

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. November 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/097706 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C08F 220/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/05357

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Mai 2003 (21.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 23 078.1 21. Mai 2002 (21.05.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **NOVOSOM AG** [DE/DE]; Weinbergweg 22, 06120
Halle (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PANZNER, Steffen**
[DE/DE]; Blumenstr. 9, 06108 Halle (DE).

(74) Anwälte: **ZIEBIG, Marlene, K.** usw.; Gulde Hengelhaupt
Ziebig, Schützenstrasse 15-17, 10117 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: POLYAMPHOLYTES

(54) Bezeichnung: POLYAMPHOLYTE

(57) Abstract: The invention relates to water-soluble polyampholytes which have an isoelectric point of between 4 and 9. The invention also relates to the use thereof in the production of switchable polyelectrolyte multilayers.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft wasserlösliche Polyampholyte mit einem isoelektrischen Punkt zwischen 4 und 9. Die Erfindung betrifft ebenfalls deren Verwendung zur Herstellung schaltbarer Polyelektrolytmultischichten.



WO 03/097706 A1

Polyampholyte

Die Erfindung betrifft neue Polymere mit amphoteren
5 Eigenschaften. Dabei handelt es sich um Verbindungen, die
innerhalb des umgrenzten pH-Bereiches zwischen 4 und 9 das
Vorzeichen ihrer Nettoladung ändern. Die Polymere besitzen
einen isoelektrischen Punkt innerhalb des besagten pH-
Bereiches, bei dem die Nettoladung Null ist. Die
10 erfindungsgemäßen Verbindungen können zur Herstellung von
pH-schaltbaren Nanokapseln oder pH-sensitiven
Polyelektrolytschichten oder -multischichten eingesetzt
werden.

15 Es ist dem Fachmann bekannt, dass sich die Nettoladung
eines Polyampholyten aus der Summe der Teilladungen der
einzelnen funktionellen Gruppen ergibt. Die Abhängigkeit
dieser Nettoladung vom pH des Mediums beschreibt die
Gleichung

20

$$z = \sum n_i * ((q_i - 1) + (10^{(pK_i - pH)} / (1 + 10^{(pK_i - pH)})))$$

Darin ist

z die absolute Anzahl der Ladungen an einem Polymermolekül
25 n_i die Anzahl der funktionellen Gruppen mit einem
dazugehörigen pK_i und
 q_i die absolute Ladung der einzelnen ionischen Gruppe
unterhalb ihres pK (Bsp. Carboxyl = 0, einfache
Stickstoffbase = 1, Phosphatgruppe der zweiten
30 Dissoziationsstufe = -1 etc.)

Polyampholyte mit den oben geforderten Eigenschaften entstehen, wenn mindestens einer der Ladungsträger einen pK im gewünschten Bereich aufweist.

- 5 Die US 3,929,743 beschreibt die Herstellung von Polyampholyten, umfassend bis zu 40 mol% eines Monomers mit freier Carboxylgruppe und weiteren nichtionischen Monomeren, wobei ein Teil der Carboxylgruppen durch Umsetzung mit einer Aziridinylkomponeute umgeladen wird.
- 10 Das Verhältnis der Ladungsträger soll zwischen 19:1 und 0,25:1 (Carboxyl zu Carboxylaminoester) liegen. Nachteilig ist die Beschränkung der funktionellen Gruppen auf insgesamt 40% der Monomereinheiten im Polymer.
- 15 Die WO 00/39176 beschreibt die Herstellung von hydrophilen Polyampholyten, umfassend eine große Zahl möglicher anionischer oder kationischer Monomere, wobei die kationischen Monomere bevorzugt im Überschuss eingesetzt werden. Nur für diese Verbindungen werden die vorteilhaften
- 20 Eigenschaften in der Offenbarung ausgeführt.

Die genannten Offenbarungen erfüllen zwar eine Reihe der oben genannten Bedingungen, geben jedoch keine Vorgabe für eine gezielte Auswahl solcher Polymere mit einem

25 isoelektrischen Punkt zwischen 4 und 9 und beschreiben eine solche Auswahl auch nicht als vorteilhaft. Nachteilhaft ist es ebenfalls, dass die funktionellen Gruppen innerhalb der Polymere statistisch angeordnet sind und gleichzeitig sowohl kationische als auch anionische Gruppen mit pK-

30 Werten außerhalb des Bereiches von 4 bis 9 vorhanden sein können. Dadurch wird die Bildung intramolekularer

Salzbrücken favorisiert und nur ein geringer Teil der Ladungsträger steht zur Interaktion mit anderen Molekülen zur Verfügung.

