren für den Lebensmittelbereich auch als neue Darreichung für Joghurt oder als Kakaogel interessant. Ferner können auch

Milchvorstufen wie Milchpulver verwendet werden. Da Milch schnell verdirbt, können die erfindungsgemäßen Vernetzer auch nur einfach in Wasser aufgelöst werden. Der Verwender gibt dann Milch zur Vernetzer/Wasser-Mischung und erhält so das „Milchgel“. Ferner können auch kosmetische Gesichtsmasken auf Basis dieser Milchgele hergestellt werden.

Ferner können Zellsuspensionen, Retroviren und sogar Enzyme mit Hilfe der erfindungsgemäß verwendeten Verknüpfersubstanzen miteinander verknüpft oder vernetzt werden.

Erfindungsgemäß ist es möglich, Enzyme und Proteine (Proteasen, Lipasen, Superoxiddismutase, T₄-Endonucleasen) zu vernetzen. Diese Enzym- oder Proteingele können auch mit weiteren Füllstoffen versehen sein. Gele auf Basis von Superoxiddismutase sind besonders interessant für die Behandlung von Wunden und bei Sonnenbrand, da reine Proteinlösungen sich schlecht topisch applizieren lassen.

Die erfindungsgemäßen Vernetzer ermöglichen daher in bestimmten Anwendungsbereichen den Verzicht auf eine Wundaufgabe, Pflaster, Nahtmaterial usw. In anderen Anwendungsbereichen kann es von Vorteil sein, erfindungsgemäße Vernetzer und Zubereitungen auch in Wundaufgaben und dergleichen einzuarbeiten. Sie können auch zur Aufbewahrung und Konservierung von Transplantationsgewebe dienen bzw. zur Herstellung von Kontaktlinsen, Biosensoren genutzt werden.

Es ist auch möglich, das erfindungsgemäße Prinzip der Vernetzung für die Modifikation weiterer medizinischer Hilfsmittel (Glas, Katheter) auszunutzen, an welche zelluläre Objekte gebunden werden können.

Vernetzer, deren hydrophile Bereiche auf Polyoxyethyleneinheiten basieren, sind insbesondere für innere Anwendungen und bei Kontakt mit Blut vorteilhaft, da sie biokompatibel sind und keine Immunantwort oder Entzündung hervorrufen. Die Anlagerung von Zellen und Proteinen (Fibrinogen, Immunoglobulin, Leukozyten usw.) wird durch die Hydrophilie und rasche Konformationsänderungen des Polyoxyethylen-Blocks verhindert. Vernetzer, deren hydrophile Bereiche auf Polyoxyethyleneinheiten basieren, tragen insbesondere vorteilhaft hydrophobe Gruppen

aus körpereigenen Substanzen wie beispielsweise Cholesterin, auch bioaktive Substanzen, die zum Beispiel ein Antibiotikum oder eine wundheilungsfördernde Gruppe freisetzen. Bei einem enzymatischen Abbau der Polymere entstehen hier definierte toxikologisch unbedenkliche Produkte bzw. es werden bioaktive Wirkstoffe freigesetzt.

Die physikalische Vernetzung von Zellen mit erfindungsgemäßen Vernetzern ermöglicht es zum Beispiel Haut oder Nervenzellen zu einem Zellverband zusammenzuschließen, was insbesondere für medizinische Anwendungen (künstliche Haut nach Verbrennungen, Krebstherapie usw.) vorteilhaft ist.

Die Modifikation von Wundauflagen zur Erhöhung der Blutkompatibilität ist an sich bekannt. Polyurethan-Oberflächen wurden zur Erhöhung der Biokompatibilität beispielsweise mit Polyethylenoxidgruppen oder durch Sulfonierung modifiziert (Jozefowicz et al., J. Pure Appl. Chem. 1984, 56, 1335-1344; Hergenrother et al., Transactions of the 17 th Annual Meeting of the Society for Biomaterials, Society of Biomaterials, Scottsdale, AZ, 1991, S. 298). Das „Grafting“ von Polyethylenoxid an Soft-Segment-Polyurethanen und die damit verbundene Blutkompatibilität ist ferner von Merill et al sowie von Ito et al publiziert worden (Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 28, 1982, 482-487; CRC Crit. Revs. Biocomp. 5, 45-104, 1989). Auch Brinkmann et al berichten von der hohen Blutkompatibilität von Polyurethanen Int. J. Artif. Organs 12,390-394 (1989); Biomaterials 11, 1990, 200-205).

Ferner sind mit Poly(amidoamin) substituierte Polyurethane bekannt, die durch Umsetzung von Polyurethan mit Hexamethylendiisocyanat und weiterer Umsetzung der freien Isocyanatgruppe mit Poly(amidoamin) entstehen (Barbucci et al, Advances in Biomedical Polymers, S259-276, G.C. Gebelien (Ed), Plenum Press, New York, 1985).

Erfindungsgemäß ist es möglich, Wundauflagen dergestalt zu modifizieren, daß an den Träger zunächst ein bis-modifiziertes Polyethylenoxid gekoppelt wird. So läßt sich beispielsweise Polyethylenoxid mit 2 mol Hexamethylendiisocyanat umsetzen. Das so erhaltene Zwischenprodukt wird kovalent über eine Isocyanatfunktion an freie Hydroxy- oder Aminogruppen Wundauflage (zum Beispiel aus Polyurethan) angekoppelt, die freie zweite Isocyanatgruppe ermöglicht es, eine hydro-

phobe Gruppe wie zum Beispiel Cholesterin anzuhängen. Auf diese Weise erhält man eine Wundaufgabe mit hydrophilen Polyethylenoxid-Seitenketten, an deren jeweiligen Enden sich eine hydrophobe Gruppe befindet. Die so modifizierten Wundaufgaben eignen sich beispielsweise zur physikalischen Vernetzung von Blut. Ferner können an den Träger auch direkt hydrophobe Gruppen angebracht werden (zum Beispiel Cholesterin).

In Fig. 10 beispielsweise ist eine erfindungsgemäß verwendete Verknüpfersubstanz in einen Träger (B) eingelassen. Der lipophile Bereich (II) dockt in die Lipiddoppelmembran einer lebenden Zelle ein, während sich der hydrophile Bereich (hh) in einem wäßrigen Medium, beispielsweise Wundexsudat, befindet.

Als noch eine weitere erstaunliche Verkörperung der vorliegenden Erfindung hat sich herausgestellt, daß in die Lipiddoppelmembran der erfindungsgemäßen Strukturen Polymere, Copolymere und/oder Polymerengemische eingearbeitet werden können, welche den erfindungsgemäßen Strukturen zu erstaunlichen Eigenschaften verhelfen können. Dies ist in Fig. 11 aufgeführt. Ein Polymer mit lipophilen Eigenschaften, beispielsweise Polystyrol, ist in die Lipiddoppelmembran einer erfindungsgemäß mit Verknüpfermolekülen vernetzten Vesikelsuspension eingebettet. Es ist dabei möglich, sowohl bereits polymer vorliegende Substanzen den fertigen Vesikeln oder Liposomen einzuverleiben, oder aber bereits polymer vorliegende Substanzen den Grundlipiden für die fertigen Vesikeln oder Liposomen einzuverleiben und diese Vesikeln oder Liposomen sodann nach an sich bekannten Verfahren herzustellen, oder aber die den Polymeren zugrundeliegenden Monomeren den fertigen Vesikeln oder Liposomen einzuverleiben und sodann, beispielsweise durch UV-Bestrahlung, die Polymerisationsreaktion in Gang zu setzen, oder aber die den Polymeren zugrundeliegenden Monomeren den Grundlipiden für die fertigen Vesikeln oder Liposomen einzuverleiben und diese Vesikeln oder Liposomen sodann nach an sich bekannten Verfahren herzustellen und sodann, beispielsweise durch UV-Bestrahlung, die Polymerisationsreaktion in Gang zu setzen, oder Abwandlungen solcher Verfahren anzuwenden.

Sollen die erfindungsgemäßen Strukturen als Bestandteile einer kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen genutzt werden, so ist, wie zuvor bereits angedeutet, durchaus möglich und vorteilhaft, Zubereitungen, lediglich bestehend

aus Wasser und beispielsweise Liposomen und einer oder mehreren Verknüpfersubstanzen zu erhalten. Selbstverständlich ist es aber auch möglich und vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Strukturen andere Darreichungsformen einzuverleiben, beispielsweise den üblichen Emulsionen, also Zubereitungen, welche neben einer oder mehreren Wasserphasen auch noch eine oder mehrere Ölphasen aufweisen. Vorteilhaft sind beispielsweise die üblichen einfachen und multiplen Emulsionen, ferner Mikroemulsionen Emulsionen, sowie weitgehend emulgatorfreien und Hydro- bzw. Lipodispersionen, aber sogar reine Ölphasen haben sich als geeignete Grundlage für Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung herausgestellt.

Die Ölphase erfindungsgemäßer ölhaltiger Zubereitungen wird dabei vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z.B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Di-alkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12 - 18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z.B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoleicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylylether.

Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthalten vorteilhaft Elektrolyte, insbesondere eines oder mehrere Salze mit folgenden Anionen: Chloride, ferner anorganische Oxo-Element-Anionen, von diesen insbesondere Sulfate, Carbonate, Phosphate, Borate und Aluminate. Auch auf organischen Anionen basierende Elektrolyte können vorteilhaft verwendet werden, beispielsweise Lactate, Acetate, Benzoeate, Propionate, Tartrate, Citrate und andere mehr. Vergleichbare Effekte sind auch durch Ethylendiamintetraessigsäure und deren Salze zu erzielen.

Als Kationen der Salze werden bevorzugt Ammonium-, Alkylammonium-, Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Magnesium-, Eisen- bzw. Zinkionen verwendet. Es bedarf an sich keiner Erwähnung, daß in Kosmetika nur physiologisch unbedenkliche Elek-

- 40 -

trolyte verwendet werden sollten. Spezielle medizinische Anwendungen der erfindungsgemäßen Mikroemulsionen können andererseits, wenigstens grundsätzlich, die Verwendung von Elektrolyten bedingen, welche nicht ohne ärztliche Aufsicht verwendet werden sollten.

Besonders bevorzugt sind Kaliumchlorid, Kochsalz, Magnesiumsulfat, Zinksulfat und Mischungen daraus. Ebenfalls vorteilhaft sind Salzmischungen wie sie im natürlichen Salz vom Toten Meer auftreten.

Die Konzentration des oder der Elektrolyte sollte etwa 0,1 - 10,0 Gew.-%, besonders vorteilhaft etwa 0,3 - 8,0 Gew.% betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen tragen ferner in vorzüglicher Weise zur Hautglättung bei, insbesondere, wenn sie mit einer oder mehreren Substanzen versehen sind, die die Hautglättung fördern.

Stellen die erfindungsgemäßen Zubereitungen Grundlagen für kosmetische Desodorantien/Antitranspirantien dar, so können alle gängigen Wirkstoffe vorteilhaft genutzt werden, beispielsweise Geruchsüberdecker wie die gängigen Parfümbestandteile, Geruchsabsorber, beispielsweise die in der Patentoffenlegungsschrift DE-P 40 09 347 beschriebenen Schichtsilikate, von diesen insbesondere Montmorillonit, Kaolinit, Illit, Beidellit, Nontronit, Saponit, Hectorit, Bentonit, Smectit, ferner beispielsweise Zinksalze der Ricinolsäure. Keimhemmende Mittel sind ebenfalls geeignet, in die erfindungsgemäßen Mikroemulsionen eingearbeitet zu werden. Vorteilhafte Substanzen sind zum Beispiel 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylether (Irgasan), 1,6-Di-(4-chlorphenylbiguanido)-hexan (Chlorhexidin), 3,4,4'-Trichlorcarbanilid, quaternäre Ammoniumverbindungen, Nelkenöl, Minzöl, Thymianöl, Triethylcitrat, Farnesol (3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-ol) sowie die in den Patentoffenlegungsschriften DE-37 40 186, DE-39 38 140, DE-42 04 321, DE-42 29 707, DE-42 29 737, DE-42 37 081, DE-43 09 372, DE-43 24 219 beschriebenen wirksamen Agenzien.

Die üblichen Antitranspiranswirkstoffe können ebenfalls vorteilhaft in den erfindungsgemäßen Zubereitungen verwendet werden, insbesondere Adstringentien, beispielsweise basische Aluminiumchloride.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Desodorantien können in Form von Aerosolen, also aus Aerosolbehältern, Quetschflaschen oder durch eine Pumpvorrichtung versprühbaren Präparaten vorliegen oder in Form von mittels Roll-on-Vorrichtungen auftragbaren flüssigen Zusammensetzungen, jedoch auch in Form von aus normalen Flaschen und Behältern auftragbaren Zubereitungen.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische Desodorantien sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die vorliegende Erfindung geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Erfindungsgemäße kosmetische Zubereitungen können beispielsweise sehr vorteilhaft in Form pflegende Zubereitungen für die Haare bzw. die Kopfhaut vorliegen

Derartige Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Zubereitungen pflegen durch Umwelteinflüsse geschädigtes oder strapaziertes Haar bzw. beugen solchen Umwelteinflüssen vor. Ferner verleihen die erfindungsgemäßen Zubereitungen der Haartracht lockere Fülle und Festigkeit, ohne klebrig zu wirken. Sie dienen der Erhöhung der Haarfülle, zur Verbesserung des Haarbody und des Haarvolumens sowie des Haltes der Haartracht.

Es wird vermutet, daß die erstaunlichen Eigenschaften solcher erfindungsgemäßen Zubereitungen darin begründet liegen, daß nicht nur eine Vernetzung der Bestandteile der Zubereitungen bewirkt wird, sondern, daß zusätzliche Wechsel-

- 42 -

wirkung mit dem Einzelhaar stattfindet welches ja zum überwiegenden Teil aus Peptiden besteht.

Günstig sind auch solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorzugsweise enthalten diese neben den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen zusätzlich mindestens eine UVA-Filtersubstanz und/oder mindestens eine UVB-Filtersubstanz und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Es ist aber auch vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindungen, solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen zu erstellen, deren hauptsächlicher Zweck nicht der Schutz vor Sonnenlicht ist, die aber dennoch einen Gehalt an UV-Schutzsubstanzen enthalten. So werden z.B. in Tagescrèmes gewöhnlich UV-A- bzw. UV-B-Filtersubstanzen eingearbeitet.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z.B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z.B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher,
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;

- 43 -

- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäure-di(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin

Als wasserlösliche Substanzen sind vorteilhaft:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Salze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salze,
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die erfindungsgemäß Verwendung finden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination eines erfindungsgemäßen UVA-Filters mit einem UVB-Filter bzw. eine erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitung, welche auch einen UVB-Filter enthält.

Es kann auch von Vorteil sein, in erfindungsgemäßen Zubereitungen UVA-Filter einzusetzen, die üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei solchen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert. Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die gleichen Mengen an UVA-Filtersubstanzen verwendet werden, welche für UVB-Filtersubstanzen genannt wurden.

Erfindungsgemäße kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der

- 44 -

Basis von Titandioxid. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Eine erstaunliche Eigenschaft der vorliegenden Erfindung ist, daß erfindungsgemäße Zubereitungen sehr gute Vehikel für kosmetische oder dermatologische Wirkstoffe in die Haut sind, wobei vorteilhafte Wirkstoffe Antioxidantien sind, welche die Haut vor oxidativer Beanspruchung schützen können.

Erfindungsgemäß enthalten die Zubereitungen vorteilhaft eines oder mehrere Antioxidantien. Als günstige, aber dennoch fakultativ zu verwendende Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden. Es ist dabei vorteilhaft, Antioxidantien als einzige Wirkstoffklasse zu verwenden, etwa dann, wenn eine kosmetische oder dermatologische Anwendung im Vordergrund steht wie die Bekämpfung der oxidativen Beanspruchung der Haut. Es ist aber auch günstig, die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit einem Gehalt an einem oder mehreren Antioxidantien zu versehen, wenn die Zubereitungen einem anderen Zwecke dienen sollen, z.B. als Desodorantien oder Sonnenschutzmittel.

Besonders vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus

Aminosäuren (z.B. Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptahioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, α -Hydroxypalmitin-

säure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z.B. Ascorbylpalmitate, Mg - Ascorbylphosphate, Ascorbylacetate), Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin E - acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin A - palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Besonders vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung können öllösliche Antioxidantien eingesetzt werden.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 20 Gew.-%, insbesondere 1 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A, bzw. Vitamin-A-Derivate, bzw. Carotine bzw. deren Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Es ist dem Fachmanne natürlich bekannt, daß anspruchsvolle kosmetische Zubereitungen zumeist nicht ohne die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe denkbar sind. Darunter zählen beispielsweise Konsistenzgeber, Füllstoffe, Parfum, Farbstoffe,

Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Insektenrepellentien, Alkohol, Wasser, Salze, antimikrobiell, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

Erfindungsgemäß können Wirkstoffe auch sehr vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der lipophilen Wirkstoffe, insbesondere aus folgender Gruppe:

Acetylsalicylsäure, Atropin, Azulen, Hydrocortison und dessen Derivate, z.B. Hydrocortison-17-valerat, Vitamine, z.B. Ascorbinsäure und deren Derivate, Vitamine der B- und D-Reihe, sehr günstig das Vitamin B₁, das Vitamin B₁₂ das Vitamin D₁, aber auch Bisabolol, ungesättigte Fettsäuren, namentlich die essentiellen Fettsäuren (oft auch Vitamin F genannt), insbesondere die γ -Linolensäure, Ölsäure, Eicosapentaensäure, Docosahexaensäure und deren Derivate, Chloramphenicol, Coffein, Prostaglandine, Thymol, Campher, Extrakte oder andere Produkte pflanzlicher und tierischer Herkunft, z.B. Nachtkerzenöl, Borretschöl oder Johannisbeerkernöl, Fischöle, Lebertran aber auch Ceramide und ceramidähnliche Verbindungen und so weiter.

