



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 16 778 T2 2004.04.15**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 942 780 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 16 778.3

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US98/18639

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 950 618.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/012640

(86) PCT-Anmeldetag: 08.09.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 18.03.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 22.09.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 30.07.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 15.04.2004

(51) Int Cl.⁷: **B01J 13/02**

A61K 9/127

(30) Unionspriorität:

58309 P 09.09.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Lyotropic Therapeutics, Inc., Ashland, Va., US

(72) Erfinder:

ANDERSON, M., David, Cary, US

(74) Vertreter:

WAGNER & GEYER Partnerschaft Patent- und
Rechtsanwälte, 80538 München

(54) Bezeichnung: **BESCHICHTETE TEILCHEN, METHODE ZU IHRER HERSTELLUNG UND VERWENDUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**HINTERGRUND DER ERFINDUNG****BEREICH DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf beschichtete Teilchen und auf Verfahren für ihre Herstellung und Nutzung. Diese beschichteten Teilchen finden Anwendung in der Freisetzung von einem oder mehreren Materialien in ausgewählte Umgebungen, in der Absorption von einem oder mehreren Materialien aus ausgewählten Umgebungen und die Adsorption von einem oder mehreren Materialien aus ausgewählten Umgebungen.

VERWANDTE TECHNIK

[0002] Zwei Teilchen-Technologien – mit einem Polymer beschichtete Teilchen und Liposome – sind von allgemeinem Interesse.

[0003] Mit einem Polymer beschichtete Teilchen bzw. polymer-beschichtete Teilchen zeigen verschiedene Beschränkungen auf, auf die die abgeflachte und uneindeutige Antwort ihrer polymeren Beschichtungen auf chemische und physikalische Reize hinweist. Die hat zwei Ursachen. Erstens verringert das hohe Molekulargewicht der Polymere ihre Diffusionskoeffizienten und ihre Kinetik der Löslichkeit. Zweitens erweitert der Nachbargruppeneffekt die Kurven, die die chemischen Antworten auf Reize repräsentieren, wie zum Beispiel, unter anderem, pH, Salzhaltigkeit, Oxidation und Reduktion, Ionisation, etc. (Der Nachbargruppeneffekt weist darauf hin, dass chemische Veränderungen in einer monomeren Einheit eines Polymers die Parameter, die die chemischen Übergänge in jeder der benachbarten monomeren Einheit regeln, signifikant verändern.) Des Weiteren sind die meisten Polymere Ansammlungen von chemischen Spezies mit einer weiten Verteilung des Molekulargewichts. Zusätzlich ist für eine vorgegebene Anwendung der polymer-beschichteten Teilchen nur eine begrenzte Anzahl an geeigneten Polymeren regelmäßig verfügbar. Dies hat mehrere Ursachen: Regulationsprobleme: die Beschichtungsverfahren verlangen oft nach extremen chemischen und/oder physikalischen Bedingungen, wie zum Beispiel Lösungsmittel, freie Radikale, erhöhte Temperaturen, Dürre oder Austrocknen, und/oder makroskopische Scherkräfte, die zum Formen der Teilchen benötigt werden: die mechanischen und thermischen Stabilitäten der polymeren Beschichtungen in industriellen Anwendungen sind begrenzt und im weiteren gibt es den unerwünschten Einfluss auf die Umgebung bei großräumiger Anwendung von polymer-beschichteten Teilchen, wie zum Beispiel in der Agrarnutzung.

[0004] Liposome zeigen auch eine Anzahl von Beschränkungen auf. Dazu gehören ihre physikalischen und chemischen Instabilitäten. Die Freisetzung eines Materials, das innerhalb des Liposoms angeordnet

ist, hängt normalerweise von der Destabilisierung der Struktur des Liposoms ab. Insbesondere verhindert das Fehlen von Porosität die von Poren geregelte Freisetzung von solchen Materialien. Problematisch sind die dualen Bedingungen von 1) der physikalischen Stabilität des Liposoms, bis die Freisetzung erwünscht ist, einerseits und 2) die Freisetzung von Materialien durch die Destabilisierung einer Doppelschicht, wenn die Freisetzung erwünscht ist, andererseits. (Der Begriff Liposome wird häufig mit dem Begriff Vesikel ausgetauscht und ist normalerweise den Vesikeln aus Glyzerophospholipiden oder anderen natürlichen Lipiden vorbehalten. Vesikel sind freitragende, geschlossene, aus einer Doppelschicht bestehende Anordnungen aus mehreren tausend Lipidmolekülen (Amphiphile), die einen wässrigen, inneren Inhalt umschließen. Die Lipiddoppelschicht ist eine zweidimensionale Flüssigkeit, die aus Lipiden besteht, die ihre hydrophilen Kopfgruppen zu der wässrigen Lösung hin gerichtet haben und ihre hydrophoben Enden angehäuft haben, um Wasser auszuschließen. Die Doppelschichtstruktur ist höchst geordnet, jedoch dynamisch, aufgrund der schnellen seitlichen Bewegung der Lipide innerhalb der Ebene einer jeden Hälfte der Doppelschicht.) Siehe O'Brien, D. F. und Ramaswami, V. (1989) in Mark-Bikales-Overberger-Menges Encyclopedia of Polymer Science and Engineering. Band 17, 2. Edition, John Wiley & Sons, Inc., Seite 108.

[0005] WO-A-93/06921 offenbart Teilchen, insbesondere kolloidale Teilchen, die eine innere Phase einer nicht-lamellaren, umgekehrt kubischen, intermedialen oder hexagonalen flüssig-kristallinen Phase, oder eine homogene L3 Phase aufweisen, und eine Oberflächenphase einer lamellar-kristallinen oder flüssigkristallinen Phase, oder einer L3 Phase aufweisen. Offenbart wird auch ein Verfahren für die Herstellung solcher Teilchen durch die Erzeugung einer lokal dispergierbaren bzw. zerstrebaren Phase innerhalb der homogenen Phase, bevorzugter Weise anhand eines Zerstücklungswirkstoffs, und durch die Zerstückelung der homogenen Phase, um die genannte Oberflächenphase zu bilden. Offenbart werden auch mehrere medizinische als auch nicht medizinische Verwendungszwecke der Teilchen, auf die Bezug genommen wird, zum Beispiel als ein Antigene repräsentierendes System, als ein Liefersystem für anti-krebs, antifungale und antimikrobiale Medikamente, und als Träger von Nukleinsäuren und Nukleotiden.

KURZE ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0006] Es ist ein Ziel der Erfindung beschichtete Teilchen vorzusehen, die geeignet sind für das Lösen und Speichern einer großen Vielzahl von Materialien, inklusive Materialien die empfänglich sind für physikalischen, chemischen oder biologischen Verfall.

[0007] Es ist ein Ziel der Erfindung beschichtete Teilchen vorzusehen, die ein oder mehrere, in einer

Matrix in ihren inneren Kernen gelagerte Materialien freisetzen, ohne dass diese Matrix dafür destabilisiert werden muss.

[0008] Es ist ein Ziel der Erfindung beschichtete Teilchen vorzusehen, die die Freisetzung oder Absorption von einem oder mehreren Materialien in oder aus einer ausgewählten Umgebung, entsprechend auf eine oder mehrere physikalische oder chemische Reize, scharf einleiten.

[0009] Es ist ein Ziel der Erfindung beschichtete Teilchen vorzusehen, die eine große Vielzahl von beschichteten Teilchensystemen vorsehen, die in Hinblick auf die besonderen physikalischen, chemischen und biologischen Bedingungen ihrer vorgesehenen Verwendung maßgeschneidert werden können, wie zum Beispiel mechanische und thermische Stabilität in industriellen Anwendungen der beschichteten Teilchen, oder Unabhängigkeit von unerwünschtem, umgebungsbedingten Einfluss in einer großräumigen Anwendung der beschichteten Teilchen in der Agrarnutzung.

[0010] Es ist ein Ziel der Erfindung beschichtete Teilchen vorzusehen, die, falls es erwünscht ist, eine poröse Beschichtung vorsehen, die eine durch Poren regulierte Freisetzung von Materialien, die innerhalb der Teilchen gelagert sind, oder eine durch Poren regulierte Absorption von Materialien, die außerhalb der Teilchen gelagert sind, erlaubt.

[0011] Es ist noch ein weiteres Ziel der Erfindung beschichtete Teilchen vorzusehen, die in einem einfachen Verfahren hergestellt werden können, welches zudem bevorzugter Weise keine extremen physikalischen und/oder chemischen Bedingungen verlangt.

[0012] Die soeben genannten und andere Ziele werden durch ein beschichtetes Teilchen vorgesehen, das einen inneren Kern aufweist, welcher eine Matrix und eine äußere Beschichtung aufweist. Die Matrix besteht im Wesentlichen aus mindestens einer nano-strukturierten, flüssigen Phase, oder mindestens einer nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phase oder einer Kombination aus den beiden, und die äußere Beschichtung weist ein nicht-lamellares, kristallines Material auf.

[0013] In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel könnte das beschichtete Teilchen hergestellt werden durch

1. Vorsehen eines Volumens der Matrix, das mindestens eine chemische Spezies umfasst, die mit einer Hälfte fähig ist ein nicht-lamellares kristallines Material zu erzeugen, nach Reaktion mit einer zweiten Hälfte, und

2. Kontaktieren des Volumens mit einer Flüssigkeit, die mindestens eine chemische Spezies enthält, die unter Bedingungen für das Erzeugen von nicht-lamellaren kristallinen Material die zweite Hälfte enthält, um so die erste Hälfte mit der zweiten Hälfte reagieren zu lassen, und zeitgleiches Unterteilen des Volumens in Teilchen, durch die Anwendung von Energie auf das Volumen.

[0014] Alternativ dazu kann das beschichtete Teilchen hergestellt werden durch

1. Vorsehen eines Volumens der Matrix, das ein in Lösung befindliches Material in sich umfasst, welches fähig ist ein nicht-lamellares, kristallines Material zu erzeugen, das in der Matrix unlöslich ist, und

2. Bewirken, dass das eben genannte Material in der Matrix unlöslich wird, und zeitgleiches Unterteilen des Volumens in Teilchen, durch die Anwendung von Energie auf das Volumen.

[0015] Oder, alternativ dazu, kann eine Kombination dieser zwei Verfahren angewandt werden.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0016] **Fig. 1** ist eine graphische Darstellung im vertikalen Querschnitt, die ein beschichtetes Teilchen der vorliegenden Erfindung darstellt, das einen inneren Kern aufweist, der eine Zellmatrix mit den Einheiten 2 mal 2 mal 2 und eine äußere Beschichtung aufweist;

[0017] **Fig. 2** ist eine graphische Darstellung im Querschnitt, der ein beschichtetes Teilchen der vorliegenden Erfindung darstellt;

[0018] **Fig. 3** ist ein Rasterelektronenmikroskopbild von einem beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung;

[0019] **Fig. 4** ist ein Rasterelektronenmikroskopbild von einem anderen beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung;

[0020] **Fig. 5** ist ein Graph der gemessenen, volumengewichtigen, kumulativen Verteilung der Teilchengröße für beschichtete Teilchen der vorliegenden Erfindung, bei dem der volumengewichtige Teilchendurchmesser gegen die kumulative Teilchengröße aufgetragen ist;

[0021] **Fig. 6** ist ein Graph bei dem die gemessene Kleinwinkelröntgenstreuungsintensität gegen den Wellenvektor q der beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung aufgetragen ist;

[0022] **Fig. 7** ist ein Graph bei dem Detektorzählungen gegen die Elutionszeit in Minuten für eine Steuerung unter Verwendung von Hochdruckflüssigkeitschromatographie aufgetragen sind; und

[0023] **Fig. 8** ist ein Graph bei dem Detektorzählungen gegen die Elutionszeit in Minuten für beschichtete Teilchen der vorliegenden Erfindung unter Verwendung von Hochdruckflüssigkeitschromatographie aufgetragen sind.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

[0024] Wie in **Fig. 1** und **2** dargestellt, weist ein beschichtetes Teilchen **1** der vorliegenden Erfindung einen inneren Kern **10** auf und eine davon außerhalb befindliche Beschichtung **20** (von nun an „äußere Beschichtung **20**“ genannt). Der innere Kern **10** weist

eine Matrix auf, die im Wesentlichen besteht aus einem nano-strukturierten Material, das aus einer Gruppe gewählt ist, die besteht aus

- a. mindestens einer nano-strukturierten, flüssigen Phase,
- b. mindestens einer nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phase, und
- c. einer Kombination aus
 - i. mindestens einer nano-strukturierten, flüssigen Phase, und
 - ii. mindestens einer nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phase.

[0025] Das Material der flüssigen Phase und das Material der flüssig-kristallinen Phase können entweder Lösungsmittel (lyotropisch) enthalten oder keine Lösungsmittel enthalten (thermotropisch). Die äußere Beschichtung **20** weist ein nicht-lamellares kristallines Material auf. Der Begriff „äußere Beschichtung“, wie er hier benutzt wird, soll darauf hinweisen, dass die Beschichtung **20** außerhalb des inneren Kerns **10** ist, und soll nicht begrenzt sein auf die Bedeutung, dass die äußere Beschichtung **20** die äußerste Beschichtung des beschichteten Teilchens **1** ist.

[0026] Die nano-strukturierte, flüssige Phase und die nano-strukturierte flüssigkristalline Phase besitzen einzigartige Eigenschaften, die nicht nur bedeutend sind weil sie die einfache Herstellung von Teilchen gemäß der vorliegenden Erfindung ermöglichen, sondern auch weil sie zu höchst erwünschten Löslichkeits-, Stabilitäts- und Darstellungseigenschaften und anderen Fähigkeiten in den beschichteten Endteilchen der vorliegenden Erfindung führen.

[0027] In Bezug auf die äußere Beschichtung **20** werden nicht-lamellare kristalline Strukturen, die eine alle drei Dimensionen überragende Bindungs- und/oder Packfestigkeit zeigen, in der vorliegenden Erfindung stark bevorzugt gegenüber lamellaren (aus Schichten bestehenden) Materialien, und das aufgrund der wohl bekannten physikalischen und chemischen Instabilität von lamellar-kristallinen Strukturen, wie es beispielhaft dargestellt wird durch zum Beispiel (a) die Instabilität (auch wenn nachgebend) von Emulsionen, die mit lamellaren flüssig-kristallinen Schichten beschichtete Tropfen haben, (b) die chemische Instabilität nach Entfernen von Gastmolekülen in lamellaren Werner-Komplexen, und (c) die drastisch geringere Härte und Schubmodul für Graphit verglichen mit dem Diamant.

[0028] Beschichtete Teilchen **1** der vorliegenden Erfindung können einen durchschnittlichen Messdurchmesser von 0,1 Mikron bis 30 Mikron haben, und bevorzugter Weise ungefähr 0,2 Mikron bis zu ungefähr 5 Mikron durchschnittlichen Messdurchmesser. Das beschichtete Teilchen **1** kann auch mit einer Stabilisierungsschicht auf seiner Außenhülle vorgesehen werden, das heißt, außerhalb der äußeren Beschichtung **20**, wie gewünscht, so wie zum Beispiel eine polyelektrolytische oder oberflächenaktive Einzelschicht, um die Ansammlung von beschichteten Teil-

chen **1** zu verhindern.

[0029] Die beschichteten Teilchen **1** der vorliegenden Erfindung finden Anwendung in einer Vielzahl von Verwendungsmöglichkeiten. Das beschichtete Teilchen **1** kann nach Freisetzung der äußeren Beschichtung **20** eine oder mehrere Materialien von einer gewählten Umgebung absorbieren, eine oder mehrere Materialien von einer gewählten Umgebung adsorbieren, oder eine oder mehrere Materialien in eine gewählte Umgebung freisetzen, wie zum Beispiel aktive Wirkstoffe, die in der Matrix gelagert sind. Alternativ dazu benötigen gewisse äußere, Porosität besitzende Beschichtungen, wie zum Beispiel Einschlusverbindungen und Zeolithe, keine Freisetzung, um die Absorption oder die Freisetzung eines Materials von Interesse hinein oder aus der Matrix heraus zu beeinflussen, und in manchen solchen Fällen kann eine sehr hohe Selektivität erzeugt werden indem richtig abgestimmte Poreneigenschaften genutzt werden. In Fällen bei denen die Teilchen genutzt werden, um eine Verbindung oder Verbindungen von Interesse zu adsorbieren, sind weder Porosität noch die Freisetzung von der äußeren Beschichtung **20** nötig, aber Porosität kann einen sehr großen Anstieg der Adsorptionskapazität vorsehen, indem dem adsorbierten Material ermöglicht wird in die Matrix hinein zu diffundieren, wobei die Adsorptionsstellen in der äußeren Beschichtung **20** verfügbar werden, um neues Material zu adsorbieren. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel kann ein zusätzliches Material, wie zum Beispiel ein aktiver Wirkstoff, innerhalb der Matrix gelagert werden, für die Freisetzung in einer gewählten Umgebung.

[0030] Die Matrix ist

- a. thermodynamisch stabil
- b. nano-strukturiert und
- c. eine flüssige Phase oder eine flüssig-kristalline Phase oder eine Kombination davon.

[0031] Nano-strukturiert: Die Begriffe „Nano-struktur“ oder „nano-strukturiert“, wie sie hier im Zusammenhang der Struktur eines Materials benutzt werden, beziehen sich auf Materialien deren Baublöcke eine Größe haben, die sich im Nanometerbereich (10^{-9} Meter) oder -zig Nanometerbereich (10×10^{-9} Meter) bewegt. Allgemein gesagt kann jedes Material, das Domänen oder Teilchen von 1 bis 100 nm (Nanometer), oder Schichten oder Filamente von dieser Dicke enthält, als ein nano-strukturiertes Material angesehen werden. (Siehe auch Dagani, R., „Nanosstrukture Materials Promise to Advance Range of Technologies“, 23. November 1992, C & E News 18 (1992)). Der Begriff soll so genannte "keramische Gläser" ausschließen, die kristalline Materialien sind, bei denen die Kristallgröße so klein ist, dass man Gipfelpunkte in einer Weitwinkelröntgenbeugung nicht erkennen könnte, und welche von manchen Physikern als nano-strukturierte Materialien bezeichnet werden könnten; die nano-strukturierten flüssigen und die flüssig-kristallinen Phasen, die hier definiert

werden, sind gekennzeichnet durch Domänen im Nanobereich, die durch große Unterschiede in der lokal chemischen Zusammensetzung eindeutig von benachbarten Domänen unterschieden werden, und die keine Materialien umfassen, bei denen benachbarte Domänen die im Grunde genommen gleiche lokal chemische Zusammensetzung haben und sich nur in der Gitterorientierung unterscheiden. Daher meint man mit dem hier genutzten Begriff „Domäne“ einen räumlichen Bereich, der gekennzeichnet ist durch eine besondere chemische Zusammensetzung, die eindeutig von der der benachbarten Domänen unterschieden werden kann; oft sind solche Domänen hydrophil (hydrophob), welche der Hydrophobität (Hydrophilität) von benachbarten Domänen entgegengesetzt ist; in dem Zusammenhang dieser Erfindung befindet sich die charakteristische Größe dieser Domänen in dem Nanometerbereich. (Der Begriff „Mikrodomäne“ wird oft benutzt, um auf Domänen hinzuweisen, deren Größenbereich im Mikron- oder Nanometerbereich liegt.)

[0032] Nano-strukturierte, flüssige Phasen und flüssig-kristalline Phasen, die die Matrix des inneren Kerns **10** des beschichteten Teilchens **1** in der vorliegenden Erfindung vorsehen, besitzen einzigartige Ansammlungen von Eigenschaften, die nicht nur absolut notwendig sind, um die Herstellung von Teilchen der vorliegenden Erfindung zu ermöglichen, sondern auch um eine höchst erwünschte Löslichkeit, Stabilität und Darstellungseigenschaften und -fähigkeiten in den beschichteten Endteilchen zu erreichen. Wie es weiter unten in der Diskussion über das Verfahren für die Teilchenherstellung ausführlicher besprochen wird, ist es erwünscht, dass das Material sehr gut in Wasser löslich ist (ansonsten wird es dazu neigen, sich während des Dispergierverfahrens bzw. Zerstreuungsverfahrens zu lösen, wobei die Dispergierbarkeit begrenzt wird), damit ein Material mit einem der hier beschriebenen Verfahren die Dispergierfähigkeit bereit stellt, jedoch sollte es zu gleich Wasser enthalten – beides für den Zweck der Lösung von wasserlöslichen Reaktionspartnern, die beim Dispergieren benutzt werden, und um die Lösung von einer großen Menge von aktiven Verbindungen zu ermöglichen.

[0033] Insbesondere für die Lösung von hydrophilen (besonders geladen) und amphiphilen Verbindungen, und für die Aufrechterhaltung von nicht nur der Löslichkeit sondern auch der richtigen Konformation und Aktivität der empfindlichen Verbindungen von biologischem Ursprung, wie zum Beispiel Proteine, sollte die innere Matrix ausreichend große Wasser- konzentrationen und/oder andere polare Lösungsmittel enthalten. In Bezug auf die Errichtung einer Anpassungsmöglichkeit der Beschichtungsauswahl, verlangt ein großer Anteil (vielleicht eine Mehrheit) der als nützliche Beschichtungen in der vorliegenden Erfindung aufgeführten Verbindungen Reaktionspartner, die nur in polaren Lösungsmitteln löslich sind. Des Weiteren ist die Verwendung von organischen

Lösungsmitteln für die Löslichkeit in den meisten Fällen nicht vereinbar mit biologischen Verbindungen, wie zum Beispiel Proteinen, und ist sowieso höchst unerwünscht aus gesetzlich bedingten, umweltbedingten und gesundheitsbedingten Erwägungen. Diese beiden Voraussetzungen von Wasserunlöslichkeit und Löslichkeit von wasserlöslichen Verbindungen sind natürlich gegensätzlich gerichtet und sind schwerlich in einem einzigen, preiswerten und sicheren Material zu vereinbaren.

[0034] Sehr effektive Systeme für die Zufriedenstellung solcher Lösungsvoraussetzungen werden durch Lipid-Wasser-Systeme vorgesehen, bei denen Mikrodomänen vorliegen, die einen sehr hohen Wassergehalt haben, und gleichzeitig befinden sich hydrophobe Domänen in sehr engem Kontakt mit den wässrigen Domänen. Das Vorhandensein von wässrigen Domänen verhindert die Neigung zur Ausfällung, die in Systemen entdeckt wurde, bei denen die Wasserstruktur durch das Vorhandensein von hohen Beladungen and Co-Lösungsmitteln oder Co-Gelösten unterbrochen wird, wie zum Beispiel in konzentrierten wässrigen Polymerlösungen. Zugleich sorgt die Nähe der hydrophoben Domänen für eine effektive Löslichkeit von amphiphilen (und auch hydrophoben) Verbindungen.

[0035] Nano-strukturierte, flüssige und flüssig-kristalline Phasen sind synthetische oder halbsynthetische Materialien, welche diese Löslichkeitseigenschaften annehmen, und reine, gut gekennzeichnete, einfach produzierbare, preiswerte Matrizen vorsehen, die auch die folgenden erwünschten Eigenschaften haben:

- Vielseitigkeit in chemischen Systemen, die nano-strukturierte, flüssige Phasen und nano-strukturierte flüssig-kristalline Phasen erzeugen, die von biologischen Lipiden, die bestens geeignet sind für Biomoleküle, über widerstandsfähigen fluoreszierenden, oberflächenaktiven Stoffe, über Glykolipide, die Bakterien binden, bis hin zu oberflächenaktiven Stoffen mit ionischen oder reaktiven Gruppen, etc. reichen; dies sorgt für eine Anwendungsmöglichkeit in einem weiten Bereich von Voraussetzungen und Verwendungen;
- die nicht übertröffene Fähigkeit von nano-strukturierten, flüssigen Phasen und nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phasen: i) einen weiten Bereich an aktiven Verbindungen, inklusive vieler traditionell schwieriger Verbindungen, wie zum Beispiel Paclitaxel und Biopharmaka, zu lösen, Umgehen der Notwendigkeit für toxische und zunehmend regulierte organische Lösungsmittel; ii) hohe Konzentrationen von aktiven Stoffen mit uningeschränkter Stabilität vorzusehen; und iii) die biochemische Umgebung vorzusehen, die ihre Struktur und Funktion bewahrt;
- wahre thermodynamische Stabilität, die gegen Instabilitäten versichern, die bei anderen Trägersubstanzen häufig sind, wie zum Beispiel Ausfällung von aktiven Wirkstoffen, Durchbrechen von

Emulsionen, Vesikelfusion, etc.; und d) das Vorhandensein eines Porenraumes mit vorher wählbarer Porengröße in dem Nanometerbereich, Erleichtern von weiterer Steuerung der Freisetzungskinetik, sogar nach der reizgesteuerten Freisetzung der Beschichtung, insbesondere bei der Freisetzung von Proteinen und anderen Biomakromolekülen.

[0036] Die erwünschten Eigenschaften des nano-strukturierten Materials des inneren Kerns **10** stammen von verschiedenen verwandten Konzepten bezüglich Materialien, die in Bezug auf oberflächenaktive Stoffe beschrieben werden können durch die Verwendung der Begriffe „polar“, „apolar“, „amphiphil“, „oberflächenaktiv“ und dem „polaren-apolaren Interface“, und analog in Bezug auf Blockcopolymersysteme, wie unten beschrieben.

[0037] Polar: polare Verbindungen (wie zum Beispiel Wasser) und polare Hälften (wie zum Beispiel geladene Kopfgruppen auf ionischen, oberflächenaktiven Stoffen oder auf Lipiden) sind wasser-liebend, oder hydrophil; „polar“ und „hydrophil“ sind im Zusammenhang der vorliegenden Erfindung im Wesentlichen synonym. In Bezug auf Lösungsmittel ist Wasser nicht das einzige polare Lösungsmittel. Andere, die im Zusammenhang der vorliegenden Erfindung wichtig sind, sind: Glycerol, Ethylenglykol, Formamide, N-methyl Formamid, Dimethylformamid, Ethylammoniumnitrat, und Polyethylenglykol. Man beachte, dass einer dieser (Polyethylenglykol) eigentlich ein Polymer ist, wodurch die Reichweite an Möglichkeiten deutlich wird. Bei ausreichend niedrigen Molekulargewichten ist Polyethylenglykol (PEG) eine Flüssigkeit, und obwohl PEG nicht ausführlich als ein polares Lösungsmittel in Kombination mit oberflächenaktiven Stoffen untersucht worden ist, hat man festgestellt, dass PEG nano-strukturierte, flüssige Phasen bildet und flüssig-kristalline Phasen bildet in Kombination mit zum Beispiel oberflächenaktiven Stoffen, wie zum Beispiel oberflächenaktive Stoffe vom Typ BRIJ, welche nicht ionische oberflächenaktive Stoffe sind mit PEG Kopfgruppen, die über einen Ether mit Alkanketten verbunden sind. Allgemeiner sind in Bezug auf polare Gruppen in hydrophilen und amphiphilen Molekülen (inklusive, aber nicht begrenzt auf polare Lösungsmittel und oberflächenaktive Stoffe) eine Anzahl von polaren Gruppen in einer Tabelle unten aufgeführt, in der Diskussion darüber, welche polare Gruppen als oberflächenaktive Kopfgruppen wirken und welche nicht.

[0038] Apolar: Apolare (oder hydrophobe, oder alternativ „lipophile“) Verbindungen umfassen nicht nur die Paraffinen-, Kohlenwasserstoff-, Alkanketten von oberflächenaktiven Stoffen, sondern auch Modifikationen dieser, wie zum Beispiel perfluorinierte Alkane, sowie auch andere hydrophobe Gruppen, wie zum Beispiel die Schmelzringstruktur von Gallensäure, wie man es in den gallensäuresalzhaltigen oberflächenaktiven Stoffen findet, oder Phenylgruppen, die

einen Teil der apolaren Gruppe in oberflächenaktiven Stoffen vom TRITON-Typ bilden, und Oligomer- und Polymerketten, die jeglicher Art sein können, von Polyethylen (welches ein langkettiges Alkan repräsentiert) bis hin zu hydrophoben Polymeren, wie zum Beispiel hydrophoben Polypeptidketten in neuartigen auf Peptiden basierenden, oberflächenaktiven Stoffen, die untersucht worden sind. Eine Auflistung einiger apolaren Gruppen und Verbindungen wird unten aufgeführt, in der Diskussion über nützliche Verbindungen des nano-strukturierten Phaseninneren.

[0039] Amphiphil: Ein Amphiphil kann definiert werden als eine Verbindung, die beide, eine hydrophile als auch eine lipophile Gruppe enthält. Siehe D.H. Everett, Pure and Applied Chemistry, Band 31, Nr. 6, Seite 611, 1972. Es ist wichtig zu vermerken, dass nicht jedes Amphiphil ein oberflächenaktiver Stoff ist. Zum Beispiel ist Butanol ein Amphiphil, da die Butylgruppe lipophil ist und die Hydroxylgruppe hydrophil ist, aber es ist kein oberflächenaktiver Stoff, da es nicht die unten angegebene Definition erfüllt. Es gibt eine große Menge amphiphiler Moleküle, die funktionelle Gruppen besitzen, die zu einem messbaren Grad höchst polar und hydriert sind, jedoch die kein oberflächenaktives Verhalten zeigen. Siehe R. Laughlin, Advances in liquid crystals, Band 3, Seite 41, 1978.

[0040] Oberflächenaktive Stoffe: Ein oberflächenaktiver Stoff ist ein Amphiphil, der zwei zusätzliche Eigenschaften besitzt. Erstens modifiziert er signifikant die Grenzflächenphysik der wässrigen Phase (nicht nur an Luft-Wasser, sondern auch Öl-Wasser und Feststoff-Wasser Grenzflächen) bei ungewöhnlich niedrigen Konzentrationen verglichen mit nicht-oberflächenaktiven Stoffen. Zweitens assoziieren sich oberflächenaktive Moleküle umkehrbar miteinander (und mit vielerlei anderen Molekülen) zu einem höchst übertriebenen Grad, um thermodynamisch stabile, makroskopisch einphasige Lösungen von Aggregaten oder Mizellen zu bilden. Mizellen bestehen typischerweise aus vielen oberflächenaktiven Molekülen (10er zu 1000er) und besitzen kolloidale Dimensionen. Siehe R. Laughlin, Advances in liquid crystals, Band 3, Seite 41, 1978. Lipide und insbesondere polare Lipide werden hier zum Zwecke der Diskussion oft als oberflächenaktive Stoffe betrachtet, obwohl der Begriff „Lipid“ normalerweise benutzt wird um darauf hinzuweisen, dass sie zu einer Unterklasse von oberflächenaktiven Stoffen gehören, die leicht unterschiedliche Eigenschaften haben als Verbindungen, die normalerweise in einer alltäglichen Diskussion oberflächenaktive Stoffe genannt werden. Zwei Eigenschaften die die Lipide häufig, aber nicht immer besitzen sind, erstens, dass sie oft biologischen Ursprungs sind, und zweitens, dass sie dazu neigen in Ölen und Fetten besser löslich zu sein als in Wasser. Tatsächlich haben viele Verbindungen, die als Lipide bezeichnet werden, eine extrem geringe Löslichkeit in Wasser, und daher könnte das Vorhandensein eines hydrophoben Lösungsmittels nötig

sein, um die Grenzflächenspannung reduzierenden Eigenschaften und die umkehrbare Selbstassoziation bei Lipiden, die in Wirklichkeit oberflächenaktive Stoffe sind, am deutlichsten zu beweisen. Daher wird zum Beispiel solch eine Verbindung die Grenzflächenspannung zwischen Öl und Wasser bei niedrigen Konzentrationen stark reduzieren, obwohl eine extrem niedrige Löslichkeit in Wasser die Wahrnehmung der Oberflächenspannungsreduzierung in dem wässrigen System schwierig machen könnte; gleichermaßen könnte die Zugabe eines hydrophoben Lösungsmittels zu einem Lipid-Wasser-System die Feststellung der Selbstassoziation in nano-strukturierte, flüssige Phasen und nanostrukturierte, flüssig-kristalline Phasen vereinfachen, wobei Schwierigkeiten, die mit hohen Temperaturen in Verbindung gebracht werden, könnten dies in dem Lipid-Wasser-System schwierig machen.

[0041] Tatsächlich war es während der Untersuchung von nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Strukturen, als die Gemeinsamkeit zwischen dem was zuvor natürlicherweise als unterschiedlich angesehen wurde – „Lipide“ und „oberflächenaktive Stoffe“ – zum Vorschein kam, und die zwei Forschungsrichtungen (Lipide, von der biologischen Seite betrachtet, und oberflächenaktive Stoffe, von der mehr industriellen Seite betrachtet) kamen zusammen, als die gleichen Nano-Strukturen in Lipiden wie auch in allen oberflächenaktiven Stoffen wahrgenommen wurden. Zusätzlich kam auch zum Vorschein, dass bestimmte synthetische, oberflächenaktive Stoffe, wie zum Beispiel Dehexadecyldimethylammoniumbromid, welche vollständig synthetischen und nicht biologischen Ursprungs sind, „lipidartiges“ Verhalten zeigten, in dem hydrophobe Lösungsmittel für die bequeme Demonstration ihrer oberflächenaktiven Eigenschaften benötigt wurden. Auf der anderen Seite weisen bestimmte Lipide, wie zum Beispiel Lysolipide, die eindeutig biologischen Ursprungs sind, ein Phasenverhalten, auf das mehr oder weniger typisch ist für wasserlösliche oberflächenaktive Stoffe. Schließlich wurde deutlich, dass es für die Zwecke der Diskussion und des Vergleichs von Selbstassoziation und grenzflächenspannungsreduzierende Eigenschaften eine weit bedeutsamere Unterscheidung gab zwischen Verbindungen mit einem Schwanzende bzw. einer Kette und Verbindungen mit zwei Schwanzenden, wobei mit einem Schwanz im allgemeinen wasserlöslich bedeutet und mit zwei Schwänzen im allgemeinen öllöslich bedeutet.

[0042] Daher ist im vorliegenden Zusammenhang jedes Amphiphil, das bei sehr niedrigen Konzentrationen die Grenzflächenspannungen zwischen Wasser und Hydrophoben senkt, egal ob das Hydrophob Luft oder Öl ist, und das umkehrbare Selbstassoziation in nano-strukturierte, mizellenartige, verkehrt mizellenartige oder bikontinuierliche bzw. zweifach kontinuierliche Gestalten in Wasser oder Öl oder beidem zeigt, ist ein oberflächenaktiver Stoff. Die Klasse von Lipiden umfasst einfach eine Unterklasse, die aus

oberflächenaktiven Stoffen, die von biologischem Ursprung sind, besteht.

[0043] Polare-apolare Grenzfläche: In einem oberflächenaktiven Molekül kann man einen Trennpunkt (oder in manchen Fällen 2 Punkte, wenn es an jedem Ende polare Gruppen gibt, oder sogar mehr als zwei, wie in Lipid A, das sieben Acylketten hat und daher sieben Trennpunkte pro Molekül hat) in dem Molekül finden, die den polaren Teil des Moleküls von dem apolaren Teil trennt. In jeder nano-strukturierten, flüssigen Phase oder nano-strukturierten, flüssigkristallinen Phase bildet der oberflächenaktive Stoff einschichtige oder zweischichtige Schichten bzw. Filme; in solch einem Film beschreibt der Ort der Trennpunkte der Moleküle eine Oberfläche, die polare Domänen von apolaren Domänen trennt; dies wird die „polare-apolare Grenzfläche“ oder „polare-apolare Trennoberfläche“ genannt. Zum Beispiel würde diese Oberfläche in dem Fall einer kugelförmigen Mizelle angenähert werden durch eine Kugel, die innerhalb der Außenoberfläche der Mizelle anliegt, in der die polaren Gruppen des oberflächenaktiven Moleküls außerhalb der Oberfläche und die apolaren Ketten innerhalb davon liegen. Man sollte sorgsam sein, um nicht diese mikroskopische Grenzfläche mit der makroskopischen Grenzfläche zu verwechseln, die zwei mit bloßem Auge sichtbare Massenphasen trennt.

[0044] Bikontinuierlich: In einer bikontinuierlichen Struktur wird die Geometrie beschrieben durch zwei ausgeprägte, vielfach verbundene, verwundene Teilaräume, von denen jeder in allen drei Dimensionen kontinuierlich ist; daher ist es möglich die gesamte Reichweite dieses Raumes in jeder Richtung zu durchqueren, auch wenn der Weg zu einem oder den anderen der zwei Teilaräume eingeschränkt ist. In einer bikontinuierlichen Struktur ist jede der Teilaräume reich an einer Art von Material oder einer Hälfte, und die zwei Teilaräume werden von zwei solchen Materialien oder Hälfte in Anspruch genommen, von denen sich jede in alle drei Dimensionen durch den Raum erstreckt. Schwamm, Sandstein, Apfel und viele Sinterstoffe sind Beispiele für relativ durchgängige, aber chaotische, bikontinuierliche Strukturen in dem Materialienreich. In diesen besonderen Beispielen wird eine der Teilaräume durch einen Feststoff in Anspruch genommen, der mehr oder weniger deformierbar ist und der andere Teilraum, obwohl er auch als leer bezeichnet werden könnte, wird von einer Flüssigkeit in Anspruch genommen. Bestimmte lytrophe, flüssig-kristalline Zustände sind auch Beispiele, wobei ein Teilraum von amphiphilen Molekülen in Anspruch genommen wird, die zu scheibenartigen, geometrisch angeordneten Feldern ausgerichtet und angehäuft sind, und wobei der andere Teilraum durch Lösungsmittelmoleküle in Anspruch genommen wird. Verwandte flüssig-kristalline Zustände, die zwei inkompatible Arten von Lösungsmittelmolekülen, zum Beispiel Kohlenwasserstoff und Wasser, enthalten, zeigen eine weitere Möglichkeit auf, in der ein Teilraum reich ist an dem ersten Lö-

sungsmittel, der andere an dem zweiten, und die Oberfläche dazwischen liegt innerhalb einer vielfach verbundenen Schicht, die reich ist an ausgerichteten, oberflächenaktiven Molekülen. Bestimmte gleichgewichtige Mikroemulsionsphasen, die vergleichbare Mengen an Kohlenwasserstoff und Wasser sowie auch amphiphile, oberflächenaktive Stoffe enthalten, könnten chaotische, bikontinuierliche Strukturen sein, die durch thermische Bewegungen in einem permanenten Zustand von Fliessunordnung gehalten werden, weil sie keinen Beweis für geometrische Ordnung liefern, aber es gibt einen starken Beweis für vielfache Kontinuität. Bikontinuierliche Gestalten treten auch in bestimmten phasengetrennten Blockcopolymeren auf. Siehe Anderson, D. M., Davis H. T., Nitsche, J. C. C., und Scriven, L. E. (1990: Advances in Chemical Physics, 77; 337).

[0045] Chemische Kriterien: Im Falle von oberflächenaktiven Stoffen wurden eine Anzahl von Kriterien in einer Tabelle zusammengetragen und von Robert Laughlin im Detail diskutiert, um festzustellen, ob eine gegebene polare Gruppe als eine oberflächenaktive Kopfgruppe funktionieren kann, wobei die Definition eines oberflächenaktiven Stoffes die Bildung von nanostrukturierten Phasen in Wasser sogar bei recht niedrigen Konzentrationen umfasst. R. Laughlin, Advances in Liquid Crystals, 3 : 41, 1978.

[0046] Die folgenden, von Laughlin vorgegebenen Auflistungen führen einige polare Gruppen auf, die nicht als oberflächenaktive Kopfgruppen wirken – und daher würde zum Beispiel von einer Alkankette, die mit einer dieser polaren Gruppen verbunden ist, nicht erwartet werden, dass sie nano-strukturierte, flüssige oder flüssig-kristalline Phasen bildet – sind: Aldehyde, Ketone, Carboxylester, Carbonsäure, Isocyanat, Amide, Acylcyanoguanidin, Acylguanylharstoff, Acyl-Biuret, N,N-dimethylamid, Nitrosoalkane, Stickstoffalkane, Nitratester, Nitritester, Nitrone, Nitrosamine, pyridinhaltiges N-oxid, Nitrile, Isonitrile, Aminborane, Aminhalogenborane, Sulfone, Phosphosulfide, Arsensulfide, Sulfonamide, Sulfonamid-Methylimine, Alkohol (monofunktional), Ester (monofunktional), sekundäre Amine, tertiäre Amine, Mercaptan, Thioether, primäre Phosphine, sekundäre Phosphine, und tertiäre Phosphine.

[0047] Einige polare Gruppen, die als oberflächenaktive Kopfgruppen wirksam sind, und daher würde zum Beispiel von einer Alkankette, die mit einer dieser polaren Gruppen verbunden ist, erwartet werden, dass sie nano-strukturierte, flüssige oder flüssig-kristalline Phasen bildet, sind:

a. Anionische Stoffe: Carboxylat (Seife), Sulfat, Sulfamat, Sulfonat, Thiosulfat, Sulfonat, Phosphat, Phosphonat, Phosphinat, Nitroamide, Tris(alkylsulfonyl)methid, Xanthat;

b. Kationische Stoffe: Ammoniak, Pyridinium, Phosphonium, Sulfonium, Sulfoxonium;

c. Zwitterionische Stoffe: Ammoniumacetat, Phosphoniopropansulfonat, Pyridinioethylsulfat;

d. Semipolare Stoffe: Aminoxid, Phosphoryloxid,

Phosphinoxid, Arsenoxid, Sulfoxid, Sulfoximin, Sulfodiimin, Ammoniumamidat

[0048] Laughlin zeigt auch, dass als allgemeine Regel, wenn die Bildungsenthalpie eines 1 : 1 Assoziationskomplexes einer gegebenen polaren Gruppe mit Phenol (einem Wasserstoff bindenden Donator) geringer ist als 5 kcal, dann wird die polare Gruppe nicht als eine oberflächenaktive Kopfgruppe wirksam werden.

