



(10) **DE 10 2022 104 237 A1** 2022.09.01

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2022 104 237.5**
(22) Anmeldetag: **23.02.2022**
(43) Offenlegungstag: **01.09.2022**

(51) Int Cl.: **A61L 31/14** (2006.01)
A61L 29/14 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)
A61L 15/48 (2006.01)

(66) Innere Priorität
10 2021 104 706.4 **26.02.2021**

(71) Anmelder:
**Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.
V., 01069 Dresden, DE**

(74) Vertreter:
**Sperling, Fischer & Heyner Patentanwälte, 01277
Dresden, DE**

(72) Erfinder:
**Friedrichs, Jens, Dr., 01187 Dresden, DE; Helbig,
Ralf, Dr., 01307 Dresden, DE; Renner, Lars David,
Dr., 01187 Dresden, DE; Pompe, Tilo, Prof. Dr.,
01217 Dresden, DE; Sommer, Jens-Uwe, Prof. Dr.,
01187 Dresden, DE; Werner, Carsten, Prof. Dr.,
01324 Dresden, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

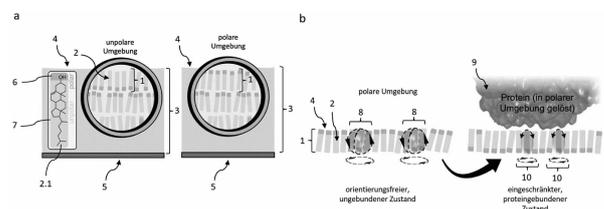
(54) Bezeichnung: **Molekülanordnung, Verwendung der Molekülanordnung zur Bereitstellung von antiadhäsiven Oberflächen und Verfahren zum Aufbringen der Molekülanordnung auf eine Festkörperoberfläche**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Molekülanordnung (1) mit einer Strukturbildung aus amphiphilen Molekülen (2) dadurch gekennzeichnet, dass die amphiphilen Moleküle (2) ausgewählt sind aus einer Gruppe enthaltend amphiphile Moleküle (2), welche

a) einen hydrophoben Molekülteil aufweisen, welcher bezogen auf das Molekulargewicht größer ist als ein hydrophiler Molekülteil,

b) in einem polar-aprotischen Lösungsmittel löslich sind und aus der Lösung heraus in Abwesenheit des polar-aprotischen Lösungsmittels selbstorganisierende Schichtstrukturen ausbilden und

c) in gebildeten Schichtstrukturen (3), insbesondere an einer Grenzschicht, vorzugsweise in wässriger Umgebung, molekular orientieren, wobei die amphiphilen Moleküle (2) in der gebildeten Schichtstruktur (3) mit einer wässrigen Umgebung kontaktiert sind. Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Beschichtung einer Festkörperoberfläche (5) mit einer Molekülanordnung (1), wobei die amphiphilen Moleküle (2) in einem polar-aprotischen Lösungsmittel gelöst werden und die so hergestellte Lösung mittels spin-coating auf eine Festkörperoberfläche (5) aufgebracht wird.



Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Molekülanordnung aus amphiphilen Molekülen mit einer Strukturbildung sowie die Verwendung der Molekülanordnung zur Bereitstellung von antiadhäsiven Oberflächenbeschichtungen. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zum Beschichten einer Festkörperoberfläche mit der Molekülanordnung.

[0002] Aus dem Reich der Pflanzen und Tiere sind verschiedene Mechanismen zur Beeinflussung der Adhäsion von Oberflächen bekannt. Hierzu zählt beispielsweise der Lotus-Effekt, welcher bereits erfolgreich auf technische Anwendungen übertragen werden konnte. Während die molekularen und strukturellen Eigenschaften, welche die Grenzflächenphänomene in der Natur bestimmen, umfassend untersucht sind, konnten die physikalischen Mechanismen, welche der Kontrolle der Adhäsion zugrunde liegen, bislang nicht vollständig aufgeklärt werden. Zum Gegenstand aktueller Untersuchungen zählt beispielsweise die antiadhäsive Kutikula von Collembolen, welche wabenartige Strukturen mit überhängenden Querschnittsprofilen aufweist. Es konnte gezeigt werden, dass die lipidreiche Hülle der Collembolen Kutikula aliphatische Kohlenwasserstoffe enthält, insbesondere Steroide, Fettsäuren und Wachsester. Während davon ausgegangen werden kann, dass Wachsester die benetzungsresistenten Eigenschaften der Kutikula unterstützen, konnte die Rolle von Komponenten wie beispielsweise Steroiden und Fettsäuren nicht aufgeklärt werden. Es wird jedoch vermutet, dass insbesondere physikalische Eigenschaften von unterschiedlichen Molekülen für adhäsive beziehungsweise antiadhäsive Effekte verantwortlich sind.

[0003] Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe besteht darin, eine Möglichkeit zur Nutzung von auf physikalisch-chemischen Prozessen basierenden antiadhäsiven Eigenschaften von amphiphilen Molekülen bereitzustellen.

[0004] Die Aufgabe wird durch eine Molekülanordnung mit den Merkmalen gemäß Patentanspruch 1 und einem Verfahren gemäß dem Patentanspruch 11 gelöst. Weiterbildungen sind in den jeweils abhängigen Patentansprüchen angegeben.

[0005] Kern der Erfindung ist eine Molekülanordnung ausgewählter amphiphiler Moleküle, die in Schichten strukturiert sind und in Kontakt mit einer wässrigen Umgebung spontanen Reorientierungsprozessen unterliegen und so eine entropische Barriere gegen Adhäsion bilden.