- 5 Es bestand daher die erfindungsgemäße Aufgabe, Polymere herzustellen,
- die einen isoelektrischen Punkt zwischen 4 und 9 aufweisen
 - eine grosse Anzahl funktioneller Gruppen umfassen und
 - 10 - eine geringe intramolekulare Salzbildung haben.

Weitere Aufgaben der Erfindung bestanden darin, dass die Verbindungen einfach zugänglich sein sollen.

- 15 Die gestellten Aufgaben werden gelöst durch Polyampholyte, von deren ladungstragende Strukturelementen mehr als 50% als Zwitterionen aufzufassen sind, wobei schon diese Strukturelemente einen isoelektrischen Punkt zwischen 4 und 9 besitzt.

20

- Die Aufgaben der Erfindung werden gelöst durch Polyampholyte mit einem hohen Anteil an geladenen Strukturelementen. Als Strukturelement wird die kleinste sich wiederholende Gruppierung eines Polymers verstanden
- 25 (S.Hauptmann, Organische Chemie, Leipzig 1985).

Die zwitterionischen Strukturelemente können durch weitere Strukturelemente unterbrochen sein, so dass insbesondere alternierende oder statistische Copolymere entstehen.

- 30 Unter den geladenen Strukturelementen sind zwitterionische Komponenten mit einem isoelektrischen Punkt zwischen 4 und

9 bevorzugt. Verbindungen, die diese Bedingung erfüllen umfassen mindestens eine anionische funktionelle Gruppe und mindestens eine kationische funktionelle Gruppe, wobei der pK-Wert dieser Gruppen zwischen 3,5 und 9,5 liegt.

5 Besonders bevorzugt sind zwitterionische Monomere, bei denen alle pK-Werte ladungstragender Gruppen nicht mehr als 3 Einheiten auseinander liegen. Ganz besonders bevorzugt sind zwitterionische Monomere, bei denen alle pK-Werte ladungstragender Gruppen nicht mehr als 1,5 Einheiten

10 auseinander liegen.

Bevorzugte anionische Gruppen sind Carboxylgruppen. Ihrer chemischen Natur nach sind die bevorzugten Kationen Stickstoffbasen wie beispielsweise Piperazine, Imidazole

15 und Morpholine oder Thiomorpholine, Purine oder Pyrimidine. Bevorzugt sind solche Molekülfragmente, wie sie in biologischen Systemen vorkommen, also beispielsweise 4-Imidazole (Histamin), 2-, 6- oder 9- Purine (Adenine, Guanine, Adenosine oder Guanosine), 1-, 2- oder 4-

20 Pyrimidine (Uracile, Thymine, Cytosine, Uridine, Thymidine, Cytidine) oder auch Pyridin-3-carbonsäuren (Nicotinsäureester oder -amide).

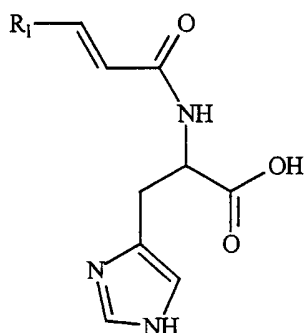
Stickstoffbasen mit bevorzugten pKa-Werten entstehen auch durch einfache oder mehrfache Substitution des

25 Stickstoffatoms mit Niederalkanhydroxylen, etwa Hydroxymethyl- oder Hydroxyethylgruppen. Geeignete organische Basen aus dieser Gruppe sind beispielsweise Aminopropandiole, Triethanolamine, Tris-

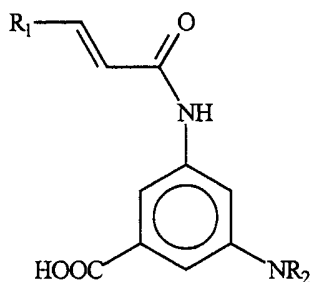
(hydroxymethyl)methylamine, Bis-(hydroxymethyl)methylamine,