[0049] Zusätzlich zu der polaren Kopfgruppe verlangt ein oberflächenaktiver Stoff eine apolare Gruppe, und wiederum gibt es Richtlinien für eine effektive apolare Gruppe. Für Alkanketten, die natürlich am häufigsten sind, gilt, dass wenn n die Anzahl an Kohlenstoff ist, dann müssen mindestens 6 sein, damit ein oberflächenaktives Assoziationsverhalten eintreten kann, obwohl mindestens 8 oder 10 der normale Fall ist. Interessanterweise zeigt Oktylamin mit n = 8 und mit der Aminkopfgruppe, die gerade polar genug ist, um als eine Kopfgruppe effektiv zu sein, eine lamellare Phase mit Wasser bei Umgebungstemperatur, sowie auch eine nano-strukturierte L2 Phase. Warnheim, T., Bergenstahl, B., Henriksson, U., Malmvik, A. -C. und Nilsson, P. (1987) J. of Colloid and Interface Sci. 118: 233. Verzweigte Kohlenwasserstoffe führen im Grunde genommen zu der gleichen Voraussetzung an dem Ende mit kleinen n; zum Beispiel zeigt Natrium-2-ethylhexylsulfat einen ganzen Bereich von flüssig-kristallinen Phasen. Windsor, P. A. (1968) Chem. Rev. 68: 1. Jedoch unterscheiden sich die beiden Fälle von linearen und verzweigten Kohlenwasserstoffen sehr auf der Seite mit großen n. Bei linearen, gesättigten Alkanketten ist die Tendenz zur Kristallisation derart, dass bei n größer als ungefähr 18, gilt, dass die Kraft-Temperatur hoch wird und dass der Temperaturbereich von nano-strukturierten, flüssigen und flüssig-kristallinen Phasen ansteigt auf hohe Temperaturen in der Nähe und über 100°C; in dem Zusammenhang der vorliegenden Erfindung macht diese Tatsache bei den meisten Anwendungen diese oberflächenaktiven Stoffe wesentlich weniger nützlich sind als jene mit n zwischen 8 und 18. Mit der Einführung von Ungesättigtheit oder Verzweigung in den Ketten kann der Bereich von n dramatisch ansteigen. Der Fall von Ungesättigtheit kann mit dem Fall von Lipiden aus Fischölen gezeigt werden, wo Ketten mit 22 Kohlenstoffen extrem niedrige Schmelzpunkte haben können, aufgrund des Vorhandenseins von ganzen 6 Doppelbindungen, wie in Docosahexadienolsäure und ihrer Derivate, die Monoglyceride, Seife, etc. umfassen. Des Weiteren ist Polybutadien mit sehr hohem Molekulargewicht ein elastomeres Polymer bei Umgebungstemperatur, und Blockcopolymere mit Polybutadienblöcken sind gut bekannt dafür, dass sie nano-strukturierte, flüssige Kristalle erzeugen. Gleichermassen kann man mit der Einführung von Verzweigungen Kohlenwasserstoffpolymere herstellen, wie zum Beispiel Polypropylenoxid (PPO), das als ein hydrophober Block dient

in einer Anzahl von amphiphilen, blockcopolymeren, oberflächenaktiven Stoffen von großer Bedeutung, wie zum Beispiel die PLURONIC Reihe von oberflächenaktiven Stoffen. Die Substitution von Fluor für Wasserstoff, insbesondere die Verwendung von perfluorierten Ketten, senkt im allgemeinen bei oberflächenaktiven Stoffen die Voraussetzung für den Minimalwert von n , wie es beispielhaft dargestellt ist durch Lithiumperfluoroktanoat ($n = 8$), das einen vollständigen Bereich von flüssig-kristallinen Phasen zeigt, inklusive einer Zwischenphase, die recht selten ist in oberflächenaktiven Systemen. Wie es anderswo diskutiert wird, dienen andere hydrophobe Gruppen, wie zum Beispiel die Schmelzringstruktur in der Gallenseife (Gallensalz), auch als effektive apolare Gruppen, obwohl solche Fälle im allgemeinen auf einer Fall zu Fall Basis behandelt werden müssen, in Bezug auf die Ermittlung, ob eine besondere hydrophobe Gruppe ein oberflächenaktives Verhalten haben wird.

[0050] Für Blockcopolymere aus Einzelkomponenten sind relativ einfache statistische Theorien aus Durchschnittswerten ausreichend um vorherzusagen, wann nano-strukturierte, flüssige Phasen- und flüssig-kristalline Phasenmaterialien auftreten werden, und diese sind recht allgemein über einen weiten Bereich von Blockcopolymeren verteilt. Wenn \square der Flory-Huggins Wechselwirkungsparameter zwischen Polymerblöcken A und B ist, und N der Gesamtindex der Polymerisation (definiert als die Anzahl von statistischen Einheiten, oder monomeren Einheiten in der Polymerkette, übereinstimmend mit der Definition des Wechselwirkungsparameters) des Blockcopolymers, dann werden nanostrukturierte, flüssige und flüssig-kristalline Phasen erwartet, wenn das Produkt $\square N$ größer ist als 10,5. Leibler, L. (1980) Macromolecules 13: 1602. Für Werte, die vergleichbar, aber größer sind als dieser kritische Wert von 10,5 können geordnete nano-strukturierte, (flüssig-kristalline) Phasen auftreten, sogar inklusive bicontinuierlichen, kubischen Phasen. Hajduk, D. A., Harper, P. E., Gruner, S. M., Honeker, C. C., Kim, G., Thomas, E. L., und Fetter, L. J. (1994) Macromolecules 27: 4063.

[0051] Das nano-strukturierte, flüssige Phasenmaterial, welches geeignet ist für das nano-strukturierte Material der Matrix könnte sein:

- ein nano-strukturiertes L1 Phasenmaterial
- ein nano-strukturiertes L2 Phasenmaterial
- eine nano-strukturierte Mikroemulsion oder
- ein nano-strukturiertes L3 Phasenmaterial.

[0052] Die nano-strukturierten, flüssigen Phasen sind gekennzeichnet durch Domänenstrukturen, bestehend aus Domänen mit mindestens einem ersten Typ und einem zweiten Typ (und in manchen Fällen drei oder sogar mehr Typen) mit den folgenden Eigenschaften:

- die chemischen Hälften in dem ersten Typ Domäne sind inkompatibel mit denen in dem zweiten

Typ Domäne (und im allgemeinen sind jedes Paar von unterschiedlichen Domäntypen gegenseitig inkompatibel), so dass sie unter den gegebenen Bedingungen sich nicht mischen, sondern lieber als separate Domänen bleiben; (zum Beispiel könnte der erste Typ Domäne im Wesentlichen bestehen aus polaren Hälften, wie zum Beispiel Wasser und Lipidkopfgruppen, während der zweite Typ Domänen im Wesentlichen bestehen könnte aus apolaren Hälften, wie zum Beispiel Kohlenwasserstoffketten; oder Domänen des ersten Typs könnte Polystyrol-reich sein, während Domänen des zweiten Typs polyisopren-reich sind, und Domänen des dritten Typs polyvinylpyrrolidon-reich sind);

- die atomare Ordnung innerhalb jeder Domäne ist mehr flüssigkeits-artig als feststoff-artig, das heißt, es fehlt die Gitterordnung der Atome; (dies würde durch das Fehlen von scharfen Bragg Gipfelpunktsreflektionen in einer Weitwinkelröntgenbeugung bewiesen werden);
- die kleinste Dimension (zum Beispiel die Dicke in dem Fall von Schichten, Durchmesser in dem Fall von zylinderförmigen oder kugelförmigen Domänen) von im Wesentlichen allen Domänen befindet sich im Nanometerbereich (genauer gesagt von ungefähr 1 bis ungefähr 100 nm); und
- die Organisation der Domänen zeigt keine Ordnung im langen Bereich und geht auch nicht einher mit irgendeinem periodischen Gitter. Das wird bewiesen durch die Abwesenheit von scharfen Bragg Reflektionen in der Kleinwinkelröntgenstreuungsuntersuchung der Phase. (Wie des Weiteren unten zu sehen, wenn sowohl hohe Viskosität als auch Doppelbrechung, fehlen, dann ist dies ein starker Beweis für eine Flüssigkeit, im Gegensatz zu einer flüssig-kristallinen Phase.)

[0053] In Bezug auf jede der flüssigen Phasen, werden anfänglich Systeme, die auf oberflächenaktiven Stoffen basieren, diskutiert, wo die zwei Typen von Domänen in der nano-strukturierten, flüssigen Phase „polar“ und „apolar“ sind. Im Allgemeinen werden im Nachfolgenden Systeme diskutiert, die auf Blockcopolymeren basieren. In diesen Systemen könnten die Begriffe „polar“ und „apolar“ nicht angewandt werden, aber es gibt Domäntypen „A“, „B“, etc., wobei die oben (in der Definition von einer nano-strukturierten Flüssigkeit) definierten Domäntypen „A“ und „B“ in Bezug aufeinander nicht mischbar sind.

[0054] L1 Phase: In einer L1 Phase, die in einem auf oberflächenaktiven Stoffen basierenden System auftritt, geht die Krümmung der polar-apolaren Grenzfläche in Richtung der apolaren (nicht-polaren) Regionen, was im allgemeinen zu Teilchen führt – normale Mizellen – die in einem durchgängig bzw. kontinuierlich wasserhaltigen Medium vorkommen. (Hier bezieht sich „Wasser“ auf jedes polare Lösungsmittel.) Wenn diese Mizellen sich unter Änderung der Bedingungen oder der Zusammensetzung von kugelförmig zu zy-

lindrisch umformen, können sie beginnen sich miteinander zu verschmelzen und Bikontinuität kann entstehen. Zusätzlich zu der Wasserkontinuität können die hydrophoben Domänen sich zusammenschließen, um ein Proben umfassendes Netzwerk zu bilden; dies kann immer noch eine L1 Phase sein. Zusätzlich gibt es Beispiele von L1 Phasen, die Beweise zeigen dafür, dass keine Mikrostruktur in irgendeiner Art vorhanden ist. Das bedeutet, dass es keine Mizellen gibt, keine wohl definierten Domänen, nur oberflächenaktive Moleküle vermengt in einer strukturlosen, einphasigen, flüssigen Lösung, die daher kein nano-strukturiertes Material ist. Diese „strukturlosen Lösungen“ können manchmal zu nano-strukturierten Phasen verändert werden, durch einfache Veränderung der Komposition ohne irgendeine Phasenänderung dazwischen. Mit anderen Worten verlangt die Thermodynamik keine Phasengrenze zwischen einer strukturlosen Lösung und einer nanostrukturierten Phase. Dies steht natürlich in Widerspruch mit dem Fall der Umwandlung von einer Phase mit einer Ordnung im weiten Bereich (ein Flüssigkristall oder ein Kristall) und einer Phase, der eine Ordnung im weiten Bereich fehlt (eine Flüssigkeit), wobei eine Phasengrenze durch die Thermodynamik bedingt wird.

[0055] Auf L1 Phasen, die in auf Blockcopolymeren basierenden Systemen auftreten, sind die Begriffe „polar“ und „apolar“ nicht anwendbar, aber in jedem Fall gibt es zwei (oder in manchen Fällen mehr) Domäntypen; wir treffen die Vereinbarung, dass die Krümmung von der A/B Grenzfläche in Richtung der A Domäne zeigt, so dass eine typische Nanostruktur aus Teilchen bestehen würde, oft kugelförmig, des Domäntyps A, angeordnet in einem Kontinuum von B Domänen. Wie als ein Beispiel in polystyrol-polyisopren Diblockcopolymeren, wenn der Volumenanteil des Polystyrolblock sehr gering ist, sagen wir 10%, dann wird die gewöhnliche Mikrostruktur aus polystyrolreichen Kugeln in einer kontinuierlichen polyisoprenen Matrix bestehen. Im Gegensatz dazu würden polyisoprenreiche Kugeln in einer polystyrolen, kontinuierlichen Matrix die wahrscheinliche Struktur eines 10%-en polyisoprenen PS-PI Diblocks sein.

[0056] Identifikation der nano-strukturierten L1 Phase. Da die L1 Phase eine flüssige Phase ist, sind Verfahren entwickelt worden, um die nano-strukturierte L1 Phase von unstrukturierten, flüssigen Lösungsphasen zu unterscheiden. Zusätzlich zu den experimentellen Proben, die unten diskutiert werden, gibt es ein gut bekanntes Grundwissen, dass Kriterien vorsieht mit denen man im Vornherein feststellen kann, ob von einem gegebenen System erwartet werden sollte, dass es nano-strukturierte Phasen bildet, anstelle von einfachen, unstrukturierten Lösungen.

[0057] Da die Bildung von nano-strukturierten, flüssigen Phasen und nanostrukturierten, flüssig-kristallinen Phasen eine Voraussetzung in der Definition eines oberflächenaktiven Stoffes ist, ist es in der Unterscheidung einer nanostrukturierten Flüssigkeit von einer unstrukturierten Lösung extrem wertvoll Kriteri-

en zu haben für das Feststellen, ob eine gegebene Verbindung tatsächlich ein oberflächenaktiver Stoff ist, Kriterien, die für eine Anzahl von Tests auf Oberflächenaktivität sorgen, zusätzlich zu den Verfahren für das direkte Analysieren der gefragten Lösung, welche unten diskutiert werden. Eine Anzahl von Kriterien wurden von Robert Laughlin in *Advances in liquid crystals*, 3: 41, 1978 diskutiert. Am Anfang führt Laughlin chemische Kriterien an, um in Vornherein zu bestimmen, ob eine gegebenen Verbindung ein oberflächenaktiver Stoff sein wird, und das wurde oben im Detail diskutiert. Wenn basierend auf diesen Kriterien von einer Verbindung erwartet wird, dass sie ein wahrer oberflächenaktiver Stoff ist, dann bildet die Verbindung erwartungsgemäß nano-strukturierte Phasen im Wasser aus. Mit solch einer Verbindung in Anwesenheit von Wasser und Hydrophob bilden sich zusätzlich nano-strukturierte Phasen aus, wobei normalerweise mindestens ein Teil des vorliegenden Hydrophobs mit eingebaut wird.

[0058] In dem Fall, dass ein nicht oberflächenaktives Amphiphil zu solch einem System zugegeben wird, und insbesondere ein amphiphiles, organisches Lösungsmittel, wie zum Beispiel kurzkettige Alkohole, Dioxane, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, etc., dann könnten sich strukturlose Flüssigkeiten ausbilden, da die Tätigkeit des organischen Lösungsmittels im allgemeinen sein wird, die kolloidalen Aggregate zu zerschlagen und alle die Verbindungen mit zu lösen.

[0059] Laughlin fährt auch damit fort, eine Anzahl von Kriterien zu diskutieren, die auf physikalischen Beobachtungen beruhen. Ein wohl bekanntes Kriterium ist die kritische Mizellenkonzentration (CMC), die bei Messungen der Oberflächenspannung erfasst wird. Wenn die Oberflächenspannung einer wässrigen Lösung der gefragten Verbindung als eine Funktion der Konzentration aufgetragen wird, dann wird zu sehen sein, dass die Oberflächenspannung bei sehr niedrigen Konzentrationen stark abfällt, wenn die zugesetzte Verbindung tatsächlich ein oberflächenaktiver Stoff ist. Dann wird bei einer besonderen Konzentration, bekannt als CMC, ein scharfer Bruch in dem Graphen auftreten, während die Steigung der Linie rechts des CMC drastisch abnimmt, so dass die Oberflächenspannung mit dem zugesetzten, oberflächenaktiven Stoff viel weniger abnimmt. Der Grund dafür ist, dass oberhalb des CMC zugesetzte, oberflächenaktive Stoffe fast vollständig für die Herstellung von Mizellen verwendet werden, anstelle der Luft-Wasser Grenzfläche.

[0060] Ein zweites Kriterium, das von Laughlin aufgelistet wird, ist das Flüssigkristall Kriterium: wenn die Verbindung Flüssigkristalle in hohen Konzentrationen ausbildet, dann muss es ein oberflächenaktiver Stoff sein und wird flüssigkristalline Phasen bilden in Konzentrationen, die niedriger sind als jene, bei denen sie auftreten. Insbesondere tritt die L1 Phase normalerweise in Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs auf, die gerade niedriger sind als jene,

die normale, hexagonale, oder in manchen Fällen normale, nicht bikontinuierliche, kubische, phasenflüssige Kristalle bilden.

[0061] Ein anderes von Laughlin diskutiertes Kriterium basiert auf dem Temperaturunterschied zwischen der oberen Grenze des Krafft-Grenzplateaus und dem Schmelzpunkt der anhydriden Verbindung. Die Krafft-Grenze ist eine Kurve in dem Phasendiagramm des binären Systems von Verbindung und Wasser; unterhalb der Krafft-Linie sind Kristalle, und oberhalb der Krafft-Linie schmelzen die Kristalle, so dass es einen dramatischen Anstieg der Löslichkeit über einen sehr schmalen Temperaturbereich an der Krafft-Linie entlang gibt. In dem Fall eines wahren oberflächenaktiven Stoffs ist dieser Temperaturunterschied wesentlich: zum Beispiel ist in Natriumpalmitat der Schmelzpunkt der anhydriden Verbindung 288°C, während die Krafft-Linie ihr Plateau bei 69°C hat, so dass die Differenz 219°C beträgt. Laughlin fährt fort den Fall von Dodecylamin zu diskutieren, das eine Temperaturdifferenz von 14°C hat und einen schmalen Bereich in dem Phasendiagramm hat, der Flüssigkristallen entspricht, daher auf einen mittleren Grad an kolloidalen Assoziationsverhalten hinweist. Im Gegensatz dazu zeigen weder Dodecylmethyamin noch Dodecanol Assoziationsverhalten vom oberflächenaktiven Typ, und beide haben eine Temperaturdifferenz von 0.

[0062] Wie in dem Fall von Flüssigkristallen, wie sie hier diskutiert werden, gibt es, wenn man ein Material gegeben hat, eine Anzahl von experimentellen Proben, die man nutzen kann um festzustellen, ob oder ob nicht das Material, in diesem Fall eine Flüssigkeit, nano-strukturiert ist, und diese werden in dem Zusammenhang mit der L1 Phase diskutiert werden, obwohl sie auf alle nanostrukturierten Flüssigkeiten anwendbar sind – mit den geeigneten Modifikationen. Bei solchen Feststellungen ist es am besten, so viele dieser Eigenschaften zu kombinieren, wie nur machbar.

[0063] Wie alle flüssigen Phasen ist die L1 Phase in der Abwesenheit von Strömung optisch isotrop. Es führt zu keiner Aufspaltung der ^2H NMR Bandenform bei mit Deuterium versehenen, oberflächenaktiven Stoffen.

[0064] Auch bei der Untersuchung mit gekreuzten Polarisierungsfiltern führt die L1 Phase von oberflächenaktiven Systemen im allgemeinen nicht zur Doppelbrechung, selbst unter mittleren Strömungsbedingungen. Die Situation in Bezug auf die Doppelbrechung, im Falle von auf Blockcopolymeren basierenden Systemen, wird erschwert durch die Möglichkeit von Spannungsdoppelbrechung, so dass es für jenen Fall kein zuverlässiges Verfahren ist.

[0065] Wieder zurück bei der auf oberflächenaktiven Stoffen basierenden L1 Phase, ist die Viskosität recht niedrig, beträchtlich niedriger als irgendwelche Flüssigkristalle in dem gleichen System.

[0066] Bei der Verwendung von getakteten Gradienten-NMR, um die effektive Selbstdiffusionskoeffizi-

enten der verschiedenen Bestandteile zu messen, findet man heraus, dass die Selbstdiffusion von oberflächenaktiven Stoffen und jedem zugesetzten Hydrophob sehr gering ist, typischerweise in dem Bereich von $10^{-3} \text{ m}^2/\text{Sekunde}$ oder weniger (außer wenn die Phase bikontinuierlich ist; siehe unten). Grund dafür ist, dass das primären Mittel für die Diffusion eines oberflächenaktiven Stoffs und Hydrophob die Diffusion von ganzen Mizellen ist, was sehr langsam ist. Also sollte aus dem gleichen Grund die Diffusionsrate von oberflächenaktiven Stoff und von Hydrophob ungefähr gleich sein.

[0067] Kleinwinkelröntgenstreuung (SAXS) führt natürlich nicht zu spitzen Bragg Gipfelpunkten in dem Nanometerbereich (noch in irgendeinem anderen Bereich). Jedoch kann die Analyse von der gesamten Kurve durch mehrere Verfahren aus der Literatur den Längsbereich der Nanostruktur liefern. Bei der Analyse des Intensitätsabfalls bei niedriger Wellenanzahl (aber nicht zu niedrig, verglichen mit der reziproken Zahl der Länge des oberflächenaktiven Moleküls), kann man den offensichtlichen Gyrationradius bzw. Schwingungsradius bestimmen; man trägt die Intensität gegen das Quadrat der Wellenanzahl auf, und nimmt die Steigung, um R_g abzuleiten (der so genannte Guinier-Graph). Der Gyrationradius wird dann mit einer wohl bekannten Standardformel in Bezug zu den Dimensionen der Mizelleneinheiten gesetzt. Dies wird in den Nanometerbereich fallen. Zusätzlich wird man durch das Auftragen des Produktes von Intensität mal dem Quadrat der Wellenanzahl gegen die Wellenanzahl – der so genannte „Hosemann-Graph“ – einen Gipfelpunkt erhalten, der auch in Beziehung zu den Dimensionen der Mizellen gesetzt werden kann; dies hat den Vorteil, dass er weniger empfindlich auf Wechselwirkungen zwischen Mizellen ist als der Gyrationradius.

[0068] Für auf oberflächenaktiven Stoffen basierende L1 Phasen, die bikontinuierlich sind, wird sich das obere wie folgt verändern. Erstens kann die Viskosität erheblich ansteigen, wenn Bikontinuität auftritt, aufgrund der Starrheit des oberflächenaktiven Films, welcher kontinuierlich ist. Auch die Selbstdiffusionsrate des oberflächenaktiven Stoffs und sogar des zugesetzten Hydrophobs (der gezielt zu einem binären System als Marker zugefügt werden kann) kann dramatisch ansteigen, und sich den Werten in einer lamellen Phase in dem selben System annähern oder sogar übersteigen. Und während SAXS Analysen, sowohl der Gyrationradius als auch der Hosemann-Graph, resultierende Dimensionen im Nanometerbereich liefern werden, müssen diese interpretiert werden als charakteristische Längsbereiche der bikontinuierlichen Domänenstruktur, anstelle von Dimensionen von separaten Teilchen. (In manchen Modellen, wie zum Beispiel dem Modell der miteinander verbundenen Zylinder aus der Dokterarbeit des Autors, oder das Talmon-Prager Modell, werden eine bikontinuierliche Domänenstruktur dargestellt, als bestehe sie aus Einheiten, die, obwohl sie anschei-

nend „Teilchen“ sind, sie in Wirklichkeit nur Baublöcke für die Konstruktion einer modellhaften, bikontinuierlichen Geometrie sind.)

[0069] Für L1 Phasen in auf Blockcopolymeren basierenden Systemen gilt die gleiche SAXS Analyse. Im Gegensatz dazu übertragen sich NMR Bandform und Selbstdiffusionsmessungen im allgemeinen nicht, auch nicht Oberflächenspannungsmessungen. Jedoch wurden Dampftransportmessungen in der Vergangenheit anstelle von NMR Selbstdiffusion verwendet. Insbesondere wenn man ein Gas findet, das bevorzugt in einem der Domäntypen löslich ist, aber nicht in der/den anderen, dann kann man durch das Messen des Transports des Gases durch die Probe hindurch die Kontinuität jener Domänen testen. Wenn dies möglich ist, dann sollte der Transport durch die kontinuierlichen Domänen (Typ B) in der Mizellenphase nur leicht langsamer sein als der in dem reinen B Polymer, wobei der Gastransport für ein Gas, das auf A Domänen begrenzt ist, sehr niedrig sein sollte.

[0070] Das Schubmodul von einer auf Blockcopolymeren basierenden Mizellenphase wird zum großen Teil bestimmt durch das des Polymerblocks, der die kontinuierlichen Domänen bildet, in unserer Vereinbarung Polymer B. Daher würde zum Beispiel in einem PS-PI Diblock, der 10% PS hat, so dass sich PS Mizellen in einer kontinuierlichen PI Matrix ausbilden, das Schubmodul nahe dem vom reinen Polyisopren liegen, mit nur einem leichten Anstieg aufgrund des Vorhandenseins der PS Mizelle. Interessanterweise kann im umgekehrten Falle, mit 90% PS und daher PI Mizellen in einer kontinuierlichen PS Matrix, die elastomeren PI Mizellen eine stossdämpfende Komponente vorsehen, die die Bruch-eigenschaften über die von reinen, glasartigen Polystyrol verbessern kann.

[0071] L2 Phase: Diese Phase ist dieselbe wie die L1 Phase, außer dass die Rollen der polaren Region und der apolaren Region umgekehrt sind: die Krümmung der polaren-apolaren Grenzfläche ist in Richtung der polaren Domänen, das Innere der Mizellen (wenn sie existieren) ist Wasser und/oder andere polare Hälften, und die apolaren Domänen (typischerweise Alkanketten eines Lipids) bilden eine kontinuierliche Matrix – obwohl es für die polaren Domänen auch möglich ist sich zusammenzuschließen, um eine bikontinuierliche L2 Phase zu bilden. Wie oben kann diese Phase entweder nano-strukturiert oder strukturlos sein.

[0072] Identifikation der nano-strukturierten L2 Phase. Die Richtlinien für das Durchführen einer Identifikation der nano-strukturierten L2 Phase sind die gleichen wie die oben für die L1 Phase angegebenen, mit den folgenden Modifikationen. Wir müssen nur die auf oberflächenaktiven Stoffen basierende L2 Phase diskutieren, da in den auf Blockcopolymeren basierenden Systemen die zwei Typen von Mizellenphasen (A in B und B in A) äquivalent sind, und oben diskutierten wir die Identifikation von Mizellenphasen in Blockcopolymersystemen.

[0073] Erstens kommen L2 Phasen im allgemeinen häufiger vor, wenn der HLB niedrig ist, zum Beispiel bei ethoxyierten, alkoholischen, oberflächenaktiven Stoffen, die eine kleine Anzahl von Ethylenoxidgruppen haben (gewöhnlicherweise 5 oder weniger mit typischen Alkylkettenlängen), oder bei doppelkettingen oberflächenaktiven Stoffen. In Bezug aufs Phasenverhalten treten sie im allgemeinen bei höheren Konzentrationen von oberflächenaktiven Stoffen auf als sogar die umgekehrte flüssig-kristallinen Phasen; ein Ort der sehr häufig ist für L2 Phasen ist, dass sie bei höheren Konzentrationen der oberflächenaktiven Stoffe an die umgekehrte hexagonale Phase grenzen. Bei L2 Phasen, die nicht bikontinuierlich sind, ist es die Wasserselbstdiffusion, die sehr gering ist, und ein Messen des Diffusionskoeffizienten (durch getaktete Gradienten-NMR, zum Beispiel) sollte eine Zahl in dem Bereich von $10^{-11} \text{ m}^2/\text{Sekunden}$ oder weniger liefern. Auch ein Hosemann-Graph wird die Größe der umgekehrten Mizellen liefern, die im Wesentlichen in der Größe der Wasserdomäne sein werden.

[0074] Mikroemulsion: Eine Mikroemulsion könnte definiert werden als eine thermodynamisch stabile, gering viskose, optisch isotrope, mikrostrukturierte, flüssige Phase, die Öl (apolare Flüssigkeit), Wasser (polare Flüssigkeit) und einen oberflächenaktiven Stoff enthält. Siehe auch Danielsson, I. und Lindman, B. (1981), Colloids and Surfaces, 3 : 391. Thermodynamisch stabile Flüssigmischungen von einem oberflächenaktiven Stoff, Wasser und Öl werden normalerweise als Mikroemulsionen angesehen. Während sie makroskopisch homogen sind, sind sie in einem mikroskopischen Längsbereich (10–1.000 Angstrom) durch einen oberflächenaktiv-reichen Film in wässrige und ölige Mikrodomänen aufgeteilt. Siehe Skurtveit, R. und Olsson, U. (1991) J. Phys. Chem. 95.5353. Eine Schlüsseleigenschaft einer Mikroemulsion ist, dass sie ein „Öl“ (apolares Lösungsmittel oder Flüssigkeit) zusätzlich zu Wasser und einem oberflächenaktiven Stoff enthält; sie ist laut Definition immer mikrostrukturiert. Im allgemeinen, aufgrund der starken Tendenz von Öl und Wasser sich in Phasen zu unterteilen, muss in Abwesenheit von einem organischen Lösungsmittel, das die Fähigkeit hat Öl und Wasser mit zu lösen (wie zum Beispiel Ethanol, THF, Dioxan, DMF, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, und einige andere) eine klare, einphasige Flüssigkeit, die Öl, Wasser und einen oberflächenaktiven Stoff enthält, eine Mikroemulsion sein, und man kann gesichert auf dieser Basis feststellen, dass die Phase nano-strukturiert ist. Man bemerke, dass eine Mikroemulsion auch eine L1 oder L2 Phase sein kann, besonders wenn sie gut definierte Mizellen enthält; jedoch wenn es eine L1 Phase ist, dann sind die Mizellen notwendigerweise mit Öl angeschwollen. Die Mikroemulsion ist eine nano-strukturierte, flüssige Phase. Wenn eine Flüssigkeit mit „Öl“, Wasser und einem oberflächenaktiven Stoff eine charakteristische Domängroße hat, die größer ist als der Nanometerbereich, das heißt in dem Mikronbereich, dann ist es

keine Mikroemulsion mehr, sondern vielmehr eine „Miniemulsion“ oder einfache Emulsion; beide der letztgenannten befinden sich nicht im Gleichgewicht. Der Begriff Mikroemulsion wurde eingeführt, abgesehen von der Tatsache, dass L1 und L2 Phasen Öl enthalten können, und sogar bikontinuierlich sein können, weil es sehr häufig bei 3 Komponentensystemen mit Öl, Wasser und oberflächenaktivem Stoff/Lipid vorkommt, dass sie sich kontinuierlich entwickeln von wasser-kontinuierlich zu bikontinuierlich zu öl-kontinuierlich mit keiner Phasengrenze dazwischen. In diesem Fall macht es keinen Sinn zu versuchen, einen Trennpunkt zwischen den „L1“ und „L2“ Regionen des Phasendiagramms zu setzen; anstelle davon nennt man die gesamte Region eine „Mikroemulsion“ – und erkennt dabei an, dass an dem Ende der Region mit dem hohen Wassergehalt die Struktur so ist wie die einer mit Öl angeschwollenen L1 Phase, und dass an dem Ende der Region mit dem hohen Ölgehalt die Struktur so ist wie die einer L2 Phase. (In Bezug auf Venn-Diagramme gibt es Überlappungen zwischen Mikroemulsionen und L1 und L2 Phasen, jedoch nicht zwischen L1 und L2 Phasen.) Wie unten diskutiert, kann die Mikrostruktur von Mikroemulsionen recht allgemein beschrieben werden als ein einschichtiger Film eines oberflächenaktiven Stoffs, der ölreiche Domänen von wasserreichen Domänen trennt. Dieser oberflächenaktive-/ lipidreiche Trennfilm kann sich verkapseln, um Mizellen zu bilden, oder sich zu einer Netzwerkstruktur zusammenschließen, um eine bikontinuierliche Mikroemulsion zu bilden.

[0075] Es muss verdeutlicht werden, dass eine Emulsion keine nano-strukturierte Flüssigkeit ist, in dem Sinne wie der Begriff hier benutzt wird. Zu Anfang ist der charakteristische Längenbereich in einer Emulsion, die im Wesentlichen die Durchschnittsgröße eines Emulsionstropfens hat, im allgemeinen viel größer ist als der charakteristische Längenbereich in einer nano-strukturierten Flüssigkeit, und fällt in den Bereich von Mikrons anstelle von Nanometern. Während neue Bemühungen, Emulsionen mit der Tropfengröße unterhalb des Mikronbereichs herzustellen, zu Emulsionen mit kleineren Tropfen und zur Entstehung des Begriffs „Miniemulsion“ geführt haben, bleiben wesentliche Unterschiede bestehen, die Emulsionen und Miniemulsionen aus dem Reich der nano-strukturierten, flüssigen Phasen, wie sie hier benutzt werden, ausschließen. Die hier beschriebenen, nano-strukturierten, flüssigen Phasen inklusive Mikroemulsionen, existieren bei einem thermodynamischen Gleichgewicht, im Gegensatz zu Emulsionen, die nicht Gleichgewichtsphasen sind, sondern nur metastabile Materiale. Des Weiteren ist eine nanostrukturierte Flüssigkeit, die wässrig und im vollkommenen Gleichgewicht ist, optisch transparent, wohingegen eine Emulsion im Allgemeinen trüb ist – gewöhnliche Milch ist zum Beispiel eine Emulsion. Zudem, wenn man das Modell von Friberg für die Struktur einer gewöhnlichen Emulsion für wahr hält,

und das wird im Allgemeinen in dem Gebiet anerkannt, dann kann die Unterscheidung im molekularen Bereich zu übertrieben sein. Gemäß diesem Modell können Emulsionstropfen im allgemeinen als durch einen grenzflächigen Film stabilisiert angesehen werden, der sich nach mikroskopischer Untersuchung typischerweise als Film herausstellt, der aus einem nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phasenmaterial besteht; daher haben diese Emulsionen eine hierarchische Struktur, in der eine nano-strukturierte Phase die Rolle einer stabilisierenden Schicht zwischen den Hauptbaublocken, welche die Emulsionstropfen und das kontinuierliche Medium sind, spielt. Unsere Verwendung des Begriffs „nano-strukturiert“ anstelle von „mikrostrukturiert“ basiert auf einer genaueren und beschränkten Eigenschaft des Begriffs „nano-strukturiert“, und seinen Ausschluss aus anderen flüssigen Phasen, die in einen völlig anderen Bereich fallen, wie zum Beispiel Emulsionen. Einfache, geometrische Erwägungen bestimmen klar, dass eine Emulsion, die Tropfen in dem Größenbereich von 10 Mikrons hat, und ein stabilisierender Film, der eine flüssig-kristalline Schicht sein könnte, nicht als Inneres eines Mikroteilchens der vorliegenden Erfindung, das im allgemeinen im Größenbereich von 1 Mikron liegt, geeignet sind.

[0076] Bestimmung von nano-strukturierten Mikroemulsionen. Die oben diskutierten Verfahren und Richtlinien für die Bestimmung von nano-strukturierten L1 Phasen übertragen sich auf die nano-strukturierten Mikroemulsionsphasen, mit den folgenden Variationen.

[0077] Für Mikroemulsionen, die nicht eindeutig unter entweder die L1 Phase- oder die L2 Phasenbeschreibung fallen – was der hier zu behandelnde, verbleibende Fall ist – vermerken wir, dass viele, wenn nicht die meisten von ihnen bikontinuierlich sind, und in dem Zusammenhang einer diskreten, flüssigen Phase, die Öl, Wasser und einen oberflächenaktiven Stoff enthält, sieht Bikontinuität einen starken Beweis dafür vor, dass die Phase nanostrukturiert ist, da Emulsionen und andere häufige Flüssigkeiten niemals bikontinuierlich sind. Dieses Thema wurde in „On the demonstration of bicontinuous structures in microemulsions“, Lindman, B., Shinoda, K., Olsson, U., Anderson, D. M., Karlstrom, G. und Wennerstrom, H. (1989) Colloids and Surfaces 38: 205 angesprochen. Der erfahrungsgemäße Weg für die Demonstration von Bikontinuität ist die Verwendung eines getakteten Gradienten-NMR, und das Messen des effektiven Selbstdiffusionskoeffizienten von Öl und Wasser separat; im allgemeinen ist es am besten, auch die Selbstdiffusion des oberflächenaktiven Stoffs zu messen. Die elektrische Leitfähigkeit kann auch verwendet werden, um die Wasserkontinuität herauszufinden, obwohl dies anfällig ist für Probleme, die mit „Hopping“ Prozessen bzw. Wurfprozessen in Verbindung gebracht werden. Fluoreszenzlösung bzw. -abschreckung wurde auch für die Kontinuitätsbestimmung verwendet. Sanchez-Rubio, M.,

Santos-Vidals, L. M., Rushforth, D. S. und Puig, J. E. (1985) J. Phys. Chem. 89 : 411. Kleinwinkelneutronen- und -röntgenstreuungsanalysen wurden verwendet um Bikontinuität zu untersuchen. Auvray, L., Cotton, R., Ober, R. und Taupin, J. (1984) J. Phys. Chem. 88: 4586. Porod-Analysen von SAXS Kurven wurden verwendet, um das Vorhandensein von Grenzflächen abzuleiten, womit um zu beweisen, dass eine Nanostruktur vorhanden ist. Martino, A. und Kaler, E. W. (1990) J. Phys. Chem. 94: 1627. Gefrierriss-Elektronenmikroskopie mit extrem schnellen Gefrierraten wurde verwendet um Mikroemulsionen zu untersuchen, und ist das Resultat von Jahrzehnten Entwicklung an Fixierungsverfahren für nanostrukturierte Flüssigkeiten; eine kritische Übersicht wurde unternommen, in der die Verfahren und die Verlässlichkeit auf die Ergebnisse diskutiert wurden. Talmon, Y., in K. L. Mittal und P. Bothorel (Verfasser), Band 6, Plenum Press, New York, 1986, Seite 1581.

[0078] In dem Fall, dass eine Öl, Wasser und einen oberflächenaktiven Stoff enthaltende, flüssige Phase nicht eindeutig eine L1 oder L2 Phase ist, und keinen starken Beweis für Bikontinuität aufweist, dann kann die Analyse, um zu zeigen, dass es nano-strukturiert ist, recht kompliziert sein, und kein einziges Verfahren wird genügend sein. Im Allgemeinen würde man die in diesem Teil diskutierten Messungen anwenden, wie zum Beispiel SANS oder SAXS, NMR-Selbstdiffusion, kryo EM, etc., um zu versuchen, die Daten in dem Zusammenhang einer modellartigen Nanostruktur zu rationalisieren.

[0079] L3 Phase: L2-Phasenregionen in Phasendiagrammen zeigen manchmal „Zungen“ auf, die da herausragen; lange, dünne Ausstülpungen, die nicht die normale Erscheinung einer einfachen L2 Phasenregion haben. Dies erscheint manchmal auch bei manchen L1 Regionen, wie unten beschrieben. Wenn man diese näher betrachtet, insbesondere mit Röntgen- und Neutronstreuung, dann unterscheiden sie sich in einer grundlegenden Art von L2 Phasen. In einer L2 Phase ist der oberflächenaktive Film im Allgemeinen in dem Zustand einer Einzelschicht, mit Öl (apolares Lösungsmittel) auf der einen Seite und Wasser (polares Lösungsmittel) auf der anderen. Im Gegensatz dazu ist in dieser „L3 Phase“, wie diesen Phasen genannt werden, der oberflächenaktive Stoff in dem Zustand einer Doppelschicht, mit Wasser (polares Lösungsmittel) auf beiden Seiten. Die L3 Phase wird im Allgemeinen als bikontinuierlich angesehen, und tatsächlich teilt es eine andere Eigenschaft mit kubischen Phase: es gibt zwei separate, wässrige Netzwerke, die vermengt sind, aber getrennt sind durch die Doppelschicht. Daher ähnelt die L3 Phase wirklich sehr der kubischen Phase, aber ihr fehlt die Ordnung im Längenbereich der kubischen Phase. L3 Phasen, die von L2 Phasen abstammen, und jene die von L1 Phasen abstammen, werden unterschiedlich benannt. „L3 Phase“ wird für die verwendet, die mit L2 Phasen in Verbindung gebracht werden, und „L3* Phasen“ für jene, die mit L1 Phasen in Verbindung

gebracht werden.

[0080] Bestimmung der nano-strukturierten L3 Phase. Die Bestimmung der L3 Phase in Unterscheidung zu den anderen flüssigen Phasen, die hier diskutiert werden, kann ein nicht leicht zu bewältigendes Problem darstellen, welches die Kombination von mehreren Analysen verlangt. Die bedeutendsten dieser Verfahren werden nun diskutiert.

[0081] Trotz der optisch isotropen Eigenschaft, wenn sie nachgebend vorliegt, und der Tatsache, dass sie eine Flüssigkeit ist, kann die L3 Phase die interessante Eigenschaft haben, dass sie Strömungsdoppelbrechung zeigen kann. Oft wird dies mit recht hoher Viskosität in Verbindung gebracht, Viskosität, die erheblich höher sein kann als die in den L1 und L2 Phasen beobachtete Viskosität, und vergleichbar zu oder höher als die in der lamellaren Phase. Diese Eigenschaften sind natürlich ein Ergebnis des kontinuierlichen, doppelschichtigen Films, der der Topologie und der Geometrie der Nanostruktur große Einschränkungen auferlegt. Daher kann ein Schub zu der kooperativen Deformation (und resultierenden Ausrichtung) von großen Teilen des doppelschichtigen Films führen, im Gegensatz zu einer Mizellen L1 Phase, zum Beispiel, wo unabhängige Mizelleneinheiten einfach mit Schub verlagert werden, und in jedem Fall ist eine Einzelschicht im allgemeinen viel stärker verformbar unter Schub als eine Doppelschicht. Unterstützung für diese Erklärung kommt von der Tatsache, dass die Viskosität von L3 Phasen typischerweise eine lineare Funktion des Volumenanteils eines oberflächenaktiven Stoffs ist. Snabre, P. und Porte, G. (1990) *Europhys. Lett.* 13: 641.