[0006] Vorgeschlagen wird eine Molekülanordnung mit einer Strukturbildung aus amphiphilen Molekülen, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass die

amphiphilen Moleküle ausgewählt sind aus einer Gruppe enthaltend amphiphile Moleküle, welche

a) einen hydrophoben Molekülteil aufweisen, welcher bezogen auf das Molekulargewicht größer ist als ein hydrophiler Molekülteil,

b) in einem polar-aprotischen Lösungsmittel löslich sind und aus der Lösung heraus in Abwesenheit des polar-aprotischen Lösungsmittels selbstorganisierende Schichtstrukturen ausbilden und

c) in gebildeten Schichtstrukturen, insbesondere in einer Grenzschicht, in Abhängigkeit der Umgebungspolarität, wobei es sich vorzugsweise um eine wässrige Umgebung handelt, molekular orientieren,

wobei die amphiphilen Moleküle in der gebildeten Struktur mit einer wässrigen Umgebung kontaktiert sind.

[0007] Als Grenzschicht wird eine Schicht der Schichtstruktur der Molekülanordnung verstanden, welche mit der wässrigen Umgebung kontaktiert ist. Dabei bildet die Oberfläche der Grenzschicht eine Grenzfläche.

[0008] Eine Kontaktierung mit einer wässrigen Umgebung versteht sich im Sinne der Erfindung als eine vollständige Benetzung einer Seite der gebildeten Struktur der erfindungsgemäßen Molekülanordnung mit Wasser. Die benetzte Seite bildet dabei eine Grenzfläche.

[0009] Für die erfindungsgemäße Molekülanordnung kommen solche amphiphile Moleküle in Frage, welche die Merkmale gemäß a), b) und c) aufweisen.

[0010] Die erfindungsgemäße Molekülanordnung beruht auf der Fähigkeit der ausgewählten amphiphilen Moleküle Schichtenstrukturen durch Selbstorganisation auszubilden. Bei der Molekülanordnung handelt es sich demzufolge vorzugsweise um eine Schichtstruktur aus amphiphilen Molekülen, wobei die amphiphilen Moleküle senkrecht zu einer Grenzfläche orientiert sind. Diese Schichtstruktur, welche aus einer oder mehreren Schichten besteht, kann auch als Assemblat bezeichnet werden.

[0011] Es hat sich gezeigt, dass durch die Bildung von Molekülanordnungen aus den ausgewählten amphiphilen Molekülen in den Strukturen von molekularen Schichten beziehungsweise molekularen Grenzschichten ein Amphiphilieinduzierter, spontaner Reorientierungsprozess der amphiphilen Moleküle in der molekularen Grenzschicht entsprechender Grenzschichtstrukturen bei einer Kontaktierung mit einer wässrigen Umgebung hervorgerufen wird, was einen antiadhäsiven Effekt auf in der wässrigen

Umgebung enthaltene Proteine und Mikroorganismen, insbesondere Bakterien, zur Folge hat.

[0012] Die für die antiadhäsiven Eigenschaften der Molekülanordnung ursächlichen spontanen Reorientierungsprozesse einzelner Moleküle beruhen auf der Neigung einzelner amphiphiler Moleküle zur autogenen Orientierung.

[0013] Die Auswahl der amphiphilen Moleküle kann vorzugsweise solche amphiphilen Moleküle umfassen, bei welchen der hydrophobe Molekülteil mindestens 95 %, vorzugsweise mehr als 95 % des Molekulargewichts der amphiphilen Moleküle ausmacht. Dies trifft insbesondere für Cholesterol-Moleküle zu.

[0014] Ferner hat sich der gewünschte Effekt der spontanen Reorientierungsprozesse innerhalb der Molekülanordnung bei gattungsgemäßen amphiphilen Molekülen gezeigt, welche ein Molekulargewicht im Bereich von 300 g/mol bis 2000 g/mol, bevorzugt im Bereich von 300 g/mol bis 413 g/mol aufweisen. Vorzugsweise kann die erfindungsgemäße Molekülanordnung amphiphile Moleküle aufweisen, deren Molekulargewicht im Bereich von 300 g/mol bis 413 g/mol liegt. Molekülanordnungen mit gattungsgemäßen amphiphilen Molekülen, deren Molekulargewicht größer als 2000 g/mol ist, sind denkbar. So können insbesondere synthetisch hergestellte amphiphile Moleküle ein höheres Molekulargewicht, das heißt ein Molekulargewicht größer als 2000 g/mol, aufweisen und dabei die Anforderungen a), b) und c) erfüllen.

[0015] Die erfindungsgemäße Molekülanordnung kann ferner amphiphile Moleküle aufweisen, deren molekulare Orientierung innerhalb von gebildeten Grenzschichten der Schichtstruktur auf der Polarität der Umgebung derart beruht, dass eine Änderung der Polarität der Umgebung eine Änderung der molekularen Orientierung der Grenzschicht der gebildeten Schichtstruktur bewirkt.

[0016] Gemäß einer Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Molekülanordnung kann es sich bei den amphiphilen Molekülen um polycyclische Alkohole, insbesondere um Sterine handeln.

[0017] Weiterhin kann vorgesehen sein, dass die Molekülanordnung einen Massenanteil von mindestens 1 Gew.-% (nachfolgend Gew.-% abgekürzt), bevorzugt mindestens 10 Gew.-% Cholesterol-Moleküle und/oder Dehydrocholesterol-Moleküle aufweist. Das heißt, mindestens 1 Gew.-%, bevorzugt mindestens 10 Gew.-% der ausgewählten amphiphilen Moleküle können Cholesterol-Moleküle und/oder Dehydrocholesterol-Moleküle sein. Der Anteil an Cholesterol-Molekülen und/oder Dehydrocholesterol-Molekülen hat einen positiven Einfluss auf den

antiadhäsiven Effekt der Molekülanordnung in Form einer Grenzschichtstruktur bei Kontaktierung mit einer wässrigen Umgebung.