Ogleich selbstverständlich auch die Verwendung hydrophiler Wirkstoffe erfindungsgemäß begünstigt ist, ist ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen, daß auch gerade öllösliche bzw. lipophile Wirkstoffe mit besonders großer Wirksamkeit biologisch verfügbar gemacht werden.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Viruzide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die färbende Wirkung haben, weitere, nicht unter die Definition der erfindungsgemäßen Verdicker fallende Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, entzündungshemmende Substanzen, Medikamente, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern.

Herstellungsbeispiel für PEG-140-Chol₂

36 g (6 mmol) Polyethylenoxid ($M = 6.000 \text{ g mol}^{-1}$, $n \approx 140$) werden in 50 ml Benzol gelöst und durch Gefriertrocknung von enthaltenen Wasserspuren befreit. Anschließend wird das Polyethylenoxid in 70 ml frisch absolutiertem Dichlormethan aufgenommen. Unter Stickstoffatmosphäre werden 10,8 g (24 mmol) Cholesterylchloroformiat und 5 ml Pyridin (letzteres über CaH_2 destilliert) zugesetzt. Das Polymer wird in 1,5 l Diethylether ausgefällt und durch wiederholtes Umfällen (dreimal) aus Dichlormethan /Diethylether gereinigt. Das vorgetrocknete Produkt wird in ca 1 l warmen Acetons gelöst und fällt bei 0°C quantitativ aus.

Herstellungsbeispiel für PEG-180-Chol₂

48 g (6 mmol) Polyethylenoxid ($M = 8.000 \text{ g mol}^{-1}$, $n \approx 180$) werden in 70 ml Benzol gelöst und durch Gefriertrocknung von enthaltenen Wasserspuren befreit. Anschließend wird das Polyethylenoxid in 100 ml frisch absolutiertem Dichlormethan aufgenommen. Unter Stickstoffatmosphäre werden 10,8 g (24 mmol) Cholesterylchloroformiat und 5 ml Pyridin (letzteres über CaH_2 destilliert) zugesetzt. Das Polymer wird in 1,5 l Diethylether ausgefällt und durch wiederholtes Umfällen (dreimal) aus Dichlormethan /Diethylether gereinigt. Das vorgetrocknete Produkt wird in ca 1 l warmen Acetons gelöst und fällt bei 0°C quantitativ aus.

Herstellungsbeispiel für PEG-450-Chol₂

120 g (6 mmol) Polyethylenoxid ($M = 20.000 \text{ g mol}^{-1}$, $n \approx 450$) werden in 170 ml Benzol gelöst und durch Gefriertrocknung von enthaltenen Wasserspuren befreit. Anschließend wird das Polyethylenoxid in 100 ml frisch absolutiertem Dichlormethan aufgenommen. Unter Stickstoffatmosphäre werden 10,8 g (24 mmol) Cholesterylchloroformiat und 5 ml Pyridin (letzteres über CaH_2 destilliert) zugesetzt. Das Polymer wird in 2,5 l Diethylether ausgefällt und durch wiederholtes Umfällen (dreimal) aus Dichlormethan /Diethylether gereinigt. Das vorgetrocknete Produkt wird in ca 1 l warmen Acetons gelöst und fällt bei 0°C quantitativ aus.

Herstellungsbeispiel für PEG-800-Chol₂

58 g (6 mmol) Polyethylenoxid ($M = 35.000 \text{ g mol}^{-1}$, $n \approx 800$) werden in 130 ml Benzol gelöst und durch Gefriertrocknung von enthaltenen Wasserspuren befreit. Anschließend wird das Polyethylenoxid in 100 ml frisch absolutiertem Dichlor-

methan aufgenommen. Unter Stickstoffatmosphäre werden 10,8 g (24 mmol) Cholesterylchloroformiat und 5 ml Pyridin (letzteres über CaH_2 destilliert) zugesetzt. Das Polymer wird in 1,5 l Diethylether ausgefällt und durch wiederholtes Umfällen (dreimal) aus Dichlormethan /Diethylether gereinigt. Das vorgetrocknete Produkt wird in ca 1 l warmen Acetons gelöst und fällt bei 0° C quantitativ aus.

Herstellungsbeispiel für Cholesteryl-N-(6-isocyanatohexyl)carbamate

7,8 g Cholesterol werden mit 48 ml 1,6-Hexyldiisocyanat in 200ml absolutem Toluol gelöst. Nach Zugabe von 4 ml Pyridin wird die Lösung 48 Stunden bei 80° C gehalten. Das Lösungsmittel wird anschließend vollständig abdestilliert und der Rückstand in 600 ml Petrolether (Siedebereich 40 - 60° C) aufgenommen. Bei -10° C fällt das Produkt aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit weiterem Petrolether gewaschen und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet.

Herstellungsbeispiel für Cholesterylpolyacrylate

5 g Polyacrylsäure ($M = 450.000 \text{ g mol}^{-1}$) und 5 ml Pyridin werden in 150 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon bei 60° C gelöst. Dann tropft man eine Lösung von 0,555 g (1 mmol) Cholesteryl-N-(6-isocyanatohexyl)carbamate in 10 ml N-Methylpyrrolidon zu. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden bei 60° C gerührt und dann mit Aceton ausgefällt. Die ausgefallene Substanz wird in ca. 100 ml Wasser gegeben und mit 20- 40ml Natronlauge (40 %-ig) versetzt. Man behandelt das Gel mehrmals mit Aceton und trocknet dann bei 10 mbar. Die erhaltene Masse wird in ca. 250 ml Wasser gelöst, mit Methanol ausgefällt und im Membranpumpenvakuum getrocknet. Man wiederholt diesen Vorgang und trocknet dann 24 Stunden bei einem Druck von 10^{-2} mbar.

Herstellungsbeispiel für Cholesteryldextran

3 g Dextran und 0,2g 1 werden in Gegenwart von 5 ml Pyridin in 80ml Dimethylsulfoxid umgesetzt (8 Stunden bei 80° C). Nach Zugabe von 500 ml Ethanol fällt das Produkt bei 0° C aus. Die weitere Reinigung erfolgt durch Dialyse gegen Wasser.

Herstellungsbeispiel für Cholesterylhydroxyethylcellulose

Hydroxyethylcellulose wird 24 Stunden bei 60° C und einem Druck von 10^{-2} mbar getrocknet. Eine Mischung von 2 g getrockneter Hydroxyethylcellulose, 120 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon und 30 ml wasserfreiem Pyridin wird entgast und unter Argon 38 Stunden bei 60° C gerührt. Die leicht gelb gefärbte, hochviskose Lösung wird mit 0,09 g (0,20 mmol) Cholesterinchloroformiat in 7 ml N-Methylpyrrolidon versetzt. Man rührt 18 Stunden bei 60° C unter Argon. Die Cholesterylhydroxyethylcellulose wird in Aceton gefällt und bei 10 mbar getrocknet. Zur weiteren Reinigung wird die Cholesterylhydroxyethylcellulose 24 Stunden im Soxhlet-Extraktor mit Benzol extrahiert und anschließend 24 Stunden bei 10^{-2} mbar getrocknet.

Herstellungsbeispiel für Stearylhydroxyethylcellulose

Hydroxyethylcellulose wird 24 Stunden bei 60° C und einem Druck von 10^{-2} mbar getrocknet. Eine Mischung von 2 g getrockneter Hydroxyethylcellulose, 120 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon und 30 ml wasserfreiem Pyridin wird entgast und unter Argon 38 Stunden bei 60 °C gerührt. Die leicht gelb gefärbte, hochviskose Lösung wird mit 0,06 g (0,20 mmol) Stearinsäurechlorid in 5 ml N-Methylpyrrolidon versetzt. Man rührt 24 Stunden bei 60° C unter Argon. Die Stearylhydroxyethylcellulose wird in Aceton gefällt und bei 10 mbar getrocknet. Man löst die Stearylhydroxyethylcellulose in ca. 200 ml Wasser (24 Stunden rühren), fällt erneut aus Aceton und trocknet 24 Stunden bei 10^{-2} mbar.

Herstellungsbeispiel für Oleylhydroxyethylcellulose

Hydroxyethylcellulose wird 24 Stunden bei 60° C und einem Druck von 10^{-2} mbar getrocknet. Eine Mischung von 2 g getrockneter Hydroxyethylcellulose, 120 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon und 30 ml wasserfreiem Pyridin wird entgast und unter Argon 38 Stunden bei 60° C gerührt. Die leicht gelb gefärbte, hochviskose Lösung wird mit 0,06 g (0,20 mmol) Ölsäurechlorid in 5 ml N-Methylpyrrolidon versetzt. Man rührt 24 Stunden bei 60° C unter Argon. Die Oleylhydroxyethylcellulose wird in Aceton gefällt und bei 10 mbar getrocknet. Man löst die Oleylhydroxyethylcellulose in ca. 200 ml Wasser (24 Stunden rühren), fällt erneut aus Aceton und trocknet 24 Stunden bei 10^{-2} mbar.

Herstellungsbeispiel für Palmitylhydroxyethylcellulose

Hydroxyethylcellulose wird 24 Stunden bei 60° C und einem Druck von 10⁻² mbar getrocknet. Eine Mischung von 2 g getrockneter Hydroxyethylcellulose, 120 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon und 30 ml wasserfreiem Pyridin wird entgast und unter Argon 38 Stunden bei 60° C gerührt. Die leicht gelb gefärbte, hochviskose Lösung wird mit 0,05 g (0,20 mmol) Palmitinsäurechlorid in 5 ml N-Methylpyrrolidon versetzt. Man rührt 24 Stunden bei 60° C unter Argon. Die Palmitylhydroxyethylcellulose wird in Aceton gefällt und bei 10 mbar getrocknet. Man löst die Palmitylhydroxyethylcellulose in ca. 200 ml Wasser (24 Stunden rühren), fällt erneut aus Aceton und trocknet 24 Stunden bei 10⁻² mbar.

Herstellungsbeispiel für Dodecylpolyacrylat

5 g Polyacrylsäure ($M = 450.000 \text{ g mol}^{-1}$) und eine Spatelspitze 4-Dimethylamino-pyridin werden in 150 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon bei 60° C gelöst. Dann tropft man eine Lösung von 0,389 g (2,10 mmol) Dodecylamin und 0,475 g (2,30 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml N-Methylpyrrolidon zu. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden bei 60° C gerührt und dann mit Aceton ausgefällt. Die ausgefallene Substanz wird in ca. 100 ml Wasser gegeben und mit 20-40 ml Natronlauge (40 %-ig) versetzt. Man behandelt das Gel mehrmals mit Aceton und trocknet dann bei 10 mbar. Die erhaltene Masse wird in ca. 250 ml Wasser gelöst, mit Methanol ausgefällt und im Membranpumpenvakuum getrocknet. Man wiederholt diesen Vorgang und trocknet dann 24 Stunden bei einem Druck von 10 mbar.

Herstellungsbeispiel für Stearoylpolyacrylat

5 g Polyacrylsäure ($M = 450.000 \text{ g mol}^{-1}$) und eine Spatelspitze 4-Dimethylamino-pyridin werden in 150 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon bei 60° C gelöst. Dann tropft man eine Lösung von 0,566 g (2,10 mmol) Stearylamin und 0,475 g (2,30 mmol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml N-Methylpyrrolidon zu. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden bei 60° C gerührt und dann mit Aceton ausgefällt. Die ausgefallene Substanz wird in ca. 100 ml Wasser gegeben und mit 20-40ml Natronlauge (40 %-ig) versetzt. Man behandelt das Gel mehrmals mit Aceton und trocknet dann bei 10 mbar. Die erhaltene Masse wird in ca. 250 ml Wasser gelöst, mit Methanol ausgefällt und im Membranpumpenvakuum getrocknet. Man wiederholt diesen Vorgang und trocknet dann 24 Stunden bei einem Druck von 10 mbar.

Herstellungsbeispiel für PEG-800 diglycyrrhetinylstearat

10 g Glycyrrhetinylstearat werden mit 10 g K_2CO_3 (wasserfrei) in 50 ml $SOCl_2$ ca. 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Überschüssiges $SOCl_2$ wird im Wasserstrahlvakuum abgezogen, der Rückstand in 150 ml siedendem Hexan aufgenommen und heiß abfiltriert. Das Filtrat wird bis zur Trockene eingedampft und das Produkt für 3 Stunden an der Ölpumpe getrocknet. Das entstandene Säurechlorid wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die Umsetzung (und Aufarbeitung) mit 40 g Polyethylenoxid ($M = 35.000 \text{ g mol}^{-1}$) erfolgt analog zum Herstellungsbeispiel für PEG-800-Chol₂.

Herstellungsbeispiel für PEG-800 diazelat

Die Umsetzung von Polyethylenoxid ($M = 35.000 \text{ g mol}^{-1}$) mit Azelainsäuredichlorid erfolgt analog der Vorschrift mit Cholesterylchloroformiat. Zur Verseifung der freien Carbonsäurechloridgruppen wird das Polymer 24 Stunden in einer Mischung Aceton : Wasser = 95 :5 gerührt.

Herstellungsbeispiel für PEG-800 diretinat

44 g (1,26 mmol) wasserfreies Polyethylenoxid ($M = 35.000 \text{ g mol}^{-1}$) werden in 100ml CH_2Cl_2 abs. unter N_2 - Atmosphäre 12 Stunden bei Raumtemperatur mit 3,02 g (10 mmol) Retinsäure, 2,08 g (10 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid und 12 mg (0,1 mmol) Dimethylaminopyridin gerührt. Zur Reinigung wird das Polymer 3 mal in je 1,5 l Diethylether, 2 mal in je 1,5 l Petrolether (Siedebereich 40 - 60° C) ausgefällt und anschließend zweimal aus ca. 1 l Aceton umkristallisiert. Das Produkt wird durch Gefriertrocknen aus Benzol von Lösungsmittelspuren befreit.

Herstellungsbeispiel für Stearylpolyvinylalkohol

5 g Polyvinylalkohol ($M=250.000 \text{ g mol}^{-1}$) und eine Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin werden in 150 ml wasserfreiem N-Methylpyrrolidon bei 60°C gelöst. Dann tropft man eine Lösung von 0,5 g Stearinsäure und 0,475 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 ml N-Methylpyrrolidon zu. Der Reaktionsansatz wird 24 Stunden bei 60°C gerührt und dann mit Aceton ausgefällt. Man fällt das Polymer 3 mal aus Methanol um. Die erhaltene Masse 48 Stunden bei einem Druck von 10^{-2} mbar getrocknet.

Herstellungsbeispiel für Copolymer aus Methacrylsäureglucosamid und Cholesterylmethacrylat

Eine Lösung von 5 g (20,2 mmol) Methacrylsäureglucosamid, 0,046 g (0,1 mmol) Cholesterylmethacrylat und 7 mg Azoisobutyronitril in 50 ml Tetrahydrofuran und 15 ml Wasser (deionisiert) wird 48 Stunden bei 60°C gerührt. Der Ansatz wird aus 700 ml Aceton gefällt. Das im Membranpumpenvakuum getrocknete Produkt wird in ca. 50 ml Wasser gelöst und die unlöslichen Bestandteile abzentrifugiert. Die Lösung wird erneut gefällt und bei einem Druck von 10^{-2} mbar getrocknet.

Herstellungsbeispiel für Copolymer aus Polyvinylpyrrolidon und Cholestylmethacrylat

Zu 150 ml Ethanol (96 %, dest.) werden 15 g (134,94 mmol) Vinylpyrrolidon, 0,5 g (1,10 mmol) Cholesterylmethacrylat und 100 mg Azoisobutyronitril gegeben. Die Suspension wird entgast und unter Argon 18 Stunden bei 60°C gerührt. Der Reaktionsansatz wird aus 2 l Ether gefällt. Die Substanz wird in Chloroform gelöst und erneut aus Ether gefällt. (Vorgang 2 bis 3 mal wiederholen.)

Herstellungsbeispiel für Cholesterylmethacrylat

Zu 20 g (51,72 mmol) Cholesterin und 8 ml Triethylamin in 170 ml Dichlormethan (abs.) tropft man eine Lösung von 6 ml Methacrylsäurechlorid in 30 ml Dichlormethan. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand dreimal aus ca. 400 ml Ethanol (95 %) umkristallisiert. Man trocknet 24 Stunden bei einem Druck von 10^{-2} mbar.

