



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 029 471 A1** 2008.12.24

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 029 471.0**

(22) Anmeldetag: **20.06.2007**

(43) Offenlegungstag: **24.12.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07J 9/00 (2006.01)**  
**A61K 9/127 (2006.01)**

(71) Anmelder:  
**novosom AG, 06120 Halle, DE**

(72) Erfinder:  
**Endert, Gerold, Dr., 06114 Halle, DE**

(74) Vertreter:  
**Anwaltskanzlei Gulde Hengelhaupt Ziebig &  
Schneider, 10179 Berlin**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Bezeichnung: **Neue fakultativ kationische Sterole**

(57) Zusammenfassung: Es wird ein neues Sterolderivat mit einem pka-Wert zwischen 3,5 und 8 nach der allgemeinen Formel Kation - Spacer 2 - Y - Spacer 1 - X - Sterol, wobei X und Y verbindende Gruppen darstellen, wobei mindestens eine der verbindenden Gruppen X und Y -NH-(C=O)-O- und/oder -O-(C=O)-NH- ist, vorgeschlagen sowie Liposomen, die diese Sterolderivate umfassen.

**Beschreibung**

**[0001]** Es existieren Sterolderivate mit folgender allgemeiner Struktur 1

Kation-Spacer 2-Y-Spacer 1-X-Sterol (1),

wobei

das Kation eine Stickstoffbase ist ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Piperazine, Imidazole, Morpholine, Purine, Pyrimidinen und/oder Pyridine.

**[0002]** Die Spacer 1 und 2 ausgewählt sind aus der Gruppe enthaltend Niederalkylreste mit bis zu 8 C-Atomen mit linearer, verzweigter oder ringförmiger Struktur und 0, 1 oder 2 ethylenisch ungesättigten Bindungen, die verbindenden Gruppen X und/oder Y ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  $-(C=O)-O-$ ;  $-(C=O)-NH-$ ;  $-(C=O)-S-$ ;  $-O-$ ;  $-NH-$ ;  $-S-$ ;  $-CH=N-$ ;  $-O-(O=C)-$ ;  $-S-(O=C)-$ ;  $-NH-(O=C)-$  und/oder  $N=CH-$ .

das Sterol ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cholesterol, Sitosterol, Campesterol, Desmosterol, Fucosterol, 22-Ketosterol, 20-Hydroxysterol, Stigmasterol, 22-Hydroxycholesterol, 25-Hydroxycholesterol, Lanosterol, 7-Dehydrocholesterol, Dihydrocholesterol, 19-Hydroxycholesterol, 5 $\alpha$ -Cholest-7-en-3 $\beta$ -ol, 7-Hydroxycholesterol, Epicholesterol, Ergosterol und/oder Dehydroergosterol und das Gesamtmolekül einen pKa-Wert zwischen 3,5 und 8 aufweist.

**[0003]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin weitere, alternative Sterolderivate der allgemeinen Struktur (1) zu finden.

**[0004]** Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, dass mindestens eine der verbindenden Gruppen X und/oder Y unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  $-NH-(C=O)-O-$  und/oder  $-O-(C=O)-NH-$ .

**[0005]** Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Sterolderivate enthaltend die genannten Gruppen für X und/oder Y eine verbesserte Stabilität aufweisen, wodurch z. B. Liposomen, welche diese neuen Lipide enthalten über einen längeren Zeitraum in Suspension gelagert werden können.

**[0006]** Die erfindungsgemäßen Lipide besitzen die allgemeine Struktur 1

Kation-Spacer 2-Y-Spacer 1-X-Sterol (1).

