

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.09.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/058309**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/18639**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/12640**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 1976

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

B 01 J 13/02

B 01 J 13/16

B 01 J 13/18

B 32 B 33/00

(71) Přihlašovatel:

SELECT RELEASE, L. C.,
Midlothian, VA, US;

(72) Původce:

Anderson David M., Cary, NC, US;

(74) Zástupce:

Smola Josef Ing., Mendlovo nám. 1a, Brno,
603 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Potahové částice, způsob jejich výroby a
použití**

(57) Anotace:

Potahovaná částice obsahuje vnitřní jádro sestávající z matrice a vnějšího potahu. Matrice sestává z nejméně jedné nanostrukturní kapalně fáze, nebo z nejméně jedné nanostrukturní fáze kapalných krystalů, nebo z kombinace obou těchto fází a vnější potah obsahuje nelamelární krystalický materiál. Řešení dále tvoří způsob výroby potahované částice a její použití.

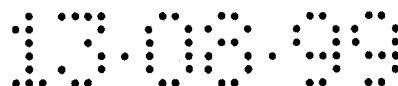
Potahované částice, způsob jejich výroby a užití^{po}

Oblast techniky

Vynález se týká potahovaných částic, jejich výroby a užití. Použitím pro tyto potahované částice je uvolňování jednoho či více materiálů do vybraného prostředí, absorpce jednoho či více materiálů z vybraného prostředí a absorpce jednoho či více materiálů z vybraného prostředí.

Dosavadní stav techniky

V popředí zájmu jsou v současnosti dvě technologie zahrnující částice potahované polymery a liposomy. Jak ukazují ploché a rozptýlené odpovědi polymerních potahů při účinku chemických a fyzikálních činidel, vykazují částice potahované polymery jistá omezení. Je to způsobeno dvěma faktory. Za prvé difúzní koeficienty a kinetika rozpouštění polymerů je omezena jejich vysokou molekulovou hmotností. Za druhé vzájemné působení sousedících skupin rozšiřuje křivky reprezentující chemickou odpověď na účinky prostředí jako jsou *inter alia*, pH, iontová síla, redoxní potenciál, ionizace atd. (Vzájemné působení sousedících skupin značí, že chemická změna v jedné monomerní jednotce polymeru pozmění parametry ovládající chemický posun ve všech sousedních monomerních jednotkách). Navíc většina polymerů je tvořena populací molekul s širokou distribucí molekulových vah. Navíc pro určitou aplikaci částic, potahovaných polymery, je k dispozici většinou jen omezené množství polymerů. To je způsobeno celou řadou faktorů: regulačních vstupů; proces potahování si mnohdy žádá drsných chemických a/nebo fyzikálních podmínek jako jsou ředidla, volné radikály, zvýšená teplota, desikace nebo sušení a/nebo makroskopické střižné síly potřebné k tvorbě částic; mechanická a teplotní stabilita polymerních potahů pro průmyslové aplikace je omezena a

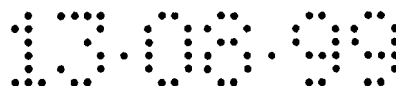


navíc je zde negativní dopad na životní prostředí ze strany velkokapacitních aplikací částic potahovaných polymery, tak jako je tomu při zemědělském použití.

Liposomy také vykazují mnohá omezení. Sem je možné zařadit jejich fyzikální a chemickou nestabilitu. Uvolnění materiálu deponovaného uvnitř liposomu je většinou závislé na destabilizaci struktury liposomu. Absence porosity liposomů vylučuje možnost uvolňování těchto materiálů, které by bylo řízené póry. Na jedné straně nutnost fyzikální stability liposomů, před zamýšleným uvolněním, a na straně druhé uvolnění materiálu destabilizací dvojvrstvy jsou dva požadavky, které je mnohdy obtížné splnit. (Termín liposomy je mnohdy zaměňován s termínem vesikuly a je použito v souvislosti s fosfatidylglycerollipidovými vesikuly nebo jinými přirozenými lipidy. Vesikuly jsou samostatně existující dvojvrstevné uzavřené útvary, složené z několika tisíc molekul lipidů, které uzavírají vodný obsah. Lipidová dvojvrstva je dvojrozměrným roztokem lipidů s jejich hydrofobními skupinami exponovanými do vodného prostředí, zatímco jejich hydrofóbní části agregují a vypuzují vodu. Dvojvrstva je vysoce organizovaná, avšak velmi dynamická struktura vzhledem k laterální difúzi lipidů v obou polovinách dvojvrstvy.) Viz O'Brian, D.F. a Ramaswami, V. (1989) v knize Mark-Bikales-Overberger-Menges Encyclopedia of polymer science and engineering, díl 17, druhé vydání, John Wiley & Sons, Inc., s. 108.

Podstata vynálezu

Cílem vynálezu je poskytnout potahované částice schopné rozpuštění nebo přenášení širokého spektra materiálů, zahrnujících materiály náchylné k fyzikální, chemické nebo biologické degradaci.



Cílem vynálezu je poskytnout potahované částice schopné uvolnit jeden nebo více materiálů nesených v matici ve vnitřním jádře bez nutnosti destabilizace této matrice.

Cílem vynálezu je poskytnout potahované částice s ostře ohraničenou odpovědí, zahrnující uvolnění nebo absorpci jednoho nebo více materiálů do nebo z vybraného prostředí, na chemické nebo fyzikální vlivy.

Cílem vynálezu je poskytnout potahované částice umožňující tvorbu celé řady systémů potahovaných částic, které mohou být přizpůsobeny konkrétním fyzikálním, chemickým a biologickým požadavkům jejich zamýšleného použití, jako jsou mechanická a teplotní stabilita v průmyslovém použití potahovaných částic, nebo absence nepříznivých vlivů při velkokapacitním použití potahovaných částic v zemědělství.

Cílem vynálezu je poskytnout potahované částice potažené, je-li požadováno, porézní vrstvou umožňující uvolňování materiálů deponovaných uvnitř těchto částic, které by bylo kontrolováno póry, nebo absorpci materiálů deponovaných vně těchto částic, kontrolovanou póry.

Cílem vynálezu je poskytnout potahované částice, které mohou být vyrobeny jednoduchým procesem pokud možno bez použití drastických fyzikálních nebo chemických podmínek.

Uvedené a další užití jsou poskytována potahovanými částicemi, složenými z vnitřního jádra tvořeného maticí a vnějšího potahu. Matrice sestává nejméně z jedné nanostrukturní kapalně fáze, nebo nejméně z jedné nanostrukturní fáze kapalněho krystalu, nebo z jejich kombinace a vnější potah je tvořen nelamelárním krystalickým materiálem.

V preferované podobě může být potahovaná částice tvořena:

1. poskytnutím prostoru matici, která zahrnuje nejméně jedno chemické individuum mající skupinu schopnou tvořit reakcí s druhou skupinou nelamelární krystalický materiál a

2. spojením tohoto prostoru s roztokem, který obsahuje nejméně jedno chemické individuum, mající druhou skupinu schopnou reagovat s první skupinou za podmínek tvorby nelamelárního krystalického materiálu a současným rozdělením prostoru na částice aplikací energie.

Alternativně může být potahovaná částice tvořena

1. poskytnutím objemu matrice, která v sobě obsahuje materiál v roztoku schopný tvořit nelamelární krystalický materiál, který je nerozpustný v matrici a

2. tím, že se stane výše zmíněný materiál nerozpustný v matrici a současně rozdělením objemu do jednotlivých částic aplikací energie.

Popřípadě může být použita kombinace těchto dvou metod.

Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje grafickou reprezentaci vertikálního řezu, ukazující potaženou částici podle vynálezu obsahující vnitřní jádro složené z 2x2x2 buněk matrice a vnějšího potahu;

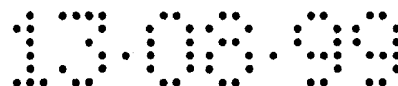
Obr. 2 je grafická reprezentace řezu potahovanou částicí, která je předmětem vynálezu;

Obr. 3 je obrázek ze skenovacího elektronového mikroskopu ukazující potahované částice podle vynálezu;

Obr. 4 je obrázek ze skenovacího elektronového mikroskopu ukazující další potahované částice podle vynálezu;

Obr. 5 je graf naměřené distribuce kumulované velikosti potahovaných částic podle vynálezu, korigované na objem, ve vynesení průměru částic, korigovaném na objem, v závislosti na kumulativní velikosti částic.

Obr. 6 je graf závislosti intenzity úzkouhlého RTG rozptylu na vlnovém vektoru potahovaných částic q .



Obr. 7 ukazuje graf impulsů z detektoru v závislosti na elučním čase v minutách pro kontrolu s použitím HPLC; a

Obr. 8 ukazuje graf impulsů z detektoru v závislosti na elučním čase v minutách pro potahované částice podle vynálezu s použitím vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC).

Příklady provedení vynálezu

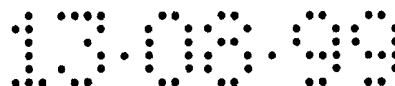
Jak je vidět z obr. 1 a 2, sestává potahovaná částice 1 podle vynálezu z vnitřního jádra 10 a potahu 20 okolo jádra (dále jen „vnějšího potahu 20“). Vnitřní jádro 10 obsahuje matrici sestávající v podstatě z nanostrukturního materiálu vybraného ze skupiny zahrnující:

- a. nejméně jednu nanostrukturní kapalnou fázi
- b. nejméně jednu nanostrukturní fázi kapalných krystalů a
- c. kombinaci
- i. nejméně jedné kapalné fáze a
- ii. nejméně jedné nanostrukturní fáze kapalných krystalů

Materiály kapalné fáze a kapalných krystalů mohou buď rozpouštědlo obsahovat (lyotropní) nebo neobsahovat (termotropní). Vnější potah 20 obsahuje nelamelární krystalický materiál. Pojem „vnější potah“, jak je zde použit, značí, že potah 20 je vně vnitřního jádra 10 čímž však není myšleno, že by se jednalo jen o nejbližší okolí potahované částice 1.

Nanostrukturní kapalná fáze a nanostrukturní fáze kapalných krystalů oplývá jedinečnými vlastnostmi, které jsou nejen důležité pro umožnění jednoduché výroby potahovaných částic podle vynálezu, ale i pro velmi žádoucí rozpustnost, stabilitu a další schopnosti potahovaných částic podle vynálezu.

Co se týče vnějšího potahu 20, nelamelární krystalická struktura vykazující vazebnou rigiditu a/nebo kompaktnost ve všech třech dimenzích je výrazně



upřednostňována v tomto vynálezu před lamelárními materiály (vrstevnými) materiály, kvůli dobře známé fyzikální a chemické nestabilitě lamelárních krystalických struktur, jako jsou například (a) nestabilita emulze (i v případě, že se jedná o samovolnou), v níž jsou kapky potažené vrstvami lamelárního kapalného krystalu, (b) chemická nestabilita při odebrání hostující molekuly z lamelárního Wernerova komplexu a (c) dramatický pokles tvrdosti a modulu pevnosti tak jako je tomu u grafitu v porovnání s diamantem.

Potahované částice 1 podle vynálezu mohou být od 0,1 mikrometru do 30 mikrometrů v průměru a preferovány jsou částice od asi 0,2 mikrometrů do 5 mikrometrů v průměru. Potahované částice mohou být, je-li požadováno, poskytnuty také se stabilizační vrstvou na povrchu, tzn. vně vnějšího potahu 20, jako jsou polyelektrolyty nebo povrchové monovrstvy zabraňující aglomeraci potahovaných částic.

Potahované částice podle vynálezu mají užití v celé řadě aplikací. Potahovaná částice 1 mohou při uvolnění vnějšího potahu absorbovat jeden nebo více materiálů z vybraného prostředí nebo uvolňovat jeden nebo více materiálů, jako jsou aktivní látky deponované v matrici, do vybraného prostředí. Alternativně některé vnější porózní potahy, jako jsou inkluzní sloučeniny a zeolity nevyžadují uvolnění za účelem absorpce, nebo uvolnění požadovaného materiálu do nebo z matrice, a v některých takovýchto případech může být dosaženo vysoké selektivity použitím pórů vhodné charakteristiky. V případech, kdy jsou částice použity k adsorpci požadované látky nebo látek, není zapotřebí ani porozity ani uvolňování vnějšího potahu 20, ale porosita může velmi významně zvýšit adsorpci tím, že umožní difuzi adsorbovaného materiálu do matrice a tím umožní adsorpčním místům na vnějším potahu 20 adsorbovat nový materiál. V preferované podobě může být deponován v matrici dodatečný materiál, jakým je aktivní látka, aby mohla být uvolněna do vybraného prostředí.

Matrice je

- a. termodynamicky stálá
- b. nanostrukturní a
- c. kapalná fáze nebo fáze kapalných krystalů nebo jejich kombinace.

Nanostrukturní: Pojem nanostrukturní, nebo nanostrukturovaná, v podobě v jaké je použit zde v souvislosti se strukturou materiálu, znamená materiál jehož stavební prvky mají rozměry řádově v nanometrech (10^{-9} m) nebo desítkách nanometrů (10×10^{-9} m). Obecně vzato, jakýkoli materiál obsahující domény, nebo částice o rozměru od 1 do 100 nm (nanometrů), nebo obsahuje-li vrstvy či filamenta této tloušťky, může být považován za nanostrukturní. (Viz také Dagani, R., „Nanostructured materials promise to advance range of technologies“, 23. listopadu 1992, C&E news 18 (1992).) Tento pojem byl zaveden, aby bylo možné vyloučit tak zvaná „keramická skla“, která jsou krystalickými materiály s tak malými krystaly, že někdy není možné naměřit vrcholy měřením širokoúhlé RTG difrakce, a která jsou některými fyziky nazývána nanostrukturními materiály. Nanostrukturní kapalná fáze a fáze kapalných krystalů, zde popsané, jsou charakteristické svými doménami nanometrových rozměrů, které se jednoznačně liší od sousedních domén velkými rozdíly v chemickém složení a nezahrnují materiály, v nichž se domény neliší svým chemickým složením, ale pouze orientací mřížky. V tomto duchu je zde použitý termín „doména“ definován jako prostorová oblast konkrétního chemického složení, které je jednoznačně odlišitelné od složení sousedních domén; často se jedná o hydrofilní (hydrofóbní) doménu kontrastující s hydrofobicitou (hydrofobicitou) sousedních domén; v kontextu vynálezu se rozměry těchto domén pohybují v nanometrové škále. (Často se v případě domén s rozměry v mikrometrech či nanometrech užívá termínu „mikrodoména“.)

Nanostrukturní kapalná fáze a fáze kapalných krystalů, které tvoří vnitřní jádro 10 potahovaných částic 1 podle vynálezu oplývají jedinečnými

vlastnostmi, které jsou důležité nejen pro umožnění vlastní produkce částic podle vynálezu, ale také proto, aby bylo dosaženo velmi žádoucí rozpustnosti, stability a prezentačních vlastností výsledné potahované částice. Jak bude diskutováno dopodrobna v diskusi výrobního procesu částic ve smyslu, že materiál umožňuje tvorbu disperze při jednom ze zde popsanych procesů, je žádoucí, aby materiál byl velmi málo rozpustný ve vodě (jinak by se rozpustil při rozptylovacím procesu), ale zároveň aby obsahoval vodu jednak kvůli rozpouštění ve vodě rozpustných reaktantů používaných při tvorbě disperze, tak pro umožnění rozpouštění široké škály aktivních látek.

Zvláště při rozpouštění hydrofilních (zvláště pak nabitých) a amfifilních látek by měla vnitřní matrice obsahovat značné množství vody nebo jiného polárního rozpouštědla, aby byla zajištěna nejen dobrá rozpustnost, ale také aby byla udržena správná konformace a aktivita citlivých sloučenin biologického původu jako jsou proteiny. Velké množství (ne-li většina) sloučenin uvedená jako užitečné potahy podle vynálezu vyžaduje, za účelem co možná největší mnohostrannosti při výběru potahu, reaktantů, které jsou rozpustné pouze v polárních rozpouštědlech. Navíc ve většině případů není použití organického rozpouštědla možné v kombinaci s biologickými látkami jako jsou proteiny a prakticky nikdy není vhodné z hlediska životního prostředí a zdraví. Nerozpustnost ve vodě a současně schopnost rozpouštět ve vodě rozpustné materiály jsou dvě podmínky stojící navzájem proti sobě a je těžké je splnit v jednom levném a bezpečném materiálu.

Velmi efektivními ve splnění těchto dvou podmínek jsou systémy složené z lipidů a vody, v nichž jsou přítomny jak mikrodomény velmi bohaté na vodu, tak hydrofóbní mikrodomény, které jsou ve velmi úzkém kontaktu s vodnými mikrodoménami. Přítomnost vodných domén zabraňuje tendencím k precipitaci, vyskytujícím se v systémech, kde je struktura vody přerušována přítomností velkých množství korozpouštědel nebo koroztoků, jako je tomu v případě

koncentrovaných vodných roztoků polymerů. Blízké sousedství hydrofobních domén současně zajišťuje efektivní rozpustnost amfifilních sloučenin (také hydrofobních).

Nanostrukturní kapalná fáze a fáze kapalných krystalů jsou syntetické nebo polosyntetické materiály mající tyto rozpouštědlové charakteristiky, poskytující čisté, dobře charakterizované, dobře produkovatelné a levné matrice, které mají také následující vlastnosti:

a) Přizpůsobivost v chemických systémech tvořících nanostrukturní kapalná fáze a fáze kapalných krystalů, zahrnujících od iologických lipidů, které jsou ideální pro biomolekuly, přes tvrdé fluorodetergenty, glykolipidy vázající bakterie až po detergenty s iontovými nebo reaktivními skupinami atd.: toto jim zajišťuje užití v široké škále podmínek a použití;

b) nepřekonatelná schopnost nanostrukturních kapalných fází a fází kapalných krystalů i) rozpouštět širokou škálu sloučenin zahrnujících mnoho tradičně složitých látek jako jsou taxol a biofarmaceutika, obcházející nutnost užití toxických a čím dál tím více regulovaných organických rozpouštědel; ii) dosahovat vysoké koncentrace účinků bez snížení stability; a iii) poskytovat biochemické prostředí, které konzervuje jejich strukturu a funkci;

c) opravdová termodynamická stabilita zajišťující proti nestabilitám známým u jiných druhů přenašečů jako je precipitace aktivních látek, porušení emulzí, fúze vesíklů atd.; a

d) přítomnost pórovitého prostoru s předvolitelnou velikostí pórů v nanometrové škále, což implikuje lepší kontrolu kinetiky uvolňování i v případě započetí uvolňování potahu, zejména v případě proteinů a biomolekul.

Žádoucí vlastnosti nanostrukturních materiálů vnitřního jádra 10 mohou být popsány, vzhledem k detergentům, s pomocí několika pojmů „polární“,

„nepolární“, „amfifilní“, „detergent“ a „rozhraní mezi polární a nepolární“ a analogicky vzhledem k systémům blokových kopolymerů jak je popsáno níže.

Polární: polární sloučeniny (jako například voda) a polární části sloučenin (jako je například nabitá hlavní skupina iontových detergentů nebo lipidů) jsou látky mající rády vodu nebo také hydrofilní látky; „polární“ a „hydrofilní“ jsou si v kontextu vynálezu synonymy. Co se týče rozpouštědla, voda není jediným uvažovaným rozpouštědlem. Dalšími, pro vynález důležitými, rozpouštědly jsou: glycerol, ethylenglykol, formamid, N-methylformamid, dimethylformamid, dusičnan ethylamonný a polyethylenglykol. Povšimněte si, že jedno z těchto rozpouštědel, polyethylenglykol, je ve své podstatě polymer, což ilustruje šíři použití. Při dostatečně malých molekulových hmotnostech je polyethylenglykol (PEG) kapalinou a přestože nebyl PEG studován jako polární rozpouštědlo v kombinaci se detergenty, bylo zjištěno, že PEG tvoří nanostrukturní kapalnou fázi a fáze kapalných krystalů v kombinaci například se detergenty BRIJ-typu, které jsou neiontové detergenty s hlavními skupinami PEG spojenými s alkalickými řetězci eterickou vazbou. Co se týče polárních skupin v obecné rovině u hydrofilních a amfifilních molekul (což zahrnuje polární rozpouštědla a detergenty avšak není omezeno pouze na ně) je celá řada polárních skupin tabelována níže v diskusi, které polární skupiny fungují jako účinné skupiny detergentů a které ne.

Nepolární: Nepolární (nebo také hydrofóbní, popřípadě lipofilní) sloučeniny zahrnují nejen parafínové alkanové (uhlovodíkové) řetězce detergentů, ale také jejich modifikace, jako jsou perfluorované alkany, stejně tak jako jiné hydrofóbní skupiny, jako jsou fúzní cyklické struktury cholové kyseliny jak je nacházíme u detergentů žlučových kyselin, nebo fenylové skupiny tvořící nepolární skupiny v detergitech typu TRITON či oligomerní a polymerní řetězce zahrnující škálu od polyethylenglykolu (který reprezentuje dlouhý alkanový řetězec) po hydrofóbní polymery jako jsou hydrofóbní

polypeptidové řetězce v nových detergentech založených na peptidech, které byly nedávno zkoumány. Výpis některých nepolárních skupin a sloučenin je uveden níže v diskusi týkající se užitečných komponent vnitřní části složené z nanostrukturní fáze.

Amfifilní: Amfifil může být definován jako sloučenina obsahující jak lipofilní, tak hydrofilní skupiny. Viz D.H.Everet, Pure and Applied Chemistry, ročník 31, číslo 6, s. 611, 1972. Je důležité mít na zřeteli, že ne každý amfifil je detergent. Například butanol je amfifil, jelikož butylová skupina je lipofilní, zatímco hydroxyskupina je hydrofilní, přesto ale není detergentem, protože nesplňuje definici uvedenou dále. Existuje mnoho amfifilních molekul, disponujících vysoce polárními funkčními skupinami, měřitelně hydratovanými, avšak které nejsou schopny chování detergentu. Viz R. Laughlin, Advances in Liquid crystals, ročník 3, s. 41, 1978.

Detergent: Detergent je amfifil vykazující navíc dvě další vlastnosti. Jednak výrazně modifikuje mezifázovou fyziku vodných fází (nejen v mezifázi voda/vzduch, ale také olej/voda a voda/pevná fáze) ve většinou nízkých koncentracích v porovnání s látkami nemajícími vlastnosti detergentů. Za druhé molekuly detergentu reverzibilně asociují jedna s druhou (a s mnoha dalšími molekulami) a tvoří tak ve velmi vysoké míře termodynamicky stabilní roztok agregátů nebo micel, makroskopicky se jevící jako jedna fáze. Micely jsou obvykle tvořeny mnoha molekulami detergentu (desítky až tisíce) a mají rozměry koloidů. Viz R. Laughlin, Advances in liquid crystals, díl 3, s. 41, 1978. Lipidy a zvláště pak polární lipidy jsou v této práci považovány za detergenty přesto, že patří do podskupiny detergentů, které mají mírně odlišné vlastnosti než látky, které běžně řadíme mezi detergenty. Často, ne však vždy, jsou lipidy charakterizovány jednak svým častým biologickým původem, za druhé pak mají tendenci k lepšímu rozpouštění v olejích a tucích než ve vodě. Navíc mnoho látek patřících mezi lipidy je extrémně nerozpustných ve vodě.

Přítomnost hydrofóbního rozpouštědla je potom v případě lipidů, které jsou navíc detergenty, nezbytná k redukci povrchových sil a k jednoznačné reverzibilní asociaci. Tak například nízké koncentrace látek, které silně omezují povrchové napětí mezi olejem a vodou, přes jejich extrémně nízkou rozpustnost, mohou způsobit obtížnou pozorovatelnost snížení povrchového napětí ve vodných systémech; podobně přidavek hydrofóbních rozpouštědel do systému složeného z lipidů a vody může výrazně zjednodušit proces determinace asociace a tvorby nanostrukturních kapalných fází a fází kapalných krystalů, zatímco obtíže spojené s vysokou teplotou mohou výrazně zkomplikovat tento proces v systémech lipidy/voda.

Navíc, přestože lipidy a detergenty přišly do popředí zájmu jako dva studijní obory (lipidy pocházející z biologické sféry a detergenty přicházející z více průmyslově zaměřené oblasti) bylo to právě studium struktur nanostrukturních kapalných krystalů, které nakonec spojilo to co bylo považováno za podstatně odlišné, po té co byly získány nanostruktury lipidů tak jako je tomu u jiných detergentů. Navíc se dostalo do popředí zájmu to, že u některých syntetických detergentů, jako dihexadecydimethylamonium bromid, které byly zcela nebiologického původu, bylo pozorováno chování podobné lipidům v těch hydrofobních rozpouštědlech, které byly běžně používány k demonstraci jejich detergentních vlastností. Na druhé straně některé lipidy jako například lysolipidy, jednoznačně biologického původu, mají fázové chování více či méně typické pro ve vodě rozpustné detergenty. A konečně bylo objasněno, že pro účely diskuse a porovnání vzájemné asociace a schopnosti redukovat povrchové napětí, je významný rozdíl mezi sloučeninami s jedním či dvěma hydrofobními dlouhými řetězci, kde ty s jedním řetězcem se obvykle jeví jako ve vodě rozpustné, zatímco ty se dvěma řetězci v oleji rozpustné.

V kontextu uvedeného je tedy detergentem jakýkoli amfifil, který ve velmi nízké koncentraci snižuje povrchové napětí mezi vodou a hydrofóbní

sloučeninou, ať již považujeme za hydrofóbní sloučeninu vzduch nebo olej, a který je schopen reverzibilní vzájemné asociace do nanostrukturních micel, invertovaných micel, nebo bikontinuálních morfologií ve vodě, nebo oleji nebo v obou. Třída lipidů tedy jednoduše zahrnuje podskupinu obsahující detergenty biologického původu.

Polární-nepolární rozhraní: V molekule detergentu nacházíme jakýsi dělicí bod (nebo v některých případech dva body jestliže obsahuje polární skupina na každém konci nebo i více než dva jako je tomu v případě Lipidu A, který má sedm acylových řetězců a tedy sedm dělicích bodů na jednu molekulu), který odděluje polární a nepolární část molekuly. V jakékoli nanostrukturní kapalně fázi nebo fázi kapalných krystalů tvoří detergent jednovrstevný, nebo dvouvrstevný film: v takovémto filmu tvoří dělicí body rovinu oddělující polární a nepolární doménu, která je nazývána „polární-nepolární rozhraní“. Například v případě kulaté micely by toto rozhraní bylo aproximováno koulí jejíž povrch by protínal vnější povrch micely tak, aby polární skupiny detergentu čnely vně této koule, zatímco nepolární řetězce by byly uvnitř. Zvláštní pozornost by měla být věnována tomu, aby nebyly zaměňovány tyto mikroskopická s makroskopickými rozhraními oddělujícími dvě velké fáze, které mohou být viděny pouhým okem.

Bikontinuální: Geometrie bikontinuální struktury je popsána dvěma oddělenými mnohonásobně spojenými propletenými podprostory, z nichž každý je kontinuální ve všech třech rozměrech. Tudíž je možné projít tento systém v celém jeho rozpětí libovolným směrem, přestože cesta může být omezena pouze na jeden či druhý podprostor. V bikontinuální struktuře je každý podprostor bohatý na jeden typ materiálu, nebo skupin a oba tyto podprostory nesou dva takovéto materiály nebo skupiny z nichž každá se rozpíná v daném podprostoru ve všech třech rozměrech. Houba, pískovec, jablko a mnoho dalších složených materiálů jsou příklady stabilních avšak přesto chaotických

bikontinuálních systémů v materiálním světě. V těchto konkrétních příkladech je jeden z podprostorů obsazen více či méně deformovatelným materiálem a druhý roztokem i když může být často označován jako prázdný. Některé lyotropní krystalické stavy mohou také sloužit jako příklady. Jeden podprostor je obsazen amfifilními molekulami orientovanými a agregovanými do polí podobných listu papíru, které jsou geometricky uspořádány, druhý podprostor je pak tvořen molekulami rozpouštědla. Stavy příbuzných kapalných krystalů, obsahujících dvě inkompatibilní rozpouštědla jako jsou například uhlovodíky a voda, mají další možnost v níž je jeden podprostor bohatý na jedno rozpouštědlo a druhý naopak bohatý na to druhé, kde rozhraní mezi nimi je tvořeno vrstvami bohatými na orientované molekuly rozpouštědla. Určité mikroemulzní rovnovážné fáze obsahující srovnatelné množství uhlovodíků a vody a stejně tak i amfifilní detergent mohou být příklady bikontinuální chaotické struktury, udržované v dynamické rovnováze tepelným pohybem molekul. Přestože nevykazují geometrické uspořádání, máme přesvědčivé důkazy jejich vícenásobné kontinuity. Bikontinuální morfologie se také vyskytuje v určitých blokových kopolymerech oddělených fázemi. Viz Anderson D.M., Davis H.T., Nitché J.C.C. a Scriven L.E. (1990) *Advances in Chemical Physics*. 77:337.

Chemická kritéria: Pro detergenty byla diskutována a tabelována celá řada kritérií Robertem Laughlinem, které určují zda konkrétní polární skupina je či není schopna funkce polární skupiny detergentu, kde definice detergentu zahrnuje tvorbu nanostrukturní fáze ve vodě i v nízkých koncentracích R. Laughlin *Advances in liquid crystals* 3:41, 1978. Následující seznam zahrnuje skupina, které nejsou schopny fungovat jako polární skupiny detergentů a tudíž by nebylo možné očekávat tvorbu nanostrukturní fáze nebo fáze kapalných krystalů při jejich propojení s alkanovým řetězcem: aldehyd, keton, ester karboxylové kyseliny, karboxylová kyselina, isokyanát, amid, acylkyanoguanidin, acylguanymočovina, acylbiuret, N,N-dimethylamid,

nitrosoalkan, nitroalkan, ester kyseliny dusičné a dusité, nitron, nitrosamin, pyridin-N-oxid, nitryl, isonitril, aminoboritan, aminohaloboritan, sulfon, fosfinsulfid, arsinsulfid, sulfonamid, sulfonamidmethyimin, alkohol (jednosytný), ester (s jednou funkční skupinou), sekundární amin, merkaptan, thioether, primární sekundární a terciární fosfin.

Zde jsou uvedeny některé polární skupiny, které jsou schopny zastávat funkci hlavních skupin u detergentů a tudíž lze očekávat, že například alkanový řetězec navázaný na jednu z těchto skupin bude schopen tvořit nanostrukturní kapalně fáze a fáze kapalných krystalů:

a. Anionty: carboxylové soli (mýdlo), síran, sulfamát, sulfonát, thiosulfát, sulfinát, fofát, fosfonát, fosfinát, nitroamid, tris(alkylsulfonyl)methid, xanthát;

b. Kationty: amoniový, pyridiniový, fosfoniový, sulfoniový, sulfoxoniový;

c. Obojetné ionty: amoniumacetátový, fosfoniopropansulfonátový, pyridinioethylsulfátový;

d. Částečně polární: aminoxidový, fosforylový, fosfinoxidový, arsinoxidový, sulfoxidový, sulfoximinový, sulfondiiminový, amonioamidátový.