Herstellungsbeispiel für Methacrylsäureglucosamid

Zu einer Suspension von 25 g Glucosaminhydrochlorid in 100 ml Methanol (abs.) gibt man bei 4-10°C Innentemperatur 80 ml einer frisch bereiteten 1,5 M-Natriummethylatlösung. Es werden nun insgesamt 20 ml Methacrylsäurechlorid in 1 ml Portionen im Wechsel mit Natriummethylatlösung so zugegeben, daß der pH-Wert nach Zugabe der Natriummethylatlösung wieder zwischen 8 und 9 liegt. Die Suspension wird 1,5 l Petrol-ether (30/70) eingetragen, der Niederschlag abgesaugt und in Membranpumpenvakuum getrocknet. Der Feststoff wird in ca. 250 ml Methanol unter Rückfluß erhitzt und heiß abgesaugt. Man läßt über Nacht im Gefrierfach stehen, saugt ab und trocknet im Vakuum.

Herstellungsbeispiel für eine mit Cholesterin modifizierte Wundauflage

I. Polyurethanfolie

0,70 g Polyurethanfolie (Polymernetzwerk aus Polyethylenoxid und Hexamethylendiisocyanat) wird unter 50 ml absorbiertes Methylenchlorid gegeben. Zu dieser Mischung gibt man unter Argonatmosphäre 2 g Cholesterylchloroforniat und 2 ml absolutes Pyridin und läßt 8 Stunden bei Raumtemperatur reagieren. Der Ansatz wird anschließend in 400 ml Aceton geschüttet und die Folie noch 5 mal mit je 50 ml Methylenchlorid und 5 mal mit je 50 ml Aceton extrahiert. Anschließend wird die Folie im Ölvakuum 48 Stunden getrocknet.

II. PEG-diisocyanat

20 g Polyethylenoxid ($M = 35.000 \text{ g mol}^{-1}$) werden in 100 ml absolutem Methylenchlorid gelöst und unter Argonatmosphäre mit 10 ml Hexamethylendiisocyanat und 3 ml absolutem Pyridin versetzt. Der Ansatz wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Polymer anschließend in 1,5 l Petrolether ausgefällt. Das Polymer wird in 100 ml absolutem Methylenchlorid aufgenommen und der Ausfällvorgang noch 3 mal wiederholt. Das Polymer wird anschließend aus Benzol gefriergetrocknet.

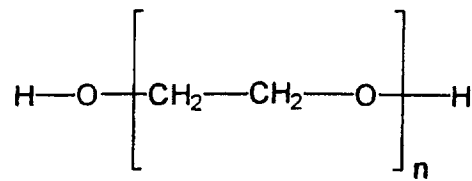
III. Mit PEG-diisocyanat modifizierte Wundauflage

0,5 g der Polyurethanfolie (aus I.) werden zusammen mit PEG-diisocyanat und 1 ml absolutem Pyridin unter Argonatmosphäre in 50 ml absolutes Methylenchlorid gegeben. Der Ansatz wird 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zur Reinigung der Folie wird sie 10 mal mit je 50 ml absolutem Methylenchlorid extrahiert und anschließend 48 Stunden im Ölvakuum getrocknet.

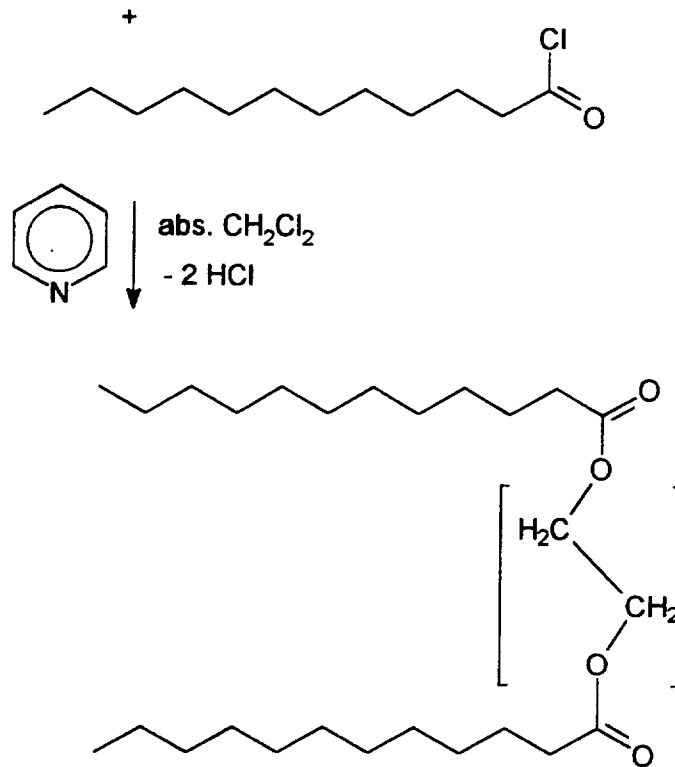
IV. Mit Cholesterin modifizierte Wundauflage

0,50 g der PEG-diisocyanat-modifizierten Wundauflage (aus III) werden zusammen mit 1 g Cholesterin und 1 ml absolutem Pyridin unter Argonatmosphäre in 50 ml absolutes Methylenchlorid gegeben. Der Ansatz wird 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Folie wird anschließend durch je 5 malige Extraktion mit Methylenchlorid und Aceton gereinigt.

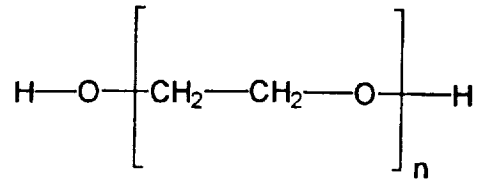
Darstellung des Triblockcopolymer F



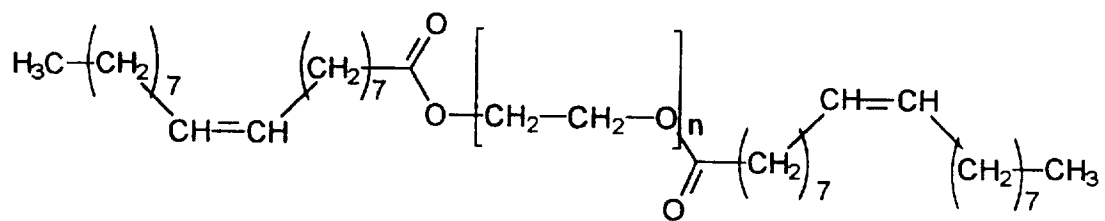
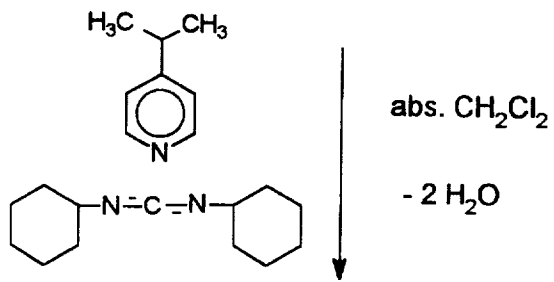
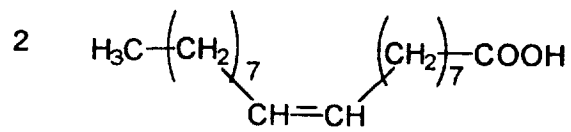
2



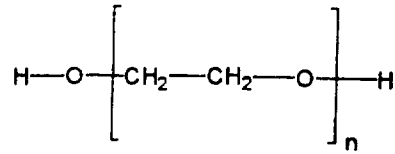
Darstellung des Triblockcopolymer B



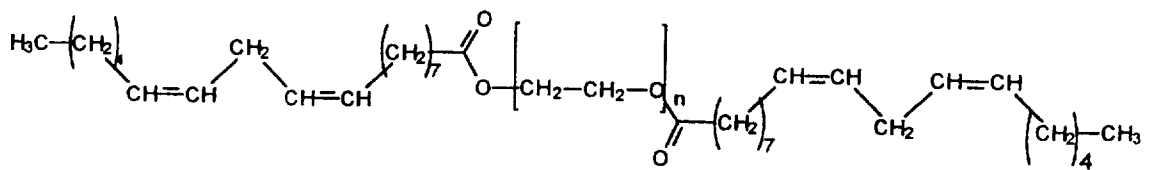
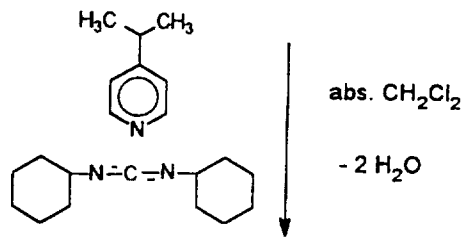
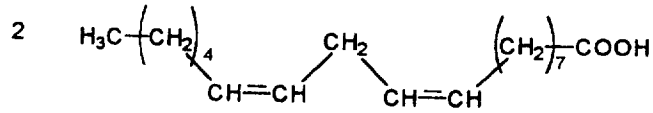
+



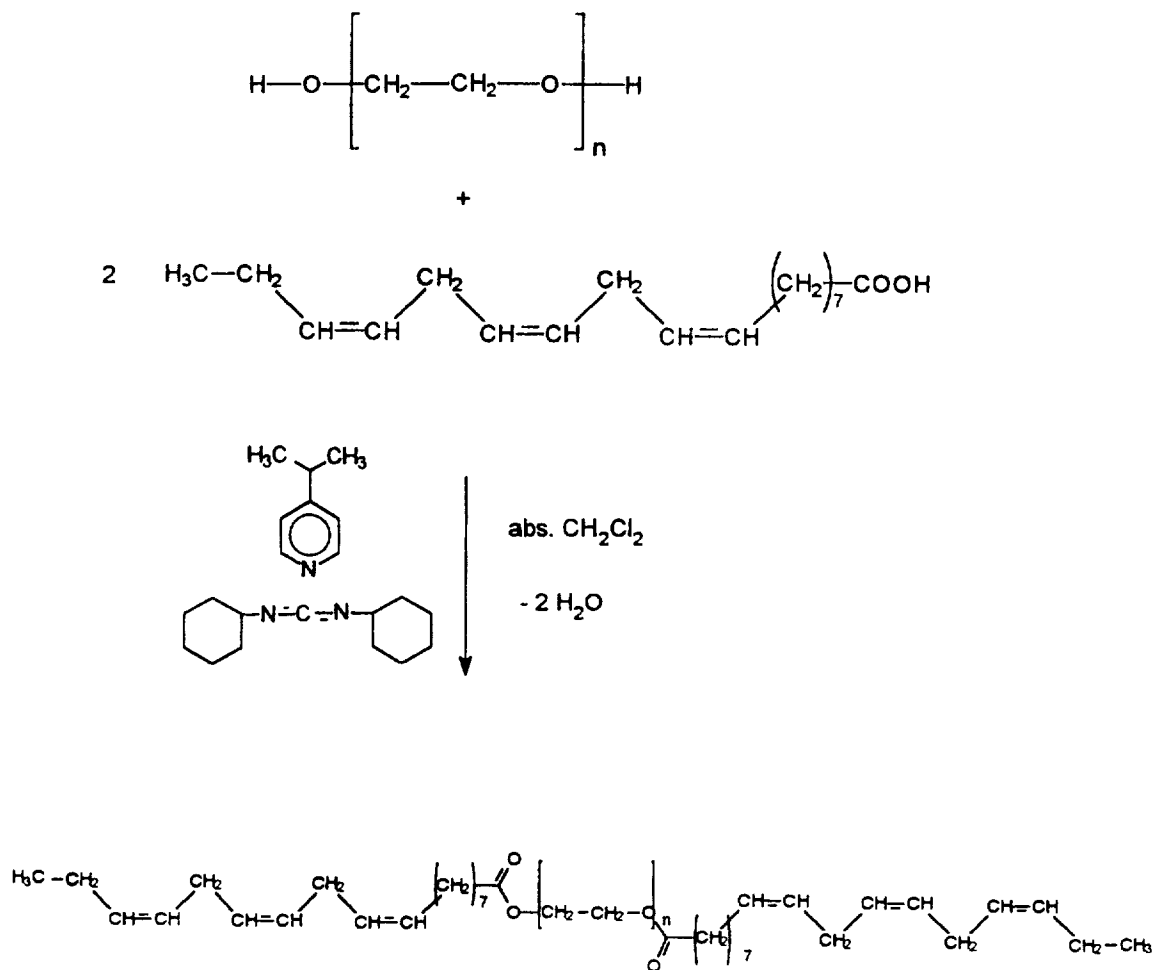
Darstellung des Triblockcopolymer C



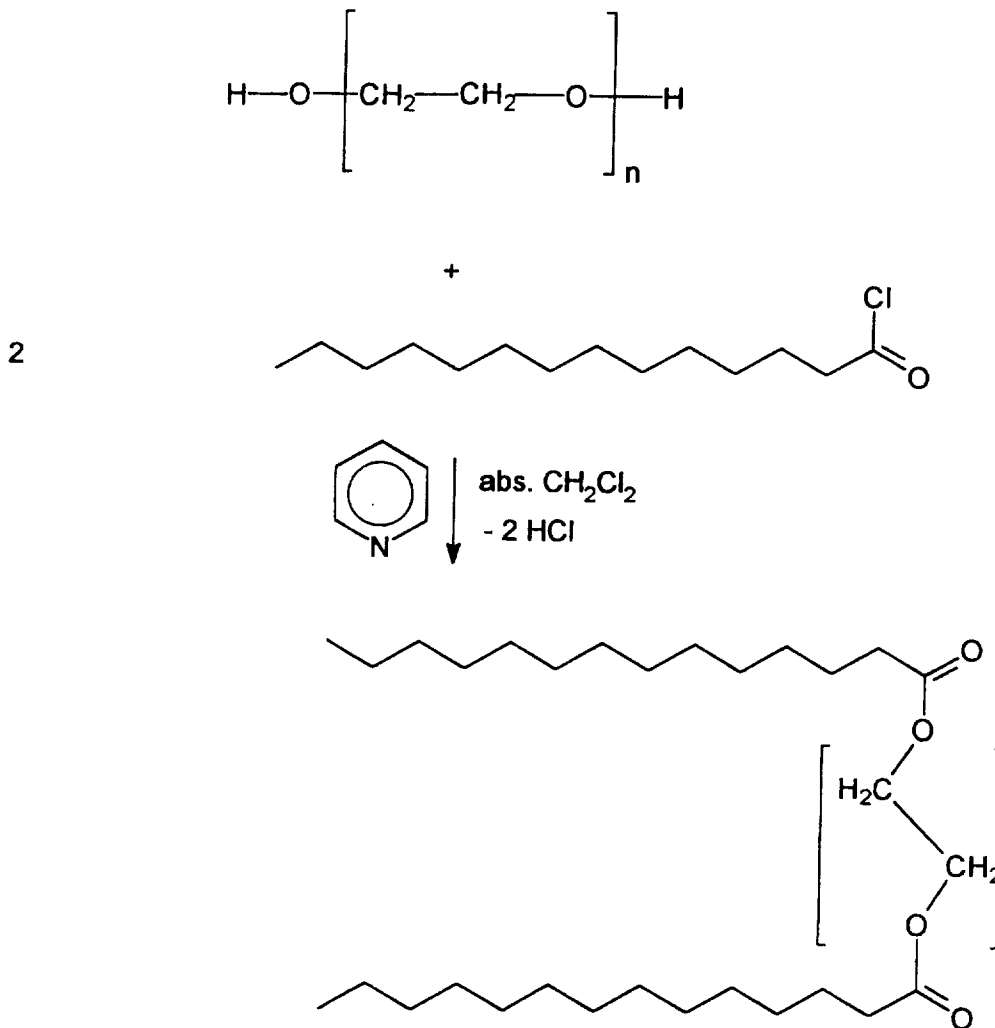
+



Darstellung des Triblockcopolymer D



Darstellung des Triblockcopolymer G



Nachdem das Polyethylenoxid in 1dl abs. Methylenchlorid gelöst wird, werden unter Stickstoffatmosphäre 7g entsprechende Carbonsäure ($\approx 30\text{mmol}$, im Überschuß), 4,6g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 3ml (Spatelspitze) Dimethylaminopyridin zugegeben. Das Reaktionsgemisch ließ man bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren während 15 Stunden reagieren.

Anschließend werden die Lösungen aller Triblockcopolymer A-H in ein Tropftrichter versehen und drei mal in je 1,5l Diethylether und zwei mal in je 1,5l Petrolether unter langsamem Zutropfen und kräftigem Rühren ausgefällt. Danach wird der Niederschlag abfiltriert und am Rotationsverdampfer zur Trockene einrotiert. Das getrocknete Triblockcopolymer wird in 0,5 l Aceton in der Hitze gelöst bis eine klare Lösung entstand und bei -20°C während drei Stunden auskristallisiert, um die polaren Verunreinigungen zu entfernen. Darauf wird das Triblockcopolymer abfiltriert,

in 1,5 l Petrolether ausgefällt und nochmals in 0,5 l Aceton umkristallisiert. Anschließend wird das Triblockcopolymer nochmals in 1,5 l Diethylether und 1,5 l Petrolether ausgefällt, filtriert und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene einrotiert. Das feine weiße Pulver wird in 1dl Benzol unter leichter Erwärmung gelöst, bis eine klare Lösung sichtbar wird, in flüssigem Stickstoff eingefroren und während ca. 45 Stunden an der Ölpumpe unter Vakuum gefriergetrocknet.