[0018] Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Molekülanordnung kann vorgesehen sein, dass es sich bei den amphiphilen Molekülen um Stigmasterol, Cholecalciferol und/oder Retinol handelt. Es hat sich gezeigt, dass Stigmasterol-Moleküle, Cholecalciferol-Moleküle und Retinol-Moleküle in der Molekülanordnung bei einer Kontaktierung mit einer wässrigen Umgebung vergleichsweise schnell reorientieren und kaum spontane Reorientierungsprozesse aufweisen, was mit einer Verschlechterung der antiadhäsiven Eigenschaften der Molekülanordnung einhergeht. Allerdings ist der antiadhäsive Effekt signifikant besser als für Molekülanordnungen, ähnlicher, nicht amphiphiler Moleküle. Bei einer Verwendung von Stigmasterol-Molekülen, Cholecalciferol-Molekülen und Retinol-Molekülen ist es daher von Vorteil, wenn zusätzlich mindestens 1 Gew.-%, bevorzugt mindestens 10 Gew.-% Cholesterol-Moleküle und/oder Dehydrocholesterol-Moleküle zur Bereitstellung der Molekülanordnung eingesetzt sind.

[0019] Weiterhin können als amphiphile Moleküle Cholesterol-Moleküle, Dehydrocholesterol-Moleküle, Stigmasterol-Moleküle, Cholecalciferol-Moleküle und Retinol-Moleküle eingesetzt sein, um die Molekülanordnung auszubilden. Dabei können unterschiedliche Anteilsverhältnisse von Cholesterol-Molekülen, Dehydrocholesterol-Molekülen, Stigmasterol-Molekülen, Cholecalciferol-Molekülen und Retinol-Molekülen eingesetzt sein.

[0020] Es wird angenommen, dass Cholesterol-Moleküle triklone Kristalle bilden, was zu einer vergleichsweise „lockeren“ Anordnung in entsprechenden Schichten der Molekülanordnung führt. Dadurch wird die Mobilität der Moleküle in der Schicht begünstigt. Im Gegensatz dazu bilden Stearin- und Palmitinsäure-Moleküle, welche Bestandteile der Collembolen Kutikula sind, monokline Kristalle und lagern sich in dicht gepackten Schichten zusammen, wodurch mögliche amphiphilie-bedingte spontane Reorientierungsprozesse der Moleküle bei einer Änderung der Polarität des umgebenden Mediums verhindert werden.

[0021] Die erfindungsgemäße Molekülanordnung weist folgende weitere Eigenschaften auf:

Eine Änderung der Polarität des umgebenden/kontaktierenden Mediums führt zu einer amphiphilie-bedingten Reorientierung der amphiphilen Moleküle in der molekularen Grenzschicht entsprechender Assemblate (Schichtstrukturen). Diese Reorientierung ist mittels dynamischer Kontaktwinkelmessungen makroskopisch beziehungsweise mittels Rasterkraftmikrosko-

pie-basierter Kraftspektroskopie mikroskopisch nachweisbar. Die spontanen Reorientierungsprozesse von amphiphilen Molekülen in der molekularen Grenzschicht entsprechender Assemblate der Molekülanordnung bilden bei Kontakt mit wässrigen Lösungen die Grundlage für entropiebedingte antiadhäsive Eigenschaften, welche mittels ort aufgelöster und zeitaufgelöster Rasterkraftmikroskopie-basierter Kraftspektroskopie nachweisbar sind.

[0022] Die erfindungsgemäße Molekülanordnung kann strukturell in Form von Mehrfachschichten aus Cholesterol-Molekülen ausgebildet sein. Solche Cholesterol-Mehrfachschichten zeigen ein sehr charakteristisches Verhalten bei der dynamischen Kontaktwinkelmessung. Bei der dynamischen Kontaktwinkelmessung wird ein Wassertropfen auf die zu untersuchende Molekülanordnung aufgebracht und dabei die Form des Tropfens beobachtet. Anschließend wird der Tropfen wieder eingesaugt und dabei die Tropfenform ebenfalls beobachtet. Dieser Vorgang wird mit unterschiedlichen Einwirkzeiten wiederholt. Bei Molekülanordnungen in der Struktur von Cholesterol-Mehrfachschichten weist die Form des Tropfens beim Aufbringen auf eine moderat hydrophobe Grenzfläche hin. Wird der Tropfen sofort nach dem Aufbringen wieder abgesaugt, bleibt seine Form unverändert, was wiederum auf hydrophobe Eigenschaften der Grenzfläche der Molekülanordnung hinweist. Bei einer verlängerten Einwirkzeit von beispielsweise 20 Sekunden ergibt sich ein anderes Bild. Der Tropfen fällt in sich zusammen, was auf eine sehr hydrophile Grenzfläche der Molekülanordnung hinweist. Ein ähnliches Verhalten wurde für Molekülanordnungen aus Cholesterol-Analoga beobachtet.

[0023] Die erfindungsgemäße Molekülanordnung kann daher eine Mischung aus unterschiedlichen Anteilen von amphiphilen Molekülen, insbesondere Cholesterol-Analoga mit den Eigenschaften a), b), c) aufweisen. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Molekülanordnung zumindest 1 Gew.-% Cholesterol-Moleküle auf. Ferner kann die erfindungsgemäße Molekülanordnung auch nicht-amphiphile Moleküle aufweisen, welche geeignet sind, innerhalb der Struktur der Molekülanordnung zu integrieren. Der Anteil der nicht-amphiphilen Moleküle der Molekülanordnung kann einen Massenanteil von bis zu 99 Gew.-% aufweisen. Als nicht-amphiphile Moleküle können beispielsweise Stearylpalmitat-Moleküle eingesetzt sein. Gemäß einer Ausgestaltung der erfindungsgemäßen Molekülanordnung können Stearylpalmitat-Moleküle mit einem Anteil von 99 Gew.-% enthalten sein. Als amphiphile Moleküle sind in diesem Fall vorzugsweise Cholesterol-Moleküle eingesetzt.