[0082] Ausgereifte Licht-, Neutronen- und Röntgenstreuungsmethoden wurden für die Bestimmung von nano-strukturierten L3 Phasen entwickelt. Safinya, C. R., Roux, D., Smith, G. S., Sinha, S. K., Dimon, P., Clark, N. A. und Bellocq, A. M. (1986) *Phys. Rev. Lett.* 57: 2718; Roux, D. Und Safinya, C. R. (1988) *J. Phys. France* 49: 307; Nallet, F., Roux, D. Und Prost, J. (1989) *J. Phys. France* 50: 3147. Die Analyse von Roux, et al, in Roux, D., Cates, M. E., Olsson, U., Ball, R. C., Nallet, F. und Bellocq, A. M., *Europhys. Lett.* kann angeblich feststellen, dass die Nanostruktur zwei wässrige Netzwerke hat, die von der oberflächenaktiven Doppelschicht getrennt werden, welche eine gewisse Symmetrie aufgrund der Gleichheit der beiden Netzwerke verursacht.

[0083] Glücklicherweise kann die Bestimmung der nano-strukturierten Beschaffenheit der L3 Phase, basierend auf dem Phasenverhalten, sicherer sein als in dem Fall von typischen L1, L2 oder sogar Mikroemulsionsphasen. Das ist erstens so, weil die L3 Phase so oft erhalten wird durch die Zugabe einer kleinen Menge (wenigen Prozent) von Öl oder anderen Verbindungen zu einer lamellaren oder bikontinuierlichen, kubischen Phase, oder einem leichten Temperaturanstieg bei diesen gleichen Phasen. Da diese flüssig-kristallinen Phasen einfach als nano-strukturiert darzustellen sind (insbesondere Bragg Gipfel-

punkte in Röntgenstrahlen), kann man zuversichtlich sein, dass die flüssige Phase auch nano-strukturiert ist, wenn sie so der Zusammensetzung einer flüssig-kristallinen Phase ähnelt.

[0084] Schließlich würde es sehr unwahrscheinlich sein, dass die Zugabe von wenigen Prozenten an Öl zu einer nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phase die Flüssigkristalle zu einer strukturlosen Flüssigkeit umwandeln würde. Tatsächlich zeigen getaktete Gradienten-NMR-Selbstdiffusionsmessungen in dem Aerosol OT-Salzsolesystem, dass das Selbstdiffusionsverhalten in der L3 Phase sehr deutlich extrapoliert auf jene in der in der Nähe befindlichen, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phase. Diese gleiche L3 Phase war Ziel einer kombinierten SANS-, Selbstdiffusions-, und Gefrierriss-Elektronenmikroskopieuntersuchung. Strey, R., Jahn, W., Skouri, M., Porte, G., Marignan, J. und Olsson, U., in „Structure and Dynamics of Supramolecular Aggregates“. S. H. Chen, J. S. Huang und P. Tartaglia, Verfasser, Kluwer Academic Publishers, die Niederlanden. Tatsächlich wird oft in SANS und SAXS Streuungsanalysen von L3 Phasen ein breiter Interferenzgipfelpunkt bei Wellenvektoren festgestellt, der den D-Abständen entspricht, die in der gleichen Größenordnung liegen wie jene in den bikontinuierlichen, kubischen Phasen, die in dem Phasendiagramm nebenan sind, und der Autor hat ein Modell für die L3 Phasennanostruktur entwickelt, das eine Extrapolierung der bekannten Strukturen für bikontinuierliche, kubische Phasen ist. Anderson, D. M., Wennerström, H. und Olsson, U. (1989) J. Phys. Chem. 93: 4532.

[0085] Als ein Bestandteil des beschichteten Teilchens des nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phasenmaterials können benutzt werden

- ein nano-strukturiertes, normales oder umgekehrt kubisches Phasenmaterial
- ein nano-strukturiertes, normales oder umgekehrt hexagonales Phasenmaterial
- ein nano-strukturiertes, normales oder umgekehrt intermediäres Phasenmaterial oder
- ein nano-strukturiertes, lamellares Phasenmaterial

[0086] Die nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phasen sind gekennzeichnet durch Domänenstrukturen, die aus mindestens einer Domäne eines ersten Typs und eines zweiten Typs bestehen (und in manchen Fällen drei oder sogar mehr Domäntypen) mit den folgenden Eigenschaften:

- die chemischen Hälften in dem ersten Domäntyp sind inkompatibel mit jenen in dem zweiten Domäntyp (und im allgemeinen ist jedes Paar der verschiedenen Domäntypen miteinander inkompatibel), so dass sie sich nicht unter den gegebenen Bedingungen mischen, sondern lieber als getrennte Domänen verbleiben; (zum Beispiel könnte der erste Domäntyp im Wesentlichen aus polaren Hälften, wie zum Beispiel Wasser und Lipiddkopfgruppen, bestehen, während der zweite Do-

mäntyp im Wesentlichen aus apolaren Hälften, wie zum Beispiel Kohlenstoffketten bestehen könnte; oder der erste Domäntyp ist polystyrolreich, während der zweite Domäntyp polyisoprenreich ist, und der dritte Domäntyp polyvinylpyrrolidonreich ist);

- die atomare Anordnung innerhalb jeder Domäne ist mehr flüssigkeitsartig als feststoffartig, und ihnen fehlt eine Gitteranordnung der Atome; (dies würde durch die Abwesenheit von scharfen Bragg-Gipfelpunktsreflektionen bei der Weitwinkelröntgenbeugung bewiesen werden);
- die kleinste Dimension (zum Beispiel Dicke in dem Fall von Schichten, Durchmesser in dem Fall von Zylindern oder Kugeln) von im Wesentlichen allen Domänen liegt in dem Nanometerbereich (genauer gesagt von ungefähr 1 zu ungefähr 100 nm); und
- die Organisation der Domänen vereint sich zu einem Gitter, das ein-, zwei, oder dreidimensional sein könnte, und das ein Gitterparameter (oder Einheitszellgröße) in dem Nanometerbereich hat (genauer gesagt von ungefähr 5 bis ungefähr 200 nm); die Organisation der Domänen vereint sich daher zu einer der 230 Raumgruppen, die in den Internationalen Tabellen der Kristallographie (International Tables of Crystallography) aufgelistet sind, und würde in einer gut konstruierten Kleinwinkelröntgenstreuungsmessung (SAXS) durch die Anwesenheit von scharfen Bragg Reflektionen bewiesen werden, wobei die D-Abstände der Reflexion niedrigster Ordnung in dem Bereich von 3–200 nm liegen.

[0087] Lamellare Phase: Die lamellare Phase ist gekennzeichnet durch:

- Eine Kleinwinkelröntgenmessung zeigt Gipfelpunkte mit den Indizes $1 : 2 : 3 : 4 : 5 \dots$ in der Wellenzahl.
- Dem bloßen Auge scheint, dass die Phase entweder transparent ist oder eine geringe oder mittlere Trübung zeigt.
- In dem polarisierenden, Lichtmikroskop ist die Phase doppelbrechend, und die wohl bekannten Texturen wurden von Rosevear, und von Winsor gut beschrieben (zum Beispiel Chem. Rev. 1968, Seite 1). Die drei meistgenannten Texturen sind die „Malteser-Kreuze“, das „Mosaik“-Muster und die „Ölstreifen“-Muster. Das Malteser-Kreuz ist eine Überlagerung von zwei dunklen Banden (Interferenzstreifen), die ungefähr rechtwinklig zueinander sind, über einen ungefähr kreisförmigen Lichtfleck (Doppelbrechung), das ein ausgeprägtes Muster bildet, das an das deutsche Militärsymbol aus dem Ersten Weltkrieg erinnert. Die Variationen in dieser Textur, sowie ihrer Quelle, werden ausführlich in J. Bellare, Ph. D. Thesis, Univ. of Minnesota, 1987, beschrieben. Die „Mosaik“-Textur kann als ein Ergebnis von dem festen Zusammenpacken eines dichten Feldes von deformier-

ten Malteser Kreuzen gesehen werden, woraus dunkle und helle Flecke entstehen, die willkürlich aneinander gehetzt sind. Das „Ölstreifen“-Muster sieht man typischerweise, wenn die (gering viskose) lamellare Phase zwischen Glas und Deckglas strömt; in diesem Muster sieht man nach genauer Betrachtung unter einer Vergrößerung (zum Beispiel 400fach) lange, kurvige Linien, die aus winzigen Schlieren bestehen sollen, die ungefähr rechtwinklig zu der Linie der Kurve verlaufen, während Verknüpfungen eine Eisenbahnschiene erstellen (um im Kontrast mit der hexagonalen Textur zu stehen, die unten diskutiert wird). In manchen Fällen, insbesondere wenn die Phase behutsam zwischen Glas und Deckglas für eine Zeit lang verrieben wird, wird die lamellare Phase sich seiner optischen Achse, die parallel zu der Sichtlinie in dem Mikroskops verläuft, anleichen, was zu dem Verschwinden der Doppelbrechung führt.

[0088] Für lamellare Phasen in oberflächenaktive Stoffe-Wasser-Systemen gilt:

1. die Viskosität ist gering, genug damit das Material strömt (zum Beispiel wenn ein Rohr, das die Phase enthält, umgedreht wird).
2. die Selbstdiffusionsraten aller Bestandteile sind hoch, vergleichbar zu ihren Werten in der Masse – zum Beispiel ist der effektive Selbstdiffusionskoeffizient von Wasser in der lamellaren Phase vergleichbar mit dem von purem Wasser. Da die oberflächenaktiven Stoffe, welche flüssige Kristalle bilden, gewöhnlicher Weise nicht bei Umgebungstemperatur flüssig sind, ist der Referenzpunkt für den Selbstdiffusionskoeffizienten des oberflächenaktiven Stoffs nicht eindeutig abgegrenzt, und tatsächlich wird der effektive (gemessene) Selbstdiffusionskoeffizient des oberflächenaktiven Stoffs oft als Referenzpunkt für die Interpretation in anderen Phasen hergenommen.
3. wenn der oberflächenaktive Stoff in der Kopfgruppe mit Deuterium versetzt ist und die ^2H NMR Bandenform gemessen ist, dann erhält man zwei Spitzen mit dem Abstand zwischen ihnen, die doppelt so groß wie deren in der hexagonalen Phase ist.
4. in Bezug auf das Phasenverhalten tritt die lamellare Phase im allgemeinen bei hohen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs in Systemen aus einendigen, oberflächenaktiven Stoffen und Wasser auf, typischerweise über 70% an oberflächenaktiven Stoff, in Doppelendigen tritt sie häufig bei niedrigeren Konzentrationen auf, oft weit unterhalb von 50%.

[0089] Sie erstreckt sich im Allgemeinen auf erheblich höhere Temperaturen als irgendwelche anderen, flüssig-kristallinen Phasen, die zufällig in dem Phasendiagramm auftreten.

[0090] Für lamellare Phasen in Blockcopolymersys-

temen aus einem Bestandteil gilt:

1. das Schubmodul ist im Allgemeinen niedriger als das von anderen, flüssig-kristallinen Phasen in dem gleichen System.
2. in Bezug auf das Phasenverhalten tritt die lamellare Phase im Allgemeinen bei Volumenanteilen der zwei Blöcke von ungefähr 50 : 50 auf.

[0091] Normal hexagonale Phase: Die normal hexagonale Phase ist gekennzeichnet durch:

1. Eine Kleinwinkelröntgenmessung zeigt Gipelpunkte mit den Indizes $1 : \sqrt{3} : 2 : \sqrt{7} : 3 : \dots$; im allgemeinen $\sqrt{(h^2 + hk + k^2)}$, wobei h und k ganze Zahlen sind – die Miller Indizes der zweidimensionalen Symmetriegruppe.
2. Dem bloßen Auge scheint, dass die Phase im allgemeinen transparent, wenn sie im völligen Gleichgewicht ist, und daher oft erheblich klarer ist als irgendeine in der Nähe befindliche, lamellare Phase.
3. In dem polarisierenden, Lichtmikroskop ist die Phase doppelbrechend, und die wohl bekannten Texturen wurden von Rosevear, und von Winsor gut beschrieben (zum Beispiel Chem. Rev. 1968, Seite 1). Das auffälligste an ihnen ist die „fächerartige“ Textur. Diese Textur scheint aus Doppelbrechungsflecken gemacht zu sein, wo innerhalb eines gegebenen Flecks feine Schlieren sich fächerartig ausbreiten, und eine Erscheinung offenbaren, die an einen orientalischen Fächer erinnert. Die Fächerrichtungen in benachbarten Flecken sind in Bezug aufeinander willkürlich ausgerichtet. Ein Schlüsselunterschied, der lamellare und hexagonale Muster voneinander unterscheidet ist der, dass die Schlieren in der hexagonalen Phase unter genauer Untersuchung bei hoher Vergrößerung nicht aus feineren Schlieren bestehen, die senkrecht zu der Richtung der größeren Schlieren verlaufen, gemäß der lamellaren Phase.

[0092] Für normal hexagonale Phasen in Systemen aus oberflächenaktivem Stoff und Wasser gilt:

1. die Viskosität ist mittel, viskoser als die lamellare Phase, aber viel weniger viskos als typisch kubische Phasen (die Viskositäten besitzen, die in dem Bereich von Millionen von Centipoise liegen).
2. der Selbstdiffusionskoeffizient des oberflächenaktiven Stoffs ist niedrig, verglichen zu denen der lamellaren Phase: der von Wasser ist vergleichbar mit dem in einer Wassermasse.
3. die ^2N NMR Bandenform bei Verwendung eines mit Deuterium versetzten oberflächenaktiven Stoffs zeigt eine Aufspaltung, die die Hälfte der Spaltung beträgt, die man bei der lamellaren Phase erkennt.
4. in Bezug auf das Phasenverhalten tritt die normal hexagonale Phase im allgemeinen bei mittleren Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs in Systemen aus einendigen, oberflächen-

aktiven Stoffen und Wasser auf, typischerweise im Bereich von 50% des oberflächenaktiven Stoffs. Normalerweise ist die normal hexagonale Phase in Nachbarschaft zu dem Mizellen (L1) Phasenbereich, obwohl nicht bikontinuierliche, kubische Phasen manchmal zwischen ihnen auftreten können. Bei zweiendigen, oberflächenaktiven Stoffen in binären, oberflächenaktiven Stoff-Wasser-Systemen tritt sie im allgemeinen überhaupt nicht auf.

[0093] Für hexagonale Phasen in Blockcopolymersystemen aus einem Bestandteil treffen die Begriffe „normal“ und „umgekehrt“ im allgemeinen nicht zu (obwohl in dem Fall bei dem ein Block polar und der andere apolar ist, könnten diese Kennzeichen im Prinzip angewandt werden könnten). Das Schubmodul ist in solch einer hexagonalen Phase im Allgemeinen größer als in der lamellaren Phase und niedriger als das einer bikontinuierlichen, kubischen Phase in dem gleichen System. In Bezug auf das Phasenverhalten tritt die hexagonale Phase im Allgemeinen bei Volumenanteilen der zwei Blöcke von ungefähr 35:65 auf. Typischerweise werden zwei hexagonale Phasen, die die lamellare Phase von beiden Seiten überspannen, wobei in jedem Fall der kleinere Bestandteil innerhalb der Zylinder sein wird (diese Beschreibung ersetzt die „normal/umgekehrt“ Nomenklatur von oberflächenaktiven Systemen).

[0094] Umgekehrt hexagonale Phase: In oberflächenaktiven Stoff-Wasser-Systemen unterscheidet sich die Identifikation der umgekehrt hexagonalen Phase von der obigen Identifikation der normal hexagonalen Phase in nur zwei Aspekten:

1. Die Viskosität der umgekehrt hexagonalen Phase ist im Allgemeinen recht hoch, höher als bei einer typischen, normal hexagonalen Phase, und erreicht die einer umgekehrt kubischen Phase. Und,
2. In Bezug auf das Phasenverhalten tritt die umgekehrt hexagonale Phase im allgemeinen bei hohen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs in Systemen aus zweiendigen, oberflächenaktiven Stoffen und Wasser auf, und erstrecken sich oder nähert sich 100% des oberflächenaktiven Stoffs an. Normalerweise ist die umgekehrt hexagonale Phase in Nachbarschaft zu der lamellaren Phasenregion, die bei niedrigeren Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs auftritt, obwohl bikontinuierliche, umgekehrt kubische Phasen manchmal zwischen ihnen auftreten. Die umgekehrt hexagonale Phase erscheint recht überraschenderweise in einer Anzahl von binären Systemen mit einendigen, oberflächenaktiven Stoffen, wie zum Beispiel jene von vielen Monoglyzeriden (inklusive Glycerolmonooleat) und einer Anzahl von nicht-ionischen, auf PEG basierenden, oberflächenaktiven Stoffen mit niedrigem HLB.

[0095] Wie oben in der Diskussion über normal he-

xagonale Phasen genannt, macht der Unterschied zwischen „normalen“ und „umgekehrten“ hexagonalen Phasen nur in oberflächenaktiven Systemen Sinn, und im allgemeinen nicht in Blockcopolymer-hexagonalen Phasen aus einem Bestandteil. [0096] Normal bikontinuierliche, kubische Phase: Die normal bikontinuierliche, kubische Phase ist gekennzeichnet durch:

1. Eine Kleinwinkelröntgenmessung zeigt Gipfelpunkte, die eine dreidimensionale Raumgruppe mit einem kubischen Aspekt indizieren. Die am häufigsten angetroffenen Raumgruppen, gemeinsam mit ihren Indizes sind: Ia3d (#230), mit den Indizes $\sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{14} : 4 : \dots$; Pn3m (#224) mit den Indizes $\sqrt{2} : \sqrt{3} : \sqrt{2} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \dots$ und Im3m (#229) mit den Indizes $\sqrt{2} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \sqrt{10} : \dots$
2. Dem bloßen Auge scheint, dass die Phase im allgemeinen transparent ist, wenn sie im völligen Gleichgewicht ist, und daher oft erheblich klarer ist als irgendeine in der Nähe befindliche, lamellare Phase.
3. In dem polarisierenden Lichtmikroskop ist die Phase nicht doppelbrechend, und daher gibt es keine optische Texturen.

[0097] Für normal bikontinuierliche, kubische Phasen in Systemen aus oberflächenaktivem Stoff und Wasser gilt:

1. Die Viskosität ist hoch, viel viskoser als die lamellare Phase, und sogar viel viskoser als typische, normal hexagonalen Phasen. Die meisten kubischen Phasen besitzen Viskositäten, die in dem Bereich von Millionen von Centipoise liegen.
2. Keine Spaltung ist bei der ^2N NMR Bandenform zu erkennen, nur ein einziger Gipfelpunkt, der einer isotropen Bewegung entspricht.
3. In Bezug auf das Phasenverhalten tritt die normal bikontinuierliche, kubische Phase im allgemeinen bei recht hohen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs in Systemen aus einendigen, oberflächenaktiven Stoffen und Wasser auf, typischerweise im Bereich von 70% des oberflächenaktiven Stoffs mit ionischen, oberflächenaktiven Stoffen. Normalerweise liegt die normal bikontinuierliche, kubische Phasenregion zwischen lamellaren und normal hexagonalen Phasenregionen, die zusammen mit ihrer hohen Viskosität und Nicht-Doppelbrechung ihre Bestimmung recht einfach machen. Bei zweiendigen, oberflächenaktiven Stoffen in binären, oberflächenaktiven Stoff-Wasser-Systemen tritt sie im allgemeinen überhaupt nicht auf.

[0098] Für bikontinuierliche, kubische Phasen in Blockcopolymersystemen aus einem Bestandteil treffen die Begriffe „normal“ und „umgekehrt“ im allgemeinen nicht zu (obwohl in dem Fall bei dem ein Block polar und der andere apolar ist, könnten diese Kennzeichen im Prinzip angewandt werden können). Das Schubmodul ist in solch einer bikontinuier-

lichen, kubischen Phase im Allgemeinen viel größer als in einer lamellaren Phase und signifikant größer als das einer hexagonalen Phase in dem gleichen System. In Bezug auf das Phasenverhalten tritt die bikontinuierliche, kubische Phase im Allgemeinen bei Volumenanteilen der zwei Blöcke von ungefähr 26:74 auf. In manchen Fällen werden zwei bikontinuierliche, kubische Phasen die lamellare Phase überspannen, wobei in jedem Fall der kleinere Bestandteil innerhalb der Zylinder sein wird (diese Beschreibung ersetzt die „normal/umgekehrt“ Nomenklatur von oberflächenaktiven Systemen), und hexagonale Phasen überspannen die kubisch-lamellar-kubische Reihe.

[0099] Umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phase: Die umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phase ist gekennzeichnet durch: In oberflächenaktiven Stoff-Wasser-Systemen unterscheidet sich die Identifikation der umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phase von der obigen Identifikation der normal bikontinuierlichen, kubischen Phase nur in einem Aspekt. In Bezug auf das Phasenverhalten findet man die umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phase zwischen der lamellaren Phase und der umgekehrt hexagonalen Phasen, wobei man die normale zwischen der lamellaren und normal hexagonalen Phasen findet; man muss daher für die Unterscheidung von normal hexagonal und umgekehrt hexagonal einen Bezug auf die obige Diskussion ziehen. Eine gute Regel ist, dass wenn die kubische Phase in Richtung der höheren Wasserkonzentration liegt als die lamellare Phase, dann ist sie normal, wohingegen wenn sie in Richtung der höheren Konzentration des oberflächenaktiven Stoffs liegt als die lamellare, dann ist sie umgekehrt. Die umgekehrt kubische Phase tritt im Allgemeinen bei hohen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs in zweiendigen Systemen aus oberflächenaktivem Stoff/Wasser auf, obwohl dies oft erschwert wird durch die Tatsache, dass die umgekehrt kubische Phase nur in der Anwesenheit eines zugegebenen Hydrophobs („Öl“) oder Amphiphil gefunden werden kann. Die umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phase tritt in einer Anzahl von binären Systemen mit einendigen, oberflächenaktiven Stoffen auf, wie zum Beispiel jene von vielen Monoglyzeriden (inklusive Glycerolmonooleat) und einer Anzahl von nicht-ionischen, auf PEG basierenden, oberflächenaktiven Stoffen mit niedrigem HLB.

[0100] Es sollte auch vermerkt werden, dass in umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasen, und nicht in der normalen, die Raumgruppe #212 festgestellt wurde. Diese Phase stammt von der Raumgruppe #230 ab. Wie oben in der Diskussion über normal bikontinuierliche, kubische Phasen genannt, macht der Unterschied zwischen „normalen“ und „umgekehrten“ bikontinuierlichen, kubischen Phasen nur in oberflächenaktiven Systemen Sinn, und im Allgemeinen nicht in Blockcopolymer-bikontinuierlichen, kubischen Phasen aus einem Bestandteil.

[0101] Normal diskrete (nicht bikontinuierliche), ku-

bische Phasen: Die normale, nicht bikontinuierliche, kubische Phase ist gekennzeichnet durch:

1. Eine Kleinwinkelröntgenmessung zeigt Gipelpunkte, die eine dreidimensionale Raumgruppe mit einem kubischen Aspekt indizieren. Die am häufigsten angetroffenen Raumgruppe in oberflächenaktiven Systemen ist $Pm3n$ (#223) mit den Indizes $\sqrt{2} : \sqrt{4} : \sqrt{5} : \dots$ In Blockcopolymeren aus einem Bestandteil ist die am häufigsten angetroffene Raumgruppe $Im3m$, die den körperzentrierten, kugelförmigen Packungen entspricht, mit den Indizes $\sqrt{2} : \sqrt{4} : \sqrt{6} : \sqrt{8} : \dots$
2. Dem bloßen Auge scheint, dass die Phase im Allgemeinen transparent, wenn sie im völligen Gleichgewicht ist, und daher oft erheblich klarer ist als irgendeine assoziierte, lamellare Phase.
3. In dem polarisierenden, Lichtmikroskop ist die Phase nicht doppelbrechend, und daher gibt es keine optischen Texturen.

[0102] Für normal diskrete, kubische Phasen in Systemen aus oberflächenaktivem Stoff und Wasser gilt:

1. Die Viskosität ist hoch, viel viskoser als die lamellare Phase, und sogar viel viskoser als typische, normal hexagonale Phasen. Die meisten kubischen Phasen besitzen Viskositäten, die in dem Bereich von Millionen von Centipoise liegen, ob diskret oder bikontinuierlich.
2. Bei den bikontinuierlichen, kubischen Phasen ist auch häufig, dass es keine Spaltung bei der NMR Bandenform gibt, nur einen einzigen isotropen Gipelpunkt.
3. In Bezug auf das Phasenverhalten tritt die normal diskrete, kubische Phase im Allgemeinen bei recht niedrigen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs in Systemen aus einendigen, oberflächenaktiven Stoffen und Wasser auf, typischerweise im Bereich von 40% des oberflächenaktiven Stoffs mit ionischen, oberflächenaktiven Stoffen. Normalerweise liegt die normal diskrete, kubische Phasenregion zwischen normal Mizellenförmigen und normal hexagonalen Phasenregionen, die zusammen mit ihrer hohen Viskosität und Nicht-Doppelbrechung ihre Bestimmung recht einfach machen. Bei zweiendigen, oberflächenaktiven Stoffen in binären, oberflächenaktiven Stoff-Wasser-Systemen tritt sie im Allgemeinen überhaupt nicht auf.

[0103] Für diskrete, kubische Phasen in Blockcopolymerensystemen aus einem Bestandteil treffen die Begriffe „normal“ und „umgekehrt“ im Allgemeinen nicht zu (obwohl in dem Fall bei dem ein Block polar und der andere apolar ist, diese Kennzeichen im Prinzip angewandt werden könnten). Der Schubmodul ist in solch einer diskreten, kubischen Phase im Allgemeinen fast vollkommen abhängig von dem Schubmodul des Polymers, das die Blöcke in der kontinuierlichen Phase bildet. In Bezug auf das Phasenverhalten tritt

die diskrete, kubische Phase im allgemeinen bei sehr geringen Volumenanteilen von einem oder dem anderen der zwei Blöcke auf, im Bereich von 20% oder weniger.

[0104] Umgekehrt diskrete, kubische Phase: Die umgekehrt diskrete, kubische Phase ist gekennzeichnet durch: In oberflächenaktiven Stoff-Wasser-Systemen unterscheidet sich die Identifikation der umgekehrt diskreten, kubischen Phase von der obigen Identifikation der normal diskreten, kubischen Phase in drei Aspekten:

1. In Bezug auf das Phasenverhalten findet man die umgekehrt diskrete, kubische Phase zwischen der lamellaren Phase und der umgekehrt hexagonalen Phasen, wohingegen die normale zwischen der lamellaren und normal hexagonalen Phasen findet; man muss daher für die Unterscheidung von normal hexagonal und umgekehrt hexagonal einen Bezug auf die obige Diskussion ziehen. Eine gute Regel ist, dass wenn die kubische Phase in Richtung der höheren Wasserkonzentration liegt als die lamellare Phase, dann ist sie normal, wohingegen wenn sie in Richtung der höheren Konzentration des oberflächenaktiven Stoffs liegt als die lamellare, dann ist sie umgekehrt. Die umgekehrt kubische Phase tritt im allgemeinen bei hohen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs in zweiendigen Systemen aus oberflächenaktivem Stoff und Wasser auf, obwohl dies oft erschwert wird durch die Tatsache, dass die umgekehrt kubische Phase nur in der Anwesenheit eines zugegebenen Hydrophobs („Öl“) oder Amphil gefunden werden kann. Die umgekehrt diskrete, kubische Phase tritt in einer Anzahl von binären Systemen mit einendigen, oberflächenaktiven Stoffen auf, wie zum Beispiel jene von vielen Monoglyzeriden (inklusive Glycerolmonooleat) und einer Anzahl von nicht-ionischen, auf PEG basierenden, oberflächenaktiven Stoffen mit niedrigem HLB.

2. Die beobachtete Raumgruppe ist gewöhnlicher Weise $Fd\bar{3}m$ #227.

3. Die Selbstdiffusion des Wassers ist sehr gering, während die von irgendeinem anwesenden Hydrophob hoch ist; die des oberflächenaktiven Stoffs ist im allgemeinen recht hoch, vergleichbar mit der der lamellaren Phase.

[0105] Wie oben in der Diskussion über normal diskrete, kubische Phasen genannt, macht der Unterschied zwischen „normalen“ und „umgekehrten“ diskreten, kubischen Phasen nur in oberflächenaktiven Systemen Sinn, und im allgemeinen nicht in Blockcopolymer-diskreten, kubischen Phasen aus einem Bestandteil.

[0106] Intermediäre Phasen: Die intermediäre Phase ist gekennzeichnet durch: Diese Phasen treten recht selten auf, und wenn man sie vorfindet, nehmen sie im Allgemeinen sehr schmale Regionen in dem Phasendiagramm ein. Zur Zeit sind die Strukturen

von vielen von diesen unbekannt oder in Diskussion. Die intermediären Phasen können wie folgt klassifiziert werden: Normale int(1) Phasen treten bei niedrigen Konzentrationen des oberflächenaktiven Stoffs auf als die normal bikontinuierlichen, kubischen Phase, die der hexagonalen Phase benachbart sind. Die Viskosität ist im allgemeinen gering oder mittel gering, nicht höher als die der normal hexagonalen Phase. Die Phase ist doppelbrechend, mit Texturen, die typischerweise ähnlich derer der hexagonalen Phase sind. Die Selbstdiffusion der Bestandteile ist sehr ähnlich jener in der hexagonalen Phase. Eine Kleinwinkelröntgenmessung zeigt eine geringere Raumsymmetriegruppe als die kubische Phase, typischerweise monoklin. Recht ausgereifte NMR Bandenformen und SAXS Analysen können verwendet werden, um diese Phase von der normal hexagonalen Phase zu unterscheiden. Siehe Hendriksson, U., Blackmore, E. S., Tiddy, G. J. T. und Soderman, O. (1992) *J. Phys. Chem.* 96: 3894. Typischerweise werden Abstände bzw. Spaltungen der Bandenform zwischen jenen von hexagonaler und der Null-Spaltung der isotropen Phase liegen, was einen guten Beweis für eine intermediäre Phase liefert.

[0107] Normale int(2) findet man bei höheren Konzentrationen als die normal bikontinuierliche, kubische Phase, die der lamellaren Phase benachbart ist. Diese haben große Ähnlichkeit, sowohl in Bezug auf Merkmal als auch wahrscheinlich in Bezug auf Struktur, zu der normal bikontinuierlichen, kubischen Phase, außer dass sie doppelbrechend sind und Unterschiede in NMR Bandenform und SAXS Analysen zeigen. Optische Texturen sind recht ungewöhnlich, und ähneln in manchen Fällen lamellaren Texturen und in manchen hexagonalen Texturen, aber diese kann erheblich grobkörniger sein als jede der häufigeren Phasen. Wie in den int(1) Phasen ist die Raumgruppe von niedrigerer Symmetrie, typischerweise rhomboedrisch oder tetragonal, und verlangt zwei Einheitszellparameter für die Charakterisierung, und erschwert die SAXS Analyse. Im allgemeinen wird dann eine intermediäre Phasenstruktur vermutet, wenn die Quadrate der D-Abstandsverhältnisse nicht in ein einfaches Integralschema passen können.

[0108] Umgekehrtes int(2) findet man bei niedrigen Konzentrationen als die umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phase, die der lamellaren Phase benachbart ist. Diese sind doppelbrechend und erscheinen ungewöhnlich in NMR Bandenform und SAXS Analysen. Wie in den int(1) und int(2) Phasen ist die Raumgruppe von niedrigerer Symmetrie, typischerweise rhomboedrisch oder tetragonal, und verlangt zwei Einheitszellparameter für die Charakterisierung, und erschwert die SAXS Analyse, obwohl das Vorhandensein von Bragg Gipfelpunkten in dem SAXS Spektrum, das kein kubisches oder hexagonales Gitter indiziert (die nur einen Gitterparameter haben), zusammen mit optischer Doppelbrechung, ein Indiz für eine intermediäre Phase ist. Raumgruppen, die

wahrscheinlich sind für bikontinuierliche, intermediäre Phasen wurden in einer Veröffentlichung des vorliegenden Autors diskutiert. D. M. Anderson, Supplement to J. Physique, Proceedings of Workshop on Geometry and Interfaces, Aussois, France, Sept. 1990, C7-1-C7-18.

[0109] Zu der Zeit wenn das beschichtete Teilchen **10** gebildet wird und die äußere Beschichtung **20** noch nicht gebildet ist, ist es höchst erwünscht, dass das nano-strukturierte, flüssige Phasenmaterial oder das nano-strukturierte, flüssig-kristalline Phasenmaterial oder die Kombination in einem Gleichgewicht mit Wasser (polares Lösungsmittel) ist, oder genauer, mit einer verdünnten wässrigen Lösung. Wenn das beschichtete Teilchen **10** seine äußere Beschichtung **20** hat, muss das vorhergehende nano-strukturierte Material nicht eines sein, das im Gleichgewicht mit Wasser ist. Die flüssigen Phasen, die sich im Gleichgewicht mit Wasser befinden können, sind: L2 Phase (auch bekannt als umgekehrte Mizellen), Mikroemulsion, und L3 Phase (aber nicht die L3* Phase) Diese ergänzen die flüssig-kristalline Phase, die in einem Gleichgewicht mit Wasser sein kann:

Umgekehrt kubische Phase

Umgekehrt hexagonale Phase

Umgekehrt intermediäre Phase, und

Lamellare Phase.

[0110] Die Phasen, die in einem Gleichgewicht mit Wasser sein können, werden aus dem Blickpunkt der Herstellung von beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung bevorzugt. Bevorzugterweise ist es in der Verwendung des hier beschriebenen Verfahrens, um eine gegebenen Phase als die Matrix zu dispergieren, erwünscht, dass die Phase in Wasser, oder in welchem Lösungsmittel auch immer die Teilchen dispergiert sind, unlöslich ist. Wenn des Weiteren die innere Phase das zusätzliche Merkmal hat, dass sie im Gleichgewicht mit überschüssiger, wässriger Lösung ist während der Bildung der Teilchen, dann werden die Besorgnisse der Phasentransformation minimiert. Wenn gleichermaßen die innere Phase im Gleichgewicht ist mit überschüssiger, wässriger Lösung, unter den Bedingungen die angetroffen werden, wenn und nachdem die Teilchenbeschichtung freigesetzt wird, dann werden die Besorgnisse der Phasenveränderungen ebenso minimiert, und in manchen Anwendungen könnte dies vorteilhaft sein.

[0111] Wohingegen für die Matrix bei dem Moment der Teilchenbildung und häufig auch zu dem Anwendungszeitpunkt, Unlöslichkeit in Wasser (im allgemeinen ein äußeres Lösungsmittel) erwünscht ist, gibt es Anwendungen bei denen Löslichkeit in Wasser zum Anwendungszeitpunkt vorteilhaft ist, und dies kann mit der vorliegenden Erfindung erreicht werden. Zum Beispiel erwäge man eine Matrix, die in Wasser aus 20% C12E5 (Pentaethylenglykoldodecylether) besteht. Bei 75°C erzeugt diese Zusammensetzung eine L3 Phase, die sich im Gleichgewicht mit überschüssigem Wasser (Verdünnungslösung) befindet,

und daher würde diese Zusammensetzung bei 75°C leicht dispergierbar bzw. zerstreibbar sein. Falls die Anwendungstemperatur jedoch zwischen 0°C und 25°C wäre, dann würde diese innere Zusammensetzung in Wasser löslich sein, und tatsächlich agiert das C12E5 als ein gewöhnlicher, wasserlöslicher, oberflächenaktiver Stoff bei Raumtemperatur. Dies könnte vorteilhaft sein, wenn ein nicht fettiges, nicht comedogenes – und sogar reinigendes – Endprodukt nach der Freisetzung der Teilchenbeschichtung erwünscht ist.

[0112] Das nano-strukturierte, flüssige Phasenmaterial könnte gebildet werden aus:

- einem polaren Lösungsmittel und einem oberflächenaktiven Stoff oder
- einem polaren Lösungsmittel, einem oberflächenaktiven Stoff und einem Amphiphil oder Hydrophob oder
- einem Blockcopolymer oder
- einem Blockcopolymer und einem Lösungsmittel.

[0113] Das nano-strukturierte, flüssig-kristalline Phasenmaterial könnte gebildet werden aus:

- einem polaren Lösungsmittel und einem oberflächenaktiven Stoff
- einem polaren Lösungsmittel, einem oberflächenaktiven Stoff und einem Amphiphil oder Hydrophob
- einem Blockcopolymer oder
- einem Blockcopolymer und einem Lösungsmittel.

[0114] Unter dem Titel Chemische Kriterien wurden Kriterien diskutiert, die verwendet werden könnten, um wirksame, polare und apolare Gruppen auszuwählen, um einen wirksamen, oberflächenaktiven Stoff zu erhalten. Daher umfassen geeignete oberflächenaktiven Stoffe jene Bestandteile, die zwei chemische Hälften umfassen, wobei eine aus einer wirksamen, polaren Gruppe besteht, die aus jenen in der Diskussion beschriebenen, polaren Gruppen gewählt wird, und die andere aus einer wirksamen, apolaren Gruppe besteht, die aus jenen in der Diskussion beschriebenen, apolaren Gruppen gewählt wird.

[0115] Geeignete oberflächenaktive Stoffe oder Blockcopolymerbestandteile (oder deren Mischungen) könnten folgendes umfassen:

- kationische, oberflächenaktive Stoffe
- anionische, oberflächenaktive Stoffe
- semipolare, oberflächenaktive Stoffe
- zwitterionische, oberflächenaktive Stoffe
- i. insbesondere ein Phospholipid,
- ii. eine Lipidmischung, die Phospholipide enthält, die den Zweck haben, zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften einer Biomembran zu passen,
- d. Monoglyzeride
- e. PEGilierte, oberflächenaktive Stoffe
- f. eines der obigen, aber mit einem aromatischen

Ring

g. Blockcopolymer

- i. beide Blöcke hydrophob, aber gegenseitig unvermischbar;
- ii. beide Blöcke hydrophil, aber gegenseitig unvermischbar;
- iii. mit einem hydrophilen Block und dem anderen hydrophob, das heißt amphiphil
- h. eine Mischung von zwei oder mehreren der obigen

[0116] Zu den geeigneten Lipiden gehören Phospholipide (wie zum Beispiel Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin, Phosphatidylethanolamin, oder Sphingomyelin) oder Glykolipide (wie zum Beispiel MGDG, Diacylglykopyranosilglyzerole und Lipid A). Andere geeignete Lipide sind Phospholipide (inklusive Phosphatidylcholine, Phosphatidylinositole, Phosphatidylglyzerole, Phosphatische Säuren, Phosphatidylserine, Phosphatidylethanolamine, etc.), Sphingolipide (inklusive Sphingomyeline), Glykolipide (wie zum Beispiel Galaktolipide wie MGDG und DGDG, Diacylglykopyranosilglyzerole, und Lipid A), Salze der Gallensäuren und verwandten Säuren wie zum Beispiel Deoxygallensäure, Glykogallensäure, Taurogallensäure, etc., Gentiobioside, Isoprenoide, Keramide, Plasmologene, Zerebroside (inklusive Sulphatide), Ganglioside, Zyklopentatriollipide, Dimethylaminopropanlipide, und Lysolecithine und andere Lysolipide, die durch Entfernung einer Acylkette von den obigen abstammen.

[0117] Andere geeignete Typen von oberflächenaktiven Stoffen umfassen anionische, kationische, zwitterionische, semipolare, PEGilierte und aminierte Oxide. Bevorzugte, oberflächenaktive Stoffe sind:

[0118] Anionisch – Natriumoleat, Natriumdodecylsulfat, Natriumdiethylhexylsulfosuccinat, Natriumdimethylhexylsulfosuccinat, Natriumdi-2-ethylacetat, Natrium-2-ethylhexylsulfat, Natriumundecan-3-sulfat, Natriummethylphenylundecanoat, Carboxylatseifen der Form IC_n , wo die Kettenlänge n zwischen 8 und 20 liegt und 1 ein monovalentes Gegenion wie zum Beispiel Lithium, Natrium, Kalium, Rubidium, etc. ist;

[0119] Kationisch – Dimethylammoniak und Trimethylammoniak haltige, oberflächenaktive Stoffe mit einer Kettenlänge von 8 bis 20 und mit einem Chlor-, Brom- oder Sulfatgegenion, Myristil-gamma-picoliniumchlorid und Verwandten mit Alkylkettenlängen von 8 bis 18, Benzalkoniumbenzoat, zweiendige quartäre Ammoniak haltige, oberflächenaktive Stoffe mit Kettenlängen zwischen 8 und 18 Kohlenstoff und Brom-, Chlor- oder Sulfatgegenionen;

[0120] Nicht ionische PEGilierte, oberflächenaktive Stoffe mit der Form C_nE_m , wo die Alkankettenlänge n 6 bis 20 Kohlenstoff beträgt und die durchschnittliche Anzahl der Ethylenoxidgruppen m 2 bis 80 beträgt: ethoxyliertes Cholesterin;

[0121] Zwitterionische und semipolare – N,N,N-trimethylaminodecanoimid, Aminoxid haltige, oberflä-

chenaktive Stoffe mit Alkylkettenlängen von 8 bis 18 Kohlenstoff; Dodecyldimethylammoniopropan-1-sulfat, Dodecyldimethylammoniobutyrat, Dodecyltrimethylendi(ammoniumchlorid); Decylmethylsulfodiimin; Dimethyleicosylammoniohexanoat und Verwandte dieser zwitterionischen und semipolaren Stoffe mit Alkylkettenlängen von 8 bis 20.

[0122] Bevorzugte, oberflächenaktive Stoffe, die von der FDA als einspritzbare Stoffe genehmigt sind umfassen Benzalkoniumchlorid, Natriumdeoxycholat, Myristylgamma-picoliniumchlorid, Poloxamer 188, Polyoxyl-35-Rizinusöl, Sorbitmonopalmitat, und Natrium-2-ethylhexanoische Säure.