Herstellungsbeispiel 1 für Vesikel:

176 mg Dimethyldioctadecylammoniumchlorid werden in 8 ml bidestillierten Wassers bei 60° C suspendiert. Die Suspension wird 45 - 60 min bei 60°C in einem Ultraschallbad (Laboratory Supplies Co.) beschallt. Nach Abkühlen wird eine Vesikelsuspension erhalten.

Herstellungsbeispiel 2 für Vesikel:

176 mg Dimethyldioctadecylammoniumbromid werden in 8 ml bidestillierten Wassers bei Raumtemperatur suspendiert. Die Suspension wird 45 - 60 min bei Raumtemperatur in einem Ultraschallbad (Laboratory Supplies Co.) unter Stickstoff beschallt. Es wird eine Vesikelsuspension erhalten.

Herstellungsbeispiel 3 für Vesikel:

176 mg 1-Palmitoleyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholin werden in 8 ml bidestillierten Wassers bei Raumtemperatur suspendiert. Die Suspension wird 45 - 60 min bei Raumtemperatur in einem Ultraschallbad (Laboratory Supplies Co.) unter Stickstoff beschallt. Es wird eine Vesikelsuspension erhalten.

Herstellungsbeispiel 4 für Vesikel:

176 mg 1-Palmitoleyl-2-oleyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholin werden in 8 ml bidestillierten Wassers bei Raumtemperatur suspendiert. Die Suspension wird 45 - 60 min bei Raumtemperatur in einem Ultraschallbad (Laboratory Supplies Co.) unter Stickstoff beschallt. Es wird eine Vesikelsuspension erhalten.

Herstellungsbeispiel 5 für Vesikel:

176 mg Dimyristoleylphosphatidylcholin werden in 8 ml bidestillierten Wassers bei 60° C suspendiert. Die Suspension wird 45 - 60 min bei Raumtemperatur suspen-

diert. Die Suspension wird 45 - 60 min bei Raumtemperatur in einem Ultraschallbad (Laboratory Supplies Co.) unter Stickstoff beschallt. Es wird eine Vesikelsuspension erhalten.

Herstellungsbeispiel 6 für Vesikel:

176 mg 1-Palmitoleyl-2-oleyl-3-phosphatidylglycerin werden in 8 ml bidestillierten Wassers bei Raumtemperatur suspendiert. Die Suspension wird 45 - 60 min bei Raumtemperatur in einem Ultraschallbad (Laboratory Supplies Co.) unter Stickstoff beschallt. Es wird eine Vesikelsuspension erhalten.

Beispiel 1

Eine in Herstellungsbeispiel 1 für Vesikel erhaltene Vesikelsuspension wird zu einer Dispersion von 50 mg PEG-800-Chol₂ in 2 ml bidestillierten Wassers gegeben. Die Mischung geliert im Verlaufe weniger Minuten.

Beispiel 2

Eine in Herstellungsbeispiel 2 für Vesikel erhaltene Vesikelsuspension wird zu einer Dispersion von 50 mg PEG-800-Chol₂ in 2 ml bidestillierten Wassers gegeben. Die Mischung geliert im Verlaufe weniger Minuten.

Beispiel 3

Eine in Herstellungsbeispiel 3 für Vesikel erhaltene Vesikelsuspension wird zu einer Dispersion von 50 mg PEG-800-Chol₂ in 2 ml bidestillierten Wassers gegeben. Die Mischung geliert im Verlaufe weniger Minuten.

Beispiel 4

Eine in Herstellungsbeispiel 4 für Vesikel erhaltene Vesikelsuspension wird zu einer Dispersion von 50 mg PEG-800-Chol₂ in 2 ml bidestillierten Wassers gegeben. Die Mischung geliert im Verlaufe weniger Minuten.

Beispiel 5

Eine in Herstellungsbeispiel 5 für Vesikel erhaltene Vesikelsuspension wird zu einer Dispersion von 50 mg PEG-800-Chol₂ in 2 ml bidestillierten Wassers gegeben. Die Mischung geliert im Verlaufe weniger Minuten.

Beispiel 6

a) Eine in Herstellungsbeispiel 56 für Vesikel erhaltene Vesikelsuspension wird zu einer Dispersion von 50 mg PEG-800-Chol₂ in 2 ml bidestillierten Wassers gegeben. Die Mischung geliert im Verlaufe weniger Minuten.

b) 1% Glycerylstearat SE, 3% Glycerylstearat Citrat, 3% Glycerin, 1% PEG-800 Distearat und 92% Wasser werden auf 70°C erhitzt und anschließend wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Man erhält ein Vesikelgel.

Beispiel 7

Zu 5 ml frischen menschlichen Blutes wird eine Dispersion von 50 mg PEG-800-Chol₂ in 2 ml bidestillierten Wassers gegeben. Im Verlaufe weniger Minuten tritt eine Gelierung des Blutes ein, wobei sich unter nachfolgenden Tests die Lebensfähigkeit der involvierten Blutzellen herausstellt.

Beispiel 8

Duschgel-Grundlage

a) 100 mg Pentaethylenglykolmonododecylether und 0,1 mg Natriumdodecylsulfat werden in 5 ml bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 50 mg Cetylhydroxyethylcellulose führt zu einem transparenten doppelbrechenden Gel bei 57° C („vernetzte lamellare Phase“).

b) 100 mg Pentaethylenglykolmonododecylether und 0,1 mg Natriumdodecylsulfat werden in 5 ml bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 200 mg PEG(35.000)-distearat führt bei 57° C zu einem transparenten lamellaren Gel.

c) Es werden 0,5 g Pentaethylenglykolmonododecylether und 200 mg PEG(35.000)dicholesterat in 4 g bidestillierten Wassers gelöst. Es werden 0,5 g Dekan zugegeben und die Mischung wird homogenisiert. Im Temperaturbereich von 32°C - 50°C bildet sich ein transparentes lamellares Gel.

d) 0,5 g Dimethyldidodecylammoniumbromid werden in 10 ml bidestillierten Wassers gelöst. Die entstehende lamellare Struktur kann durch Zugabe von 200 mg PEG(35.000)distearat in ein opakes lamellares Gel überführt werden.

e) 0,5 g Dimethyldidodecylammoniumbromid werden in 10 ml bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 100 mg Cholesterylhydroxyethylcellulose führt zur Bildung eines opaken lamellaren Gels.

Beispiel 9

a) 50,5 mg N,N-Dimethyldodecylaminoxid und 86,9 mg n-Hexanol werden in 10 ml bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 100 mg PEG(35.000)distearat führt zur Bildung eines transparenten lamellaren Gels.

b) 57,4 mg N,N-Dimethyldodecylaminoxid und 92,0 mg n-Hexanol werden in 10 ml bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 100 mg Stearylhydroxyethylcellulose führt zur Bildung eines transparenten lamellaren Gels.

c) 68,8 mg N,N-Dimethyldodecylaminoxid und 97,1 mg n-Hexanol werden in 10 ml bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 200 mg Dodecylpolyacrylsäure führt zur Bildung eines transparenten lamellaren Gels.

Beispiel 10

Augenmakeup-Entfernergel

a) 141,0 mg Triethanolamin und 259,7 mg Ölsäure werden in 7,6 g bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 200 mg PEG(35.000)distearat führt zur Bildung eines opaken lamellaren Gels.

Beispiel 11

Gelgrundlage zur Behandlung von Sonnenbrand

a) 1 g Ölsäure (3,54 mmol) werden mit 1,77 ml 1M KOH versetzt. Die Mischung wird mit 8,2 ml bidestillierten Wassers verdünnt. Die entstehende lamellare Phase kann durch Zugabe von 200 mg PEG(35.000)dicholesterat in ein transparentes lamellares Gel überführt werden.

Grundlage zur Herstellung eines Aftershavegels

b) 0,5 g Ölsäure (1,77 mmol) werden mit 0,885 ml 1M KOH) und 9,1 ml bidestillierten Wassers versetzt. Es entsteht eine milchige, doppelbrechende Emulsion. Zu-

- 64 -

gabe von 200 mg Cetylhydroxyethylcellulose führt zur Bildung eines trüben lamellaren Gels.

Beispiel 12

Körperpflegegel mit hauteigenen Lipiden

134 mg Stearinsäure, 496 mg Palmitinsäure, 51 mg Myristinsäure, 446 mg Ölsäure, 168 mg Linolsäure und 49 mg Palmitoleinsäure (gesamt 1,344 g, („5 mmol“) werden mit 2,05 ml 1M NaOH versetzt und mit 10 ml bidestillierten Wassers verdünnt. Es entsteht eine milchige, doppelbrechende Emulsion, die sich durch Zugabe von 200 mg PEG(35.000)distearat in ein Gel überführen läßt.

Beispiel 13

Augenmakeup-Entfernergel

100 mg n-Octyl- β -D-glucopyranosid werden in 2 ml bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 50 mg PEG(35.000)distearat führt zur Bildung eines transparenten, lamellaren Gels.

Beispiel 14

Grundlage für ein Sonnenschutzgel, Haarpflegegel

350 mg PEG-2-cetyl-ether (Brij®52) und 150 mg Cholesterol werden in 9,5 g bidestillierten Wassers gelöst. Zugabe von 200 mg PEG(35.000)dicholesterat führt zur Bildung eines opaken, lamellaren Gels.

Beispiel 15

Grundlage zur Behandlung von Akne

a) 245 mg Glycerylmonocaprylat und 15 mg Natriumlauroyllactylat werden in 9,74 g bidestillierten Wassers gelöst. Zur entstehenden lamellaren Phase werden 50 mg Caprylic/Capric Triglycerid und anschließend 198 mg PEG(35.000)-distearat gegeben. Es entsteht ein opakes, doppelbrechendes Gel.

Grundlage zur Behandlung von Körpergeruch

b) 126 mg Glycerylmonocaprylat und 1,5 mg Natriumlauroyllactylat werden in 4,87 g bidestillierten Wassers gelöst. Es entsteht eine blau schillernde lamellare Phase. Zugabe von 74 mg PEG(35.000)-distearat führt zur Bildung eines opaken, doppelbrechenden Gels.

Desodorierendes Haarpflegegel

c) 116 mg Glycerylmonocaprylat, 1,5 mg Phosphatidylcholin (Epikuron 200) und 12 mg Natriumcocoylsarkosinat werden in 4,85 bidestillierten Wassers gelöst. Es bildet sich eine leicht opake lamellare Phase. Zugabe von 80 mg Natriumdodecylpolyacrylat führen zur Bildung eines transparenten, lamellaren Gels.

Gesichtreiniger

d) 99 mg Diglycerylmonocaprinat, 45 mg Glycerylmono-2-Ethylhexanoat und 4 mg Natriumlauroyllactylat werden in 4,85 bidestillierten Wassers gelöst. Es bildet sich eine transparente lamellare Phase. Zugabe von 60 mg Natriumdodecylpolyacrylat führen zur Bildung eines opaken, lamellaren Gels.

Körperpflegegel

e) 321 mg Glycerylmonocaprylat, 66 mg Diglycerinmonocaprinat, 13 mg hydriertes Sojalecithin („Phospholipon 90“), 5 mg 6-O-Palmitoyl-L-ascorbinsäure, 4 mg Natriumlauroyl-lactylat und 10 mg „Caprylic/capric Triglyceride“ werden in 9,55 g bidestillierten Wassers gelöst (gesamt 4,2 Gew.-% Lipide). Es bildet sich eine transparente, lamellare Phase. 61 mg Natriumdodecylpolyacrylat werden in 5 g dieser Mischung gelöst: Es bildet sich ein transparentes lamellares Gel.

Beispiel 16

pH sensitives Vesikelgel

a) 140 mg Ölsäure werden in 10 ml 0,2M N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-glycin)-Puffer (pH=8,7) suspendiert. Die Mischung wird 6 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. In dieser Zeit bildet sich spontan eine trübe Ölsäure/Oleat-Vesikelsus-

pension mit einer breiten Größenverteilung ($\approx 100 \text{ nm} - 1,5 \text{ }\mu\text{m}$). Zugabe von 200 mg PEG(35.000)dicholesterat führt zur Bildung eines trüben Gels.

Gelgrundlage für Antibiotika

b) 140 mg Ölsäure werden in 10 ml 0,2 M N,N-Bis-(2-hydroxyethyl)-glycin)-Puffer (pH = 8,7) suspendiert. Die Mischung wird 6 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. In dieser Zeit bildet sich spontan eine trübe Ölsäure/Oleat-Vesikelsuspension mit einer breiten Größenverteilung ($\approx 100 \text{ nm} - 1,5 \text{ }\mu\text{m}$). Zugabe von 200 mg Cholesterylhydroxyethylcellulose führt zur Bildung eines trüben Gels.

Liposomengel mit hydrophob modifiziertem Polyacrylat

c) 95 mg Triethylenglykol-monododecylether und 18 mg Cholesterin werden bei 80°C in 10 ml bidestillierten Wassers dispergiert und anschließend bei dieser Temperatur für ca. 1-2 min mit Ultraschall behandelt. Die resultierende transparente Vesikelsuspension (Durchmesser der Vesikel ca. 160 nm) kann durch Zugabe von 250 mg Polyacrylsäurecholesterat in ein transparentes Gel überführt werden.

Beispiel 17

Lecithingel

a) 120 mg Phosphatidylcholin (Epikuron 200) werden in 10 ml Chloroform gelöst. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen (so daß ein gleichmäßiger Lipidfilm an der Glasoberfläche gebildet wird) und der Rückstand 12 Stunden im Ölvakuum getrocknet. Es werden unter Stickstoffatmosphäre 10 ml Phosphatpuffer (100 mM, pH=7,5) zugegeben und die Mischung kräftig geschüttelt. Die entstehende Suspension wird 30 min bei Raumtemperatur mit Ultraschall behandelt. Es entsteht eine transparente Liposomensuspension. Zugabe von 200 mg Cetylhydroxyethylcellulose führt zu einem transparenten Gel.

Lecithingel

b) 100 mg Phosphatidylcholin (Epikuron 200) und 20 mg Cholesterin werden in 10 ml Chloroform gelöst. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen

(so daß ein gleichmäßiger Lipidfilm an der Glasoberfläche gebildet wird) und der Rückstand 12 Stunden im Ölvakuum getrocknet. Es werden unter Stickstoffatmosphäre 10 ml Phosphatpuffer (100 mM, pH=7,5) zugegeben und die Mischung kräftig geschüttelt. Die entstehende Suspension wird 30 min bei Raumtemperatur mit Ultraschall behandelt. Es entsteht eine transparente Liposomensuspension. Zugabe von 400 mg PEG(35.000)dicholesterat führt zu einem transparenten Gel.

Beispiel 18

Proteingel

a) 10 mg Rinderserumalbumin ($M \approx 67.000$ g / mol) werden in 10 ml Phosphatpuffer (0,1 M; pH = 7) gelöst und 200 mg Cholesterylhydroxyethylcellulose zugegeben. Im Verlauf von ca. 3 Stunden entsteht ein transparentes Gel honigartiger Konsistenz.

Proteingel

b) 10 mg Rinderserumalbumin werden in 10 ml Natriumborat (10mM, pH=9) gelöst und 200 mg PEG(35.000)dioleat zugegeben. Im Verlauf von ca. 30 min entsteht ein transparentes Gel.

Gelkonzentrat zur Behandlung von Wundbehandlung, Sonnenbrand

c) 1 ml Superoxiddismutase Lösung (Dismutin®-BT) und 20 mg PEG(35.000)distearat werden gemischt. Im Verlauf von ca. 30 min entsteht ein transparentes, grünliches Gel.

Proteingel

d) 5 mg Polylysinhydrochlorid werden in 10 ml Phosphatpuffer (0,1M, pH=7) gelöst und 200 mg PEG(35.000)dilinolat zugegeben. Es entsteht ein transparentes Gel.

Proteasegel

e) 10 mg Subtilisin Protease SP 544 (ca. 50% + Mannose) werden in 5 ml Phosphatpuffer (0,1M, pH=7) gelöst und 150 mg PEG(35.000)distearat zugegeben. Es entsteht ein transparentes Gel.

- 68 -

f) 20 ml Milch werden mit 0,4 g PEG-800 Distearat bei Raumtemperatur versetzt und gerührt. Man erhält ein weißes Gel.

g) 20 ml Milch werden mit 0,4 g PEG-800 Dicholesterat bei Raumtemperatur versetzt und gerührt. Man erhält ein weißes Gel, das zur Behandlung von Wunden, Sonnenbrand usw. verwendet werden kann.

h) 20 ml Milch werden mit 0,4 g Cetylhydroxyethylcellulose versetzt und gerührt. Man erhält ein weißes Milchgel.