30 Tris-(hydroxyethyl)methylamine, Bis-(hydroxyethyl)methylamine oder die entsprechend substituierten Ethylamine.

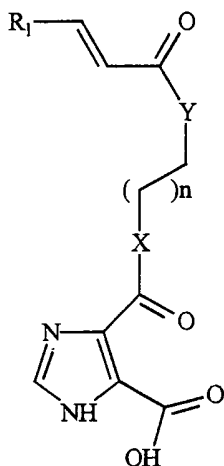
- Geeignete Bindungen sind beispielsweise C-C -Bindungen, wie sie bei der Polymerisation ethylenisch ungesättigter Verbindungen entstehen, weiterhin $-(C=O)-O-$ Bindungen in Polyestern; $-(C=O)-NH-$ Bindungen in Polyamiden oder Peptiden; $-NH-(C=O)-O-$ Bindungen in Polyurethanen und andere mehr. Polyzucker wie beispielsweise Alginat oder Dextrane gehören ebenfalls zu den geeigneten Polymeren.
- 10 Die folgende Tabelle gibt beispielhaft Ausführungen für ethylenisch ungesättigte Monomere, ohne das die Erfindung auf diese Ausführungsformen zu beschränken ist.



Acrylamido-Histidine. Der Rest R_1 kann Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl oder Hydroxyisopropyl sein. Anstelle der Acrylsäure kann sinngemäss auch Crotonsäure stehen.

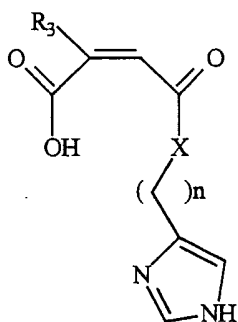


N-(Acrylamido)-Diaminobenzoessäuren. Für den Rest R_1 und die ethylenisch ungesättigte Gruppe gelten die oben gemachten Ausführungen. R_2 ist unabhängig davon Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl oder Hydroxyisopropyl oder eine Kombination dieser Reste.



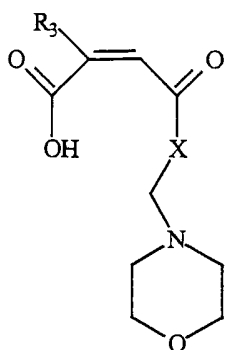
Monomere umfassend Acrylsäure und Imidazol-(4,5)-dicarbonsäure. Der Rest R1 kann Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl oder Hydroxyisopropyl sein. Anstelle der Acrylsäure kann sinngemäss auch Crotonsäure stehen.

Die beiden funktionellen Elemente sind über einen Spacer miteinander verbunden. X und Y sind bevorzugt unabhängig voneinander Stickstoff oder Sauerstoff, die zwischen den beiden Heteroatomen liegende Alkylkette hat 0 bis 8 C-Atome und ist linear oder verzweigt oder zyklisch geschlossen und kann weitere Hydroxylfunktionen enthalten. Der Spacer kann auch ein Polyethylenglykol sein.

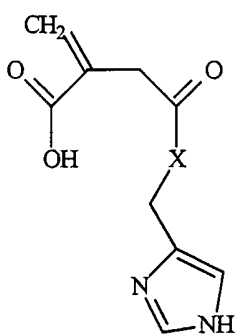


Maleinsäuremonoimidazole oder -morpholine oder -thiomorpholine. Der Rest R3 kann Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl oder Hydroxyisopropyl sein. Der Rest R3 kann auch eine weitere Carbonsäurefunktion umfassen, insbesondere kann anstelle der Maleinsäure Aconitsäure stehen.

X ist Sauerstoff oder Stickstoff, die zwischen X und dem kationischen Rest liegende Alkylkette hat 0 bis 8 C-Atome

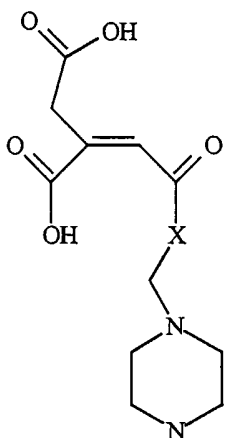
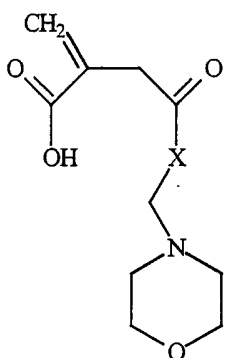


und ist linear oder verzweigt oder zyklisch geschlossen und kann weitere Hydroxylfunktionen enthalten. ()n kann auch ein Polyethylenglykol sein.