**[0007]** Das Gesamtmolekül erhält seine pH-abhängige Ladungscharakteristik durch ein oder mehrere organische Kationen mit einem pKa-Wert zwischen 3,5 und 8. Typische Moleküle oder Molekülfragmente mit dieser Eigenschaft sind Stickstoffbasen. Diese Stickstoffbasen werden über Spacer und Kopplungsgruppen mit der 3-Position des Sterolgerüsts verknüpft, so dass eine Verbindung nach der erfindungsgemäßen Formel entsteht. In vielen Fällen, etwa wenn die Stickstoffbasen als Ringsysteme vorliegen, existieren Stellungsisomere, bei denen der verbindende Spacer an verschiedenen Positionen des organischen Kations substituiert ist. Solche Stellungsisomere fallen unter den Offenbarungsgehalt dieser Erfindung. Durch die Stellungsisomerie allein lassen sich in vielen Fällen bereits die pKa-Werte der organischen Kationen beeinflussen. Die dem zugrunde liegenden Regeln sind dem Fachmann geläufig. Alternativ können diese Einflüsse aus Tabellenwerken abgeschätzt werden (Handbook of Chemistry and Physics, 73. Band, S. 8–37 ff.).

**[0008]** In einer bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung weist das Sterolderivat einen pKa-Wert zwischen 4 und 7 auf. Dieser pKa-Wert liegt vorteilhafter Weise in einem Bereich, der für die Physiologie zahlreicher Organismen eine entscheidende Bedeutung besitzt.

**[0009]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung sind die Kationen Stickstoffbasen. Vorzugsweise sind die Kationen aus Piperazinen, Imidazolen, Morpholinen, Purinen und/oder Pyrimidinen herleitbar.

**[0010]** Durch Ankopplungsreaktionen entstehen amphiphile organische Kationen, die beispielsweise aus den folgenden Stoffklassen stammen:

o-, m-, p-Aniline; 2-,3- oder 4-substituierte Anisidine, Toluidine oder Phenetidine; 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-substituierte Benzimidazole, 2-, 3, 4- oder 5-substituierte Imidazole, 1-, oder 5-substituierte Isochinoline, 2-,3- oder 4- substituierte Morpholine, 2-,3- oder 4-substituierte Picoline, 1-,2-, oder 3-substituierte Piperazine, 2-,5- oder

6-modifizierte Pterine, 3-,4-,5-, 6- oder 9-substituierte Purine, 2- oder 3-substituierte Pyrazine, 3- oder 4-substituierte Pyridazine, 2-,3- oder 4-modifizierte Pyridine, 2-,4-,5- oder 6-substituierte Pyrimidine, 1-, 2-,3-,4-,5-,6- oder 8-substituierte Chinoline, 2-,4- oder 5-substituierte Thiazole, 2-,4- oder 6-substituierte Triazine, oder auch Abkömmlinge des Tyrosins. Besonders bevorzugt sind Piperazine, Imidazole, Morpholine, Purine und/oder Pyrimidine.

**[0011]** Ganz besonders bevorzugt sind solche Molekülfragmente, wie sie in biologischen Systemen vorkommen, also beispielsweise 4-Imidazole (Histamine), 2-,6- oder 9-Purine (Adenine, Guanine, Adenosine oder Guanosine), 1-,2- oder 4-Pyrimidine (Uracile, Thymine, Cytosine, Uridine, Thymidine, Cytidine) oder auch Pyridin-3-carbonsäuren (Nicotinsäureester oder -amide).

**[0012]** Die hier genannten Strukturfragmente können weitere Substituenten aufweisen. Das können beispielsweise Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylreste sein, besonders bevorzugt in hydroxylierte Form mit einer oder zwei Hydroxylgruppen. Das können aber auch Hydroxyl- oder Ketofunktionen des Ringsystems sein. Daneben sind weitere Strukturfragmente möglich, insofern sie im pH-Bereich zwischen 3,5 und 8,5 keine anionisch dissoziierten Molekülteile bilden, wie beispielsweise Carbonsäuren, Sulfonsäuren oder manche aromatische Hydroxylgruppen oder Enole.