Beispiel 19

Aftershave-Gel

	Gew.%
Acrylates/C ₁₀₋₃₀ Alkylacrylat Crosspolymer	0,25
PEG-40 hydriertes Rizinusöl	2,20
Tromethamine	0,45
Glycerin	2,50
Alkohol	20,00
PEG-800 Dicholesterat	1,00
Wasser	ad 100,00

Beispiel 20

Aftershave Creme (blutstillend)

	Gew.%
Glycerylstearat, PEG-100 Stearat	1,50
Glycerylsearat, Ceteareth-20	2,50
Gyceryllanolat	0,50
Paraffinöl	8,00
Glycerylcaprinat/caprylat	2,50
Hexyllaurat	1,50
Cetearylalkohol	1,50
Carbomer	0,20
Dimethicon	0,20
Natriumhydroxid	0,16
PEG-800 Dicholesterat	1,00
Wasser	ad 100,00

Beispiel 21Aftershave Creme (blutstillend)

	Gew.-%
Glyceryl Stearate Citrate	2,00
Hydrogenierte Kokosfettsäureglyceride	3,00
Myristyl Myristat	1,00
C ₁₂₋₁₅ Alkylbenzoat	1,30
Trisosterarin	2,50
Octylcocoat	6,00
Myristylalkohol	2,20
Behenylalkohol	1,20
Carbomer	0,20
Cylomethicon	1,00
Natriumhydroxid	0,29
PEG-800 Dicholesterat	1,00
Wasser	ad 100,00

Beispiel 22Aftershave Creme (blutstillend)

	Gew.-%
Polyglycerylmethylglucosedistearat	3,00
C ₁₂₋₁₅ Alkylbenzoat	1,80
Octylcocoat	4,00
Carbomer	0,20
Distarch Phosphat	4,00
Cyclomethicon	4,00
Natriumhydroxid	0,20
Glycerin	3,00
PEG-800 Dicholesterat	1,00
Wasser	ad 100,00

- 70 -

Beispiel 23Aftershave Creme (blutstillendend)

	Gew. %
PEG-20 Glyceryllaurat	4,00
PEG-8	1,50
Hamamelisextrakt	2,00
Glycerin	1,00
Aloe vera gel	0,30
PEG-800 Dicholesterat	1,00
Wasser	ad 100

Beispiel 24Aftershave Creme (blutstillendend)

	Gew. %
Oleth-20	4,30
Stearoylsarcosin	5,20
Myristoylsarcosin	1,90
Isopentan	3,75
Polydecen	1,90
Myristylalkohol	2,70
PEG-800 Dicholestearat	0,50
Dimethicon	0,20
Triethanolamin	2,60
Isobutan	1,25
Wasser	ad 100,00

Beispiel 25Mit Treibgas und erfindungsgemäßen Vernetzern versetzte lamellare Phase

	Gew. %
Natriumlauroyllactylat	0,28
PEG-800 Distearat	1,38
Glycerylcaproat	2,36
Isopentan	3,75
Isobutan	1,25
Wasser	ad 100,00

Beispiel 26Mit Treibgas und erfindungsgemäßen Vernetzern versetzte lamellare Phase

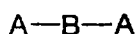
	Gew. %
PEG-800 Distearat	1,60
Ölsäure	8,00
Isopentan	3,75
Isobutan	1,25
Natriumhydroxid	1,17
Wasser	ad 100,00

Beispiel 27Verdünnung und erfindungsgemäße Vernetzung von Proliposomen mit Wasser zum Liposomengef

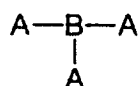
	Gew. %
Lecithin, Wasser, Ethanol (Natipide II von Nat- termann Phospolipid GmbH)	3,30
PEG-800 Distearat	2,00
Wasser	ad 100,00

Patentansprüche

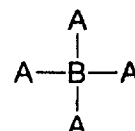
1. Strukturen auf der Grundlage von Lipiddoppelmembranen oder Peptiden, wobei in den inneren lipophilen Bereich der Lipiddoppelmembranen oder einen lipophilen Bereich der Peptide ein oder mehrere lipophile Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, oder wobei solche Moleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen an Lipiddoppelmembranen oder Peptiden andocken, und wobei solche Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen.
2. Strukturen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ihre äußere Gestalt durch eine im wesentlichen in sich geschlossene gekrümmte Lipid-Doppelmembran begrenzt werden.
3. Strukturen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie gewählt werden aus der Gruppe der lebenden oder abgetöteten eucaryotischen oder procaryotischen Zellen oder isolierter Organellen solcher Zellen, wobei in den inneren lipophilen Bereich der diese Zellen oder Zellorganellen begrenzenden Lipid-Doppelmembranen der lipophile Bereich oder die lipophilen Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, oder wobei solche Moleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen an Lipiddoppelmembranen andocken, und wobei solche Moleküle aus einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen.
4. Strukturen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den inneren lipophilen Bereich der Lipid-Doppelmembranen oder einen lipophilen Bereich der Peptide der lipophile Bereich oder die lipophilen Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, welche gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen welche folgenden Strukturschemata entsprechen:



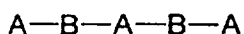
(1)



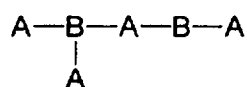
(2)



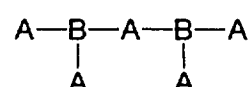
(3)



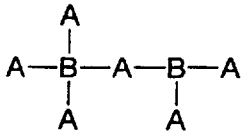
(4)



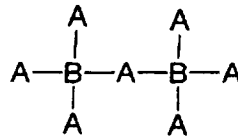
(5)



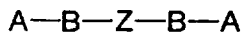
(6)



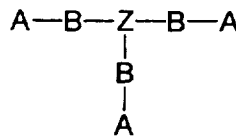
(7)



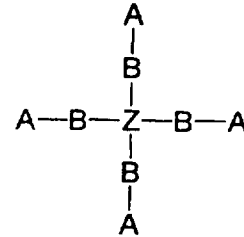
(8)



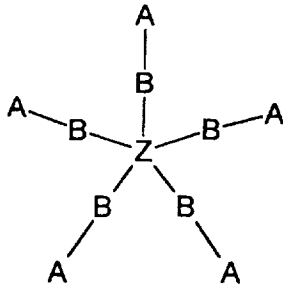
(9)



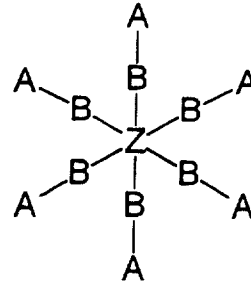
(10)



(11)



(12)



(13)

wobei B einen hydrophilen Bereich des jeweiligen Vernetzermoleküls symbolisiert und A jeweils hydrophobe Bereiche, welche auch innerhalb eines Moleküls unterschiedlicher chemischer Natur sein können, und wobei Z dabei eine Zentraleinheit darstellt, welche hydrophil oder hydrophob sein kann und in der Regel aus einem oligo- oder polyfunktionellen Molekülrest besteht.

5. Strukturen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den inneren lipophilen Bereich der Lipid-Doppelmembranen oder einen lipophilen Bereich der Peptide ein oder mehrere lipophile Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, oder wobei solche Moleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen an Lipid-doppelmembranen oder Peptiden andocken, welche gewählt werden aus der Gruppe

- der Polyethylenglycoether der allgemeinen Formel $\text{R-O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{-R}'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen,

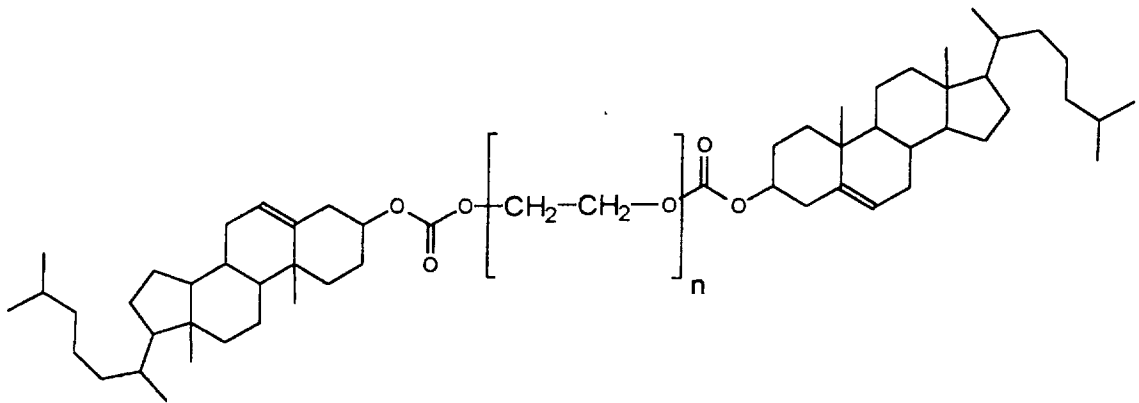
- 74 -

- der veretherten Fettsäureethoxylate der allgemeinen Formel $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-R'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen,
- der veresterten Fettsäureethoxylate der allgemeinen Formel $R-COO-(CH_2-CH_2-O)_n-C(O)-R'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen, der Polypropylenglycolether der allgemeinen Formel $R-O-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-R'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen, der veresterten Fettsäurepropoxylate der allgemeinen Formel $R-COO-(CH_2-CH(CH_3)-O)_n-C(O)-R'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste und n eine Zahl größer als 100 darstellen, der Polypropylenglycolether der allgemeinen Formel $R-O-X_n-Y_m-R'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste darstellen, wobei X und Y nicht identisch sind und jeweils entweder eine Oxyethylengruppe oder eine Oxypropylengruppe und n und m unabhängig voneinander Zahlen darstellen, deren Summe größer als 100 ist
- der veretherten Fettsäurepropoxylate der allgemeinen Formel $R-COO-X_n-Y_m-R'$, wobei R und R' unabhängig voneinander verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Aryl- oder Alkenylreste darstellen, wobei X und Y nicht identisch sind und jeweils entweder eine Oxyethylengruppe oder eine Oxypropylengruppe und n und m unabhängig voneinander Zahlen darstellen, deren Summe größer als 100 ist.

6. Strukturen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den inneren lipophilen Bereich der Lipid-Doppelmembranen oder der Peptide ein oder mehrere lipophile Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, oder wobei solche Moleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen an Lipiddoppelmembranen oder Peptiden andocken, und wobei diese Moleküle gewählt werden aus der Gruppe PEG-800-Distearat und das PEG-800-Dioleat. Auch das PEG-1600-Pentaerythri-

tyltetraistearat, das PEG-800 Methylglucosediolat, das PEG-1200-Sorbitantristearat, das PEG-2400-Sorbitolhexaistearat und das PEG-1200-Glyceryltristearat.

7. Strukturen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in den inneren lipophilen Bereich der Lipid-Doppelmembranen oder der Peptide ein oder mehrere lipophile Bereiche eines oder mehrerer Moleküle eintauchen, welche gewählt werden aus der Gruppe der Dicholesterylverbindungen des Typs



wobei n Zahlen bedeutet, die es dem Gesamtmolekül erlaubt, in Wasser löslich oder zumindest dispergierbar zu sein, typischerweise gewählt aus dem Bereich größer als 10, vorteilhaft aus dem Bereich 20 - 10⁷, ganz besonders vorteilhaft aus dem Bereich 120 - 1.200.

8. Verwendung von Substanzen, deren Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen, zur Vernetzung oder Verknüpfung von Strukturen auf der Grundlage von Lipiddoppelmembranen oder von Peptiden.

9. Verwendung von Substanzen, deren Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen, zur Vernetzung oder Verknüpfung von Liposomen oder flüssigkristallinen Strukturen.

10. Verwendung von Substanzen, deren Moleküle aus mindestens einem hydrophilen Bereich und mindestens einem lipophilen Bereich bestehen, zur Erhöhung der Stabilität vesikulärer Objekte, also unilamellarer, bi- oder multilamellarer Vesikel bzw. Liposomen.

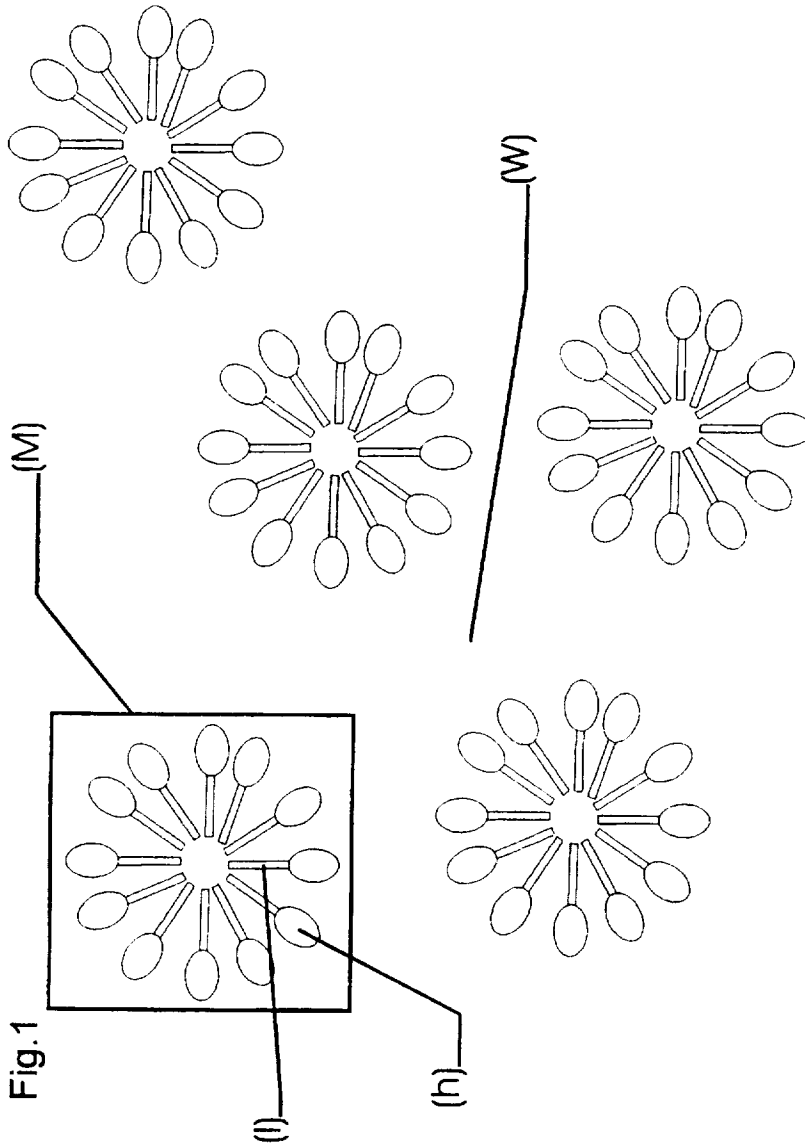
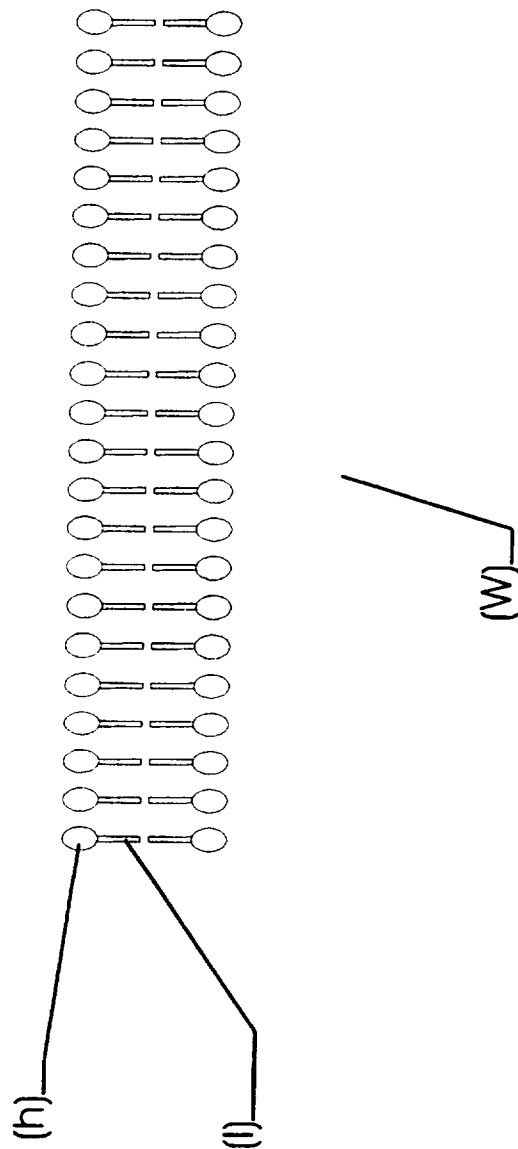