Itaconsäuremonoimidazole oder -morpholine oder -thiomorpholine.

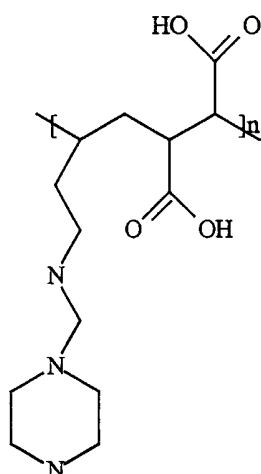
X ist Sauerstoff oder Stickstoff, die zwischen X und dem kationischen Rest liegende Alkylkette hat 0 bis 8 C-Atome und ist linear oder verzweigt oder zyklisch geschlossen und kann weitere Hydroxylfunktionen enthalten. ()n kann auch ein Polyethylenglykol sein.



Aconitsäuremonopiperazine.

X ist Sauerstoff oder Stickstoff, die zwischen X und dem Piperazin liegende Alkylkette hat 0 bis 8 C-Atome und ist linear oder verzweigt oder zyklisch geschlossen und kann weitere Hydroxylfunktionen enthalten. ()n kann auch ein Polyethylenglykol sein.

Das Piperazin kann an der N'-Position weiter substituiert sein, insbesondere mit einem Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, Hydroxypropyl oder Hydroxy-isopropylrest.



Additionsprodukt aus Aminoethylpiperazin und Poly-(alt-Maleinsäure/Butadien). Anstelle des Piperazins können auch Morpholin, Thiomorpholin oder Imidazol stehen.

Gegenstand der Erfindung sind solche Polyampholyte, wie sie durch Einbau der oben dargestellten Monomere in Polymerketten entstehen.

- 5 Die Polyampholyte können in ihrer Ladungscharakteristik verändert sein, wenn sie weitere geladene Monomere umfassen. Solche Monomere sind aus dem Stand der Technik bekannt, anhand der eingangs erwähnten Formel können die theoretisch erwarteten Ladungscharakteristiken berechnet
- 10 werden. Bevorzugte geladene Monomere sind monovalent. Besonders bevorzugte Monomere haben ihren pK im Bereich zwischen 4 und 9. Die gleichzeitige Anwesenheit komplementär geladener Monomere mit einem pK kleiner 4 bzw. größer 9 ist nachteilig. Eine beispielhafte nachteilige
- 15 Komposition umfasst gleichzeitig Acrylamidosulfonsäuren und Acrylamidoammoniumverbindungen.

Die Polyampholyte können weitere, insbesondere nichtionische Monomere enthalten. Besonders bevorzugte Ausführungsformen sind:

- statistische oder alternierende Copolymerisate der Acrylate oder Crotonate mit Acrylamid.
- alternierende Copolymerisate der Maleate, Itaconate oder Aconitate mit Ethylen oder Butadien.

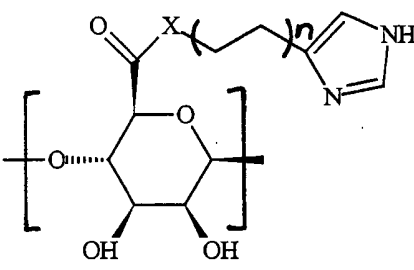
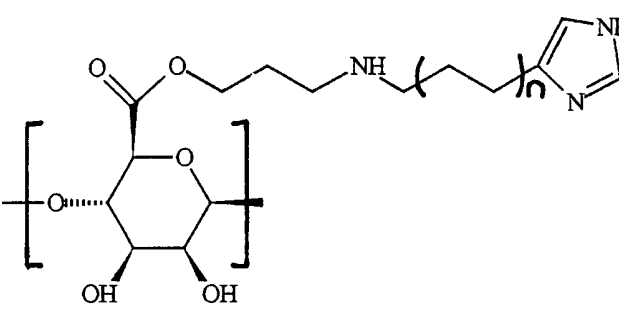
Weitere Modifizierungen der Polymereigenschaften sind durch den Einbau funktioneller Monomere zu erreichen, die etwa hydrophobe oder vernetzende Eigenschaften aufweisen. Solche Modifizierungen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