**[0013]** Stickstoffbasen mit bevorzugten pKa-Werten entstehen auch durch einfache oder mehrfache Substitution des Stickstoffatoms mit Niederalkanhydroxylen, etwa Hydroxymethyl- oder Hydroxyethylgruppen. Geeignete organische Basen aus dieser Gruppe sind beispielsweise Aminopropandiole, Triethanolamine, Tris-(hydroxymethyl)methylamine, Bis-(hydroxymethyl)methylamine, Tris-(hydroxyethyl)methylamine, Bis-(hydroxyethyl)methylamine oder die entsprechend substituierten Ethylamine. Die Ankopplung dieser Fragmente an den hydrophoben Molekülteil kann entweder über den Stickstoff der Base erfolgen oder über ein der Hydroxylfunktionen.

**[0014]** Neben den Sterolderivaten mit einem einzelnen organischen Kation werden auch solche mit zwei oder drei gleichen oder verschiedenen dieser Gruppen bevorzugt. Dabei müssen alle Gruppen einen pKa-Wert im genannten Bereich besitzen. Eine geeignete komplexe Gruppe ist das Amid aus Histamin und Histidin oder aus Histamin und Histidinylhistidin.

**[0015]** Anionische Gruppen wie etwa Carbonsäuren, Sulfonsäuren, Enole oder aromatische Hydroxyle dürfen nur dann Bestandteil des Moleküls sein, wenn sie im beanspruchten pH-Bereich zwischen 3,5 und 8,5 nicht dissoziiert vorliegen. Das ist im allgemeinen der Fall, wenn deren pKa-Wert oberhalb von 9,5 liegt.

**[0016]** In einer bevorzugten Ausführungsvariante hat die verbindende Gruppe X die Struktur -NH-(C=O)-O- oder -O-(C=O)-NH- und die Gruppe Y eine Struktur ausgewählt aus -(C=O)-NH-; -O-(C=O)-NH-; -NH-(C=O)-O-; -(C=O)-S-; -O-; -NH-; -S-; -CH=N-.O-(O=C)-; -(C=O)-O-; -S-(O=C)-; -NH-(O=C)- oder N=CH-.

**[0017]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die verbindende Gruppe X eine Struktur ausgewählt aus -(C=O)-NH-; -O-(C=O)-NH-; -NH-(C=O)-O-; -(C=O)-S-; -O-; -NH-; -S-; -CH=N-.O-(O=C)-; -(C=O)-O-; -S-(O=C)-; -NH-(O=C)- oder N=CH- und die Gruppe Y die Struktur -O-(C=O)-NH- oder NH-(C=O)-O-.

**[0018]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung ist Spacer 1 ein Niederalkylrest mit linearer, verzweigter oder ringförmiger Struktur, der 1 bis 8 C-Atome besitzt und 0, 1 oder 2 ethylenische ungesättigte Bindungen enthält. Spacer 1 kann zur Erhöhung der Polarität des Moleküls Hydroxylgruppen besitzen. Spacer 1 kann insbesondere ein Zucker sein. Spacer 2 ist ein Niederalkylrest mit linearer, verzweigter oder ringförmiger Struktur, der 0 bis 8 C-Atome besitzt und 0, 1 oder 2 ethylenische ungesättigte Bindungen enthält. Spacer 2 kann zur Erhöhung der Polarität des Moleküls Hydroxylgruppen besitzen. Spacer 2 kann insbesondere ein Zucker sein.