[0024] Die Schichtstrukturen der erfindungsgemäßen Molekülanordnung können eine Dicke von 15 nm aufweisen.

[0025] Vorzugsweise ist die Molekülanordnung in Form einer Schichtstruktur aus senkrecht zu einer Grenzfläche angeordneten Cholesterol-Molekülen mittels Schleuderbeschichtung auf einer Festkörperoberfläche abgeschieden. Dabei ist die der Festkörperoberfläche abgewandte Grenzfläche der Schichtstruktur mit einer wässrigen Lösung, vorzugsweise mit reinem Wasser, kontaktiert.

[0026] Die erfindungsgemäße Molekülanordnung dient insbesondere zur Verwendung als Antiadhäsionsmittel für Festkörperoberflächen.

[0027] Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Beschichtung einer Festkörperoberfläche mit der erfindungsgemäßen Molekülanordnung, wobei die amphiphilen Moleküle zunächst in einem polar-aprotischen Lösungsmittel gelöst werden und die so hergestellte Lösung anschließend mittels Schleuderbeschichtung (englisch spin-coating) auf eine Festkörperoberfläche aufgebracht wird. Durch das spin-coating werden die amphiphilen Moleküle auf die Festkörperoberfläche aufgebracht. Durch das Aufbringen und anschließendes Entfernen des polar-aprotischen Lösungsmittels assemblieren die amphiphilen Moleküle zu Schichtstrukturen, welche nach Entfernung des polar-aprotischen Lösungsmittels mit einer wässrigen Umgebung kontaktiert werden können, um die antiadhäsiven Eigenschaften auszubilden.

[0028] Als polar-aprotisches Lösungsmittel kann Chloroform eingesetzt werden. Das Lösungsmittel verdampft nach dem Aufbringen auf die Festkörperoberfläche. Zur Unterstützung des Abdampfens des Lösungsmittels kann eine Luftströmung oder ein Unterdruck eingesetzt werden.

[0029] Als weitere Lösungsmittel sind Aceton, Benzol, Ethanol, Ether, Hexan oder Methanol denkbar.

[0030] Weitere Einzelheiten, Merkmale und Vorteile von Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung von Ausführungsbeispielen mit Bezugnahme auf die zugehörigen Zeichnungen. Es zeigen:

Fig. 1: eine stark vereinfachte schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Molekülanordnung zur Erläuterung der antiadhäsiven Eigenschaft der Molekülanordnung,

Fig. 2: die Ergebnisse von Messungen der bakteriellen Adhäsion (a und b) und der Proteinadsorption (c und d) an Molekülanordnungen und

Fig. 3: Ergebnisse von Messungen der bakteriellen Adhäsion (a und b) und der Proteinad-

sorption (c, d und e) an Molekülanordnungen, die aus Stearylpalmitat oder Cholesterol-Molekülen ausgebildet sind, oder an Molekülanordnungen, die aus Stearylpalmitat und Cholesterol-Molekülen ausgebildet sind, in verschiedenen Mischungsverhältnissen.

[0031] Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass die Kombination aus ausgewählten amphiphilen Molekülen, insbesondere Cholesterol-Molekülen, und der effektiven Selbstorganisation der ausgewählten Moleküle in Molekülanordnungen in Form von Mehrschichtstrukturen, die eine langsame adaptive, kooperative Grenzflächenmobilität der Molekülanordnung erzeugt, eine ausgeprägte entropische Abstoßung von Proteinen und Mikroorganismen zur Folge hat.

[0032] Die **Fig. 1a** zeigt eine stark vereinfachte schematische Darstellung der erfindungsgemäßen Molekülanordnung 1 am Beispiel von Cholesterol-Molekülen 2 als ausgewählte amphiphile Moleküle. In der **Fig. 1a** sind Schichtstrukturen 3 der Molekülanordnung 1 dargestellt, welche mit den senkrecht zu einer Grenzfläche 4 orientierten Cholesterol-Molekülen 2 auf einer Festkörperoberfläche 5 aufgebracht ist. Mit dem Bezugszeichen 2.1 ist ein einzelnes Cholesterol-Molekül der Molekülanordnung 1 vergrößert dargestellt. Das Cholesterol-Molekül 2.1 weist einen polaren Teil 6 und einen unpolaren Teil 7 auf. Die Cholesterol-Moleküle 2, welche innerhalb Schichtstruktur 3 der Molekülanordnung 1 an der Grenzfläche 4 angeordnet sind und sich demzufolge in einer Grenzschicht der Schichtstruktur 3 befinden, orientieren sich in Abhängigkeit von der Polarität des Umgebungsmediums. In unpolarer Umgebung, beispielsweise Luft, zeigt der unpolare Teil 7 zur Grenzfläche 4, während in polarem Umgebungsmedium, beispielsweise Wasser, initial der polare Teil 6 zur Grenzfläche 4 orientiert ist. Innerhalb der Schichtstruktur 3 der Molekülanordnung 1 neigen die Cholesterol-Moleküle 2 bei Kontakt mit einer wässrigen Lösung zu spontanen Reorientierungsprozessen, was in **Fig. 1b** dargestellt.