Fig. 2



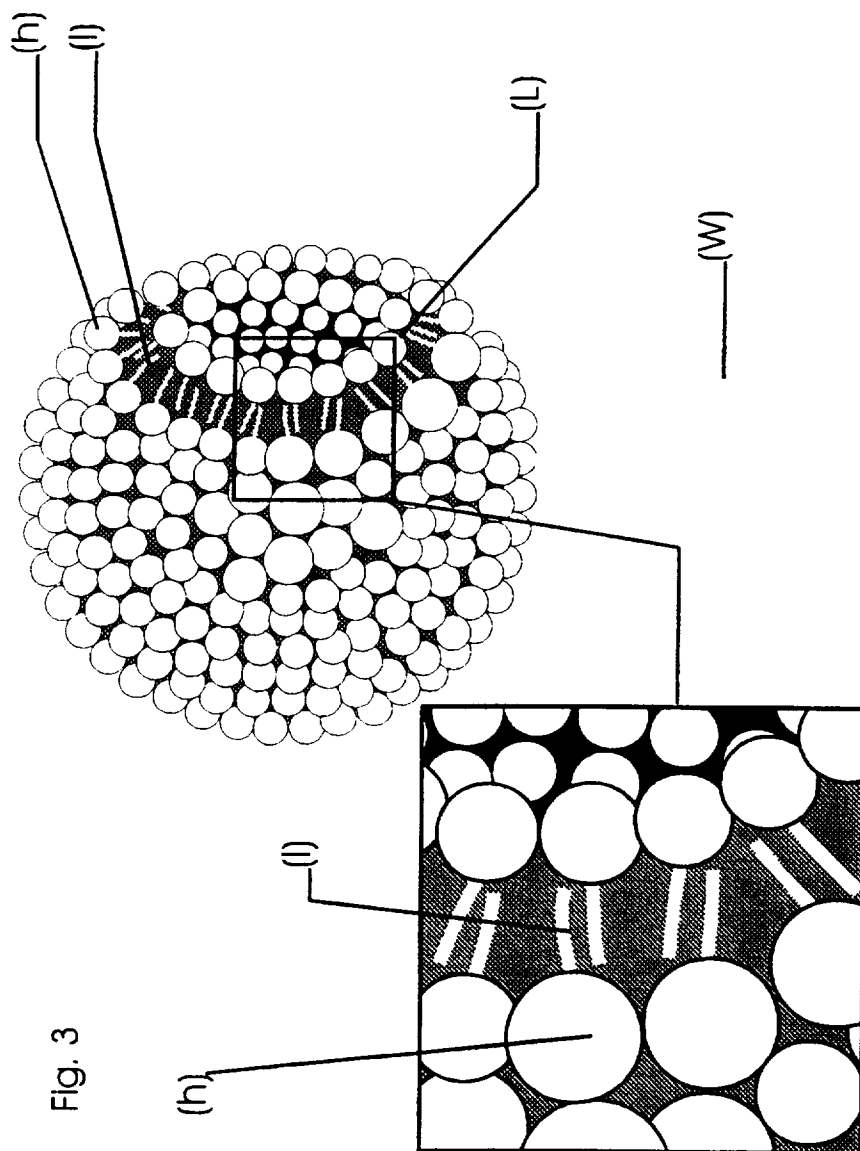


Fig. 3

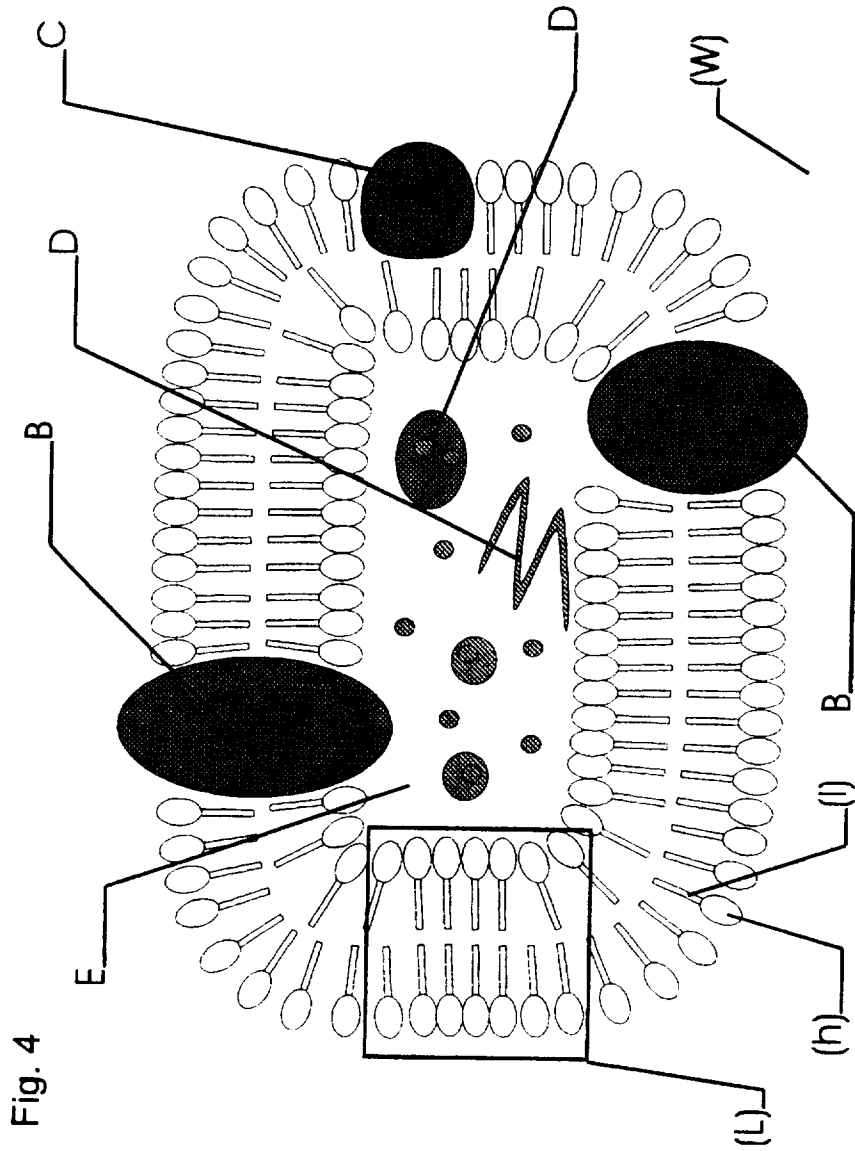


Fig. 4

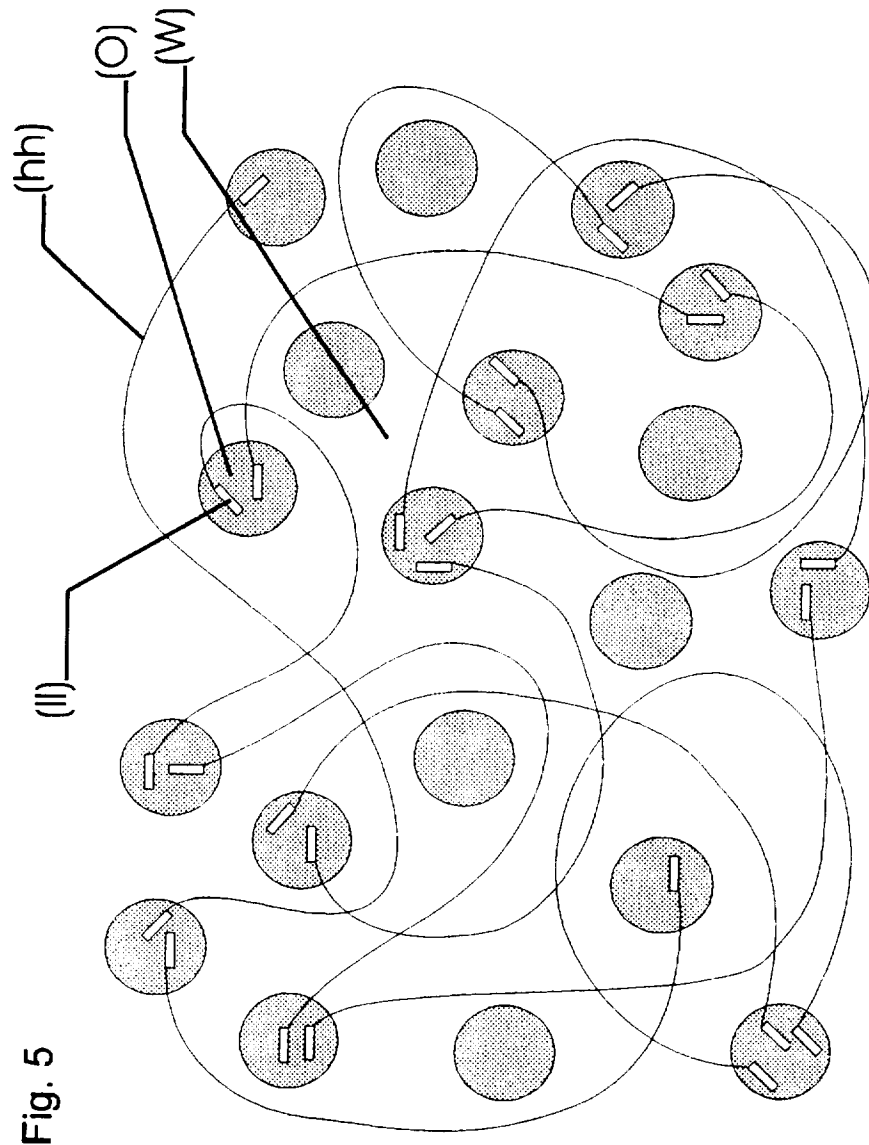
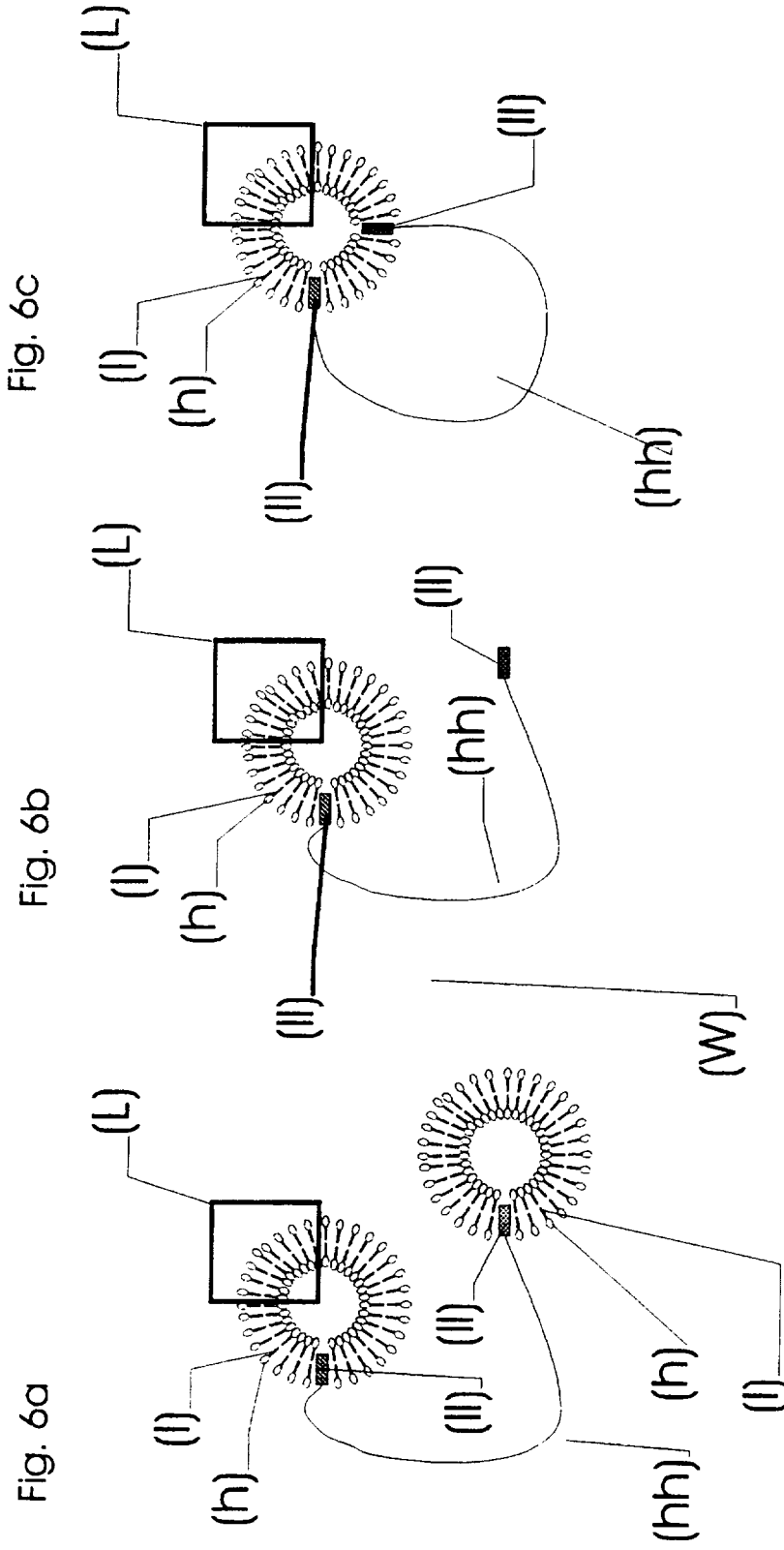