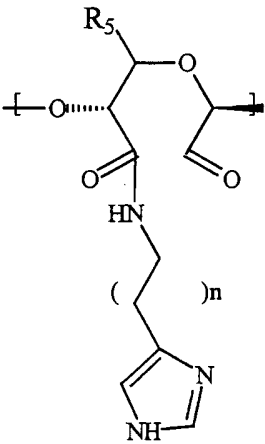
Es ist für den Gedanken der Erfindung nicht wesentlich, ob die Polymere durch Polymerisation der genannten Monomere oder durch nachträgliche Umsetzung von vorgeformten Polymeren mit den funktionellen Gruppen hergestellt werden. In beiden Fällen sind Methoden zur Herstellung bekannt.

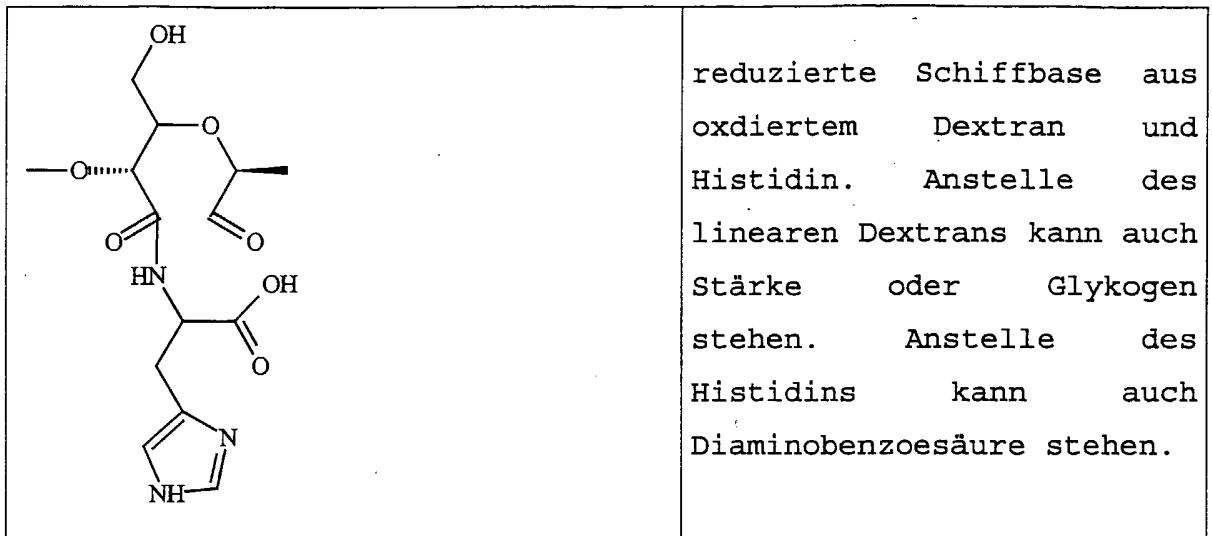
So können beispielsweise Poly-(alt-Maleinsäureanhydrid/Ethylen) oder Poly-(alt-Maleinsäureanhydrid/Butadien) oder Polyacryloylchlorid oder Polyacrylsäureanhydrid leicht mit den Amino- oder Hydroxyfunktionen der geladenen Gruppen umgesetzt werden.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Polymere biologisch abbaubare Polymere sind, bevorzugt sind solche aus Polyzuckern zugänglich. Vorteilhaft ist die Modifizierung von mindestens 20% bis zu 80% der Carboxylgruppen eines Alginats durch kationische Komponenten mit einem pK im Bereich zwischen 3,5 und 9,5. Geeignete Ladungsträger sind oben genannt.

Die folgende Tabelle gibt beispielhaft Ausführungen für vorteilhafte Strukturelemente in Polyzuckern, ohne das die Erfindung auf diese Ausführungsformen zu beschränken ist.