[0123] Geeignete Blockcopolymeren sind jene, die aus zwei oder mehreren gegenseitig unmischbaren Blöcken bestehen, die aus den folgenden Polymerklassen stammen: Polydiene, Polyallene, Polyacrylics und Polymethacrylics (inklusive polyacrylische Säuren, polymethacrylische Säuren, Polyacrylate, Polymethacrylate, polydisubstituierte Ester, Polyacrylamide, Polymethacrylamide, etc.) Polyvinylether, Polyvinylalkohole, Polyacetate, Polyvinylketone, Polyvinylhalide, Polyvinylnitrile, Polyvinylester, Polystyrole, Polyphenyle, Polyoxide, Polycarbonate, Polyester, Polyanhydride, Polyurethane, Polysulfonate, Polysiloxane, Polysulfide, Polysulfone, Polyamide, Polyhydrazide, Polyharnstoffe, Polycarbodiimide, Polyphosphazine, Polysilane, Polysilazine, Polybenzoxazole, Polyoxadiazole, Polyoxadiazolidine, Polythisazole, Polybenzothiazole, Polypyromellitimide, Poly-chinoxaline, Polybenzimidazole, Polypiperazine, Zellulosederivate, Alginatsäure und ihre Salze, Chitin, Chitosan, Glykogen, Heparin, Pektin, Polyphosphonitrilchlorid, Polytri-nbutylzinnfluorid, Polyphosphoryldimethylamid, Poly-2,5-Selenienyen, Poly-4-n-butylpyridinbromid, Poly-2-N-methylpyrikuniodid, Polyallylammoniumchlorid, und Polynatrium-sulfonat-trimethylen-oxyethylen. Bevorzugte Polymerblöcke sind Polyethylenoxid, Polypropylenoxid, Polybutadien, Polyisopren, Polychlorobutadien, Polyacetylen, polyacrylische Säure und ihre Salze, polymethacrylische Säure und ihre Salze, Polymethylacrylat, Polyethylacrylat, Polybutylacrylat, Polymethylacrylat, Polypropylmethacrylat, Poly-Nvinylcarbazol, Polyacrylamid, Polyisopropylacrylamid, Polymethacrylamid, Polyacrylonitril, Polyvinylacetat, Polyvinylcaprylat, Polystyrol, Poly-alphamethylstyrol, Polystyrolsulfonische Säure und ihre Salze, Polybromstyrol, Polybutylenoxid, Polyacrolein, Polydimethylsiloxan, Polyvinylpyridin, Polyvinylpyrrolidon, Polyoxytetramethylen, Polydimethylfulven, Polymethylphenylsiloxan, Polycyclopentadienylenvinyl, Polyalkylthiophen, Polyalkyl-phenylen, Polyethylen-alt-propylen, Polynorbornen, Poly-5-((trimethylsiloxy)methyl)norbornen, Polythiophenylen, Heparin, Pektin, Chitin, Chitosan, und Alginatsäure und ihre Salze. Besonders bevorzugte Blockcopolymeren sind Polystyrol-b-butadien, Polystyrol-b-isopren, polystyrol-b-styrolsulfonische Säure, Polyethylenoxid-b-propylenoxid, Polystyrol-b-dimethylsiloxan, Polyethylenoxid-b-styrol, Polynorbor-

nen-b-((trimethylsiloxy)methyl)norbornen, Polyacetylen-b-5-((trimethylsiloxy)methyl)norbornen, Polyacetylen-bnorbornen, Polyethylenoxid-b-norbornen, Polybutylenoxid-b-ethylenoxid, Polyethylenoxid-b-siloxan, und das Triblockcopolymer Polyisopren-b-styrol-b-2-vinylpyridin.

3. Der dritte Bestandteil: Hydrophob oder nicht oberflächenaktives Amphiphil
 - a. Alken oder Alken, andere langkettige, aliphatische Verbindung
 - b. aromatische Verbindung, wie zum Beispiel Toluol
 - c. langkettige Alkohole
 - d. ein Glyzerid (Diglyzerid oder Triglyzerid)
 - e. ein acyliertes Sorbit, wie zum Beispiel ein Sorbit-triester (zum Beispiel Sorbittrioleat) oder Sesquioleat, oder eine Mischung von Sorbiten mit verschiedener Anzahl von Acylketten zwischen 2 und 6
 - f. andere Hydrophobe oder nicht oberflächenaktive Amphiphile oder eine Mischung mit einem oder mehreren der obigen
 - g. keine

[0124] Geeignete dritte Bestandteile (Hydrophobe oder nicht oberflächenaktive Amphiphile) umfassen: n-Alkane, bei denen n zwischen 6 und 20 ist, inklusive verzweigten, ungesättigten und substituierten Variationen (Alkenen, Chloralkane, etc.), Cholesterin und verwandte Verbindungen, Terpentine, Diterpentine, Triterpentine, Fettalkohole, Fettsäuren, Aromate, Cyclohexane, Bicyclische Stoffe wie zum Beispiel Naphthalene und Naphthole, Chinoline, und Benzochinoline, etc., Tricyclische Stoffe wie zum Beispiel Carbazole, Phenothiazine, etc., Pigmente, Chlorophyll, Sterole, Triglyzeride, natürliche Ölextrakte (wie zum Beispiel Nelkenöl, Anisöl, Zimtöl, Korianderöl, Eukalyptusöl, Pfefferminzöl) Wachs, Bilirubin, Brom, Iod, hydrophobe und amphiphile Proteine und Polypeptide (inklusive Gramicidin, Casein, Rezeptorproteine, Lipid-verankerte Proteine, etc.), lokale Anästhetika (wie zum Beispiel Butacain, Exgonin, Procain, etc.) und hydrophobe Polymere mit niedrigem Molekulargewicht (siehe die Auflistung der obigen Polymere). Besonders bevorzugte dritte Bestandteile sind: Anisöl, Nelkenöl, Korianderöl, Zimtöl, Eukalyptusöl, Pfefferminzöl, Bienenwachs, Benzoin, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Naphthol, Capsaicin, Cetylalkohol, Cetylalkohol, Zimtaldehyd, Kokosbutter, Kokosnussöl, Baumwollsaatöl (hydrogenisiert), Cyclohexan, Cyclomethicon, Dibutylphthalat, Dibutylsebacat, Diocetylphthalat, DIPAC, Ethylphthalat, Ethylvanillin, Eugenol, Fumarsäure, Glyzerildistearat, Menthol, Methylacrylat, Methylsalicylat, Myristylalkohol, Ölsäure, Benzylchlorid, Paraffin, Erdnussöl, Peronal, Rapssaatöl, Harz, Sesamöl, Sorbit haltige Fettsäureester, Squalan, Squalen, Stearinäure, Tracetin, Trimyristin, Vanillin, und Vitamin E.

[0125] Das polare Lösungsmittel (oder in dem Falle eine Blockcopolymers das bevorzugte Lösungsmittel) könnte sein:

- a. Wasser
- b. Glyzerol
- c. Formamid, N-methylformamid, oder Dimethylformamid
- d. Ethylenglykol oder ein anderer Polyhydridalkohol
- e. Ethylammoniumnitrat
- f. Andere, nicht wässrige, polare Lösungsmittel wie zum Beispiel Nmethyl-sydon, N-methlyacetamid, Pyridinchlorid, etc.;
- g. Eine Mischung aus zwei oder mehreren der obigen

[0126] Erwünschte, polare Lösungsmittel sind Wasser, Glyzerol, Ethylenglykol, Formamid, N-methylformamid, Dimethylformamid, Ethylammoniumnitrat, und Polyethylenglykol.

[0127] Wie zuvor genannt, kann die äußere Beschichtung **20** aus einem nicht lamellaren, kristallinen Material erzeugt werden. Der Begriff „nicht lamellar“, wie er auf die Kristallstruktur hier verwendet wird, sollte in dem folgenden Zusammenhang genutzt werden. Lamellare, kristalline Phasen, die sich von lamellaren, flüssig-kristallinen Phasen unterscheidet, treten in organischen Verbindungen auf (typischerweise polare Lipide), anorganische Verbindungen, und metallorganische Verbindungen. Obwohl diese Phasen wahre kristalline Materialien sein können und daher im langen Bereich eine dreidimensionale Gitterordnung der Bestandteilate (oder Moleküle, in dem Fall von einem organisch-kristallinen Material) im Raum aufweisen können, sind die Kräfte und Wechselwirkungen zwischen Atomen – welche kovalente Bindungen, ionische Bindungen, Wasserstoffbindungen, sterische Wechselwirkungen, hydrophobe Wechselwirkungen, Dispersionskräfte, etc. haben können – viel stärker bei den Bestandteilate (oder -molekülen, die innerhalb der Ebene einer Lamelle liegen, als die die über getrennten Lamellen liegen. Zum Beispiel sind im Fall von der geschichteten Struktur von Graphit die Atome innerhalb einer Schicht kovalent miteinander zu einem zweidimensionalen Netzwerk verbunden, wohingegen es zwischen getrennte Schichten keine Bindungen gibt, nur die schwächeren Dispersionskräfte und sterische Wechselwirkungen. Das Fehlen von starken, lokalen, interlamellaren Wechselwirkungen führt zu einer Anzahl von physikalisch-chemischen Merkmalen, die sie als Beschichtungsmaterial in der vorliegenden Erfindung unerwünscht machen.

[0128] Erst einmal ist die physikalische Integrität von lamellaren Kristallen von Natur aus durch die schwachen, lokalen Wechselwirkungen zwischen den Schichten beeinträchtigt. Das wird drastisch bewiesen durch den Vergleich von Graphit (ein aus Schichten bestehender, kristalliner Zustand von Kohlenstoff) und Diamant (ein kristalliner Zustand von Kohlenstoff, der dreidimensionale Bindungen hat). Tatsächlich verdeutlicht die Tatsache, dass Graphit

ein wichtiger Bestandteil von bestimmten Gleitmitteln ist, aufgrund der Leichtigkeit mit der Schichten übereinander gleiten, wohingegen Diamant ein Schleifmittel ist, die „flüssigkeitsartige“ (oder „flüssig-kristallartige“) Eigenschaft von aus Schichten bestehenden, kristallinen Strukturen in Bezug auf Schubverhalten. Der gleiche interlamellare Gleiteffekt ist tatsächlich der gleiche Effekt, der zu der viel geringeren Viskosität der lamellaren, flüssig-kristallinen Phase führt, verglichen mit der von anderen flüssig-kristallinen Phasen, insbesondere verglichen mit der sehr hohen Viskoelastizität der bikontinuierlichen, kubischen Phase. Als ein weiteres Zeichen für die flüssigkeitsartige Beschaffenheit, ist die Moh's Härte von Graphit 1,0, wohingegen die von Diamant 10 ist. Den Verlust von Integrität bei Schub im Falle von Graphit kann man im alltäglichen Leben bei Bleistiften sehen, die aus Graphit bestehen.

[0129] Die nachteiligen Effekte, die mit aus Schichten bestehenden, kristallinen Strukturen in Verbindung gebracht werden, kann man im alltäglichen Leben sehen, sogar in Situationen, in denen makroskopischer Schub nicht beteiligt ist. Gemäß einem weit akzeptierten Modell der Struktur von Emulsionen, die von Stig Friberg erweitert wurde, wie sie von Larsson, K., und S. Friberg., Herausgeber, 1990, Food Emulsions, 2. Ausgabe, Marcel Dekker, Inc. NY, nachgeprüft wurden, stabilisieren lamellare, flüssig-kristalline oder häufig lamellare, kristalline Beschichtungen die Öltropfen in einer Öl-in-Wasser Emulsion, und die Wassertropfen in einer Wasser-in-Öl Emulsion. In häufig angetroffenen Emulsionen, wie zum Beispiel Milch, Eiskrem, Mayonnaise, etc., sind die Instabilitäten, die dem Laien gut bekannt sind – und in dem Gebiet als „Brechen“ der Emulsionen bezeichnet werden – zu einem großen Teil begründet durch den flüssigen Zustand dieser aus Schichten bestehenden Beschichtungsmaterialien. Sogar in einer ruhigen Emulsion durchlaufen diese aus Schichten bestehenden Beschichtungen kontinuierlich einen Bruch, eine Strömung und eine Vereinigungen, und mit der Zeit muss jede Emulsion dem Destabilisierungseffekt dieser Brüche schließlich unterliegen.

[0130] Und bei auf einer anderen Ebene weisen aus Schichten bestehende, kristalline Materialien chemische Instabilitäten von der Art auf, die ihre Verwendung als Beschichtungen in Ausführungsbeispielen der vorliegenden Erfindung verhindern würden. Man erwäge den Fall von Werner-Komplexen, die isomorph zu Nickeldithiocyanat-tetra(4-methylpyridin) sind, die Käfigeinschlusssverbindungen mit Wirtsgittern, die Gastmoleküle in sich eingeschlossen haben, bilden, und in den meisten Fällen zu dauerhaften Poren nach Entfernung des Gastes führen. Eine dieser Werner-Komplexe wurde in der Beschichtung in einem Teilchen in Beispiel 22 benutzt, und zeigt daher die Verwendung der vorliegenden Erfindung für die Erzeugung von Teilchen mit Beschichtungen, die festgesetzte, großenkontrollierte und hochselektive Poren haben. Gemäß J. Lipkowski, Inclusion Com-

pounds 1, Academic Press, London (1984), Seite 59: "Aus Schichten bestehende Strukturen von $\text{Ni}(\text{NCS})_2(4\text{-McPy})_4$ sind nur in der Anwesenheit von Gastmolekülen stabil, während die Beta-Phasen ihre Porosität sogar in der Abwesenheit von Gastmolekülen beibehalten." Die dreidimensionale, nicht aus Schichten bestehende Struktur von Beta-Phasen wird in der gleichen Veröffentlichung im Detail diskutiert, wie zum Beispiel: „...Beta-Phasen... haben ein dreidimensionales Hohlraumsystem, das durch Kanäle von Molekulargröße miteinander verbunden ist.“ [0131] Die äußere Beschichtung **20** kann den inneren Kern **10** schützen und jede(n) aktive(n) Wirkstoffe oder Bestandteil(e), die darin gelagert sind, zum Beispiel gegen Oxidation, Hydrolyse, verfrühter Freisetzung, Niederschlag, Schub, Vakuum, enzymatischen Angriff, Degradierung von anderen Bestandteilen der Zubereitung, und/oder Bedingungen, die außerhalb des beschichteten Teilchens vorliegen, zum Beispiel bei ihrer Zubereitung, wie zum Beispiel pH, Ionenstärke, oder das Vorhandensein von bioaktiven Verunreinigungen, wie zum Beispiel Proteasen oder Nukleasen.

[0132] Beispiele für jede von diesen sind:

[0133] Oxidation: zum Beispiel für Antioxidationsmittel wie zum Beispiel Vitamin C, die von ihrer Natur aus empfindlich reagieren auf Oxidation, oder ungesättigte Lipide;

[0134] Hydrolyse: zum Beispiel für ein Medikament mit einer labilen Esterbindung Verfrühte Freisetzung: zum Beispiel während der Lagerung;

[0135] Niederschlag: zum Beispiel für ein Medikament in dem protonierten (hydrochlorierten) Zustand, das beim pH des Körpers deprotonieren würde und dadurch unlöslich werden würde;

[0136] Schub: zum Beispiel in Fällen bei denen die Weiterverarbeitung nach der Einkapselung die schubempfindlichen Verbindungen, wie zum Beispiel Proteine, gefährdet;

[0137] Vakuum: zum Beispiel in Fällen bei denen die Weiterverarbeitung Vakuumtrocknen umfasst;

[0138] Enzymatischer Angriff: ein Peptidhormon, wie zum Beispiel Somatostatin, das normalerweise schnell durch Enzyme im Körper verdaut wird, kann in einem Kreislauf aktiv gehalten werden, bis es den Ort der Freisetzung und Wirkung erreicht;

[0139] Degradierung von anderen Bestandteilen: zum Beispiel dort wo selbst eine geringe Reaktivität zwischen dem in dem inneren Kern gelagerten Bestandteil und einem äußeren Bestandteil, über eine Lagerzeit von Monaten oder Jahren, ein Problem bedeuten könnte;

[0140] Äußerer pH: zum Beispiel ein Medikament in protoniertem Zustand könnte bei einem niedrigen inneren pH eingekapselt werden, um Löslichkeit sicher zu stellen, aber ohne dass ein niedriger pH der äußeren Flüssigkeit verlangt ist, der sonst den Magen verstimmen würde;

[0141] Äußere Ionenstärke: zum Beispiel wo ein Protein eingekapselt ist, um ein Aussalzen und Dena-

turierung zu verhindern; Äußere Verunreinigungen wie zum Beispiel Proteasen, Nukleasen, etc.: zum Beispiel wenn das Äußere ein Produkt, das aus einem Bioreaktor stammt, enthält, von dem die Entfernung von Proteasen unwirtschaftlich teuer sein könnte.

[0142] Für die äußere Beschichtung **20** könnte das nicht lamellare, kristalline Material eine organische Verbindung, eine anorganische Verbindung ein Mineral, ein Metall, wie zum Beispiel Gold, oder ein anderer kristalliner, elementarer Zustand sein, wie zum Beispiel Iod oder ein metallorganischer Komplex.

[0143] Die Struktur von nicht lamellaren, kristallinen Beschichtungsmaterialien könnten sein:

- kristallin, nicht porös
- kristallin, mit einem eindimensionalen Netzwerk von Poren
- kristallin, mit einem zweidimensionalen Netzwerk von Poren
- kristallin, mit einem dreidimensionalen Netzwerk von Poren

[0144] Die Beschichtung könnte die folgenden Oberflächenladungsmerkmale haben:

- Netto kationische Ladung
 - bei allen Bedingungen, die man bei normaler Verwendung antrifft oder
 - unter gewissen Bedingungen, wie sie bei einer oder mehreren Verwendungsstufen anzutreffen sind
- Netto anionische Ladung
 - bei allen Bedingungen, die man bei normaler Verwendung antrifft oder
 - unter gewissen Bedingungen, wie sie bei einer oder mehreren Verwendungsstufen anzutreffen sind oder
- Ungeladen:
 - nur bei einem isoelektrischen Punkt oder
 - über einen pH Bereich, der den Bereich der normalen Verwendung umspannt oder
 - in einem pH Bereich, der durch eine Verwendungsstufe erreicht wird (wie zum Beispiel während der Sammlung der Teilchen durch Flockung)

[0145] Beispiele von geeigneten, nicht lamellaren, kristallinen Beschichtungsmaterialien, genauer gesagt Verbindungen, die in nicht lamellarem, kristallinem Zustand über nutzbare Temperaturbereiche auftreten, und die in den meisten Fällen eine geringe Toxizität und einen geringen Einfluss auf die Umwelt haben, sind:

[0146] Ascorbinsäure; Ascorbinpalmitat; Asparaginsäure; Benzoin; Beta-Naphthol; Bismuthsubcarbonat; butyliertes Hydroxytoluol; Butylparaben; Kalziumacetat; Kalziumascorbat; Kalziumcarbonat; Kalziumchlorid; Kalziumzitrat; Kalziumhydroxid; Kalziumphosphat, dibasisch; Kalziumphosphat, tribasisch; Kalziumpyrophosphat; Kalziumsalicylat; Kalziumsilikat; Kalziumsulfat; Karmesin; Cetarylalkohol; Cetylalkohol; Zinnaldehyd; Zitronensäure; Cysteinhydro-

chlorid; Dibutylsebacat; Eskulin; Eisenoxid; Eisenzitrat; Eisen(II, III)-oxid; gentische Säure; Glutaminsäure; Glyzin; Gold; Histidin; Hydrochlorothiazid; Iod, Eisenoxid; Laurylsulfat; Leuzin; Magnesium; Magnesiumaluminumsilikat; Magnesiumcarbonat; Magnesiumumhydroxid; Magnesiumoxid; Magnesiumsilikat; Magnesiumsulfat; Magnesiumtrisilikat; Maleinsäure; Apfelsäure, D,L-; Methylsalicylat; Methylparaben; Mononatriumglutamat; Propylgallat; Propylparaben; Kieselsäure; Silizium; Siliziumoxid; Natriumaluminosilikat; Natriumaminobenzoat; Natriumbenzoat; Natriumbicarbonat; Natriumbisulfat; Natriumbisulfit; Natriumcarbonat; Natriumchlorid; Natriumzitrat; Natriummetabisulfit; Natriumnitrat; Natriumphosphat, dibasisch; Natriumpropionat; Natriumsalicylat; Natriumstannat; Natriumsuccinat; Natriumsulfat; Natriumsulfat; Natriumthiosulfat; Natriumthiosulfat; Bernsteinsäure; Talk; Talktriturat; Weinsäure, D,L-; Tartrazin; Tellur; Titaniumdioxid; Triacetin; Triethylzitrat; Trihloromonofluorethan; Trimethanim und 2-hydroxy-n-cyclopolypropylmethyl-morphinanhydrochlorid; Zinkoxid.

[0147] Kalziumphosphatbeschichtungen sind in biomedizinischen und pharmazeutischen Anwendungen von Interesse, da Kalziumphosphate ein Hauptbestandteil von Knochen, Zähnen, und anderen strukturellen Bestandteilen sind. Zum Beispiel in der Behandlung von Osteoporose könnte die Freisetzung der geeigneten, pharmazeutischen Verbindungen ausgelöst werden durch physiologische Zustände, die die Auflösung von Knochen (und daher der Teilchenbeschichtung) einleiten.

[0148] Kaliumnitratbeschichtungen sind in Anwendungen in der Landwirtschaft von Interesse, da die Beschichtung auch als Pflanzendüngemittel dient.

[0149] Iod, Asparaginsäure, Benzoësäure, butyliertes Hydroxytoluol, Kalziumedetadinatrium, gentische Säure, Histidin, Propylgallat und Zinkoxid können besonders als kristalline Beschichtungen in potentiellen pharmazeutischen Anwendungen nützlich sein, da sie eine relativ geringe Wasserlöslichkeit haben (im allgemeinen geringer als 5%) und auf der FDA Liste der genehmigten, inaktiven Inhaltsstoffe für einspritzbare Rezepturen stehen.

[0150] Von besonderem Interesse als Beschichtungsmaterialien sind Clathrate. Beispiele solcher Materialien sind wie folgt:

- Clathrate und Einschlusverbindungen (manche von denen erhalten dauerhafte Porosität nach Entfernung der Gastmoleküle aufrecht): Werner-Komplexe der Form MX_2A_4 , wobei M ein zweiwertiges Kation ist (Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Mn, Hg, Cr), X ein anionischer Ligand ist (NCS^- , NCO^- , CN^- , NO_3^- , Cl^- , Br^- , I^-) und A ein elektrisches, neutrales, Ligandensubstituiertes Pyridin, Alpha-arylalkylamin oder Isochinolin ist; Beispiele von A umfassen 4-Methylpyridin, 3,5-Dimethylpyridin, 4-Phenylpyridin, und 4-Vinylpyridin. Ein weiter Bereich von Gastmolekülen kann in diesen Komplexen umfasst sein, Beispiele wie Benzen, Toluol, Xylol, Dichlorbenzen, Nitrotoluol, Methanol,

Chlormethan, Argon, Krypton, Xenon, Sauerstoff, Stickstoff, Kohlendioxid, Kohlendisulfid, etc. Umkehrbare, Sauerstoff tragende Chelate, wie zum Beispiel Bissalicylaldehyd-ethylendiimincobalt und andere Bissalicylaldehydimincobaltderivate, Cobalt(II) -dihistidin und verwandte Cobalt(II) – aminosäurekomplexe, Eisen(II) -dimethylglyoxim und Nickel(II) – dimethylglyoxim. Komplexe der Form $K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2 \cdot xH_2O$, bei denen bestimmte Werte der Variable x in Beziehung stehen zu Komplexen, die zu dauerhaften Poren nach Entfernung des Wasser führen.

2. Zeolith:

NaX Zeolith vom Faujasite-Typ

NaZ Zeolith vom Faujasite-Typ

VPI-5 Zeolith

[0151] Die beschichteten Teilchen 1 der vorliegenden Erfindung finden in einer Vielzahl von Gebieten Anwendung. Die beschichteten Teilchen 1 sind so angepasst, um eine oder mehrere Materialien aus einer gewählten Umgebung zu absorbieren, eine oder mehrere Materialien aus einer gewählten Umgebung zu adsorbieren oder um eine oder mehrere Materialien freizusetzen, wie zum Beispiel aktive Wirkstoffe, die in der Matrix eingelagert sind.

[0152] In Bezug auf Absorption könnten die beschichteten Teilchen verwendet werden, um Produkte oder Spülabfall in biologischen oder chemischen Reaktionsverfahren zu erhalten bzw. ernten, um Katalysatoren in jenen Verfahren zu befördern, um Giftstoffe, Antioxidationsmittel oder Abfallprodukte in medizinischen Anwendungen zu entfernen, um einige wenige Beispiele zu identifizieren.

[0153] In Bezug auf Adsorption könnten die beschichteten Teilchen als chromatographisches Medium oder Gasadsorptionsmittel verwendet werden.

[0154] In Bezug auf die Freigabe, könnten die beschichteten Teilchen für die gesteuerte Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen, wie zum Beispiel Wirkstoffe gegen Krebs oder photodynamische Therapiewirkstoffe, oder kosmetische oder kosmetisch-pharmazeutische Materialien, verwendet werden. Ein aktiver Wirkstoff könnte in der Matrix gelagert sein, für die Freisetzung nach der Auslösung der Freisetzung. Zum Beispiel könnte ein pharmazeutisch oder biologisch aktives Material in der Matrix gelagert sein.

[0155] In Anwendungen dieser Mikroteilchen in der Medikamentenlieferung oder mit eingelagerten Proteinen oder Polypeptiden (insbesondere Rezeptorproteinen) kann es höchst vorteilhaft sein, eine innere Matrix zu haben, die, obwohl sie synthetisch oder halbsynthetisch ist, konstruiert ist, um die physikalisch-chemischen Merkmale einer natürlichen Biomembran einer lebenden Zelle genau zu simulieren. Dies könnte zum Beispiel für das richtige Funktionieren der Rezeptorproteine oder anderen Membranbestandteilen wichtig sein, oder für das Aktivieren der Assimilation der inneren Matrix in die natürliche Bio-

membran hinein bei der Medikamentenlieferung. Physiologisch-chemische Merkmale, die in solch einem Zusammenhang wichtig sein können, umfassen die Starrheit der Doppelschicht (ein Maß für die Resistenz gegen das Biegen), die Fließfähigkeit der Doppelschicht (ein Maß für die Mikroviskosität des Inneren der Doppelschicht), die Acylkettenlänge und die Dicke der Doppelschicht, die Ordnungsparameter als eine Funktion der Position auf den Lipidacylketten, die Dichte der Oberflächenladung, die Anwesenheit oder Abwesenheit von abgetrennten Lipiddomänen von unterschiedlicher Zusammensetzung innerhalb der Doppelschicht, die Krümmung der Doppelschicht und die Krümmung der Einzelschicht (für eine Diskussion über die Beziehung zwischen diesen zwei Krümmungen siehe N. Wennerström und D. M. Anderson, in Statistical Thermodynamics and Differential Geometry of Microstructured Materials, Herausgeber H. T. Davis und J. C. C. Nitsche, Springer-Verlag, 1992, Seite 137), Cholesteringehalt, Kohlenhydratgehalt, und das Verhältnis von Lipid zu Protein. Durch die richtige Wahl der Zusammensetzung kann man diese Parameter zu einem großen Teil in einem künstlichen System anpassen, genauer gesagt eine nano-strukturierte, flüssige Phase oder flüssig-kristalline Phase. Zum Beispiel kann die Starrheit der Doppelschicht verringert werden durch die Zugabe von Amphiphilen, besonders aliphatische Alkohole; und die Ladung der Doppelschicht kann angepasst werden, indem das Verhältnis zwischen ungeladenen Lipiden (wie zum Beispiel Phosphatidylcholin) und geladenen Lipiden (wie zum Beispiel phosphatische Säure) angepasst wird. Auch die Zugabe von Cholesterin ist wichtig für die Funktion einer Anzahl von Membranproteinen. Die lamellare Phase, die umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phase, die L3 Phase, und zu einem geringeren Teil die umgekehrt hexagonale Phase sind insbesondere für diese Verfahrensweise gut geeignet. Daher kann ein Teilchen der vorliegenden Erfindung, bei dem die innere Matrix solch eine Phase ist, die abgestimmte, physiologisch-chemische Eigenschaften für das Funktionieren der eingebauten Proteine und andere Biomoleküle hat, sehr wertvoll in Produkten für die Arzneimittelkunde, klinische Analysen, biochemische Forschungsprodukte, etc. sein.

[0156] Membranproteine sind im allgemeinen extrem abhängig von einem Doppelschichtmilieu, um richtig zu funktionieren und sogar um die richtige Anordnung beizubehalten, und für solche Proteine könnte die vorliegende Erfindung – besonders mit den Doppelschichtmerkmalen, die wie oben beschrieben abgestimmt sind – eine ausgezeichnete und sehr nützliche Matrix sein. Beispiel von Membranproteinen umfassen, zusätzlich zu Rezeptorproteinen, solche Proteine wie Proteinase A, Amyloglukosidase, Enzephalinase, Dipeptidylpeptidase IV, Gamma-Glutamyltransferase, Galactosidase, Neuramidase, Alpha-Mannosidase, Cholinesterase, Arylaminidase, Surfactin, Ferrochelatase, Spiralin, Penizillin

bindende Proteine, mikrosomale Glykotransferasen, Kinasen, bakterielle Außenmembranproteine, und histokompatible Antigene.

[0157] In Anbetracht der verlangten Voraussetzungen für die Lieferung von Arzneimitteln bei der Behandlung von Krebs machen die Vorteile und die Flexibilität der vorliegenden Erfindung sie besonders attraktiv bei der Lieferung und Freisetzung der antineoplastischen Wirkstoffe, wie zum Beispiel die folgenden:

ANTINEOPLASTEN

Alkylierende Wirkstoffe

[0158] Alkylsulfonate – Busulfan, Imrosulfan, Pipsulfan.

[0159] Aziridine – Benzodepa, Karboquon, Meturedopa, Uredopa,

[0160] Ethylenimine und Methylmelamine – Altretamin, Triethylenemelamin, Triethylenphosphoramid,

[0161] Stickstoff-Senfe – Chlorambucil, Chloraphazin, Cyclophosphamid, Estramustin, Ifosfamid,

Mechlorethamin, Mechlorethaminoxidhydrochlorid,

Melphalan, Novembichin, Phenesterin, Prednimustin, Trofosfamid, Urazilsenf,

[0162] Stickstoffharnstoff-Stoffe – Carmustin, Chlorozotocin, Fotemustin, Lomustin, Nimustin, Ranimustin, Andere – Dacarbazine, Mannomustin, Mitobronitol, Mitolacto, Pipobroman,

[0163] Antibiotika – Actacinomycine – Actinomycin Fl, Anthramycin, Azaserin, Bleomycine, Cactinomycin, Carubizin, Carzinophilin, Chromomycine, Dactinomycin, Daunorubizin, 5-Diazo-5-OXO-L-norieucin, Doxorubizin, Epirubizin, Mitomycin, Mycophenolische Säure, Nogalamycin, Olivomycine, Peplomycin, Plicamycin, Porfiromycin, Puromycin, Strptonigrin, Streptozozin, Tuberzidin, Ubenimex, Zinostatin, Zorubizin,

Antimetaboliten

[0164] Folsäureanaloga – Deopterin, Methotrexat, Pteropterin, Trimetrexat,

[0165] Purinanaloga – Fludarabin, 6-Mercaptopurin, Thiamiprin, Thioguanin,

[0166] Pyrimidinanaloga – Ancitabin, Azacitidin, 6-Azauridin, Carmofur, Cytarabin, Doxifluoridin, Enocitabin, Floxuridin, Fluorourazil, Tegafur,

Enzyme – L-Asparaginase

[0167] Andere – Aceglaton, Asacrin, Bestrabuzil, Biosantren, Carboplatin, Cisplatin, Defosfamid, Demecolcin, Diaziquon, Efluornithin, Elliptiniumacetat, Etagluzid, Etoposid, Galliumnitrat, Hydroxyharnstoff, Interferon-ot, Interferon-P, Interferon-y, Interleukin-2, Lentinan, Lonidamin, Mitoguazon, Mitoxantron, Mopidamol, Nitracrin, Pentostatin, Phenamet, Pirarubि

zin, Podophyllinische Säure, 2-Ethylhydrazid, Procarbazine, PSK09, Razoxan, Sizofiran, Spiroermanium, Taxol, Teniposid, Tenuazonische Säure, Triaziquon, 2,2', 211-Trichlortriethylamin, Urethan, Vinblastin, Vincristin, Vindesin,

ANTINEOPLASTISCH (HORMONAL)

[0168] Androgene – Calusteron, Dromostanol-Propionat, Epitiostanol, Mepitiostan, Testolacton,

[0169] Antiadranline – Aminoglutethimid, Mitotan, Trilostan,

[0170] Andandrogene – Flutamid, Nilutamid,

[0171] Antiöstrogene – Tamoxifen, Toremifen,

[0172] Östrogene – Fosfestrol, Hexestrol, Polyöstradiolphosphat,

[0173] LH-RH Analoga – Buserelin, Goserelin, Leuprolid, Triptorelin,

[0174] Progesterone – Chlormadinonacetat, Medroxyprogesteron, Megestrolacetat, Melengestrol,

ANTINEOPLASTISCH (STRAHLUNGSQUELLE)

[0175] Americium, Kobalt, ¹³¹I-ethionisiertes Öl, Gold (radioaktiv, kolloidal), Radium, Radon, Natriumiodid (radioaktiv), Natriumphosphat (radioaktiv),

ANTINEOPLASTISCHE ZUSÄTZE

[0176] Folsäure-egenerator – Folnische Säure, Harnstoffschutz – Mesna, Andere Verwendungsbeispiele von beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung umfassen:

1. Farben und Tinte, inklusive Mikroinkapselungen von Pigmenten; kationisches Laden von Pigmenten (wo pH-Abhängigkeit bedeutend sein kann); Füllmaterial und eine Textur erzeugende Wirkstoffe für nicht wässrige Farben;
2. Papier, inklusive mikroinkapselartige Trübungsmittel (auch in Farben); auf Druck empfindliche Tintenmikroinkapseln für kohlenstofffreies Kopierpapier;
3. Nicht gewebte Stoffe, inklusive Zusätze, die während der Verarbeitung an Fasern haften;
4. Landwirtschaftlich, inklusive, gesteuerter Freisetzung von Pheromonen (von denen manche ansonsten flüchtig oder in der Umgebung unstabil sind, wenn sie nicht eingekapselt sind) für Insektenkontrolle; gesteuerte Freisetzung von Insektenchemosterilanten und Wachstumsregulatoren (von denen viele ansonsten in der Umgebung unstabil sind); gesteuerte Freisetzung von anderen Pestiziden (bei denen Temperaturunabhängigkeit wichtig ist); gesteuerte Freisetzung von Herbiziden; Einkapselung von Pflanzenwachstumsregulatoren Ethylen und Acetylen (die ansonsten flüchtig sind); Geschmacksveränderer, um Säugertierschädlinge abzuschrecken (zum Beispiel Capsaicin); Nährstoff- und Düngemittelfreisetzung;

5. Umwelt und Wald, inklusive gesteuerter Freisetzung von wässrigen Herbiziden für Unkrautkontrolle; gesteuerte Freisetzung von anderen Herbiziden; gesteuerte Freisetzung von Nährstoffen in Meereskulturen; Bodenbehandlung und Nährstofffreisetzung; Einkapselung und Freisetzung von Chelat-Wirkstoffen (zum Beispiel für Schwermetallverunreinigungen); Steuerung der Ablagerung und des Umweltschicksals von aktiven Stoffen (genauer gesagt durch gezielte Freisetzung von Kristallbeschichtungen und/ oder Klebeeigenschaft der kubischen Phase); Einkapselung der hygrokopischen bzw. wasseranziehenden oder anderen (zum Beispiel Harnstoff und Natriumchlorid) „Saatwirkstoffen“ für meteorologische Kontrolle; 6. Impfungen, inklusive HIV Knebel, Knebel-Pol Transfektion von Zellen als ein Beispiel; Hilfsstoffe für die richtige Darstellung von Antigenen oder Antikörpern;

7. Nuklearmedizin, inklusive Trennung von zwei (ansonsten gegenseitig zerstörenden) Radionukliden in zwei getrennte Teilchen für die Behandlung von Krebs;

B. Kosmetika, inklusive Antioxidationsmittel, Alterungsschutzkrem; Teilung von zwei Bestandteilen einer anti-akne Medizin; Sonnencrems mit eingekapselten Prostaglandinen und Vitaminen; Einkapselung von fettlöslichen Vitaminen, gegenüber Oxidation empfindliche Vitamine, Vitamingemische; Einkapselung von flüchtigen Parfümen und anderen Duftstoffen; Einkapselung von flüchtigen Parfümen für Rubbel-und-Riech-Werbungen; Einkapselung von flüchtigen Make-up Entfernern oder anderen Kosmetika für die Blattbildung; eingekapselte Lösungsmittel für Nagellackentferner (oder dem Nagellack selbst); Aerosolteilchen, die eingekapselte Haarfarbe enthalten; sanitäre Tücher, die eingekapselte Duftstoffe enthalten;

9. Veterinär, inklusive gesteuerter Freisetzung von flüchtigen Anti-Fliegen Bestandteilen; eingekapselte Futterzusätze für Wiederkäuer; Einkapselung von anti-mikrobiellen Stoffen und Insektiziden in der Tierzüchtung;

10. In Bezug auf Zähne, inklusive gesteuerter Freisetzung von Bestandteilen der Zahnpasta, besonders hydrolytisch instabile, unkalkulierbare Verbindungen; Lieferung von oralen anti-Krebs Verbindungen (Photophyrin); 11. Polymerisationskatalysatoren in Harzsystemen, die in einem Topf (in einer Einzelpackung) sind;

12. Haushaltprodukte, inklusive gesteuerter Freisetzung von Luftverbesserern, Parfümen; gesteuerte Freisetzung von Insektenabschreckungsmittel; Waschmittel (zum Beispiel eingekapselte Proteasen); andere Waschanwendungen; Weichspüler; Fluoreszenzaufheller;

13. Industriell, inklusive Einkapselung von Phosphin, Ethylendibromid, etc., flüchtige Stoffe für die Begasung von gelagerten Produkten; katalytische Teilchen; Aktivkohlemikroteilchen für das Sorbie-

ren und die Reinigung;

14. Polymerzusätze, inklusive Polymerzusätze für den Schutz von Kabeln, Papierkartons, etc. von Nagetieren; Schlagmodifizierer; Färbemittel und Trübungsmittel; Flammenschutzmittel und Rauchunterdrücker; Stabilisatoren; optische Aufheller;

[0177] Begrenzungen in aktueller, auf Polymeren basierender Einkapselung von Zusätzen umfassen einen niedrigen Schmelzpunkt (während der Verarbeitung), Polymer-Polymer-Inkompatibilität; Begrenzungen der Teilchengröße, optische Klarheit, etc. Einige Polymerzusätze, die für die Schmierung der Polymere verwendet werden, basieren auf Wachsen, die unter einem sehr niedrigen Schmelzpunkt leiden, außer bestimmte, synthetische Wachse, die teuer sind.

15. Lebensmittel- und Getränkeverarbeitung, inklusive Einkapselung von (flüchtigen) Geschmacksstoffen, Aromen, und Ölen (zum Beispiel Kokosnuss, Pfefferminze); Einkapselung von pflanzlichen Fetten im Viehfutter; eingekapselte Enzyme für Gärung und Reinigung (zum Beispiel Diacetylreduktase bei Bierbrauen); Einkapselung als eine Alternative zum Blanchieren, für eine verbesserte Lebenszeit von Tiefkühlnahrung; mikroeingekapselte Tabakzusätze (Geschmacksstoffe); vom pH ausgelöste Pufferwirkstoffe; Entfernung von Unreinheiten und Entfernung unter Verwendung von Aktivkohle, die in einem porösen Material eingekapselt ist;

16. Photographie, inklusive feinkörnigem Film mit Dispersionen von photoreaktiven Teilchen im Submikronbereich; schnellerer Film aufgrund der optischen Klarheit (und daher höheren Übertragung) und kürzeren Diffusionszeiten der Dispersion im Submikronbereich; Mikroeingekapselung von photoverarbeitenden Wirkstoffen;

17. Explosive Stoffe und Treibmittel, inklusive flüssige als auch feste Treibmittel und explosive Stoffe werden in eingekapselter Form verwendet; auch Wasser wird in eingekapselter Form als ein Temperaturmoderator in festen Treibmitteln verwendet;

18. Forschung, inklusive Säulen in Extrahierungen und Trennungen, die mit Mikrokapseln gepackt sind; biochemische Analysen, besonders in pharmazeutischer Forschung und Beobachtung;

19. Diagnostik, inklusive eingekapselte Markierer für Angiographie und Radiographie und klinischen Analysen, die milieuempfindliche Proteine und Glykolipide umfassen.

[0178] Erwünschte Auslöser für den Beginn der Freisetzung der aktiven Wirkstoffe, oder alternativer Weise für den Beginn der Absorption, sind:

1. Freisetzung geschieht durch Auflösung oder Zerstörung der Beschichtung

A. Intensive Variable

1. pH

- 2. Ionenstärke
- 3. Druck
- 4. Temperatur
- B. Extensive Variable oder andere
 - 1. Verdünnung
 - 2. Wirkungsweise des oberflächenaktiven Stoffs
 - 3. Enzymatische Aktivität
 - 4. Chemische Reaktion (nicht enzymatisch)
 - 5. Komplexbildung mit Zielverbindung
 - 6. Elektrischer Strom
 - 7. Bestrahlung
 - B. Zeit (das heißt langsame Auflösung)
 - 9. Schub (kritische Schubrate tritt ein)

[0179] II. Freisetzung oder Absorption geschieht durch Poren in der Beschichtung, und damit wird der Bedarf für die Auflösung oder Zerstörung der Beschichtung umgangen

- 1. selektiv nach Porengröße gegen Verbindungsgröße
- 2. selektiv nach Porenwandpolarität gegen Verbindungspolarität
- 3. selektiv nach Porenwandionisierung gegen Verbindungsionisierung
- 4. selektiv nach Porengestalt gegen Verbindungsgestalt
- 5. selektiv nach Ergebnis der Tatsache, dass manche Verbindungen oder Ionen poröse Einschlusverbindungen mit der Beschichtung bilden, wohingegen andere dies nicht tun (obwohl dies im allgemeinen eine Kombination der oberen 4 Effekte ist).