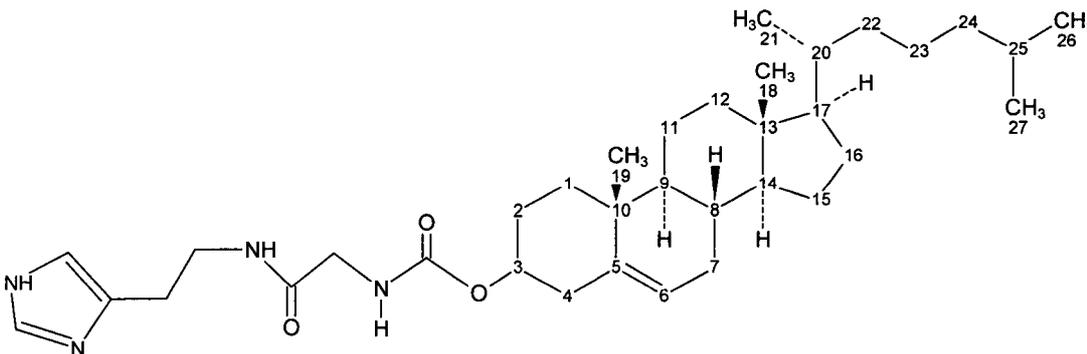
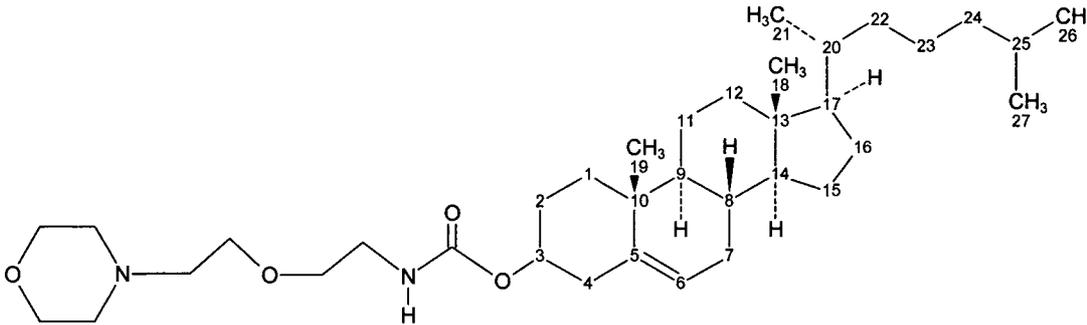
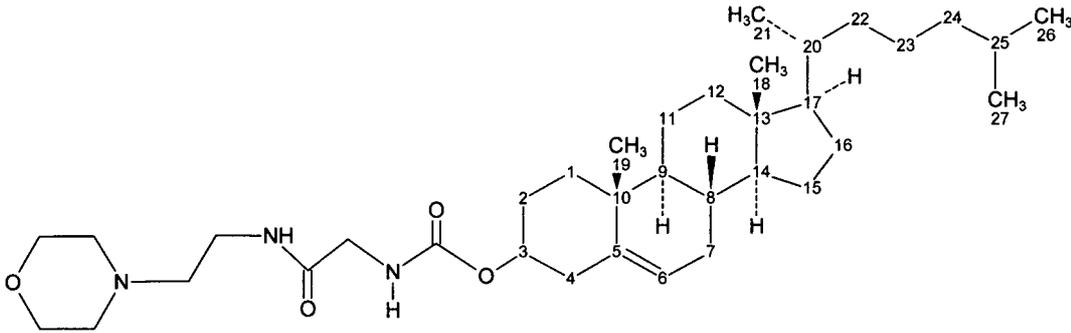
**[0019]** Methoden zur Ausführung solcher Kopplungsreaktionen sind dem Fachmann bekannt und werden je nach verwendetem Ausgangsstoff und Kopplungskomponente variieren. Typische Reaktionen sind die Veresterung, die Amidierung, die Addition von Aminen an Doppelbindungen, die Veretherung oder auch die reduktive Aminierung.

**[0020]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung sind die Sterole insbesondere das Cholesterol, das Sitosterol, das Campesterol, das Desmosterol, das Fucosterol, das 22-Ketosterol, das 20-Hydroxysterol, das Stigmasterol, das 22-Hydroxycholesterol, das 25-Hydroxycholesterol, das Lanosterol, das

7-Dehydrocholesterol, das Dihydrocholesterol, das 19-Hydroxycholesterol, das 5 $\alpha$ -Cholest-7-en-3 $\beta$ -ol, das 7-Hydroxycholesterol, das Epichoolesterol, das Ergosterol, das Dehydroergosterol und andere verwandte Verbindungen.