Fig. 5



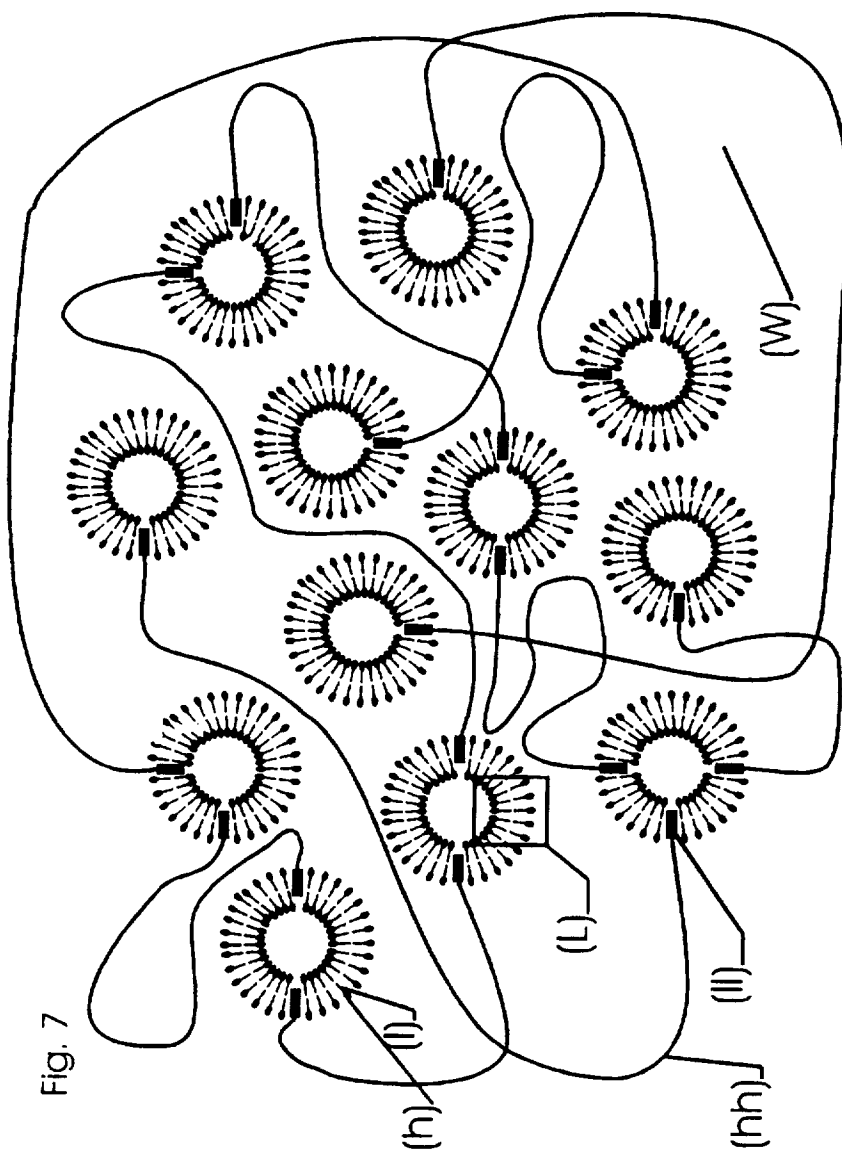


Fig. 7

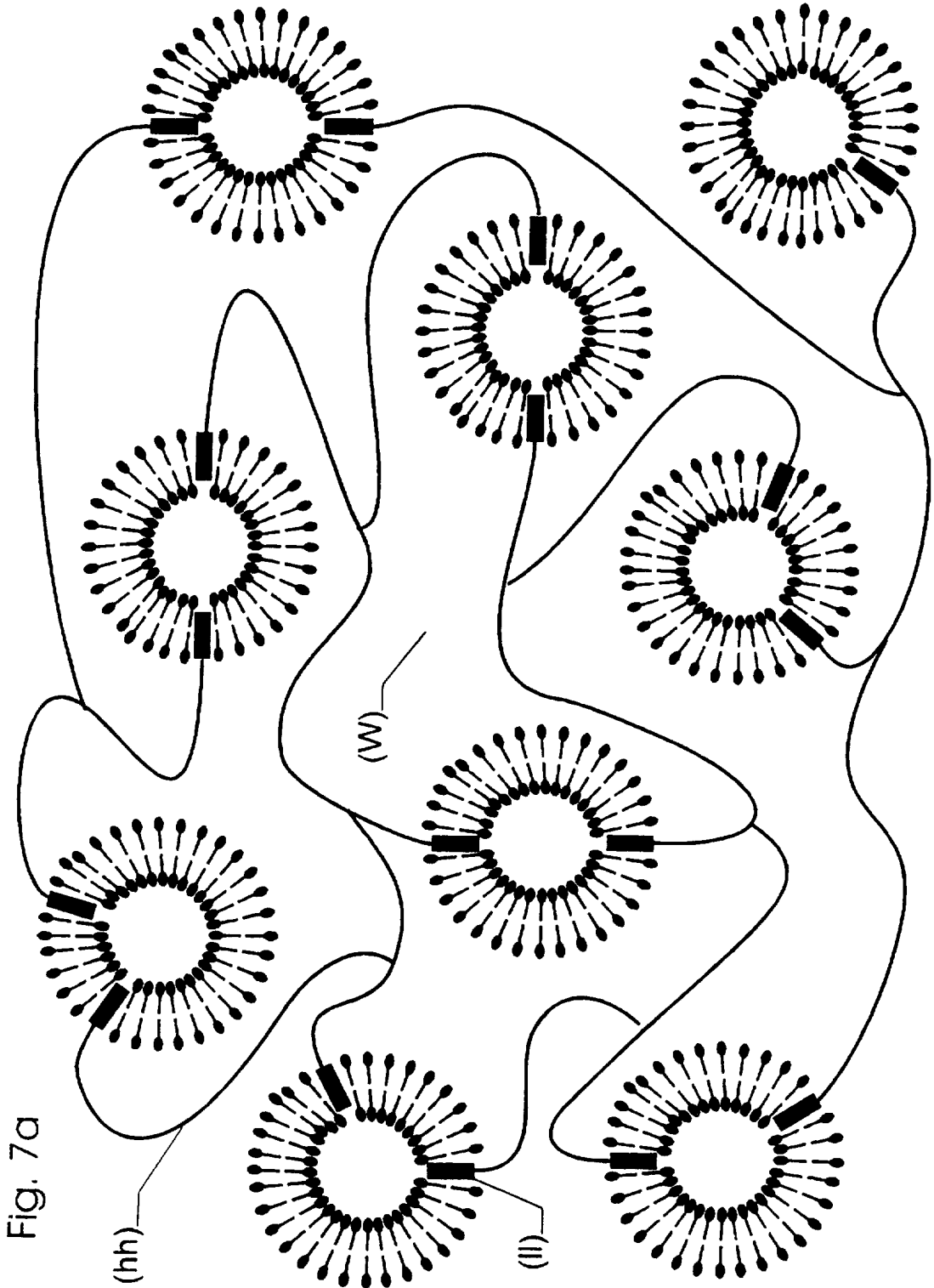


Fig. 7a

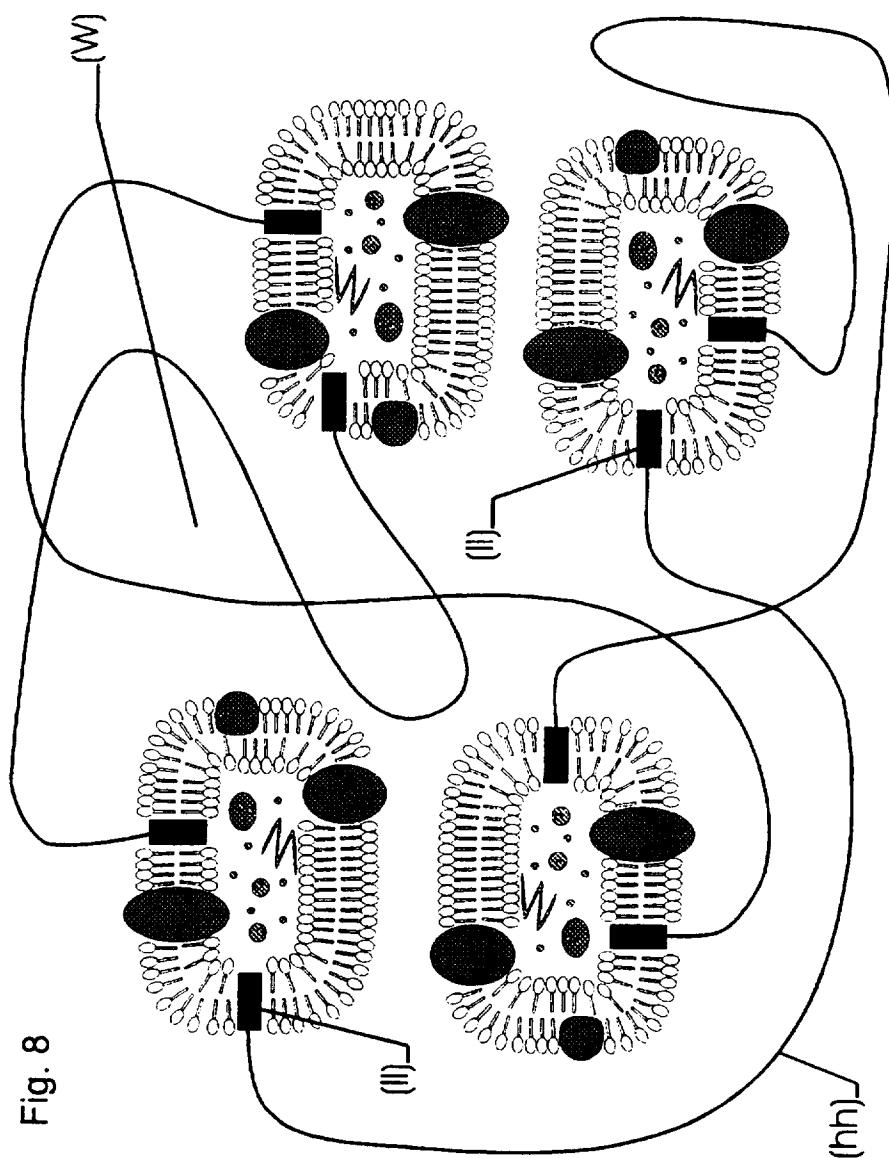


Fig. 8

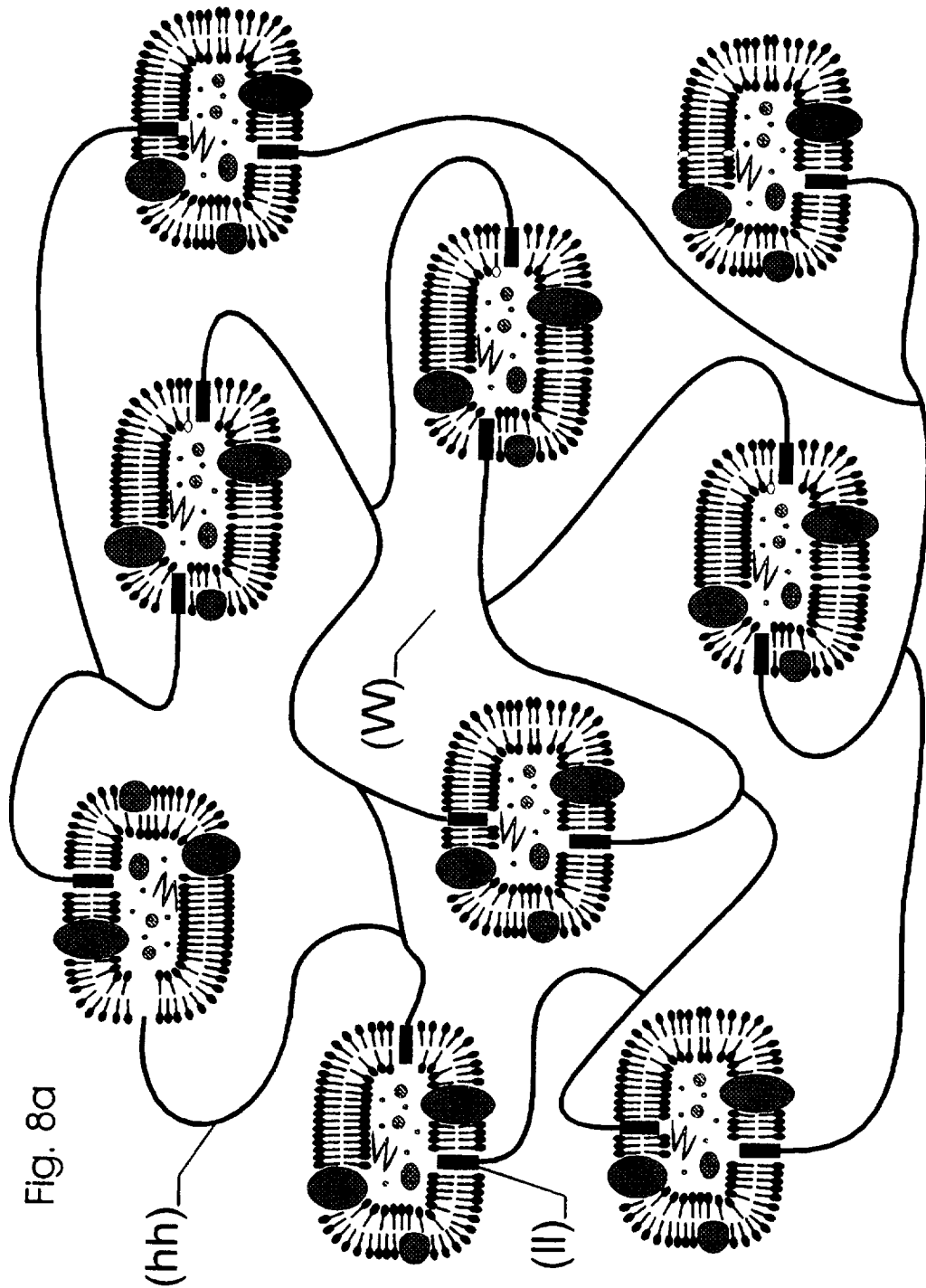


Fig. 8a

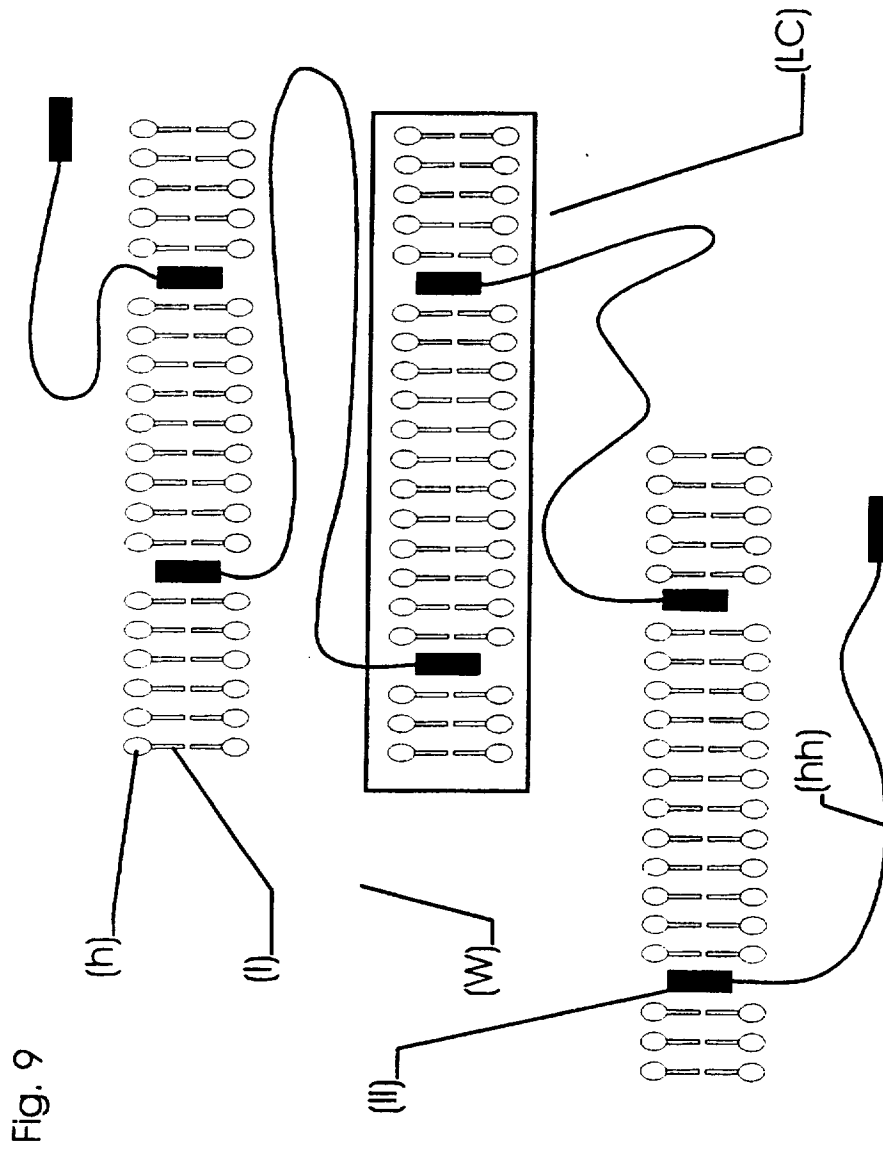


Fig. 9

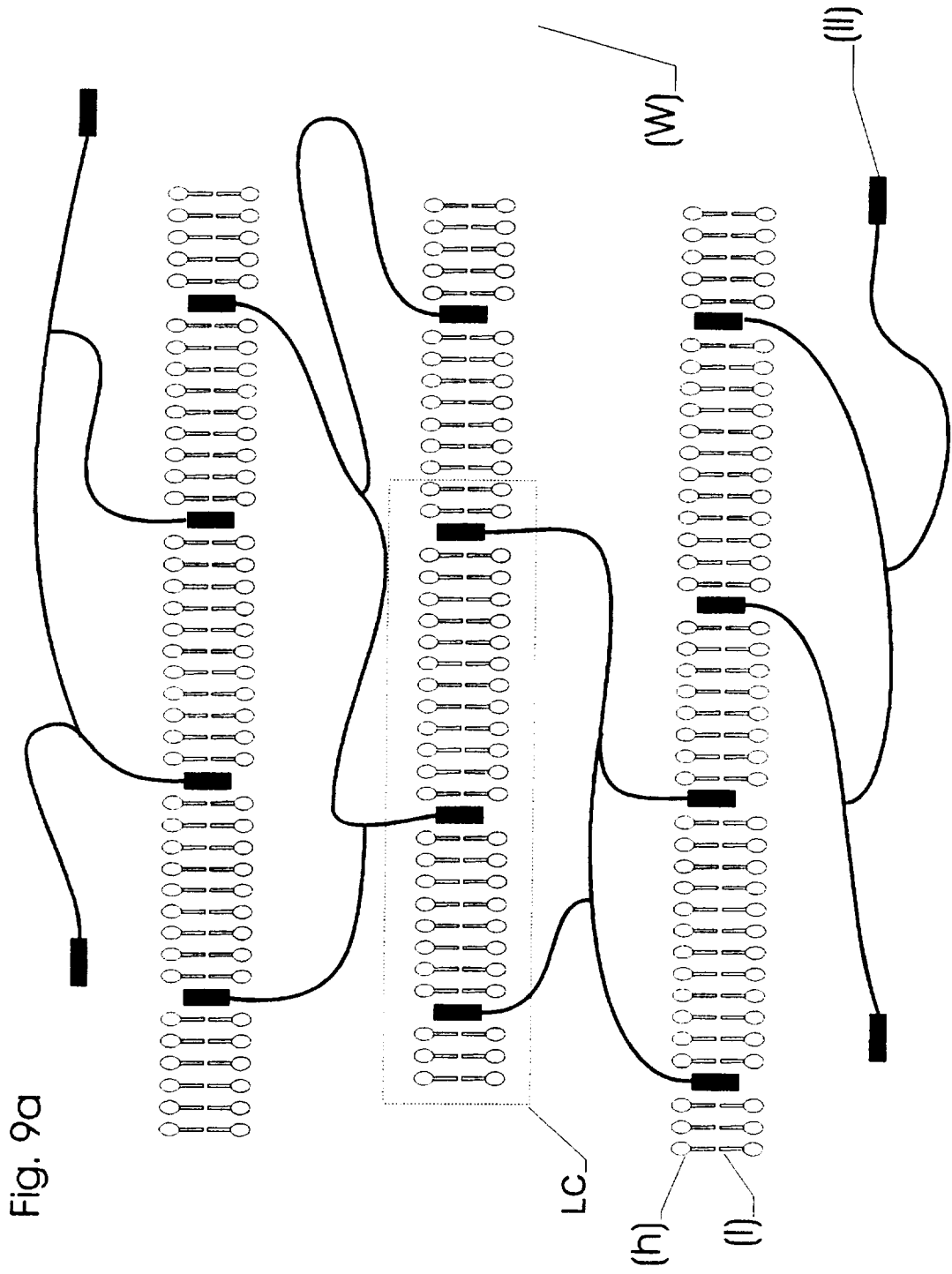
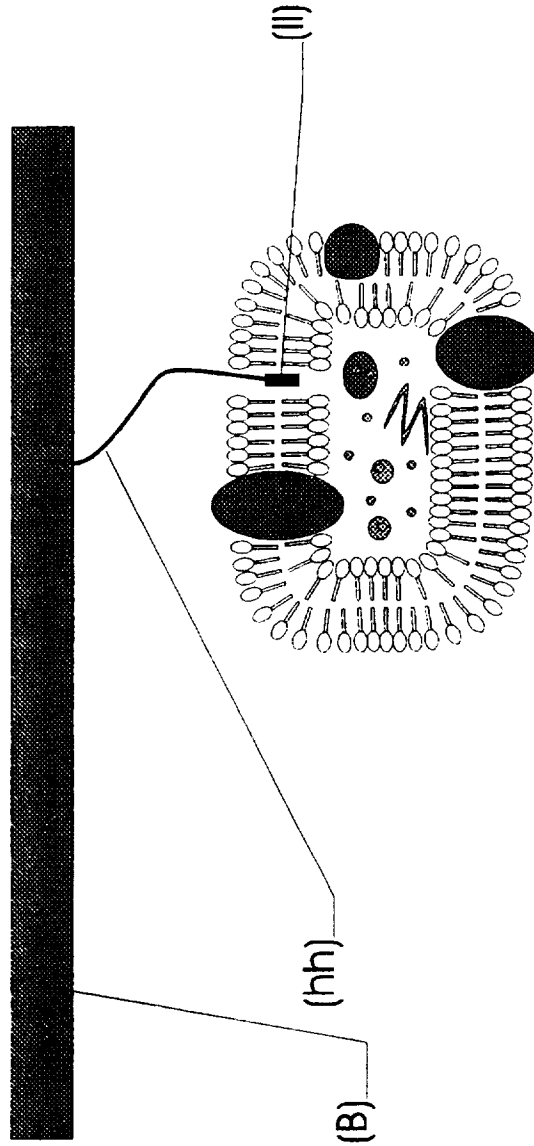