	Amide oder Ester der Alginsäure. X bedeutet Stickstoff oder Sauerstoff, ()n ist eine Alkylkette mit 0 bis 8 C-Atomen und ist linear oder verzweigt oder zyklisch geschlossen und kann weitere Hydroxylfunktionen enthalten. ()n kann auch ein Polyethylenglykol sein. Als kationische Gruppe kann insbesondere auch Morpholin, Thiomorpholin, Diaminobenzoesäure oder Piperazin stehen.
	Aminoester der Alginsäure. ()n ist eine Alkylkette mit 0 bis 8 C-Atomen und ist linear oder verzweigt oder zyklisch geschlossen und kann weitere Hydroxylfunktionen enthalten. ()n kann auch ein Polyethylenglykol sein. Als kationische Gruppe kann

	insbesondere auch Morpholin, Thiomorpholin, Diaminobenzoesäure oder Piperazin stehen.
	reduzierte Schiffbasen aus Aminoimidazol und oxidierten Dextranen. R5 kann Wasserstoff, Hydroxymethyl oder eine Carbonsäure sein. ()n ist eine Alkylkette mit 0 bis 8 C-Atomen und ist linear oder verzweigt oder zyklisch geschlossen und kann weitere Hydroxylfunktionen enthalten. ()n kann auch ein Polyethylenglykol sein. Als kationische Gruppe kann insbesondere auch Morpholin, Thiomorpholin, Diaminobenzoesäure oder Piperazin stehen.



Die erfindungsgemässen Polyampholyte werden bevorzugt zur Herstellung von Polyelektrolytmultischichten verwendet. Diese Schichten können planar oder sphärisch geschlossen sein.

Die Herstellung solcher Schichten ist wiederholt im Stand der Technik beschrieben, so etwa in der DE 198 12 083, der WO 00/28972 oder WO 00/03797 oder auch in Decher & Schlenoff, "Sequentially Assembled Thin Films", WILEY-VCH, 2002.

Polyelektrolytmultischichten nach dem Stand der Technik bestehen unabhängig von ihrem Templat aus wasserlöslichen Polymeren, die durch ionische Wechselwirkungen zusammengehalten werden. Wesentlich für ihre Struktur ist das Vorhandensein einer Vielzahl von wechselwirkenden Gruppen an den verwendeten Polymeren. Durch die beim Aufbau stattfindende Vernetzung wird eine hohe Stabilität der Gesamtstruktur erzeugt. In den bisher offenbarten Herstellungsvarianten oder Anwendungen wird der Abbau dieser Strukturen nicht beschrieben, eher verweisen die

Beispiele auf die extrem hohe Stabilität der Multischichten. In einer Reihe von Fällen wird diese durch chemische Vernetzung noch weiter erhöht.

Es war daher nicht naheliegend, dass Multischichten von
 5 ausgesuchter Zusammensetzung, insbesondere solche, die auch Polyampholyte umfassen, sich im Unterschied zu der allgemeinen Beobachtung relativ leicht durch geringe Änderungen des Milieus auflösen lassen. Solche Strukturen sind daher besonders geeignet, Wirkstoffe zu transportieren
 10 und selektiv wieder freizusetzen.

Polyelektrolytmultischichten nach der erfinderischen Lehre werden hergestellt, indem

- i) ein Templat in wäßriger Lösung mit einem ersten pH-
 15 Wert vorgelegt und
- ii) verschieden geladene Polymere auf dem Templat abgeschieden werden, wobei mindestens eines der Polymere ein Polyampholyt ist.

20 Die erfindungsgemäßen Multischichten können nach ihrer Herstellung aufgelöst werden, indem

- iii) ein zweiter pH-wert so eingestellt wird, dass eine Entladung
 oder Umladung des Polyampholyten erfolgt.

25

Geeignete Template nach i) sind anorganische oder organische Mikro- und Nanopartikel, die kolloidal gelöst in wäßrigen Medien vorliegen. Diese Gruppe umfasst insbesondere Mikropartikel einer Größe von weniger als $10\mu\text{m}$
 30 und mehr als 20nm , bevorzugt weniger $5\mu\text{m}$ und mehr als 50nm und besonders bevorzugt weniger als $1\mu\text{m}$ und mehr als 70nm .