**[0021]** Die verwendeten Sterole können an ihrer 3-Position verschiedene Gruppen tragen, die eine einfache und beständige Ankopplung erlauben. Besonders geeignet für eine direkte Kopplung sind die natürlicherweise vorhandene Hydroxylgruppe, aber auch das Chlor der Sterolchloride, oder etwa die Aminogruppe der Sterolamine oder die Thiolgruppe des Thiocholesterols.

**[0022]** In einer Ausführungsvariante kann das erfindungsgemäße Sterol eine der folgenden Strukturen umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein.



**[0023]** Die Erfindung betrifft auch Liposomen, die die erfinderischen Substanzen umfassen. Alle erfindungsgemäßen Substanzen oder Verbindungen lassen sich in einem hohen Anteil in liposomale Membranen einbauen.

**[0024]** In einer besonderen Ausführungsvariante der Erfindung beträgt der Anteil des Sterolderivats in der liposomalen Membran zwischen 3% und 100%, bevorzugt zwischen 5% und 80% und ganz bevorzugt zwischen 7% und 70%.

**[0025]** Zweckmäßig ist weiterhin eine Ausführungsvariante, bei der die Liposomen insbesondere Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin und/oder Diacylglycerol umfassen. Da Cholesterole selbst keine Liposo-

men ausbilden können, ist der Zusatz eines weiteren Lipids notwendig. Dieses Lipid kann insbesondere ein Phospholipid sein. In einer bevorzugten Ausführung, werden die Phosphatidylcholone aus folgender Gruppe ausgewählt: POPC, natürliches oder hydrogeniertes Soja-PC, natürliches oder hydrogeniertes Ei-PC, DMPC, DPPC DSPC or DOPC. Die Phosphatidylethanolamine können bevorzugt aus der Gruppe DOPE, DMPE und DPPE ausgewählt werden. In einer weiteren Ausführung können die Liposomen auch das neutrale Lipid Cholesterin umfassen.

**[0026]** Weitere Modifikationen des Liposoms sind selbstverständlich möglich. So ist insbesondere die Verwendung Polyethylenglykol-modifizierter Phospholipide oder analoger Verbindungen vorteilhaft.

**[0027]** In einer weiteren Ausführungsform sind die Liposomen, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen, amphotere Liposomen. Amphotere Liposomen stellen eine kürzlich in WO 02/066012 beschriebene neue Klasse von Liposomen dar, welche bei einem pH-Wert von 7,5 anionisch oder neutral geladen sind und bei einem pH-Wert von 4 eine kationische Ladung besitzen. Diese Liposomen können aus Lipidmischungen hergestellt werden, welche entweder ein amphoteres Lipid oder eine Mischung von Lipiden mit amphoteren Eigenschaften und optional ein neutrales Lipid umfassen.

**[0028]** In einer weiteren Ausführungsvariante der Erfindung weisen die Liposomen eine mittlere Größe zwischen 50 und 1000 nm, bevorzugt zwischen 50 und 300 nm und ganz besonders bevorzugt zwischen 60 und 130 nm auf.