[0180] In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel könnte das beschichtete Teilchen hergestellt sein durch

- 1. Vorsehen eines Volumens der Matrix, das mindestens eine chemische Spezies enthält, die eine Hälfte hat, die ein nicht lamellares, kristallines Material nach Reaktion mit einer zweiten Hälfte bilden kann und
- 2. Kontaktieren des Volumens mit einer Flüssigkeit, die mindestens eine chemische Spezies mit einer zweiten Hälfte enthält, um so die erste Hälfte mit der zweiten Hälfte reagieren zu lassen und gleichzeitiges Unterteilen des Volumens in Teilchen durch die Anwendung von Energie auf das Volumen.

Alternativ dazu kann das beschichtete Teilchen hergestellt sein durch

- 1. Vorsehen eines Volumens der Matrix, dass das nicht lamellare, kristalline Material in Lösung in sich enthält, und
- 2. Verursachen, dass das nicht lamellare, kristalline Material in der Matrix unlöslich wird und gleichzeitiges Unterteilen des Volumens in Teilchen durch die Anwendung von Energie auf das Volumen.

[0181] In dem allgemeinen Verfahren ist ein Volumen der Matrix geladen mit einer Verbindung A, die ein nicht lamellares, kristallines Material nach Reaktion mit Verbindung B bilden kann, und einer Flüssigkeit (typischerweise eine wässrige Lösung, oft als die „obere Lösung“ bezeichnet), die eine Verbindung B enthält, die darüber gelagert ist, und der Kontakt zwischen Verbindung A und Verbindung B induziert bzw. führt herbei Kristallisation auf der inneren/ äußeren Grenzfläche, die, mit der Anwendung von Energie, wie zum Beispiel Ultraschall, gekoppelt, bewirkt, dass Teilchen, die mit dem nicht lamellaren, kristallinen Material beschichtet sind, in der Flüssigkeit zerbrechen. Dieses Verfahren der vorliegenden Erfindung ist einzigartig gut geeignet für die Herstellung von wässrigen Dispersionen von beschichteten Teilchen, die Beschichtungen von Materialien mit niedrigen Wasserlöslichkeiten haben, das heißt bevorzugterweise weniger als ungefähr zwanzig (20) Gramm pro Liter Wasser und sogar noch bevorzugter weniger als ungefähr zehn (10) Gramm pro Liter Wasser. Es ist höchst vorteilhaft in diesen Verfahren, wenn Verbindung A in der Matrix gelöst ist (das heißt nicht nur dispergiert oder suspendiert), bevor der Kontakt mit B und dem Ultraschall beginnt, um eine homogene Dispersion von Mikroteilchen am Ende zu erhalten. Wie oben diskutiert wurde ist dies ein Grund (zusätzlich zu den Bedingungen für die Optimierung der Löslichkeit von aktiven Stoffen, besonders Bioarzneimittel, in der Matrix) für die Bedeutung einer nano-strukturierten Matrix mit wässrigen Mikrodomänen, um die Löslichkeit der Verbindung A, die in vielen Fällen nur in polaren Lösungsmitteln löslich ist, zu erlauben. Insbesondere Reaktionen, die zu nicht lamellaren, anorganischen, kristallinen Niederschlägen führen, werden im allgemeinen am bequemsten und am effektivsten in wässrigen Medien durchgeführt, und Reaktionen, die zu nicht lamellaren, organischen, kristallinen Niederschlägen aus gelösten Vorfätern führen, werden oft am bequemsten und am effektivsten dafür auserwählt, pH-induzierte Protierungs- oder Deprotonierungsreaktionen von löslichen Salzzuständen des gewünschten, nicht lamellaren, kristallinen, äußeren Beschichtungsmaterials zu sein, wobei Wasser (oder eine wässrige Mikrodomäne) ein offensichtliches Medium ist.

[0182] Alternativ dazu könnte eine kühle Temperatur, oder ein Kristallisationsbeschleuniger, oder elektrischer Strom verwendet werden, um Kristallisation herbeizuführen.

[0183] Zusätzlich zu Ultraschall könnten andere Standardverfahren zur Emulgierung als Energieeingebe verwendet werden. Diese umfassen Mikroverflüssigung, Ventilhomogenisierung [Thornberg, E. und Lundh, G. (1978) J. Food Sci. 43: 1553] und Schaufelmischen, etc. Gewünschter Weise wird ein wasserlöslicher, oberflächenaktiver Stoff, vorzugsweise ein amphiphiles Blockcopolymer mit mehreren tausenden Dalton Molekulargewicht, wie zum Beispiel PLURONIC F68, der wässrigen Lösung zuge-

setzt, um die beschichteten Teilchen gegen Akkumulation zu stabilisieren, während sie gebildet werden. Wenn Ultraschall verwendet wird, um die Teilchenbildung zu fördern, dient dieser oberflächenaktive Stoff auch dazu, den Ultraschalleffekt zu verbessern.

[0184] Viele der mit nicht lamellaren, kristallinen Material beschichteten Teilchen, die in den hier aufgeführten Beispielen beschrieben sind, sind durch ein Verfahren hergestellt worden, bei dem zwei oder mehrere Reagensmittel reagieren, um an der Oberfläche zwischen der äußeren Lösung und der nanostrukturierten, flüssigen oder flüssig-kristallinen Phase einen Niederschlag zu bilden, und der Niederschlag bildet die äußere Beschichtung. Ein anderes Verfahren, das wichtige Ähnlichkeiten, sowie wichtige Unterschiede, zu diesem Verfahren aufweist, ist ein allgemeines Verfahren, bei dem das Material, das die Beschichtung bilden soll, man nenne es Material A, in dem flüssigen Phasenmaterial oder dem flüssig-kristallinen Phasenmaterial gelöst wird, wobei diese Auflösung befördert wird durch die Veränderung von einer oder mehreren Bedingungen in dem Material, wie zum Beispiel ein Anstieg der Temperatur (aber es könnte eine andere Veränderung, wie zum Beispiel Druckabfall, Zugabe eines flüchtigen Lösungsmittels, etc. sein). Diese Veränderung muss reversibel sein, so dass nach der Umkehr der Bedingung – Abfall der Temperatur, Anstieg des Drucks, Verdunstung des Lösungsmittels, etc. – das System sich zu einer Zweiphasenmischung eines nano-strukturierten, flüssigen oder flüssig-kristallinen Phasenmaterials und eines nicht lamellaren, kristallinen Materials A umgewandelt. Die Energieeingabe wird angewendet bevor das nicht lamellare, kristalline Material A Zeit hat sich in großen Kristallen anzusammeln, wobei dies aufgrund der Anwendung von Ultraschall oder anderer Emulgierungsmethoden erfolgen kann. Dies führt zum Abrechen von Teilchen, die mit nicht lamellaren, kristallinen Material A beschichtet sind.

[0185] Im dem Fall, bei dem Temperatur verwendet wird, muss die Löslichkeit der Verbindung A in dem nano-strukturierten, flüssigen Phasenmaterial oder nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phasenmaterial sich mit der Temperatur verändern, und je höher die Größe der Steigung des Graphs von Löslichkeit gegen Temperatur ist, desto kleiner ist der Temperaturzuwachs, der benötigt wird, um dieses Verfahren durchzuführen. Zum Beispiel ist die Löslichkeit von Kaliumnitrat in Wasser eine sehr starke Funktion der Temperatur.

[0186] Ein grundlegender Unterschied zwischen dem Verfahren mit der Niederschlagsreaktion und dieser Art von Verfahren ist, dass in dieser Art von Verfahren nur eine Verbindung (A) zusätzlich zu der nano-strukturierten, inneren Matrix benötigt wird. In dem Verfahren mit der Niederschlagsreaktion werden mindestens zwei Verbindungen benötigt, Bestandteil A, der in der nano-strukturierten Phase vorliegt, und Bestandteil B, der in der äußeren Phase („obere Lösung“) beginnt, die die nano-strukturierte

Phase oben überlagert. Bestandteil B ist die diesem Fall oft einfach ein geeigneter Weise gewählter saurer oder basischer Bestandteil. Dies dient dazu, eine Ähnlichkeit zwischen den zwei Verfahren zu verdeutlichen, in dem die Anwesenheit von Bestandteil B in der äußeren Phase alternativer Weise als eine „Bedingung“ angesehen werden kann (insbesondere pH in dem sauren/basischen Fall), welche die Kristallisierung von A verursacht; das heißt, A könnte durch die Verwendung von basischem pH gelöst werden, und dies kann durch die Verwendung von sauren pH Bedingungen, die durch das Vorhandensein der äußeren Phase angewendet werden, umgekehrt werden. Der wahrscheinlich wichtigste Unterschied zwischen den zwei Verfahren ist, ob die Änderung der Bedingungen, die die Kristallisierung von A verursachen, nur auftritt, wann und wo die äußere Phase („obere Lösung“) die nano-strukturierte Phase berührt, wie in der A/B Niederschlagsreaktion, oder ob es gleichzeitig innerhalb der Masse der nano-strukturierten Phase auftritt, wie in der durch Temperatur induzierten Kristallisierung.

[0187] Es ist auch möglich, ein Verfahren zu benutzen, da eine Kombination aus dem oben beschriebenen A/B Reaktionsverfahren und dem Temperaturverfahren ist. Typischerweise würde in solch einem Schema die Verbindung, die als Teilchenbeschichtung erwünscht ist, zu der Matrix in zwei chemischen Zuständen zugegeben werden. Der erste würde der chemische Zustand der Endbeschichtung sein, typischerweise der säurefreie (basenfreie) Zustand der Verbindung, die nur bei erhöhten Temperaturen löslich ist und bei der Temperatur der Teilchenbildung in der Matrix unlöslich ist. Der zweite würde ein Vorläuferzustand sein, typischerweise der Salzzustand, der durch das Reagieren von freier Säure mit einer Base wie zum Beispiel Natriumhydroxid (oder dem Reagieren des freien Basenzustands mit einer Säure wie zum Beispiel Salzsäure) hergestellt wird, wobei dieser Vorläuferzustand in der Matrix sogar bei der Temperatur der Teilchenbildung löslich sein würde. Zum Beispiel in dem Fall von einer Teilchenbeschichtung mit Benzoësäure, würde sowohl Benzoësäure als auch Natriumbenzoat, zu der Matrix zugegeben werden, wobei die Matrix so ist, dass sie Benzoësäure bei Umgebungstemperatur sich nicht auflöst, aber bei einer höheren Temperatur. Die obere Lösung würde den oder die notwendigen Bestandteile) enthalten, um den Vorläuferzustand in den Endbeschichtungszustand umzuwandeln, wie zum Beispiel Salzsäure in dem Fall von Natriumbenzoat. Nach Erhitzung (so dass beide Zustände im Wesentlichen gelöst sind), und Kühlung danach, Überlagerung der oberen Lösung, und Ultraschallbestrahlung oder anderweitige Zugabe von Energie an das System, würde die Bildung von beschichteten Teilchen die zwei Verfahren des durch Kühlung induzierten Niederschlags und reaktionsbedingter Bildung und Niederschlag des Beschichtungskristalls umfassen. Dies könnte Vorteile in Bezug auf das Vorsehen von zwei

Quellen von kristallinen Beschichtungsmaterial haben, das zu einem Teilchenüberzug bei einer früheren Stufe als mit jeweils beiden Verfahren einzeln führen könnte, und daher einen zusätzlichen Schutz gegen Teilchenverschmelzung vorsieht (und möglicherweise zu einer einheitlicheren Verteilung der Teilchengrößen führt), und eine effizientere Teilchenbildung mit geringerer Energieeingabedarf vorsieht, etc.

[0188] Andere Verfahren, die für die Herstellung von beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sind:

- A. Elektrokristallisierung,
- B. Saatbildung (mit einer übersättigten Lösung in der Matrix, und der Saat in der äußeren Phase),
- C. Aktivierung (mit einer übersättigten Lösung in einer Phase, Kristallisierungsaktivatoren in der anderen Phase),
- D. Entfernung der Inhibition (mit einer übersättigten Lösung in einer Phase und Saat in der anderen Phase), oder
- E. Zeitverfahren (Kristalle wachsen langsam aus der übersättigten Lösung in die innere Phase).

[0189] Um viele der erwünschten äußeren Beschichtungen zu bilden, inklusive fast allen anorganischen Beschichtungen, wird eines der Reaktionsmittel (und gewöhnlich beide) unvermeidlich nur in Wasser lösbar sein, oder in einem anderen polaren Lösungsmittel. Insbesondere werden die meisten der Salze, die in diesen Niederschlagsreaktionen verwendet werden, werden sich nur in höchst polaren Lösungsmitteln lösen. Zugleich scheint es, damit ein Matrixmaterial in Übereinstimmung mit der vorliegenden Erfindung in Wasser dispergierbar ist, eine höchst wünschenswerte, wenn nicht gar eine absolute Bedingung zu sein, dass das innere Phasenmaterial in Wasser im Wesentlichen nicht löslich ist, ansonsten wird ein Teil oder das ganze Material in der oberen Lösung sich eher lösen als in ihr dispergiert zu sein. Daher muss die Matrix zwei Bedingungen erfüllen, um diese Beschichtungen auszubilden:

[0190] Bedingung 1: sie muss wässrige (oder andere polare Lösungsmittel) Domänen enthalten; und

[0191] Bedingung 2: sie muss in Wasser eine geringe Löslichkeit haben, das heißt, ausreichend gering (oder mit ausreichend langsamer Lösungskinetik), so dass eine wesentliche Auflösung der Phase nicht während des Verfahrens zur Teilchenherstellung aus der Phase geschieht (typischerweise 5 bis 100 Minuten, um das gesamte Material in Teilchen zu dispergieren), da dies die Ertragseffizienz wesentlich verringern würde, und daher die Gesamtattraktivität des Verfahrens vermindern könnte.

[0192] Diese zwei Bedingungen arbeiten in fast gegensätzliche Richtungen, und man kann sehr wenige Systeme finden, die beiden Genüge tun werden. Nanostrukturierte, flüssige Phasenmaterialien und flüssig-kristalline Phasenmaterialien, vom umgekehrtem Typ oder dem lamellaren Typ, sind einige dieser we-

nigen Systeme.

[0193] In manchen Fällen wird es vorteilhaft sein, eine oder mehrere Bestandteile, die in der nano-strukturierten, flüssigen oder flüssig-kristallinen Phase sind, in die obere Lösung mit einzubauen, und manchmal in ausreichend großen Mengen. Tatsächlich gibt es Momente, an denen es vorteilhaft sein könnte, eine nano-strukturierte, reich an oberflächenaktiven Stoffen, flüssige Phase für die obere Lösung zu haben. Insbesondere könnte dies eintreten, wenn die Matrixphase nicht im Gleichgewicht mit Wasser ist (oder eine verdünnte wässrige Lösung), aber im Gleichgewicht mit einer anderen flüssigen oder flüssig-kristallinen Phase ist, wie zum Beispiel eine Mizellenphase oder sogar eine lamellare Phase mit niedriger Viskosität. Wie die „Flüssigkeit“, auf die in der allgemeinen Beschreibung des oben angeführten Verfahrens Bezug genommen wird, könnte man daher eine solche Phase nutzen, oder solch eine Phase, zu der zusätzliche Bestandteile, wie zum Beispiel Reaktionsmittel B und/ oder ein amphiphiler Blockcopolymerstabilisator zugegeben wurden. In diesem Fall könnte es gut keine Komplikationen geben, die durch irgendeinen Einbau dieser oberen Phase in die Mikroteilchen hinein eingeleitet werden, sollte das eintreten, da die obere Phase so gewählt werden könnte (und im allgemeinen würde), dass sie im Gleichgewicht mit der Matrixphase ist (außer möglicherweise für den Austausch des aktiven Inhaltsstoffs zwischen den zwei Materialien, welches einige Konsequenzen haben würde, aber diese würden oft recht unbedeutend sein). Nach Ausbildung der beschichteten Teilchen, die ursprünglich in dieser oberen „Lösung“ dispergiert sein würden, könnte die durchgängige, äußere Phase durch die Verwendung von Filtration oder Dialyse von diesem zu einem anderen Medium, wie zum Beispiel Wasser, Kochsalzlösung, Puffer, etc., verändert werden.

[0194] Die folgenden Beispiele verdeutlichen die vorliegende Erfindung, sollen aber die Erfindung nicht beschränken.

BEISPIELE

[0195] In den folgenden Beispielen zeigen Beispiele 14, 15, 16 und 34 Systeme mit Beschichtungen, die aus physikalisch robusten Mineralmaterialien hergestellt sind, wie zum Beispiel Kupfereisencyanid und Kalziumphosphat, die für eine Stabilität der intakten Teilchen unter starken Schubbedingungen sorgen, wie zum Beispiel während des Pumpens einer Dispersion der beschichteten Teilchen, zum Beispiel für das Recycling oder den Transport. Diese Mineralien haben auch eine niedrige, wässrige Löslichkeit, wodurch sie von potentiellem Interesse sind in Anwendungen, die die Freisetzung der Teilchenbeschichtung unter starkem Schub verlangen, während sie zur gleichen Zeit gegen die Freisetzung aufgrund einer einfachen Verdünnung mit Wasser schützen. Ein Beispiel einer solchen Anwendung würde sein, wenn ein

Nagetierabschreckungsmittel, wie zum Beispiel Capsaicin, oder ein Nagetiergeft, in einem beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung eingekapselt wäre, die Teilchen, die imprägniert sind in elektrischen Kabeln, in Wellpappkartons, und anderen Produkten, die Schutz gegen das Abnagen durch Nagetiere verlangen, und die Nagetätigkeit eines Nagetiers würde die Freisetzung des aktiven Abschreckungsmittels oder Giftstoffs einleiten. Die geringe Wasserlöslichkeit würde verhindern, dass das Abschreckungsmittel aufgrund von feuchten Bedingungen freigesetzt wird.

[0196] Ein robustes, organisches Material, das eine Beschichtung vorsieht, die auch eine niedrige, wässrige Löslichkeit hat, ist Ethylhydrokupfer, wie in Beispielen 17 und 33, und diese Verbindung hat die zusätzliche Eigenschaft, dass sie einen extrem bitteren Geschmack hat, der einen zusätzlichen Abschreckungseffekt in einer Nagetierabschreckungsmittel-anwendung vorsehen könnte.

[0197] Beispiele 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 17, 18, 19, 20, 23, und 33 sehen Beispiele von Beschichtungen vor, die bei einem neutralen pH eine niedrige Wasserlöslichkeit haben, aber deren Löslichkeit wesentlich ansteigt, während der pH entweder sauer oder basisch wird, abhängig von der Verbindung. Dies kann den beschichteten Teilchen Bedeutung verschaffen, zum Beispiel in der Medikamentenlieferung, wo eine Beschichtung, die bevorzugter Weise bei einem bestimmten pH Bereich freisetzt, erwünscht ist, wie zum Beispiel für eine Freisetzung im Darm. Oder solch eine Beschichtung könnte an Stellen von bakterieller Aktivität, wo der pH typischerweise sauer ist, freisetzen, was die Freisetzung einer anti-bakteriellen Verbindung ermöglicht. Oder die Freisetzung der Beschichtung bei einem bestimmten pH könnte die Freisetzung einer pH stabilisierenden Verbindung oder einem Puffersystem ermöglichen, zum Beispiel in Mikroteilchen, die konstruiert sind, um den pH von Wasser in Swimmingpools zu steuern.

[0198] Beispiel 4 stellt ein Beispiel dar für Teilchen mit einer Beschichtung, Silberiodid, die sehr nützliche Merkmale als ein Wolken bildender Wirkstoff vorsehen könnte, da die Silberiodidbeschichtung wohl bekannt ist für die Wolkenbildungswirksamkeit, und die Oberfläche und Oberflächengestalt, die durch die Teilchengestalt und Größe erzeugt wird, könnte die Wirksamkeit des Silberiodids verstärken. Dies könnte von kommerzieller Bedeutung sein, aufgrund der hohen Preise von Silberverbindungen, in welchem Fall das preiswerte, flüssig-kristalline Innere als ein Füllmittel dienen könnte, das das gleiche oder größere Saatpotential bei einem Bruchteil der Kosten von einfachem Silberiodid vorsehen würde. Einen ähnlichen Anstieg der Wirksamkeit aufgrund von Verstärkung der Oberfläche könnte vielleicht von Interesse sein in der Verwendung der Teilchen als lokale Anästhetika für Schleimhäute, und die richtige Balance von Lipiden und aktiven, anästhetischen Hydrophoben (wie zum Beispiel Lidocain) in dem Teilcheninneren kön-

nen verwendet werden, um die Wirkung zu erweitern. [0199] Beispiel 5 verdeutlicht, dass Verbindungen, wie zum Beispiel Sulfide und Oxide, als Beschichtungen in dem beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, sogar wenn sie gasförmige Reaktionsmittel für die Bildung verlangen. Solche Verbindungen sind wohl bekannt, nicht nur für Materialien mit hoher Steifheit, sondern auch chemisch extrem stabile Materialien, die solche beschichteten Teilchen von Interesse in Anwendungen herstellen könnten, wo die Teilchen auf extreme chemische und physikalische Bedingungen treffen, wie es zum Beispiel bei der Verwendung von Teilchen als Polymerzusätze erwartet werden würde, oder in Verfahren, die einen hohen Schub beinhalten, wie zum Beispiel die Imprägnierung von Farbstoff enthaltenden Teilchen in nicht gewebte Materialien, etc.

[0200] Beispiele 12 und 13 verdeutlichen die Verwendung von Verbindungen mit hoher Wasserlöslichkeit als Beschichtungen, die in Anwendungen, die eine schnelle und bequeme Freisetzung der Beschichtung durch einfache Verdünnung mit Wasser verlangen, von Bedeutung sein können. Zum Beispiel könnte ein Sprühungssystem, das zwei Ströme vereinen würde, wobei einer die Dispersion und der andere das Wasser enthält, ein Aerosol vorsehen, in dem die Teilchenbeschichtung, nützlich für das Verhindern einer Anhäufung vor dem Sprühen, nach dem Sprühen aufgelöst werden würde, wenn die Teilchen bereits aerosolisiert worden sind bzw. zu einem Aerosol vereint worden sind – sozusagen im Flug. Da diese Auflösung zum Beispiel ein nanostrukturiertes, kubisches Phaseninneres, das sehr klebrig war, zum Vorschein bringen konnte, könnten die Teilchen verwendet werden, um an zum Beispiel Getreide, oder der bronchialen Auskleidung, etc. haften zu bleiben. Das Capsaicin, das in das Innere in Beispielen 12 und 13 gegeben wird, würde diesem Produkt potentielle Wichtigkeit verleihen, bei dem Vorhersehen einer Nagetierresistenz nach Ablagerung der klebrigen, aerosolisierten Teilchen zum Beispiel auf Getreide, da Nagetiere im allgemeinen stark abgeschreckt werden durch den Geschmack von Capsaicin, sogar bei sehr niedrigen Konzentrationen.

[0201] Alle Prozente in den folgenden Beispielen sind Gewichtsprozente, außer es wird anderweitig vermerkt. Die Mengen der verwendeten Bestandteile in den folgenden Beispielen kann wie gewünscht variiert werden, vorausgesetzt dass die relativen Menge so beibehalten werden wie im Beispiel; daher können diese Mengen proportional auf die gewünschte Menge skaliert werden, wobei natürlich beachtet wird, dass die Skalierung auf große Mengen größere Ausrüstungen für die Durchführung benötigt.

[0202] In den folgenden Beispielen, außer es ist anderweitig vermerkt, weist die äußere Beschichtung von jedem beschichteten Teilchen ein nicht lamellares, kristallines Material auf, und jeder innere Kern weist eine Matrix auf, die im Wesentlichen aus mindestens einer nano-strukturierten, flüssigen Phase,

mindestens einer nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phase oder einer Kombination von mindestens einer nano-strukturierten, flüssigen Phase und mindestens einer nano-strukturierten, flüssig-kristallinen Phase besteht.

BEISPIEL 1

[0203] Dieses Beispiel zeigt, dass ein weiter Bereich von aktiven Verbindungen, inklusive Verbindungen mit Bedeutung in der Arzneimittelkunde und Biotechnologie, in Teilchen der vorliegenden Erfindung, die mit einem nicht lamellaren, kristallinen Material beschichtet sind, eingebaut sein können.

[0204] Eine Menge von 0,266 Gram Natriumhydroxid wurde in 20 ml Glyzerol unter Verwendung von Erhitzen und Röhren gelöst, um die Auflösung zu unterstützen. Eine äquimolare Menge, genauer gesagt 1,01 Gramm Methylparaben wurde dann wiederum durch Erhitzen gelöst. Von dieser Lösung wurden 0,616 Gramm entnommen und mit 0,436 Gramm Leцитin und 0,173 Gram Oleylalkohol in einem Reagenzglas gemischt. Der unten identifizierte, aktive Inhaltsstoff (oder Wirkstoff) wurde an diesem Punkt eingebaut und die Lösung wurde gründlich gemischt, um ein nanostrukturiertes, flüssig-kristallines Phasenmaterial mit einem darin gelagerten aktiven Inhaltsstoff auszubilden. Eine „obere Lösung“, die gewonnen wurde durch das Lösen von 0,062 Gramm PLURONIC F-68 (ein polypropyleneoxidpolyethylenoxid-blockcopolymerer, oberflächenaktiver Stoff, der im Handel erhältlich ist von BASF) und 0,0132 Gramm Essigsäure und das Zusammensetzen in dem Reagenzglas, als eine Lösungsschicht oberhalb der vorherigen Lösung, die den aktiven Wirkstoff enthielt. Sofort wurde das Reagenzglas, das die flüssig-kristalline Mischung und die obere Lösung enthielt, kräftig gemischt und für drei Stunden in einem kleinen, Tischultraschallgerät (Modell FS6, hergestellt von Fisher Scientific) mit Ultraschall bestrahlt. Die resultierende Dispersion zeigte nach der Untersuchung mit einem Lichtmikroskop eine hohe Ladung Teilchen, die mit Methylparaben der Größenordnung von einem Mikron beschichtet waren.

[0205] Beispiel 1A, 2,0 Gewichtsprozent Salicylsäure (basierend auf dem Gewicht des inneren Kerns des flüssig-kristallinen Phasenmaterials) wurden als ein aktiver Wirkstoff eingebaut.

[0206] Beispiel 1B, 2,0 Gewichtsprozent Vinblastinsulfat (basierend auf dem Gewicht des inneren Kerns des flüssig-kristallinen Phasenmaterials) wurden als ein aktiver Wirkstoff eingebaut.

[0207] Beispiel 1C, 2,4 Gewichtsprozent Thymidin (basierend auf dem Gewicht des inneren Kerns des flüssig-kristallinen Phasenmaterials) wurden als ein aktiver Wirkstoff eingebaut.

[0208] Beispiel 1D, 1,6 Gewichtsprozent thyrotope Hormone (basierend auf dem Gewicht des inneren Kerns des flüssig-kristallinen Phasenmaterials) wurden als ein aktiver Wirkstoff eingebaut.

[0209] Beispiel 1E, 2,9 Gewichtsprozent Anti-3',5'zyklischer AMP-Antikörper (basierend auf dem Gewicht des inneren Kerns des flüssig-kristallinen Phasenmaterials) wurden als ein aktiver Wirkstoff eingebaut.

[0210] Beispiel 1F, 2,0 Gewichtsprozent L-Thyroxin (basierend auf dem Gewicht des inneren Kerns des flüssig-kristallinen Phasenmaterials) wurden als ein aktiver Wirkstoff eingebaut.

[0211] Teilchen wie diese mit einer Beschichtung, die in ihrer Löslichkeit beim pH Anstieg wesentlich ansteigen, könnten dort für die Medikamentenlieferung nützlich sein, wo der pH Anstieg, der sich entlang dem Verdauungstrakt von dem Magen zu den Därmen bewegt, zu einer wirksamen Lieferung zu dem unteren Verdauungstrakt führen würde, wodurch mit der Zeit eine gleichmäßige Lieferungsrate entsteht.

BEISPIEL 2

[0212] Dieses Beispiel verdeutlicht die Langzeitstabilität einer Dispersion von Teilchen der vorliegenden Erfindung.

[0213] Die Aminosäure D,L- Leucin wurde in der Menge von 0,132 Gramm in 2,514 Gramm von 1 M Salzsäure gelöst, was zu der Bildung von Leucinhydrochlorid in Lösung führte. Die Lösung wurde auf einer heißen Platte unter Luftzufuhr getrocknet, aber man ließ sie nicht zu vollständiger Trockenheit trocknen; das Trocknen wurde beendet, als das Gewicht 0,166 Gramm erreichte, was einem Molar gleicher Zugabe von HCl auf Leucin entspricht. Eine Menge von 0,130 Gramm dieser Verbindung wurde zu 0,879 Gramm nano-strukturiertem, umgekehrt bikontinuierlichem, kubischem Phasenmaterial gegeben, das zubereitet wurde durch das Mischen von Sonnenblumenölmonoglyceriden und Wasser, Zentrifugieren und Entfernen des überschüssigen Wassers. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch das Mischen von 1,0 Gramm 1 M Natriumhydroxid mit 3 Gramm Wasser. Das ganze benutzte Wasser wurde dreifach destilliert. Die obere Lösung wurde auf die kubische Phase überlagert, das Reagenzglas wurde verschlossen und Ultraschall ausgesetzt, was zu der Bildung von einer milchig weißen Dispersion von Mikroteilchen, die mit Leucin beschichtet sind, führte.

[0214] Eine ähnliche Dispersion wurde zubereitet unter der Verwendung von PLURONIC F-68 als Stabilisator. Eine Menge von 0,152 Gramm Leucinhydrochlorid wurde zu 0,852 Gramm eines nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials wie oben gegeben, und eine obere Phase, die aus 0,08 Gramm F-68, 1,0 Gramm 1 M Natriumhydroxid, und 3,0 Gramm Wasser besteht, wurde auf das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial überlagert und Ultraschall ausgesetzt. Wiederum bildete sich eine milchig weiße Dispersion von mit Leucin beschichteten Mikroteilchen aus, wobei diesmal der F-68 am-

phophile, blockcopolymere, oberflächenaktive Stoff die äußere (auf Leucin basierende) Oberfläche der Teilchen beschichtete.

[0215] Als ein Kontrollexperiment, um die Notwendigkeit des Leucins für die Bildung von kristallbeschichteten Teilchen zu zeigen, wurden 1,107 Gramm DIMODAN LS (von hier an „Sonnenblumenmonoglyzeride“) mit 1,000 Gramm Wasser gemischt, um ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial auszubilden. Eine obere Lösung wurde durch die Zugabe von 0,08 Gramm PLURONIC F-68 auf 4,0 Gramm Wasser zubereitet. Wie das gleiche Verfahren, das verwendet wurde, um die obigen Dispersionen unter Verwendung von Leucin herzustellen, wurde die obere Lösung auf das nanostrukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial überlagert und das Reagenzglas wurde verschlossen und Ultraschall ausgesetzt. In diesem Fall bildeten sich im Wesentlichen keine Mikroteilchen; das nanostrukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial blieb in Form von großen, makroskopischen Stücken erhalten, selbst nach mehreren Stunden Ultraschall unter den gleichen Bedingungen wie das Leucinexperiment.

[0216] Diese Dispersion der beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung wurde regelmäßig über einen Zeitraum von zwölf Monaten untersucht und zeigte keine Anzeichen einer irreversiblen Ausflockung. Selbst bei geringer Bewegung zeigte es keine Anzeichen einer irreversiblen Ausflockung über einen Zeitraum von Wochen. Bei der Abwesenheit von Bewegung zeigte es Anzeichen von Ausflockung, aber nach geringem Schütteln für 5 Sekunden oder länger kehrte sich jede Ausflockung um. Ein Tropfen der Dispersion wurde in einem Edge Scientific R400 3-D Mikroskop bei 1.000-facher Vergrößerung untersucht (100x Objektiv, Ölimmersion, übertragenes Licht) und es zeigte sich, dass er eine sehr hohe Ladung an Submikronteilchen hat.

[0217] Teilchen wie zum Beispiel diese, mit relativ schwachen organischen Beschichtungen, können zum Beispiel in Aknekremes verwendet werden, wo ein aktives Material, wie zum Beispiel Triclosan, eingebaut werden könnte, und der Schub, der mit dem Auftragen des Materials auf die Haut in Verbindung gebracht wird, würde die Beschichtung freisetzen.

BEISPIEL 3

[0218] In diesem Beispiel wurde Paclitaxel bei dem Niveau von 0,5% des inneren Kerns eingebaut. Die Teilchenbeschichtung war aus Leucin, das in anderen hier eingebrachten Beispielen zeigte, dass es eine Langzeitstabilität vorsieht.

[0219] Ein Paclitaxel enthaltendes, nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde hergestellt durch das Mischen von 4 mg Paclitaxel, gelöst in 2 ml t-Butanol, in einem nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubi-

schen Phasenmaterial, das 0,280 g Lecithin, 0,091 g Oleylalkohol und 0,390 Glyzerol enthielt; nach der Verdunstung des Butanols unter Argon bildete sich ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial, das viskos und optisch isotrop war. Die Probe wurde eine Stunde lang zentrifugiert, und während dieser Zeit trat kein Niederschlag auf. Die optische Isotropität wurde in einem polarisierenden, Lichtmikroskop bestätigt. Eine Leucinhydrochloridlösung in Glyzerol wurde hergestellt durch Mischen von 0,241 Gramm Leucin, 2,573 Gramm 1 M HCl, und 0,970 Gramm Glyzerol, danach wurden das Wasser und überschüssiges HCl unter Luftströmung auf einer 50°C heißen Platte verdunstet, und drei Stunden lang getrocknet. Als nächstes wurden 0,882 Gramm dieser Leucin-HCl in Glyzerol Lösung zu dem nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterial gegeben. Die obere Lösung wurde dann zubereitet durch die Zugabe von 0,102 Gramm PLURONIC F-68 zu 4,42 Gramm eines wässrigen Puffers mit pH 5,0. Nach der Überlagerung der oberen Lösung auf das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial, wurde das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial durch zwei Stunden langer Ultraschallbestrahlung in Mikroteilchen dispergiert.

[0220] Teilchen wie zum Beispiel diese könnten verwendet werden für die gesteuerte Freisetzung des antineoplastischen Wirkstoffs Paclitaxel.

BEISPIEL 4

[0221] In diesem Beispiel bestand die Beschichtung aus Silberiodid, das das Potential hat, Teilchen herzustellen, die in photographischen Vorgängen nützlich sind. Silberiodid ist etwas ungewöhnlich in der Weise, dass es trotz dass es ein einfaches Salz ist (nur mit monovalenten Ionen), eine sehr niedrige Löslichkeit in Wasser hat.

[0222] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,509 Gramm DIMODAN LS (im Handel erhältlich von Grinstedt AB und hier „Sonnenblumen monoglyzerid“ genannt), 0,563 Gramm dreifach destilliertem Wasser, und 0,060 Gramm Natriumiodid. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,220 Gramm Silbernitrat, 0,094 Gramm PLURONIC F-68, und 0,008 Gramm Cetylpyridinchlorid zu 3,01 Gramm Wasser. Eine Dispersion von Mikroteilchen wurde dann hergestellt, indem die obere Lösung auf das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial überlagert wurde, und für zwei Stunden mit Ultraschall bestrahlt wurde. Die Teilchenbeschichtung war Silberiodid, welches eine niedrige Löslichkeit in Wasser hat.

BESPIEL 5

[0223] In diesem Beispiel wurde Kadmiumsulfid als Beschichtung verwendet. Es ist eine nicht lamellare, kristalline Verbindung, die große Veränderungen in den physikalischen Merkmalen zeigt, wenn es mit kleinen Mengen anderer Ionen dotiert wird. Dieses Beispiel zeigt auch, dass ein Gas, wie zum Beispiel Schwefelwasserstoffgas, in der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann, um Kristallisierung und Teilchenbildung herbeizuführen.

[0224] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das gründliche Mischen von 0,641 Gramm DIMONDAN LS mit 0,412 Gramm Wasser, und zu diesem wurden 0,058 Gramm Kadmiumhydratsulfat zugegeben. Danach wurden 0,039 Gramm Kalziumsulfid auf das Gemisch überlagert, und das Reagenzglas wurde mit Argongas durchblasen und verschlossen. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,088 Gramm PLURONIC F-68 und 1,53 Gramm Glycerol zu 1,51 Gramm 1 M HCl, und dann wurde die Lösung mit Argon entlüftet. Nach der Zugabe konnte der Geruch von Schwefelwasserstoffgas in dem Reagenzglas vernommen werden, sowie die Bildung eines gelblichen Niederschlags; dies wies auf die Tätigkeit von Schwefelwasserstoffgas in der Herstellung von Kadmiumsulfid (CdS) aus dem Kadmiumsulfat hin. Das System wurde mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer Dispersion von Mikroteilchen, die eine Kadmiumsulfidbeschichtung hatten, führte.

BEISPIEL 6

[0225] Dieses Beispiel verdeutlicht, dass das Innere im Wesentlichen von der Berührung mit Bedingungen, die außerhalb des Teilchens sind, durch die Krytallbeschichtung, die hier Leucin ist, geschützt wird. Jede Berührung mit Zinkstaub verändert Methylenblau in weniger als einer Sekunde nach farblos; hier verursacht die Zugabe von Zink keinen Farbverlust für ungefähr 24 Stunden. Obwohl es schließlich einen Farbverlust gab, glaubt man, dass der Verlust einfach aufgrund der Wirkung des Zinks auf die Leucinbeschichtung auftrat.

[0226] Eine Lösung von Leucinhydrochlorid in Wasser wurde hergestellt durch das Mischen von 0,122 Gramm Leucin mit 1,179 Gramm 1 M HCl, und solange verdunstet, bis ungefähr 1 Gramm Lösung übrig blieb. Dazu wurden 0,922 Gramm Sonnenblumenglyceride und 10 Tropfen einer stark gefärbten, wässrigen Lösung Methylenblau hinzu gegeben. Eine obere Lösung wurde hergestellt durch die Zugabe von 0,497 Gramm 1 M NaOH und 0,037 Gramm PLURONIC F-68 zu 3,00 Gramm des pH 5 Puffers. Die obere Lösung wurde überlagert, das System wurde mit Ultraschall bestrahlt und eine Dispersion von Mikroteilchen bildete sich aus. Ein Aliquot der Dispersion wurde gefiltert, um irgendwelche nicht dispergierten

Flüssigkristalle zu entfernen, und 0,1 Gramm Zinkstaub mit der Maschenzahl 100 wurde hinzu gegeben. (Wenn Zinkstaub mit einer Lösung Methylenblau geschüttelt wird, entfernt die reduzierende Wirkung des Zinks die blaue Farbe, normalerweise innerhalb einer Sekunde, oder fast sofort.) Jedoch im Fall des mikroeingekapselten Methylenblaus, das durch dieses Verfahren hergestellt wird, dauerte es in der Größenordnung von 24 Stunden bis die Farbe verschwand und schließlich eine weiße Dispersion übrig blieb. Trotz der Wechselwirkungen zwischen dem Zink und dem Leucin, die die Beschichtung dieser Teilchen beschädigen kann, sahen daher die Beschichtungen einen Wesentlichen Schutz von Methylenblau gegen die Wirkung des Zinks vor, wobei die für die Zinkreduktion der Farbe benötigte Zeit um eine Größenordnung von einigen 4-5 anstieg.

[0227] Wenn Teilchen wie diese in einem Produkt eingesetzt werden, in dem zwei aktive Inhaltsstoffe von der gegenseitigen Berührung abgehalten werden müssen (wie zum Beispiel die gegen Oxidation empfindliche, anti-bakterielle Verbindung Triclosan und der stark oxidierende Reinigungswirkstoff Benzoylperoxid), zeigt dieses Experiment die Realisierbarkeit der Verwendung von Leucin beschichteten Teilchen in der Verhinderung der Berührung zwischen einer eingekapselten Verbindung und der Umgebung außerhalb des Teilchens.

BEISPIEL 7

[0228] In diesem Beispiel schützt eine Leucinbeschichtung den Farbstoff Methylenblau in dem Teilcheninneren vor der Berührung mit Eisenchlorid, wie echt leicht zu sehen ist durch die Abwesenheit der zu erwartenden Farbveränderung, wenn Eisenchlorid zu der Dispersion hinzugefügt wird. Dies weist darauf hin, dass die Beschichtung im Wesentlichen undurchlässig war, auch für Ionen.

[0229] Eine Lösung von Leucinhydrochlorid in Glycerol wurde hergestellt durch das Mischen von 0,242 Gramm Leucin, 2,60 Gramm 1 M HCl und 1,04 Gramm Glycerol, und dann durch das Trocknen auf einer 50°C heißen Platten unter Luftströmung für 1,5 Stunden. Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen dieser Leucin-HCL Lösung, 0,291 Gramm Lecithin (EPIKURON 200, von Lucas-Meyer), 0,116 Gramm Oleylalkohol und 0,873 Gramm Glycerol; dies wurde gefärbt durch die Zugabe von einer kleinen Menge Methylenblau. Eine obere Lösung wurde hergestellt durch die Zugabe von 0,042 Gramm PLURONIC F-68 oberflächenaktiven Stoffs zu 4,36 Gramm des pH 5 Puffers, überlagert auf das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial, und das System wurde mit Ultraschall bestrahlt, um eine Dispersion von Mikroteilchen herzustellen. Zu einem Aliquot dieser Dispersion wurden 0,19 Gramm Eisenchlorid, ein reduzierender Wirkstoff, hinzu gegeben. Die Abwesen-

heit einer Farbveränderung wies darauf hin, dass das Methylenblau gegen die Berührung mit der Eisenverbindung durch die Einkapselung in den mit Leucin beschichteten Teilchen geschützt blieb, da die Zugabe von Eisenchlorid zu Methylenblaulösungen normalerweise die Farbe zu blau-grün (türkis) verändert.