Fig. 9a

Fig.10



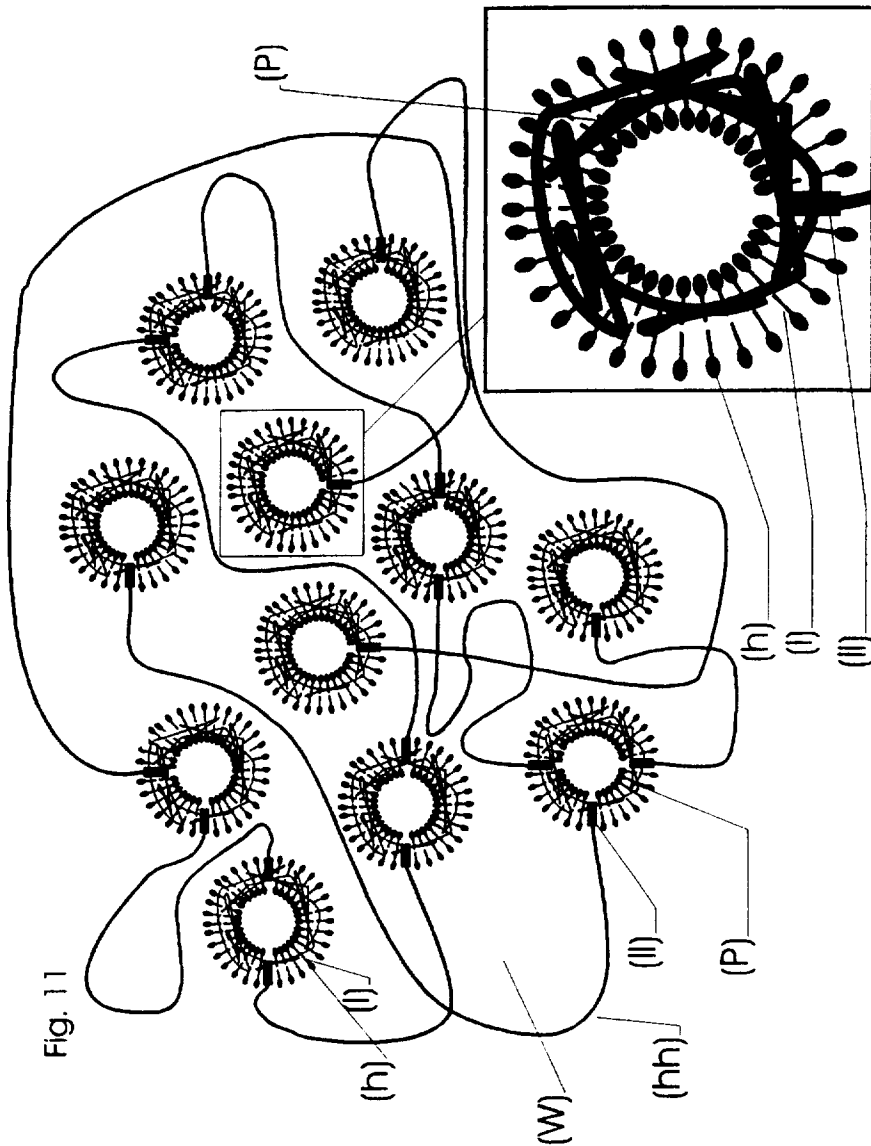


Fig. 11

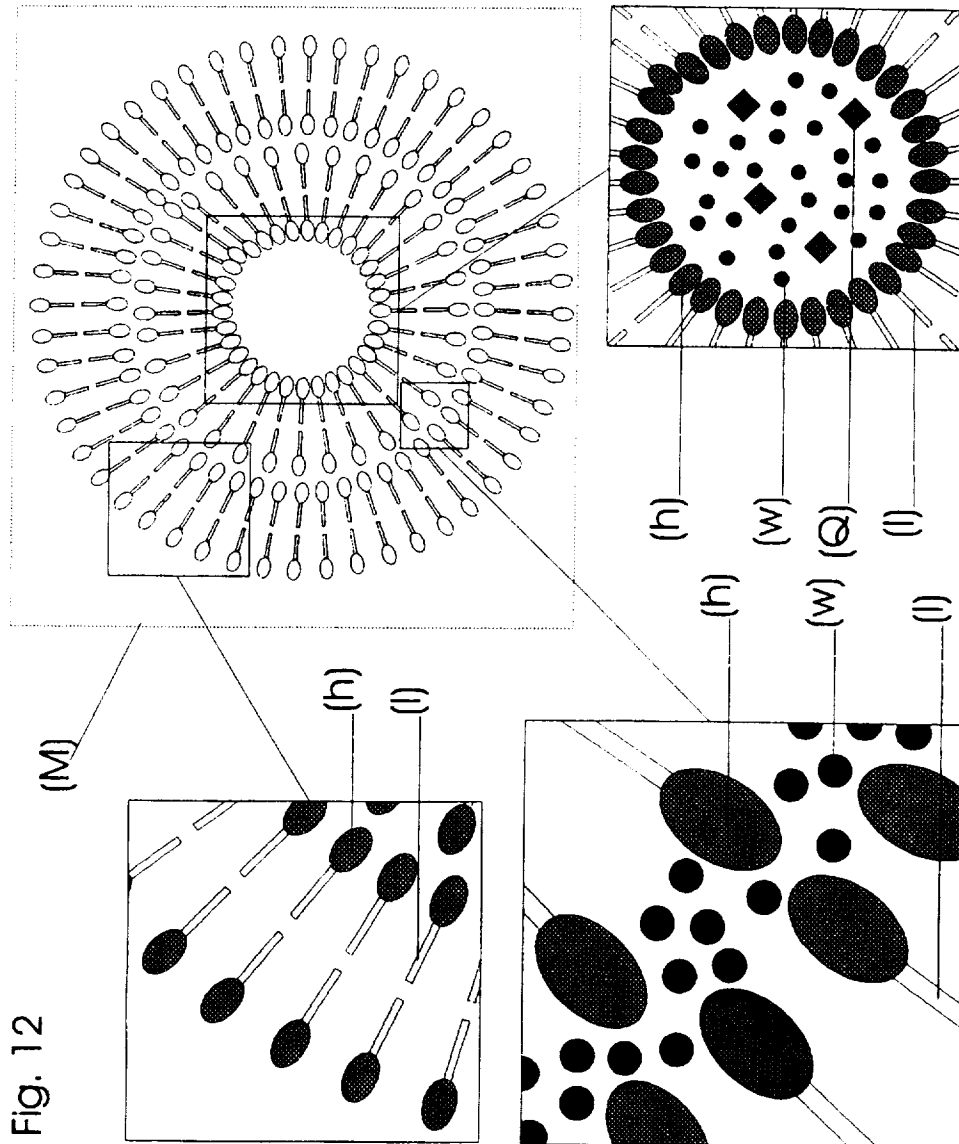


Fig. 12

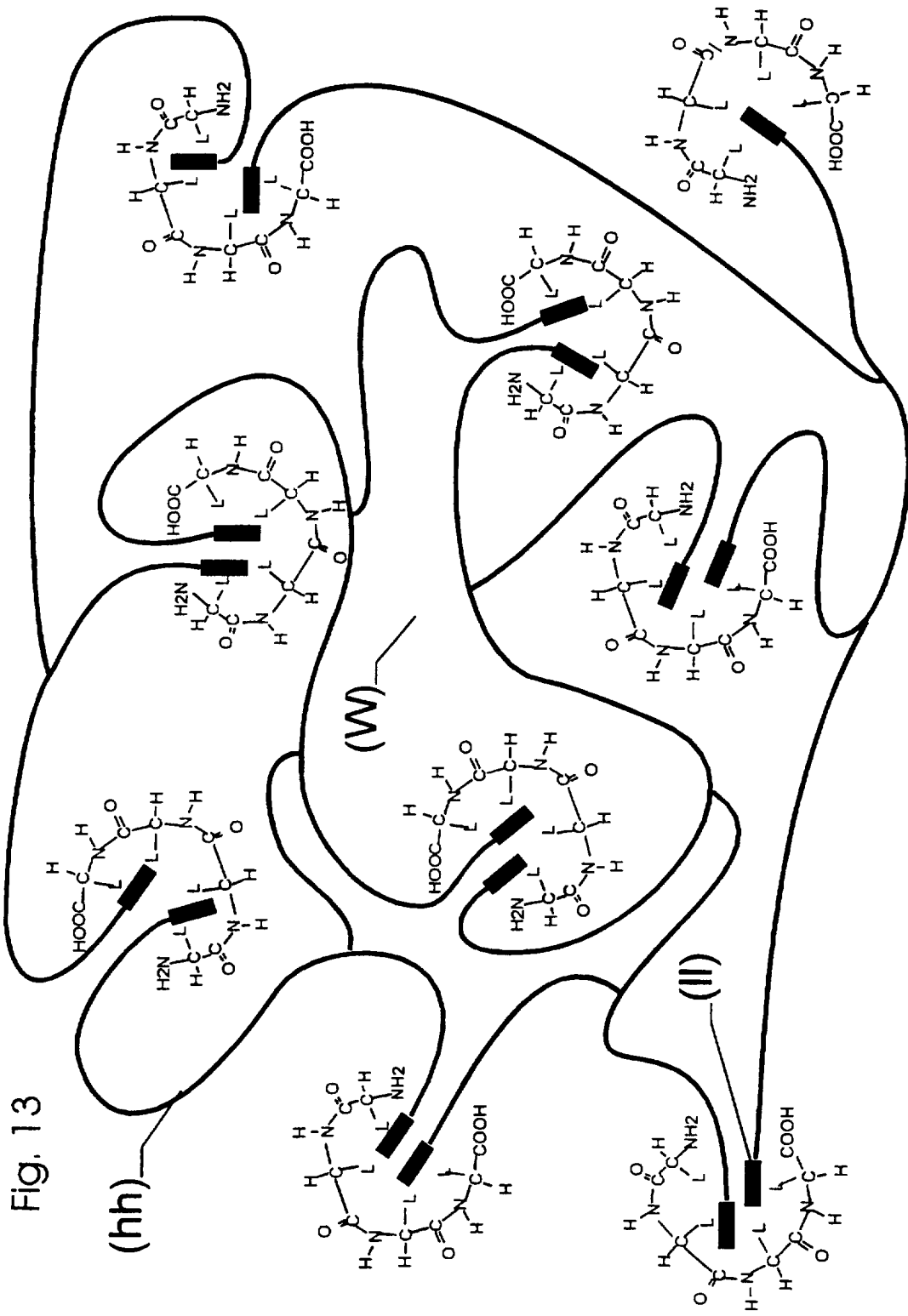


Fig. 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No

PCT/EP 97/05287

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/127 A61K7/00 A61K9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 04774 A (LVMH RECHERCHE) 16 February 1995	1, 2, 4, 8-10
Y	see page 4, line 28 - line 34 see page 5, line 22 - page 7, line 5 see page 10, line 18 - line 28 see page 18 - page 20; examples 7-10	3
X	J. SUNAMOTO ET AL.: "naturally occurring polysaccharide derivatives which behave as an artificial cell wall on an artificial cell liposome" MACROMOLECULES, vol. 25, no. 21, October 1992, COLUMBUS, OHIO (US), pages 5665-5670, XP000315431 see the whole document	1, 2, 4, 8-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

" Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 1998

Date of mailing of the international search report

27/02/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/05287

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>XUE SHEN WU ET AL.: "conjugation of phosphatidylethanolamine to poly (N-isopropylamide) for potential use in liposomal drug delivery systems" POLYMER, vol. 33, no. 21, 1992, pages 4659-4662, XP002055806 see the whole document see page 4659; figure 1</p>	1
Y	<p>see page 4661 - page 4662, paragraph CONCLUSIO</p>	3
X	<p>----- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17, no. 685 (C-1142), 15 December 1993 & JP 05 228358 A (NOEVIR CO LTD), 7 September 1993, see abstract</p>	1
A	<p>see abstract</p>	7
A	<p>----- FR 2 616 659 A (SEDERMA S.A.) 23 December 1988 see page 4, line 29 - line 38</p>	8-10
T	<p>----- WO 97 05185 A (FOCAL, INC.) 13 February 1997 see page 5, line 8 - line 13 see figures 11,12 see page 21, line 24 - page 23, line 16</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/05287

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9504774 A	16-02-95	FR 2708616 A EP 0712422 A JP 9501196 T	10-02-95 22-05-96 04-02-97
FR 2616659 A	23-12-88	NONE	
WO 9705185 A	13-02-97	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05287

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 6 A61K9/127 A61K7/00 A61K9/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 04774 A (LVMH RECHERCHE) 16. Februar 1995	1, 2, 4, 8-10
Y	siehe Seite 4, Zeile 28 - Zeile 34 siehe Seite 5, Zeile 22 - Seite 7, Zeile 5 siehe Seite 10, Zeile 18 - Zeile 28 siehe Seite 18 - Seite 20; Beispiele 7-10	3
X	J. SUNAMOTO ET AL.: "naturally occurring polysaccharide derivatives which behave as an artificial cell wall on an artificial cell liposome" MACROMOLECULES, Bd. 25, Nr. 21, Oktober 1992, COLUMBUS, OHIO (US), Seiten 5665-5670, XP000315431 siehe das ganze Dokument	1, 2, 4, 8-10

	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
 - "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
 - "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
 - "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 - "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
 - "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
 - "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
 - "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
 - "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Februar 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/02/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P. B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05287

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	XUE SHEN WU ET AL.: "conjugation of phosphatidylethanolamine to poly (N-isopropylamide) for potential use in liposomal drug delivery systems" POLYMER, Bd. 33, Nr. 21, 1992, Seiten 4659-4662, XP002055806 siehe das ganze Dokument siehe Seite 4659; Abbildung 1	1
Y	siehe Seite 4661 - Seite 4662, Absatz CONCLUSIO	3
X	--- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 17, no. 685 (C-1142), 15.Dezember 1993 & JP 05 228358 A (NOEVIR CO LTD), 7.September 1993, siehe Zusammenfassung	1
A	---	7
A	FR 2 616 659 A (SEDERMA S.A.) 23.Dezember 1988 siehe Seite 4, Zeile 29 - Zeile 38	8-10
T	--- WO 97 05185 A (FOCAL, INC.) 13.Februar 1997 siehe Seite 5, Zeile 8 - Zeile 13 siehe Abbildungen 11,12 siehe Seite 21, Zeile 24 - Seite 23, Zeile 16 -----	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/05287

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9504774 A	16-02-95	FR 2708616 A EP 0712422 A JP 9501196 T	10-02-95 22-05-96 04-02-97
FR 2616659 A	23-12-88	KEINE	
WO 9705185 A	13-02-97	KEINE	