**[0029]** In einer weiteren bevorzugten Ausführungsvariante umfassen die Liposomen Wirkstoffe. Die erfindungsgemäßen Liposomen sind beispielsweise für die parenterale Anwendung geeignet. Sie können z. B. in der Krebstherapie und zur Therapie schwerer Infektionen verwendet werden. Liposomendispersionen können dazu injiziert, infundiert oder implantiert werden. Sie verteilen sich danach im Blut oder in der Lymphe oder geben als Depot ihren Wirkstoff kontrolliert ab. Letzteres kann durch hochkonzentrierte Dispersionen erreicht werden, die als Gele vorliegen. Die Liposomen können auch für topische Anwendung auf der Haut eingesetzt werden. Sie können insbesondere dazu beitragen, dass verschiedene Wirkstoffe besser in die Haut eindringen können oder sogar durch die Haut in den Körper gelangen können. Weiterhin ist es möglich die Liposomen für den Gentransfer einzusetzen. Genetisches Material kann wegen seiner Größe und Ladung meist nicht ohne Hilfsmittel in Zellen gelangen. Dazu bedarf es geeigneter Träger wie z. B. Liposomen oder Lipid-Komplexen. Diese sollen zusammen mit der DNA effizient und möglichst gezielt in die betroffenen Zellen aufgenommen werden. Dazu werden zelleigene Transportmechanismen wie die Endozytose herangezogen. Die erfindungsgemäßen Liposomen sind selbstverständlich auch als Modellmembranen einsetzbar. Liposomen sind in ihrer prinzipiellen Struktur den Zellmembranen sehr ähnlich. Sie können daher als Membranmodelle eingesetzt werden, um die Permeationsgeschwindigkeit von Wirkstoffen durch Membranen oder die Membranbindung von Wirkstoffen zu quantifizieren.

**[0030]** In einer bevorzugten Ausführungsvariante der Erfindung umfassen die Liposomen als Wirkstoff ein Protein, ein Peptid, Nukleinsäuren wie z. B. eine DNA, eine RNA, ein antisense-Nukleotid, eine siRNA und/oder ein Decoy-Nukleotid.

**[0031]** Nukleinsäuren können eingeteilt werden in Nukleinsäuren, welche ein oder mehrere spezifische Sequenzen für Proteine, Polypeptide oder RNAs codieren und in Oligonukleotide, die sehr spezifisch die Expression eines Proteins hemmen können.

**[0032]** In einer Ausführung der Erfindung codieren die Nukleinsäuren ein oder mehrere Sequenzen für Proteine, Polypeptide oder RNAs und werden schließlich in die entsprechenden Proteine, Polypeptide oder RNAs translatiert. Diese Nukleinsäuren umfassen zirkuläre DNA-Plasmide, lineare DNA-Konstrukte, wie MIDGE Vektoren (Minimalistic Immunogenically Defined Gene Expression), offenbart in WO 9821322 A1 und DE 197 53 182 A1 und mRNAs zur direkten Translation (eg. EP 1392341 B1).

**[0033]** In einer weiteren Ausführung der Erfindung werden Oligonucleotide eingesetzt, deren Ziel Nukleinsäuren sind, die für spezifische Proteine codieren, so daß die Expression der Proteine moduliert wird. Bei dieser Erfindung umfaßt der Begriff "Ziel-Nukleinsäure" DNA, die für spezifische Proteine codiert, sowie sämtliche von derartiger DNA abgeleiteten RNAs, die pre-mRNA oder mRNA sind. Spezifische Hybridisierung zwischen der Ziel-Nucleinsäure und einem oder mehreren Oligonucleotiden, die gegen solche Sequenzen gerichtet sind, führt zur Hemmung der Protein-Expression. Um ein solches spezifisches Targeting zu erreichen, muß das Oligonucleotid einen kontinuierlichen Strang aus Nukleotiden aufweisen, die zur Sequenz der Ziel-Nukleinsäure komplementär sind.