[0230] Ähnlich dem Beispiel 6 zeigt dieses Experiment, dass eingekapselte Verbindungen, wie zum Beispiel Methylenblau, die empfindlich auf, in diesem Fall, reduzierende Wirkstoffe reagieren, gegen reduzierende Bedingungen außerhalb des Teilchens bis zur Freisetzung der Beschichtung geschützt werden können. Dies könnte nützlich sein in, zum Beispiel, elektrochemischen Anwendungen, wo die Anwendungswirkung des elektrischen Stroms zurückgehalten werden würde durch die chemische Freisetzung der Beschichtung.

BEISPIEL 8

[0231] Dieses Beispiel, wenn es zusammen mit Beispiel 1A und Beispiel 10 in Betracht gezogen wird, verdeutlicht, dass Teilchen der vorliegenden Erfindung, die mit Methylparaben beschichtet sind, auf zwei völlig verschiedenen Wegen hergestellt werden können; entweder durch ein thermales Verfahren, wie zum Beispiel ein Erhitzungs-Kühlungs-Verfahren, oder durch eine chemische Reaktion, wie zum Beispiel einem Säure-Base-Verfahren.

[0232] Zu einem nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterial, das durch das Mischen von 0,426 Gramm Sonnenblumenglyzeriden (DIMODAN LS) mit 0,206 Gramm saurem Wasser bei pH 3 hergestellt wurden, wurden 0,051 Gramm Methylparaben und eine Spur Methylenblaufarbstoff hinzu gegeben. Das Gemisch wurde auf 110°C erhitzt, geschüttelt und auf einen Vibrationsmischer gegeben, und in 23°C Wasser 5 Minuten lang gehalten. Zwei Milliliter einer 2% PLURONIC F-68 Lösung, mit HCl auf pH 3 angesäuert, wurden überlagert, das Reagenzglas wurde mit einem Schraubverschluss geschlossen, und das Glas wurde geschüttelt und dann 30 Minuten lang mit Ultraschall bestrahlt. Dies stellte eine Dispersion von Mikroteilchen her, die mit Methylparaben beschichtet sind.

[0233] Da dieses Experiment zusammen mit Beispiel 10 verdeutlicht, dass Teilchen, die mit der gleichen Verbindung beschichtet sind, in diesem Fall Methylparaben, hergestellt werden können, entweder durch ein thermales Verfahren oder durch ein chemisches Niederschlagsverfahren, sieht dies einen zusätzlichen Grad an Vielseitigkeit vor, die für die Optimierung der Produktionseffizienz und die Minimierung der Kosten wichtig sein kann, zum Beispiel in der pharmazeutischen Großfertigung von mikroeingekapselten Medikamenten.

BEISPIEL 9

[0234] Das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial in diesem Beispiel basiert auf nicht ionischen, oberflächenaktiven Stoffen, die im allgemeinen zugelassen sind für die Medikamentenzubereitung, und die zu flüssig-kristallinen Materialien mit Merkmalen, die durch geringe Temperaturänderungen abstimmbare sind, führen. Zum Beispiel könnte dies in einer Aknekrem verwendet werden, um Waschmittel- (Reinigungs-) Eigenschaften bei der Anwendungstemperatur zu erreichen, aber Unlöslichkeit bei der Temperatur der Zubereitung. Weil es des weiteren basiert auf ein abgestimmtes Gemisch von zwei oberflächenaktiven Stoffen, und weil die Phase und Merkmale davon empfindlich abhängig sind von dem Verhältnis der zwei oberflächenaktiven Stoffe, sieht dies ein bequemes und starkes Mittel für die Steuerung der Eigenschaften des inneren Kerns vor. Zusätzlich führte dieses Beispiel zu einer transparenten Dispersion. Das ist nennenswert, da sogar ein kleiner Anteil von Teilchen mit einer Größe von größer als ungefähr 0,5 Mikrons eine trübe Dispersion entstehen lässt.

[0235] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,276 Gramm „OE2“ (ein ethoxylierter, alkoholischer, oberflächenaktiver Stoff, der im Handel als „Ameroxol OE-2“ erhältlich ist, und von Amerchol, ein Geschäftsbereich von CPC International, Inc. geliefert wird) mit 0,238 Gramm „OE5“ (ein ethoxylierter, alkoholischer, oberflächenaktiver Stoff, der im Handel als „Ameroxol OE-5“ erhältlich ist, und von Amerchol, ein Geschäftsbereich von CPC International, Inc. geliefert wird) und die Zugabe von 0,250 Gramm Wasser (beinhaltet überschüssiges Wasser). Dazu wurden 0,054 Gramm Methylparaben und eine Spur von Methylenblaufarbstoff hinzu gegeben. Das Gemisch wurde auf 110°C erhitzt, geschüttelt und auf einen Vibrationsmischer getan, und in 23°C Wasser 5 Minuten lang gehalten. Zwei Milliliter einer 2%-igen PLURONIC F-68 Lösung, die mit HCl auf pH 3 angesäuert wurde, wurden überlagert, das Reagenzglas wurde mit einem Schraubverschluss verschlossen, und das Glas wurde geschüttelt und dann 30 Minuten lang mit Ultraschall bestrahlt. Dies erzeugte eine Dispersion von Mikroteilchen, die mit Methylparaben beschichtet sind. Interessanter Weise ergaben die Teilchen unterhalb der Mikrongröße eine transparente Dispersion.

BEISPIEL 10

[0236] Dieses Beispiel zeigt, dass mit Methylparaben beschichtete Teilchen erzeugt werden können durch ein Erhitzungs-Kühlungs-Verfahren, zusätzlich zu dem Säure-Base-Verfahren des vorhergehenden Beispiels. Dieses Beispiel verdeutlicht auch, dass ein Gemisch von zwei Phasen dispergiert werden kann.

[0237] Lecithin (EPIKURON 200, 0,418 Gramm) wurde mit 0,234 Gramm Oleylalkohol und 0,461 Gramm auf pH 3 angesäuertem Wasser vermischt, wodurch ein Gemisch eines nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials und eines nano-strukturierten, umgekehrt hexagonalen Phasenmaterials entstand. Daraus wurden 0,50 Gramm entnommen, 0,049 Gramm Methylparaben hinzu gegeben und gut gemischt. Dies wurde auf 120°C erhitzt, während es heiß war gerührt, und dann wieder auf 120°C erhitzt. Das Reagenzglas wurde aus dem Ofen entfernt, und das Reagenzglas wurde 5 Minuten lang in kaltes Wasser gehalten. Danach wurde der Schraubverschluss entfernt, zwei Milliliter einer 2% PLURONIC F-68 Lösung, die mit HCL auf pH 3 angesäuert wurden, wurden überlagert, und die Probe wurde gerührt, geschüttelt und schließlich mit Ultraschall bestrahlt. Eine Untersuchung in einem Lichtmikroskop zeigte Mikroteilchen von einer Größe im Bereich von 2–10 Mikrons. Überschüssiges, kristallines Methylparabenmaterial sah man auch.

[0238] Dieses Beispiel verdeutlicht, dass ein Gemisch von zwei koexistenten, nanostrukturierten Phasen das Innere der Mikroteilchen vorsehen kann. Dies könnte wichtig sein, zum Beispiel, in der Medikamentenlieferung mit gesteuerter Freisetzung, wo ein Gemisch von zwei Phasen, jede mit einem Medikament beladen, verwendet werden könnte, um eine erwünschtes Pharmakokinetik zu erreichen: zum Beispiel mit einem Gemisch einer umgekehrt hexagonalen Phase und einer kubischen Phase, die Freisetzung von diesen zwei Phasen folgt unterschiedlicher Kinetik, aufgrund der unterschiedlichen Geometrie der Porenräume, und die resultierende Kinetiken würden eine Kombination dieser zwei Profile sein.

BEISPIEL 11

[0239] Dieses Beispiel zeigt, dass wasserfreies Teilcheninnere hergestellt werden kann, wie zum Beispiel für den Schutz von wasserempfindlichen Verbindungen.

[0240] Das gleiche Verfahren, das in der Zubereitung von Beispiel 10 verwendet wurde, wurde verwendet in der Zubereitung des nano-strukturierten, bikontinuierlichen, umgekehrt kubischen, flüssig-kristallinen Phasenmaterials, aber das Wasser wurde durch Glyzerol ersetzt, welches im Überfluss vorhanden war). Die Mengen waren: 0,418 Gramm Lecithin, 0,152 Gramm Oleylalkohol, 0,458 Gramm Glyzerol, und 0,052 Gramm Methylparaben. Das Ergebnis war eine milchig-weiße Dispersion von Mikroteilchen, die mit Methylparaben beschichtet waren.

[0241] Der Schutz von wasserempfindlichen, aktiven Verbindungen ist wichtig, zum Beispiel in oralen Gesundheitsprodukten, die aktive, hydrolytisch instabile Wirkstoffe eingebaut haben.

BEISPIEL 12

[0242] In diesem Beispiel wurde Capsaicin in Teilchen eingebaut, die mit Kaliumnitrat beschichtet sind, und wo das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial auf extrem teuren, oberflächenaktiven Stoffen basiert. Die Beschichtung kann durch einfache Zugabe von Wasser leicht entfernt werden – wie zum Beispiel in einer das Getreide besprühende Pistole, die einen Strom der Dispersion mit einem Strom von Wasser vereint, während es die Flüssigkeit zu Tropfen aerosolisiert. Man beachte, dass das Kaliumnitrat einem zweifachen Zweck als ein Düngemittel dienen würde.

[0243] Die nicht ionischen, oberflächenaktiven Stoffe „OE2“ (0,597 Gramm) und „OE5“ (0,402 Gramm) wurden mit 0,624 Gramm Wasser, das mit Kaliumnitrat angesättigt wurde, vermischt. Zu diesem Gemisch wurde die aktive Verbindung Capsaicin (in reiner, kristalliner Form, erhalten von Snyder Seed Corporation) in der Menge von 0,045 Gramm hinzu gegeben. Als nächstes wurden 0,552 Gramm dieses Gemischs entfernt, 0,135 Gramm Kaliumnitrat wurden hinzugefügt, und das gesamte Gemisch wurde 5 Minuten lang auf 80 °C erhitzt. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch das Entnehmen einer 2%-igen wässrigen Lösung von PLURONIC F-68 und deren Sättigung mit Kaliumnitrat. Das geschmolzene Gemisch wurde geschüttelt, um es zu vermischen, und dann für 2 Minuten zurück in den 80°C Ofen getan. Das Reagenzglas wurde dann in 20°C Wasser 5 Minuten lang getaucht, bei dem Punkt wurde die obere Lösung überlagert, und das gesamte Gemisch wurde mit einem Spatel gemischt, verschlossen, geschüttelt und mit Ultraschall bestrahlt. Das Ergebnis war eine Dispersion von mit Kaliumnitrat beschichteten Mikroteilchen, die den aktiven Inhaltsstoff Capsaicin im Inneren enthielten.

[0244] Als die Dispersion mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt wurde, wurde die Beschichtung gelöst (in Übereinstimmung mit der hohen Löslichkeit von Kaliumnitrat in Wasser bei Raumtemperatur), und dies wurde ersichtlich in einer raschen Ausflockung und Zusammenschluss der Teilchen zu großen Brocken. Das Innere jedes Teilchens war ein klebriges Flüssigkristall, so dass in der Abwesenheit einer Beschichtung eine Ausflockung und ein Zusammenschluss auftreten.

[0245] Das Beispiel, das wir hier diskutieren, ist das eines Sprays, das auf Zierpflanzen und/ oder landwirtschaftlichem Getreide verwendet werden würde, und Tiere vom Essen der Blätter abschrecken würde. Wir waren erfolgreich in der Einkapselung der Verbindung Capsaicin, das eine ungiftige Verbindung ist (aufzufinden in rotem Pfeffer und Paprika), welches bei Konzentrationen in dem Bereich von einigen Teilen pro Million ein brennendes Gefühl im Mund verursacht. Capsaicin ist bereits kommerziell verwendet worden als ein Abschreckungsmittel für Nagetiere und andere Tiere.

[0246] Reines Capsaicin wurde in dem kubischen Phaseninneren von Teilchen, die eine Beschichtung aus kristallinem Kaliumnitrat haben – Salpeter – eingekapselt. Die äußere Lösung, außerhalb der Teilchen, war eine gesättigte, wässrige Lösung von Kaliumnitrat, das die Auflösung der Beschichtung verhindert, bis sie verdünnt ist; eine Verdünnung der Dispersion mit Wasser von ungefähr 1 : 1 ergab eine fast vollständige Auflösung der Teilchenbeschichtungen. (Diese Auflösung wurde auf Videoband aufgezeichnet und nach Betrachtung des Bandes wurde klar, dass es eine Auflösung der Beschichtung und nachfolgenden Zusammenschluss der Teilcheninneren gab.) Nach Verdünnung und darauf folgender Auflösung der Beschichtung wurde das Teilcheninnere frei gelegt, wobei dies eine kubische Phase mit den folgenden bedeutenden Merkmalen war:

- A) es war in Wasser unlöslich;
- B) es war extrem klebrig, haftend; und
- C) es hat eine sehr hohe Viskosität.

[0247] Zusammen weisen diese drei Merkmale darauf hin, dass die entschichteten, kubischen Phasenteilchen an Pflanzenblättern haften bleiben sollten, und Merkmal A bedeutet, dass sie sich nicht auflösen werden, wenn es darauf regnet.

[0248] Die selben drei Merkmale waren auch bedeutend für den Erfolg von Tierversuchen der kubischen Massenphase, die als eine gesteuerte Freisetzungspaste verwendet wurde, in der Lieferung von pharmazeutischen Wirkstoffen für photodynamische Therapie (PDT) für die Behandlung von oralem Krebs.

[0249] Die Konzentration von Capsaicin, die in den kubischen Phasenteilchen erreicht wurde, war zwei Ordnungsgrößen höher als in pharmazeutischen Zubereitungen, die in der Behandlung von Arthritis verwendet werden. Höhere Ladungen, vielleicht so hoch wie 20%, könnten möglich sein.

[0250] Vom Standpunkt der gewerblichen Nutzbarkeit sind die Bestandteile in der Dispersion extrem preiswert, und alle sind für die Verwendung in Nahrungsmitteln, für Themenanwendung und ähnlichem zugelassen. Zusätzlich ist Kaliumnitrat ein wohl bekanntes Düngemittel.

BEISPIEL 13

[0251] Dieses Beispiel verwendet Capsaicin/Kaliumnitrat, wie das vorhergehende Beispiel, aber hier basiert das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial auf Lecithin, welches eine wesentliche Verbindung im Pflanzen- und Tierleben ist, und billig erhalten werden kann. Dieses nanostrukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial ist auch in einem breiten Temperaturbereich stabil, mindestens bis 40°C, auf die man unter normalen Wetterbedingungen treffen könnte.

[0252] Sojalecithin (EPIKURON 200), in der Menge

von 1,150 Gramm, wurde mit 0,300 Gramm Oleylalkohol, 1,236 Gramm Glyzerol, und 0,407 Gramm Kaliumnitrat gemischt. Das aktive Capsaicin wurde zu diesem in der Menge von 0,150 Gramm hinzu gegeben, und das Gemisch wurde gründlich gemischt. Als nächstes wurden 0,50 Gramm Kaliumnitrat hinzu gegeben, und das gesamte Gemisch wurde 5 Minuten lang auf 120°C erhitzt. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Entnahme von 2% wässriger Lösung PLURONIC F-68 und es wurde mit Kaliumnitrat angesättigt. Das geschmolzene Gemisch wurde gerührt, und dann 3 Minuten lang in den 120°C Ofen zurück getan. Das Reagenzglas wurde 5 Minuten lang in kaltes Wasser gehalten, und an diesem Punkt wurde die obere Lösung überlagert, und das gesamte Gemisch wurde mit einem Spatel gemischt, mit einem Deckel verschlossen, geschüttelt, und mit Ultraschall bestrahlt, und dann 30 Zyklen lang zwischen Schütteln und Ultraschall abgewechselt. Das Ergebnis war eine Dispersion von Mikroteilchen, die mit Kaliumnitrat beschichtet sind, und die den aktiven Inhaltsstoff Capsaicin in dem Inneren bei einem Niveau von ungefähr 5% enthalten. Kristalle mit überschüssigem Kaliumnitrat waren auch anwesend.

BEISPIEL 14

[0253] In diesem Beispiel wurde gezeigt, dass mit Kupfereisencyanid beschichtete Teilchen gegen Schub resistent sind. Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,296 Gramm Sonnenblumenglyzeriden (DIMODAN LS) mit 0,263 Gramm von 10%er wässriger Lösung Kaliumeisencyanid. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,021 Gramm Kupfersulfat und 0,063 Gramm PLURONIC F-68 zu 4,44 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial überlagert, das Reagenzglas wurde mit einem Schraubverschluss verschlossen, und das System wurde 45 Minuten lang mit Ultraschall bestrahlt. Das Ergebnis war eine hohe Konzentration von Mikroteilchen, die mit Kupfereisencyanid beschichtet sind, und Durchmesser in dem Größenbereich von 3 Mikron haben. Dieses Verfahren stellt Mikroteilchen her, ohne Temperaturschwankungen zu erfordern, außer jene, die mit Ultraschall in Verbindung gebracht werden, und diese können vermieden werden, wenn eine andere Form der Emulgierung verwendet wird. Des Weiteren waren keinen pH Schwankungen erforderlich.

[0254] Wenn ein Tropfen zwischen Objektträger und Deckglas für eine mikroskopische Untersuchung platziert wurde, dann wurde festgestellt, dass die mit Kupfereisencyanid beschichteten Teilchen recht resistent gegen Schub waren; wenn das Deckglas über die Dispersion gerieben wurde, führte leichter Druck mit den Fingern zu keinem bemerkbaren Verlust an Form oder Zusammenschluss der Teilchen. Dies

stand im Gegensatz zu, zum Beispiel Teilchen, die mit Magnesiumhydrogencarbonat beschichtet sind, wo leichter Druck einen hohen Grad an Formverlust und Verlust des Zusammenschlusses der Teilchen führte. Diese Beobachtungen standen in Übereinstimmung mit der hohen Steifheit von Kupfereisencyanid.

[0255] Teilchen mit Beschichtungen, die gegen Schub resistent sind, könnten in Anwendungen wichtig sein, welche das Pumpen von Teilchen erfordern, wo traditionelle, polymerbeschichtete Teilchen dafür bekannt sind, aufgrund der Degradierung der Beschichtung bei Schub unter lebenslänglichen Einschränkungen zu leiden.

BEISPIEL 15

[0256] In diesem Beispiel wurde Capsaicin mit einer recht hohen Beladung, genauer gesagt 9 Gewichtsprozent, in das Innere von kristallbeschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung eingebaut. Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde hergestellt durch das Mischen von 0,329 Gramm Lecithin, 0,109 Gramm Oleylalkohol, 0,611 Gramm Glycerol, und 0,105 Gramm Capsaicin (erhalten in kristalliner Form als Geschenk von Snyder Seed Corp., Buffalo, NY). Zu dieser kubischen Phase wurden 0,046 Gramm Kupfersulfat hinzu gegeben. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch das Mischen von 0,563 Gramm 10%er wässriger Kaliumeisencyanidlösung mit 2,54 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf das kubische Phase-Kupfersulfatgemisch überlagert, und das Reagenzglas wurde 2 Stunden lang mit Ultraschall bestrahlt. Die Reaktion, die Kupfereisencyanid bildet, war leicht nachweisbar durch die tiefe rot-braune Farbe der Verbindung. Am Ende der Zeit wurde die kubische Phase in mit Kupfereisencyanid beschichtete Teilchen dispergiert. Die Beschichtung bestand auf Kupfereisencyanid, welches ein starkes Material ist und einige ausgewählte Durchlässigkeiten für Sulfationen hat. Da dieses Beschichtungsmaterial ein robuster Kristall ist, wie in Beispiel 14 zu sehen ist, und Capsaicin extrem unangenehm für den Geschmack von Nagetieren ist, könnten diese Teilchen nützlich sein als Nagetierabschreckungsmittel in der Verhinderung von Schaden an gewellten Boxen, landwirtschaftlichen Pflanzen, etc., insbesondere dort wo die Teilchen gegen mäßigen Schub resistent sein müssen (wie während der Herstellung der mit Teilchen verschnürten Boxen, oder Ablagerung der Teilchen auf Pflanzen), vor der Nagetätigkeit der Nagetiere, was die Mikroteilchen öffnen würde und das Capsaicin mit den Geschmackszellen der Tiere in Berührung bringen würde.

BEISPIEL 16

[0257] In diesem Beispiel wurden Mikroteilchen mit einer Kupfereisencyanidbeschichtung hergestellt

durch die Verwendung des gleichen Verfahrens wie in Beispiel 14, aber in diesem Fall wurde ein Antikörper als der aktive Wirkstoff eingebaut. Insbesondere ein anti-3',5'zyklische Adenosinmonophosphat(AMP) Antikörper wurde als ein aktiver Wirkstoff bei einer Beladung von 1 Gewichtsprozent des Inneren eingebaut. Eine kubische Phase wurde zubereitet durch das Mischen von 0,501 Gramm Sonnenblumenglyzeriden mit 0,523 Gramm Wasser. Kaliumeisencyanid, in der Menge von 0,048 Gramm, wurde zu der kubischen Phase hinzu gegeben, zusammen mit ungefähr 0,010 Gramm des Antikörpers. Überschüssige, wässrige Lösung wurde nach dem Zentrifugieren entfernt. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,032 Gramm Kupfernitrat und 0,06 Gramm PLURONIC F-68 zu 3,0 Gramm Wasser. Nach Überlagerung der oberen Lösung und Bestrahlung mit Ultraschall erhielt man eine milchig-weiße Dispersion von Mikroteilchen, die mit Kupfereisencyanid beschichtet sind. Solche Teilchen könnten in einer biotechnologischen Einrichtung, wie zum Beispiel einem Bioreaktor, nützlich sein, in dem die steife Kupfereisencyanidbeschichtung nützlich sein würde in der Begrenzung der Freisetzung während gemäßigten Schubbedingungen (zum Beispiel in einem unter Druck stehenden Einlass), die vor der erwünschten Freisetzung von Beschichtung und Verfügbarkeit des bioreaktiven Antikörpers vorherrschten.

BEISPIEL 17

[0258] In diesem Beispiel bildet Ethylhydrokupfer eine extrem harte Schale aus. In diesem Beispiel wurde ein Säure-Base-Verfahren verwendet.

[0259] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,648 Gramm Sonnenblumenglyzeriden (DIMONDAN LS) mit 0,704 Gramm Wasser. Dazu wurden 0,054 Gramm Ethylhydrokupfer und eine Spur von Methylenblaufarbstoff hinzu gegeben. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 1,01 Gramm von 0,1 M Natriumhydroxid und 0,052 Gramm PLURONIC F-68 zu 3,0 Gramm Wasser. Nach Überlagerung der oberen Lösung auf den Flüssigkristall wurde das System mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer Dispersion von mit Ethylhydrokupfer (freie Base) beschichteten Mikroteilchen führte. Die meisten der Teilchen waren kleiner als ein Mikron, wenn man sie mit einem Lichtmikroskop untersucht.

[0260] Teilchen, die ihre Integrität während der Austrocknung beibehalten könnten nützlich sein, zum Beispiel für die langsame Freisetzung von landwirtschaftlich aktiven Wirkstoffen (Herbizide, Pheromone, Pestizide, etc.), wo trockene Wetterbedingungen die vorzeitige Freisetzung von weniger resistenten Teilchen verursachen könnte.

BEISPIEL 18

[0261] In diesem Beispiel wurden mit Leucin beschichtete Teilchen durch ein Erhitzungs-Kühlungs-Protokoll erzeugt.

[0262] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 1,51 Gramm Sonnenblumenglyzeriden (DIMONDAN LS) mit 0,723 Gramm Wasser. Zu 0,52 Gramm des nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials, das aus diesem Gemisch entnommen wurde, wurden 0,048 Gramm DL-Leucin hinzugegeben. Das Gemisch wurde gut gerührt und auf 80 °C erhitzt, dann wurde es durch Eintauchen in Wasser auf Raumtemperatur gekühlt. Sofort wurde eine 2%-ige Lösung PLURONIC F-68 in Wasser überlagert, das Gemisch geschüttelt und dann mit Ultraschall bestrahlt. Dies führte zu einer milchigen Dispersion von Mikroteilchen, die mit Leucin beschichtet sind.

[0263] Die Fähigkeit die gleiche Beschichtung (in diesem Fall Leucin) entweder durch ein thermales Verfahren oder ein Säure-Base-Verfahren herzustellen, sieht eine wichtige Flexibilität in der Herstellung vor, da zum Beispiel bestimmte aktive Wirkstoffe (zum Beispiel Proteine) sehr leicht mit Temperatur denaturiert werden, aber recht resistent gegenüber pH sein können, wohingegen andere Verbindungen resistent gegen Temperatur sein können, aber bei saurem oder basischen pH hydrolysiert werden können.

BEISPIEL 19

[0264] Dieses Beispiel zeigt, dass Bestandteile des Inneren von der Berührung mit Sauerstoff geschützt werden können, auch wenn Sauerstoff in das äußere Medium (hier Wasser) perlt.

[0265] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial (mit überschüssigem Wasser) wurde zubereitet durch das Mischen von 2,542 Gramm Sonnenblumenglyzeriden mit 2,667 Gramm Wasser. Daraus wurden 0,6 Gramm des nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials entnommen. Als nächstes wurden 0,037 Gramm DL-Leucin und 0,487 Gramm von 1 M HCl gemischt und getrocknet, danach wurden 0,102 Gramm Wasser hinzugefügt, um eine Lösung von Leucinhydrochlorid zu erhalten, die zu den 0,6 Gramm des nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials hinzu gegeben wurde, gemeinsam mit einer Spur rotem Methylfarbstoff. Das nanostrukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial hatte eine starke gelbe Farbe, aber wenn es als ein Film ausgebreitet wurde, veränderte es sich aufgrund von Oxidation in ungefähr 3 Minuten zu karminrot. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch das Mischen von 0,511 Gramm 1 M Natriumhydroxid, 0,013 Gramm PLURONIC F-68, und 2,435 Wasser. Eine

Dispersion von mit Leucin beschichteten, Methylrot enthaltenden Mikroteilchen wurde zubereitet durch Überlagerung der oberen Lösung auf den Flüssigkristall und Bestrahlung mit Ultraschall. Es wurde überprüft, dass eine Lösung von Methylrot in Wasser, mit oder ohne zugegebenem F-68, sich schnell von gelb nach karminrot verändert, wenn Luft durchgeblasen wurde. Als dann Luft durch die Dispersion von Methylrot enthaltenden Mikroteilchen durchgeblasen wurde, wurde festgestellt, dass die Farbe sich nicht von gelb veränderte, und daher zeigte, dass die Einkapselung des Methylrot innerhalb der Mikroteilchen das Methylrot gegen Oxidation geschützt hat.

[0266] Teilchen wie diese, die die aktiven Verbindungen von der Berührung mit Sauerstoff schützen können, könnten nützlich sein für den Schutz von gegen Sauerstoff empfindlichen Verbindungen, wie zum Beispiel während langer Lagerung von zum Beispiel Eisennahrungsmittelzusätzen.

BEISPIEL 20

[0267] In diesem Beispiel wurde der Wasserersatz Glyzerol in beiden, in dem inneren, nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterial, und als die äußere (durchgängige) Beschichtung, verwendet, und daher wurde im Wesentlichen Wasser aus der Dispersion ausgeschlossen.

[0268] Eine Dispersion von Mikroteilchen wurde zubereitet durch die Verwendung von Glyzerol anstelle von Wasser, durch das Mischen von Sojalecithin und Oleylalkohol in dem Verhältnis von 2,4 : 1, dann Zugabe von überschüssigem Glyzerol und Mischen und Zentrifugieren. Eine Menge von 0,70 Gramm dieses nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials wurde gemischt mit 0,081 Gramm Methylparaben. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von Cetylpyridinbromid zu Glyzerol auf dem Niveau von 2%. Die nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial – Methylparabenmischung wurde verschlossen und auf 120°C erhitzt, gut gemischt und wieder auf 120°C erhitzt, und dann in kaltes Wasser gehalten, an welchem Punkt die obere Phase überlagert wurde und das Reagenzglas (mit einem Schraubverschluss) verschlossen und mit Ultraschall bestrahlt wurde. Dieses führte zu Mikroteilchen, die mit Methylparaben beschichtet sind, in einer durchgängigen Glyzerinphase. Solch eine auf Glyzerol basierende Dispersion ist in der Mikroeingekapselung von wasserempfindlichen, aktiven Wirkstoffen von Interesse.

[0269] Durch das Verwenden von Mikroteilchendispersionen wie diesen, können hydrolytisch instabile, aktive Wirkstoffe, die in einem weiten Anwendungsbereich anzutreffen sind, gegen die Berührung mit Wasser sogar nach der Freisetzung der Beschichtung geschützt werden.

BEISPIEL 21

[0270] Ähnlich dem obigen Beispiel 6, wo Zink verwendet wird, um eingekapseltes Methylenblau herauszufordern, aber hier ist die Beschichtung aus Kaliumnitrat. Zusätzlich wird die gleiche Dispersion auch einer Herausforderung von Kaliumdichromat ausgesetzt.

[0271] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,667 Gramm Sojalecithin, 0,343 Gramm Oleylalkohol, 0,738 Gramm Glycerol und einer Spur von Methylenblau. Zu 0,52 Gramm der ausgeglichenen Phase wurden 0,225 Gramm Kaliumnitrat hinzugefügt. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 2%-igem PLURONIC F-68 zu einer gesättigten, wässrigen Lösung Kaliumnitrat. Dies wurde überlagert auf das Flüssigkristall, und das System wurde mit Ultraschall bestrahlt, bis das Flüssigkristall in Mikroteilchen dispergiert war, die mit Kaliumnitrat beschichtet sind. Die Farbe der Dispersion war hellblau. Zwei Versuche wurden dann verwendet um zu zeigen, dass das Methylenblau durch Einkapselung in dem Mikroteilchen geschützt war. Zu ungefähr 1 ml dieser Dispersion wurden ungefähr 0,1 Gramm von fein zerstäubtem Zink gegeben; wenn zerstäubtes Zink Methylenblau in Lösung berührt, dann verursacht es einen Farbverlust. Nach dem Schütteln wurde das Gemisch sehr kurz zentrifugiert, mit ungefähr 10 Sekunden Gesamtzeit für das Beladen in die Zentrifuge hinein, Zentrifugieren, und das Entfernen aus der Zentrifuge; dies geschah, um eine Wechselwirkung des Zink in der Bestimmung der Farbe der Methylenblau enthaltenden Teilchen zu vermeiden. Es wurde festgestellt, dass es einen sehr geringen, wenn gar irgendeinen, Abfall in blauer Farbe von der Behandlung mit Zink gab, was zeigte, dass die Mikroteilchenbeschichtung das Methylenblau von der Berührung mit Zink schützte. Dann wurde Kaliumdichromat zu einem anderen Aliquot der ursprünglichen, hellblauen Dispersion hinzugefügt. Dies veränderte die Farbe zu einer grünlichen Farbe, mit keinem Hinweis auf das Violett-Braun, das entsteht, wenn Methylenblau in Lösung mit Kaliumdichromat in Berührung tritt.

[0272] Beschichtete Teilchen dieses Beispiels sind gekennzeichnet durch ein extrem kosteneffektives Beschichtungsmaterial, Kaliumnitrat, und schützen trotzdem aktive Verbindungen gegen chemischen Verfall durch äußere Bedingungen, wodurch sie von potentieller Bedeutung werden, zum Beispiel in landwirtschaftlicher, langsamer Freisetzung.

BEISPIEL 22

[0273] Dies sieht ein Beispiel von Mikroteilchen mit einer durchlässigkeitsselktiven Beschichtung einer Einschlussverbindung vor. Diese besondere Einschlussverbindung, ein so genannter Werner-Komplex, hat die Eigenschaft, dass die Porosität erhalten

bleibt, wenn das Gastmolekül entfernt wird. Be- schichtungen von Clathrat und Einschlussverbindungen sind als Beschichtungen mit selektiver Porosität von Interesse, wo die Selektivität für Freisetzung oder Absorption auf Molekulargröße, Form und/ oder Polarität basieren kann.

[0274] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zuerst zubereitet durch das Mischen von 0,525 Gramm Sonnenblumenglyzeriden (DIMODAN LS) mit 0,400 Gramm Wasser. Dazu wurden 0,039 Gramm Manganchlorid ($MnCl_2$) und 0,032 Gramm Natriumthiocyanat hinzugefügt. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,147 Gramm 4-Picolin(4-Methylpyridin) zu 3,0 ml einer 2%-igen wässrigen Lösung von PLURONIC F-68. Die obere Lösung wurde auf das Flüssigkristallgemisch überlagert, das Reagenzglas wurde verschlossen und mit Ultraschall bestrahlt. Das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial wurde daher in Mikroteilchen dispergiert, die mit der Manganform des Werner-Komplexes, genauer gesagt $Mn(NCS)_2(4-McPy)_4$, beschichtet sind.

[0275] Die Beschichtung in diesem Beispiel könnte Verwendung finden in der Entfernung von Schwermetallen aus industriellen Strömen. In diesem Fall kann die Beschichtung ein poröser Kristall sein – bekannt als Clathrat – der es atomaren Ionen erlaubt, durch die Beschichtung hindurch und in das kubische Phasennere hinein zu gelangen, welches ein absorbierender Stoff mit einer extrem hohen Kapazität für Ionen ist, aufgrund der hohen Oberflächenladungsdichte (unter Verwendung eines anionischen, oberflächenaktiven Stoffs, oder mehr selektierenden Chelatgruppen, wie zum Beispiel Bipyridingruppen, etc.). Am wahrscheinlichsten würden bleibende Poren das Beste sein. Die Selektivität, die durch die Clathratbeschichtung erlangt wird, umgeht die Reduktion der Kraft des Sorptionsmittels, die unausweichlich ist bei traditionellen Sorptionsmitteln (wie zum Beispiel aktiviertem Kohlenstoff und makro-netzartigen Polymeren), aufgrund von größeren Verbindungen, die mit den Zielschwermetallionen um die vorhandenen Adsorptionsstellen kämpfen. Die Regeneration des Sorptionsmittels könnte durch Ionenaustausch erfolgen, während die Teilchen und Beschichtungen intakt bleiben (dieser letztere Schritt würde zufälligerweise ein Beispiel für Freisetzung sein).

BEISPIEL 23

[0276] In diesem Beispiel wurden Teilchen mit einer äußeren Beschichtung, die Methylparaben aufweist und einen speziellen Farbstoff in dem nanostrukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterial gelagert hat, herausgefordert mit einer Cyanidverbindung, die eine Farbveränderung bei dem Ereignis einer Berührung mit dem Farbstoff verursachen würde. Da das Cyanidion extrem klein ist, zeigt der Erfolg dieses Tests, dass die Beschichtung

sogar für sehr kleine Ionen undurchlässig ist.

[0277] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,424 Gramm Sonnenblumenglyzeriden und 0,272 Gramm Wasser. Dazu wurden 0,061 Gramm Methylparaben und eine Spur von dem Farbstoff 1,2-Pyridylazo-2-naphthol hinzugefügt. Eine obere Lösung von 1%-igem Cetylpyridinbromid wurde zubereitet. Der Flüssigkristall wurde in einem 120°C Ofen 5 Minuten lang erhitzt, kräftig umgerührt, wieder erhitzt, dann in kaltes Wasser getaucht, bei welcher Zeit die obere Lösung überlagert wurde, das Reagenzglas verschlossen, und dann in ein Ultraschallgerät getan. Das Ergebnis war eine Dispersion von mit Methylparaben beschichteten Mikroteilchen, mit einer Durchschnittsgröße in dem Bereich von 1 Mikron. Kupfercyanid wurde dann verwendet um zu verdeutlichen, dass der Farbstoff von der Berührung mit der äußeren Phase geschützt wurde. Wenn Kupfercyanid zu einer Lösung von 1,2-Pyridylazo-2-naphthol hinzugefügt wurde (ob in Anwesenheit von F-68 oder nicht), verändert sich die Farbe von orange zu stark violett. Wenn jedoch das Kupfercyanid zu einem Aliquot der Dispersion von Farbstoff enthaltenden Teilchen hinzu gegeben wurde, gab es keine Farbveränderung, was zeigte, dass der Farbstoff von der Berührung mit dem Kupfercyanid durch die Methylparabenbeschichtung geschützt wurde. Man kann errechnen, dass die Diffusionszeit eines Eisenions in das Zentrum eines 1 Mikron Teilchens hinein in dem Bereich von einigen Sekunden oder weniger liegt, was die Farbveränderung nicht verhindert hätte, hätte die Beschichtung das Teilchen nicht verschlossen.

[0278] Der Schutz von aktiven Verbindungen von der Berührung mit Ionen aus der äußeren Umgebung könnte nützlich sein, zum Beispiel in der Medikamentenlieferung, insbesondere bei der Lieferung eines Polyelektrolyts, das zu einem Komplex werden könnte und inaktiviert werden könnte durch die Berührung mit multivalenten Ionen.

BEISPIEL 24

[0279] In diesem Beispiel wurde der Cyanidionentest des vorherigen Beispiels für mit Kaliumnitrat beschichtete Teilchen wiederholt.

[0280] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,434 Gramm Sonnenblumenglyzeriden und 0,215 Gramm Wasser. Dazu wurden 0,158 Gramm Kaliumnitrat und eine Spur von dem Farbstoff 1,2-Pyridylazo-2-naphthol hinzugefügt. Eine obere Lösung von 1%-igem Cetylpyridinbromid in gesättigtem, wässrigem Kaliumnitrat wurde zubereitet. Der Flüssigkristall wurde in einem 120°C Ofen 5 Minuten lang erhitzt, kräftig umgerührt, wieder erhitzt, dann in kaltes Wasser getaucht, bei welcher Zeit die obere Lösung überlagert wurde, das Reagenzglas verschlossen, und dann in ein Ultraschall-

gerät getan. Das Ergebnis war eine Dispersion von mit Kaliumnitrat beschichteten Mikroteilchen. Wenn Kupfercyanid zu einer Lösung von 1,2-Pyridylazo-2-naphthol hinzugefügt wurde (ob in Anwesenheit von F-68 oder nicht), verändert sich die Farbe von orange zu stark violett. Wenn Kupfercyanid zu einem Aliquot der Dispersion von Farbstoff enthaltenden Teilchen hinzu gegeben wurde, gab es nur eine geringe Farbveränderung, was zeigte, dass der Farbstoff von der Berührung mit dem Kupfercyanid durch die Kaliumnitratbeschichtung im Wesentlichen geschützt wurde.

[0281] Die Verwendung dieser Teilchen ähnelt jener in Beispiel 23, aber die kosteneffektive Kaliumnitratbeschichtung wurde in diesem Beispiel genutzt.

BEISPIEL 25

[0282] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,913 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200), 0,430 Gramm Oleylalkohol und 0,90 Gramm Glyzerol (überschüssiges Glyzerol). Nach gründlichem Mischen und Zentrifugieren wurden 0,50 Gramm des nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials entfernt und 0,050 Gramm dibasisches Natriumphosphat hinzugefügt. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,10 Gramm Kalziumchlorid auf 3 ml einer wässrigen Lösung, die 2%-iges PLURONIC F-68 und 1% Cetylpyridinbromid enthält. Nach Überlagerung der oberen Lösung auf das Flüssigkristall – Natriumphosphatgemisch wurde das Reagenzglas verschlossen und mit Ultraschall bestrahlt. Das Ergebnis war eine Dispersion von Mikroteilchen, die mit einem Kalziumphosphat beschichtet sind. Kalziumphosphatbeschichtungen waren in biologischen Zusammenhängen von natürlichem Interesse, da Kalziumphosphate ein Hauptbestandteil von Knochen, Zähnen und anderen strukturellen Bausteinen ist.

BEISPIEL 26

[0283] Dieses Beispiel zeigt, dass die mit Magnesiumcarbonat beschichteten Teilchen in dem Beispiel ihre Integrität nach der Austrocknung beibehalten, das ist, wenn die äußere Wasserphase ausgetrocknet wurde. Daher können trockene Pulver hergestellt werden, während das Innere als ein wasserreiches, flüssig-kristallines Phasenmaterial erhalten bleibt.

[0284] „Holz-Sorbit Verbindung“ Zubereitung. Als erstes wurde eine „Holz-Sorbit Verbindung“ wie folgt zubereitet: Eine Menge von 110 Gramm Holzöl (erhalten aus Chinaholzöl von Alnor Oil) wurde in einem Reaktionskolben mit 11,50 Gramm Sorbit vereint. Der Kolben wurde mit Argon durchströmt, verschlossen und auf 170°C erhitzt, und magnetisch gerührt. Natriumcarbonat (3,6 Gramm) wurde hinzu gegeben und das Gemisch wurde bei 170°C eine Stunde lang ge-

röhrt. An diesem Punkt wurden 3,4 Gramm 3-Chloro-1,2-propandiol hinzugefügt, und das Gemisch wurde auf Raumtemperatur gekühlt. Fünfundsiebzig Milliliter der ölichen Phase dieser Reaktion wurden mit 300 ml Aceton vermischt, und ein weißer Niederschlag wurde nach dem Zentrifugieren entfernt. Als nächstes wurden 18 Gramm Wasser und 100 ml Aceton hinzu gegeben, das Gemisch zentrifugiert, und ein öliger Überstand auf dem Boden entfernt. Dann wurden 44 Gramm Wasser hinzugefügt, und die Bodenphase wurde wieder gesammelt und verworfen. Schließlich wurden 20 Gramm Wasser hinzugefügt, und diesmal wurde der ölige Überstand von dem Boden gesammelt und unter einem Argonstrom getrocknet. Dies führte zu ungefähr 50 ml eines fettigen Holzsäureesters von Sorbit, was von nun an als „Holz-Sorbit Produkt“ bezeichnet wird.