[0033] Die **Fig. 1b** zeigt die Molekülanordnung 1, wobei die Grenzfläche 4 mit einer polaren Umgebung kontaktiert ist. Dabei sind die Cholesterol-Moleküle 2 initial mit ihrem polaren Teil 6 zur Grenzfläche 4 hin orientiert. Es zeigen sich jedoch spontane Reorientierungsprozesse (d. h. temporär zeigt der unpolare Molekülteil 7 in Richtung Grenzfläche 4) einzelner Cholesterol-Moleküle 2 oder kleiner Molekülverbände 8 aus Cholesterol-Molekülen 2. Diese spontanen Reorientierungsprozesse sind in **Fig. 1b** exemplarisch für zwei Moleküle/Molekülverbände mit gestrichelten Linien dargestellt. Die Richtung der möglichen Reorientierung der Cholesterol-Moleküle 2 innerhalb der Schichtstruktur 3 ist jeweils mit Pfeilspitzen angedeutet.

[0034] Weiterhin zeigt die **Fig. 1b** den Übergang von Cholesterol-Molekülen 2 an der Grenzfläche 4 vom orientierungsfreien ungebundenen Zustand zum eingeschränkten, proteingebundenen Zustand. Durch Bindung eines Proteins 9 an der Grenzfläche 4 werden Cholesterol-Moleküle 2 in ihren spontanen Reorientierungsprozessen eingeschränkt. Diese Einschränkung ist mit dem Bezugszeichen 10 dargestellt. Aufgrund der den Molekülen innewohnenden entropisch-bedingten Neigung, ihre Reorientierungs-Fähigkeit wieder zu erlangen, wird die Bindung des Proteins 9 an der Grenzfläche 4 aufgrund der Minimierung der freien Enthalpie geschwächt, so dass das Protein 9 abgelöst wird.

[0035] Nachfolgend wird das Verfahren zum Beschichten einer Festkörperoberfläche 5 mit der Molekülanordnung 1 näher erläutert.

[0036] Die Molekülanordnung 1 kann durch Schleuderbeschichtung auf eine Festkörperoberfläche 5 aufgebracht werden, wobei Schichtstrukturen 3 der Molekülanordnung 1 ausgebildet werden. Solche Schichtstrukturen 3 ausgewählter amphiphiler Moleküle werden nachfolgend als SCL (englisch Spincoated lipid multilayers) bezeichnet.

[0037] SCLs werden auf Siliziumwafern als Substrat hergestellt. Die Substrate, welche eine Größe von $10 \times 15 \text{ mm}^2$ aufweisen können, werden durch Eintauchen in eine Lösung aus entionisiertem Wasser, Ammoniak und Wasserstoffperoxid (Volumenanteil 5/1/1) für 15 min bei $70 \text{ }^\circ\text{C}$ gereinigt, wiederholt in Milli-Q-Wasser gespült und dann in einem Stickstoffstrom getrocknet. Die gereinigten Substrate werden sofort für die Herstellung von SCLs durch Schleuderbeschichtung verwendet. Für die Schleuderbeschichtung werden Cholesterol-Moleküle 2 in Chloroform gelöst (Konzentration 2 Gew.-%). Die so hergestellte Lösung wird mittels Schleuderbeschichtung (LabSpin6, SÜSS MicroTec) bei einer Drehgeschwindigkeit von 3.000 Umdrehungen pro Minute, einer Beschleunigung von 3000 Umdrehungen pro Minute / Sekunde für 30 Sekunden auf die Festkörperoberfläche 5 aufgebracht. Die antiadhäsiven Eigenschaften bilden sich aus, sobald die gebildeten Schichtstrukturen 3 mit einer wässrigen Lösung kontaktiert werden.

[0038] Die **Fig. 2** zeigt die Ergebnisse von Messungen der bakteriellen Adhäsion (a und b) und der Proteinadsorption (c und d) an Molekülanordnungen, die aus Molekülen bestehen, die in der lipidreichen Hülle von Collemboles identifiziert wurden. Es wurden zwei verschiedene Bakterientypen (Staphylococcus epidermidis [a] und Escherichia coli [b]) sowie zwei verschiedene Proteintypen (Rinderserumalbumin [c] und Lysozym [d]) für die Versuche verwendet. In den Abbildungen a und b ist die normalisierte Anzahl (normalisiert gegenüber der Kontrolloberfläche - Sili-

ziumdioxid [SiO₂]) der Bakterien, die nach einer einstündigen Inkubationszeit auf den jeweiligen Oberflächen gefunden wurden, aufgetragen. In den **Abb. c** und **Abb. d** ist die absolute adsorbierte Proteinmasse (bestimmt durch Messungen mit einer oszillierenden Quarzmikrowaage) auf den jeweiligen Oberflächen aufgetragen. Bei der Messung der bakteriellen Adhäsion (a und b) und bei der Messung der Proteinadsorption (c und d) wurden die geringsten Mengen an Bakterien und Proteinen stets auf aus Cholesterol-Molekülen gebildeten Molekülanordnungen nachgewiesen. Die beobachteten Unterschiede waren dabei statistisch signifikant.