Besonders geeignete Template sind organische Partikel wie etwa Polymer-Latizes, aber auch Zellen oder Zellbestandteile. Ganz besonders geeignete Template sind Liposomen oder Öl- in Wasser-Emulsionen. Andere geeignete
5 Template sind Kristalle. Weitere geeignete Template sind planare Oberflächen, wie sie im Stand der Technik beschrieben sind (Decher & Schlenoff, "Sequentially Assembled Thin Films", WILEY-VCH, 2002).

10 Die Herstellung solcher Multischichten ist dem Fachmann bekannt, die verschiedenen Herstellungsmethoden sind für die erfindungsgemäße Verwendung nicht kritisch. Liposomen und Emulsionen oder auch Kristalle als bevorzugte Template zeichnen sich dadurch aus, dass sie sehr leicht, etwa durch
15 Einwirkung von Detergenzien oder Lösungsvermittlern aus den Strukturen zu entfernen sind. Sie eignen sich daher zur Herstellung templatfreier sphärisch geschlossener Multischichten (Nano- oder Mikrokapseln).

20 Die Verwendung der mit den erfindungsgemäßen Polyampholyten hergestellten Multischichten erfolgt mit Vorteil bei der kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen im oder am menschlichen Körper.

So können beispielhaft Multischichten aus Polyampholyten
25 (pI ca. 5) und einem Polyanion bei einem pH-Wert von 4 hergestellt werden. Diese Multischichten zerfallen bei pH-Werten größer 5 und können für ein orales Delivery von Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Aufnahme erfolgt dabei in leicht saurer Suspension, die Multischichten sind bei
30 dem niedrigen pH des Magens stabil und zerfallen aber beim Eintritt in das Duodenum.

In einer anderen vorteilhaften Ausführung werden Polyampholyte (pI ca. 6) und Polykationen zu Multischichten bei einem pH von 7 oder höher verarbeitet. Diese
5 Multischichten zerfallen bei pH-Werten kleiner 6 und können für topische Applikationen eingesetzt werden, da der pH der Haut etwa 5,5 beträgt.

Dem Fachmann ist es ohne weiteres möglich, unter Nutzung
10 der oben gegebenen Auswahlkriterien solche Polyampholyte zu konstruieren, die für einen bestimmten Verwendungszweck optimale Schalteigenschaften aufweisen.

Beispiel 1

Synthese eines Polyampholyten 1

5 5g Poly-(alt-ethylene/maleic anhydride), 100kDa, werden in
100ml trockenem Dioxan gelöst. Dazu wird langsam 50ml einer
Lösung von 60mMol 2-Aminoethylmorpholin in Dioxan gegeben.
Die Lösung wird 2 Stunden bei 50°C gerührt und am
Rotationsverdampfer auf 50ml eingeeengt. Dem Produkt werden
10 500ml Wasser zugesetzt und der pH-Wert wird auf 7
eingestellt. Dioxan und überschüssiges Aminoethylmorpholin
werden durch Ultrafiltration entfernt, das Polymer wird auf
100ml eingeeengt und anschließend lyophilisiert.

15

Beispiel 2

Synthese eines Polyampholyten 2

20 2g Dextran (70kDa) werden in 100ml Puffer (10mM HEPES,
150mM NaCl pH 8,0) gelöst. Zur Lösung werden unter Rühren
nacheinander 50mMol L-Histidin und 20mMol Natriumperiodat
gegeben, es wird 5 Stunden bei 60°C gerührt. Dabei wird der
pH-Wert in einem Bereich zwischen 7 und 8 gehalten.
25 Nach dem Abkühlen werden 50mMol Natriumborhydrid zugegeben
, die Mischung wird dann über Nacht weiter gerührt.
Die Reinigung des Polymers erfolgt wie oben durch
Ultrafiltration, zur Lagerung wird das Produkt
lyophilisiert.