[0285] Beispiel 26A. Ein nano-strukturiertes, umgekehrte bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,110 Gramm des „Holz-Sorbit Produkts“, 0,315 Gramm Sojalecithin, und 0,248 Gramm Wasser, gründliches Mischen und Zentrifugieren. Dazu wurden 0,085 Gramm Kaliumcarbonat hinzugefügt. Eine obere Lösung wurde dann zubereitet durch die Zugabe von 0,118 Gramm PLURONIC F-68 und 0,147 Gramm Magnesiumsulfat zu 5,34 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf den Flüssigkristall überlagert, und das Reagenzglas verschlossen, geschüttelt, für 2 Stunden mit Ultraschall bestrahlt, und schließlich wieder gut geschüttelt. Das Ergebnis war eine milchig-weiße Dispersion von mit Magnesiumcarbonat-hydroxid beschichteten Mikroteilchen. Diese wurde durch Zugab von zwei Teilen Wasser auf einen Teil Dispersion verdünnt, um überschüssiges, anorganisches, kristallines Material zu lösen. Ein kleiner Tropfen der Dispersion wurde sanft auf die Oberfläche eines Objektträgers ausgebreitet, und durfte dort trocknen. Nach 10 Minuten Trocknen war das Wasser außerhalb der Teilchen fast vollständig verdunstet. Eine mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die Teilchen trotzdem ihre Form beibehielten, und nicht amorphe Flocken wurden, wie es beobachtet wurde, wenn unbeschichtete Teilchen in einer ähnlichen Art und Weise getrocknet wurden (wie das getrocknete, flüssig-kristalline Gemisch zu einer Flüssigkeit wird).

[0286] Beispiel 26B. Die in Beispiel 26A erzeugte Dispersion wurde auf 40°C erhitzt. Gemäß den Ermittlungen des Phasenverhaltens war bei dieser Temperatur die innere Phase ein nano-strukturiertes, flüssiges L2 Phasenmaterial. Die Dispersion blieb milchig-weiß, und unter dem Mikroskop zeigte sich die Zurückhaltung der Mikroteilchen ebenso. Da diese L2 Phase Öl, Wasser und einen oberflächenaktiven Stoff (genauer gesagt Lecithin) enthält, war es auch eine nano-strukturierte Mikromulsian.

BEISPIEL 27

[0287] In diesem Beispiel wurden Rezeptorproteine

innerhalb der Matrix eines nanostrukturierten, umgekehrte bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials in dem inneren Kern von mit Magnesiumcarbonat beschichteten Teilchen abgelagert, danach wurden die beschichteten Teilchen in einem Hydrogel eingebettet. Die Beschichtung auf den Teilchen kann verwendet werden, um das Rezeptorprotein während dem Transport und der Lagerung zu schützen, und dann durch Waschen kurz vor der Verwendung leicht entfernt werden. Dieses Beispiel und Beispiel 28 deuten die Verwendung von beschichteten Teilchen der vorliegenden Erfindung an für, zum Beispiel Affinitätschromatographie, wobei Hydrogelkugelchen verwendet werden, die beschichtete Teilchen der vorliegenden Erfindung in sich eingebettet haben.

[0288] Eine Menge von 0,470 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200) wurde gemischt mit 0,183 Gramm des „Holz-Sorbit Produkts“ und 0,359 Gramm Wasser. Dazu wurden 0,112 Gramm Kaliumcarbonat hinzu gegeben. Dies wurde für mehrere Stunden zentrifugiert und die überschüssige, wässrige Phase entfernt. Eine Zubereitung eines nikotinhaltigen Verdrängungskörper- Acetylcholinrezeptors wurde zubereitet gemäß dem Protokoll, das von L. Pradier und M. G. McNamee in Structure and Function of Membranes (Herausgeber P. Yeagle, 1992, Seiten 1047-1106) beschrieben wird. In dieser Zubereitung waren 50 Mikrogramm eines Rezeptorproteins in 50 Mikroliter eines Lipids enthalten, von dem das meiste Dioleoylphosphatidylcholin (DOPC) war. (Das Übrige waren andere Membranlipidbestandteile, wie zum Beispiel Phospholipide, Cholesterin, etc.). Diese Menge der Zubereitung wurde zu dem nanostrukturierten, umgekehrte bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterial-Kaliumcarbonatgemisch hinzu gegeben, und das gesamte Gemisch wurde sanft gerührt, aber lange genug, um ein gutes Mischen sicher zu stellen, wie es durch die Abwesenheit von Doppelbrechung geprüft wird. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,328 Gramm Magnesiumsulfat, 0,324 Gramm PLURONIC F-68, und 0,0722 Gramm Cetylpyridinbromid auf 20,02 Gramm Wasser. Fünf Gramm der oberen Lösung wurden auf das Reagenzglas überlagert, das das mit dem Rezeptor beladene, nanostrukturierte, umgekehrte bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial enthält, und das Reagenzglas wurde verschlossen, geschüttelt und 2 Stunden lang mit Ultraschall bestrahlt. Dieses ergab eine Dispersion von mit Magnesiumcarbonat-hydroxid beschichteten, Rezeptor enthaltenden Mikroteilchen, ein wesentlicher Anteil derer in dem Größenbereich von 0,5 bis 1 Mikron war.

[0289] Die Mikroteilchen wurden dann in einem Polyacrylamid-Hydrogel immobilisiert. Acrylamid (0,296 Gramm), Methylen-bis-acrylamid (0,024 Gramm als ein Vernetzer), Ammoniumpersulfat (0,005 Gramm als ein Initiator), und Tetramethylmethylenediamin (TMED, 0,019 Gramm als Mitinitiator) wurden zu der Dispersion hinzugefügt, was zu einer Polymerisation des Acrylamid in ein vernetztes Hydrogel in weniger

als 30 Minuten führte. Eine dünne Scheibe des Hydrogels wurde unter einem Mikroskop untersucht, und eine hohe Konzentration von Mikroteilchen war zu sehen, genau wie bei der ursprünglichen Dispersion.

[0290] Das Hydrogel war des Weiteren in Teile mit einer Größe von ungefähr 30 Mikrons aufgeteilt. Dies wurde erreicht durch das Drücken des Hydrogels durch ein Drahtmaschensieb mit einer Lochgröße von 40 Mikrons.

BEISPIEL 28

[0291] In diesem Beispiel wurden Rezeptorproteine von beschichteten Teilchen aus der vorliegenden Erfindung in dem inneren Kern eingebaut, wo die Beschichtung Kaliumnitrat war, und im Gegenzug immobilisierten die beschichteten Teilchen in Hydrogelkugelchen. Die mit dem Rezeptor beladenen Kugelchen wurden in einer Radioanalyse, die an der UC (University of California) in Davis durchgeführt wurde, erfolgreich auf Bindungsaktivität getestet.

[0292] Eine Menge von 0,470 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200) wurde mit 0,185 Gramm des „Holz-Sorbit Produkts“ und 0,368 Gramm Wasser gemischt. Dazu wurden 0,198 Gramm Kaliumnitrat hinzu gegeben und die Inhalte wurden gründlich gemischt. Eine Zubereitung eines nikotinhaltigen Verdrängungskörper- Acetylcholinrezeptors wurde zubereitet, gemäß dem vorherigen

[0293] Beispiel. In dieser Zubereitung waren jeder der 50 Mikrogramm eines Rezeptorproteins in 50 Mikroliter eines Lipids enthalten, von dem das meiste Dioleoylphosphatidylcholin (DOPC) war. Fünfundfünfzig Milligramm der Zubereitung wurden zu dem nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterial- Kaliumcarbonatgemisch hinzu gegeben, und das gesamte Gemisch wurde sanft gerührt, aber lange genug, um ein gutes Mischen sicher zu stellen. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,128 Gramm PLURONIC F-68, und 0,015 Gramm Cetylpyridinbromid auf 6,05 Gramm einer gesättigten, wässrigen Kaliumnitratlösung. Die nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial-Kaliumnitratzubereitung wurde auf 40°C erhitzt, um Kaliumnitrat zu lösen, dann 10 Minuten lang in Wasser von 10°C gehalten. Die obere Lösung wurde auf das Reagenzglas überlagert, das das mit dem Rezeptor beladene, nanostrukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial enthielt, und das Reagenzglas wurde verschlossen, geschüttelt und 2 Stunden lang mit Ultraschall bestrahlt. Dieses ergab eine Dispersion von mit Kaliumnitrat beschichteten, Rezeptor enthaltenden Mikroteilchen, ein wesentlicher Anteil derer in dem Größenbereich von 0,3 bis 1 Mikron war.

[0294] Die Mikroteilchen wurden dann in einem Polyacrylamid-Hydrogel immobilisiert. Acrylamid (0,365 Gramm), Methylen-bis-acrylamid (0,049 Gramm als ein Vernetzer), Ammoniumpersulfat (0,072 Gramm

einer 2%-igen Lösung, als ein Initiator), und Tetramethylenthylendiamin (TMED, 0,011 Gramm als Mitinitiator) wurden zu der Dispersion hinzugefügt, was zu einer Polymerisation des Acrylamid in ein vernetztes Hydrogel innerhalb von Stunden führte. Eine dünne Scheibe des Hydrogels wurde unter einem Mikroskop untersucht, und eine hohe Konzentration von Mikroteilchen war zu sehen (außer ganz unten am Boden des Hydrogels), genau wie bei der ursprünglichen Dispersion.

[0295] Das Hydrogel war des Weiteren in Teile mit einer Größe von ungefähr 30 Mikrons aufgeteilt. Dies wurde erreicht durch das Drücken des Hydrogels durch ein Drahtmaschensieb mit einer Lochgröße von 40 Mikron. Bei einer Bitgröße bzw. Wegschrittgröße von 40 Mikron kann man abschätzen, dass die Diffusionszeit für ein kleines Molekül in das Zentrum eines Bits in dem Bereich von einer Sekunde oder weniger liegt, was keinen signifikanten Einfluss auf die Rezeptortests hat, über die als nächstes berichtet wird.

[0296] Bei der Verwendung von ¹²⁵I-markierten Bungarotoxin als Ligand wurde eine Analyse der Rezeptorbindung durchgeführt, wobei das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial- immobilisierte Acetylcholinrezeptorsystem verwendet wurde, das gerade eben beschrieben wurde. (Die Standardanalyse für Bindung wurde in den Veröffentlichungen von Dr. Mark McNamee's Gruppe beschrieben.) Die Ergebnisse zeigten, dass das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterialimmobilisierte Acetylcholinrezeptorsystem eine Bindung des Bungatoxin bei ungefähr 70% des Niveaus zeigte, das mit der Standardrezeptorzubereitung gemessen wurde, wobei die Zurückhaltung der Protein bindenden Merkmale nicht nur während des Immobilisationsverfahrens, sondern auch die Zeitdauer (mehr als zwei Monate), die zwischen dem Datum, an dem die Probe zubereitet wurde, und dem Datum, an dem sie getestet wurde, deutlich wurden.

[0297] Die vorhergehenden Beispiele 26–28 zeigen tatsächlich die Anwendung der Teilchen in biochemischen Analysen, und zeigen eine große Verbesserung der Stabilität gegenüber den üblicherweise verwendeten Liposomen, die aufgrund ihrer natürlichen Instabilität ungeeignet sind. Solche Analysen sind für klinische Diagnosen, sowie auch für pharmazeutische Medikamentenbeobachtung wichtig.

BEISPIEL 29

[0298] Wie im obigen Beispiel 22 wurden mit Clathrat beschichtete Teilchen in diesem Beispiel erzeugt. In diesem Beispiel kann das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial innere polymerisiert werden durch die Wirkung von Sauerstoff, welcher durch die Beschichtung hindurch gelangen kann (die Beschichtung verhindert jedoch den Durchlass von Wasser).

[0299] Lecithin, das aus Krillshrimps bzw. Krillkrebsen extrahiert wird, wurde als Krillshrimp-Phosphatidylcholin von Avanti Polar Lipids aus Birmingham, Alabama erhalten. Eine Menge von 0,220 Gramm dieses Lecithins wurde mit 0,110 Gramm des „Holz-Sorbit-Produkts“, 0,220 Gramm Wasser, 0,005 Gramm eines Kobalttrockners (von der Lieferfirma für Kunstmaterialien, Grumbacher) der Kobaltnaphthenat enthielt, und 0,30 Gramm Kaliumthiocyanat gemischt. Dies bildete ein grün gefärbtes nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,309 Gramm Manganchlorid, 0,105 Gramm 4-Picolin (4-Methylpyridin), 0,113 Gramm PLURONIC F-68 und 0,021 Gramm Cetylpyridinbromid auf 5,10 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial überlagert, das Reagenzglas wurde verschlossen, geschüttelt, und mit Ultraschall bestrahlt, wobei das Ultraschallwasserbad mit Eiwasser gefüllt war. Als das grün gefärbte, nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial in Mikroteilchen dispergiert war, verursachte die Reaktion eine Farbveränderung nach braun. Nach zwei Stunden war im Wesentlichen all das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial in Teilchen dispergiert worden, die meistens die Größe von Submikron hatten. Die Beschichtung war eine Wernerverbindung, die gemäß der Literatur Kanäle hat, die die Absorption (oder den Durchlass) von molekularem Sauerstoff erlauben. Der hohe Grad an Unge-sättigtheit in dem Krilllecithin, sowie auch diese in dem Holz-Sorbit-Produkt, gemeinsam mit der katalytischen Wirkung des Kobalttrockners, machten es möglich, dieses mikroeingekapselte, nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial durch Berührung mit atmosphärischem Sauerstoff zu polymerisieren.

[0300] Die in diesem Beispiel beschriebenen Clathrate wurden oben (Beispiel 22) diskutiert.

BEISPIEL 30

[0301] In diesem Beispiel wurde ein nano-strukturiertes, umgekehrt hexagonales Phasenmaterial dispergiert.

[0302] Ein nano-strukturiertes, umgekehrt hexagonales Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,369 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200), 0,110 Gramm Sorbitrioleat, und 0,370 Gramm Glyzerol. Zu diesem nano-strukturierten, umgekehrt hexagonalen Phasenmaterial wurden 0,054 Gramm Magnesiumsulfat hinzugegeben. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,10 Gramm Kaliumcarbonat, 0,10 Gramm PLURONIC F-68, und 0,02 Gramm Cetylpyridinbromid auf 5 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf das nano-strukturierte, umgekehrt hexagonale Phasenmaterial überlagert, und das Reagenzglas wurde verschlossen,

geschüttelt und eine Stunde lang mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer Dispersion von dem meisten Teil des nano-strukturierten, umgekehrt hexagonalen Phasenmaterials zu Mikroteilchen, die mit Magnesiumcarbonathydroxid beschichtet sind, führte.

[0303] Diese Dimensionen der Poren (zylindrisch) in der umgekehrt hexagonalen Phase sehen ein einzigartiges kinetisches Freisetzungprofil vor, das nützlich sein könnte, zum Beispiel in gesteuerter Medikamentenlieferung.

BEISPIEL 31

[0304] Im Gegensatz zu den meisten obigen Beispielen befand sich das nanostrukturierte, umgekehrt hexagonale Phasenmaterial, das in diesem Beispiel dispergiert wurde, nicht im Gleichgewicht mit überschüssigem Wasser, obwohl es unlöslich in Wasser war.

[0305] Sojalecithin (0,412 Gramm), Leinsamenöl (0,159 Gramm), und Glyzerol (0,458 Gramm) wurden gründlich gemischt, wobei ein nano-strukturiertes, umgekehrt hexagonales Phasenmaterial bei Raumtemperatur erzeugt wurde. Zu diesem nano-strukturierten, umgekehrt hexagonalen Phasenmaterial wurden 0,059 Gramm Magnesiumsulfat hinzugefügt. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,10 Gramm Kaliumcarbonat, 0,10 Gramm PLURONIC F-68, und 0,02 Gramm Cetylpyridinbromid auf 5 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf das nano-strukturierte, umgekehrt hexagonale Phasenmaterial überlagert, und das Reagenzglas wurde verschlossen, geschüttelt und 30 Minuten lang mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer Dispersion von dem meisten Teil des nano-strukturierten, umgekehrt hexagonalen Phasenmaterials zu Mikroteilchen, die mit Magnesiumcarbonathydroxid beschichtet sind, führte.

[0306] Die Fähigkeit nano-strukturierte Phasen, die nicht im Gleichgewicht mit überschüssigem Wasser sind, zu dispergieren, erweitert den Bereich von chemischen Anwendungen, die in der vorliegenden Erfindung verwendet werden können. Diese Vielseitigkeit ist besonders wichtig für anspruchsvolle Anwendungen, wie zum Beispiel Medikamentenlieferung, wo eine große Anzahl von Produktkriterien gleichzeitig erfüllt werden müssen.

BEISPIEL 32

[0307] In diesem Beispiel wurde das nano-strukturierte, lamellare Phasenmaterial dispergiert, indem ein chemisches Reaktionsverfahren verwendet wurde.

[0308] Ein nano-strukturiertes, lamellares Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,832 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200) und 0,666 Gramm Wasser. Zu ungefähr 0,80 Gramm dieses nano-strukturierten, lamellaren Phasenmaterials wurden 0,057 Gramm Magnesiumsulfat hinzugefügt.

Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,10 Gramm Kaliumcarbonat, 0,10 Gramm PLURONIC F-68, und 0,02 Gramm Cetylpyridinbromid auf 5 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf das nano-strukturierte, lamellare Phasenmaterial überlagert, und das Reagenzglas wurde verschlossen, geschüttelt und 5 Minuten lang mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer Dispersion von dem meisten Teil des nano-strukturierten, lamellaren Phasenmaterials zu Mikroteilchen, die mit Magnesiumcarbonathydrid beschichtet sind, führte.

[0309] Diese Teilchen in diesem Beispiel haben eine strukturelle Beziehung zu polymer-eingekapselten Liposomen, aber sie leiden nicht unter den harten chemischen Bedingungen, die verwendet werden, um polymer-eingekapselte Liposome herzustellen; die Fähigkeit in einem einzigen Schritt lamellare, phasenninnere Teilchen, die mit einem weiten Bereich von kristallinen Beschichtungen beschichtet sind, und unter mäßigen Bedingungen herzustellen, könnte die vorliegende Erfindung bei der Medikamentenlieferung mit gesteuerter Freisetzung wichtig machen.

BEISPIEL 33

[0310] Zubereitung von freien Basen. Sowohl Ethylhydrokupfer als auch Toluylenrot wurden in protonierter Hydrochloridform gekauft. In jedem Fall wurde dieses Salz in Wasser gelöst, und dazu wurde ein wässriges Natriumhydroxid im molaren Verhältnis von 1 : 1 hinzu gegeben. Das Gemisch der beiden wässrigen Lösungen erzeugte einen Niederschlag, der mit Wasser gewaschen wurde (um NaCl und irgendwelches nicht reagiertes NaOH zu entfernen), zentrifugiert wurde und dann über dem Schmelzpunkt der freien Base getrocknet wurde.

[0311] Zubereitung von nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasendispersio-

[0312] Die Zubereitung der Dispersionen begann mit folgendem Gemisch: 0,417 g Glyzerinmonooleat (GMO) 0,191 g Glyzerol 0,044 Ethylhydrokupfer (oder gegebenenfalls Toluylenrot, beides in freier Basenform).

[0313] Anstelle des üblichen Monoglyzerid-Wasser enthaltenden, nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials, wurde das Monoglyzerid-Glyzerol enthaltendes- nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial in diesen Beispielen verwendet.

[0314] Eine obere Lösung wurde hergestellt durch das Lösen von PLURONIC F-68 in Wasser bei einem Niveau von 2%.

[0315] Nach dem Wiegen der Bestandteile in ein Reagenzglas hinein und dem Mischen mit einem Spatel, wurde das verschlossene (Schraubverschluss) Reagenzglas in einen 140°C Ofen mindestens 20 Minuten lang getan, und das Ethylhydrokupfer (oder die Toluylenrot freie Base) wurde daraufhin geprüft, dass es geschmolzen war. Das Reagenzglas

wurde dann in Wasser gehalten, das in manchen Fällen weniger als Raumtemperatur hatte (ungefähr 10°C), und in Wasser mit Raumtemperatur in anderen Fällen; kein Unterschied wurde in den Dispersio-

[0316] Nachdem die Probe ungefähr 5 Minuten lang in dem Kühlwasser gewesen ist, wurde die Viskosität daraufhin überprüft, dass sie sehr hoch ist, was auf eine nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phase hinweist; in manchen Fällen wurde die Probe durch gekreuzte Polarfilter auf optische Isotropie untersucht (die kristalline Beschichtungsdomänen sind viel kleiner als die Wellenlänge von Licht, zu klein um die optischen Eigenschaften zu beeinflussen). Die obere PLURONIC Lösung wurde in das Reagenzglas gefüllt, bis es ungefähr halb voll war. Das Reagenzglas wurde dann mit der Hand und mit der Hilfe eines mechanischen Mixers geschüttelt. Die Lösung wurde zunehmend trüb, während die Masse des nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials verschwand und in Dispersion ging.

[0317] REM Charakterisierung. Die Rasterelektronenmikroskop (REM)-Zubereitung beinhaltete überhaupt kein Fixierungsverfahren. Ein Tropfen der Dispersion wurde einfach auf einen Objektträger platziert, das Wasser wurde verdunstet, und eine dünne (2 nm) Beschichtung von Kohlenstoff aufgesputtert, um Ladungseffekte zu verhindern. In der Aufspattervorrichtung wurde die Probe absichtlich ungefähr 5 Minuten lang bei einem Vakuum von 5×10^{-4} Torr gehalten, bevor das Aufspattern begann. Dies wurde durchgeführt, um die Robustheit der Teilchenbeschichtung zu prüfen. Das verwendete REM war ein Hitachi S-800 Felderemission REM, und wurde bei 25 kV betrieben.

[0318] **Fig. 3** zeigt eine REM-Aufnahme einer Ethylhydrokupfer-dispersion, und Teilchen in dem Bereich von ungefähr 0,5–2 Mikron Durchmesser sind zu sehen (die untere Hälfte ist eine 10-fache Vergrößerung der Fläche, die in der oberen Hälfte umrandet ist, so dass die Vergrößerung oben 500 und unten 5000 beträgt). Bemerkenswerter Weise zeigen viele der Teilchen deutlich eine vielflächige Form.

[0319] Die gemessene Teilchengrößeverteilung für diese Probe (siehe der nächste Abschnitt) zeigen, dass Teilchen in dem Bereich von 0,5–2 Mikron Durchmesser in dieser Dispersion vorherrschen, und dies stimmt gut überein mit den Teilchen, die in der Aufnahme zu sehen sind. Man kann abschätzen, dass die Dicke der Ethylhydrokupfer-beschichtung in einem 0,5 Mikron Teilchen ungefähr 10 nm betrug, und dies war eindeutig dick genug, damit es fähig ist, die flüssigen Bestandteilen in dem Inneren der Teilchen vor der Verdunstung in dem 0,5 mTorr Vakuum zu schützen.

[0320] In dieser Dispersion wurde das nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenmaterial vor der Dispersion mit Lithiumsulfat als ein Markierer beladen, und tatsächlich zeigte das

EDX-Spektrum von Teilchen in dieser Dispersion einen Schwefelgipfpunkt. Lithium kann nicht durch das verwendete EDX erkannt werden, und andere Gipfpunkte in dem Spektrum wurden dem Glassubstrat zugeordnet.

[0321] **Fig. 4** zeigt eine REM-Aufnahme einer Toluylenrot-dispersion. Im Wesentlichen haben alle Teilchen Größen in dem Bereich von 0,3–1 Mikron.

[0322] Teilchengrößeverteilung. Eine Malvern 3600E Laserbeugungs-Teilchengrößebestimmungsvorrichtung wurde verwendet um die Verteilung zu messen. Bei jeder überprüften Dispersion wurden wenige Tropfen zu der Trägerflüssigkeit (Wasser) hinzu gegeben, was zu einer großen Verdünnung der Konzentration führte, um so eine vielfache Streuung zu verhindern. Die Teilchengröße wurde als der Durchmesser einer Kugel mit dem gleichen Volumen berechnet, welches ein gutes Maß ist, wenn man die vielflächige Form der Teilchen in Erwägung zieht. (Siehe unten.) Das Instrument kann Teilchen bis hinab auf mindestens 0,5 Mikron messen, und die Daten der Verteilung beinhalten Beiträge bis mindestens hinab auf 0,5 Mikron.

[0323] Die Teilchengrößeverteilung einer Dispersion, die in einem 13 : 1 Verhältnis von GMO: Ethylhydrokupfer zubereitet ist, wird in **Fig. 5** gezeigt. Im Allgemeinen gilt, dass während das Verhältnis von nano-strukturiertem, umgekehrt bikontinuierlichem, kubischem Phasenmaterial zu kristallinem Beschichtungswirkstoff ansteigt, so steigt auch die Teilchengröße an. Die Daten für diese Dispersion zeigen, dass bei einer durchschnittlichen Volumenbasis, 10% der Teilchen eine Teilchengröße von weniger als 0,6 Mikron haben, was durch die Gleichung $D(v,0,1) = 0,6$ Mikron dargestellt wird.

[0324] Die Begrenztheit der Verteilung wird auf zwei Arten angezeigt. Als erstes sind $D(v,0,9)$ und $D(v,0,1)$ beide je um einen Faktor von 2 von dem (volumengewichtigen) Durchschnitt von $D(v,0,5) = 1,2$ Mikron entfernt. Und als zweites ist die „Spannweite“ bzw. „Spanne“, die die Breite der Verteilungen angibt als: Spannweite = $[D(v,0,9) - D(v,0,1)]/ D(v,0,5)$, laut Berechnung 1,4. Diese Ergebnisse zeigen einen recht niedrigen Grad an Anhäufung an.

[0325] Eine schmalere Verteilung wurde für eine Dispersion mit GMO: Toluylenrot = 10 : 1 angezeigt. Die Spannweite ist mit 1,1 gegeben, und bei der (unterschiedlichen) Teilchengrößeverteilung war leicht zu sehen, dass sie recht scharf war, und oberhalb von 2 Mikron schnell abfiel.

[0326] Eine kleine Teilchengröße wurde für eine Dispersion gemessen, die mit einem niedrigeren GMO: Ethylhydrokupfer Verhältnis zubereitet wurde, und die eine durchschnittliche Verteilung von 0,8 Mikron und eine Spannweite von 1,2 hatte. Daher kann die Teilchengröße durch das Verhältnis von nanostrukturiertem, umgekehrt bikontinuierlichem, kubischem Phasenmaterial zu kristallinem Beschichtungswirkstoff gesteuert werden, wobei mit sinkendem Verhältnis die Teilchengröße sinkt.

[0327] Kleinwinkelröntgenstreuung (SAXS). Dies wurde verwendet um zu bestätigen, dass das Innere der Teilchen in einer Ethylhydrokupfer-dispersion ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial war. Die Dispersion selbst – kein Konzentrat der Teilchen – wurde in ein 1,5 mm Röntgenkapillar geladen, das zu dem Labor von Dr. Stephen Hui im Roswell Park Cancer Center Biophysics Department gebracht wurde. Die SAXS-Kamera war mit einer rotierenden Anode ausgestattet, und bei 100 kV, 40 mV Leistung (4 kW) wurden Messungen durchgeführt. Die Daten wurde mit Hilfe eines auf lineare Position empfindlichen Detektors gesammelt, der durch eine elektronische Einrichtung mit einem Nukleus-Multikanalanalysator verbunden war. Der MKA hat die Kapazität für 8.192 Kanäle, aber nur eine Auflösung von 2.048 wurde verwendet, um die Zählung pro Kanal zu erhöhen. Zählzeiten im Bereich von einer Stunde wurden verwendet, weil der Volumenanteil von nano-strukturiertem, umgekehrt bikontinuierlichem, kubischem Phasenmaterial in der Dispersion in dem Bereich von 10% lag (was ungefähr 85% des Teilchenvolumens betrug). Das Softwarepaket „PCA“ wurde für die Analyse der Daten verwendet.

[0328] **Fig. 6** zeigt den Graph der gemessenen SAXS-Intensität gegen den Wellenvektor q . Der Wellenvektor q steht in Beziehung zu dem Beugungswinkel θ und der Wellenlänge λ der Röntgenstrahlen durch die Gleichung:

$$q = 4\pi (\sin \theta)/\lambda.$$

[0329] Ein d -Abstand wird berechnet aus dem q -Wert einer Bragg-Reflektion durch:

$$d = 2\pi/q.$$

[0330] In **Fig. 6** geben die vertikalen Linien die exakten, berechneten Bragg-Gipfpunktspositionen für ein Gitter mit der Raumgruppe $Pn3m$ und Gruppenparameter 7,47 nm an. Diese Raumgruppe ist gut ermittelt für nanostrukturierte, umgekehrt kubische Phasen in dem Monoolein-Wasser-System, besonders für jene, die im Gleichgewicht mit überschüssigem Wasser sind. (Tatsächlich tritt in nano-strukturierten, umgekehrt kubischen Phasen, die im Gleichgewicht mit überschüssigem Wasser sind, die Raumgruppe $Pn3m$ fast ausschließlich auf.) Gitterparameter für die Monoolein-Wasser- nanostrukturierte, umgekehrt kubische Phase mit der Raumgruppe $Pn3m$ liegen auch in der Nähe von 8 nm; ein genauerer Vergleich war nicht möglich, da in dem vorliegenden Fall Wasser durch Glyzerol ersetzt ist. In jedem Fall stimmen der Gittertyp und -größe, die aus dieser SAXS-Abtastung abgeleitet sind, genau mit den Literaturdaten über monoglyzeride, nano-strukturierte, umgekehrt kubische Phasen überein.

[0331] In der Raumgruppe $Pn3m$ sind die Millerindizes (hkl) für die erlaubten Gipfpunktpositionen und

den Wert von $h^2 + k^2 + l^2$: (110), 2; (111), 3; (200), 4; (211), 6; (220), 8; (221), 9; (222), 12; und höher. Bei der Betrachtung der Daten und der erwarteten Gipfelpunktpositionen wird klar, dass die Gipfelpunkte bei den (110) und (222) Positionen stark durch die Daten gestützt werden. Der (111) Gipfelpunkt tritt als eine Schulter zu dem (110) Gipfelpunkt auf der rechten Seite der Abtastung auf, und als ein kleiner, aber wahrnehmbarer Gipfelpunkt auf der linken Seite. Der (200) Gipfelpunkt wird mindestens auf der rechten Seite der Abtastung gestützt; dieser Gipfelpunkt wird immer viel weniger intensiv gemessen als die (110) und (111) Gipfelpunkte in monoglyzeriden Pn3m Phasen, und in Pn3m Phasen allgemein, und dies wurde in Übereinstimmung mit den theoretischen Amplitudenhöhenberechnungen herausgefunden [Strom, P. und Anderson, D. M. (1992) Langmuir, 8: 691]. Der (211) Gipfelpunkt wird durch die Daten auf der linken Seite der Abtastung gestützt, und der (211) Gipfelpunkt durch die Daten auf der rechten Seite. Das Fehlen oder niedrige Intensität von Gipfelpunkten zwischen (211) und (222) ist eine Folge der niedrigen Konzentration (10%) von nano-strukturiertem, umgekehrt bikontinuierlichem, kubischem Phasenmaterial in der Dispersion, da die Intensität von gebeugten Röntgenstrahlen als das Quadrat der Volumenkonzentration variiert. Trotz dessen weisen die eindeutigen Gipfelpunkte der (110) und (222) Positionen, und die perfekte Übereinstimmung des abgeleiteten Gitters und Gitterparameter mit verwandten Systemen in der Literatur eine starke Unterstützung für die Schlussfolgerung auf, dass die SAXS-Daten eine nano-strukturierte, umgekehrt bikontinuierliche, kubische Phasenordnung in den Teilcheninneren aufweisen.

[0332] Diese Teilchen können nützlich sein für, zum Beispiel, die gesteuerte Freisetzung von antiseptischen Stoffen bei oralen Spülungen, wo die Löslichkeit der zwei Beschichtungen bei leicht erniedrigtem pH (im Bereich von 5) in dem richtigen Bereich war, um die Lieferung an Orten von bakterieller Aktivität zu bevorzugen.

BEISPIEL 34

[0333] Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) wurde verwendet um die Integrität unter Schub und Druck zweier Dispersionen zu charakterisieren, wobei für die eine rauaue Beschichtung ausgewählt wurde – Kupfereisencyanid – und für die andere eine weiche, leicht zerstörbare Beschichtung, wobei die letztere im Wesentlichen als eine Kontrolle agieren soll, um jegliche Freisetzung unter Druck der raueren Beschichtung quantitativ zu bestimmen. Mit anderen Worten, wenn die Konzentration der Markierer in den beiden Dispersionen ungefähr gleich ist, und die Freisetzung des Markierers in dem rauen System ein kleiner Anteil der Freisetzung eines Markierers in dem weichen System ist, man nehme an $x\%$ (wobei x im Grunde genommen weniger als 100 ist), dann

könnte man daraus schließen, dass nur $x\%$ der Teilchen in dem rauen System unter Druck aufgebrochen sind, und die übrigen $(100 - x)\%$ sind während der HPLC intakt geblieben. (Tatsächlich ist diese Prozentangabe $100 - x$ eine untere Grenze: die wirkliche Prozentangabe von intakten, rauen Teilchen würde als höher berechnet werden, wenn herausgefunden werden würde, dass irgendein Anteil der weichen Teilchen in der Kontrolle wirklich intakt geblieben ist, obwohl diese Möglichkeit unwahrscheinlich ist. Jedoch wurde angenommen, dass die Berechnungen ein größter anzunehmender Unfall sind, in der Annahme, dass alle Kontrollteilchen zerbrochen sind.)

Zubereitung der Dispersionen.

[0334] Beispiel 34A. Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,499 Gramm Sojalecithin, 0,163 Gramm Oleylalkohol, 0,900 Gramm Glyzerol und 0,124 Gramm Capsaicin. Zu 0,842 Gramm des nano-strukturierten, umgekehrt bikontinuierlichen, kubischen Phasenmaterials aus diesem System wurden 0,043 Gramm Natriumcholat hinzu gegeben. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von einem Tropfen von 1 M HCl zu 3,00 Gramm Phosphatpuffer mit pH 5. Die obere Lösung wurde auf das flüssig-kristalline Material überlagert, und das Reagenzglas wurde verschlossen und mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer milchig-weißen Dispersion von Mikroteilchen führte.

[0335] Beispiel 34B. Ein nano-strukturiertes, umgekehrt bikontinuierliches, kubisches Phasenmaterial wurde zubereitet durch das Mischen von 0,329 Gramm Sojalecithin, 0,108 Gramm Oleylalkohol, 0,611 Gramm Glyzerol und 0,105 Gramm Capsaicin. Dazu wurden 0,046 Gramm Kupfersulfat hinzu gegeben. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch die Zugabe von 0,563 Gramm 10%-er Kaliumeisencyanidlösung zu 2,54 Gramm Wasser. Die obere Lösung wurde auf den Flüssigkristall überlagert, und das Reagenzglas wurde verschlossen und mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer milchig-weißen Dispersion von Mikroteilchen führte, die mit Kupfereisencyanid beschichtet sind.

[0336] Die Konzentration des Markierers, genauer gesagt Capsaicin, war in den beiden Proben vergleichbar. Die Endkonzentration in der Kupfereisencyanid-Dispersion war 2,44%, verglichen mit 3,19% bei Beispiel 34B – ein 30%-er Unterschied, auf den in den Berechnungen unten Bezug genommen wird.

[0337] Gereinigtes Capsaicin ließ man dann durch ein HPLC laufen und man fand heraus, dass es eine Elutionszeit von 22 Minuten hat (die Daten werden nicht gezeigt). Unter diesen identischen Bedingungen ließ man die zwei oben zubereiteten Dispersionen laufen. Die Daten für die Teilchen von Beispiel 34B werden in **Fig. 7** gezeigt, und für die Kupfereisencyanidteilchen in **Fig. B**. Tabellen 1 und 2 zeigen

die integrierten Gipfelpunkte, die jeweils den Figuren 7 und 8 entsprechen, als Ausgabe aus dem HPLC-Computer; die Abtastrate betrug 5 Hz.

[0338] Es gibt eindeutig einen starken Gipfelpunkt in **Fig. 7** bei 22 Minuten Elutionszeit (von dem Computer als Gipfelpunkt 13 nummeriert), und Tabelle 1 gibt die integrierte Intensität dieses Gipfelpunkts mit 3.939.401 an. Ein viel kleinerer Gipfelpunkt ist bei 22 Minuten in **Fig. 8** zu sehen (von dem Computer mit 10 nummeriert), und Tabelle 2 gibt die Intensität mit 304.929 an.

[0339] Wenn diese integrierten Gipfelpunkte gemäß der Konzentration von Capsaicin in den beiden Proben genormt werden, genauer gesagt 3.939.401/0,0319 für den Fall von Beispiel 34B und 304.929/0,0244 für den Kupfereisencyanidfall, beträgt das Verhältnis der genormten Gipfelpunktsintensität für den Kupfereisencyanidfall zu dem Fall von Beispiel 34B 0,101 – das heißt, dass höchstens 10,1% der Kupfereisencyanideilchen den Capsaicin-markierer unter den HPLC Bedingungen freigesetzt haben.

[0340] Diese Teilchen haben eine Beschichtung, die ein Mineral mit einer niedrigen wässrigen Löslichkeit ist, wodurch sie potentiell nützlich werden für Anwendungen, die die Freisetzung der Teilchenbeschichtung durch starke Schub verlangen, während sie zur gleichen Zeit gegen die Freisetzung aufgrund von einfacher Verdünnung mit Wasser schützen. Ein Beispiel einer solchen Anwendung würde sein, dort wo ein Nagetierabschreckungsmittel, wie zum Beispiel Capsaicin, oder Nagetiergift, eingekapselt sein würde, die Teilchen, die in elektrische Kabel hinein imprägniert sind, in gewellten Boxen, und anderen Produkten, die Schutz gegen das Abnagen durch Nagetiere verlangen, und die Nagetätigkeit eines Nagetiers würde die Freisetzung des aktiven Abschreckungsmittels oder Giftstoffs einleiten. Die geringe Wasserlöslichkeit würde verhindern, dass das Abschreckungsmittel aufgrund von feuchten Bedingungen freigesetzt wird.

[0341] TABELLE 1: Integrierte Gipfelpunktsintensitäten, die in Bezug zu **Fig. 7** stehen, für die HPLC Analyse von den Capsaicin enthaltenden Teilchen von Beispiel 34B. Gipfelpunkt # 13 ist der Hauptgipfelpunkt des Capsaicin.

Gipfelpunkt Fläche

1	2914
2	8096
3	2848
4	29466
5	11304
6	2254
7	12871
8	4955
9	124833
10	113828
11	19334
12	7302
13	3939401
14	39153
15	255278
16	755868
17	52623
18	19395
19	4899
20	10519
21	5102
22	1481
23	344230
24	9971
25	194442
26	89831
27	80603
28	105163
29	186224
30	194020
31	36805
32	2115
33	23296
34	4327
35	5166
36	90236
37	62606
38	44523
39	110347
40	4391
41	1275597
42	1353000
43	238187

[0342] TABELLE 2: Integrierte Gipfelpunktsintensitäten, die in Bezug zu **Fig. 8** stehen, für die HPLC Analyse von den mit Kupfereisencyanid beschichteten Teilchen, die Capsaicin enthalten. Gipfelpunkt # 10 ist der Hauptgipfelpunkt des Capsaicin.

Gipfelpunkt Fläche

1	1681172
2	3011240
3	106006
4	2760
5	59059

6	38727
7	163539
8	44134
9	6757
10	304929
11	10466
12	141800
13	332742
14	14442
15	6996
16	15008
17	11940
19	91446
20	250214
21	251902
22	203000
23	44658
24	110901
25	24296
26	19633
27	25527
28	15593
29	75442
30	40245
31	421437

BEISPIEL 35

[0343] Ein nano-strukturierter, kubischer Phasenflüssigkristall wurde zubereitet durch das Mischen von 0,77 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200, von Lucas-Meyer), 0,285 Gramm Oleylalkohol, und 0,84 Gramm Glyzerol, und dazu wurden 0,11 Gramm Goldchlorid hinzu gegeben. Bei der Äquilibrierung des Gemisches wurde kein Erhitzen verwendet, nur mechanisches Umrühren mit einem Spatel. Eine Menge von 0,595 Gramm dieses Gemisches wurde entfernt und auf der unteren Hälfte der inneren Oberfläche eines Reagenzglases verschmiert. Eine obere Lösung wurde zubereitet durch das Lösen von 0,14 Gramm Eisenchlorid und 0,04 Gramm PLURONIC F-68 in 1,74 Gramm destilliertem Wasser. Nach Überlagerung der oberen Lösung wurde das Reagenzglas, das die kubische Phase enthielt, mit Ultraschall bestrahlt, was zu einer milchig-weißen Dispersion von Mikroteilchen führte, die mit einer Goldbeschichtung beschichtet waren. Eine Kontrollprobe, bei der die obere Lösung das F-68 aber kein Eisenchlorid enthielt, wurde neben der ersten Probe mit Ultraschall bestrahlt und führte nicht zu einer Dispersion von Mikroteilchen. Die Reaktion zwischen Eisenchlorid und Goldchlorid führen zu dem Niederschlag von elementarem, nicht lamellaren, kristallinen Gold, das in dem Fall der ersten Probe zu der Bildung von Mikroteilchen führte, die mit Gold beschichtet sind und ein kubisches Phaseninneres haben.