[0039] Die **Fig. 3** zeigt Ergebnisse von Messungen der bakteriellen Adhäsion (a und b) und der Proteinadsorption (c, d und e) an Molekülanordnungen, die aus Stearylpalmitat oder Cholesterol-Molekülen ausgebildet sind, oder an Molekülanordnungen, die aus Stearylpalmitat und Cholesterol-Molekülen ausgebildet sind, in verschiedenen Mischungsverhältnissen (100/0 = 100 Gew.-% Stearylpalmitat + 0 Gew.-% Cholesterol; 99/1 = 99 Gew.-% Stearylpalmitat + 1 Gew.-% Cholesterol; 90/10 = 90 Gew.-% Stearylpalmitat + 10 Gew.-% Cholesterol; 50/50 = 50 Gew.-% Stearylpalmitat + 50 Gew.-% Cholesterol; 0/100 = 0 Gew.-% Stearylpalmitat + 100 Gew.-% Cholesterol). In den durchgeführten Experimenten wurde untersucht, ob die adhäsionsmindernden Eigenschaften von Molekülanordnungen aus Cholesterol-Molekülen erhalten bleiben, wenn gemischte Molekülanordnungen aus Cholesterol-Molekülen und einer zweiten Komponente (Stearylpalmitat), die keine adhäsionsmindernden Eigenschaften aufweist, hergestellt werden. Es wurden zwei verschiedene Bakterientypen (*Staphylococcus epidermidis* [a] und *Escherichia coli* [b]), zwei verschiedene Proteintypen (Rinderserumalbumin [c] und Lysozym [d]) sowie eine komplexe Proteinmischung (10%iges fötales Kälberserum [e]) für die Versuche verwendet. In den Abbildungen a und b von **Fig. 3** ist die normalisierte Anzahl (normalisiert gegenüber der Kontrolloberfläche - Siliziumdioxid [SiO₂]) der Bakterien, die nach einer einstündigen Inkubationszeit auf den jeweiligen Oberflächen gefunden wurden, aufgetragen. In den **Abb. c**, **Abb. d** und e ist die absolute adsorbierte Proteinmasse (bestimmt durch Messungen mit einer oszillierenden Quarzmikrowaage) auf den jeweiligen Oberflächen aufgetragen. Bei den Messungen zur bakteriellen Adhäsion (Abbildungen a und b) wurde festgestellt, dass bereits ein Gewichtsanteil von 10 % Cholesterol-Moleküle in gemischten Molekülanordnungen zu einer Verringerung der bakteriellen Adhäsion führt, welche vergleichbar ist mit Molekülanordnungen mit 100 Gew.-% Cholesterol-Moleküle. Dagegen wurde bei den Messungen zur Proteinadsorption (**Abb. c**, **Abb. d** und e) festgestellt, dass bereits ein Gewichtsanteil von 1 % Cholesterol-Moleküle in gemischten Molekülanordnungen zu einer Verringerung der bakteriellen

Adhäsion führt, die vergleichbar ist mit Molekülanordnungen, die aus 100 Gew.-% Cholesterol-Molekülen bestehen.

Cholesterol-SCLs passen sich dynamisch an die Polarität ihrer Umgebung an

[0040] Die Reorientierungsfähigkeit der Cholesterol-Moleküle 2 innerhalb von Molekülanordnungen 1 von Schichtstrukturen 3, in Abhängigkeit von der Polarität des Umgebungsmediums, wurde mittels dynamischen Kontaktwinkelmessungen und Rasterkraftmikroskopie-basierter Kraftspektroskopie nachgewiesen. Kraftspektroskopische Messungen wurden mit hydrophoben kolloidalen Sonden oder einzelnen *Escherichia coli*-Zellen durchgeführt, die an der Spitze der kolloidalen Sonden immobilisiert waren. Beide Arten von Sonden wurden für unterschiedliche Zeitintervalle auf die Oberfläche von Cholesterol-SCLs gedrückt, die in wässrige Lösungen getaucht waren. Die resultierenden Wechselwirkungskräfte wurden quantifiziert und es wurde festgestellt, dass sie mit der Kontaktzeit kontinuierlich zunehmen, was die Reorientierung der Cholesterol-Moleküle mit dem unpolaren Teil des Moleküls in Richtung der Grenzfläche (zur Maximierung der hydrophoben Wechselwirkungen) belegt. Bei Kontaktabbruch stellte sich in Kontakt mit Wasser wieder der Ausgangszustand der Grenzfläche her, d. h. der Reorientierungsprozess war mehrfach wiederholbar.

[0041] Dynamische Kontaktwinkelmessungen an Cholesterol-SCLs in Luft ergaben ähnlich hohe fortschreitende und rückschreitende Wasserkontaktwinkel, wenn der Tropfen unmittelbar nach der Auftragung wieder entfernt wurde. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der unpolare Teil der Cholesterol-Moleküle an der Grenzschicht zunächst zur Grenzfläche hin orientiert ist, während der polare Teil nach innen gerichtet ist. Wird der Tropfen jedoch nach dem Auftragen für etwa 20 Sekunden auf der Oberfläche gehalten, bevor er entfernt wird, wurde ein starkes Pinning der Dreiphasen-Kontaktlinie beobachtet, was auf eine Grenzfläche mit hydrophilen Eigenschaften hindeutet. Innerhalb der 20-sekündigen Wartezeit kam es also zu einer Reorientierung der Cholesterol-Moleküle, welche nun mit dem polaren Molekülteil Richtung Grenzfläche zeigen. Auch dieser Prozess war reversibel.

Reorientierungsfluktuationen an der Grenzfläche von Cholesterol-haltigen SCLs sind für die entropische Abstoßung verantwortlich

[0042] Es wurde gezeigt, dass die antiadhäsiven Eigenschaften von Cholesterol-haltigen SCLs mit ihrer dynamischen Anpassung als Reaktion auf Änderungen in der Umgebungspolarität korrelieren. Es ist anzunehmen, dass entropisch getriebene Orientierungsfluktuationen von Cholesterol-Molekü-

len an der Grenzfläche diese Merkmale mechanistisch verbinden. Jede Adsorption von Biomolekülen oder Anlagerung von (Bakterien-)Zellen erfordert eine Anpassung der Orientierung (Polarität) der SCL-Grenzfläche, die die Orientierungszustände von Cholesterol einschränkt und dadurch die Entropie des Systems reduziert. Es wurde beobachtet, dass die Proteinadsorption an Cholesterol-SCLs abnahm, wenn die Temperatur von 15 °C auf 40 °C erhöht wurde.