30

Patentansprüche

1. Polyampholyte mit einem isoelektrischen Punkt zwischen
4 und 9, dadurch gekennzeichnet, dass sich
5 wiederholende zwitterionische Strukturelemente
vorhanden sind, die selbst einen isoelektrischen Punkt
zwischen 4 und 9 aufweisen.
- 10 2. Polyampholyte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
dass sich die pK-Werte der anionischen und
kationischen Ladungsträger im Zwitterion um nicht mehr
als 3 Einheiten, besonders bevorzugt nicht mehr als
1,5 Einheiten, unterscheiden.
- 15 3. Polyampholyte nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass mehr als 50% der
geladenen Strukturelemente Zwitterionen mit einem
20 isoelektrischen Punkt zwischen 4 und 9 sind.
4. Polyampholyte nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das zwitterionische
25 Strukturelement ein Acrylamidohistidin,
Monoimidazolmaleat, Monoimidazolaconitat,
Monoimidazolitaconat, Monomorpholinmaleat,
Monomorpholinaconitat, Monomorpholinitaconat,
Monopiperazinaconitat oder Monopiperazinitaconat ist.

5. Polyampholyte nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das zwitterionische Strukturelement ein Histaminyalalginsäureamid, Morpholinoethylalginsäureamid oder Piperazinethyl-
5 alginsäureamid umfasst.
6. Polyampholyte nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das zwitterionische
10 Strukturelement eine Schiffbase oder reduzierte Schiffbase aus einem oxidierten Dextran, Stärke oder Glykogen und Histidin ist.
- 15 7. Verwendung der Polyampholyte nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung von Polyelektrolytmultischichten.
- 20 8. Verwendung der Polyampholyte nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Polyelektrolytmultischichten auf ein kolloidales Templat aufgebracht werden.
- 25 9. Verwendung der Polyampholyte nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die kolloidalen Template Liposomen, o/w-Emulsionen, w/o/w-Emulsionen oder Kristalle sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05357

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C08F220/00

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 7 C08F

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)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 43 22 663 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG ;HERBST UMWELTTECH GMBH (DE)) 12 January 1995 (1995-01-12) column 1, line 22 - line 40 column 3, line 9 - line 11	1-9
P, X	EP 1 312 336 A (OREAL) 21 May 2003 (2003-05-21) page 12, line 25 -page 13, line 40 --- -/--	1-9

☒ 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.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2003

Date of mailing of the international search report

11/09/2003

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

Rouault, Y

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/05357

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FAVRESSE P ET AL: "Synthesis and investigation of new amphiphilic poly(carbobetaine)s made from diallylammonium monomers" POLYMER, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V, GB, vol. 42, no. 7, March 2001 (2001-03), pages 2755-2766, XP004227243 ISSN: 0032-3861 the whole document -----	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/05357

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4322663	A	12-01-1995	DE 4322663 A1	12-01-1995
			CZ 9401506 A3	15-02-1995
EP 1312336	A	21-05-2003	FR 2831800 A1	09-05-2003
			FR 2831801 A1	09-05-2003
			CA 2411673 A1	08-05-2003
			CN 1425363 A	25-06-2003
			EP 1312336 A2	21-05-2003
			JP 2003206218 A	22-07-2003
			US 2003147842 A1	07-08-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05357

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C08F220/00

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C08F

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)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 43 22 663 A (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG ;HERBST UMWELTTECH GMBH (DE)) 12. Januar 1995 (1995-01-12) Spalte 1, Zeile 22 - Zeile 40 Spalte 3, Zeile 9 - Zeile 11 ---	1-9
P,X	EP 1 312 336 A (OREAL) 21. Mai 2003 (2003-05-21) Seite 12, Zeile 25 -Seite 13, Zeile 40 --- -/--	1-9

☒ 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

*Z' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/09/2003

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

Rouault, Y

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05357

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FAVRESSE P ET AL: "Synthesis and investigation of new amphiphilic poly(carbobetaine)s made from diallylammonium monomers" POLYMER, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V, GB, Bd. 42, Nr. 7, März 2001 (2001-03), Seiten 2755-2766, XP004227243 ISSN: 0032-3861 das ganze Dokument -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/05357

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4322663 A	12-01-1995	DE 4322663 A1	12-01-1995
		CZ 9401506 A3	15-02-1995
EP 1312336 A	21-05-2003	FR 2831800 A1	09-05-2003
		FR 2831801 A1	09-05-2003
		CA 2411673 A1	08-05-2003
		CN 1425363 A	25-06-2003
		EP 1312336 A2	21-05-2003
		JP 2003206218 A	22-07-2003
		US 2003147842 A1	07-08-2003