Základní pravidlo demonstrované Laughlinem říká, že skupina nebude schopna fungovat jako funkční skupina detergentu, jestliže entalpie tvorby asociačního komplexu této polární skupiny s fenolem (dárce vodíkové vazby) v poměru 1:1 je menší než 5 kcal. Navíc detergent vyžaduje krom polární skupiny také efektivní skupinu nepolární, pro níž jsou také dána pravidla. Je-li n počet uhlíků v případě alkanových řetězců, které jsou samozřejmě nejčastější nepolární skupinou detergentu, pak n musí být nejméně 6, aby se projevilo asociační chování detergentu, avšak obvykle se n rovná nejméně 8 až 10. Zajímavou látkou je oktylamin, jehož n je rovno 6 a aminoskupina je akorát

polární, aby mohla být funkční skupinou detergentu. Tato látka tvoří s vodou lamelární fázi při teplotě okolí, ale i nanostrukturní L2 fázi, Warnheim, T., Bergenstahl, B. Henriksson, U., Malmvick, A.-C. a Nielson, P. (1987) *J. of Colloid and Interface Sci.* 188: 233. V případě rozvětvených uhlovodíků jsou v principu kladeny stejné nároky na nejmenší hodnotu n : například 2-etyhexylsulfát sodný je schopen tvorby celé řady fází kapalných krystalů, Winsor, P.A. (1986) *Chem. Rev.* 68:1. Na druhou stranu, kritéria počtu uhlíků n jsou velmi odlišná u těchto dvou typů rozvětvených a lineárních uhlovodíků co se týče jejich maximálních hodnot. V případě lineárních nasycených alkanových řetězců se tendence ke krystalizaci zvýší natolik pro n rovno 18 je Krafftova teplota velká a teplotní hranice nanostrukturní kapalné fáze a fáze kapalných krystalů se přiblíží nebo překročí 100 °C. Proto v kontextu vynálezu budeme pro většinu aplikací považovat takovéto detergenty za méně užitečné, než ty jejichž n leží v rozsahu 8 – 18. Po zavedení nenasyčených řetězců, nebo větvení se může n dramaticky zvýšit. Příklad nenasyčených řetězců může být demonstrován na příkladě rybích olejů. Řetězce s 22 uhlíky mají extrémně nízké teploty tání, protože obsahují až 6 dvojných vazeb, tak jako je tomu v případě docosahexadienové kyselině, která je obsažena v monoglyceridech, mýdlech atp.. Navíc polybutandien s velmi vysokou MW je při teplotě okolí elastomerní polymer a blokové kopolymery s polybutandienovými bloky jsou známy pro jejich schopnost tvořit nanostrukturní kapalné krystaly. Podobně, zavedením větvení je možné vytvořit uhlovodíkové polymery, jako například polypropylenoxid (PPO), které slouží jako hydrofóbní bloky v celé řadě velmi důležitých amfifilních blokových kopolymerních detergentů, jako jsou detergenty řady PLURONIC. Substituce vodíku fluorem, konkrétně použití perfluorovaných řetězců obvykle snižuje nároky na minimální hodnotu n . Jako příklad nám může sloužit lithná sůl perfluorooktanové kyseliny ($n=8$) schopná tvořit celou škálu fází kapalných krystalů, včetně intermediální fáze, která je

poměrně vzácná v systémech detergentů. Jak bylo diskutováno dříve, další hydrofobní skupiny, jako jsou řízy cyklické struktury vyskytující se v cholátových mýdlech (žlučové kyseliny) také slouží jako nepolární skupiny. Tyto případy je však nutné posuzovat jednotlivě zda se konkrétní skupina bude chovat jako detergent.

Pro jednosložkové blokové kopolymery je relativně jednoduché kdy se objeví materiály tvořené nanostrukturní kapalnou fází a fází kapalných krystalů s pomocí jednoduchých statistických teorií popisujících pole. Tyto teorie jsou docela obecně použitelné v široké škále blokových kopolymerů. Jestliže χ je parametr popisující Floriho-Higinsovu interakci mezi bloky A a B polymeru a N je absolutní stupeň polymerace (definovaný jako počet statistických jednotek nebo monomerních jednotek v polymerním řetězci odpovídající definici parametru popisujícího interakci) blokového kopolymeru, pak je možné očekávat tvorbu nanostrukturní kapalné fáze, nebo fáze kapalných krystalů právě tehdy když χN je větší než 10,5, Leibler, L. (1980) *Macromolecules* 13: 1602. Uspořádaná nanostrukturní (kapalné krystaly) fáze, nebo dokonce bikontinuální kubická fáze se může objevit pro hodnoty vyšší než 10,5 avšak srovnatelné. Hajduk, D.A., Harper, P.E., Gruner, S.M., Honeker, C.C., Kim, G., Thomas, E.L., a Fetters, L.J. (1994) *Macromolecules* 27:4063.

Mezi materiály složené z nanostrukturní fáze, vhodné aby tvořily nanostrukturní materiál matrice můžeme zařadit:

- a. materiál tvořený L1 fází
- b. materiál tvořený L2 fází
- c. nanostrukturní emulze nebo
- d. nanostrukturní materiál tvořený L3 fází

Nanostrukturní kapalné fáze jsou charakterizovány doménovou strukturou, složenou nejméně z domén prvního a druhého typu (a v některých případech ze tří i více typů) majících následující vlastnosti:

a) chemické skupiny nacházející se v doméně prvního typu nejsou kompatibilní se skupinami v doméně druhého typu (obecně se dá říci, že dvojice domén jsou vzájemně nekompatibilní) a to tak, že se za daných podmínek nemísí a přednostně setrvávají jako oddělené domény (například domény prvního typu mohou být tvořeny polárními skupinami jako jsou voda, nebo funkční skupiny lipidů, zatímco domény druhého typu mohou být tvořeny z podstatné části nepolárními skupinami jako jsou uhlovodíkové řetězce; nebo mohou být domény prvního typu bohaté na polystyren, zatímco domény druhého typu na polyisopren a třetího na polyvinylpyrolidon.

b) atomová struktura uvnitř domén se spíše podobá kapalině, než pevné fázi, tj. není přítomno uspořádání atomů do mřížky (důkazem pro toto tvrzení je nepřítomnost ostrých Braggových vrcholů odrazů při širokouhlé RTG difrakční analýze).

c) Nejmenší rozměry (tj. v případě vrstev je to jejich tloušťka a v případě kulovitých a válcovitých domén je to jejich průměr) v podstatě všech domén se pohybují ve škále nanometrů (v rozmezí přibližně od 1 do 100 nm)

d) organizace domén postrádá jakékoli uspořádání ani neodpovídá periodické mřížce. To prokázáno absencí ostrých Braggových odrazů při analýze úzkouhlého RTG rozptylu. (Navíc, jak bude uvedeno dále, silným důkazem, že se jedná o kapalinu a ne fázi kapalných krystalů, je absence vysoké viskozity spolu s dvojlomem (BIREFRINGENCE).

Nejprve byly diskutovány jednotlivé kapalné fáze systémů založených na detergentech, kde je nanostrukturní roztok tvořen dvěma typy domén: „polární“ a „nepolární“. Obecně byly po té diskutovány systémy založené na blokových

kopolymerech. V těchto systémech nemusí být použitelné termíny „polární“ a „nepolární“, ale existují zde typy domén typu „A“, „B“ atd.. Tyto doménové typy „A“ a „B“, jak bylo výše definováno (v definici nanostrukturních roztoků), jsou navzájem nemísitelné.

L1 fáze: V L1 fázi, která se vyskytuje v systémech založených na detergentech, se zakřivuje rozhraní mezi polárními a nepolárními oblastmi kolem nepolárních, což se obecně projevuje tvorbou částic – normálních micel – které mohou existovat ve vodném médiu. („vodné“ zde představuje jakékoli polární rozpouštědlo). V takovémto prostředí může vzniknout bikontinuita po té co se vlivem měnících se podmínek začnou měnit kulovité micely do válcovitých a ty pak začnou fúzovat. Krom kontinuity vody, se mohou také hydrofobní domény spojit v síť sdílející vzorek; i tato fáze může stále být L1. Navíc existují L1 fáze, u nichž nemáme důkaz o existenci jakékoli mikrostruktury. To znamená, že zde nejsou micely ani žádné dobře definované domény, pouze detergent smíšený v kapalně fázi bez struktury. Tato L1 fáze pak není nanostrukturním materiálem. Tyto roztoky bez struktury mohou někdy být přeměněny v nanostrukturní fáze jednoduchou změnou složení bez výměny kterékoli fáze. Jinými slovy, termodynamika není faktorem nastavujícím přechod mezi nestrukturovaným roztokem a nanostrukturní fází. To je samozřejmě v rozporu s případy, kdy přechází fáze rozsáhle prostorově uspořádaná (kapalně krystalická, nebo krystalická) do fáze bez tohoto uspořádání (kapalná), mezi nimiž je právě rozhraní termodynamické.

V případě L1 fáze tvořené blokovými kopolymery, nemusí být aplikovatelné pojmy „polární“ a „nepolární“, ale v každém případě tato fáze obsahuje dva (nebo více) typů domén. Zavedeme konvenci, že zakřivení A/B přechodu je orientováno do A, takže typická nanostruktura se bude skládat z většinou kulovitých částic domény typu A nacházejících se v kontinuu domén B. Jako příklad nám mohou sloužit polystyrénové-polyisoprenové diblokové

kopolymery. Jestliže objemové procento polystyrenových bloků je velmi malé, řekněme 10 %, potom bude mikrostruktura tvořena kuličkami bohatými na polystyren v kontinuální polyisoprenové matrici. Naopak, polyisoprenové kuličky v kontinuální polystyrenové matrici bude nejspíše struktura 10 % polyisoprenu PS-PI dibloků.

Identifikace nanostrukturní L1 fáze. Vzhledem k tomu, že L1 je kapalná fáze, byly vyvinuty techniky, kterými jsme schopni odlišit nanostrukturní L1 fázi od nestrukturované fáze kapalného roztoku. Krom experimentálních přístupů, popsanych níže, pak existuje široké znalosti kritérií, pomocí nichž můžeme stanovit zda můžeme očekávat, že daný systém bude tvořit nanostrukturní fázi místo roztoků bez struktury.

Vzhledem k tomu, že tvorba nanostrukturní kapalné fáze a nanostrukturní fáze kapalných krystalů je jednou z podmínek definice detergentu, je nesmírně užitečné mít kritéria říkající zda je daná látka opravdu detergentem, kritéria poskytující řadu metod k určení zda látka je detergentem krom přímé analýzy zkoumaného roztoku. Řada kritérií byla diskutována Robertem Laughlinem v „Advances in liquid crystals“, 3:41, 1987. Laughlin vypsál chemická kritéria, s jejichž pomocí je možné určit *a priori* zda je daná látka detergent, jak bylo detailně probráno výše. Jestliže je určitá látka detergentem podle těchto pravidel, pak tato látka tvoří nanostrukturní fázi ve vodě. Navíc se očekává, že tato látka ve vodě a v přítomnosti hydrofóbní látky, bude pravděpodobně tvořit nanostrukturní fázi za účasti alespoň části přítomné hydrofóbní látky.

V případě, že je přidána do tohoto systému amfifilní látka bez vlastností detergentu, zvláště pak amfifilní organické rozpouštědlo jako alkohol s krátkým řetězcem, dioxan, tetrahydrofuran, dimethylformamid, acetonitril, dimethylsulfoxid, atp., může se vytvořit nestrukturovaná kapalina, protože funkcí organického rozpouštědla bude v obecné rovině zrušení koloidních agregátů a kosolubilizace všech komponent.

Laughlin také diskutuje celou řadu kritérií založených na fyzikálních poznatcích. Jedním z takovýchto dobře známých kritérií je kritická koncentrace micel (CMC), které se dá získat ze stanovení povrchového napětí. Vyneseme-li do grafu povrchové napětí jako funkci koncentrace pak ve velmi nízkých koncentracích povrchové napětí prudce klesne pouze jestliže je přidávaná látka skutečným detergentem. Po té když koncentrace dosáhne určité hodnoty zvané CMC objeví se ostrý zlom v grafu, kde vpravo od CMC prudce poklesá směrnice vynesení, takže povrchové napětí klesá podstatně pomaleji s přidávaným detergentem. Důvodem je téměř výhradní účast detergentu na tvorbě micel na úkor výskytu v rozhraní vzduch – voda.

Druhým Laughlinovým kritériem je kritérium kapalných krystalů: jestliže látka tvoří kapalně krystaly ve vysokých koncentracích, pak je tato látka detergentem a bude tvořit kapalně krystalické fáze v koncentracích nižších. Zejména pak L1 fáze se většinou vyskytuje při koncentracích detergentu nižších než těch, při kterých se tvoří normální hexagonální, nebo v některých případech kubická bez znaků bikontinuality, fáze kapalných krystalů.

Další kritérium je založeno na rozdílu teploty mezi maximem plochého Kraftova přechodu a teplotou tání bezvodé chemické látky. Kraftův přechod je křivka ve fázovém diagramu binárního systému obsahujícího vodu a danou látku: pod Kraftovou křivkou jsou krystaly, zatímco nad ní krystaly tají, takže podél Kraftovy křivky je dramatický vzrůst rozpustnosti ve velmi úzkém teplotním rozmezí. V případě skutečného detergentu je tento rozdíl podstatný: například palmitát sodný má teplotu tání bezvodé formy 288 °C, zatímco plato Kraftovy křivky se nachází v 69 °C, tudíž rozdíl je roven 219 °C. Laughlin pokračuje s příkladem dodecylaminu. Teplotní rozdíl zde činí 14 °C a pouze malá oblast fázového grafu odpovídá kapalným krystalům, což odpovídá pouze nízkému stupni tendence k asociaci koloidů. Na druhou stranu, ani

dodecylmethyamin ani dodekanol neprojevují tendenci k asociačnímu chování detergentového typu a oba mají teplotní rozdíl roven nule.

Tak jako v případě kapalných krystalů, zde diskutovaných, existuje pro daný materiál celá řada experimentálních sond, pomocí nichž je možné zjistit zda daný materiál, v tomto případě kapalina, je nanostrukturní. Uvedené bude diskutováno v souvislosti s L1 fází, nicméně s příslušnými změnami je aplikovatelné na všechny nanostrukturní roztoky. Při takovýchto stanoveních je vhodné použít tolik charakterizací, kolik je možné.

Tak jako všechny kapalně fáze je L1 opticky isotropní při absenci toku. Neposkytuje štěpení v ^2H NMR s deuterovaným detergentem.

Také L1 fáze obecně nevykazuje, při testech s křížovými polarizačními filtry, dvojlom ani při moderovaných podmínkách toku. Situace s použitím dvojlomu není aplikovatelná u systémů složených z blokových kopolymerů, kde může být zkomplikována řetězovým dvojlomem.

Když se vrátíme zpět k L1 fázi, viskozita je většinou docela nízká, výrazně nižší, než je tomu u kapalných krystalů ve stejném systému.

S použitím pulzního gradientového NMR k měření efektivních samodifúzních koeficientů různých složek, samodifúze detergentů a jakékoli hydrofobní látky je velmi nízká, obvykle se řádově pohybuje kolem $10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$, nebo méně (do té doby než se fáze stane bikontinuální; viz níže). Děje se tak, protože primární silou difúze detergentu a hydrofobní látky je difúze samotných micel, která je velmi nízká. Taktéž difúzní poměr detergentu a hydrofobní látky by měl být skoro identický ze stejného důvodu.

Samozřejmě v nanometrové škále neposkytuje úzkouhý RTG rozptyl (SAXS) ostré Braggovy vrcholy. Přesto však analýza vzniklé křivky několika metodami z literatury může poskytnout údaj o délkovou škálu nanostruktury. Analýzou poklesu intenzity při nízkých frekvencích vlnění (ale ne příliš nízkých v porovnání s reciprokou hodnotou délky molekuly detergentu), je možné určit

zdánlivý poloměr gyrace R_g ze směrnice vynesení intenzity v závislosti na čtverci frekvence vlnění (tzv. Guinierův graf). Poloměr gyrace je pak úměrný rozměrům micelárních jednotek pomocí standardní dobře známé rovnice. Bude se pohybovat řádově v nanometrech. Navíc při vynesení součinu intenzity čtverce frekvence vlnění proti frekvenci vlnění – tzv. Hosemannovo vynesení – je možné najít vrchol, který je také úměrný velikosti micel. Tato metoda má výhodu v tom, že je méně citlivá k interakcím mezi micelami, než je tomu u poloměru gyrace.

Výše uvedené se následovně změní pro L1 fáze založené na detergentech. Za prvé viskozita může podstatně vzrůst v momentě, kdy se objeví bikontinuita, kvůli rigiditě filmu detergentu. Také může dramaticky vzrůst řád samodifúze detergentu i v přítomnosti hydrofobní látky (která může být volně přidána do binárního systému jako marker), a to tak, že může dosáhnout, popřípadě překročit hodnot pro lamelární fázi stejného systému. Přestože výsledkem obou analýz SAXS, poloměru gyrace a Hosemannova vynesení, je rozměr v nanometrech, musí být interpretovány spíše jako charakteristická délka bikontinuální doménové struktury, než rozměry jednotlivých částic. (V případě některých modelů, jako například pospojovaných válců z autorovy disertace, nebo modelu Talmon-Pragerova, ve kterých je bikontinuální doménová struktura reprezentována poskládanými jednotkami, které přesto, že se zdají býti částicemi, jsou ve skutečnosti pouze stavebními bloky určenými ke konstrukci modelu bikontinuální geometrie).

Pro případ L1 fáze systému založeném na blokových kopolymerech platí pro analýzy SAXS totéž. Na druhou stranu NMR spektra a NMR měření samodifúze stejně tak jako měření povrchového napětí nejsou do této oblasti přenosné. V minulosti však, na místo NMR měření samodifúze, byla s úspěchem aplikována metoda měření přenosu par. Zvláště pak je-li možné najít plyn, která je rozpustný v jednom typu domén aniž by byl rozpustný ve druhé (druhých).

Pak je možné testovat kontinuitu těchto domén měřením přenosu plynu danou doménou. Jestliže je to možné, pak by transport kontinuální doménou (typu B) v micelární fázi měl být jen o málo pomalejší, než je tomu v případě čistého polymeru B, zatímco přenos plynu rozpuštěného v doménách typu A by měl být jen velmi malý. Střižný modulus micelární fáze blokových kopolymerů je z velké míry určen tím z polymerů, který tvoří kontinuální doménu, v naší konvenci je to polymer B. Potom například v diblocích PS-PI v němž je 10 % PS, takže micely z PS se tvoří v kontinuální matici PI, bude střižný modulus blízký tomu čistému polyisoprenu, pouze s mírným zvýšením způsobeným přítomností PS micel. Zajímavé je, že v opačném případě tedy s 90 % PS a tedy s micelami z PI a kontinuální maticí z PS, jsou schopny elastomerní PI micely poskytnout šokově-absorpční komponentu, takže zlepšují zlomovou charakteristiku oproti čistému sklovitému polystyrénu.

L2 fáze: Tato fáze je stejná jako L1 fáze s tím, že role polárních a nepolárních oblastí jsou obráceny: zakřivení rozhraní mezi polární a polární oblastí je orientováno proti polární doméně, vnitřek micel (jsou-li přítomny) je tedy tvořen vodou a/nebo jinými polárními látkami, zatímco nepolární domény (většinou alkanovými řetězci lipidů) tvoří kontinuální matici – je však možné i to, že se polární domény propojí za vzniku bikontinuální L2 fáze. Jak již bylo uvedeno, tato fáze může být nanostrukturní, nebo bez struktury.

Identifikace nanostrukturní L2 fáze: Přístupy k identifikaci L2 fáze jsou totožné s těmi, které byly uvedeny pro L1 fázi, s následujícími modifikacemi. V tomto případě je možné rozebírat pouze L2 fáze založené na detergentech, protože v systémech blokových kopolymerů jsou si oba typy micelárních fází (A v B, a B v A) rovnocenné a výše již byla diskutována identifikace micelární fáze systémů blokových kopolymerů.

Za první L2 fáze jsou obecně lepší když HLB je nízké, jako v případě detergentu tvořeného ethoxylovaným alkoholem mající malý počet

ethylenoxidových skupin (obvyčejně rovno nebo méně než 5 při obvyklé délce alkylových řetězců), nebo v případě detergentů s dvojitým řetězcem. Co se týče fázového chování, nachází se obecně při ještě vyšších koncentracích detergentů než fáze kapalných reverzních krystalů: obvykle se L2 fáze nachází na hranici reverzní hexagonální fáze při vyšších koncentracích detergentu. V případě L2 fází, které nejsou bikontinuální je to samodifúze vody, jejíž hodnoty jsou velmi nízké a výsledkem měření difúzních koeficientů (například pulzní gradientovou NMR) by měly být hodnoty řádově 10^{-11} m²/s nebo nižší. Hasemannovo vynesení také udává velikost reverzních micel, což je v podstatě velikost vodné domény.

Mikroemulze: Mikroemulze může být definována jako termodynamicky stabilní, opticky isotropní mikrostrukturní kapalná fáze nízké viskozity obsahující olej (nepolární kapalinu), vodu (polární kapalinu) a detergent. Viz také Danielsson, I., Lindman, B. (1981) *Colloids and Surfaces*, 3:391. Termodynamicky stabilní roztoky detergentů, vody a oleje jsou obvykle nazývány mikroemulze.

Zatímco z makroskopického hlediska se jeví jako homogenní, v mikroskopickém měřítku (10-1000 angstrom) jsou strukturované do domén obsahujících vodu a domén obsahujících olej oddělených filmem bohatým na detergent. Viz také Skurtveit, R. a Olsson, U. (1991) *J. Phys. Chem.* 95:5353. Klíčovým znakem definujícím mikroemulze je, že obsahují krom vody a detergentu také „olej“ (nepolární rozpouštědlo, nebo kapalinu); tj. že jsou jak již z definice vyplývá mikrostrukturní. Vzhledem k velmi silné tendenci vody a oleje se separovat do jednotlivých fází, se dá obecně říci, že pokud není přítomno organické rozpouštědlo, schopné vzájemného rozpuštění oleje a vody (jako je například etanol, THF, dioxan, DMF, acetonitril, DMSO, a některé další), pak čirý jednofázový roztok, obsahující vodu, olej a detergent musí být mikroemulze a je možné pouze na základě řečeného odvodit, že tato fáze je

nanostrukturní. Povšimněte si, že mikroemulze může být jak L1, tak L2 fáze, zvláště pak obsahuje-li dobře definované micely. Jedná-li se však o L1 fázi, pak jsou micely nezbytně naplněny olejem. Mikroemulze je nanostrukturní kapalná fáze. Jestliže roztok oleje, vody a detergentu obsahuje charakteristické domény o velikosti řádově větší, než nanometry, tj. ve škále mikrometrů, pak to již není mikroemulze, ale spíše „miniemulze“, nebo obyčejná emulze. Přitom obě posledně jmenované jsou nerovnovážné. Termín mikroemulze byl zaveden i na vzdor tomu, že L1 a L2 fáze mohou obsahovat olej a navíc mohou být bikontinuální, protože je obvyklé, že třísložkové systémy oleje, vody a detergentu/lipidu se plynne vyvíjí ze stavu s kontinuální vodnou doménou, přes bikontinuální, až po stav kdy je kontinuální doména obsahující olej a to vše bez tvorby fázových rozhraní. V tomto případě pak pozbývá smyslu snažit se ustavit oddělující bod mezi L1 a L2 oblastmi fázového diagramu. Místo toho je celý tento region považován za oblast „mikroemulze“ s tím, že na jeho konci s vysokou koncentrací vody se jedná o L1 fázi s micelami bohatými na olej, zatímco na konci s vysokou koncentrací oleje se jedná o L2 fázi. (V pojmech Vennova grafu existují překryvy mikroemulze a L1 a L2 fáze a ne jen L1 a L2 fází.) Jak bude diskutováno níže, může být mikrostruktura mikroemulze obecně popsána tak, že jednoduchá vrstva – film detergentu odděluje od sebe domény bohaté na olej a domény bohaté na vodu. Tento oddělující film tvořený detergentem/lipidy se může uzavřít za tvorby micel, nebo se může propojit za vzniku síťovité struktury a vytvořit bikontinuální mikroemulzi.

Musí být zdůrazněno, že tak jak je zde definováno, emulze není nanostrukturní roztok. Škála v níž se pohybuje charakteristická délka emulze, což je vlastně průměrná velikost kapky emulze, je obecně větší než charakteristická délka nanostrukturních roztoků a spadá spíše do řádu mikrometrů, než nanometrů. Zatímco recentní snaha vytvořit emulzi s menší než mikrometrovou velikostí kapek dala vzniknout emulzím s menšími kapkami a

termínu „mini emulze“, stále zde zůstává klíčový rozdíl vyřazující emulzi a mini emulzi ze světa nanostrukturních fází jak jsou zde popisovány. Nanostrukturní kapalná fáze, včetně mikroemulzí jsou schopny existovat v termodynamické rovnováze, na rozdíl od emulzí, které nejsou rovnovážné ale pouze metastabilní materiály. Navíc plně rovnovážný nanostrukturní roztok je opticky transparentní, zatímco emulze je obecně neprůhledná – běžnou emulzí je například mléko. Navíc předpokládáme-li, že Fribergův model odpovídá struktuře normální emulze, což se všeobecně v této oblasti předpokládá, potom mohou být dramatické rozdíly na molekulární úrovni. Podle tohoto modelu můžeme uvažovat, že kapičky emulze jsou obecně stabilizovány mezifázovým filmem, který se při mikroskopické analýze ukáže být materiálem z nanostrukturní fáze kapalných krystalů. Potom mají tyto emulze hierarchické uspořádání struktury, kde nanostrukturní fáze slouží jako stabilizační vrstva mezi hlavními stavebními bloky, což jsou kapičky mikroemulze v kontinuálním médiu. Naše užití slova „nanostrukturovaný“ namísto „mikrostrukturovaný“ plyne z přesnější a více omezené definice pojmu „nanostrukturovaný“ a z toho, že nezahrnuje jiné kapalná fáze patřící do jiné oblasti, jako jsou emulze. Jednoduchá geometrická úvaha říká, že emulze, kde velikost kapek je řádově 10 mikrometrů a stabilizační film, který může být tvořen vrstvou kapalných krystalů, není dostatečná jako vnitřek mikročástice podle vynálezu, která má obvykle velikost řádově 1 mikrometr.

Stanovení nanostrukturních mikroemulzí: Metody a měřítka zmíněné v předešlých odstavcích o stanovení L1 fáze jsou použitelné i pro stanovení nanostrukturních mikroemulzních fází s následujícími modifikacemi.

Co se týče mikroemulzí, které nejsou jednoznačně nezapadají do popisu do L1, nebo L2 fáze – což je poslední případ, který zde musí být probrán – je nutné si povšimnout, že většina jsou bicontinuální. A v případě kapalných fází obsahujících vodu, olej a detergent je bicontinuita dostatečným důkazem

nanostруктуры, protože emulze a další obvyklé roztoky nejsou nikdy bikontinuální. Tato skutečnost byla probrána v: „On the demonstration of bicontinuous structures in microemulsions“, Lindman, B., Shinoda, K., Olsson, U., Anderson, D.M., Karlstrom, G., Wennerstrom, H. (1989) *Colloids and Surfaces* 38:205. Ověřeným způsobem jak testovat bikontinuitu je s použitím pulzní gradientové NMR měřit efektivní samodifúzní koeficienty vody a aleje samostatně; obecně je také výhodné měřit tento koeficient pro detergent. Ke stanovení kontinuity vody je také možno použít měření elektrické vodivosti, ale tato metoda je spojena s problémy procesu tzv. „přeskakování“. Také zhášení fluorescence bylo použito ke stanovení kontinuity, Sanchez-Rubio, M., Santos-Vidals, L.M., Rushforth, D.S., Puig, J.E. (1985) *J.Phys.Chem.* 89:411. Také analýza úzkouhlého rozptylu neutronů a rozptylu RTG paprsků byla použita k testování bikontinuity, Auvray, L., Cotton, R., Ober, R., Taupin, J., (1984) *J.Phys.Chem.* 88:4586. Analýza křivek SAXS byla použita k odvození existence mezifází a tudíž existence nanostruktur, Martino, A., Kaler, E.W. (1990) *J.Phys.Chem.*, 94:1627. Zlomově-mrazová elektronová mikroskopie s extrémně rychlým zmrazováním, která je výsledkem desetiletí vývoje fixačních metod nanostrukturních roztoků, byla použita ke studiu mikroemulzí; kritický přehledný článek, který diskutuje spolehlivost výsledků této metody, je v: Talmon, Y. v K.L. Mittal a P. Bothorel (editoři), díl 6, Plenum Press, New York, 1986, p. 1581.

V případě, že kapalina složená z oleje, vody a detergentu není čistou fází L1 ani L2 a nevykazuje silný důkaz o bikontinuitě, potom nebude k prokázání nanostruktur stačit žádná samostatná technika, ale bude muset být provedena kompletní analýza. Obecně by pak bylo třeba aplikovat měření zmíněná v této sekci, jako SAXS, SANS, NMR měření samodifúze, Cryo CM atd., pokusit se vysvětlit data ve spojitosti s modelem nanostruktur.

L3 fáze: oblast L2 fáze fázového grafu někdy nabude tvar jazyku vyčnívajícího ven; tenkého výčnělku zcela nepodobného normálnímu tvaru oblasti L2 fázového diagramu. Tento jev se někdy vyskytuje i u některých L1 oblastí, jak bude níže popsáno. Když se studují tyto oblasti podrobně, zvláště pak s pomocí RTG a neutronového rozptylu, velmi výrazně se liší od L2 fází. V L2 fázích je film detergentu tvořen jednoduchou vrstvou s olejem (nepolárním rozpouštědlem) na jedné straně a vodou (polárním rozpouštědlem) na straně druhé. Naopak v „L3 fázích“, jak jsou tyto nazývány, detergent tvoří dvojvrstvu s vodou po obou stranách. L3 fáze je obecně považována za bikontinuální a tak sdílí další vlastnost s kubickou fází. Jsou zde dvě oddělené vodné sítě, které jsou sice propletené, ale oddělené dvouvrstvou. Takže L3 fáze je velmi podobná kubické fázi, avšak postrádá pravidelné prostorové uspořádání. L3 fáze, odvozené z L2 fází a ty které se větví z L1 fází mají různá jména. „L3 fáze“ je používána pro oblast asociovanou s oblastí L2 fáze, zatímco „L3*“ je název oblasti asociované k L1 fázi.

Stanovení nanostrukturní L3 fáze: Určení L3 fáze a její odlišení od několika dalších kapalných fází diskutovaných výše může být sofistikovaný problém vyžadující kombinaci několika analýz. Nejdůležitější techniky budou nyní probrány.

Přes optickou isotropii a přes to, že je to roztok, může L3 fáze oplývat zajímavou vlastností, totiž může vykazovat tokový dvojlom. To je často spojeno se značnou viskozitou, která může být výrazně vyšší, než je tomu u L1, nebo L2 fáze a srovnatelná, nebo vyšší než u lamelární fáze. To je samozřejmě způsobeno kontinuálním filmem, tvořeným dvojvrstvou, což se dalekosáhle promítá do topologie a geometrie nanostruktury. Výsledkem zlomu potom může být kooperativní deformace (a výsledné srovnání) velkých částí dvojvrstevného filmu, narozdíl od například micelární L1 fáze, kde se jednotlivé micelární jednotky pouze přemísť se zlomem. V každém případě jednoduchá vrstva je

obecně mnohem plastičtější ke zlomům, než dvojvrstva. Podporou této interpretace je poznání, že viskozita L3 fáze lineární funkcí objemové frakce detergentu, Snabre, P., Porte, G. (1990) *Europhys. Lett.* 13:641.

Byly vyvinuty sofistikované metodiky světelného, neutronového a RTG rozptylu k identifikaci nanostrukturovaných L3 fází. Safinya, C.R., Roux, D., Smith, G.S., Sinha, S.K., Dimon, P., Clark, N.A., Bellocq, A.M. (1986) *Phys. Rev. Lett.* 57:2718; Roux, D., Safinya, C.R. (1988) *J. Phys. France* 49:307; Nallet, F., Roux, D., Prost, J. (1989) *J. Phys. France* 50: 3147. Hlavně Rouxova analýza, uveřejněná v Roux, D., Cates, M.E., Olsson, U., Ball, R.C., Nallet, F., a Bellocq, A.M. *Europhys. Lett.*, je schopna stanovit, že nanostruktura obsahuje dvě vodné sítě oddělené dvojvrstvou detergentu, které dávají vzniknout jisté symetrii, vzhledem k rovnocennosti obou sítí.

Naštěstí stanovení nanostrukturního původu L3 fází na základě fázového chování je přesnější, než je tomu u typických L1 a L2, nebo třeba mikroemulzních fází. Je tomu tak především proto, že L3 fáze je často získána přidávkem malého množství oleje (několik procent) nebo jiné látky do lamelární, nebo bikontinuální kubické fáze, nebo malým zvýšením teploty ze stejné fáze. Jelikož je jednoduché demonstrovat, že tyto fáze kapalných krystalů jsou nanostrukturní (zvláště Braggovy vrcholy při RTG), můžeme si být jisti, že kapalná fáze je také nanostrukturní, jelikož má velmi blízké složení, jako fáze kapalných krystalů.