[0043] Die entdeckte entropische Bioadhäsionsbarriere, die aus Reorientierungsprozessen an der Grenzfläche von Cholesterol-haltigem SCL resultiert, ermöglicht zahlreiche technische Anwendungen.

[0044] Die Ergebnisse zeigen, dass sich Cholesterol in Molekülanordnungen organisiert, die Bioadhäsion über entropische Effekte einschränken können. Die Kombination aus der Amphiphilie der Cholesterol-Moleküle und ihrer effektiven Anordnung in Schichtstrukturen, die eine langsam adaptive, kooperative Grenzflächenmobilität der Anordnungen erzeugt, wurde als Voraussetzung für eine ausgeprägte entropische Abstoßung identifiziert.

Bezugszeichenliste

1	Molekülanordnung
2	Cholesterol-Moleküle
2.1	Cholesterol-Molekül
3	Schichtstruktur
4	Grenzfläche
5	Festkörperoberfläche
6	polarer Teil
7	unpolarer Teil
8	Molekülverbände
9	Protein
10	Einschränkung der Reorientierung

Patentansprüche

1. Molekülanordnung (1) mit einer Strukturbildung aus amphiphilen Molekülen (2) **dadurch gekennzeichnet**, dass die amphiphilen Moleküle (2) ausgewählt sind aus einer Gruppe enthaltend amphiphile Moleküle (2), welche a) einen hydrophoben Molekülteil aufweisen, welcher bezogen auf das Molekulargewicht größer ist als ein hydrophiler Molekülteil, b) in einem polar-aprotischen Lösungsmittel löslich sind und aus der Lösung heraus in Abwesenheit des polar-aprotischen Lösungsmittels selbstorganisierende Schichtstrukturen ausbilden und c) in gebildeten Schichtstrukturen (3), insbesondere an einer Grenzschicht, vorzugsweise in wässri-

ger Umgebung, molekular orientieren, wobei die amphiphilen Moleküle (2) in der gebildeten Schichtstruktur (3) mit einer wässrigen Umgebung kontaktiert sind.

2. Molekülanordnung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der hydrophobe Molekülteil mindestens 95 %, vorzugsweise mehr als 95 % des Molekulargewichts der amphiphilen Moleküle (2) ausmacht.

3. Molekülanordnung (1) nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass die amphiphilen Moleküle (2) ein Molekulargewicht im Bereich von 300 g/mol bis 2000 g/mol, bevorzugt im Bereich von 300 g/mol bis 413 g/mol aufweisen.

4. Molekülanordnung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass amphiphile Moleküle (2) verwendet sind, deren molekulare Orientierung innerhalb von gebildeten Grenzschichten der Schichtstruktur (3) auf der Polarität der Umgebung derart beruht, dass eine Änderung der Polarität der Umgebung eine Änderung der molekularen Orientierung der Grenzschicht der Schichtstruktur (3) bewirkt.

5. Molekülanordnung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den amphiphilen Molekülen (2) um polycyclische Alkohole, insbesondere um Sterine handelt.

6. Molekülanordnung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass mindestens 1 Gew.-%, bevorzugt mindestens 10 Gew.-% der amphiphilen Moleküle (2) Cholesterol- und/oder Dehydrocholesterol-Moleküle sind.

7. Molekülanordnung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass es sich bei den amphiphilen Molekülen (2) um Stigmasterol, Cholecalciferol und/oder Retinol handelt.

8. Molekülanordnung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass als amphiphile Moleküle (2) Cholesterol-Moleküle, Dehydrocholesterol-Moleküle, Stigmasterol-Moleküle, Cholecalciferol-Moleküle oder Retinol-Moleküle eingesetzt sind.

9. Molekülanordnung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 7, ferner aufweisend einen Anteil von bis zu 99 Gew.-% nicht-amphiphile Moleküle, insbesondere Stearylpalmitat-Moleküle.

10. Verwendung einer Molekulanordnung (1) nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Antiadhäsionsmittel für Festkörperoberflächen (5).

11. Verfahren zur Beschichtung einer Festkörperoberfläche (5) mit einer Molekulanordnung (1) in Schichtstrukturen (3) nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei die amphiphilen Moleküle (2) in einem polar-aprotischen Lösungsmittel gelöst werden und die so hergestellte Lösung mittels spin-coating auf eine Festkörperoberfläche (5) aufgebracht wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass als polar-aprotisches Lösungsmittel Chloroform eingesetzt wird.