**[0034]** Oligonucleotide, die die vorstehend erwähnten Kriterien erfüllen, lassen sich mit einer Reihe verschiedener chemischer Eigenschaften und Topologien aufbauen. Die Oligonucleotide können einzelsträngig oder doppelsträngig sein. Zu den einzelsträngigen Oligonucleotiden gehören – ohne jedoch darauf beschränkt zu sein – DNA-basierte Oligonucleotide, geschlossene Nucleinsäuren, 2'-modifizierte Oligonucleotide und andere, die allgemein als Antisense-Oligonucleotide geläufig sind. Zu den Gerüst- oder Basenmodifikationen zählen – ohne jedoch darauf beschränkt zu sein – Phosphothioat-DNA (PTO), 2'-O-Methyl-RNA (2'Ome), 2'-Methoxyethyl-RNA (2'MOE), Peptid-Nucleinsäuren (PNA), N3'-P5'-Phosphoamidat (NP), 2'-Fluorarabinonucleinsäuren (FANA), geschlossene Nucleinsäuren (LNA), Morpholinphosphoamidat-(Morpholino), Cyclohexennucleinsäuren (CeNA), Tricyclo-DNA (tcDNA) und andere. Überdies sind auch gemischte chemische Gebilde in der Fachwelt bekannt, wobei diese aus mehr als einer einzigen Nucleotid-Spezies als Copolymere, Blockcopolymere oder Gapmere oder in anderen Anordnungen aufgebaut sind.

**[0035]** Außer mit den oben genannten Oligonucleotiden kann eine Proteinexpression auch mit doppelsträngigen RNA-Molekülen gehemmt werden, die die komplementären Sequenzmotive enthalten. Derartige RNA-Moleküle sind in der Fachwelt als siRNA-Moleküle bekannt (eg. WO 9932619 A1 or WO 02055693 A2). Wiederum wurden verschiedene chemische Eigenschaften dieser Klasse von Oligonucleotiden angepaßt. Auch DNA/RNA-Hybridssysteme sind in der Fachwelt bekannt.

**[0036]** Decoy Oligonucleotide stellen eine weitere Klasse von Oligonucleotiden dar. Diese doppelsträngigen DNA Moleküle zielen nicht auf Nucleinsäuren sondern auf Transkriptionsfaktoren. Das bedeutet, dass Decoy Oligonucleotide sequenz-spezifisch an die Transkriptionsfaktoren (DNA-bindende Proteine) binden und dadurch die Transkription inhibieren (eg. Cho-Chung et al. in Curr Opin Mol Ther., 1999).

**[0037]** Alle beschriebenen Oligonucleotide können in der Länge variieren zwischen nur 10, vorzugsweise 15 und mehr bevorzugt 18 und 50, vorzugsweise 30 und besonders bevorzugt 25 Nucleotiden. Vorzugsweise passen Oligonucleotid und Zielsequenz perfekt zusammen, wobei jede Base des Oligonucleotids über einen ununterbrochenen Strang aus der vorstehend erwähnten Anzahl von Nucleotiden ein Basenpaar mit ihrer komplementären Base auf der Ziel-Nucleinsäure bildet. Weniger bevorzugt ist es, wenn dieses Sequenzpaar eine Fehlpaarung innerhalb des kontinuierlichen Strangs aus Basenpaaren enthält.

**[0038]** Liposomen, die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen hergestellt werden, zeigen vorteilhafter Weise nur eine geringe unspezifische Bindung an Zelloberflächen. Diese geringe unspezifische Bindung ist eine wesentliche Voraussetzung für das Zustandekommen einer spezifischen Bindung an Zielzellen. Werden die beschriebenen Liposomen mit weiteren Liganden versehen, so ist eine Zielsteuerung der Vehikel gegeben. Der Wirkstoff kann dann spezifisch an solchen Zellen oder Geweben angereichert werden, die pathologische Zustände aufweisen.

**[0039]** Eine wesentliche Verwendung der erfindungsgemäßen Substanzen liegt daher bei der Konstruktion von Vektoren für den Wirkstofftransfer in lebenden Organismen. Die Vektoren sind besonders geeignet für den Transport von therapeutischen Makromolekülen wie etwa Proteinen oder DNA, die von sich aus nicht die Zellmembran überwinden können oder im Blutstrom schnell abgebaut werden.