Konec konců je velice nepravděpodobné, aby přídavek několika procent oleje k nanostrukturní fázi kapalných krystalů přeměnil kapalně krystaly na kapalinu bez struktury. Navíc, měření samodifúze pulzní gradientovou NMR v aerosolu OT-slném systému ukazují, že samodifúzní chování v L3 fázi se velmi čistě extrapoluje do chování v blízké reverzní, bikontinuální, kubické fázi. Tatáž L3 fáze byla zkoumána kombinací SANS, samodifúze a elektronové mikroskopie mrazových zlomů, Strey, R., Jahn, W., Skouri, M., Porte, G.,

Marignen, J., Olsson, U., v „Structure and dynamics of Supramolecular Aggregates“ S.H. Chen, J.S. Huang a P. Tartaglia (editoři) Kluwer Academic Publishers, Nizozemí. Navíc při analýze rozptylu SANS a SAXS L3 fáze byl často objeven široký interferenční vrchol ve vlnových vektorech, které odpovídaly d-rozdělení, které jsou stejného řádu magnitudy jako ty připadající bikontinuální kubické fázi ležící hned vedle ve fázovém grafu. Autor vyvinul model nanostruktury L3 fáze, který je extrapolací známých struktur bikontinuálních kubických fází, Anderson, D.M., Wennerstrom, H., Olsson, U. (1989) J.Phys.Chem. 93:4532.

Materiálem z fáze nanostrukturních kapalných krystalů, tvořícím komponenty potahovaných částic mohou být:

- a) nanostrukturní materiál normální, nebo reverzní kubické fáze,
- b) nanostrukturní materiál normální, nebo reverzní hexagonální fáze,
- c) nanostrukturní materiál normální, nebo reverzní intermediální fáze, nebo
- d) nanostrukturní materiál lamelární fáze.

Nanostrukturní fáze kapalných krystalů jsou charakterizovány existencí doménových struktur, složených z domén alespoň prvního a druhého typu (v některých případech tří a více typů domén), mající následující vlastnosti:

- a) chemické zbytky domén prvního typu nejsou kompatibilní se zbytky druhého doménového typu (obecně každý pár rozdílných domén si je navzájem nekompatibilní) a to tak, že se za daných okolností navzájem nemísí a zůstávají jako oddělené domény; (například domény prvního typu mohou být tvořeny výhradně polárními skupinami, jako voda, nebo polární části molekul lipidů, zatímco domény druhého typu jsou tvořeny nepolárními zbytky, jako jsou uhlovodíkové řetězce; nebo mohou být domény prvního typu bohaté na polystyren, zatímco domény druhého typu na polyvinylpirolidon);

b) Uspořádání atomů v každé z domén odpovídá spíše kapalině, než pevné látce, takže postrádá uspořádání atomů v mřížce; (toto může být dokázáno absencí ostrých Braggových vrcholů v širokouhlém RTG rozptylu);

c) nejmenší rozměry (tj. tloušťka v případě vrstev, průměr v případě válců a kulovitých útvarů) prakticky všech domén se pohybují v nanometrové škále (od 1 do 100 nm) a

d) organizace domén odpovídá jedno-, dvou-, nebo třírozměrné mřížce, která má mřížkový parametr (nebo velikost buněk) ve škále nanometrů (od 5 do 200 nm). Organizace domén potom odpovídá jedné z 230 tabelovaných prostorových skupin v Mezinárodních krystalografických tabulkách a bude prokazatelná správným tvarem úzkouhlého RTG rozptylu (přítomností ostrých Braggových odrazů při měření SAXS s d-rozdělením nejnižších odrazů ve škále 3-200 nm.

Lamelární fáze: Lamelární fáze je charakterizována:

1. úzkouhlé RTG ukáže vrcholy s indexy 1:2:3:4:5:... ve vlnočtech.
2. prostému oku se fáze jeví průzračná, nebo jen mírně zakalená, nebo s malou turbiditou.

3. V polarizačním optickém mikroskopu, fáze vykazuje dvojlom a dobře známé vzory jsou dobře popsány Rosevearem a Winsorem (tj. Chem.Rev. 1968, s.1). Tři nejzřetelnější vzory jsou „Maltézské kříže“, „mozaika“ a „olejové skvrny“. Maltézské kříže jsou superpozicí dvou tmavších pruhů (interferenčního štěpení) zhruba na sebe kolmých, nad přibližně kruhovou stopou světla (dvojlom), které tvoří charakteristický znak podobný znaku německé armády z II světové války. Variace této textury, stejně tak jako její zdroj jsou podrobně popsány Dizertační práci J.Bellareho, Univ. of Minesota, 1987. Mozaiková struktura může být spatřena jako výsledek velmi zhuštěného pole maltézských křížů, čehož jsou výsledkem

náhodně pospojované a propletené světlé a tmavé plochy. Textura olejových skvrn je nejčastěji k vidění, když se lamelární fáze dostane mezi podložní a krycí sklíčko; pro tento vzor jsou charakteristické dlouhé zprohýbané čáry, které při podrobném zkoumání velkým zvětšením (tj. 400x) jsou složeny z tenkých proužků, které leží přibližně v pravém úhlu k probíhající čáře, tak jako pražce tvoří železnici (což je protikladné k hexagonálnímu vzoru popsanému níže). V některých případech, zvláště pak když je fáze mírně stisknuta mezi skly po nějaký čas, se lamelární fáze poskládá tak, že její optická osa je paralelní s osou náhledu mikroskopu, což se projeví vymizením dvojlohu.

Pro lamelární fázi v systémech detergent-voda:

1. je viskozita natolik nízká, že systém je schopen téci (tj. když překlopíme nádobu s lamelární fází dnem vzhůru).

2. samodifúzní koeficienty jednotlivých složek jsou srovnatelně vysoké s koeficienty komponent samotných – tj. efektivní samodifúzní koeficient vody v lamelární fázi je srovnatelný s koeficientem čisté vody. Protože detergenty, které tvoří kapalně krystalové fáze, nejsou většinou při pokojové teplotě tekuté, nejsou hodnoty samodifúzní koeficienty stanoveny, proto jsou mnohdy brány efektivní (naměřené) samodifúzní koeficienty v lamelárních fázích brány jako výchozí body k interpretaci měření ve fázích jiných.

3. jestliže změříme ^2H NMR, když je detergent deuterován na jeho polární skupině, najdeme dva vrcholy oddělené dvojnásobným rozdělením, než je tomu u hexagonální fáze.

4. Co se týče fázového chování, objevuje se lamelární fáze většinou ve vysokých koncentracích jednořetězcových detergentů s vodou, většinou kolem 70 % detergentu. V případě detergentů s dvojitým řetězcem se vyskytuje většinou v nižších koncentracích, většinou pod 50 % detergentu. Obecně je

schopna vydržet vyšší teploty, jakékoli jiné fáze kapalných krystalů, které se vyskytují ve fázovém grafu.

Pro lamelární fázi v jednosložkových systémech blokových kopolymerů:

1. střižný modul je obecně nižší, než v ostatních fázích kapalných krystalů stejného systému.
2. z hlediska fázového chování se lamelární fáze vyskytuje při zastoupení dvou bloků v poměru přibližně 50:50.

Normální hexagonální fáze: Normální hexagonální fáze je charakterizována:

1. Při úzkouhlé RTG se vrcholy vyskytují s indexy $1:\sqrt{3}:2:\sqrt{7}:3:\dots$; obecně $\sqrt{(h^2+hk+k^2)}$, kde h a k jsou integrály – Milerovy indexy skupin dvourozměrné symetrie.
2. Prostému oku se jeví tato fáze zcela průhledná, když je plně rovnovážná. V porovnání s ostatními blízkými lamelárními fázemi je čirější.
3. V polarizačním optickém mikroskopu, fáze vykazuje dvojlom. Dobře známé textury byly popsány Rosenvearem a Winsorem (tj. ChemRev. 1968, s.1). Nejzřetelnější se jeví „vějířová“ textura. Je tvořena oblastmi dvojlomu, kde se v každé oblasti vějířovitě rozbíhá jemné brázdění, což dává celku vzhled orientálního vějíře. Směr vějířového brázdění v sousedních oblastech je náhodný. Klíčovým rozdílem mezi lamelární fází a hexagonální fází tkví v tom, že při velkém zvětšení je u lamelární fáze jemné brázdění tvořeno ještě jemnějším ležícím na něj v kolmém směru.

Pro normální hexagonální fáze systémů detergent-voda:

1. Viskozita je mírná, více viskózní, než lamelární fáze, ale výrazně nižší než typická kubická fáze (jejichž viskozita je v milionech centipoise)
2. samodifúzní koeficient detergentu je takřka srovnatelný s lamelární fází; koeficient vody je srovnatelný s čistou vodou.

3. s použitím deuterovaného detergentu dostaneme v ^2H NMR spektru poloviční štěpení než dostáváme pro lamelární fázi.

4. z hlediska fázového chování se normální hexagonální fáze vyskytuje obecně při nepříliš vysokých koncentracích detergentu v systémech jednořetězcový detergent/voda, obvykle to je kolem 50 %. Oblast normální hexagonální fáze většinou přiléhá k oblasti (L1) fáze, avšak některé kubické fáze, nevykazující bikontinuitu, se mohou vyskytnout mezi nimi. V případě dvouřetězcových detergentů se prakticky nevyskytuje v binárních systémech.

Termíny „normální“ a „reverzní“ se obecně nedají uplatňovat v jednosložkových systémech blokových kopolymerů (i když v případě, že jeden blok je polární a jiný nepolární, je možné v principu tyto termíny užít). Střížný modulus je u těchto fází obecně vyšší než je tomu v lamelární fázi a naopak nižší, než je tomu v bikontinuální kubické fázi stejného systému. Vzhledem k fázovému chování se hexagonální fáze u blokových kopolymerů vyskytuje při poměru dvou bloků 35:65. Obvykle je lamelární fáze z obou stran ohraničena hexagonální fází, kde minoritní komponenta se nachází uvnitř válců (tato definice nahrazuje normální/reverzní terminologii systémů obsahujících detergenty).

Reverzní hexagonální fáze: V systémech detergent-voda se liší identifikace reverzní od normální hexagonální fáze pouze ve dvou ohledech:

1. Viskozita reverzní hexagonální fáze je obvykle poměrně vysoká, vyšší než u typické normální hexagonální fáze, dosahující viskozity reverzní kubické fáze.

2. Vzhledem k fázovému chování se reverzní hexagonální fáze vyskytuje při vysokých koncentracích detergentu v systémech dvouřetězcový detergent/voda, často dosahující hodnoty blízké 100 % detergentu. Oblast reverzní hexagonální fáze obvykle přiléhá k oblasti lamelární fáze s nižší

koncentrací detergentu, avšak bikontinuální reverzní hexagonální fáze se může nacházet i mezi. Reverzní hexagonální fáze se, trochu překvapivě, vyskytuje v mnoha binárních systémech jednořetězcových detergentů, jako je celá řada monoglyceridů (včetně monooleylglycerolu) a mnoha monoiontových detergentů založených na PEG s nízkým HLB.

Jak bylo zmíněno při popisu normální hexagonální fáze, rozdíl mezi normální a reverzní hexagonální fází pozbývá smyslu, když hovoříme obecně o více než jednosložkové blokové kopolymerní hexagonální fázi.

Normální bikontinuální kubická fáze: Tato je charakterizována:

1. Úzkoúhlé RTG ukáže vrcholy s indexy spadajícími do třírozměrné prostorové skupiny s kubickými znaky. Nejčastější skupiny, spolu s jejich indexy, jsou: $Ia3d$ (#230), s indexy $\sqrt{6}:\sqrt{8}:\sqrt{14}:4\dots$; $Pn3m$ (#224), s indexy $\sqrt{2}:\sqrt{3}:2:\sqrt{6}:\sqrt{8}\dots$; a $Im3m$ (229) s indexy $\sqrt{2}:\sqrt{4}:\sqrt{6}:\sqrt{8}:\sqrt{10}\dots$
2. Prostému oku se jeví tato fáze obecně čirá, když je v rovnováze, ve srovnání s jinými blízkými lamelárními fázemi čířejší.
3. V polarizačním optickém mikroskopu fáze nejeví dvojlom a proto se zde nevyskytují žádné textury.

Pro normální bikontinuální kubickou fázi systémů detergent/voda:

1. viskozita je vysoká, mnohem vyšší než u lamelární fáze, dokonce vyšší než typická normální hexagonální fáze. Většina kubických fází má viskozity pohybující se v hodnotách milionů centipose.
2. V NMR spektrech není žádné štěpení, pouze jeden vrchol odpovídající isotropnímu pohybu.
3. Vzhledem k fázovému chování se normální bikontinuální kubická fáze obecně vyskytuje v systémech jednořetězcový detergent/voda ve vyšších koncentracích detergentu, obvykle kolem 70 % iontového detergentu. Obvykle se oblast normální bikontinuální kubické fáze nachází mezi

oblastmi normální kubické a lamelární fáze, který spolu s vysokou viskozitou a absencí dvojlomu velmi usnadňuje její identifikaci. V binárních systémech dvouřetězcových detergentů s vodou se tato fáze vůbec nevyskytuje.

Pojmy „normální a reverzní“ se obecně nedají aplikovat v systémech bikontinuálních kubických fází jednosložkových blokových kopolymerů (když však jeden blok je polární a druhý nepolární, mohou být tyto pojmy aplikovány). Střížný modulus je u bikontinuální kubické fáze obecně mnohem vyšší než lamelární fáze a výrazně vyšší než hexagonální fáze stejného systému. Vzhledem k fázovému chování se bikontinuální kubická fáze vyskytuje při poměru frakcí dvou bloků kolem 26:74. V některých případech budou dvě bikontinuální kubické fáze ohraničovat lamelární fázi, kde v obou případech bude minoritní komponenta zastoupena uvnitř válců (tato definice nahrazuje pojmy „normální“ a „reverzní“ systémů s detergenty) a celá tato kubická-lamelární-kubická řada bude ohraničena hexagonální fází.

Reverzní bikontinuální kubická fáze: Tato je charakterizována:

V systémech detergent/vosa se liší identifikace reverzní bikontinuální kubické fáze od výše uvedené identifikace normální bikontinuální kubické fáze pouze v jednom bodě. Vzhledem k fázovému chování se reverzní bikontinuální kubická fáze nachází mezi lamelární a reverzní hexagonální fází, zatímco normální se nalézá mezi lamelární a normální hexagonální fází. Vzhledem k výše uvedené diskusi je tedy třeba odlišovat normální a reverzní hexagonální fázi. Dobrým pravidlem je když se kubická fáze obecně nachází ve vyšších koncentracích vody, než lamelární, pak se jedná o normální, zatímco leží-li u vyšších koncentrací detergentu jedná se o reverzní. Reverzní kubická fáze se obecně vyskytuje při vyšších koncentracích detergentu v systémech dvouřetězcový detergent/voda, což je však mnohdy komplikováno faktem, že reverzní kubická fáze se vyskytuje pouze v přítomnosti přídavku hydrofobní („oleje“) nebo amfifilní látky. Reverzní bikontinuální kubická fáze se vyskytuje

v celé řadě binárních systémů s jednořetězcovými detergenty, jako jsou mnohé monoglyceridy (včetně monooleylglycerol) a řada neionogenních detergentů založených na PEG s nízkým HLB. Je také třeba poznamenat, že v reverzní bikontinuální kubické fázi, avšak ne v normální, byla objevena prostorová skupina #212. Tato fáze je odvozena od prostorové skupiny #230. Jak bylo poznamenáno výše, rozdíl mezi normální a reverzní bikontinuální kubickou fází má smysl pouze v systémech detergentů ale obecně není aplikovatelný u jednosložkových blokových kopolymerních bikontinuálních kubických fází.

Normální dělená (ne bikontinuální) kubická fáze: Tato je charakterizována:

1. Úzkoúhlé RTG ukáže vrcholy s indexy spadajícími do třírozměrné prostorové skupiny s kubickými znaky. Nejčastější skupiny, spolu s jejich indexy, jsou: $Pm3n$ (#223), s indexy $\sqrt{2}:\sqrt{4}:\sqrt{5}...$ V jednosložkových blokových kopolymerech je nejčastější skupina a $Im3m$ odpovídající centrovanému kulovitému balení s indexy $\sqrt{2}:\sqrt{4}:\sqrt{6}:\sqrt{8}...$

2. Prostému oku se jeví fáze obecně průhlednou v rovnovážném stavu, a čirější, než jakákoli asociovaná lamelární fáze.

V normální dělené kubické fázi systémů detergent/voda:

1. je vysoká viskozita. Je vyšší než v lamelární fázi a dokonce vyšší než typická normální hexagonální fáze. Většina kubických fází má viskozitu v milionech centipose ať je dělená, nebo bikontinuální.

2. se v NMR spektru nevyskytuje žádné štěpení, ale pouze jeden isotropický vrchol.

3. Z hlediska fázového chování se normální dělená kubická fáze obecně vyskytuje v poměrně nízkých koncentracích detergentů v systémech jednořetězcových detergentů a vody. Většinou se tato koncentrace pohybuje kolem 40 % ionogenních detergentů. Obvykle se oblast normální dělené

kubické fáze nachází mezi normální micelární a normální hexagonální fází, což dělá spolu s vysokou viskozitou a absencí dvojtlomu její identifikaci jednoduchou. V binárních systémech dvouřetězcových detergentů s vodou se obecně tato fáze nevyskytuje. Pro případ dělené kubické fáze blokových kopolymerů se obecně termíny „normální a reverzní“ neužívají (avšak v případě, že jeden blok je polární a druhý nepolární mohou být tyto termíny použity). Střížný modulus takovýchto dělených kubických fází obecně zcela závisí na střížném modulu polymeru tvořícího blok v kontinuální fázi. Z hlediska fázového chování se dělená kubická fáze obecně vyskytuje při velmi nízkých objemových dílech jednoho, nebo druhého bloku. Řádově tento poměr dosahuje 20 % nebo je nižší.

Reverzní dělená kubická fáze: Tato je charakterizována:

V systémech detergent-voda se liší identifikace reverzní dělené kubické fáze od výše uvedené ve třech bodech:

1. Z hlediska fázového chování se reverzní dělená kubická fáze nachází mezi lamelární a reverzní hexagonální fází, zatímco normální dělená kubická fáze se nachází mezi lamelární a normální hexagonální. Je nutné proto odlišovat normální od reverzní hexagonální fáze (viz diskuse výše). Vhodným pravidlem je, že když kubická fáze leží na stranu vyšších koncentrací vody od lamelární fáze, potom je normální, zatímco leží-li směrem k vyšším koncentracím detergentu je reverzní. Reverzní kubická fáze se obecně vyskytuje při vysokých koncentracích dvouřetězcového detergentu v systémech detergent/voda, což je však mnohdy komplikováno faktem, že reverzní kubická fáze může existovat pouze v přítomnosti přídavku hydrofobní látky (oleje) nebo amfifilu. Reverzní dělená kubická fáze se vyskytuje v celé řadě binárních systémů jednořetězcových detergentů, jako jsou mnohé monoglyceridy (včetně monooleylglycerolu) a celé řady detergentů založených na PEG s nízkým HLB.

2. Většinou je získána prostorová skupina $Fd3m$, #227.
3. Samodifúzní koeficient je velmi nízký, zatímco koeficient jakékoli hydrofobní složky je velmi vysoký. Koeficient detergentu je vyšší v porovnání s lamelární fází.

Jak bylo poznamenáno v popisu normální dělené kubické fáze, rozdíl mezi normální a reverzní má smysl pouze v případě systémů detergent/voda ale obecně pozbývá smyslu v jednosložkových blokových kopolymerních kubických fázích.

Intermediální fáze: Tyto jsou charakterizovány:

Tyto fáze se vyskytují poměrně vzácně a když jsou nalezeny, pak většinou zabírají jen velmi úzkou část fázového grafu. V současné době je navíc struktura mnohých z těchto fází neznámá, nebo stále diskutována. Intermediální fáze se následovně dělí:

Normální int(1) fáze se vyskytuje při nižších koncentracích detergentu, než normální bikontinuální kubická fáze přiléhající k hexagonální fázi. Viskozita je obecně nízká, nebo středně nízká, ale ne vyšší než u normální hexagonální fáze. Fáze vykazuje dvojlom a vyskytují se zde podobné textury, jako u hexagonální fáze. Samodifúze jednotlivých složek je velmi podobná jako u hexagonální fáze. Úzkoúhlé RTG většinou ukáže prostorovou skupinu s nižší symetrií, obvykle monoklinická. Tato fáze může být odlišena od normální hexagonální fáze poměrně sofistikovanou analýzou NMR spekter a analýzou SAXS; viz Henriksson, U., Blackmore, E.S., Tiddy, G.J.T., Soderman, O. (1992) J. Phys. Chem 96:3894. Intenzita štěpení spektra bude ležet mezi hexagonální a nulovým štěpením isotropní fáze, což je dobrým důkazem intermediální fáze.

Normální int(2) se nachází při vyšších koncentracích, než normální bikontinuální kubická fáze přiléhající k lamelární fázi. Toto přináší úzkou podobnost jak co se týče vlastností, tak pravděpodobně i struktury s normální

bikontinuální kubickou fází, s výjimkou, že jsou dvojlomné a mají rozdílná spektra NMR a SAXS analýz. Optická textura je v jistém smyslu neobvyklá, v některých ohledech podobná lamelární textuře, v některých hexagonální, ale jsou většinou výrazně hrubší než kterákoli z obvyklejších fází. Jedná se, tak jako v int(1) fázi, o skupinu s nižší symetrií, obvykle rombohedrální nebo tetragonální, což vyžaduje dva parametry k charakterizaci buňky, což komplikuje SAXS analýzu. Obecně se dá říci, že, když se nedají vzdálenosti D napasovat na jednoduché integrační schémata, dá se předpokládat, že se jedná o intermediální fázovou strukturu.

Reverzní int(2) se nachází při nižších koncentracích, než reverzní bikontinuální kubická fáze, přiléhající k lamelární fázi. Tyto fáze jsou dvojlomné a mají neobvyklá spektra NMR a analýzy SAXS. Jedná se, tak jako v int(1) fázi a v int(2) fázi, o skupinu s nižší symetrií, obvykle rombohedrální nebo tetragonální, což vyžaduje dva parametry k charakterizaci buňky, což komplikuje SAXS analýzu. Ačkoli je SAXS analýza složitá, přítomnost Braggových vrcholů ve spektru SAXS jejichž indexy nesouhlasí s kubickou ani hexagonální mřížkou (které mají pouze jeden mřížkový parametr) společně s optickým dvojlomem indikují, že se jedná o intermediální fázi. Prostorové skupiny, které jsou pravděpodobné pro bikontinuální intermediální fázi byly probrány v publikaci D.M.Anderso, Supplement to J.Physique, Proceedings of Workshop on Geometry and Interfaces, Aussois, France, Sep. 1990 C7-1 – C7-18.

V momentě, kdy se má vytvořit potahovaná částice 10, ale potah 20 ještě není vytvořen, je velmi žádoucí, aby materiál nanostrukturní kapalně fáze nebo fáze kapalných krystalů nebo jejich kombinace, byl ten který je v rovnováze s vodou (polárním rozpouštědlem), nebo přesněji se zředěným vodným roztokem. V momentě, když má potahovaná částice 10 vytvořen externí obal 20,

pak diskutovaný nanostrukturní materiál nemusí být v rovnováze s vodou. Kapalně fáze, které jsou v rovnováze s vodou jsou:

L2 fáze (např. reverzní micely)

mikroemulze a

L3 fáze (ne však L3* fáze).

Tyto fáze kapalných krystalů mohou být v rovnováze s vodou:

reverzní kubická fáze,

reverzní hexagonální fáze,

reverzní intermediální fáze a

lamelární fáze.

Fáze, které mohou být v rovnováze s vodou, jsou preferovány z hlediska výroby potahovaných částic podle vynálezu. Předně při použití zde popsaného procesu rozptýlení dané fáze jako matrice, je žádoucí, aby byla tato fáze nerozpustná ve vodě, nebo v rozpouštědle použitým k rozptýlení částic. Má-li navíc vnitřní fáze další vlastnost, která je v rovnováze s nadbytkem vodného roztoku v průběhu tvorby částic, minimalizuje se riziko transformace fáze. Podobně je minimalizováno riziko fázových změn, je-li fáze v rovnováze s nadbytkem vodného roztoku v podmínkách, když je vnější obal uvolněn, což může být v některých aplikacích výhodou.

Zatímco nerozpustnost matrice ve vodě (obecně, vnějším rozpouštědle) je žádoucí s ohledem na výrobu částic, existují aplikace, kde je často výhodou rozpustnost ve vodě v čase aplikace. Toto může být předmětem dalšího vynalézání. Například vezměme si matrici složenou z 20 % C12E5 (pentaethylenglykoldodecyleter) ve vodě. Při 75 °C toto složení dává vzniknout L3 fázi, která je v rovnováze s vodou a proto bude snadno rozptýlena v 75 °C. Jestliže však teplota aplikace bude v rozmezí 0-25 °C, bude toto složení rozpustné ve vodě a v postatě C12E5 bude fungovat jako normální detergent rozpustný ve vodě při pokojové teplotě. Toto bude výhodou, když bude

požadován nemastný, spíše čistící finální produkt po uvolnění vnějšího potahu částice.

Nanostrukturní materiály kapalných fází mohou být tvořeny:

- a. polárním rozpouštědlem a detergentem, nebo
- b. polárním rozpouštědlem, detergentem a hydrofobní nebo amfifilní látkou, nebo
- c. blokovým kopolymerem, nebo
- d. blokovým kopolymerem a rozpouštědlem.

Nanostrukturních materiály fází kapalných krystalů mohou být tvořeny:

- a. polárním rozpouštědlem a detergentem,
- b. polárním rozpouštědlem, detergentem a hydrofobní nebo amfifilní látkou, nebo
- c. blokovým kopolymerem, nebo
- d. blokovým kopolymerem a rozpouštědlem.

Výše, v odstavci nazvaném Chemická kritéria, byla diskutována kritéria k výběru funkční polární a nepolární skupiny, aby byl vytvořen funkční detergent. Vhodné detergenty tedy zahrnují takové sloučeniny, které obsahují dvě chemické skupiny, jednu funkční polární skupinu vybranou z uvedených v popisu polárních skupin a jednu funkční nepolární vybranou z uvedených v popisu nepolárních skupin. Vhodné detergenty, nebo blokové kopolymery (nebo jejich směsi) zahrnují:

1. kationtové detergenty,
 2. aniontové detergenty,
 3. semipolární detergenty,
 4. obojetné detergenty
- i. zvláště fosfolipidy
 - ii. směs lipidů obsahující fosfolipidy složené tak, aby vyhovovaly fyzikálně chemickým vlastnostem biomembrán

5. monoglyceridy
6. PEGylované detergenty
7. jeden z výše uvedených ale obsahující aromatický kruh
8. blokové kopolymery
 - i. s oběma bloky hydrofobními, ale navzájem nemísitelnými,
 - ii. s oběma bloky hydrofóbními, ale navzájem nemísitelnými
 - iii. s jedním blokem hydrofilním a druhým hydrofóbním, (tj. amfifilním)
9. směs jednoho či více výše uvedených

Vhodné lipidy zahrnují fosfolipidy (jako jsou fosfatidyletanolamin nebo sfingomyelin), nebo glykolipidy (jako MGDS, diacylglukopyranosylglycerol a Lipid A). Dalšími vhodnými lipidy jsou fosfolipidy (zahrnují fosfatidylcholin, fosfatidylinositol, fosfatidylglycerol, fosfatidové kyseliny, fosfatidylserin, fosfatidyletanolamin, atd.), sfingolipidy (zahrnují sfingomyelin), glykolipidy (jako jsou galaktolipidy jako MGDG a DGDG, diacylglukopyranosylglycerol a Lipid A), soli cholové kyseliny a příbuzných kyselin, jako jsou deoxycholová, glykocholová taurocholová kyselina atd., gangliosidy, lipidy na bázi cyklopentatriolu, dimethylaminopropanové lipidy a lysolecitiny a jiné lysolipidy, které jsou odvozené od výše uvedených odstraněním jednoho acylového řetězce.

Další vhodné typy detergentů zahrnují aniontové, kationtové, obojetné, semipolární, PEGylované detergenty a oxid amonný. Preferované detergenty jsou:

aniontové -- oleát sodný, dodecylsulfát sodný, diethylhexylsulfojantaran sodný, dimethylhexylsulfojantaran sodný, 2-ethylbutyrát sodný, 2-ethylhexylsulfát sodný, undekan-3-sulfát sodný, ethylfenylundekanoát sodný, karboxylátová mýdla formy IC_n , kde n leží mezi 8 a 20 a I je jednomocný kov, jako lithium, sodík, draslík, rubidium atd.;

kationtové – dimethylamonné a trimethylamonné detergenty s délkou řetězce mezi 8 a 20 uhlíky s chloridovým, bromidovým, nebo síranovým protiiontem a příbuzné s alkylovým řetězcem od 8 do 18 uhlíků, benzalkoniumbenzoát, dvouřetězcové detergenty obsahující kvarterní amóniový iont s uhlíkovým řetězcem mezi 8 a 18 uhlíky a bromidovým, chloridovým, nebo síranovým protiiontem;

monoiontové PEGylované detergenty formy C_nE_m , kde je délka alkanového řetězce n mezi 6 a 20 uhlíky a průměrný počet ethylenoxidových skupin m od 2 do 80, etoxylovaný cholesterol;

obojetné a semipolární – N,N,N -trimethylaminodekanonimid, aminooxidové detergenty s alkanovým řetězcem o délce od 8 do 18 uhlíků; dodecyldimethyl-(1-sulfopropyl)-amoniový iont, dodecyldimethylamonibutyrate, dodecyltrimethylen di(amoniumchlorid); decylmethylsulfondiimin; dimethyleikosylaminohexanoat a látky odvozené od těchto obojetných iontů a semipolárních látek alkylovým řetězcem mezi 8 a 20 uhlíky.

Preferovanými detergenty schválenými FDA jako látky injekčně aplikovatelné jsou benzalkonium chlorid, deoxycholát sodný, myrystyl-gama-pikolinium chlorid, Poloxamer 188, ricinový olej poloxyl 35, sorbitan monopalmitátu a 2-ethylhexanoát sodný.

Vhodné blokové kopolymery jsou ty, které jsou složeny z dvou nebo více vzájemně nemísitelných bloků z následujících tříd polymerů: polydieny, polyalleny, polyakrylové a polymethylakrylové látky (zahrnují polyakrylovou kyselinu, polymetakrylovou kyselinu, polyaryláty, polymethylakryláty, polydistribuované estery, polyakrylamidy, polymetakrylamidy, atd.), polyvinylethery, polyvinylalkoholy, polyacetal, polyvinylketony, polyvinylaldehydy, polyvinylnitrily, polyvinylestery, polystyreny, polyfenyleny, polyoxidy, polykarbonáty, polyestery, polyanhydridy, polyuretany,

polysulfonáty, polysiloxany, polysulfidy, polysulfony, polyamidy,
 polyhydrazidy, polymery močoviny, polykarbodiimidy, polyfosfazený,
 polysilany, polysilazany, polybenzoxazoly, polyoxadiazoly, polyoxadiazolidiny,
 polythiazoly, polybenzothiazoly, polypyromellitimidy, polychinoxaliny,
 polybenzimidazoly, polypiperaziny, deriváty celulosy, alginová kyselina a její
 soli, chitin, chitosan, glykogen, heparin, pektin, poly-(tri-N-butylfluorid), poly-
 (fosforyldimethylamid), poly-2,5-selenienylen, poly-4-n-butylpyridinium
 bromid, poly-2-N-methylpyridinium iodid, polyalylamonium chlorid, poly-
 (trimethylen-oxyethylensířičitan) sodný. Preferované polymerní bloky jsou
 polyethylenoxid, polypropylenoxid, polybutadien, polyisopren,
 polychlorbutadien, polyacetylen, polyakrylová kyselina a její soli,
 polymetakrylová kyselina a její soli, polpolyitakonová kyselina a její soli,
 polymethylakrylát, polyethylakrylát, polybutylakrylát, polymethylmetakrylát,
 polypropylmetakrylát, poly-N-vinylkarbazol, polyakrylamid,
 polyisopropylakrylamid, polymetakrylamid, polyakrylonitril, polyvinylacetát,
 polyvinylkaprylát, polystyren, poly-alfa-methylstyren, polystyrensířičitá
 kyselina a její soli, polybromostyren, polybutylenoxid, polyakrolein,
 polydimethylsiloxan, polyvinylpyridin, polyvinylpirolidon,
 polyoxytetramethylen, polydimethylfulven, polymethylfenylsiloxan,
 polycyklopentadienenvinilen, polyalkyltiofen, polyalkyl-p-fenylen,
 polyethylenpropylen, polynorbornen, poly-5-
 ((trimethylsiloxy)methyl)norbornen, polythiofenylen, heparin, chitin, pektin,
 chitosan a alginová kyselina a její soli. Hlavně upřednostňované blokové
 kopolymery jsou polystyren-b-butadien, polystyren-b-isopren, polystyren-b-
 styrensířičitá kyselina, polyethylenoxid-b-propylenoxid, polystyren-b-
 dimethylsiloxan, polyethylenoxid-b-styren, polynorbornen-b-5-
 ((trimethylsiloxy)methyl)norbornen, polyacetylen-b-5-
 ((trimethylsiloxy)methyl)norbornen, polyacetylen-b-norbornen,

polyethylenoxid-b-norbornen, polybutylenoxid-b-ethylenoxid, polyethylenoxid-b-siloxan, a triblokové kopolymery polyisopren-b-styren-b-2-vinylpyridin.

Třetí složka: hydrofobní látka nebo amfifil bez vlastností detergentu:

- a. alkan nebo alken, jiná alifatická sloučenina s dlouhým řetězcem
- b. aromatická sloučenina, jako toluen
- c. alkohol s dlouhým řetězcem
- d. glycerid (diglyceridy, nebo triglyceridy)
- e. acylovaný sorbitan, jako triester sorbitanu (trioleysorbitanester) nebo sekvioleát, nebo směs sorbitanu s různými počty acylových řetězců od 2 do 6.
- f. jiná hydrofóbní látka nebo amfifil bez vlastností detergentu nebo směs s jednou nebo více látkami uvedenými výše.
- g. žádná.

Vhodná třetí složka (hydrofobní látka, nebo amfifil bez vlastností detergentu) zahrnuje: n-alkan, kde n je mezi 6 a 20 a zahrnuje rozvětvené, nenasycené a substituované deriváty (alkeny, chloralkany atd.), cholesterol a příbuzné látky, terpeny, diterpeny, triterpeny, mastné alkoholy, mastné kyseliny, aromatické látky, cyklohexan, bicyklické sloučeniny, jako naftaleny a naftoly, chinoliny, benzochinoliny, atd., tricyklické jako karbazol, fenothiazin, atd., pigmenty chlorofyl, steroly, triglyceridy, přirozené olejové extrakty (olej z hřebíčku, anýzový olej, skořicový olej, koriandrový olej, eukalyptový olej, pepermintový olej), vosky, bilirubin, bróm, jód, hydrofóbní a amfifilní proteiny, a polypeptidy (zahrnující gramicidin, kasein, receptorové proteiny, proteiny ukotvené lipidy, atd.), lokální anestetika (jako butakain, ecgonin, prokain, atd.) a nízkomolekulární hydrofobní polymery (viz přehled polymerů výše).

Hlavně upřednostňované třetí složky jsou anýzový olej, olej z hřebíčku, koriandrový olej, skořicový olej, pepermintový olej, včelí vosk, benzoin, benzylalkohol, benzylbenzoát, neftol, kapsaicin, katearylalkohol, cetylalkohol,

aldehyd odvozený od kyseliny skořicové, kakové máslo, kokosový olej, olej ze lněných semínek (hydrogenovaný), cyklohexan, cyklometikon, dibutylftalát, dibutylsebakát, dikotylftalát, DIPAC, ethylftalát, ethylvenilin, eugenol, fumarová kyselina, distearylglycerol, mentol, methylakrylát, methylsalicilát, miristylalkohol, olejová kyselina, oleylalkohol, benzylchlorid, parafin, olej z burských ořechů, piperonal, řepkový olej, rosin, sezamový olej, estery sorbitolu s mastnými kyselinami, skvalen, stearová kyselina, triacetin, trimiristin, vanilin, a vitamin E.

Polární rozpouštědla (nebo upřednostňované rozpouštědlo pro případ blokových polymerů) mohou být:

- a. voda
- b. glycerol
- c. formamid, N-methylformamid, dimethylformamid
- d. ethylenglykol, nebo jiné polyhydratované alkoholy
- e. dusičnan ethylamonný
- f. jiná nevodná rozpouštědla, jako N-methylsidnon, N-methylacetamid, pyridinium chlorid atd.
- g. směs dvou nebo více výše uvedených.

Žadányi polárními rozpouštědly jsou voda, glycerol, ethylenglykol, formamid, N-methylformamid, dimethylformamid, dusičnan ethylamonný a polyethylenglykol.

Jak bylo již dříve postulováno, vnější obal 20 může být tvořen nelamelárním krystalickým materiálem. Termín nelamelární, tak jak je aplikován zde, by měl být chápán v následujícím kontextu. Lamelární krystalické fáze, které se liší od fází kapalných krystalů, se vyskytují v organických sloučeninách (obvykle polární lipidy), anorganických látkách a organokovových sloučeninách. Přestože tato materiály mohou být opravdovými krystalickými materiály a mohou tedy vykazovat třírozměrné mřížkové

uspořádání atomů (nebo molekul v případě organických krystalických materiálů) v prostoru, síly a interakce mezi atomy – které zahrnují kovalentní vazby, iontové vazby, vodíkové můstky, sterické interakce, hydrofobní interakce, disperzní síly atd. – jsou mnohem silnější mezi atomy nebo molekulami, které leží v rovině lamel, než ve směru přes membránu. Na příklad ve vrstevné struktuře grafitu jsou atomy kovalentně vázány jeden s druhým do dvojrozměrné sítě, zatímco mezi jednotlivými vrstvami neexistují žádné vazby, pouze slabší disperzní síly a sterické interakce. Absence těchto silných mezilamelárních interakcí dává vzniknout celé řadě fyzikálně chemických vlastností nevhodných pro použití jako potahovacího materiálu podle vynálezu.

V první řadě fyzikální integrita lamelárních krystalů je specificky vykompenzována slabými interakcemi mezi vrstvami. Do očí bijícím důkazem je porovnání mezi grafitem (vrstevnatá krystalická forma uhlíku) a diamantem (krystalická forma uhlíku, která má třírozměrné vazby). Navíc fakt, že grafit je důležitou součástí určitých maziv, vzhledem ke snadnosti s jakou se po sobě posunují jednotlivé vrstvy, zatímco diamant je abrasivní látka demonstruje „kapalný“ (nebo kapalně krystalický) charakter vrstevnatých krystalických struktur vzhledem k jejich odpovědi na stříh. Stejný efekt mezilamelárního posunu je v podstatě zodpovědný za mnohem nižší viskozitu lamelární krystalické fáze v porovnání s jinými fázemi kapalných krystalů, zvláště pak s velmi vysokou viskoelastickou bikontinuální kubické fáze. Jako další náznak tohoto „kapalného“ původu, Mohova tvrdost grafitu je 1,0, zatímco diamantu 10. Ztráta integrity grafitu je viditelná v každodenním životě při grafitových tuž do obyčejných tužek. Škodlivý efekt spojený s vrstevnatou krystalickou strukturou je pozorovatelný v každodenním životě i v situacích, kde není zapojen makroskopický stříh. Vzhledem k široce uznávanému modelu emulzní struktury zavedené Stigem Fribergem – přehled je udán v Larsson, K., Friberg, S., editoři, 1990, Food emulsions, druhé vydání, Marcel Dekker, Inc. NY –

lamelární kapalně krystalické, nebo obecně lamelární krystalické obaly stabilizují tukové kapénky v emulzi tuk ve vodě, a vodné kapénky v emulzích vody v oleji. Nestabilita obecně rozšířených emulzí jako mléko, majonéza, zmrzlina atd., známá laické veřejnosti jako „sražení“ emulze, je z velké části způsobena tekutostí těchto vrstevnatých obalových materiálů. I v emulzi v klidovém stavu dochází k neustálým rozpadům, proudění a splývání těchto vrstevnatých obalů a v průběhu času musí každá emulze konečně podlehnout destabilizujícímu vlivu těchto dějů.

A na ještě jiné úrovni, vrstevnaté krystalické materiály vykazují chemickou nestabilitu, takového druhu, která zamezí jejich použití jako obalu při obalování podle vynálezu. Vezměte v úvahu případ isomorfních Wernerových komplexů tetra(4-methylpyridin)dithiokyanátu nikelnatého, které tvoří klathráty s hostitelskou mřížkou obsahující zakotvené molekuly, což se většinou projeví vznikem permanentních pórů po oddělení hostující molekuly. Jeden takovýto Wernerův komplex byl použit jako obal částice v příkladu 22, který ilustruje použití vynálezu k tvorbě částic s obalem s vysoce selektivními póry fixní, kontrolované velikosti. Vzhledem k J.Lipovski, *Inclusion compounds I*, Academic Press London (1984), p.59: „Vrstevnaté struktury $\text{Ni}(\text{NCS})_2(4\text{-MePy})_4$ jsou stabilní pouze v přítomnosti hostujících molekul, zatímco beta-fáze si udržují svoji porozitu i v nepřítomnosti hostujících molekul“. Třírozměrné, nevrstevnaté struktury beta-fází jsou detailně diskutovány ve stejné publikaci, jako například: „...beta-fáze ... mají třírozměrný systém otvorů vzájemně propojených kanály molekulární velikosti“.

Vnější potah 20 může ochraňovat vnitřní jádro 10, a jakoukoli látku (látky) nebo komponentu (komponenty) v něm deponovanou, proti například oxidaci, hydrolýze, předčasnému uvolnění, precipitaci, tření, vakuu, enzymovému ataku, degradaci ze strany jiných látek v preparátu a/nebo vnějších podmínek, například při procesu výroby, jako jsou pH, iontová síla, nebo přítomnost

biologicky aktivních nečistot, jako jsou proteázy, nebo nukleázy. Příklady každé z uvedených jsou:

oxidace: například pro antioxidanty, jako vitamin C, které jsou svojí povahou citlivé k oxidaci, nebo nenasycené lipidy;

hydrolýza: například pro léky s labilní esterickou vazbou;

předčasné uvolnění: například při skladování;

precipitace: například léky v protonované (hydrochloridy) formě, která by se deprotonovala při tělním pH a tím by se stala nerozpustnou;

štěpení: například v případech kde v procesech po obalení hrozí nebezpečí senzitivním látkám jak jsou proteiny;

vakuum: například v případech kdy zpracování vyžaduje vakuové sušení;

enzymatická atak: peptidové hormony, jako například somatostatin, které jsou normálně velmi rychle odbourávány mohou být drženy aktivní v oběhu, dokud nedosáhnou místo uvolnění a účinku;

degradace ze strany jiných látek: například v případech kdy existuje i jen slabá reaktivita mezi komponenty deponovanými ve vnitřním jádru s vnějším prostředím, která by mohla i přesto, že obal má poločas rozpadu měsíce či roky, způsobit problém;

vnější pH: například léky protonované při nízkém pH avšak bez nutnosti nízkého pH okolí, které by jinak mohlo podráždit žaludek;

iontová síla vnějšího prostředí: v případě enkapsulovaných proteinů, které by mohly být vysoleny a denaturovány

vnější nečistoty, jako proteázy a nukleázy atd.: když je vnější obal bioproduktem, ze kterého by bylo nákladné odstranit proteázy.

Co se týče vnějšího potahu 20 může být nelamelárním krystalickým materiálem organická látka, anorganická látka, minerál, kov jako například zlato, nebo jiná krystalická forma prvků jako jód, nebo organokovový komplex.

Struktura nelamelárního, krystalického, potahového materiálu může být:

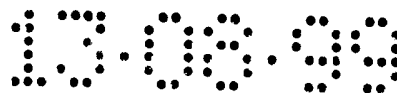
- a. krystalická, neporézní
- b. krystalická s jednorozměrnou sítí pórů
- c. krystalická s dvojrozměrnou sítí pórů
- d. krystalická s trojrozměrnou sítí pórů.

Potah může mít následující charakter povrchového náboje:

- 1. Plošný kladný náboj
 - a. za všech podmínek normálního použití
 - b. za určitých podmínek vyskytujících se v jedné nebo více fázích použití.
- 2. Plošný záporný náboj
 - a. za všech podmínek normálního použití
 - b. za určitých podmínek vyskytujících se v jedné nebo více fázích použití.
- 3. nenabitý
 - a. pouze v isoelektrickém bodě nebo
 - b. v rozmezí pH, které zahrnuje normální použití nebo
 - c. při pH, kterého je dosaženo (/které je indukováno) v průběhu některého stadia použití (tak jako při sbírání částic s pomocí flokulace)

Příklady nelamelárních krystalických potahových materiálů, jmenovitě sloučenin vyskytujících se v nelamelární krystalické formě v použitelných teplotních mezích a které mají ve většině případů nízkou toxicitu a vliv na životní prostředí jsou:

kyselina askorbová; kyselina palmitoylaskorbová; kyselina asparagová; benzoin; beta-naftol; subuhličitan bismutitý; butylovaný hydroxytoluen; butylparaben; octan vápenatý; askorban vápenatý; uhličitan vápenatý; chlorid vápenatý; citronan vápenatý; hydroxid vápenatý; fosforečnan vápenatý; pyrofosforečnan vápenatý; salicylan vápenatý; křemičitan vápenatý; síran vápenatý; karmín; cetearylalkohol; cetylalkohol; skořical; kyselina citrónová; cysteinhydrochlorid; dibutylsebekanan; eskulin; oxid železitý; citronan železitý; oxid železnatoželezitý; kyselina gentisová; glutamová kyselina; glycin; zlato;



histidin; hydrochlórthiazid; jód; oxid železnatý; laurylsulfát; leucin; hořčík; křemičitan hořečnatohlinitý; uhličitan hořečnatý; hydroxid hořečnatý; oxid hořečnatý; křemičitan hořečnatý; síran hořečnatý; křemičitan hořečnatý; kyselina jablečná; kyselina maleinová D- i L-; methylkřemičitan; methylparaben; glutaman sodný; propylgalonan; propylparaben; silika; silikon; silikondioxid; hlinitokřemičitan sodný; aminobenzoan sodný; benzoan sodný; uhličitan sodný; bisíran sodný; bisiřičitan sodný; uhličitan sodný; chlorid sodný; citronan sodný; metabisíran sodný; dusičnan sodný; hydrogenfosforečnan sodný; propionát sodný; salicylan sodný; stanan sodný; hroznan sodný; siřičitan sodný; thiosíran sodný; thiosiřičitan sodný; hroznová kyselina; talek; triturat talku; tartarová kyselina; tartarová kyselina DL-; tartrazin; tellur; oxid titaničitý; triacetin; triethylcitronan; trichloromonofluoretan; thromethamin a 2-hydroxy-n-cyklopropylmethylmorfinan hydrochlorid; oxid zinečnatý.

Potahy tvořené fosforečnanem vápenatým jsou v popředí zájmu biomedicínských a farmaceutických aplikací, protože fosforečnan vápenatý je hlavní složkou kostí, zubů a jiných strukturních prvků. Na příklad při léčbě osteoporózy by mohlo být řízeno uvolnění vhodného farmaceutika fyziologickými podmínkami, které indukují rozpouštění kostí (tedy i potahu částice).

Potahy z dusičnan draselného jsou v popředí zájmu zemědělských aplikací, protože slouží jako hnojivo.

Jód, asparagová kyselina, benzoová kyselina, butylovaný hydroxytoluen, edetát vápenatodisodný, gentisová kyselina, histidin, propylgalát a oxid zinečnatý mohou být zvláště užitečné jako krystalické potahy potencionálních farmaceutických aplikací, pro jejich relativně nízkou rozpustnost ve vodě (obecně méně než 5 %) a jsou na seznamu FDA povolených, neaktivních přísad do injekčních léčiv.

Zvláštního významu nabývají klathráty jako potahovací materiály. Příklady takovýchto materiálů jsou následující:

1. Klathráty a inkluzní sloučeniny (některé si ponechávají stálou porozitu po odstranění hostující molekuly):

Wernerovy komplexy vzorce MX_2A_4 , kde M je dvojjadný kation (Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, Mn, Hg, Cr), X je ligand aniont (NCS^- , NCO^- , CN^- , NO_3^- , Cl^- , Br^- , I^-) a A je elektroneutrální ligandem substituovaný pyridin, alfa-arylalkylamin, nebo isochinolin; příklady A zahrnují 4-methylpyridin, 3,5-dimethylpyridin, 4-fenylpyridin a 4-vinylpyridin.

Široká škála hostujících sloučenin může být zabudována do těchto komplexů. Příkladem mohou být molekuly jako benzen, toluen, xylen, dichlorbenzen, nitrotoluen, metanol, chlormetan, argon, krypton, xenon, kyslík, dusík, oxid uhličitý, disulfid uhličitý atd..

Cheláty reverzibilně přenášející kyslík, jako

bis(salicylaldehyd)ethylendiiminokobalt a jiné

bis(salicylaldehyd)iminokobaltnaté deriváty, dihistidinkobaltnatý

komplex a podobné komplexy Co^{II} s aminokyselinami,

dimethylglyoximželeznatý a dimethylglyoximnikelnatý komplex.

Komplexy vzorce $K_2Zn_3[Fe(CN)_6]_2 \cdot nH_2O$, kde určité hodnoty proměnné n odpovídají komplexům s permanentními póry, které vznikly

odstraněním vody.

2. Zeolity:

faujasit – typ NaX zeolit

faujasit – typ NaY zeolit

VPI-5 zeolit

Potahované částice 1 podle vynálezu mají užití v různých odvětvích. Potahované částice 1 jsou upraveny tak, aby absorbovaly jeden nebo více materiálů, jako jsou aktivní látky, rozpuštěné v matrici.

Vzhledem k absorpci je možné uvést několik případů, kdy mohou být potahované částice použity k jímání produktů nebo odklizení odpadu biologických a chemických reakčních procesů, nést katalyzátory v těchto procesech, odstraňovat toxiny, antigeny, nebo odpadní produkty medicínských aplikací.

Vzhledem k adsorpci mohou být potahované částice použity jako chromatografická média a adsorbenty plynů.

Vzhledem k uvolňování, mohou být potahované částice použity ke kontrolovanému uvolnění farmaceutik, jako jsou protinádorové látky, fotodynamická terapeutika nebo kosmetické či kosmeceutické materiály. Aktivní látka může být deponována v matici až do spuštění uvolňování. Například farmaceuticky, nebo biologicky aktivní látka může být deponována v matici.

Při aplikacích kde jsou tyto mikročástice použity k přenosu léků, nebo obalených proteinů nebo polypeptidů (zvláště pak receptorových proteinů), je velmi výhodné mít vnitřní matici, ať již syntetickou nebo semisyntetickou, blízké napodobující fyziologické vlastnosti přirozených biomembrán živých buněk. To může být důležité například pro dobrou funkci receptorových proteinů, nebo membránových komponent, nebo k iniciaci asimilace vnitřní matrice do přirozených biomembrán při přenosu léčiv. Fyziologické vlastnosti, které mohou být v tomto kontextu důležité jsou rigidita dvojvrstvy (měřítko odporu k ohybu), tekutost dvojvrstvy (měřítko mikroviskozity uvnitř dvojvrstvy), délka acylových řetězců a tloušťka dvojvrstvy, stupeň pořádku jako funkce pozice na acylovém řetězci lipidu, hustota povrchového náboje, přítomnost nebo nepřítomnost domén lipidů v rámci dvojvrstvy lišících se složením, poskládáním dvojvrstvy a poskládáním jednotlivých vrstev (vztah těchto dvou skládání je probrán v H. Wennerstrom a D.M. Anderson v Statistical thermodynamics and differential geometry of microstructured

materials, editoři H.T.Davis a J.C.C.Nitsche, Springer-Verlag, 1992, s. 137), obsah cholesterolu, obsah uhlovodíků a poměr proteiny:lipidy. Vhodnou volbou složení je možné nastavovat v širokém rozmezí parametry umělého systému, jmenovitě nanostrukturní kapalně fáze nebo fáze kapalných krystalů. Například rigidita dvojvrstvy může být snížena přidávkem amfifilní látky, zvláště alifatických alkoholů. Náboj dvojvrstvy může být nastaven nastavením poměru mezi nabitými (jako fosfatidová kyselina) a nenabitými (jako fosfatydimcholin) lipidy. Také přítomnost cholesterolu je důležitá pro správnou funkci řady membránových proteinů. K této technice jsou zvláště vhodné lamelární fáze, bikontinuální kubická fáze, L3 fáze a v menší míře reverzní hexagonální fáze. Potom částice, která je předmětem vynálezu, s vnitřní maticí tvořenou takovouto fází s vyladěnými fysochemickými charakteristikami může být cenná v produkci farmaceutik, klinických setů, produktů bichemického výzkumu atd..

Membránové proteiny jsou obecně, vzhledem k jejich funkci i ke korektnímu skládání, velmi závislé na prostředí membrány. Pro takovéto proteiny by vynález – zvláště pak s vyladěnými vlastnostmi dvojvrstvy jak je popsáno výše – mohl být excelentní a velmi užitečnou maticí. Krom receptorových proteinů jsou příklady takovýchto proteinů takové proteiny jako proteinasa A, amyloglukosidasa, enkefalinasa, dipeptidyl peptidasa IV, gama-glutamyltransferasa, galaktosidasa, neuraminidasa, alfa-manosidasa, cholinesterasa, arylamidasa, surfaktin, ferrochelata, spiralin, proteiny schopné vázat penicilin, mikrozomální glykotransferasy, kinasy, proteiny z vnější bakteriální membrány a histokompatibilní antigeny.

Z pohledu náročných požadavků přenosu léčiv při léčbě rakoviny, jsou výhody a flexibilita tohoto vynálezu zvláště vhodné k přenosu antineoplastických látek, jako jsou například následující:

ANTINEOPLASTIKA

Alkylační látky



Alkylsulfonáty - Busulfanum, Improsulfanum, Pipsulfanum.

Aziridiny - Benzodepa, Carboquone, Meturedpa, Uredpa.

Ethylaminy amethylaminy - altretaminum (hexamethylmelamin), triethylmelamin, triethylfosforamid, triethylthiofosforamid, trimethylolmelamin.

Dusíkaté hořčice - Chlorambucilum, Chlornaphazin, cyklofasfymid, estramustini, ifosfamid, mechlormetamin, mechlormetamin oxid hydrochlorid, nmelphalan, novembichin, phenesterin, trofosfamid, uracilová hořčice.

Nitrosomočoviny - Carmuen, Chlorozotocin, Fotemuen, Lomuen, Nimuen, Ranimuen,

Další - dacarbazin, mannomustin, mitobronitol, mitolactol, pipobroman,

Antibiotika - aktacinomyciny - aktinomycin, anthramycin, azaserin, bleomycin, cactinomycin, carubicin, carubicin, carzinophilin, chromomycin, dactinomycin, daunorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norieucin, doxorubicin, ephirubicin, mitomyciny, mykofenolová kyselina, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, plicamycin, porfiromycin, puromycin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin.

Antimetaboly

Analoga kyseliny folové - denopterin, metotrexát, pteropterin, trimetrexát.

Analoga purinů - fludarabin, 6-merkaptopurin, thiamiprin, thioguanin.

Analoga pyrimidinů - ancitabin, azacytidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin, denocytabin, floxuridin, fluorouracil, tegafur.

Enzymy - L-asparagináza.

Další - aceglaton, amsacrin, bestrabucil, bisantren, carboplatina, cisplatina, defosfamid, democolcin, diaziquone, eflornithin, acetát elliptinia, etoglucid, etoposid, dusičnan galnatý, hydroxymočovina, interferon-ot, interferon-P, interferon-y, interleukin-2, lentinan, lonidamin, mitoguazon, mitoxantron, mopidamol, nitracrine, pentostatin, phenamet, pirarubicin, acidum podophylli,

2-ethylhydrazid, procarbazin, PSK09, razoxan, sizofiran, spirogermanitum, taxol, teniposid, tenuazonová kyselina, triaziquote, 2,2',2''-trichlortriethylamin, uretan, vinblastin, vincristin, vindesin.

ANTINEOPLASTIKA (HORMONÁLNÍ)

Androgeny – calusteron, dromostanolonpropionát, epitiostanol, mepitiostan, testolakton

Antiadrenalitické preparáty – aminoglutethimid, mitotan, trilostan

Antiestrogeny – tamoxifen, toremifen

Estrogeny – fosfestrol, hexestrol, polyestradiolfosfát

Analoga LH-RH – buserelin, goserelin, leuprolid, triptorelin

Progestogeny – chlormadinonacetát, medroxyprogesteron, megestrolacetát, melengestrol

ANTINEOPLASTIKA (ZÁŘIČE)

amricium, kobalt, ^{131}I -ethiodovaný olej, zlato (koloidní, radioaktivní), rádiu, radon, iodid sodný (radioaktivní), fosforečnan sodný (radioaktivní).

ANTINEOPLASTICKÉ PŘÍDAVNÉ LÁTKY

Obnova kyseliny folové – folinová kyselina

Uroprotektivní – mesna

Dalšími příklady použití potahovaných částic podle vynálezu zahrnují:

1. barvy a inkousty, včetně mikroenkapsulace pigmentů; kationtové nabíjení pigmentů (kde může být důležitá závislost na pH); náplně a textury nevodných barev;
2. papír, včetně mikrokapsulí látek způsobujících neprůsvitnost (také v barvách); mikrokapsule inkoustu citlivé na tlak v kopírovacích papírech bez uhlíku.
3. netkané látky, včetně aditiv, která přilnou k vláknům při zpracování;

4. zemědělství, kde je zahrnuto kontrolované uvolňování feromonů (některé jsou jinak jedovaté, nebo nestálé v prostředí, nejsou-li enkapsulované) sloužící ke kontrole hmyzu; Kontrolované uvolňování hmyzích chemosterilizačních látek a růstových regulátorů (mnohé z nich jsou jinak v prostředí nestálé); kontrolované uvolňování jiných pesticidů (zde je důležitá teplotní nezávislost); kontrolované uvolňování herbicidů; enkapsulace rostlinných růstových regulátorů ethylenu a acetyleny (které jsou jinak těkavé); modifikátory chuti k odpuzení škůdců ze savců (například kapsaicin); uvolňování nutričních látek a hnojiv;

5. životní prostředí a lesnictví, které zahrnují kontrolované uvolňování vodných herbicidů kontrolujících plevel; kontrolované uvolňování jiných herbicidů; kontrolované uvolňování živin v monokulturách; zpracování půdy a uvolňování živin; enkapsulace a uvolňování chelatačních činidel (například při kontaminacích těžkými kovy); kontrola skladování aktivity a jejího vlivu na prostředí (pomocí cíleného uvolňování krystalického obalu a/nebo adhezivních vlastností kubické fáze); enkapsulace hygroskopických látek (například močoviny a chloridu sodného), nebo jiných činidel jako krystalizačních jader pro meteorologickou kontrolu.;

6. vakcíny, včetně HIV gag, jako příklad transfekce buněk gag-pol; adjuvant sloužící k dobré expozici antigenů, nebo protilátek;

7. nukleární medicínu; zahrnující oddělení dvou radionuklidů (jinak vzájemně destruktivních) do rozdílných částic při léčbě rakoviny;

8. kosmetiku, zahrnující antioxidační kožní krémy proti stárnutí; oddělení dvou složek preparátu proti akné; opalovací roztoky obsahující enkapsulované prostaglandiny a vitaminy; enkapsulaci vitaminů rozpustných v oleji, vitaminů citlivých k oxidaci, vitaminových směsí; enkapsulace těkavých parfémů a jiných vůní; enkapsulace těkavých parfémů sloužící k „setři a přičichni“ reklamě; enkapsulace těkavých odličovadel makeupu a

jiné kosmetiky sloužící k vyrovnání pleti; enkapsulaci těkavých odlakovačů na nehty (nebo samotného laku); aerosolové částice obsahující enkapsulované barvy na vlasy; hygienické ubrousky obsahující enkapsulovaný deodorant;

9. veterinární praxi, zahrnující kontrolované uvolňování těkavých látek proti hmyzu; enkapsulované doplňky potravy pro přežvýkavce; enkapsulaci antibakteriálních a insekticidních látek v živočišné výrobě;

10. Zubní medicínu, kam patří kontrolované uvolňování složek zubních past, zvláště pak hydrolyticky nestálých látek určených proti zubnímu kamenu; dodávání perorálních protirakovinných látek (photophyrin);

11. katalyzátory polymerizace v jedné nádobě („single-package“);

12. Produkty pro domácnost, které zahrnují osvěžovače vzduchu a vůně s kontrolovaným uvolňováním, repelenty s kontrolovaným uvolňováním; prací prášky (například enkapsulované proteázy), další látky do pracích prostředků: změkčovače, fluorescenční bělidla;

13. průmyslové aplikace, které zahrnují enkapsulaci fosfinu, ethylendibromidu a dalších těkavých látek k vykuřování skladovaných produktů; Katalitické částice; mikročástice aktivovaného uhlí sloužící k sorpci a purifikaci;

14. přísady polymerů, zahrnující přísady polymerů na ochranu drátů, papírových kartonů a jiných před hlodavci; účinkové modifikátory; barvy a látky zneprůhledňující, látky protipožární a látky působící proti kouři; stabilizátory, optické zjasňovače;

Limitacemi současné enkapsulace přísad založené na polymerech zahrnuje nízký bod tání (v průběhu zpracování), nekompatibilitu polymer-polymer, omezení velikosti částic, optickou průzračnost atd. Některé přísady polymerů určené k lubrikaci polymerů jsou založeny na voscích, jejichž nevýhodou je

velmi nízký bod tání s výjimkou některých syntetických vosků, které jsou drahé.

15. zpracování potravy a nápojů, zahrnující enkapsulaci (těkavých) vůní, aroma a olejů (například kokosového, pepermintového); enkapsulaci rostlinných olejů ve stravě pro dobytek, enkapsulaci enzymů pro kvašení a purifikaci (například diacetylreduktázy v pivovarnictví); enkapsulaci jako alternativu k bělení při prodlužování trvanlivosti mražených potravin; mikroenkapsulované přísady do tabáku (aromatizace); pufrovací látky aktivovatelné pomocí pH; Odstraňování nečistot a odbarvování aktivovaným uhlím enkapsulovaným v porózním materiálu;

16. fotografie, která zahrnuje filmy s jemným zrněním s disperzí submikrometrových fotoreaktivních částic; rychlejší filmy vzhledem k optické čistotě (a tudíž rychlejšímu přenosu) a kratším difúzním časům submikrometrové disperze; mikroenkapsulace činidel ke zpracování fotografie;

17. mikroenkapsulace explozivních látek a pohonných hmot, zahrnuje jak tekuté tak pevné pohonné hmoty a explozivní látky používané v enkapsulované formě; také voda je používána v enkapsulované formě jako moderátor teploty v pevných palivech;

18. Výzkum, kam řadíme mikrokapsulemi plněné kolony pro extrakce a separace; biochemické testy, zvláště ve farmaceutickém výzkumu a průzkumu;

19. Diagnostika, která zahrnuje značky pro angiografii a radiografii a klinické testy obsahující proteiny a glykolipidy citlivé k prostředí.

Faktory požadovanými ke spuštění uvolňování aktivních látek, nebo alternativně ke spuštění absorpce, jsou:

I. uvolňování je započato rozpuštěním nebo porušením obalu

A. Vnitřní proměnné

1. pH
2. iontové síla
3. tlak
4. teplota

B. Vnější a jiné proměnné

1. Zředění
2. povrchová reakce
3. enzymová aktivita
4. chemická reakce (neenzymová)
5. komplexace cílové látky
6. elektrický proud
7. ozáření
8. čas (tj. pomalé rozpouštění)
9. tření (efektivní kritické tření)

II. nutnost porušení nebo rozpouštění obalu je nahrazena tím, že se uvolnění absorpce děje prostřednictvím pórů v obalu:

1. se selektivitou, způsobenou velikostí pórů, tedy k relativní molekulové hmotnosti sloučeniny
2. se selektivitou, způsobenou polaritou stěny pórů, tedy k polaritě sloučeniny
3. se selektivitou, způsobenou ionizací stěny pórů, tedy k ionizaci sloučeniny
4. se selektivitou, způsobenou tvarem pórů, tedy k tvaru sloučeniny
5. se selektivitou, vycházející z faktu, že některé sloučeniny nebo ionty tvoří porózní inkluzní sloučeniny s obalem, zatímco jiné ne (to je však kombinací čtyř výše uvedených jevů).

V preferované podobě může být potahovaná částice tvořena tak, aby:

1. poskytovala objem matrice, který obsahuje alespoň jedno chemické individuum mající část schopnou tvořit nelamelární krystalický materiál při reakci s druhou částí a

2. spojovala obsah s roztokem obsahujícím alespoň jedno chemické individuum jehož druhá část je schopna reakce s první částí a současně rozděluje objem do částic aplikací energie.

Alternativně může být částice tvořena tak, aby:

1. obsahovala ve svém objemu matici zahrnující nelamelární krystalický materiál v roztoku a

2. se nelamelární krystalický materiál stal nerozpustný v matici a současně aplikací energie byl rozdělen objem na částice.

Objem matrice je neplněn látkou A schopnou tvořit nelamelární krystalický materiál při reakci s látkou B a kapalina (obvykle vodný roztok, často nazývaný „vnějším roztokem“) vně této matrice obsahuje látku B. Kontakt mezi látkou A a B indukuje jejich krystalizaci na vnitřním/vnějším rozhraní, která spojena s aplikací energie jako je sonikace, způsobuje, že se částice potahované nelamelárním krystalickým materiálem poruší a smísí s roztokem. Zmíněná metoda podle vynálezu je jednoznačně vhodná k produkci vodné disperze potahovaných částic s potahovým materiálem s velmi nízkou rozpustností ve vodě, tj. výhodná je rozpustnost nižší než asi dvacet (20) gramů na litr vody a ještě lepší je menší než deset (10) gramů na litr vody, aby bylo možné nakonec získat homogenní disperzi mikročástic, je velmi žádoucí, aby látka A byla rozpuštěna v matici (tj. nejen dispergována nebo rozsuspendována) ještě před kontaktem s látkou B a před započítím sonikace. Jak bylo diskutováno výše, toto je jeden z důvodů (krom požadavků optimalizace rozpouštění aktivních látek, zvláště pak biofarmaceutik v matici), proč je důležité, aby nanostrukturní matrice obsahovala vodné mikrodomény, které umožní rozpouštění látky A, která je v mnoha případech rozpustná pouze v polárních rozpouštědlech. Vodná média

jsou nejvhodnější a efektivní pro reakce jejichž výsledkem jsou nelamelární anorganické krystalické precipitáty. Nejčastějšími reakcemi jejichž výsledkem jsou nelamelární organické krystalické precipitáty z rozpuštěných prekurzorů jsou protonační a deprotonační reakce rozpustných forem solí požadovaných nelamelárních krystalických potahových materiálů, kde je voda (nebo vodné mikrodomény) samozřejmým médiem.

Alternativně může být k iniciaci krystalizace použito snížení teploty, promotor krystalizace, nebo elektrický proud.

Krom sonikace mohou být použity i jiné standardní emulgační metody, jako energetické vstupy. Jsou sem zahrnuty mikrofluidizace, ventilová homogenizace [Thornberg, E. a Lundh, G. (1978) J. Food Sci. 43:1553], míchání ostrím a jiné. Při vzniku potahované částice je přidán do vodného roztoku v lepším případě detergent rozpustný ve vodě, lépe pak amfifilní blokový kopolymer s molekulovou hmotností několik tisíc Daltonů, jako je PLURONIC F68, aby stabilizoval částice před agregací. Detergent také slouží ke zvýšení účinku sonikace, je-li použita k iniciaci tvorby částic.

Mnoho z potahovaných částic tvořených nelamelárním krystalickým materiálem zde popsanych v příkladech jsme vytvořili procesem, v němž dva či více reaktantů tvoří precipitát na rozhraní vnějšího roztoku a nanostrukturního roztoku, nebo fáze kapalných krystalů a kde precipitát tvoří vnější potah. Další obecná metoda je významně podobná uvedené metodě, je však charakterizována důležitými rozdíly. Materiál, který má tvořit potah, nazývejme jej materiál A, je rozpuštěn v kapalně fázi, nebo fázi kapalných krystalů, kde bylo toto rozpuštění iniciováno změnou jedné nebo více podmínek v materiálu, jako jsou vzrůst teploty (ale může to být jiná změna jako pokles tlaku, přidavek těkavého rozpouštědla, atd.). Tato změna musí být reverzibilní, takže při uvedení podmínek do původního stavu – vzrůst teploty, vzrůst tlaku, odpaření rozpouštědla, atd. – se systém vrací do stavu směsi dvou fází, nanostrukturní

kapaliny nebo materiálu z fáze kapalných krystalů a nelamelárního krystalického materiálu A. Energetický vstup je aplikován před tím, než má krystalická materiál A čas přerůst do velkých krystalů, což může být provedeno ultrazvukem nebo jinou emulgační metodikou. To způsobí nalámání částic potažených nelamelárním krystalickým materiálem A.

V případě použití teploty se musí rozpustnost látky A v nanostrukturní kapalné fázi nebo ve fázi nanostrukturních kapalných krystalů měnit s teplotou. Čím vyšší je pak řád směrnice vynesení rozpustnosti v závislosti na teplotě, tím menší teplotní přírůstek je třeba k tomuto procesu. Například rozpustnost dusičnanu draselného ve vodě je velmi silnou funkcí teploty.

Fundamentálním rozdílem této metody a precipitačním reakčním procesem je, že v tomto procesu je třeba pouze jedné látky (A) k nanostrukturní vnitřní matici. V precipitační reakční metodě jsou třeba nejméně dvě sloučeniny, složka A, která je v nanostrukturní fázi a složka B, která je přítomna ve vnější fázi („vnějším roztoku“), který je vně nanostrukturní fáze. Složka B je pak často v takovém případě jednoduše vhodně zvolená kyselá nebo bazická složka. To nám poslouží k ukázání podobnosti mezi těmito dvěma procesy ve smyslu, že komponenta B ve vnějším prostředí může být alternativně považována za „podmínku“ (konkrétně pH v případě kyselina/báze), která způsobí krystalizaci A. To znamená, že A může být rozpuštěno zásaditým pH, což je vratný proces v podmínkách kyselého pH, které je aplikováno přítomností externí fáze. Pravděpodobně největším rozdílem mezi těmito dvěma metodami je zda se změna, která způsobuje krystalizaci A vyskytuje pouze tehdy a tam, kde je externí fáze („vnější roztok“) v kontaktu s nanostrukturní fází, jak je tomu v A/B precipitační reakci, nebo zda reakce probíhá současně v celém objemu nanostrukturní fáze, jako je tomu u krystalizace indukované teplotou.

Je také možné použít proces, který je kombinací A/B reakčního procesu a teplotního procesu popsaných výše. Obvykle je v takovémto schématu látka,

kteřá má sloužit jako potah částic, přidána do matrice ve dvou chemických formách. První forma, odpovídající výslednému složení potahu částic, je obvykle volná kyselina (volná báze), která je rozpustná v matrici pouze ve zvýšené teplotě a nerozpustná při teplotě, při níž jsou tvořeny částice. Druhá forma je prekurzor, obvykle sůl vytvořená reakcí volné kyseliny s bází, jako je hydroxid sodný (nebo reakcí volné báze s kyselinou jako je chlorovodíková kyselina), přičemž tato forma je rozpustná v matrici i při teplotě tvorby částic. Například v případě potahu z benzoové kyseliny, jsou přidány do matrice jak kyselina benzoová, tak benzoan sodný, kde je matrice takového složení, že se v ní benzoová kyselina rozpouští pouze při zvýšené teplotě, zatímco sodná sůl se rozpouští i při normální teplotě. Vnější roztok pak nese složky potřebné ke konverzi prekurzorové formy na formu výsledného potahu, tak v případě benzoanu sodného bude obsahovat chlorovodíkovou kyselinu. Při zahřátí (tak aby byly obě formy rozpuštěny) a následném ochlazení, převrstvení vnějším roztokem a sonikací, nebo jiným vnesení energie do systému, pak tvorba potahované částice zahrnuje jak precipitaci indukovanou ochlazením, tak chemickou reakcí zprostředkovanou tvorbu a precipitaci potahových krystalů. Tato metoda má tu výhodu, že poskytuje dva zdroje krystalického potahového materiálu. To se může projevit obalením částic v dřívějším stadiu, než je tomu u jednotlivých metod a tedy ochranou částic před fúzí (pravděpodobně to také vede k vyrovnanější distribuci velikosti částic), efektivnější tvorbou částic s nižšími požadavky na energetický vstup atd..

Dalšími metodami, které mohou být využity ke tvorbě potahovaných částic podle vynálezu jsou:

- A. elektrokrystalizace,
- B. krystalizačními jádry (s přesyceným roztokem v matrici a krystalizačními jádry ve vnější fázi),

C. promocí (s přesyceným roztokem v jedné fázi a promotorem krystalizace ve fázi druhé),

D. odstraněním inhibitoru (s přesyceným roztokem v jedné fázi a krystalizačními centry ve fázi druhé), nebo

E. časovou metodou (krystaly rostou pomalu z přesyceného roztoku ve vnitřní fázi).

Aby mohla být vytvořena většina vnějších potahů, včetně prakticky všech anorganických, musí být jeden z reaktantů rozpustný pouze ve vodě, nebo jiném polárním rozpouštědle. Zvláště většina solí používaných v těchto precipitačních reakcích je rozpustných pouze ve velmi polárních rozpouštědlech. Co se týče materiálu matrice vzhledem k vynálezu, je současně velmi žádoucí, ne-li nutné, aby materiál vnitřní fáze nebyl významně rozpustný ve vodě, jinak by se tento materiál spíše rozpustil ve vnějším roztoku, než aby se v něm dispergoval. Při tvorbě vnějšího potahu je proto třeba, aby materiál vnitřní matrice splňoval dvě podmínky:

podmínka 1: musí obsahovat vodné domény (nebo domény jiného polárního rozpouštědla) a

podmínka 2: musí mít nízkou rozpustnost ve vodě, tj. dostatečně nízkou (nebo s dostatečně pomalou kinetikou rozpouštění), aby se neprojevovalo markantní rozpouštění fáze v průběhu tvorby částic (obvykle od 5 do 100 minut potřebných k dispergaci daného materiálu do částic), což by významně snížilo výtěžek a mohlo by to potlačit atraktivitu této metody.

Tyto podmínky si takřka odporují, proto je možné najít jen velmi málo systémů, které splňují obě. Materiály nanostrukturní kapalně fáze a fáze kapalných krystalů reverzního nebo lamelárního typu mezi tyto systémy patří.

V některých případech je výhodné začlenit do vnějšího roztoku jednu či více složek, které jsou v nanostrukturní kapalně fázi nebo fázi kapalných krystalů a to někdy ve značném množství. Navíc jsou případy, kdy je výhodné,

aby vnější roztok byl nanostrukturní fáze bohatá na detergent. Konkrétně se tak může stát, když matrice není v rovnováze s vodou (nebo zředěným vodným roztokem), ale je v rovnováze s jinou kapalinou, nebo fází kapalných krystalů, jako jsou micelární fáze, nebo dokonce lamelární fáze s nízkou viskozitou. Proto ve výše uvedeném kontextu je možné použít jako „roztok“, ve zmíněném procesu, tuto fázi, nebo fázi do níž byly přidány dodatečné složky, jako reaktant B a/nebo stabilizátor amfifilních blokových kopolymerů. V tomto případě nemusí nastat žádné komplikace se zavedením takovéto vnější fáze do mikročástic za předpokladu, že bude vnější fáze zvolena tak (a obecně je tak volena), aby byla v rovnováze s fází matrice (s možnou výjimkou výměny aktivní složky mezi těmito dvěma materiály, což bude mít jisté důsledky, avšak často relativně nedůležité). Po vytvoření potahovaných částic rozptýlených původně v tomto vnějším „roztoku“, může být tato kontinuální vnější fáze přeměněna s použitím filtrace, nebo dialýzy na jiné médium jako je voda, sůl, pufr atd..

Následující příklady ilustrují vynález, ale neměly by sloužit jako omezení vynálezu.

PŘÍKLADY

V následujících příkladech 14, 15, 16 a 34 jsou demonstrovány systémy s fyzicky robustním potahem z minerálních materiálů, jako jsou kyanid železnato mědnatý a fosforečnan vápenatý. Ty mohou zabezpečit stabilitu intaktních částic i v podmínkách silnějšího tření, které mohou nastat při pumpování disperze potahovaných částic, například při recyklaci, nebo transportu. Tyto minerály mají také nízkou rozpustnost ve vodě, což je dělá potenciálně zajímavými v aplikacích, kde by mělo být uvolňování řízeno silným třením a současně by měly být částice chráněny před uvolněním následkem prostého rozpuštění.

Příkladem takovéto aplikace by mohl být prostředek odpuzující hlodavce, třeba kapsaicin, nebo hlodavčí toxin, enkapsulovaný v potahovaných částicích podle vynálezu, kterými by byly impregnovány elektrické dráty a jiné produkty vyžadující ochranu před hlodavci a kde by hlodání indukovalo uvolňování aktivního odpuzujícího prostředku, nebo toxinu. Nízká rozpustnost ve vodě by zabránila předčasnému uvolnění odpuzující látky vlivem vlhkosti.

Robustními organickými materiály poskytujícími potahy s nízkou rozpustností ve vodě je, jak je uvedeno v příkladech 17 a 33, ethylenhydrokuprein. Tato látka má další vlastnost, extrémně trpkou chuť, které má nadstavbový efekt v aplikacích odpuzujících hlodavce.

V příkladech 1,2,3,6,7,8,9,10,17,18,19,20,23 a 33 jsou uvedeny příklady potahů, které jsou málo rozpustné ve vodě při neutrálním pH, avšak jejich rozpustnost vzrůstá, v závislosti na konkrétní sloučenině, se vzrůstající kyselostí nebo zásaditostí prostředí. To dělá potahované částice zajímavými například v aplikaci léčiv, když se potah rozpouští přednostně v určitém rozmezí pH, jako například při intestinálním uvolňování. Nebo může tento potah umožnit uvolňování v místech bakteriální aktivity, kde je obvykle kyselé pH. Uvolněním potahu při určitém pH by také bylo možné uvolňovat pufr, nebo látku ustalující pH. To by mohlo být využito například v plaveckých bazénech ke kontrole pH vody.

V příkladu 4 jsou demonstrovány částice s obalem z jodidu stříbrného, které mají velmi důležitou schopnost iniciace „zmračňování“. Protože potah z jodidu stříbrného je dobře znám pro své efektivitu a plocha povrchu a jeho morfologie by mohly posílit efekt jodidu stříbrného. Vzhledem k ceně sloučenin stříbra by tyto částice mohly mít význam z průmyslového hlediska, kde by levné kapalně krystalické sloužily jako výplň, která by umožnila stejnou, nebo lepší schopnosti za zlomek ceny jednoduchého jodidu stříbrného. Podobný vzrůst efektivity díky zvětšení povrchu by mohl prokázat svůj význam při použití



potahovaných částic jako lokálních anestetik na sliznice. Zesílení účinku by mohlo být dosaženo správnou rovnováhou mezi lipidy a hydrofobními aktivními anestetiky (jako je lidokain) uvnitř částice.

Příklad 5 ukazuje použití sulfidů a oxidů jako potahů částic, přestože k jejich výrobě musí být použito plyných reaktantů. Tyto materiály jsou dobře známy pro svoji vysokou tuhost, ale i pro svoji extrémní chemickou odolnost, což dělá takovéto potahované částice zajímavé při použití v tvrdých chemických a fyzikálních podmínkách. Takové podmínky by byly očekávány při použití potahovaných částic jako přísad polymerů, nebo ve zpracování v němž je použito vysokého tření, jako je tomu v případě impregnace částic obsahujících barvu netkaných materiálů atp.

Příklady 12 a 13 ukazují použití sloučenin dobře rozpustných ve vodě k výrobě potahovaných částic. Ty mohou mít význam v aplikacích kde je třeba rychlého uvolnění obalu po jednoduchém zředění vodou. Například sprejový systém vystřikující dva proudy, jen obsahující disperzi a druhý vodu. V takovém systému, by se potah, zabráňující aglomeraci, rozpouštěl po vystříknutí, když by částice byly už převedeny na aerosol – dalo by se říci za letu. Jelikož by se rozpuštěním obalu obnažila vnitřní, například nanostrukturní kubická fáze, mohly by být částice použity k přilnutí na povrch, tj. například na obilí, nebo na povrch průdušek aj.. Protože hlodavci jsou obecně silně odpuzováni kapsaicinem i ve velmi malých koncentracích, pak by kapsaicin rozpuštěný uvnitř částic z příkladů 12 a 13 by mohl být potenciálně důležitý, když by například lepkavé, rozprášené částice přilnuly na obilí.

Veškeré procentuální údaje uvedené v následujících příkladech jsou váhová procenta, pokud není uvedeno jinak. Množství jednotlivých složek v následujících příkladech může být změněno dle potřeby s tím, že musí být zachována relativní množství tak jak je uvedeno; množství složek tedy může být

proporcionálně zvyšováno do požadovaného množství. Samozřejmě je třeba mít na paměti, že velká množství budou vyžadovat větší zařízení ke zpracování.

Pokud není v následujících příkladech uvedeno jinak, sestává vnější potah každé potahované částice z nelamelárního krystalického materiálu a každé vnitřní jádro je tvořeno matricí z nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a nejméně jedné fáze kapalných krystalů.

PŘÍKLAD 1

Tento příklad demonstruje, že do potahované částice z nelamelárního krystalického materiálu může být začleněno velké množství aktivních látek, včetně látek důležitých ve farmacii, nebo biotechnologii.

0,266 g hydroxidu sodného bylo smícháno s 20 ml glycerolu a zahříváno za stálého míchání dokud nebylo dosaženo rozpuštění. Dále bylo rozpuštěno, opět se zahříváním, ekvimolární množství methylparabenu, jmenovitě 1,01 g. Z tohoto roztoku bylo odebráno 0,616 g a smícháno ve zkumavce s 0,436 g lecitinu a 0,173 g oleylalkoholu. V této fázi byla do roztoku začleněna aktivní látka (činidlo) zmíněné níže a roztok byl důkladně míchán do vzniku materiálu z nanostrukturní fáze kapalných krystalů, s aktivní látkou v něm rozpuštěnou. Vnější roztokem, získaným rozpuštěním 0,062 g PLURONIC F-68 (blokový kopolymerní detergent z polypropylenoxid-polyethylenoxidu, komerčně dostupný od BASF) a 0,0132 g kyseliny octové, byl převrstven ve zkumavce výše zmíněný roztok obsahující aktivní látku. Zkumavka obsahující směs kapalných krystalů a vnějšího roztoku byla okamžitě silně promíchána a sonikována tři hodiny v malém stolním sonikátoru (model FS6, výrobce Fisher Scientific). Výsledný roztok obsahoval, jak ukázalo pozorování světelným mikroskopem, velké množství částic potažených methylparabenem o velikosti řádově jedním mikrometr.

Příklad 1A jako aktivní látka byla zabudována kyselina salicylová na koncentraci 2,0 % w/w (založeno na hmotnosti vnitřního jádra z materiálu z fáze kapalných krystalů)

Příklad 1B jako aktivní látka byl zabudován vinblastinsulfát na koncentraci 2,0 % w/w (založeno na hmotnosti vnitřního jádra z materiálu z fáze kapalných krystalů)

Příklad 1C jako aktivní látka byl zabudován tymidin na koncentraci 2,4 % w/w (založeno na hmotnosti vnitřního jádra z materiálu z fáze kapalných krystalů)

Příklad 1D jako aktivní látka byl zabudován tyreotropní hormon na koncentraci 1,6 % w/w (založeno na hmotnosti vnitřního jádra z materiálu z fáze kapalných krystalů)

Příklad 1E jako aktivní látka byla zabudována protilátka proti cyklickému AMP na koncentraci 2,9 % w/w (založeno na hmotnosti vnitřního jádra z materiálu z fáze kapalných krystalů)

Příklad 1F jako aktivní látka byl zabudován L-tyroxin na koncentraci 2,0 % w/w (založeno na hmotnosti vnitřního jádra z materiálu z fáze kapalných krystalů)

Částice, jako jsou tyto s potahem jehož rozpustnost se zvyšuje se zvyšováním pH mohou být užitečné při aplikaci léků, kde zvyšování pH v průběhu gastrointestinálního traktu od žaludku do střev zaručí rovnoměrnější dávkování léku s časem.

PŘÍKLAD 2

Vynález demonstruje dlouhodobou stabilitu disperze částic podle vynálezu.

0,132 g směsi aminokyselin D- a L-leucinu bylo rozpuštěno v 2,514 g 1M kyselině chlorovodíkové za tvorby leucinhydrochloridu v roztoku. Roztok byl vysušen na horké plotně pod proudem vzduchu, avšak nebyl zcela vysušen. Sušení bylo zastaveno, když roztok dosáhl hmotnosti 0,1666 g, což odpovídá

ekvimolárnímu množství HCl a leucinu. 0,130 g tohoto roztoku bylo přidáno k 0,879 g nanostrukturnímu materiálu reverzní, bikontinuální, kubické fáze. Tento materiál byl připraven smícháním monoglyceridu slunečnicového oleje s vodou, jeho centrifugací a odstraněním nadbytku vody. Vnější roztok byl připraven smícháním 1 g 1M hydroxidu sodného se 3 g vody. Všechna použitá voda byla tridestilovaná. Vnější roztokem byla převrstvena kubická fáze, zkumavka byla utěsněna a sonikována do vzniku mléčně zbarvené disperze mikročástic potažených leucinem. Podobná disperze byla připravena se stabilizátorem Pluronic F-68. 0,152 g hydrochloridu leucinu bylo přidáno k 0,852 g nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze, jak bylo uvedeno výše. Tato fáze byla převrstvena vnějším roztokem složeným z 0,08 g F-68, dále 1 g 1M hydroxidu sodného a 3 g vody a sonikována. Opět vznikla mléčně zbarvená disperze částic, kde v tomto případě amfifilní blokový kopolymerní detergent F-68 obalil vnější povrch částic(založený na leucinu).

V kontrolním pokusu, který měl prokázat nezbytnost leucinu k tvorbě krystaly potahovaných částic, bylo smícháno 1,107g DIMODANu LS (zde uváděn jako monoglycerid slunečnicového oleje) se 1,000g vody za vytvoření nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze. Stejně jako v postupu uvedeném výše při použití leucinu, byl nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze převrstven vnějším roztokem a utěsněná zkumavka s touto směsí byla sonikována. V tomto případě však nevznikly žádné mikročástice; nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze zůstal i po několika hodinách sonikace za stejných podmínek jako v pokusu s leucinem, ve formě makroskopických shluků.

Disperze potahovaných částic podle vynálezu byla pravidelně zkoumána po dobu dvanácti měsíců, aniž by jevila známky nevratné flokulace. S použitím mírného míchání nejevila disperze známky flokulace po dobu řádově odpovídající týdnům. Bez míchání byly zaregistrovány znaky flokulace, ale po

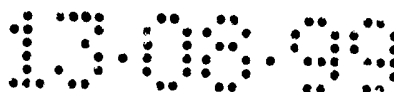
zamíchání po dobu 5 a více sekund byla disperze zcela obnovena. Kapka disperze byla studována s pomocí mikroskopu Egde Scientific R400 3-D v tisícinásobném zvětšení (100x objektiv, imerzní olej, přenesené světlo). Ukázalo se, že v kapce je vysoká hustota submikrometrových částic.

Takovéto částice s relativně slabým organickým potahem mohou být použity například v krémech proti akné. Aktivní materiál, jako například triklosan, může být obsažen v částici a třením spojeným s roztíráním krému na tvář může být potah uvolněn.

PŘÍKLAD 3

V tomto příkladu byl zabudován taxol do vnitřního jádra na koncentraci 0,5 %. Potah částice byl vytvořen z leucinu, který, jak je zřejmé z dalších příkladů, je dlouhodobě stabilní.

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze obsahující taxol byl vytvořen rozmícháním 4 mg taxolu, rozpuštěného v 2 ml t-butanolu, v nanostrukturním materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze složené z 0,280 g lecitinu, 0,091 g oleylalkoholu a 0,390 g glycerolu. Po odpaření butanolu v argonové atmosféře se vytvořil viskózní a opticky izotropní nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze. V průběhu následné centrifugace, trvající 1 hodinu, se neobjevil žádný precipitát. Optická izotropie byla ověřena optickým polarizačním mikroskopem. Glycerolový roztok hydrochloridu leucinu byl vytvořen smícháním 0,241 gramů leucinu, 2,573 gramů 1M HCl a 0,970 gramů glycerolu. Nadbytek vody a HCl byl odpařován na plotně v 50 °C, pod proudem vzduchu po dobu tří hodin. V dalším kroku bylo přidáno 0,882 gramů glycerolového roztoku hydrochloridu leucinu do nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze. Vnější roztok byl posléze připraven přidáním 0,102 gramů detergentu PLURONIC-F68 do 4,42 gramů vodného pufru o pH 5,5. Po převrstvení vnějším roztokem byl nanostrukturní



materiál reverzní bikontinuální kubické fáze dispergován dvouhodinovou sonikací.

Tyto částice mohou být použity ke kontrolovanému uvolňování antineoplastika taxolu.

PŘÍKLAD 4

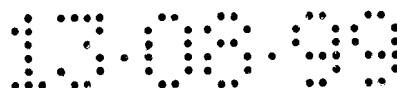
Použití jodidu stříbrného jako potahu v tomto příkladu, činí částice potenciálně užitečné ve fotografických procesech. Jodid stříbrný je neobyčejnou sloučeninou, protože přestože je jednoduchou solí (pouze jednomocného kovu), je velmi málo rozpustný ve vodě.

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,509 gramu látky DIMODAN LS (komerčně dostupný od Grinstedt AB a v této práci se vyskytuje jako monoglycerid slunečnicového oleje), 0,563 gramů tridestilované vody a 0,060 gramu jodidu sodného. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,220 gramů dusičnanu stříbrného, 0,094 gramu látky PLURONIC F-68 a 0,008 gramu cetylpyridiniumchloridu do 3,01 gramu vody. Disperze mikročástic byla pak připravena převrstvením nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze vnějším roztokem a jednohodinovou sonikací. Potah těchto částic byl tvořen jodidem stříbrným, málo rozpustným ve vodě.

PŘÍKLAD 5

V tomto příkladu bylo použito sulfidu kademnatého jako vnějšího potahu. Je to nelamelární krystalický materiál, který silně mění fyzikální a chemické vlastnosti, když je obohacen o malá množství jiných iontů. Tento příklad také demonstruje možnost použití plynu, jako je sirovodík, k iniciaci krystalizace a tvorbě částic.

Nanostrukturní materiál bikontinuální kubické fáze byl připraven důkladným promícháním 0,641 g DIMODANu LS s 0,412 g vody. Do této směsi bylo přidáno 0,058 g hydrátu síranu kademnatého. Tato směs byla



převrstvena 0,039 g sulfidu vápenatého, zkumavka byla promyta argonem a utěsněna. Vnější roztok byl stříkačkou přidán do této zkumavky. V průběhu přidávání roztoku může být ve zkumavce detekován pach sirovodíku a tvorba nažloutlého precipitátu, což ukazuje na tvorbu sulfidu kademnatého (CdS) ze sirovodíku a síranu kademnatého. Systém byl sonikován za vzniku disperze mikročástic potažených sulfidem kademnatým.

PŘÍKLAD 6

Tento příklad ukazuje ochranu vnitřního jádra částice před kontaktem s vnějšími podmínkami krystalickým potahem, kterým je zde leucin. Jakýkoli kontakt methylenové modři se zinkovým prachem přemění tuto barvu na bezbarvý roztok za méně než jednu sekundu. V tomto příkladě se nezpůsobilo přidání zinku ztrátu barvy nějakých 24 hodin. Přestože byl zaznamenán úbytek zbarvení, je tento považován za prostý účinek zinku na leucinový potah. Roztok hydrochloridu leuciny byl připraven smícháním 0,122 g leucinu s 1,179 g 1M HCl a odpařováním do té doby, než zbyl 1 g roztoku. Do tohoto roztoku byl přidáno 0,922 g monoglyceridu slunečnicového oleje a deset kapek silně zbarveného roztoku methylenové modři. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,497 g 1M NaOH a 0,037 g PLURONICu F68 do 3,00 gramů pufru, pH 5. Disperze mikročástic byla vytvořena převrstvením systému vnějším roztokem a sonikací. Alikvót disperze byl přefiltrován od jakýchkoli nedispergovaných tekutých krystalů a bylo do něj přidáno 100 zrn zinkového prachu. (Když je přidán zinek do roztoku methylenové modři, je otázkou sekund, než redukční efekt zinku odstraní modré zbarvení). Avšak v případě mikroenkapsulované methylenové modře vyrobené uvedeným procesem, bylo třeba 24 hodin k odbarvení až na bílou disperzi. Navzdory interakci zinku s leucinem, poškozujícím potah, poskytl potah takovou ochranu, že se čas redukce zinkem prodloužil o 4-5 řádů. Tento příklad demonstruje možnost použití leucinem potažených částic k zabránění kontaktu mezi enkapsulovanou sloučeninou a

okolím částice. Takovéto částice tedy mohou být použity v takových výrobcích, ve kterých musí být zabráněno smísení dvou látek (jako je antibakteriální látka triclosan, citlivá k oxidaci a silné oxidační a čistící činidlo, benzoylperoxid).

PŘÍKLAD 7

Tento příklad demonstruje, že leucinový potah ochrání methylenovou modř uvnitř částic před kontaktem s chloridem železnatým. To může být jednoduše pozorováno absencí očekávané změny barvy po přidání chloridu železitého k disperzi. To ukazuje, že potah není propustný ani pro ionty.

Roztok hydrochloridu leucinu byl připraven smícháním 0,242 g leucinu, 2,60 g 1M HCl a 1,04 g glycerolu a následným sušením této směsi na plotně v 50 °C pod proudem vzduchu po dobu 1,5 hodiny. Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním roztoku hydrochloridu leucinu s 0,291 g lecitinu /EPIKURON 2000 od Lucas-Mayer), 0,116 g oleylalkoholu a 0,873 g glycerolu. směs byla obarvena špetkou methylenové modři. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,042 g detergentu PLURONIC F-68 do 4,36 g pufru, pH 5. Disperze mikročástic byla vytvořena převrstvením nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze vnějším roztokem a následnou sonikací. K alikvotu disperze bylo přidáno 0,19 g redukčního činidla, chloridu železnatého. Nepřítomnost barevné změny ukázala, že methylenová modř byla ochráněna před kontaktem se železnatou sloučeninou enkapsulací v leucinovém potahu, zatímco přidavek chloridu železnatého do roztoku methylenové modři normálně změní barvu na modrozelenou (tyrkysovou). Podobně jako v příkladu 6, tyto pokusy ukazují, že enkapsulované sloučeniny, jako je methylenová modř, citlivé na, v tomto případě, redukční podmínky, mohou být ochráněny před redukčními podmínkami prostředí až do uvolnění potahu. To by mohlo být užitečné například v elektrochemii, kde by byl spojen efekt aplikace elektrického proudu s chemickým uvolněním potahu.

PŘÍKLAD 8

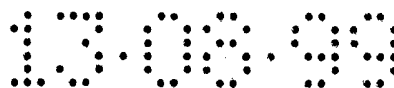
Tento příklad společně s příkladem 1A a příkladem 10 ukazují, že částice podle vynálezu potahované methylparabenem mohou být připraveny dvěma způsoby. Jednak termálním procesem s použitím metody zahřátí a ochlazení, jednak chemickou reakcí s použitím acidobazické metody.

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,426 g monoglyceridu slunečnicového oleje (DIMODAN LS) s 0,206 g kyselé vody o pH 3. Do této směsi bylo přidáno 0,051 g methylparabenu a stopa methylenové modři. Směs byla zahřáta na 110 °C, zamíchána a vložena do vibračního mixeru, termostatovaného vodou na 23 °C na 5 minut. Směs byla převrstvena dvěma mililitry 2 % roztoku PLURONICu F-68, okyseleného na pH 3 s pomocí HCl. Pokusná zkumavka byla utěsněna šroubovacím víčkem, zamíchána a sonikována 30 minut. Takto byla připravena disperze mikročástic potažených methylparabenem.

Tento příklad společně s příkladem 10 ukazují částice potahované stejnou látkou, methylparabenem. Částice mohou být vytvořeny jak termální metodou, tak chemickou precipitační metodou, což vysokou flexibilitu, která může být užitečná při optimalizaci produkce a snižování nákladů například ve velkých farmaceutických produkcích mikroenkapsulovaných léků.

PŘÍKLAD 9

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze v tomto příkladu je založen na neionogenním detergentu, který obecně schválen k produkci léků. Výsledkem je materiál z fáze kapalných krystalů, jehož vlastnosti jsou ovladatelné malými teplotními změnami. Na příkladu krému proti akné by mohli být dosaženy detergentní (čistící) vlastnosti při teplotě aplikace, zatímco při teplotě výroby by byl nerozpustný. Protože je navíc systém založen na směsi dvou detergentů, přičemž vlastnosti fáze závisí na citlivosti k poměru těchto dvou detergentů, poskytuje systém vhodný a mocný způsob kontroly



vlastností vnitřního jádra. Navíc výsledkem tohoto příkladu byla průhledná disperze, což stojí za povšimnutí z toho důvodu, že již malá frakce částic větších než asi 0,5 mikrometru způsobí neprůhlednost disperze.

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,276 g „OE2“ (komerčně dostupný detergent pod názvem „Amerexol OE2“, založený na etoxylovaném alkoholu, dodávaný divizí Amerchol, CPC International, Inc.) s 0,238 g OE55 (komerčně dostupný detergent pod názvem „Amerexol OE5“, založený na etoxylovaném alkoholu, dodávaný divizí Amerchol, CPC International, Inc.) a s 0,250 g vody (zahrnuje přebytek vody). Do této směsi bylo přidáno 0,054 g methylparabenu a stopa methylenové modři. Směs byla zahřata na 110 °C, zamíchána, dána na vibrační mixer a temperována na 23 °C po dobu 5 minut. Směs byla převrstvena dvěma mililitry 2 % roztoku PLURONICu F-68 okyseleného na pH 3. Zkumavka byla utěsněna šroubovacím uzávěrem a po zamíchání sonikována 30 minut. Produktem byla disperze mikročástic potahovaných methylparabenem. Zajímavé bylo, že submikrometrová velikost částic vyústila v průhlednou disperzi.

PŘÍKLAD 10

Tento příklad ukazuje, že částice potahované methylparabenem mohou být připraveny krom zmíněné acidobazické metody z předchozího příkladu, i metodou zahřátí a ochlazení. Tento příklad také ukazuje že směs dvou fází může být dispergována.

Lecitin (EPIKURON 200 – 0,418 gramů) byl smíchán s 0,234 g oleylalkoholu a 0,461 g kyselé vody o pH 3. Tato směs dala vzniknout nanostrukturnímu materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze a nanostrukturnímu materiálu z reverzní hexagonální fáze. 0,5 g této směsi bylo smícháno s 0,049 g methylparabenu a dobře promícháno. Směs byla zahřata na 120 °C za stálého míchání do vychladnutí a znovu zahřata na 120 °C. Zkumavka

byla vyjmuta z pícky a ochlazována po dobu 55 minut na studené vodní lázni. Po té byl odstraněn uzávěr a směs byla převrstvena 2 % roztokem PLURONICu F-68 okyseleného na pH 3 s pomocí HCl. Zkumavka byla zavíčkována, zamíchána a nakonec sonikována. Výsledkem byla mléčně bílá disperze částic potahovaných methylparabenem. Analýza optickým mikroskopem ukázala mikročástice o velikosti mezi 2 a 10 mikrometry. Byl pozorován také nadbytek krystalického methylparabenového materiálu.

Tento příklad ukazuje, že vnitřek částice může být tvořen směsí dvou koexistujících nanostrukturních fází. Toho by mohlo být využito například při kontrolovaném uvolňování léků, kde by směs dvou fází obsahujících léčivo byla použita k dosažení požadované farmakokinetiky. Například rozdílnou kinetiku ve dvou fázích bude sledovat uvolňování ve směsi reverzní hexagonální fáze a kubické fáze. Je to způsobeno rozdílnou geometrií prostoru pórů a výsledná kinetika bude kombinací těchto dvou profilů.

PŘÍKLAD 11

K tomuto příkladu je demonstrována výroba částic s bezvodým obsahem, použitelným k ochraně sloučenin citlivých k vodě.

Byla použita stejná metoda výroby nanostrukturního materiálu bikontinuální reverzní kubické fáze kapalných krystalů jako v případě 10, pouze voda byla nahrazena glycerolem (který byl přítomen v nadbytku). Byla použita následující množství: lecitinu 0,418 g; oleylalkoholu 0,152 g; glycerolu 0,4558 g a methylparabenu 0,052 g. Výsledkem byla mléčně zbarvené disperze mikročástic potažených methylparabenem.

Ochrana sloučenin před vodou je důležitá například při použití aktivních látek náchylných k hydrolýze v orální zdravotní péči.

PŘÍKLAD 12

V tomto příkladu byl kapsaicin zabudován do částic potahovaných dusičnanem draselným. Současně nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální

kubické fáze je zde založen na extrémně levných detergitech. Potah je lehce odstranitelný pouhým přidáním vody, jak se děje například v postřikovačích na obilí, kde se míchají proudící aerosol disperze a vody. Povšimněte si, že dusičnan draselný bude sloužit k dalšímu účelu, jako hnojivo.

Neionogenní detergent „OE2“ (0,597 g) a „OE5“ (0,402 g) byly smíchány s 0,642 g vody nasycené dusičnanem draselným. Do této směsi bylo přidáno 0,045 g aktivní látky kapsaicinu (v čisté krystalické formě od Snyder Seed Corporation). Dále bylo odebráno 0,552 g směsi a bylo přidáno 0,135 g dusičnanu draselného. Výsledná směs byla zahřáta na 80 °C na 5 minut. Vnější roztok byl připraven saturací 2 % roztoku PLURONICu F-68 dusičnanem draselným. Rozpuštěná směs byla protřepána a dána zpět do pícky na 80 °C na 2 minuty. Zkumavka byla ochlazována 5 minut na vodní lázni o teplotě 20 °C. Vnější roztok byl použit k převrstvení, směs byla zamíchána špachtlí, zavíčkována a sonikována. Výsledkem byla disperze mikročástic potažených dusičnanem draselným a obsahujících uvnitř aktivní látku kapsaicin.

Potah se rozpustil (vzhledem k vysoké rozpustnosti dusičnanu draselného ve vodě při pokojové teplotě), když byla disperze zředěna ekvivalentním množstvím vody, což se projevilo rychlou koagulací a fúzí částic za vzniku velkých shluků. Vnitřky všech částic jsou lepkavé kapalné krystaly, takže v nepřítomnosti potahu se okamžitě shlukují a agregují.

Tento zde diskutovaný příklad je případem spreje použitelného na okrasné rostliny a/nebo obilí, odpuzující zvěř požírající listy. Uspěli jsme při enkapsulaci kapsaicinu, což je netoxická sloučenina (nalézá se v pepři a paprice), která způsobuje pálení v ústní dutině v koncentracích řádově několika ppm. Kapsaicin je komerčně využíván k odpuzení hlodavců a jiných zvířat.

Čistý kapsaicin byl enkapsulován do vnitřního jádra z kubické fáze částic potažených dusičnanem draselným – slaný pepř. Roztok vně částic byl nasycený roztok dusičnanu draselného, který zabránil rozpouštění potahu. Zředění

disperze vodou přibližně v poměru 1:1 vyústilo v rozpuštění potahu částic. (Toto rozpouštění bylo zaznamenáno na videopásek, a analýza videopásku prokázala rozpouštění potahu a následnou fúzi vnitřního obsahu částic).

Po zředění a následném rozpuštění potahu byl obnažen vnitřek částic, kubická fáze, s následujícími vlastnostmi:

- A) byl nerozpustný ve vodě;
- B) byl extrémně lepkavý a adhezivní a
- C) měl vysokou viskozitu.

Obnažená kubická fáze s uvedenými vlastnostmi by měla přilnout na rostlinné listy a díky vlastnosti A by nemělo dojít k rozpuštění ani při dešti.

Stejně vlastnosti byly také rozhodující při úspěchu testů se samotnou kubickou fází použitou jako kontrolní pastou při dávkování farmaceutik fotodynamické terapie (PTD) při léčbě orální rakoviny.

Koncentrace kapsaicinu dosažená v částicích z kubické fáze byla o dva řády vyšší, než koncentrace ve farmaceutických přípravcích používaných při léčbě artritidy. Popřípadě jsou možné i vyšší dávky dosahující až 20 %.

Z komerčního pohledu jsou všechny složky disperze extrémně levné a schválené k použití v potravinách, pro lokální aplikaci a podobně. Navíc dusičnan draselný je dobře znám jako hnojivo.

PŘÍKLAD 13

Stejně jako předchozím příkladu je i zde použito kapsaicinu/dusičnanu draselného. Zde je však nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze založen na lecitinu, který je, jakožto esenciální složka života rostlin i zvířat, levně přístupný. Tento nanostrukturní materiál z reverzní bikontinuální kubické fáze je také stabilní v široké teplotní škále, nejméně do 40 °C, tedy v teplotách, které mohou nastat v normálních atmosferických podmínkách.

1,150 g sojového lecitinu (EPIKURON 200) bylo smícháno s 0,300 g oleylalkoholu, 1,236 g glycerolu a 0,407 g dusičnanu draselného. Do tohoto

množství bylo přidáno 0,150 g aktivního kapsaicinu a směs byla důkladně zamíchána. Do této směsi bylo přidáno dalších 0,50 g dusičnanu draselného a celá tato komplexní směs byla zahřáta na 120 °C na 5 minut. Vnější roztok byl připraven z 2 % vodného roztoku PLURONICu F-68 nasycením dusičnanem draselným. Rozpuštěná směs byla zamíchána a dána zpět do 120 °C na 3 minuty. Zkumavky byla ochlazována 5 minut ve studené vodě. Po té byla směs převrstvena vnějším roztokem, zamíchána špachtlí a po utěsnění byla střídavě sonikována a protřepávána po dobu 30 takovýchto cyklů.

Výsledkem byla disperze mikročástic, obsahujících uvnitř, jako aktivní látku, kapsaicin o koncentraci asi 5 %, potahovaných dusičnanem draselným. Také byly přítomny krystaly nadbytečného dusičnanu draselného.

Aplikace těchto částic jsou podobné jako v příkladu 12 s tím rozdílem, že použití lecitinu by mohlo zlepšit integraci částic do rostlinných buněčných membrán, což by mohlo vést k lepšímu dávkování.

PŘÍKLAD 14

V tomto příkladu bylo ukázáno, že částice potahované ferokyanatanem měďnatým jsou odolné vůči tření. Nanostrukturní materiál z reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,296 g monoglyceridů slunečnicového oleje (DIMODAN LS) s 0,263 g 10 % vodného roztoku ferokyanidu draselného. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,021 g síranu měďnatého a 0,063 g PLURONICu F-68 do 4,44 g vody. Vnější roztokem byl převrstven nanostrukturní materiál z reverzní bikontinuální kubické fáze, zkumavka byla utěsněna a sonikována 45 minut. Výsledkem byla vysoká koncentrace mikročástic potahovaných ferokyanatanem měďnatým o rozměrech řádově 3 mikrometry. Tento proces nevyžaduje zvýšení teploty k tvorbě mikročástic, s výjimkou zahřívání při sonikaci, což může být obejitо použitím jiné emulzifikační metody. Navíc metoda nevyžaduje žádné změny pH.

Když byla kapka disperze umístěna mezi podložní a krycí sklíčko při mikroskopické analýze, bylo zjištěno, že částice potahované ferokyanatanem měďnatým jsou dosti odolné vůči tření. Lehký tlak prstů na krycí sklíčko nezpůsobil žádné změny tvaru částic, nebo jejich fúzi. Tyto poznatky jsou v souladu s vysokou tuhostí ferokyanatanu měďnatého.

Částice s potahem rezistentním vůči tření mohou být důležité tam, kde je třeba čerpání částic, tam kde tradiční polymerní potah snižuje životnost částic kvůli poškození třením.

PŘÍKLAD 15

V tomto příkladu byl zabudován dovnitř částice podle vynálezu s krystalickým potahem kapsaicin o vysoké koncentraci, jmenovitě na 9 % (váhových). Nanostrukturní reverzní bikontinuální kubická fáze byla připravena smícháním 0,329 g lecitinu, 0,109 g oleylalkoholu, 0,611 g glycerolu a 0,105 g kapsaicinu (získaného v krystalické formě jako dar od Snyder Seed Corp., Buffalo, NY). Do této kubické fáze bylo přidáno 0,046 g síranu měďnatého. Vnější roztok byl připraven smícháním 0,563 g 10 % vodného roztoku ferokyanatanu s 2,54 g vody. Vnější roztokem byla převrstvena směs kubické fáze a síranu měďnatého, která byla po té 2 hodiny sonikována. Reakce vzniku ferokyanatanu měďnatého byla jednoduše sledovatelná vznikem hluboce červenohnědého zbarvení sloučeniny. Kubická fáze byla touto procedurou dispergována do částic potahovaných ferokyanatanem měďnatým. Potah byl tvořen tvrdým materiálem ferokyanatanem měďnatým, zčásti propustným pro síranové ionty. Jelikož potahovým materiálem je robustní krystal, jak je vidět z příkladu 14, a kapsaicin má velmi nepříjemnou chuť, mohou být tyto částice použity jako účinné hlodavce odpuzující látky bránící poškození lepenkových krabic, nebo zemědělských rostlin atd., zvláště tam kde musí být částice částečně odolné vůči mírnému tření (jako například při výrobě krabic obsahujících částice, nebo při aplikaci částic na obilí), do té doby, než hlodavci

svými zuby nepoškodí částice a jejich chuťové buňky nebudou vystaveny účinkům kapsaicinu.

V tomto příkladu bylo použito stejné metody výroby částic potahovaných ferokyanatanem měďnatým, jako v příkladu 14, pouze jako aktivní látka byla použita protilátka. Konkrétně se jednalo o protilátku proti 3', 5'-cyklickému adenosinmonofosfátu (cAMP), která byla zabudována jako aktivní látka o koncentraci 1 % (váhového) do jádra. Kubická fáze byla připravena smícháním 0,501 g monoglyceridů slunečnicového oleje s 0,532 g vody. Ferokyanatan draselný byl v množství 0,048 g přidán do kubické fáze spolu s asi 0,010 g protilátky. Po centrifugaci byl odstraněn nadbytečný roztok. Vnější roztok byl připraven smícháním 0,032 g dusičnanu měďnatého a 0,06 g PLURONICu F-68 se 3,0 g vody. Po převrstvení vnějším roztokem a sonikaci byla dosažena mléčně zbarvená disperze částic potahovaných ferokyanatanem měďnatým. Takovéto částice mohou být použity v biotechnologii, jako bioreaktor, ve kterém potah z tuhého ferokyanatanu měďnatého může být použit k omezení uvolňování v průběhu mírného tření (například v tlakové zátce) před požadovaným uvolněním potahu a tím bioaktivní protilátky.

PŘÍKLAD 17

V tomto příkladu je vytvořen extrémně tvrdý obal z ethylhydrocupreinu. V tomto případě byla použita acidobazické metoda. Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl vytvořen smícháním 0,648 g monoglyceridů slunečnicového oleje (DIMODAN LS) s 0,704 g vody. Sem bylo přidáno 0,084 g hydrochloridu ethylhydrocupreinu a stopa methylenové modři. Vnější roztok byl připraven přidáním 1,01 g 0,1M hydroxidu sodného a 0,052 g PLURONICu F-68 do 3 g vody. Po převrstvení kapalných krystalů tímto roztokem byl systém sonikován. Výsledkem byla disperze mikročástic potahovaných ethylhydrocupreinem (volnou bází). Při mikroskopické analýze se ukázalo, že většina částic měla menší velikost než jeden mikrometr.

Částice, které si zachovávají integritu i při vysušení mohou být použity například při pomalém uvolňování aktivních látek v zemědělství (herbicidy, feromony, pesticidy, atd.), kde by suché počasí mohlo způsobit předčasné uvolnění aktivních látek v případě méně odolných částic.

PŘÍKLAD 18

V tomto příkladu byly potahované částice připraveny s pomocí protokolu založeného na zahřátí a ochlazení. Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 1,51 g monoglyceridů slunečnicového oleje (DIMODAN LS) s 0,723 g vody. K 0,52 g této směsi bylo přidáno 0,048 g DL-leucinu. Směs byla dobře promíchána a zahřata na 80 °C. Po té byla ochlazená na pokojovou teplotu ve vodě. Směs byla okamžitě převrstvena 2 % vodným roztokem PLURONICu F-68, dobře promíchána a potom sonikována. Výsledkem byla mléčná disperze mikročástic potahovaných leucinem.

Možnost přípravy některých potahů (v tomto případě leucinového) jak termální, tak acidobazickou metodou přináší významnou flexibilitu při výrobě, protože některé aktivní látky (například proteiny) jsou velmi lehce denaturovatelné teplotou, ale mohou být docela rezistentní k pH, zatímco jiné látky mohou být odolné vůči teplotě, ale mohou být hydrolyzovány v kyselém, nebo zásaditém pH.

PŘÍKLAD 19

Tento příklad ukazuje, že vnitřek částice může být chráněn proti kyslíku i v případě, že byl kyslík probubláván vnějším médiem (v tomto případě vodou).

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze (s nadbytkem vody) byl připraven smícháním 2,542 g monoglyceridů slunečnicového oleje s 2,667 g vody. 0,60 g tohoto nanostrukturního materiálu bylo odebráno. Dále bylo smícháno 0,037 g DL-leucinu a 0,497 g 1M HCl a tato směs byla vysušena. Po vysušení bylo přidáno 0,102 g vody za vzniku roztoku hydrochloridu

leucinu. Tento roztok byl přidán spolu se stopou methylové červeně do 0,60 g nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze. Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze měl sytě žlutou barvu, ale byl-li rozetřen jako film změnila se barva v důsledku oxidace během asi 3 minut na karmínově červenou. Vnější roztok byl připraven smícháním 0,511 g 1M hydroxidu sodného, 0,013 g PLURONICu F-68 a 2,435 g vody. Disperze částic potahovaných leucinem a obsahujících methylovou červeně byla připravena převrstvením kapalných krystalů vnějším roztokem a sonikací. Nejdříve bylo ověřeno, že roztok methylové červeně ve vodě s nebo bez přídavku F-68, měnil rychle barvu ze žluté na karmínově červenou při probublávání roztoku kyslíkem. K barevné změně však nedocházelo, byla-li probublávána kyslíkem disperze mikročástic obsahujících methylovou červeně. Takto byla demonstrována ochrana methylové červeně před oxidací její enkapsulací do mikročástic.

Takovéto částice, schopné ochrany látek citlivých k oxidaci před kontaktem s kyslíkem, by mohly být užitečné při ochraně látek jako jsou například stopové prvky v potravě při dlouhodobém skladování.

PŘÍKLAD 20

V tomto příkladu byl použit glycerol jako náhrada za vodu, jak ve vnitřním nanostrukturním materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze, tak vnějším (kontinuálním) potahu. To v podstatě vyloučilo z disperze vodu. Disperze mikročástic byla připravena s použitím glycerolu místo vody, smícháním sojového lecitinu a oleylalkoholu v poměru 2,4:1. Po té byl přidán nadbytek glycerolu, směs byla zamíchána a centrifugována. 0,70 g nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze bylo smícháno s 0,081 g methylparabenu. Vnější roztok byl připraven přídavkem cetylpyridinium bromidu do glycerolu na výslednou koncentraci 2 %. Směs nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze a methylparabenu byla utěsněna a

zahřívána na 120 °C, důkladně promíchána a znovu zahřívána na 120 °C. Po té byla směs ponořena do studené vody. Ve stejném okamžiku byla směs převrstvena vnějším roztokem, utěsněna (šroubovým víčkem) a sonikována. Výsledkem byly mikročástice potahované methylparabenem v kontinuální glycerolové fázi. Taková disperze založená na glycerolu je důležitá při mikroenkapsulaci aktivních látek citlivých k vodě.

Aktivní látky citlivé k vodě, které se vyskytují v celé řadě aplikací, může použití disperze mikročástic jako je tato ochránit před kontaktem s vodou i po uvolnění potahu.

PŘÍKLAD 21

Podobně jako v příkladu 6 je i zde použito napadení enkapsulované modři zinkem, ale v tomto příkladu je použito potahu z dusičnanu draselného. Navíc je stejná disperze podrobena ataku dichromanu draselného.

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,667 g sojového lecitinu, 0,343 g oleylalkoholu, 0,738 g glycerolu a stopy methylenové modři. Do 0,467 g rovnovážné fáze bylo přidáno 0,255 g dusičnanu draselného. Vnější roztok byl připraven přidáním 2 % PLURONICu F-68 do nasyceného vodného roztoku dusičnanu draselného. Tímto roztokem byla převrstvena fáze kapalných krystalů a systém byl sonikován do vzniku disperze mikročástic potahovaných dusičnanem draselným. Disperze měla světle modrou barvu. K otestování, zda je methylenová modř chráněna enkapsulací byly použity dvě zkoušky. Do asi 1 ml disperze bylo přidáno asi 0,1 g jemného zinkového prachu. Důsledkem kontaktu zinkového prachu s methylenovou modří je ztráta zbarvení. Po promíchání, byla směs velmi krátce centrifugována. Celkový čas centrifugace, včetně vložení do centrifugy se pohyboval kolem 10 s. Bylo to uděláno proto, aby nedocházelo k interferencím zinkového prachu při stanovení ztráty zbarvení. Pokud vůbec byla zjištěna, pak jen velmi malá ztráta zbarvení při působení zinku, což dokazuje, že potah mikročástic byl schopen

zabránit kontaktu methylenové modři se zinkem. K dalšímu alikvótu světla modré disperze byl přidán dichroman draselný. Způsobilo to změnu zbarvení do zelenkavé barvy, avšak bez náznaku vzniku purpurově hnědého zbarvení, které je normálně produktem kontaktu methylenové modři v roztoku s dichromanem draselným.

Potahované částice v tomto příkladu ukazují velmi cenově efektivní potahový materiál, dusičnan draselný, který však ještě ochrání materiál před degradací podmínkami vnějšího prostředí. To dělá tyto částice potenciálně důležité například v zemědělství při pomalém uvolňování.

PŘÍKLAD 22

Zde je poskytnut příklad mikročástic se selektivně permeabilním potahem inkluzní částice. Konkrétně se jedná o inkluzní sloučeninu nazývanou Wernerův komplex, která má tu vlastnost, že póry zůstávají zachovány i po vyjmutí hostující molekuly. Potahy z klathrátů a inkluzních sloučenin jsou zajímavé jako potahy se selektivní porozitou, kde je selektivita uvolňování, nebo absorpce založena na velikosti, tvaru a/nebo polaritě molekul.

Nanostrukturní materiál z reverzní bikontinuální kubické fáze byl nejprve připraven smícháním 0,525 g monoglyceridů ze slunečnicového oleje a 0,400 g vody. Do této směsi bylo přidáno 0,039 g chloridu manganatého (MnCl_2) a 0,032 g thiokyanatanu sodného. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,147 g 4-pikolin(4-methylpyridinu) do 3,0 ml 2 % vodného roztoku PLURONICu F-68. Po převrstvení kapalně fáze vnějším roztokem byla zkumavka utěsněna a sonikována. Nanostrukturní materiál z reverzní bikontinuální kubické fáze byl tak dispergován do mikročástic potahovaných manganatou formou Wernerova komplexu $\text{Mn}(\text{NCS})_2(4\text{-MePy})^4$.

Potah uvedený v tomto příkladu by mohl najít uplatnění při odstraňování těžkých kovů z průmyslem využívaných vod. V tomto případě může být potah porózním krystalem – známým jako klathrát – který umožní vstup atomových

iontů přes potah do vnitřní kubické fáze. Ta je absorbentem s extrémní kapacitou, díky velké hustotě povrchového náboje (při použití aniontových detergentů, nebo selektivnějších chelatačních skupin jako jsou bipyridiniové skupiny aj.). Nejpravděpodobněji se bude jednat o permanentní póry. Selektivita, kterou poskytují klathrátové potahy obchází snížení sorpčních schopností nevyhnutelné u klasických sorbentů (jako jsou aktivní uhlí a makroretikulární polymery), způsobené kompeticí cílových iontů těžkých kovů s většími sloučeninami o přístupná absorpční místa. Regenerace sorbentu může proběhnout iontovou výměnou, zatímco částice a jejich potahy zůstávají nedotčeny (tento poslední krok je současně příkladem uvolňování).

PŘÍKLAD 23

V tomto příkladu byly částice, potahované methylparabenem a obsahující speciální barvičku deponovanou v nanostrukturním materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze, podrobeny účinku kyanosloučeniny, která by při kontaktu s barvičkou způsobila ztrátu zbarvení. Vzhledem k extrémně malé velikosti kyanidového iontu, je úspěch tohoto testu důkazem nepropustnosti potahu i pro velmi malé ionty. Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,424 g monoglyceridů slunečnicového oleje a 0,272 g vody. Dále bylo přidáno 0,061 g methylparabenu a stopa 1,2-pyridylazo-2-naftolu. Byl připraven vnější roztok 1 % cetylpyridiniumbromidu. Kapalně krystalizace byly zahřívány pět minut na 120 °C v pídce, důkladně promíchány a znovu zahřáté a zchlazené ve studené vodě. V tomto momentě byly převrstveny vnějším roztokem, zkumavka byla utěsněna a sonikována. Výsledkem byly mikročástice o průměrné velikosti 1 mikrometr, potahované methylparabenem. Kyanid měďný byl použit k demonstraci ochrany barvičky před kontaktem s externí fází. Když byl přidán kyanid měďnatý do roztoku 1,2-pyridylazo-2-naftolu (ať již v přítomnosti nebo absenci F68) změnila se barva z oranžové na silně purpurovou. Když však byl kyanid měďný přidán k disperzi

mikročástic obsahující barvičku, nedošlo k žádné barevné změně, což ukázalo, že barvička je chráněna před methylparabenovým potahem. Je možné spočítat, že čas potřebný k difúzi měďného iontu do středu částice o průměru 1 mikrometr se pohybuje v rozmezí několika sekund, což by nezabránilo změně barvy, nebyly-li by částice utěsněny. Ochrana aktivních látek před kontaktem s ionty z vnějšího prostředí by mohla být užitečná například při dávkování léčiv, zvláště pak při dávkování polyelektrolytů, které mohou být komplexovány a inaktivovány při kontaktu s multivalentními ionty.

PŘÍKLAD 24

V tomto příkladu je zopakován test z příkladu předchozího s kyanidovými ionty, tentokrát s částicemi s dusičnanovým potahem.

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,434 g monoglyceridů ze slunečnicového oleje a 0,215 g vody. Sem bylo přidáno 0,158 g dusičnanu draselného a stopa barvičky 1,2-pyridylazo-2-naftolu. Jako vnější roztok byl připraven 1 % cetylpyridiniumbromid v nasyceném vodném roztoku dusičnanu draselného. Kapalně krystaly byly zahřívány v pánvi na 120 °C po dobu pěti minut, následně důkladně promíchány a znovu zahřívány. Po ochlazení ve studené vodě byly převrstveny vnějším roztokem, zkumavky byla utěsněna a sonikována. Výsledkem byla disperze mikročástic potahovaných dusičnanem draselným. Po přidání kyanidu měďného k alikvótu disperze došlo pouze k mírné změně zbarvení, což svědčí o značné ochraně barvičky, zprostředkované dusičnanovým potahem, před kontaktem s kyanidem měďným.

Použití těchto částic je podobné tomu, které bylo uvedeno v příkladu 23, s tím, že bylo použito finančně méně náročného potahu z dusičnanu draselného.

PŘÍKLAD 25

Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,913 g sojového lecitinu (EPIKURON 200), 0,430 g oleylalkoholu

a 0,90 g glycerolu (nadbytku glycerolu). Po důkladném promíchání a centrifugaci bylo odebráno 0,50 g nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze a přidáno 0,050 g monohydrogenfosforečnanu sodného. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,10 g chloridu vápenatého do 3 ml vodného roztoku obsahujícího 2 % PLURONIC F-68 a 1 % cetyliontbromid. Po převrstvení kapalných krystalů vnějším roztokem byla zkumavka utěsněna a sonikována. Potah z fosfátu vápenatého byl velmi zajímavý z biologického hlediska, protože tato látka je hlavní složkou kostí, zubů a jiných strukturních částí.

PŘÍKLAD 26

Tento příklad ukazuje, že částice s potahem z uhličitanu hořečnatého si jsou schopny zachovat svoji celistvost i při vysušení, tj. když byla zcela vysušena vnější voda. Tím pádem je možné vyrábět suchý prášek, který však ve svém nitru obsahuje fázi kapalných krystalů bohatou na vodu.

Příprava „sloučeniny oleje z ořechů stromu tung a sorbitolu“. Tato sloučenina byla připravena následovně:

110 g tungového oleje (získaného jako Chinese tung oil od firmy Alnor Oil) bylo smícháno v reakční nádobě s 11,50 g sorbitolu. Láhev byla promyta argonem, utěsněna a zahřívána za stálého míchání magnetickou míchačkou na 170 °C. Po přidání uhličitanu sodného (3,6 g) byla směs míchána 1 hodinu na 170 °C. Následně bylo přidáno 3,4 g 3-chloro-1,2-propandiolu a směs byla ochlazená při pokojové teplotě. Po smíchání 75 ml této olejové fáze z této reakce s 300 ml acetonu a centrifugaci byla odstraněna bílá sraženina. Dále bylo přidáno 18 g vody a 100 ml acetonu. Po centrifugaci směsi byl odstraněn zbytek oleje na dně. Bylo přidáno 44 g vody a spodní fáze byla opět odstraněna. Konečně bylo přidáno 20 g vody. Tentokrát však byl odebrán a ponechán olejový zbytek ze dna, který byl usušen pod proudem argonu. Výsledkem bylo přibližně 50 ml esteru tungové mastné kyseliny se sorbitolem, který je zde

pojmenován jako „tung-sorbitolová sloučenina“.

Příklad 26A. Nanostrukturní materiál z reverzní bikotinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,110 g „tung-sorbitolové sloučeniny“, 0,315 g sojového lecitinu a 0,248 g vody, důkladným zamícháním a centrifugací. Do této směsi bylo přidáno 0,085 g uhličitanu draselného. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,118 g PLURONICu F-68 a 0,147 g síranu hořečnatého do 5,34 g vody. Vnější roztokem byl převrstven kapalný krystal. Zkumavka byla utěsněna, zamíchána a sonikována 2 hodiny. Po té byla zkumavka znovu zamíchána. Výsledkem byla mléčná disperze mikročástic potahovaných hydroxidem uhličitanem hořečnatým. Tato byla zředěna přidáním dvou dílů vody k jednomu dílu disperze, aby se rozpustil nadbytečný anorganický materiál. Malá kapka disperze byla usušena na mikroskopickém sklíčku. Po deseti minutách sušení byla téměř zcela vysušena voda vně částic. Mikroskopická analýza přesto ukázala, že si částice udržely svůj tvar a nestaly se amorfními hrudkami jako tomu bylo v případě nepotahovaných částic vysušených podobným způsobem (když se vysušené kapalně krystaly přemění na kapalinu).

Příklad 26B. Disperze vyrobená v příkladu 26A byla zahřátá na 40 °C. Dle určení fázového chování, byla vnitřní fáze při této teplotě nanostrukturním materiálem z kapalně L2 fáze. Disperze zůstala mléčně bílá a mikroskopem bylo prokázáno, že si částice udržely svůj tvar. Jelikož L2 fáze obsahuje olej, vodu a detergent (jmenovitě lecitin), byla současně nanostrukturní mikroemulzí.

PŘÍKLAD 27

V tomto příkladu jsou deponovány v matrici částic, potahovaných uhličitanem hořečnatým, z nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze vnitřního jádra, receptorové proteiny. Následně byly potahované částice obaleny hydrogelem. Potah těchto částic může být užit k ochraně receptorových proteinů v průběhu přepravy a skladování a poté může být jednoduše odstraněn omytím

před použitím. Tento příklad a příklad 28 ukazují použití potahovaných částic tohoto vynálezu například v afinitní chromatografii s matricemi z hydrogelu a s potahovanými částicemi uvnitř.

0,470 g sojového lecitinu (EPIKURON 200) bylo smícháno s 0,183 g „tung-sorbitolové sloučeniny“ a 0,359 g vody. 0,112 g uhličitanu draselného bylo přidáno do uvedené směsi. Po několika hodinové centrifugaci této směsi byl odstraněn nadbytek vodné fáze. Příprava nikotinového acetylcholinového receptoru z rejnoka probíhala dle protokolu popsaneho L.Pradierem a M.G. McNamee ve Structure and Function of Membranes (ed. P. Yeagle, 1992, s. 1047-1106). Touto metodou bylo získáno 50 mikrogramů receptorového proteinu, obsaženého v 50 mikrolitrech lipidů, z nichž většinu tvořil diolelylfosfatidylcholin (DOPC). (Zbytek byly další komponenty membrán, jako jiné fosfolipidy, cholesterol aj.). Toto množství bylo přidáno do směsi nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze s uhličitanem draselným a celá směs byla jemně avšak dlouho míchána. Dostatečné rozmíchání bylo potvrzeno absencí dvojlomu. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,328 g síranu hořečnatého, 0,324 g PLURONICu F-68 a 0,0722 g cetyliontbromidu do 20,02 g vody. Pět gramy vnějšího roztoku byl převrstven nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze obsahující receptory. Zkumavka byla utěsněna a sonikována po dobu dvou hodin. Výsledkem byla disperze částic obsahujících receptory, potahovaných uhličitanem hydroxidem draselným. Významná frakce obsahovala částice v rozmezí velikosti od 0,5 do 1 mikrometru.

Mikročástice byly následně imobilizovány v polyakrylamidovém hydrogelu. Do disperze byl přidán akrylamid (0,296 g), methylen-bis-akrylamid (0,024 g, na zesíťování), persulfát amonný (0,005 g jako iniciátor) a tetramethylen diamin (TEMED; 0,019 g jako katalyzátor). Výsledkem polymerizace byl vznik zesíťovaného hydrogelu za méně než 30 minut. Při

studiu plátku hydrogelu mikroskopem, byla zjištěna stejně vysoká koncentrace částic, jako byla v původní disperzi.

Hydrogel byl nakonec rozdělen na kousky o velikosti přibližně 30 mikrometrů, protlačením přes síto s velikostí ok 40 mikrometrů.

PŘÍKLAD 28

V tomto příkladu jsou deponovány v matrici částic, potahovaných dusičnanem draselným, z nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze vnitřního jádra, receptorové proteiny. Následně byly potahované částice obaleny hydrogelem. Matrice, nesoucí receptory, byla úspěšně použita k vazbě aktivity v pokusech s radioaktivitou na UC Davis.

0,470 g sojového lecitinu (epikuron 200) bylo smícháno s 0,185 g „tung-sorbitolové sloučeniny“ a 0,368 g vody. Po přidání 0,198 g dusičnanu draselného byla směs důkladně promíchána. Nikotinové acetylcholinové receptory z rejnoky byly připraveny stejně jako v předchozím příkladu. Tento preparát obsahoval 50 mikrogramů proteinu na každých 50 mikrolitrů lipidů, z nichž většina byla diolelylfosfatydlcholín (DOPC). 55 mg preparátu bylo přidáno do směsi nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze a uhličitanu draselného. Směs byla jemně, ale dlouze zamíchána, aby bylo zajištěno dobré promíchání. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,128 g PLURONICu F-68 a 0,015 g cetyliontobromidu do 6,05 g nasyceného vodného roztoku dusičnanu draselného. Směs nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze a dusičnanu draselného byl zahříván na 40 °C, aby bylo dosaženo rozpuštění dusičnanu draselného. Potom byla zkumavka chlazená 10 minut ve 4 °C studené vodě. Nanostrukturní materiál obsahující receptory byl ve zkumavce převrstven vnějším roztokem a po utěsnění zkumavky byla směs promíchána a sonikována 2 hodiny. Výsledkem byla disperze mikročástic obsahujících receptory a potahovaných dusičnanem draselným, kde většina se svojí velikostí nacházela mezi 0,3 a 1 mikrometrem.

Mikročástice byly následně imobilizovány v polyakrylamidovém hydrogelu. Do směsi byl přidán akrylamid (0,365 g), methylen-bis-akrylamid (0,049 g, na zesíťování), persulfát amonný (0,072 g 2 % roztoku, jako iniciátor) a tetramethylen diamin (TEMED; 0,011 g jako katalyzátor). Výsledkem polymerizace, dosaženým řádově v hodinách, byl vznik zesíťovaného hydrogelu. Při studiu plátku hydrogelu mikroskopem, byla zjištěna stejně vysoká koncentrace částic (s výjimkou úplného spodku hydrogelu), jako byla v původní disperzi.

Hydrogel byl nakonec rozdělen na kousky o velikosti přibližně 30 mikrometrů, protlačením přes síto s velikostí ok 40 mikrometrů.

Je možné odhadnout, že difúze malé molekuly do středu 40 mikrometrového kousku není delší než sekundu, což nemá výrazný vliv na test receptorů uvedený níže.

S použitím bungarotoxinu, značeného izotopem jodu ^{125}I , jako ligandu bylo provedeno měření vazby na receptor imobilizovaný v systému nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze, popsaného výše. (Standardní měření vazby na receptor bylo popsáno v publikaci skupiny Dr. Marka McNameese.) Výsledek ukázal, že receptor imobilizovaný v systému nanostrukturního materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze měl asi 70 % schopnost vazby ligandu oproti standardnímu preparátu receptoru. To ukázalo udržení aktivity receptoru nejen v průběhu imobilizační procedury, ale také v průběhu času, který uběhl od přípravy receptoru po vlastní testování preparátu.

Následující příklady 26-28 ukazují aplikace částic v biochemických testech a ukazují veliký nárůst stability v porovnání s běžně užívanými liposomy, jejichž nepříjemnou vlastností je jejich nestabilita. Tyto testy jsou důležité v klinické diagnostice, stejně tak jako ve farmaceutickém výzkumu léků.

PŘÍKLAD 29

Stejně jako v příkladu 22, jsou i zde produkovány částice potahované klathráty. V tomto příkladu může být nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze polymerizován kyslíkem schopným procházet potah (přesto potah zabraňuje průniku vody).

Lecitin extrahovaný z garnáta Krillova byl zakoupen od Avanti Polar Lipids of Birmingham, Alabama, jako Krill shrimp phosphatidylcholine. 0,220 g tohoto lecitinu bylo smícháno s 0,110 g „tung-sorbitolové sloučeniny“, 0,220 g vody, 0,005 g kobaltového sušidla (od firmy Grumbacher dodávající umělecký materiál) obsahujícího naftenan kobaltnatý a 0,3 g thiokyanatanu draselného. Tato směs dala vzniknout zeleně zbarvenému nanostrukturnímu materiálu reverzní bikontinuální kubické fáze. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,309 g chloridu manganatého, 0,105 g 4-pikolin(4-methylpyridinu), 0,113 g PLURONICu F-68 a 0,021 g cetylpyridiniumbromidu do 5,10 g vody. Po převrstvení nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze vnějším roztokem byla zkumavka utěsněna, promíchána a sonikována v ledové vodní lázni. Při dispergaci zeleně zbarveného nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze do mikročástic došlo vlivem chemické reakce ke změně zbarvení na hnědé. Po dvou hodinách byl prakticky všechen materiál dispergován do mikročástic, z nichž většina měla submikrometrové rozměry. Potahem byla Wernerova sloučenina, která podle literatury obsahuje kanály umožňující absorpci (nebo průchod) kyslíku. Vysoký podíl nenasycených vazeb Krillova lecitinu a „tung-sorbitolové sloučeniny“ umožnil, společně s katalytickou aktivitou kobaltového sušidla, polymeraci tohoto mikroenkapsulovaného nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze v přítomnosti vzdušného kyslíku.

Klathráty popsané v tomto příkladu byly již popsány výše (příklad 22).

PŘÍKLAD 30

V tomto příkladu byl dispergován nanostrukturní materiál z reverzní hexagonální fáze.

Nanostrukturní materiál reverzní hexagonální fáze byl připraven smícháním 0,369 g sojového lecitinu (EPIKURON 200), 0,110 g trioleylsorbitolu a 0,370 g glycerolu. K tomuto nanostrukturnímu materiálu z reverzní hexagonální fáze bylo přidáno 0,054 g síranu hořečnatého. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,10 g uhličitanu draselného, 0,10 g PLURONICu F-68 a 0,02 g cetylpyridiniumbromidu do 5 g vody. Po převrstvení nanostrukturního materiálu z reverzní hexagonální fáze vnějším roztokem byla zkumavka utěsněna a po promíchání sonikována po dobu jedné hodiny. Většina nanostrukturního materiálu z reverzní hexagonální fáze byla takto dispergována do mikročástic potahovaných uhličitanem hydroxidem hořečnatým. Rozměry a tvar pórů (cylindrický) v reverzní hexagonální fázi poskytuje jedinečnou kinetiku uvolňování, užitečnou, například, v kontrolovaném dávkování léčiv.

PŘÍKLAD 31

Na rozdíl od většiny výše uvedených příkladů je v tomto příkladu dispergován nanostrukturní materiál z reverzní hexagonální fáze, který není v rovnováze s nadbytkem vody, ale je ve vodě nerozpustný.

Sojový lecitin (0,412 g), olej ze lněného semínka (0,1559 g) a glycerol (0,4558 g) byly důkladně smíšeny. Tak vznikl při pokojové teplotě nanostrukturní materiál z reverzní hexagonální fáze. K tomuto nanostrukturnímu materiálu z hexagonální fáze bylo přidáno 0,059 g síranu hořečnatého. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,10 g uhličitanu vápenatého, 0,10 g PLURONICu F-68 a 0,02 g cetylpyridiniumbromidu do 5 g vody. Po převrstvení nanostrukturního materiálu z reverzní hexagonální fáze byla zkumavka utěsněna a sonikována po dobu 30 minut. Většina nanostrukturního materiálu z reverzní hexagonální fáze

byla takto dispergována do mikročástic potahovaných uhličitanem hydroxidem hořečnatým.

Schopnost dispergovat nanostrukturní materiál, který není v rovnováze s nadbytkem vody rozšiřuje škálu chemických aplikací, v nichž může být použit tento vynález. Tato plasticita je důležitá především v žádaných aplikacích jako je dávkování léků, v nichž musí být současně splněna celá řada požadavků produktu.

PŘÍKLAD 32

V tomto příkladu bylo použito chemického reakčního procesu k dispergaci nanostrukturního materiálu z lamelární fáze. Nanostrukturní materiál z lamelární fáze byl připraven smícháním 0,832 g sojového lecitinu (EPIKURON 200) a 0,666 g vody. K asi 0,80 g tohoto nanostrukturního materiálu lamelární fáze bylo přidáno 0,057 g síranu hořečnatého. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,10 g PLURONICu F-68 a 0,02 g cetylpyridiniumbromidu do 5 g vody. Po převrstvení nanostrukturního materiálu z lamelární fáze vnějším roztokem byla zkumavka s touto směsí utěsněna, promíchána a sonikována po dobu pěti minut. Výsledkem byla disperze mikročástic tvořená většinou nanostrukturního materiálu lamelární fáze a potahovaných uhličitanem hydroxidem hořečnatým.

Částice vytvořené v tomto příkladu nesou strukturní podobnost s lipozomy enkapsulovanými v polymerech. Tyto částice však netrpí v tak drsných chemických podmínkách, které jsou používány k výrobě liposomů enkapsulovaných v polymerech. Schopnost jednokrokové produkce částic jejichž vnitřek je tvořen lamelární fází, potahovaných širokou škálou krystalických potahů a to vše v mírných podmínkách by mohlo vynález posunout do popředí zájmu při kontrolovaném uvolňování léčiv.

PŘÍKLAD 33

Příprava volných bází: ethylhydrokuprein i neutrální červeň byly objednány v protonované, hydrochloridové formě. V obou případech byla sůl

rozpuštěna ve vodě, do níž byl přidán rozpuštěný hydroxid sodný v molárním poměru 1:1. Produktem směsi těchto dvou vodných roztoků byl bílý precipitát, který byl opláchnut vodou (aby se odstranilo NaCl a nezreagovaný NaOH). Po centrifugaci byl precipitát vysušen při vyšší teplotě, než je teplota tání volné báze.

Příprava disperze nanostrukturní reverzní bikontinuální kubické fáze:

Výroba disperze vychází z následující směsi:

0,417 g monooleylglycerolu (GMO)

0,191 g glycerolu

0,044 g ethylhydrokupraínu (případně neutrální červeně – oboje však ve formě volnýchází).

V tomto příkladu byl použit, místo obvyklého nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze tvořené směsí monoglycerid – voda, nanostrukturní materiál z reverzní bikontinuální kubické fáze tvořený směsí monoglycerid – glycerol.

Vnější roztok byl připraven rozpuštěním PLURONICu F-68 ve vodě na výslednou koncentraci 2 %.

Po odvážení komponent do zkumavky a promíchání špachtlí byla tato uzavřena šroubovacím uzávěrem a zahřívána v pídce na 140 °C po dobu nejméně 20 minut. Po ověření, že se ethylhydrokupraín (nebo volná báze neutrální červeně) roztavila, byla zkumavka ponořena do vody. Nebyl zaznamenán rozdíl mezi případy disperze, kdy teplota vody dosahovala teploty místnosti a kdy byla teplota vody nižší (okolo 10 °C).

Po pěti minutách v chladící lázni byla zaznamenána velmi vysoká viskozita, což naznačovalo přítomnost nanostrukturní reverzní bikontinuální kubické fáze. V některých případech byla zkoumána optické izotropie vzorku zkříženými polarizačními filtry (rozměry domén krystalického potahu jsou podstatně menší než vlnová délka světla, proto nebyly schopny ovlivnit optické

vlastnosti). Vnější roztok PLURONICu byl nalit asi do poloviny zkumavky. Zkumavky byla následně promíchána rukou a s použitím mechanického mixéru. Roztok začal opaleskovat když se nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze přeměnil na disperzi.

SEM charakterizace: Příprava pro skenovací elektronovou mikroskopii (SEM) nezahrnovala žádnou fixační techniku. Kapka disperze byla jednoduše umístěna na skleněný film a po vysušení byla poprášena tenkým (2 nm) potahem uhlíku, aby se zabránilo nabíjecímu efektu. V poprašovaci aparatuře byl vzorek po dobu asi 5 minut držen ve vakuu 5×10^{-4} Torr. Tento test byl proveden za účelem vyzkoušení robustnosti potahu částic. Použitá aparatura, Hitachi S-800 field-emission SEM, byla provozována při 25 kV.

Obr. 3 ukazuje SEM mikrografii ethylhydrokupraínové disperze, kde převládají částice v rozmezí asi 0,5 – 2 mikrometry (ve spodní polovině je vidět 10x zvětšený čtverec z horní poloviny, takže zvětšení činí 500 v horní polovině a 5000 v polovině dolní). Na mnoha částicích je možné najít polyhedrální tvary. Změřená distribuce velikosti částic pro tento vzorek (viz další oddíl) ukázala, že v disperzi převládají částice v rozmezí 0,5 – 2 nm, což souhlasí s poznatky z mikrografie. Je možné odhadnout, že tloušťka ethylhydrokupraínového potahu 0,5 mikrometrové částice je asi 10 nm. Tato tloušťka byla jednoznačně dostatečná, aby zabránila odpaření vodných složek částice ve vakuu dosahujícím 0,5 mTorr.

Do nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze byl před vytvořením disperze přidán síran lithný jako značka. Na EDX spektru této disperze pak skutečně bylo možné najít vrchol náležející síře. Lithium nemůže být použitým EDX detekováno a další vrcholy byly přiřazeny skleněnému substrátu.

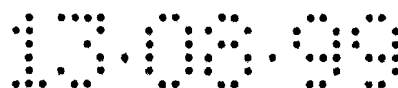
Obr. 4 ukazuje SEM mikrografii disperze neutrální červeně. Velikost prakticky všech částic se pohybovala v rozmezí 0,3 – 1 mikrometr.

Distribuce velikosti částic: K měření distribuce byl použit přístroj na měření velikosti částic Malvern 3600E pracující na principu laserové difrakce. V případě všech měřených disperzí bylo přidáno několik kapek do nosného roztoku (vody). Tak vysokým zředěním bylo zabráněno násobnému rozptylu. Velikost částic byla počítána jako průměr koulí stejného objemu, což odpovídá, máme-li na zřeteli polyhedrální tvar částic. (Viz níže). Přístroj je schopen měřit částice i o velikosti nejméně 0,5 mikrometru a distribuční data zahrnují příspěvky částic této velikosti.

Distribuce velikosti částic disperze vyrobené z GMO:ethylhydrokupraínu v poměru 13:1 je ukázána na obr. 5. Obecně se vzrůstajícím poměrem nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze vůči látce krystalického potahu vzrůstá velikost částic. Na základě průměru velikosti ukázala data pro tuto disperzi, že velikost 10 % částic je menší než 0,6 mikrometru, což reprezentuje rovnice $D(v;0,1)=0,6$ mikrometru. Úzká distribuce je prezentována dvěma způsoby. Jednak $D(v;0,9)$ i $D(v;0,1)$ jsou vzdáleny o faktor 2 od průměru (váženého průměru objemu) $D(v;0,5)=1,2$ mikrometru. Za druhé, překryv udávající šíři distribuce, udávaný jako $\text{překryv} = [D(v;0,9) - D(v;0,1)]/D(v;0,5)$ dosahuje hodnoty 1,4. Tyto výsledky ukazují na nízký stupeň aglomerace.

Užší distribuce byla ukázána u disperze s poměrem GMO: neutrální červeň = 10:1. Překryv je zde 1,1 a (diferenční) distribuce velikosti byla lehce prokazatelná ostrým poklesem nad hodnotou 2 mikrometry.

Malá velikost částic byla naměřena u disperzí s nižším poměrem GMO:ethylhydrokupraín, kde průměrná distribuce dosahovala hodnoty 0,8 mikrometru a překryv 1,2. Velikost částic proto může být kontrolována prostřednictvím poměru nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze a činidla krystalického potahu, přičemž velikost částic klesá s klesajícím poměrem.



Úzkoúhlý RTG rozptyl (SAXS). Tato metodika byla použita k ověření, zda vnitřek částic v ethylenhydrokupraínové disperze je tvořen nanostrukturním materiálem z reverzní bikontinuální kubické fáze. Disperze – a ne koncentrát částic – byla v 1,5 mm RTG kapiláře převezena do laboratoře Dr. Stephena Hui v Roswell Park Cancer Center Biophysics Department. SAXS kamera byla vybavena rotační anodou. Měření byla prováděna při 100 kV a 40 mA (40kW). Data byla snímána s pomocí pozičně citlivého, lineárního detektoru elektronicky zapojeného s multikanálovým analyzátozem (MCA) Nucleus. Kapacita MCA činí 8192 kanálů. Ale rozlišení pouhých 2048 bylo použito ke zvýšení impulzů na kanál. Objemová frakce nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze (která tvořila asi 85 % objemu částic) v disperzi se pohybovala řádově kolem 10 %, proto byly použity čítací časy řádově v hodinách. K analýze dat byl použit softwarový balík „PCA“.

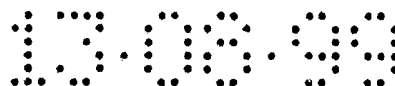
Na obr. 6 je vidět graf s naměřenou intenzitou SAXS vynesenu proti vlnovému vektoru q . Vlnový vektor q je možné získat z difrakčního úhlu θ a vlnové délky λ RTG paprsků podle vzorce:

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

d-Rozdělení je pak možno vypočítat z hodnoty q Braggových vrcholů:

$$d = 2\pi/q$$

Na obr. 6 jsou vertikálními čarami vyznačeny přesné pozice Braggových vrcholů vypočítané z mřížky z prostorové skupiny $Pn3m$ s mřížkovým parametrem 7,47 nm. Tato prostorová skupina je obecně uznávána v případě nanostrukturních reverzních kubických fází systémů monoolein-voda, zvláště pak v případě těch, které jsou v rovnováze s nadbytkem vody. (Vskutku v případě nanostrukturních reverzních kubických fází, které jsou v rovnováze s nadbytkem vody, se vyskytuje prakticky výhradně prostorová skupina $Pn3m$). Mřížkové parametry nanostrukturních reverzních kubických fází systému



monoolein-voda prostorové skupiny $Pn3m$ jsou také blízké 8 nm. Bližší srovnání bylo znemožněno náhradou vody glycerolem ve zkoumaném případě. V každém případě jsou data naměřená s pomocí SAXS v přesné shodě s daty uvedenými v literatuře pro monoglyceridové nanostrukturní reverzní kubické fáze.

Millerovy indexy (hkl) povolených pozic vrcholů a hodnota $h^2+k^2+l^2$ v prostorové skupině $Pn3m$ jsou: (110), 2; (111), 3; (200), 4; (211), 6; (220), 8; (221), 9; (222), 12 a vyšší. Z pohledu na data je jasné, že vrcholy v očekávaných pozicích (110) a (222) jsou ve vzájemném souladu s naměřenými daty. Vrchol (111) se objevuje na úpatí vrcholu (110) na pravé straně záznamu a jako malý ale rozlišitelný vrchol i na levé straně. Vrchol (200) je podložený alespoň na pravé straně záznamu. Tento vrchol má vždy, v případě monoglyceridických $Pn3m$ fází a $Pn3m$ fází obecně, mnohem menší intenzitu, než (110) a (111), což odpovídá teoretickým výpočtům amplitud [Strom, P. a Anderson, D.M. (1992) *Langmuir*, 8:691]. Vrchol (221) je podložen daty na levé straně záznamu, zatímco vrchol (222) na pravé. Nepřítomnost oblasti nízké intenzity mezi vrcholy (221) a (222) je způsobena nízkou koncentrací (10 %) nanostrukturní reverzní bikontinuální fáze v disperzi, jelikož intenzita odražených RTG paprsků se mění se čtvercem objemové koncentrace. Přes to všechno, neochvějně polohy vrcholů (110) a (222) a bezchybná shoda odvozené mřížky a mřížkového parametru s podobnými systémy v literatuře, silně podporují závěr, že SAXS data ukázala uspořádání nanostrukturní reverzní bikontinuální kubické fáze uvnitř částic.

Tyto částice mohou být užitečné například při kontrolovaném dávkování antiseptik v ústních vodách, kde rozpustnost potahu v mírně nižším pH (kolem pH 5) způsobí uvolňování v místech bakteriální aktivity.

PŘÍKLAD 34

S pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie (HPLC) byl charakterizován vliv tření na dvě disperze, jedné mající rigidní potah z ferokyanidu měďnatého a druhé s měkkým potahem, lehce poškoditelným, která sloužila v podstatě jako kontrola pro kvantifikaci jakéhokoli uvolňování tlakem. Jinými slovy, byla-li koncentrace značky ve dvou disperzích přibližně stejná a docházelo-li, v systému s rigidním potahem, k uvolňování malého dílu značky, řekněme x % (kde x musí být menší než 100), oproti systému s měkkým potahem, bylo možné odvodit, že u x % částic v rigidním systému došlo k poškození, zatímco $(100-x)$ % částic zůstalo intaktních v průběhu HPLC. (Navíc číslo $(100-x)$ je spodní hranice počtu intaktních částic: skutečné procento intaktních částic bude vyšší, protože určitá část měkkých částic zůstane neporušena. V každém případě výpočty byly provedeny pro nejhorší možnost za předpokladu, že všechny měkké částice byly zničeny.)

Příprava disperze.

Příklad 34A. Nanostrukturní materiál z reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,499 g sojového lecitinu, 0,163 g oleylalkoholu, 0,900 g glycerolu a 0,124 g kapsaicinu. K 0,842 g nanostrukturního materiálu z reverzní bikontinuální kubické fáze bylo přidáno 0,043 g cholátu sodného. Vnější roztok byl připraven přidáním 1 kapky 1M HCl do 3,00 g fosfátového pufru o pH 55. Výsledkem převrstvení materiálu z kapalných krystalů vnějším roztokem, promíchání a sonikace utěsněné zkumavky, byla mléčně bílá disperze mikročástic.

Příklad 34B. Nanostrukturní materiál reverzní bikontinuální kubické fáze byl připraven smícháním 0,329 g sojového lecitinu, 0,108 g oleylalkoholu, 0,611 g glycerolu a 0,105 g kapsaicinu. Sem bylo přidáno 0,046 g síranu měďnatého. Vnější roztok byl připraven přidáním 0,563 g 10 % roztoku ferokyanatanu draselného do 2,54 g vody. Kapalně krystalové byly převrstveny vnějším

roztokem, zkumavka utěsněna, promíchána a sonikována. Výsledkem byla mléčně bílá disperze částic potahovaných ferokyanatanem měďnatým.

Koncentrace značky, konkrétně kapsaicinu, byla srovnatelná u obou vzorků. Výsledná koncentrace disperze obsahující ferokyanatan měďnatý činila 2,44 % ve srovnání s hodnotou 3,196 % dosažené v příkladu 34B – tento 30 % rozdíl bude použit pro níže uvedené výpočty.

Čistý kapsaicin byl nastříknut na HPLC. Pro tuto látku byl naměřen eluční čas 22 minut (data nejsou prezentována). Za stejných podmínek byly analyzovány obě zmíněné disperze. Data náležející částicím z příkladu 34B jsou ukázána na obr. 7 a data náležející částicím s potahem z ferokyanatanu měďnatého na obr. 8. V tabulkách 1 a 2 jsou výstupní hodnoty z HPLC počítače po integraci vrcholů z obr. 7 a 8, naměřené při vzorkování 5 Hz.

Na obr. 7 je dobře vidět vrchol s elučním časem 22 minut, označený počítačem jako číslo 13, jehož intenzita činí v tabulce 1 po integraci 3939401. Mnohem menší vrchol ve 22 minutě (podle počítače číslo 10) byl naměřen na obr. 8. Jeho hodnota z tabulky 2 činí 304929.

Hodnoty integrovaných vrcholů byly normalizovány na koncentraci kapsaicinu ve dvou analyzovaných vzorcích, konkrétně pro příklad 34B 3939401/0,0319 a pro potah z ferokyanatanu měďnatého 304929/0,0244. Poměr těchto dvou normalizovaných hodnot činí 0,101 – tj. maximálně 10,01 % částic s obalem z ferokyanatanu měďnatého uvolnilo kapsaicin za podmínek HPLC.

Tyto částice mají minerální potah, málo rozpustný ve vodě, který by mohl nalézt uplatnění tam, kde je vyžadováno uvolnění při silném tření, za současné ochrany před uvolněním prostým zředěním vodou. Příkladem takovéto aplikace je enkapsulace toxinu, nebo látky odpuzující hlodavce, jako je kapsaicin a následná impregnace elektrických kabelů, kartonů a jiných produktů vyžadujících ochranu před hlodavci touto enkapsulovanou formou. Hlodáním by pak následně docházelo k uvolňování aktivní odpuzující látky, nebo toxinu.

Nízká rozpustnost ve vodě by pak zabránila předčasnému uvolňování v důsledku vlhkých podmínek.

TABULKA 1: Intenzity integrovaných vrcholů HPLC analýzy z obr. 7, pro částice obsahující kapsaicin v příkladu 34B. Vrchol číslo 13 představuje eluci kapsaicinu.

Vrchol Plocha

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	105519
21	5102
22	1481

23	344230
24	9971
25	194442
26	89831
27	80603
28	105163
29	186224
30	194020
31	368055
32	2115
33	23296
34	4327
35	5166
36	90236
37	62606
38	44523
39	110347
40	4391
41	1275597
42	1353000
43	238187

TABULKA 2: Intenzity integrovaných vrcholů HPLC analýzy z obr. 8, pro částice obsahující kapsaicin potahovaných ferokyanatanem měďnatým v příkladu 34A. Vrchol číslo 10 představuje eluci kapsaicinu

Vrchol Plocha

1	1681172
2	3011240

13.08.99

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

PŘÍKLAD 35

Nanostrukturní materiál fáze kapalných krystalů byl připraven smícháním 0,77 g sojového lecitinu (EPIKURON 200, od firmy Lucas-Mayer), 0,2855 g oleylalkoholu a 0,84 g glycerolu. Do této směsi bylo přidáno 0,11 g chloridu zlatnatého. Při ekvilibraci směsi nebylo použito zahřívání, ale pouze míchání špachtlí. 0,595 g této směsi bylo rozetřeno po spodní polovině povrchu zkumavky. Vnější roztok byl připraven rozpuštěním 0,14 g chloridu železnatého a 0,04 g PLURONICu F-68 v 1,74 g destilované vody. Po převrstvení kubické fáze vnějším roztokem byla zkumavka sonikována. Výsledkem byla disperze mikročástic potahovaných zlatem. Kontrolní vzorek obsahoval F-68, ale neobsahoval chlorid železnatý. Při souběžné sonikaci s prvním vzorkem nedošlo k tvorbě disperze mikročástic. Reakce mezi chloridem zlatnatým a chloridem železnatým vyústila v precipitaci elementárního, nelamelárního, krystalického zlata, což v případě prvního vzorku vyústilo v tvorbu mikročástic potahovaných zlatem s vnitřkem z kubické fáze. Smícháním 0,62 g glycerolu, 0,205 g vody a asi 0,1 g disperze byla připravena směs glycerol-voda o přibližné hustotě 1,2 g/cm³. Nová disperze byla centrifugována. Podstatná frakce částic byla po třech hodinách centrifugace na dně zkumavky, což ukázalo, že hustota částic byla mírně vyšší, než 1,2. Vzhledem k tomu, že hustota kubické fáze je nižší než 1,2, byl tento efekt způsoben přítomností zlatého potahu. Navíc ta část kubické fáze, která nebyla dispergována v průběhu sonikace se objeví jako proužek s nižší hustotou při centrifugaci, což ukazuje, že tato kapalina měla ještě nižší hustotu, než původní disperze.

Pro svoji velmi dobře známou chemickou inertnost zlata a mechanické vlastnosti, když je ve formě tenkého filmu a současně protože FDA povoluje mnoho způsobů jeho podávání, mohly by být zlatem potahované částice užitečné u bezpečných, vůči životnímu prostředí přátelských produktů vyžadujících chemicky a fyzikálně stabilní potahy. Navíc by takovéto

částice být účinné při léčbě arthritidy zvětšením povrchu zlata oproti jiným koloidním formám.

PŘÍKLAD 36

Nanostrukturní kapalná fáze, obsahující antineoplastické léčivo taxol, byla připravena rozpuštěním 0,045 g taxolu, 0,57 g eugenolu, 0,615 g sojového lecitinu (EPIKURON 200), 0,33 g glycerolu 0,06 g dusičnanu měďnatého v 0,61 g methanolu. Potom byl methanol za stálého míchání odpařen na odpařovací misce. Vnější roztok bohatý na glycerol byl připraven rozpuštěním 0,09 g jodidu draselného, 0,05 g PLURONICu F-68 a 1,96 g glycerolu v 0,44 g vody. Po převrstvení systému vnějším roztokem a sonikací vznikla disperze mikročástic obsahujících taxol v nanostrukturní kapalně fázi, potahovaných krystalickým jódem. Jelikož byly v tomto případě voleny složky z hlediska jejich neškodnosti, absence aktivity (s výjimkou samotného taxolu) a použití ve farmaceutických přípravcích, mohla by tato forma nabýt důležitosti při dávkování taxolu při léčbě rakoviny. Koncentrace taxolu uvnitř částice byla poměrně vysoká a dosahovala hodnoty 3 hmotnostní %. Koncentrace byla v tomto případě natolik vysoká, že mohlo docházet k precipitaci taxolu uvnitř částic, jelikož rozpustnost taxolu v tak velkém měřítku v kubické fázi byla metastabilní. Studie však ukázaly, že precipitace je velmi pomalá, zabírající hodiny až dny v takovémto dávkování, takže prakticky všechn taxol zůstane v roztoku v průběhu produkce částic. Uzavření taxolu do nitra mikročástic tak zabraňuje tvorbě velkých krystalů (větších než mikrometr). Jestliže byla koncentrace taxolu v nitru částic snížena na 0,7 % nebo nižší, pak se stal taxol skutečně rozpustným (termodynamická rovnováha). Precipitaci bylo tak zcela zabráněno a mikročástice podle vynálezu potahované nelamelárním krystalickým jódem mohou být vyráběny tak, jak popisuje tento příklad. Tento systém tedy poskytuje několik variant použitelných k dávkování taxolu při léčbě rakoviny.

PŘÍKLAD 37

Kubická fáze kapalných krystalů, obsahující taxol, byla připravena smícháním 0,345 g sojového lecitinu (EPIKURON 200), 0,357 g anisolu, 0,26 g vody a 0,02 g taxolu (Paclitaxel od LKT Laboratories). Ekvilibrace byla urychlena vložením zkumavky po důkladném promíchání do vroucí vody na dobu 1 minuty a následným ochlazením na pokojovou teplotu. Potahový materiál byl připraven tak, že 0,07 g propylgallátu bylo přimícháno a znovu zahřáto ve vroucí vodě. Předem bylo ověřeno, že propylgallát se dostatečně nerozpouští v kubické fázi při pokojové teplotě, ale rozpustnost podstatně vzrostla při 100 °C. Vnější roztok se skládal z 2,25 g 2 % roztoku PLURONICu F-68. Směs propylgallátu s kubickou fází byla zahřáta na 100 °C, ochlazená na 80 °C, promíchána špachtlí za zvýšené teploty a opět zahřáta na 100 °C. Po asi 30sekundovém ochlazování směsi byla tato převrstvena vnějším roztokem a sonikována jednu hodinu. Výsledkem byla disperze mikročastic, uvnitř obsahujících taxol a potahovaných propylgallátem. Disperze obsahovala vysokou koncentraci extrémně jemných mikročastic (odhadnutý průměr částic byl menší než 0,4 mikrometru), které byly objevitelné v optickém mikroskopu při 1000x zvětšení s pomocí jejich Braunova pohybu. Celková distribuce velikosti částic byla poměrně široká. Některé částice tak dosahovaly velikosti 1 – 2 mikrometrů. Bylo objeveno pouze velmi malé množství precipitátu taxolu ve formě jehel, takže téměř všechn musel být uvnitř mikročastic. Koncentrace taxolu v tomto případě byla dostatečně vysoká, aby rozpuštěná látka byla metastabilní. Důsledky tohoto stavu byly diskutovány v předešlém příkladu. Jelikož koncentrace antineoplastika taxolu uvnitř částic dosahovala asi 2 % a složky mikročástice jsou uvedeny v seznamu povolených neaktivních látek FDA, vhodných k orálnímu dávkování (a téměř všechny také k injekčnímu užití), mohla by uvedená disperze být velmi důležitá při léčbě rakoviny.

PŘÍKLAD 38

1,655 g amfifilního polyethylenoxid-polypropylenoxidového blokového kopolymeru PLURONIC F-68 (také nazývaný POLOXAMER 188) bylo smícháno s 0,705 g eugenolu a 2,06 g vody. Po centrifugaci se oddělily dvě fáze - spodní, složená z nanostrukturní kapalně krystalické fáze a horní z nanostrukturní kubické fáze. Do 0,68 g odebrané kapalně krystalické fáze bylo přidáno 0,05 g jodidu sodného. Kapka eugenolu byla přidána do 2,48 g spodní fáze, aby byla zajištěna nízká viskozita. Tato nanostrukturní fáze kapalných krystalů, po přidání 0,14 g dusičnanu stříbrného, sloužila jako vnější roztok při dispergaci kapalně krystalické fáze. Kapalnou fází byla tedy převrstvena kapalně krystalická fáze obsahující jodid. Směs byla sonikována po dobu 1,5 hodiny. Výsledkem byla disperze částic potahovaných jodidem stříbrným ve vnějším médiu z nanostrukturního kapalného krystalu. Tento příklad nastíní použití nanostrukturních fází kapalných krystalů, založených na blokových kopolymerech, jako vnitřních jader částic podle vynálezu. V tomto případě byla použita voda jako preferované rozpouštědlo polyethylenoxidových bloků blokového kopolymeru, zatímco eugenol jako preferované rozpouštědlo polypropylenoxidových bloků (které jsou nerozpustné ve vodě).

Tento příklad také demonstuje použití obecných, dříve diskutovaných, principů. Konkrétně použití nanostrukturní fáze jako směsi sloužící jako „vnější roztok“, poskytující složku B, která reaguje se složkou A z vnitřní fáze, čehož důsledkem je precipitace krystalického potahového materiálu. V tomto případě je složkou B dusičnan stříbrný, který při kontaktu s vnitřním jádrem A (kubickou fází), obsahující jodid sodný, dává vzniknout precipitátu jodidu stříbrného. Jak bylo zmíněno výše, je vysoce žádoucí zvolit tento vnější roztok tak, aby byl v rovnováze s vnitřním jádrem, nebo jako je tomu v tomto případě aby byl této rovnováze velmi blízko (Jedinou odchylkou od skutečné rovnováhy je přídavek jediné kapky, asi 0,01 g nebo méně než 0,5 %, eugenolu do vnějšího

roztoku). Jako je tomu i v této proceduře, je užitečné zvolit vnitřní jádro z mnohem viskóznějšího materiálu, než je vnější roztok, který by měl mít relativně nízkou viskozitu.

Je nabíledni, že mohou být zavedeny mnohé variace a modifikace vynálezu, aniž by byla opuštěna myšlenka a rozsah vynálezu. Pochopitelně není vynález omezen na konkrétní konstrukce a uspořádání zde popsaná, ale zahrnuje modifikované formy vycházející z připojených práv. Konkrétní popsané enkapsulace jsou uvedeny pouze jako příklady a vynález je omezen pouze připojenými nároky.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Potahovaná částice obsahující

- a. vnitřní jádro sestávající z matrice, která je tvořena
 - i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází
 - ii. nejméně jednou nanostrukturní fází kapalných krystalů, nebo
 - iii. kombinací
 - (1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze
 - (2) nejméně jedné nanostrukturní fáze kapalných krystalů a
- b. vnější potah složený z nelamelárního krystalického materiálu.

2. Potahovaná částice podle nároku 1, tvořená nanostrukturní kapalnou fází složenou z

- a. nanostrukturního materiálu z L1 fáze
- b. nanostrukturního materiálu z L2 fáze
- c. nanostrukturního mikroemulze, nebo
- d. nanostrukturního materiálu z L3 fáze.

3. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál fáze kapalných krystalů složený z:

- a. nanostrukturního materiálu z normální nebo reverzní kubické fáze
- b. nanostrukturního materiálu z normální nebo reverzní hexagonální fáze
- c. nanostrukturního materiálu z normální nebo reverzní intermediální fáze
- d. nanostrukturního materiálu z lamelární fáze.

4. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál kapalné fáze složený z:

- a. polárního rozpouštědla a
- b. detergentu nebo lipidu.

5. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál kapalné fáze složený z:

- a. polárního rozpouštědla,
- b. detergentu nebo lipidu a
- c. amfifilní nebo hydrofobní látky

6. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál kapalné fáze složený z:

- a. blokového kopolymeru.

7. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál kapalné fáze složený z: a. blokového kopolymeru a

- b. rozpouštědla.

8. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál fáze kapalných krystalů složený z:

- a. polárního rozpouštědla a
- b. detergentu.

9. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál fáze kapalných krystalů složený z:

- a. polárního rozpouštědla,
- b. detergentu a

c. amfifilní nebo hydrofobní látky.

10. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál fáze kapalných krystalů složený z:

a. blokového kopolymeru.

11. Potahovaná částice podle nároku 1, kterou tvoří nanostrukturní materiál fáze kapalných krystalů složený z:

a. blokového kopolymeru a

b. rozpouštědla

12. Potahovaná částice podle nároku 1, jejíž součástí je zmíněné vnitřní jádro v jehož matici je deponována aktivní látka.

13. Potahovaná částice podle nároku 10, obsahující aktivní látku taxol.

14. Potahovaná částice podle nároku 10, obsahující aktivní látku kapsaicin

15. Potahovaná částice podle nároku 10, obsahující jako aktivní látku fotodynamické léčivo.

16. Potahovaná částice podle nároku 10, obsahující jako aktivní látku receptorova protein.

17. Potahovaná částice podle nároku 10, mající vnitřní jádro složeno z materiálu z reverzní kubické fáze.

18. Potahovaná částice podle nároku 17, mající aktivní látku deponovanou v matrici vnitřního jádra.

19. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující aktivní látku taxol.

20. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující aktivní látku kapsaicin.

21. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku fotodynamické léčivo.

22. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku nukleovou kyselinu.

23. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku glykolipidy.

24. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku aminokyselinu.

25. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku polypeptid.

26. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku protein.

27. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku antineoplastické léčivo.

28. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku antihypertenzivum.

29. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující aktivní látku odpuzující hlodavce.

30. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku feromon.

31. Potahovaná částice podle nároku 18, obsahující jako aktivní látku receptorový protein.

32. Potahovaná částice podle nároku 1, jejíž matrice je složena z materiálu s fyzikálně chemickými vlastnostmi biomembrán.

33. Potahovaná částice podle nároku 32, v níž zmíněná biomembrána obsahuje biologicky aktivní polypeptidy.

34. Potahovaná částice podle nároku 32, jejíž matrice obsahuje polypeptid, nebo protein imobilizovaný ve zmíněné biomembráně.

35. Potahovaná částice podle nároku 1, jejíž vnější potah sestává z nelamelárního krystalického materiálu s nižší rozpustností než cca 10 g na litr vody.

36. Potahovaná částice podle nároku 1, jejíž vnější potah je tvořen klathráty.

37. Potahovaná částice podle nároku 1, jejíž vnější potah je tvořen inkluzní sloučeninou.

38. Potahovaná částice podle nároku 1, jejíž vnější potah je tvořen zeolity.

39. Způsob tvorby potahované částice, sestávající z

a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené

- i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
- ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
- iii. kombinací

(1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a

(2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů

b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalu, který

poskytuje prostor zmíněné matici. Matrice pak obsahuje nejméně jednu chemickou látku, obsahující část schopnou tvořit nelamelární krystalický materiál při reakci s druhou částí.

spojuje zmíněný prostor s roztokem obsahujícím nejméně jednu chemickou látku, obsahující zmíněnou druhou část schopnou reakce s částí první. Současně vnější potah rozděluje prostor na částice po aplikaci energie.

40. Způsob tvorby potahované částice, sestávající z

a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené

- i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
- ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
- iii. kombinací

(1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a

(2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů

b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalu, který

poskytuje prostor zmíněné matici s obsahem v ní rozpuštěného nelamelárního krystalického materiálu a

způsobuje nerozpustnost zmíněného nelamelárního krystalického materiálu ve zmíněné matici a současně rozděluje prostor na částice při aplikaci energie do zmíněného prostoru.

41. Způsob tvorby potahované částice, sestávající z

a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené

i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,

ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo

iii. kombinací

(1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a

(2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů

b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalického materiálu, který

poskytuje prostor zmíněné matrice s rozpuštěným zmíněným nelamelárním krystalickým materiálem, který obsahuje nejméně jednu chemickou složku schopnou tvorby zmíněného nelamelárního krystalického materiálu při reakci s druhou složkou,

spojuje zmíněný prostor s roztokem obsahujícím nejméně jednu chemickou látku obsahující zmíněnou druhou složku reagující s první složkou a tím způsobující nerozpustnost zmíněného nelamelárního krystalického materiálu ve zmíněné matici a tím při současné aplikaci energie rozdělení zmíněného prostoru na částice.

42. Způsob tvorby potahované částice, sestávající z

a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené

- i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
- ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
- iii. kombinací

(1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a

(2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů

- b. vnějšího potahu z jednoho nelamelárního krystalického materiálu a druhého nelamelárního krystalického materiálu, který

poskytuje prostor zmíněné matici s rozpuštěným zmíněným prvním nelamelárním krystalickým materiálem a který obsahuje nejméně jednu chemickou složku schopnou tvorby zmíněného nelamelárního krystalického materiálu při reakci s druhou složkou a

spojuje zmíněný prostor s roztokem obsahujícím nejméně jednu chemickou látku obsahující zmíněnou druhou složku reagující s první složkou a tím způsobující nerozpustnost zmíněného nelamelárního krystalického materiálu ve zmíněné matici a tím při současné aplikaci energie rozdělení zmíněného prostoru na částice.

43. Způsob tvorby potahované částice, sestávající z

- a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené

- i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
- ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
- iii. kombinací

(1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a

(2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů

- b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalického materiálu.

která při umístění zmíněných částic do tekutého média, obsahujícího adsorbovatelný materiál, adsorbuje materiál na zmíněný vnější potah.

44. Způsob užití potahované částice, sestávající z
- a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené
 - i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
 - ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
 - iii. kombinací
 - (1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a
 - (2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů
 - b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalického materiálu.
- která při umístění zmíněných částic do tekutého média, obsahujícího absorbovatelný materiál, absorbuje materiál do zmíněného vnitřního jádra.
45. Způsob podle nároku 44, kde je absorpce zprostředkována rozpuštěním uvedeného vnějšího potahu zmíněným tekutým médiem.
46. Způsob podle nároku 44, kde je absorpce zprostředkována rozbitím uvedeného vnějšího potahu.
47. Způsob podle nároku 44, kde absorpce probíhá skrz póry v uvedeném vnějším potahu.
48. Způsob užití potahované částice, sestávající z
- a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené
 - i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
 - ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
 - iii. kombinací
 - (1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a
 - (2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů
 - b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalického materiálu.

která při umístění zmíněných částic do tekutého média, obsahujícího absorbovatelný materiál, absorbuje materiál do zmíněného vnějšího potahu.

49. Způsob užití potahované částice, sestávající z

- a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené
 - i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
 - ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
 - iii. kombinací

(1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a

(2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů

- b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalického materiálu.

která při umístění zmíněných částic do tekutého média, obsahujícího absorbovatelný materiál, absorbuje materiál do zmíněného vnitřního jádra a vnějšího potahu.

50. Způsob užití potahované částice, sestávající z

- a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené
 - i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
 - ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
 - iii. kombinací

(1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a

(2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů

kde uvedená matrice obsahuje v ní rozpuštěnou aktivní látku

- b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalického materiálu.

umístění zmíněné částice do tekutého média a

uvolnění uvedené aktivní látky do tohoto kapalného média.

51. Způsob podle nároku 50, kde je uvolnění zprostředkováno rozpuštěním uvedeného vnějšího potahu zmíněným tekutým médiem.

52. Způsob podle nároku 50, kde je uvolnění zprostředkováno rozbitím uvedeného vnějšího potahu.

53. Způsob podle nároku 50, kde uvolnění probíhá skrz póry v uvedeném vnějším potahu.

54. Způsob užití potahované částice, sestávající z

- a. vnitřního jádra složeného z matrice, tvořené
 - i. nejméně jednou nanostrukturní kapalnou fází,
 - ii. nejméně jednou fází kapalných krystalů, nebo
 - iii. kombinací
 - (1) nejméně jedné nanostrukturní kapalné fáze a
 - (2) nejméně jedné fáze kapalných krystalů
- kde uvedená matrice obsahuje v ní rozpuštěnou aktivní látku
- b. vnějšího potahu z nelamelárního krystalického materiálu, zahrnující uvolnění zmíněné aktivní látky.

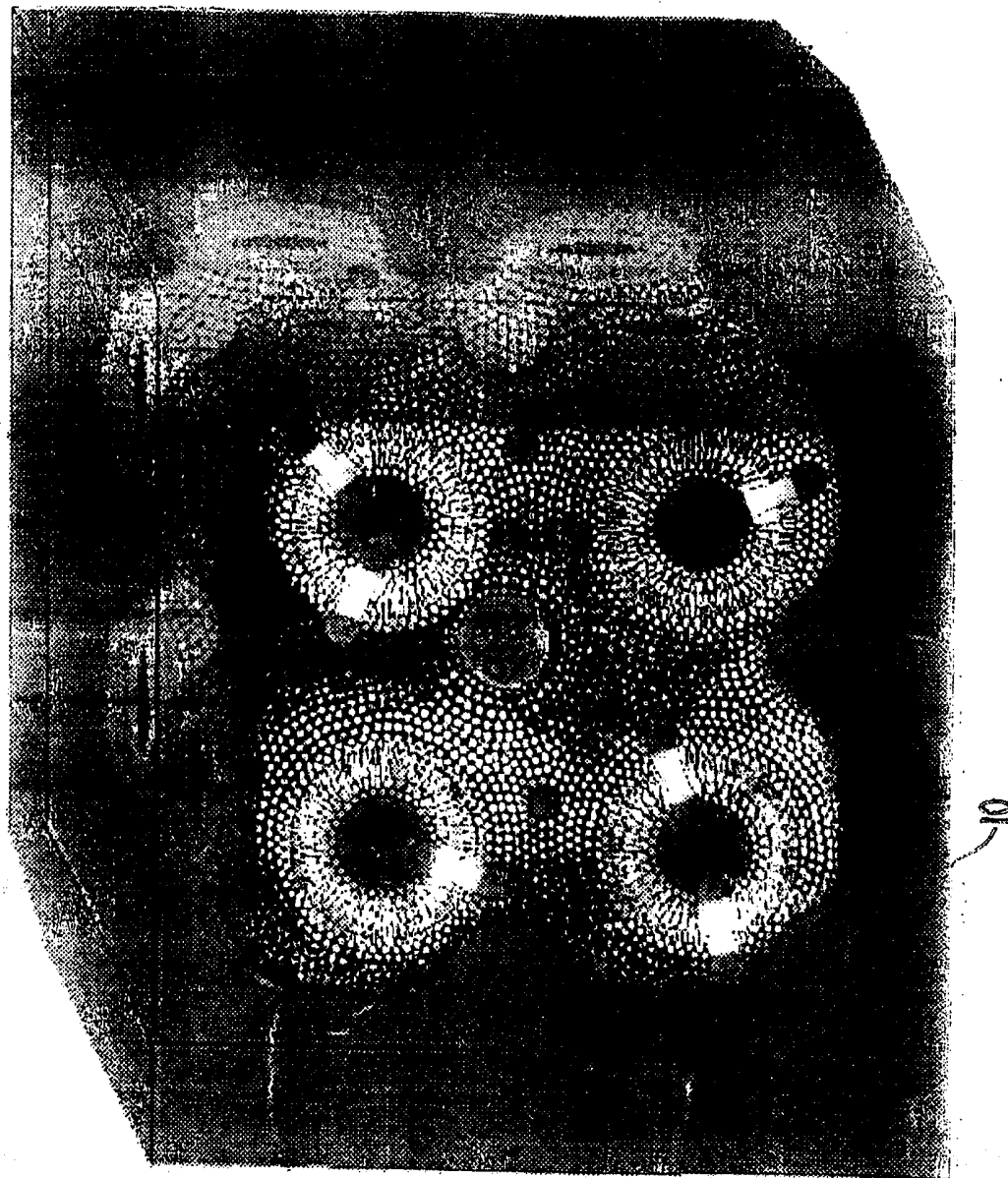
55. Způsob podle nároku 54, kde je uvolnění zprostředkováno rozpuštěním uvedeného vnějšího potahu zmíněným tekutým médiem.

56. Způsob podle nároku 54, kde je uvolnění zprostředkováno rozbitím uvedeného vnějšího potahu.

57. Způsob, jak je popsána v odstavci 50, kde uvolnění probíhá skrz póry v uvedeném vnějším potahu.

1/8

FIG. 1



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

13.08.99

BGT/US98/18639

PV 1976 - 99

2/8

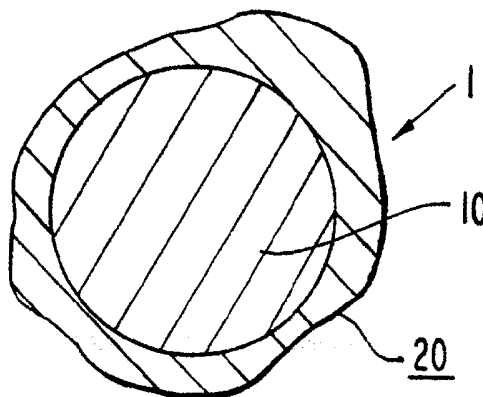


FIG. 2

3/8

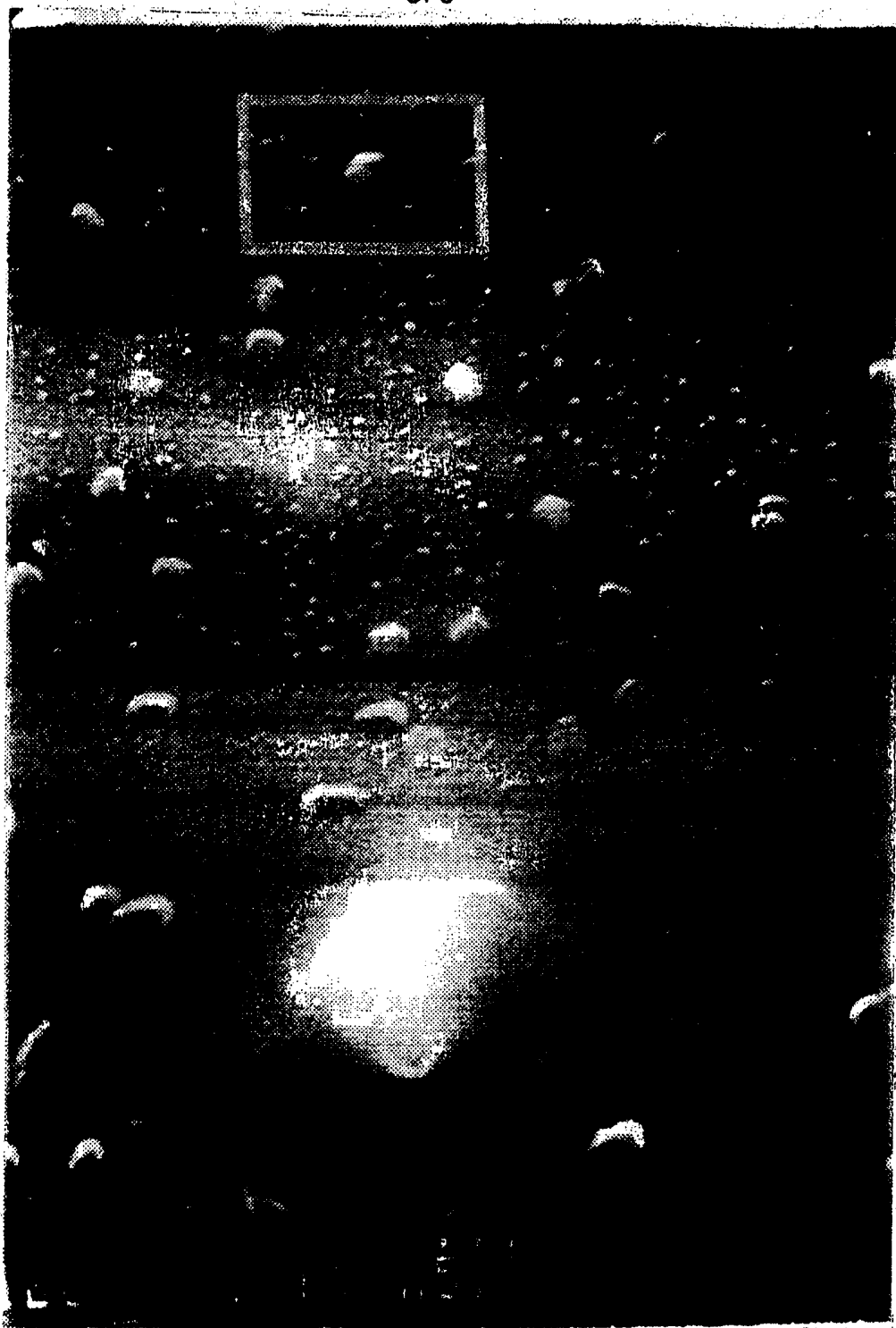


FIG. 3

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

4/8



FIG. 4

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

5/8

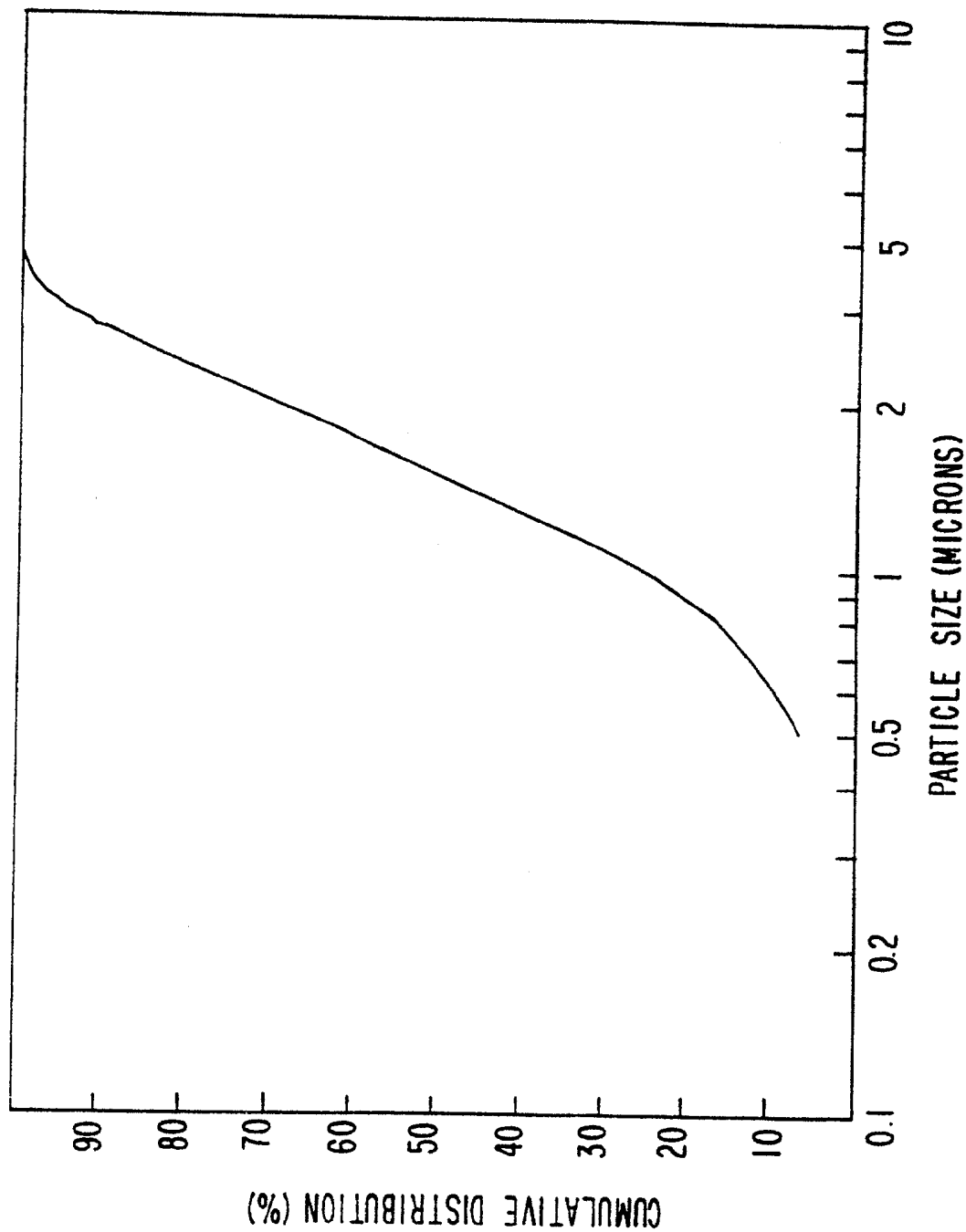


FIG. 5

6/8

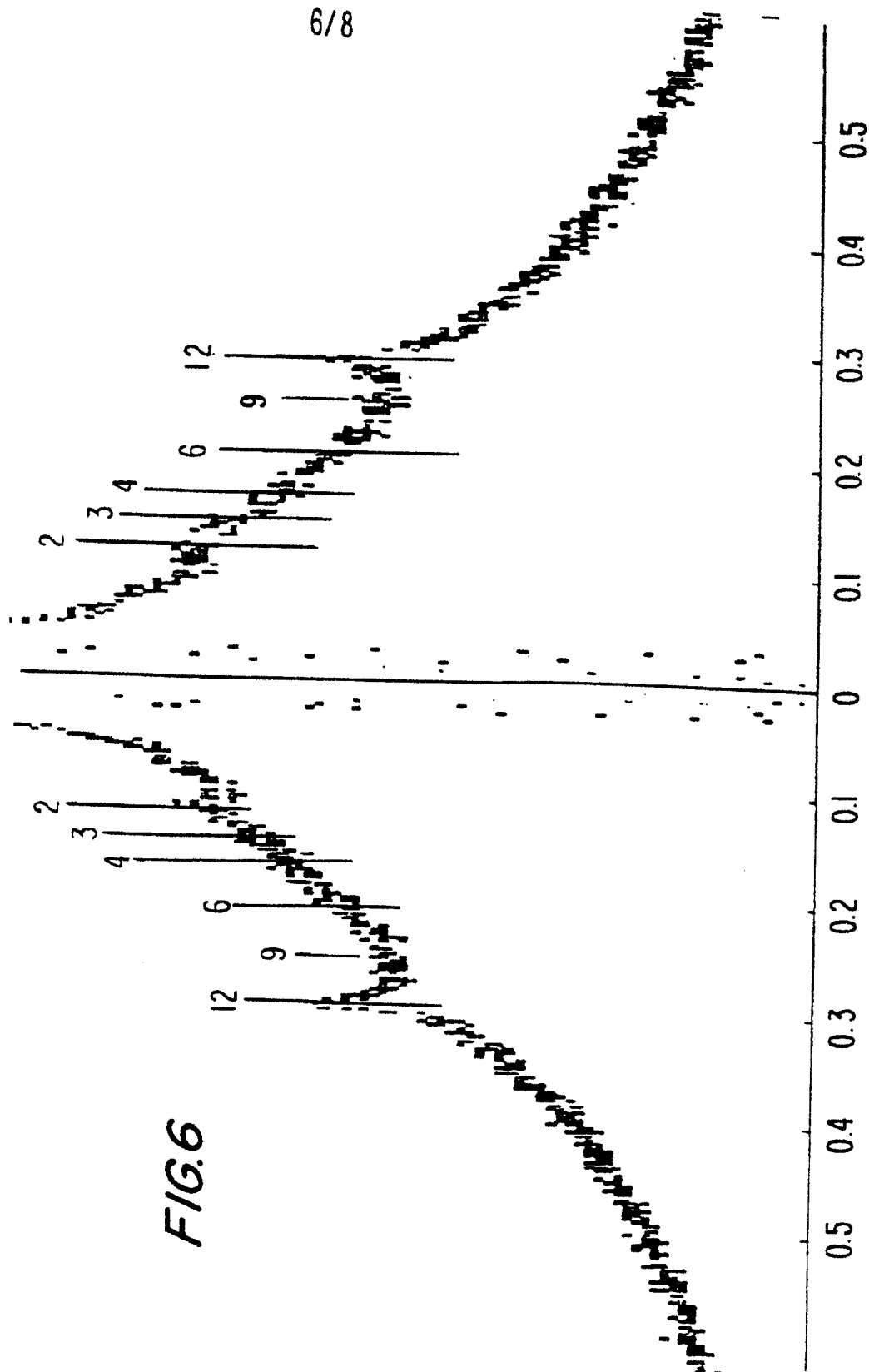


FIG.6

7/8

FIG. 7