Es folgen 3 Seiten Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig. 1

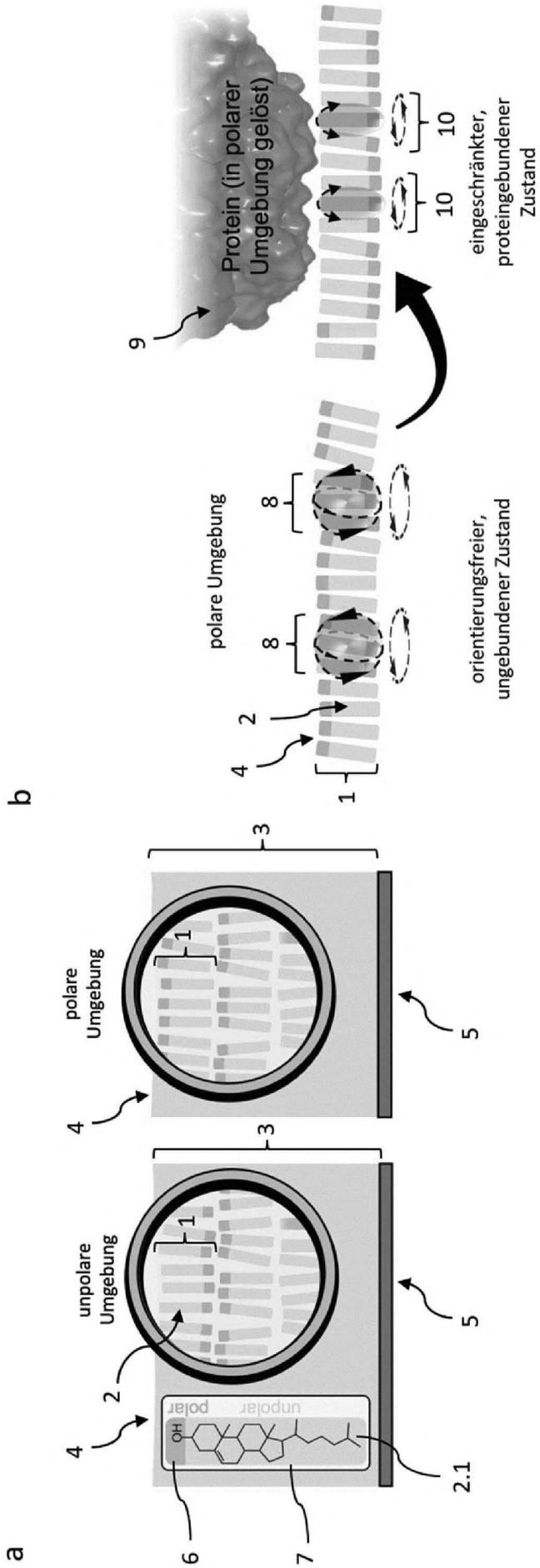


Fig. 2

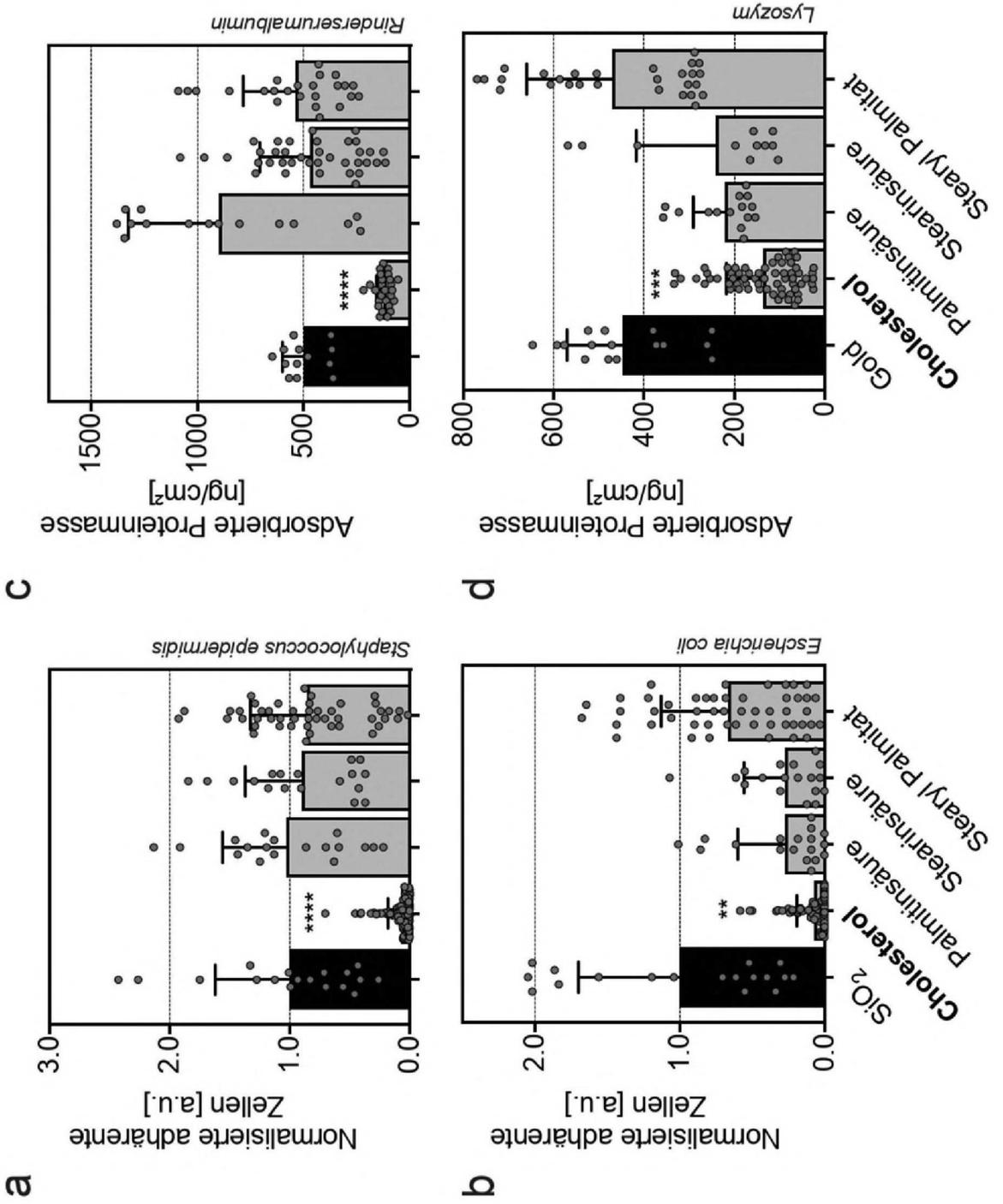


Fig. 3