[0344] Ein Glyzerin-Wasser-Gemisch mit einer Dichte von ungefähr 1,2 Gramm/cc wurde dann zubereitet durch das Mischen von 0,62 Gramm Glyzerol mit 0,205 Gramm Wasser, und dazu wurden unge-

fähr 0,1 Gramm der Dispersion hinzu gegeben, und die neue Dispersion wurde zentrifugiert. Ein wesentlicher Anteil der Mikroteilchen konnte auf dem Boden dieses Reagenzglases abzentrifugiert werden, nachdem 3 Stunden lang zentrifugiert wurde, was verdeutlicht, dass die Dichte dieser Teilchen erheblich größer war als 1,2; dies war so aufgrund der Anwesenheit der Goldbeschichtung, da die Dichte der kubischen Phase kleiner als 1,2 war – tatsächlich konnte ein Teil der kubischen Phase, die während der Zeit der Bestrahlung mit Ultraschall nicht dispergiert war, aus der ursprünglichen Dispersion als ein dünne Schicht mit niedrigerer Dichte heraus zentrifugiert werden, was zeigte, dass diese Flüssigkeit sogar weniger dicht war als die ursprüngliche Dispersion.

[0345] Da bekannt ist, dass Gold chemische Inaktivität aufweist, sowie auch gute mechanische Eigenschaften, wenn es in der Form eines sehr dünnen Films ist, und da es auch von der FDA für viele Verwaltungswege genehmigt ist, könnten mit Gold beschichtete Teilchen nützlich sein in sicheren, umweltfreundlichen Produkten, die chemisch und physikalisch stabile Beschichtungen verlangen. Des Weiteren könnten solche Teilchen wirksam sein bei der Behandlung von Arthritis dadurch, dass sie eine sehr vergrößerte Goldoberfläche über andere kolloidale Formen vorsehen.

BEISPIEL 36

[0346] Eine nano-strukturierte, flüssige Phase, die das antineoplastische Medikament Paclitaxel enthält, wurde zubereitet durch das Verflüssigen von 0,045 Gramm Paclitaxel, 0,57 Gramm Eugenol, 0,615 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200), 0,33 Gramm Glyzerol und 0,06 Gramm Kupfernitrat mit 0,61 Gramm Methanol, und danach wurde das Methanol in einer Verdunstungsschale verdunstet und während der Verdunstung gerührt. Eine glyzerinreiche, obere Lösung wurde zubereitet durch das Lösen von 0,09 Gramm Kaliumiodid, 0,05 Gramm PLURONIC F-68, 0,44 Gramm Wasser und 1,96 Gramm Glyzerol. Nach Überlagerung der oberen Phase wurde das System mit Ultraschall bestrahlt, was zu der Dispergierung von Paclitaxel enthaltender, nanostrukturiert, flüssiger Phase zu Mikroteilchen, die mit kristallinem Jod beschichtet sind, führte. Da diese Inhaltsstoffe wegen ihrer allgemeinen Annahme als sichere, inaktive (außer das Paclitaxel selber) Arzneimittelträger in pharmazeutischen Zubereitungen ausgewählt wurden, könnte diese Zubereitung oder eine Abweichung davon von Wichtigkeit sein bei der Lieferung von Paclitaxel bei der Behandlung von Krebs. Die Ladung von Paclitaxel in dem Teilcheninneren war recht hoch, genauer gesagt im Bereich von 3 Volumenprozent, was in diesem Fall so hoch war, dass ein Niederschlag von einem Teil des Paclitaxel innerhalb des Inneren jedes Teilchens auftreten könnte, da die Verflüssigung von Paclitaxel in dieser kubischen Phase bei dieser hohen Ladung metastabil war. Jedoch wei-

sen Untersuchungen darauf hin, dass der Niederschlag sehr gering ist, und bei solchen Ladungen Stunden oder sogar Tage braucht, so dass während der Dauer der Teilchenherstellung im Wesentlichen das ganze Paclitaxel in Lösung bleibt; danach verhindert der Einschluss von Paclitaxel innerhalb der beschichteten Teilchen die Bildung von großen Kristallen (größer als ein Mikron). Wenn die Konzentration von Paclitaxel in diesem System auf 0,7% oder weniger des Inneren gesenkt werden würde, dann wird die Verflüssigung von Paclitaxel eine wahrlich stabile Verflüssigung (thermodynamisches Gleichgewicht), so dass gänzlich Niederschlag verhindert wird, und Mikroteilchen der vorliegenden Erfindung, die mit nicht lamellarem, kristallinem Jod beschichtet sind, können, wie in diesem Beispiel beschrieben, hergestellt werden. Daher sieht dieses System mehrere Szenarien für die Verwendung von Paclitaxellieferung bei Krebsbehandlung vor.

BEISPIEL 37

[0347] Ein Paclitaxel enthaltendes, kubisches Phasenflüssigkristall wurde zubereitet durch das Mischen von 0,345 Gramm Sojalecithin (EPIKURON 200), 0,357 Gramm Anisol, 0,26 Gramm Wasser und 0,02 Gramm Paclitaxel (von LKT Laboratories); die Äquilibrierung wurde beschleunigt nach starkem Rühren durch das Eintauchen eines Reagenzglases des Gemisches in kochendes Wasser für eine Minute und danach Kühlen auf Raumtemperatur. Um ein Beschichtungsmaterial vorzusehen, wurden 0,07 Gramm Propylgallat eingerührt und das Reagenzglas wurde wieder in kochendem Wasser erhitzt. Zuvor wurde überprüft, dass das Propylgallat in dieser kubischen Phase bei Raumtemperatur sich nicht nennenswert löst, aber dass die Löslichkeit bei 100°C wesentlich ansteigt. Eine obere Lösung bestand aus 2,25 Gramm einer 2%-igen PLURONIC F-68 Lösung. Die kubische Phasen-Propylgallatmischung wurde auf 100°C erhitzt, auf ungefähr 80°C gekühlt, mit einem Spatel bei der erhöhten Temperatur umgerührt, und wieder auf 100°C erhitzt. Nach dem Kühlen des Gemisches für ungefähr 30 Sekunden wurde die obere Lösung auf dieses Gemisch überlagert, und das Reagenzglas wurde eine Stunde lang in ein Ultraschallbad gestellt. Man erhielt eine Dispersion von Mikroteilchen, die Paclitaxel im Inneren enthalten und mit Propylgallat beschichtet sind. Die Dispersion hatte eine hohe Konzentration von extrem feinen Mikroteilchen (geschätzter Teilchendurchmesser weniger als 0,4 Mikron), die in dem Lichtmikroskop bei 1.000x durch die Wirkung ihrer Braunschen Bewegung erkennbar waren. Die gesamte Teilchengrößenverteilung war recht breit, wobei manche Teilchen so groß wie 1–2 Mikron waren. Nur eine sehr kleine Menge von niedergeschlagenem Paclitaxel, in der Form von Nadeln, wurde festgestellt, so dass beinahe alles davon in dem Inneren der Mikroteilchen sein muss. Die Konzentration von Paclitaxel in diesem Beispiel war

hoch genug, so dass das Lösen metastabil war, welches die Folgerung hat, so wie in dem vorherigen Beispiel besprochen. Da die Konzentration des antineoplastischen Medikaments Paclitaxel in dem Inneren dieser Teilchen ungefähr 2% betrug, und die Bestandteile der Zubereitung auf der FDA Liste der genehmigten, inaktiven Arzneiträger für orale Lieferung stehen (und beinahe alle von ihnen auch für Injektion), könnte diese Zubereitung sehr wichtig sein als eine Medikamentlieferungszubereitung für die Behandlung von Krebs.

BEISPIEL 38

[0348] Das amphiphile Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Blockcopolymer PLURONIC F-68 (auch POLOXAMER 188 genannt) in der Menge von 1,655 Gramm wurde gemischt mit 0,705 Gramm Eugenol und 2,06 Gramm Wasser. Nach dem Zentrifugieren entstanden zwei Phasen, wobei die untere Phase eine nano-strukturierte, flüssige Phase, und die obere eine nano-strukturierte, kubische Phase ist. Eine Menge von 0,68 Gramm der flüssig-kristallinen Phase wurde entfernt und dazu wurden 0,05 Gramm Natriumiodid gegeben. Ein Tropfen von Eugenol wurde zu 2,48 Gramm der unteren Phase hinzugegeben, um eine niedrige Viskosität sicher zu stellen, und diese nanostrukturierte, flüssige Phase, zu der 0,14 Gramm Silbernitrat hinzugefügt wurden, diente als die „obere Lösung“ bei dem Dispergieren der flüssig-kristallinen Phase. Daher wurde die flüssige Phase auf die flüssig-kristalline Phase, die das Jod enthält, überlagert, und das Gemisch wurde 1,5 Stunden lang mit Ultraschall bestrahlt. Das Ergebnis war eine Dispersion von mit Silberiodid beschichteten Teilchen, in einem äußeren Medium der nanostrukturierten, flüssigen Phase.

[0349] Dieses Beispiel verdeutlicht die Verwendung von nano-strukturierten, flüssigkristallinen Phasen, die auf Blockcopolymeren als innere Matrizen basieren, für Teilchen der vorliegenden Erfindung. In diesem Fall wurde Wasser als ein bevorzugtes Lösungsmittel verwendet für die Polyethylenoxidblöcke des Blockcopolymers, und Eugenol als ein bevorzugtes Lösungsmittel für die Polyethylenoxidblöcke des Blockcopolymers (die in Wasser unlöslich sind).

[0350] Dieses Beispiel verdeutlicht auch die Verwendung eines allgemeinen, oben diskutierten Ansatzes, genauer gesagt die Verwendung einer nano-strukturierten Phase als das Gemisch, das als die „obere Lösung“ dient, wobei die Hälfte B vorgesehen wird, die mit Hälfte A in der inneren Phase reagiert, um den Niederschlag eines kristallinen Beschichtungsmaterials zu bewirken-ä. In diesem Fall ist B das Silbernitrat, das den Niederschlag von Silberiodid einleitet, bei der Berührung mit der inneren Matrix A (der kubischen Phase), die Natriumiodid enthält. Wie oben diskutiert, ist es allgemein wünschenswert, diese obere Lösung zu wählen, so dass es in einem Gleichgewicht mit der inneren Matrix ist, oder, wie in

diesem Fall, sehr nahe dem (die einzige Abweichung vom wahren Gleichgewicht wird verursacht durch die Zugabe von einem einzigen Tropfen, ungefähr 0,01 Gramm oder weniger als 0,5% Eugenol zu der oberen Lösung). Wie in diesem Ansatz, ist es allgemein nützlich, die innere Matrix so zu wählen, dass es ein viskoses Material ist, viel mehr so als die obere Lösung, die eine relativ geringe Viskosität haben sollte.

Patentansprüche

1. 1. Ein beschichtetes Teilchen, das folgendes aufweist:

- a. einen inneren Kern, der eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
 - i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
 - ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
 - iii. einer Kombination aus
 - (1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
 - (2) mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase und b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist.

2. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssigen Phase folgendes aufweist:

- a. eine nano-strukturierte L1-Phasen-Substanz,
- b. eine nano-strukturierte L2-Phasen-Substanz,
- c. eine Mikroemulsion, die nano-strukturiert ist, oder
- d. eine nano-strukturierte L3-Phasen-Substanz.

3. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase folgendes aufweist:

- a. eine nano-strukturierte normal oder umgekehrt kubische Phasen-Substanz, b. eine nano-strukturierte normal oder umgekehrt hexagonale Phasen-Substanz,
- c. eine nano-strukturierte normale oder umgekehrte Zwischenphasen-Substanz, oder
- d. eine nano-strukturierte lamellare Phasen-Substanz.

4. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssigen Phase folgendes aufweist:

- a. polares Lösungsmittel und
- b. Tensid oder ein Lipid.

5. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssigen Phase folgendes aufweist:

- a. polares Lösungsmittel, b. Tensid oder ein Lipid, und
- c. Amphiphil oder ein Hydrophob.

6. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei

dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssigen Phase folgendes aufweist:

- a. Copolymer in Blockform.

7. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssigen Phase folgendes aufweist:

- a. Copolymer in Blockform; und
- b. Lösungsmittel.

8. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase folgendes aufweist:

- a. polares Lösungsmittel, und
- b. Tensid.

9. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase folgendes aufweist:

- a. polares Lösungsmittel,
- b. Tensid, und
- c. Amphiphil oder ein Hydrophob.

10. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase folgendes aufweist:

- a. Copolymer in Blockform.

11. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die Substanz der genannten nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase folgendes aufweist:

- a. Copolymer in Blockform, und
- b. Lösungsmittel.

12. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem der innere Kern einen aktiven Wirkstoff aufweist, der in der genannten Matrix angeordnet ist.

13. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 10, bei dem der genannte aktive Wirkstoff Paclitaxel aufweist.

14. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 10, bei dem der genannte aktive Wirkstoff Capsaicin aufweist.

15. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 10, bei dem der genannte aktive Wirkstoff einen photodynamisch therapeutischen Wirkstoff aufweist.

16. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 10, bei dem der genannte aktive Wirkstoff ein Rezeptorprotein aufweist.

17. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem der innere Kern eine umgekehrt kubische Phasen-Substanz aufweist.

18. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 17, bei dem der innere Kern einen aktiven Wirkstoff auf-

weist, der in der genannten Matrix angeordnet ist.

19. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff Paclitaxel aufweist.

20. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff Capsaicin aufweist.

21. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff einen photodynamisch therapeutischen Wirkstoff aufweist.

22. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff eine Nukleinsäure aufweist.

23. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff ein Glykolipid aufweist.

24. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff eine Aminosäure aufweist.

25. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff ein Polypeptid aufweist.

26. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff ein Protein aufweist.

27. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff einen antineoplastisch therapeutischen Wirkstoff aufweist.

28. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff einen antihypertensiv therapeutischen Wirkstoff aufweist.

29. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff ein Abschreckmittel gegen Nagetiere aufweist.

30. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff ein Pheromon aufweist.

31. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 18, bei dem der genannte aktive Wirkstoff ein Rezeptorprotein aufweist.

32. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die genannte Matrix eine Substanz aufweist, die die physikalisch-chemischen Eigenschaften einer Biomembran besitzt.

33. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 32,

bei dem die genannte Substanz der Biomembran eine biologisch aktive Polypeptidsubstanz aufweist.

34. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 32, bei dem die genannte Matrix ein Polypeptid oder ein Protein aufweist, das in der genannten Biomembran fixiert ist.

35. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die genannte äußere Umhüllung eine nicht-lamellaren kristallinen Substanz aufweist, die eine Löslichkeit von weniger als etwa 10 Gramm pro Liter Wasser hat.

36. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die genannte äußere Umhüllung eine Substanz aus Käfigeinschlussverbindungen aufweist.

37. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die genannte äußere Umhüllung eine Einschlussverbindung aufweist.

38. Beschichtetes Teilchen gemäß Anspruch 1, bei dem die genannte äußere Umhüllung eine Substanz aus Zeolith aufweist.

39. Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:

a. einen inneren Kern, der eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:

i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,

ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder

iii. einer Kombination aus

(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und

(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und

b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Vorsehen eines Volumens der genannten Matrix, das mindestens eine chemische Gattung (Element oder Verbindung) umfasst, die mit einer Hälfte fähig ist, eine nicht-lamellare kristalline Substanz zu bilden nach der Reaktion mit einer zweiten Hälfte, und Kontaktieren des genannten Volumens mit einer Flüssigkeit, die mindestens eine chemische Gattung enthält, die die genannte zweite Hälfte besitzt, um die genannte erste Hälfte mit der genannten zweiten Hälfte zur Reaktion zu bringen, und gleichzeitig Unterteilen des genannten Volumens in Teilchen durch die Anwendung von Energie auf das genannte Volumen.

40. Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:

a. einen inneren Kern, der eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:

i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen

Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Vorsehen eines Volumens der genannten Matrix, das die genannte nicht-lamellare kristalline Substanz gelöst enthält, und Verursachen, dass die nicht-lamellare kristalline Substanz in der genannten Matrix unlöslich wird, und gleichzeitig Unterteilen des genannten Volumens in Teilchen durch die Anwendung von Energie auf das genannte Volumen.

41. Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:
a. einen inneren Kern, die eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Vorsehen eines Volumens der genannten Matrix, das die genannte nicht-lamellare kristalline Substanz gelöst enthält und die mindestens eine chemische Gattung enthält, die mit einer Hälfte fähig ist, eine nicht-lamellare kristalline Substanz zu bilden nach der Reaktion mit einer zweiten Hälfte, und Kontaktieren des genannten Volumens mit einer Flüssigkeit, die mindestens eine chemische Gattung enthält, die die genannte zweite Hälfte besitzt, um die genannte erste Hälfte mit der genannten zweiten Hälfte zur Reaktion zu bringen, und gleichzeitig Verursachen, dass die nicht-lamellare kristalline Substanz in der genannten Matrix unlöslich wird, sowie Unterteilen des genannten Volumens in Teilchen durch die Anwendung von Energie auf das genannte Volumen.

42. Verfahren zur Herstellung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:
a. einen inneren Kern, die eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus

(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine erste nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist und eine zweite nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Vorsehen eines Volumens der genannten Matrix, das die genannte erste nicht-lamellare kristalline Substanz gelöst enthält und die mindestens eine chemische Gattung enthält, die mit einer Hälfte fähig ist, die genannte zweite nicht-lamellare kristalline Substanz zu bilden nach der Reaktion mit einer zweiten Hälfte, und Kontaktieren des genannten Volumens mit einer Flüssigkeit, die mindestens eine chemische Gattung enthält, die die genannte zweite Hälfte besitzt, um die genannte erste Hälfte mit der genannten zweiten Hälfte zur Reaktion zu bringen, und gleichzeitig Verursachen, dass die erste nicht-lamellare kristalline Substanz in der genannten Matrix unlöslich wird, sowie Unterteilen des genannten Volumens in Teilchen durch die Anwendung von Energie auf das genannte Volumen.

43. Verfahren der Verwendung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:
a. einen inneren Kern, die eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Anordnen des genannten Teilchens in einem flüssigen Medium, das eine adsorbierbare Substanz aufweist, und Adsorbieren der genannten adsorbierbaren Substanz auf der genannten äußeren Umhüllung.

44. Verfahren der Verwendung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:
a. einen inneren Kern, die eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare

kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Anordnen des genannten Teilchens in einem flüssigen Medium, das eine absorbierbare Substanz aufweist, und Absorbieren der genannten absorbierbaren Substanz im genannten inneren Kern.

45. Verfahren gemäß Anspruch 44, bei dem das genannte Absorbieren ausgelöst wird durch die Auflösung der genannten äußeren Umhüllung durch das genannte flüssige Medium.

46. Verfahren, gemäß Anspruch 44, bei dem das genannte Absorbieren ausgelöst wird durch das Aufplatzen der genannten äußeren Umhüllung.

47. Verfahren, gemäß Anspruch 44, bei dem das genannte Absorbieren ausgelöst wird durch das Aufplatzen der genannten äußeren Umhüllung.

48. Verfahren der Verwendung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:

a. einen inneren Kern, der eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(7) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Anordnen des genannten Teilchens in einem flüssigen Medium, das eine absorbierbare Substanz aufweist, und Absorbieren der genannten absorbierbaren Substanz in der genannten äußeren Umhüllung.

49. Verfahren der Verwendung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:

a. einen inneren Kern, der eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Anordnen des genannten Teilchens in einem flüssigen Medium, das eine absorbierbare Substanz aufweist, und Absorbieren der genannten absorbierbaren Substanz in den genannten

inneren Kern und die äußere Umhüllung.

50. Verfahren der Verwendung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist:

a. einen inneren Kern, der eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen besteht aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, wobei die genannte Matrix einen aktiven Wirkstoff darin angeordnet aufweist, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist, Anordnen des genannten Teilchens in einem flüssigen Medium, und Abgabe des genannten aktiven Wirkstoffs in das genannte flüssige Medium.

51. Verfahren gemäß Anspruch 50, bei dem die genannte Abgabe ausgelöst wird durch das Auflösen der genannten äußeren Umhüllung durch das flüssige Medium.

52. Verfahren gemäß Anspruch 50, bei dem die genannte Abgabe ausgelöst wird durch das Aufplatzen der genannten äußeren Umhüllung.

53. Verfahren gemäß Anspruch 50, bei dem die genannte Abgabe durch Poren in der genannten äußeren Umhüllung erfolgt.

54. Verfahren der Verwendung eines beschichteten Teilchens, das folgendes aufweist

a. einen inneren Kern, der eine Matrix aufweist, die im Wesentlichen aufgebaut ist aus:
i. mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase,
ii. mindestens einer nano-strukturierten flüssig-kristallinen Phase, oder
iii. einer Kombination aus
(1) mindestens einer nano-strukturierten flüssigen Phase und
(2) mindestens einer nano-strukturierten flüssigkristallinen Phase, wobei die genannte Matrix einen aktiven Wirkstoff darin angeordnet aufweist, und
b. eine äußere Umhüllung, die eine nicht-lamellare kristalline Substanz aufweist, wobei das Verfahren den folgenden Schritt aufweist: Abgabe des genannten aktiven Wirkstoffs.

55. Verfahren gemäß Anspruch 54, bei dem die genannte Abgabe ausgelöst wird durch das Auflösen der genannten äußeren Umhüllung durch das flüssige Medium.

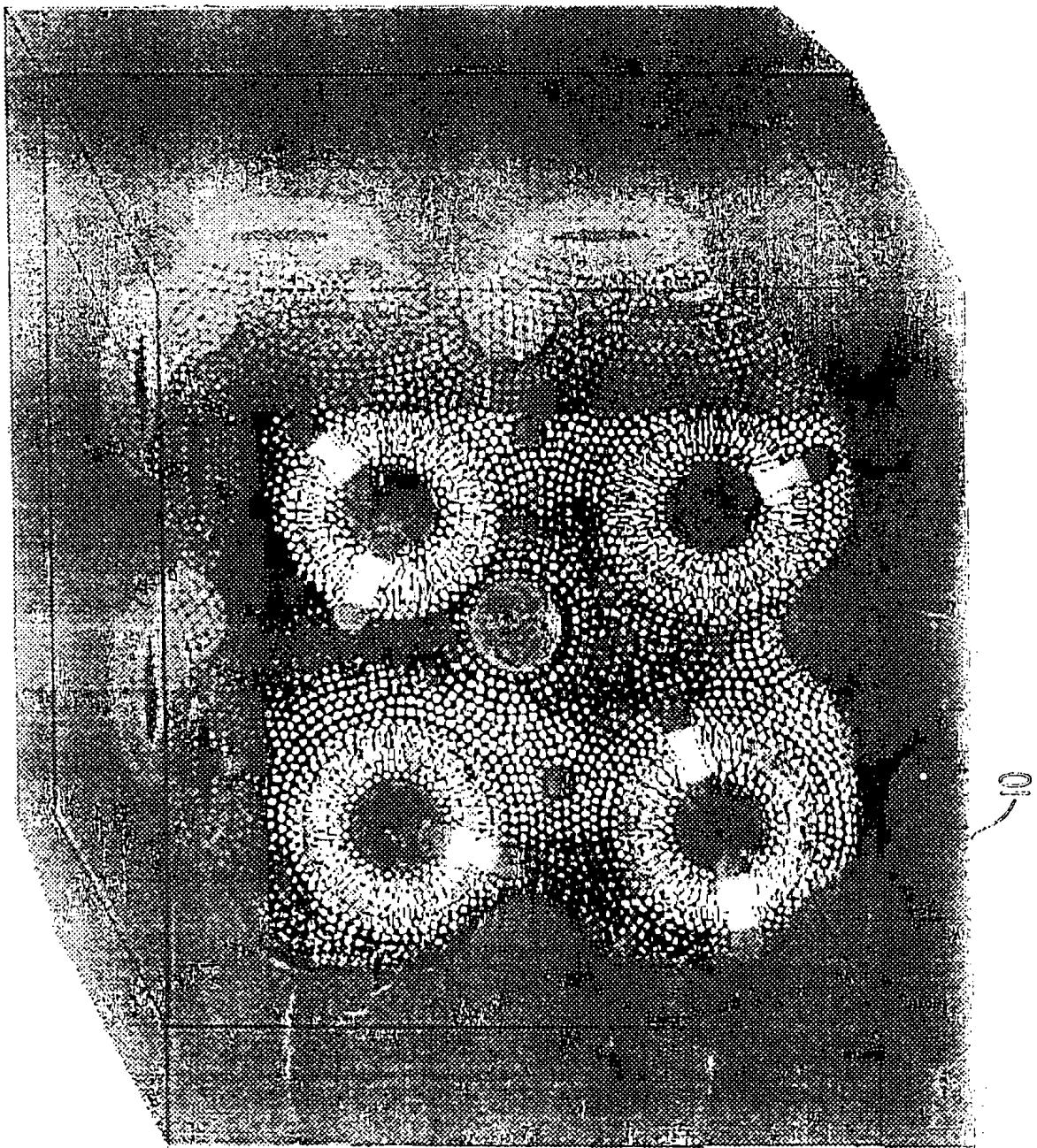
56. Verfahren gemäß Anspruch 50, bei dem die genannte Abgabe ausgelöst wird durch das Aufplätzen der genannten äußeren Umhüllung.

57. Verfahren gemäß Anspruch 50, bei dem die genannte Abgabe durch Poren in der genannten äußeren Umhüllung erfolgt.

Es folgen 8 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG. 1



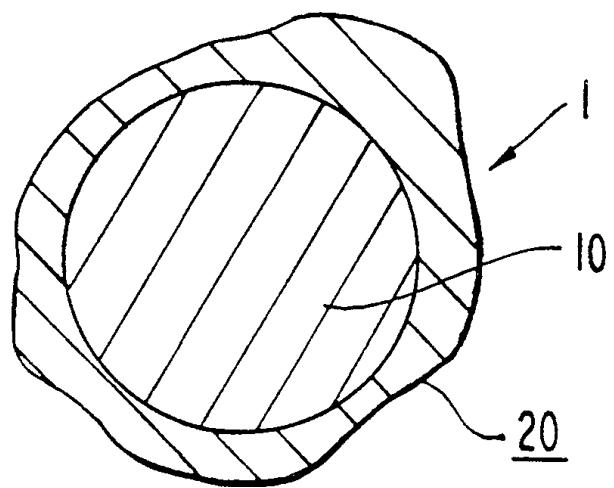


FIG.2



FIG.3

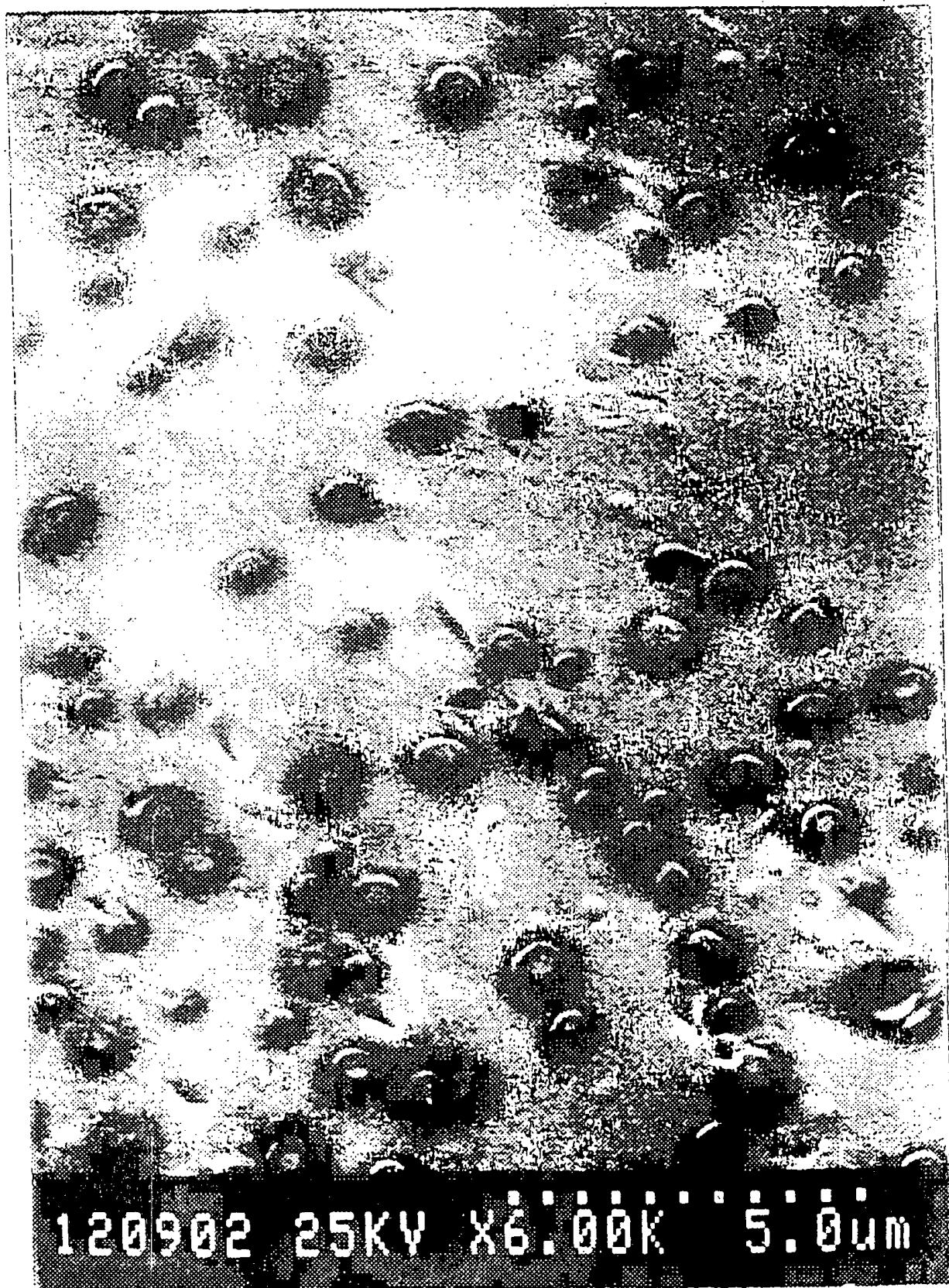


FIG. 4

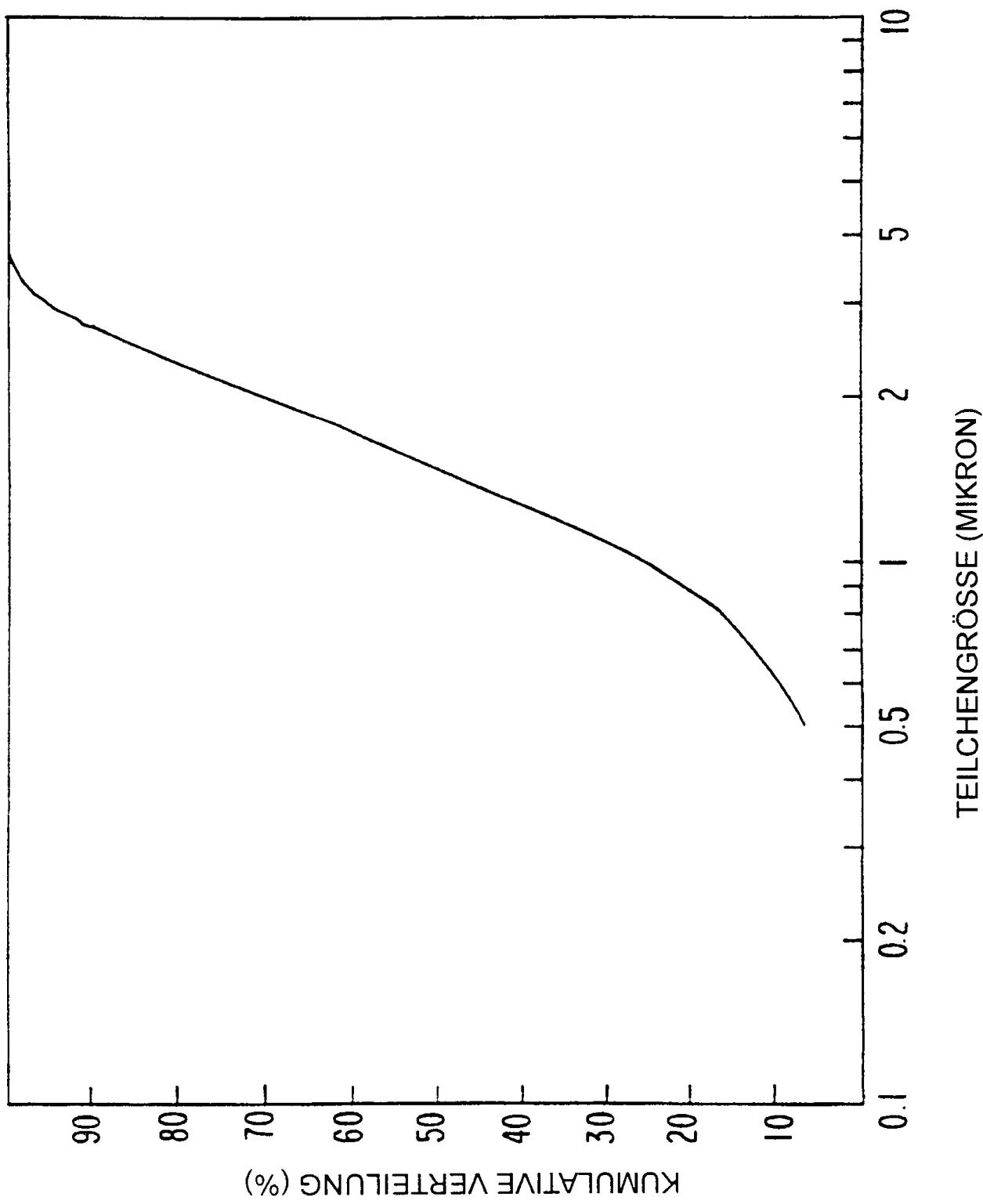


FIG. 5

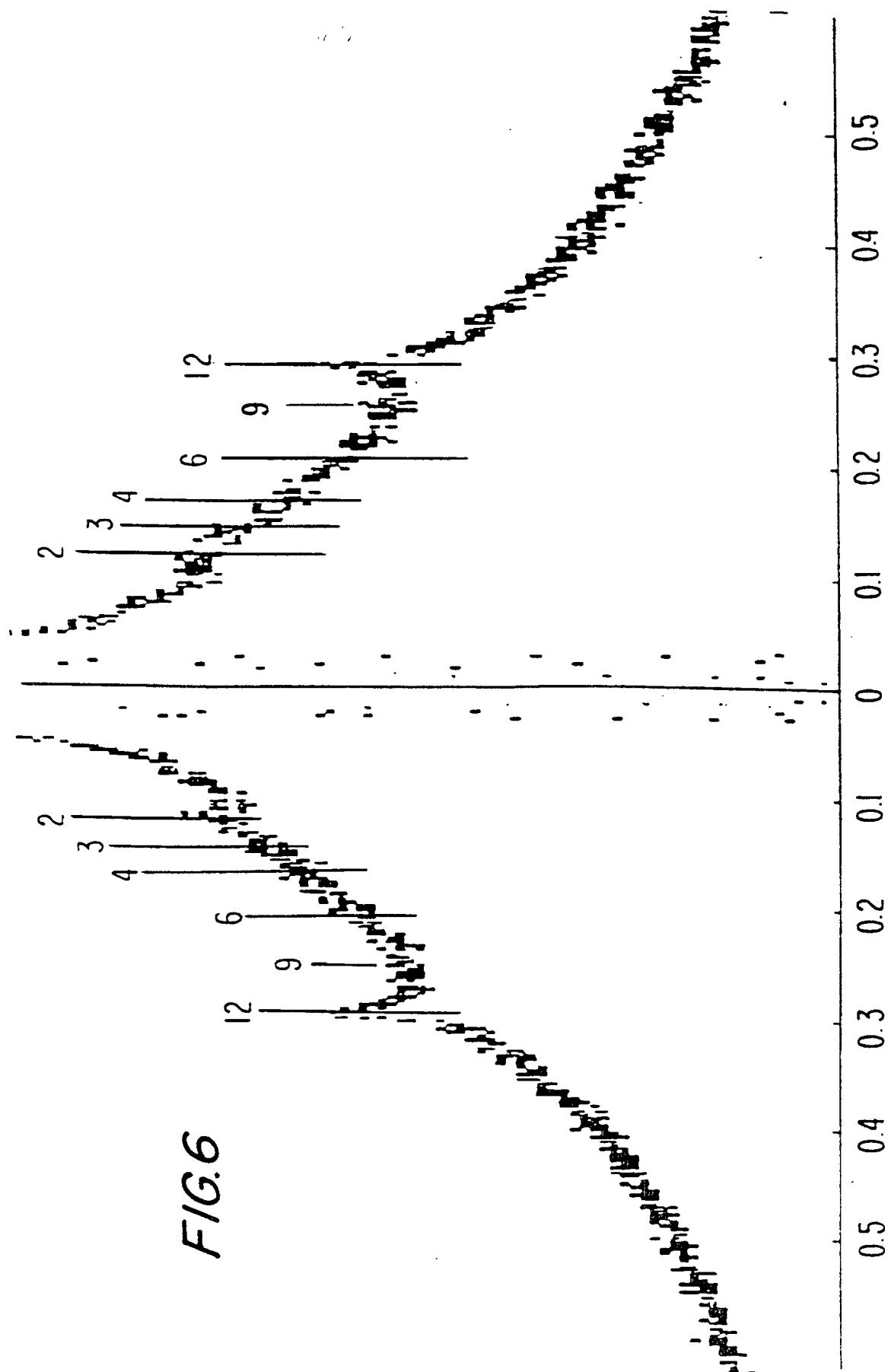


FIG. 7

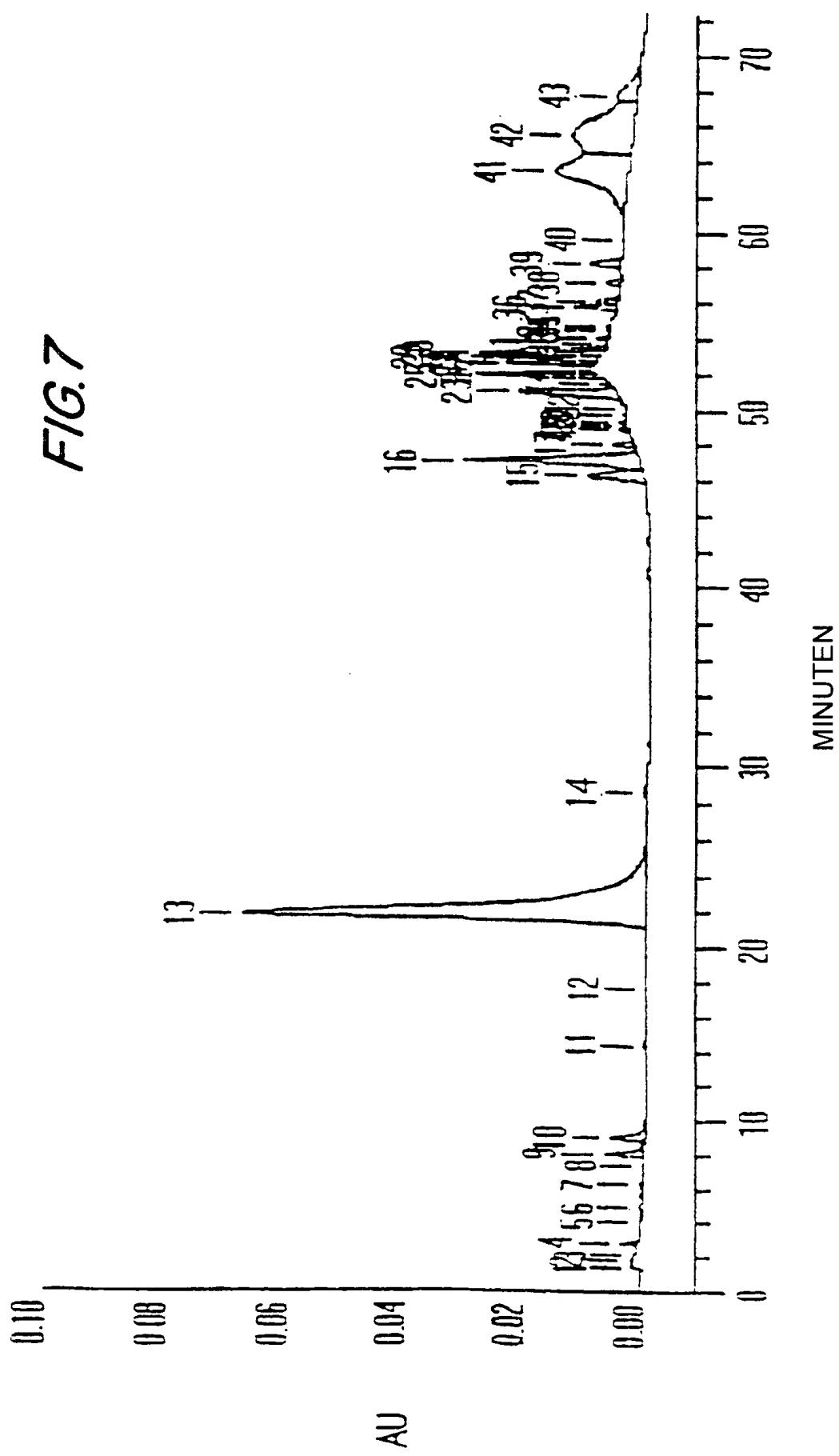


FIG.8