**[0040]** Mit Vorteil können Antikörper, Lektine, Hormone oder andere Wirkstoffe unter schonenden Bedingungen in hoher Ausbeute auf die Oberfläche von Liposomen gekoppelt werden.

**[0041]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsvariante befinden sich mindestens 80% des Wirkstoffes im Innern des Liposoms.

**[0042]** Die Erfindung betrifft auch Verwendung der Liposomen zur Herstellung von Nanokapseln.

**[0043]** Die Erfindung betrifft weiterhin Verwendung der Liposomen zur Herstellung von Freisetzungssystemen in der Diagnostik.

**[0044]** Mit Vorteil werden die Liposomen zum Transport und/oder zur Freisetzung von Wirkstoffen verwendet.

**[0045]** Zweckmäßig ist in einer weiteren Ausgestaltung Verwendung der Liposomen Depotformulierung und/oder als zirkulierendes Depot.

**[0046]** Mit Vorteil können die Liposomen insbesondere bei intravenöser oder peritonealer Applikation verwendet werden.

**[0047]** Vorteilhaft ist in einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung die Verwendung der Liposomen als Vektor zur Transfektion von Zellen *in vivo*, *in vitro* und *ex vivo*.

**ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

- WO 02/066012 [\[0027\]](#)
- WO 9821322 A1 [\[0032\]](#)
- DE 19753182 A1 [\[0032\]](#)
- EP 1392341 B1 [\[0032\]](#)
- WO 9932619 A1 [\[0035\]](#)
- WO 02055693 A2 [\[0035\]](#)

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- Handbook of Chemistry and Physics, 73. Band, S. 8–37 ff. [\[0007\]](#)
- Cho-Chung et al. in Curr Opin Mol Ther., 1999 [\[0036\]](#)

**Patentansprüche**

## 1. Sterolderivate mit folgender allgemeiner Struktur

Kation-Spacer 2-Y-Spacer 1-X-Sterol

(1),

wobei

das Kation eine Stickstoffbase ist ausgewählt aus der Gruppe enthaltend Piperazine, Imidazole, Morpholine, Purine, Pyrimidinen und/oder Pyridine;

die Spacer 1 und 2 ausgewählt sind aus der Gruppe enthaltend Niederalkylreste mit bis zu 8 C-Atomen mit linearer, verzweigter oder ringförmiger Struktur und 0, 1 oder 2 ethylenisch ungesättigten Bindungen;

die verbindende Gruppe X die Struktur NH-(C=O)-O- oder -O-(C=O)-NH- besitzt und die Gruppe Y eine Struktur ausgewählt aus -(C=O)-NH-; -O-(C=O)-NH-; NH-(C=O)-O-; -(C=O)-S-; -O-; -NH-; -S-; -CH=N-.O-(O=C)-; -(C=O)-O-; -S-(O=C)-; -NH-(O=C)- oder -N=CH-

oder

die verbindende Gruppe X eine Struktur besitzt ausgewählt aus -(C=O)-NH-; -O-(C=O)-NH-; -NH-(C=O)-O-; -(C=O)-S-; -O-; -NH-; -S-; -CH=N-.O-(O=C)-; -(C=O)-O-; -S-(O=C)-; -NH-(O=C)- oder -N=CH- und die Gruppe Y die Struktur -O-(C=O)-NH- oder -NH-(C=O)-O-;

das Sterol ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cholesterol, Sitosterol, Campesterol, Desmosterol, Fucosterol, 22-Ketosterol, 20-Hydroxysterol, Stigmasterol, 22-Hydroxycholesterol, 25-Hydroxycholesterol, Lanosterol, 7-Dehydrocholesterol, Dihydrocholesterol, 19-Hydroxycholesterol, 5 $\alpha$ -Cholest-7-en-3 $\beta$ -ol, 7-Hydroxycholesterol, Epicholesterol, Ergosterol und/oder Dehydroergosterol und das Gesamtmolekül einen pKa-Wert zwischen 3,5 und 8 aufweist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen