

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
28. August 2014 (28.08.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/128002 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/06 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/052328

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Februar 2014 (06.02.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102013101789.4 22. Februar 2013 (22.02.2013) DE

(71) Anmelder: ETH ZÜRICH [CH/CH]; ETH Transfer,
Rämistrasse 101, CH-8092 Zürich (CH).

(72) Erfinder: LIEBI, Marianne; Möhrlistrasse 60, CH-8006
Zürich (CH). WINDHAB, Erich; Bürglerstrasse 22, CH-
8261 Hemishofen (CH). FISCHER, Peter; Streulistrasse
76, CH-8032 Zürich (CH). KOHLBRECHER, Joachim;
Kirchweg 53, CH-5415 Nussbaum (CH). WALDE, Peter;
Kindergartenstrasse 6, CH-5210 Windisch (CH).

KUSTER, Simon; Sonneztyweg 2a, CH-5610 Wohlen
(CH).

(74) Anwalt: SCHNEIDER FELDMANN AG, PATENT-
UND MARKENANWÄLTE; P.O.Box 2792,
Beethovenstrasse 49, CH-8022 Zürich (CH).

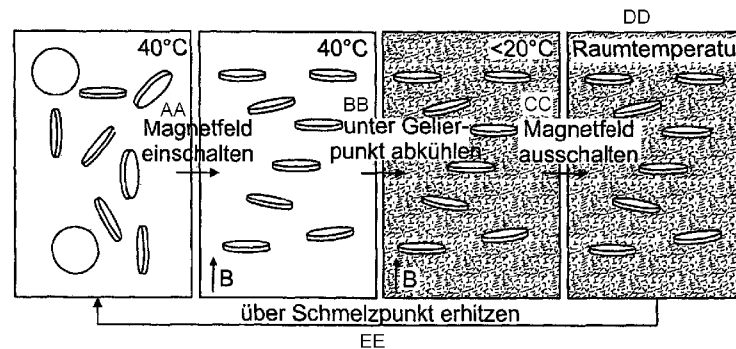
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MATERIAL HAVING NANO-DISPERSED STRUCTURAL UNITS THAT CAN BE MAGNETICALLY ORIENTED

(54) Bezeichnung : MATERIAL MIT MAGNETISCH ORIENTIERBAREN NANODISPERSEN STRUKTUREINHEITEN



AA Switch on magnetic field
BB Cool below gelation point
CC Switch off magnetic field
DD Room temperature
EE Heat above melting point

Fig. 2

(57) Abstract: The invention relates to a material having nano-dispersed structural units that can be magnetically oriented, in particular having structural units composed of biomolecules. The invention further relates to sensors made from said material and smart materials that can be switched with regard to the function thereof (BIOMAGS). The material should react to an external magnetic field by means of a structure change, which can be fixed or undone in dependence on temperature. For this purpose, a microstructured biocomposite material is provided having magnetically switchable properties, wherein microstructured, plate-shaped to cylindrical, nano-dispersed structural elements, which are composed of biomolecules and which are oriented in a defined manner in magnetic fields, are embedded in a continuous matrix in such a way that said dispersed structural elements are oriented in the magnetic field either in the direction of the magnetic field lines or perpendicular to the magnetic field lines in a defined manner, and direction-dependent physical and/or physicochemical properties result as a consequence of the resulting structure anisotropy, which properties are completely retained to the greatest extent possible after the magnet field has been switched off.

(57) Zusammenfassung:

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

Die Erfindung betrifft ein Material mit magnetisch orientierbaren nanodispersen Struktureinheiten, insbesondere mit aus Biomolekülen bestehenden Struktureinheiten. Sie betrifft weiterhin daraus bestehende Sensoren und smarte, in ihrer Funktion schaltbare Materialien (BIOMAGS). Das Material soll auf ein externes Magnetfeld durch Strukturveränderung reagieren, welche temperaturabhängig fixiert oder auch rückgängig gemacht werden kann. Hierzu ist ein mikrostrukturiertes Biocomposite-Material mit magnetisch schaltbaren Eigenschaften versehen, wobei in das mikrostrukturierte, aus Biomolekülen konstituierte plättchen- bis zylinderförmige, nanodisperse Strukturelemente, welche in magnetischen Feldern definiert ausgerichtet sind, in eine kontinuierliche Matrix derart eingebettet sind, dass die Ausrichtung dieser dispersen Strukturelemente im Magnetfeld wahlweise definiert in Richtung der Magnetfeldlinien oder senkrecht zu diesen erfolgt, und als Folge der resultierenden Strukturanisotropie ausgeprägt richtungsabhängige physikalische und/oder physikochemische Eigenschaften resultieren, welche nach Abschaltung des Magnetfeldes weitestgehend vollständig erhalten bleiben.

5 **Material mit magnetisch orientierbaren nanodispersen**
 Struktureinheiten

Die Erfindung betrifft ein Material mit magnetisch orientierbaren nanodispersen Struktureinheiten, insbesondere
10 mit aus Biomolekülen bestehenden Struktureinheiten. Sie betrifft weiterhin daraus bestehende Sensoren und smarte, in ihrer Funktion schaltbare Materialien (BIOMAGS).

Bisherige Systeme, die magnetisch schaltbare Materialeigenschaften besitzen, basieren häufig auf
15 Ferrofluiden, wie beispielsweise von Jamon et al. (2001) beschrieben, welche aufgezeigt haben, dass Ferrofluide eine reversible optische Anisotropie im magnetischen Feld zeigen, welches durch ein Silicagel fixiert werden kann. [1] Des weiteren zeigen magnetisch ausrichtbare
20 Kohlenstoffnanoröhrchen verschiedene anisotrope Eigenschaften, welche durch Gelatine fixiert werden können. [2] Tonmineralblättchen in wässriger Lösung können sowohl im magnetischen wie auch im elektrischen Feld ausgerichtet werden und zeigen dabei anisotrope Doppelbrechung. Gemäß
25 Paineau et al. (2011) kann eine derartige Ausrichtung durch die Zugabe eines Polymers fixiert werden. [3] Firestone et al. (2000) zeigten, dass hochkonzentrierten Mischungen

basierend auf Phospholipiden, einem Co-Tensid und Lanthaniden magnetische Ausrichtung zeigen, die auch nach Abschalten des Magnetfeldes erhalten bleibt. [4]

Die funktionellen Bestandteile, die Bizellen, basieren auf
5 der Selbstorganisation von Phospholipiden. Phospholipide sind amphiphile Moleküle, die sich in wässriger Lösung zu strukturierten Aggregaten zusammenlagern und ein wichtiger Bestandteil biologischer Membranen (z.B. Plasmamembranen) ausmachen. Herkömmlich erzeugte Bizellen bestehen aus einer
10 Mischung kurz- und langkettiger Phospholipide, wobei die ebenen scheibenförmigen Deckflächen der Bizelle aus langkettigen Phospholipiden gebildet werden, und die stark gekrümmten Ränder durch kurzkettige Phospholipide realisiert werden, da diese durch die kurzen Fettsäureketten eine
15 kegelförmige, die Ausbildung gekrümmter Strukturen bevorzugende Molekülform besitzen. Solche herkömmlichen Phospholipid Mischungen zeigen temperatur-, konzentrations- und mischverhältnisabhängig eine Vielzahl verschiedener Strukturen [5].

20

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Material mit magnetisch orientierbaren nanodispersen Struktureinheiten, bestehend aus Biomolekülen zu erzeugen, das auf ein externes Magnetfeld durch Strukturveränderung reagiert, welche
25 temperaturabhängig fixiert oder auch rückgängig gemacht werden kann. Die Aufgabe ist mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst.

Die Strukturveränderung wird dabei durch Orientierung nanodisperser Strukturelemente durch die Einwirkung eines Magnetfeldes realisiert. Die damit magnetisch schaltbar fixierbaren bzw. thermisch reversierbaren anisotropen
5 Strukturen lassen besondere Materialeigenschaften generieren, welche sich aus der genannten Strukturanisotropie ableiten.

Insbesondere soll ein Material resp. Produkt mit magnetisch schaltbaren optischen Eigenschaften erzeugbar sein, welches bei Temperaturabsenkung unter eine einstellbare kritische
10 Temperatur bei nachfolgender Abschaltung des Magnetfeldes erhalten bleiben, sowie bei Erhöhung der Temperatur über diese kritische Temperatur bei abgeschaltetem Magnetfeld wieder vollständig aufgehoben werden können.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung besteht darin, einen
15 Sensor zu erzeugen, der eine Temperaturüberschreitung oder Temperaturveränderung über einen festgesetzten Grenzwert hinsichtlich Mass der Überschreitung, bzw. Dauer einer solchen detektieren kann.

Hierfür wird erfindungsgemäss eine durch ein starkes
20 Magnetfeld hinsichtlich Ihrer nanodispersen Mikrostruktur bei überkritischer Temperatur (fluider Aggregatzustand der kontinuierlichen Materialphase) vororientierte Probe des erfindungsgemässen Materials unter eine Temperatur abgekühlt, welche die kontinuierlich Phase gelartig verfestigen (Sol-Gel
25 Übergang) und somit die magnetisch orientierten Strukturelemente in ihrer anisotropen Ausrichtung auch nach

Abschalten des orientierenden Magnetfeldes fixiert verbleiben lässt.

Zur Lösung der Aufgabe werden erfindungsgemäss aus
5 selbstassemblierenden resp. selbstorganisiert
strukturierenden amphiphilen Biomolekülen aufgebaute,
definiert magnetisch orientierbare Scheiben im Nanometer-
Durchmesserbereich, sogenannte Bizellen, erzeugt und in eine
thermoreversible gelierende Matrixphase eingebettet.

10

Das Material resp. Produkt ist ein mikrostrukturiertes
Biocomposite-Produkt mit magnetisch schaltbaren
Eigenschaften, das mikrostrukturierte, aus Biomolekülen
konstituierte plättchen- bis zylinderförmige, nanodisperse
15 Strukturelemente aufweist, welche in magnetischen Feldern
definiert ausgerichtet werden können und in eine
kontinuierliche Matrix derart eingebettet sind, dass die
Ausrichtung dieser dispersen Strukturelemente im Magnetfeld
wahlweise definiert in Richtung der Magnetfeldlinien oder
20 senkrecht zu diesen erfolgt. Als Folge der resultierenden
Strukturanisotropie resultieren ausgeprägt richtungsabhängige
physikalische und/oder physikochemische Eigenschaften, welche
nach Abschaltung des Magnetfeldes weitestgehend vollständig
erhalten bleiben.

25

Das Material behält die Orientierung der unter Wirkung eines
Magnetfeldes definiert orientierbaren plättchen- bis
zylinderförmigen nanodispersen Strukturelemente nach

Abschaltung des Magnetfeldes und Einstellung der Temperatur unter einem bestimmten ersten kritischen Wert T_{1c} bei und bei Erhöhung der Temperatur über einen zweiten kritischen Temperaturwert T_{2c} mit $T_{1c} < T_{2c}$ wird sie vollständig aufgehoben.

Die Biomoleküle, aus welchen die plättchen- bis zylinderförmigen in Magnetfeldern orientierbaren nanodispersen Strukturelemente bestehen, sind bestimmte Phospholipide, Phospholipid-Mischungen, bevorzugt Phospholipid-Mischungen mit Steroiden oder deren Derivate, oder anderen selbstassemblierenden, lamellare kolloidale Strukturen ausbildende oder in derartige Strukturen integrierbare Moleküle aus den chemischen Gruppierungen: (i) Tenside, (ii) Co-polymere (iii) Block-Co-Polymere oder (iv) andere amphiphile biokompatible Moleküle.

Die plättchen- bis zylinderförmigen in Magnetfeldern orientierbaren nanodispersen Strukturelemente sind durch Dotierung mit bestimmten Lanthanide-Ionen (seltene Erden Elemente) bzw. deren Bindung an die hydrophilen Kopfgruppen der die magnetisch orientierbaren Strukturelemente bildenden Biomoleküle versehen. Durch die Selbstassemblierung der derart modifizierten Biomoleküle weisen sie eine gezielte Beeinflussung der magnetischen Suszeptibilitäts-Anisotropie hinsichtlich deren Betrag und Vorzeichen auf und können damit einhergehend eine definierte Ausrichtung in Magnetfeldern in Richtung der Magnetfeldlinien oder senkrecht zu diesen bewirken.

Zur Einstellung einer definierten Ausrichtbarkeit der Plättchen bis zylinderförmigen nanodispersen Strukturelemente erfolgt in Magnetfeldern (i) in Richtung der Magnetfeldlinien oder (ii) senkrecht zu diesen die Dotierung der diese
5 magnetisch orientierbaren Strukturelemente bildenden Biomoleküle mit den Lanthaniden-Elementen Thulium (für Fall (i)) oder Dysprosium (für Fall (ii)) derart, dass 5-50% der hydrophilen Kopfgruppen der die Strukturelemente bildenden Biomoleküle mit den entsprechenden Lanthanide-Ionen dotiert
10 sind.

Durch die Abstimmung des Mischungsverhältnisses von verschiedenen Fraktionen selbstassemblierender, amphiphiler Moleküle, welche jeweils unterschiedliche räumliche Dimensionen-Verhältnisse von (i) hydrophilen Kopfgruppen,
15 gegebenenfalls erweitert um an diese gebundene-Ionen inklusive molekularer (Chelator-) Verbindungsbrücken zwischen hydrophilen Kopfgruppen und Lanthanid-Ionen, sowie (ii) hydrophoben Schwanzgruppen aufweisen, werden diese Molekülmischungen ((i) + (ii)) durch Selbstassemblierung
20 verbundene Strukturdomänen mit flacher Bilayer Struktur und gekrümmter Bilayer Struktur derart kombiniert ausgebildet, dass sogenannte Bizellen, d. h. Scheiben mit gerundeten Kantenflächen gebildet werden, wobei der resultierende Durchmesser derartiger Nanoscheiben 20 bis 250 nm, bevorzugt
25 50-120 nm bei einer Scheibendicke von 3-35 nm, bevorzugt 3-15 nm, beträgt.

Die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen, durch Selbstassemblierung gebildet.

Die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen sowie zusätzlich (III) Cholesterin, durch Selbstassemblierung gebildet, wobei das Cholesterin in die flachen, lamellaren Deckflächenbereiche der gebildeten plättchen- bis zylinderförmigen nanodispersen Strukturelemente (Bizellen) eingebaut ist, was deren strukturelle Stabilität verbessert.

Weiterhin sind die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten

Lanthanid-Ionen sowie zusätzlich (III) einem Steroid und /oder (IV) einem Steroid-Derivat von der Form Steroid-Linker-Chelator wie zum Beispiel: 2,2',2'',2'''-((((1S)-1-Carboxy-5-((((8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)oxy)carbonyl)amino)pentyl)azanediy1)bis(ethane-2,1-diyl))bis(azanetriyl))tetraessigsäure (kurz: Chol-Lys-DTPA) mit an den Molekülteil von (IV) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen (bevorzugt Tm^{3+} oder Dy^{3+}), durch Selbstassemblierung gebildet, wobei (IV) (Chol-Lys-DTPA- Tm^{3+} bzw. entsprechend Chol-Lys-DTPA- Dy^{3+} in die flachen, lamellaren Deckflächenbereiche der gebildeten plättchen- bis zylinderförmigen nanodispersen Strukturelemente (Bizellen) eingebaut ist, was deren strukturelle Stabilität verbessert und gleichzeitig die Belegungsdichte der flachen, lamellaren Deckflächenbereiche mit Lanthanid-Ionen erhöht.

Die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekülmischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen sowie (III) Cholesterin und oder (IV) Cholesterin mit angebundenem Lysin-DTPA Chelator Komplex (kurz: Chol-Lys-DTPA) mit an den Chelator-Molekülteil von (IV) (DTPA)

komplexierten Lanthanid-Ionen (bevorzugt Tm^{3+} oder Dy^{3+}),
durch Selbstassemblierung gebildet, wobei das molare
Mischungsverhältnis von (I):(II):(III und/oder IV); (10-20) :
(1-10) : (0-10), bevorzugt (12-18) : ((4-6) : (3-5),
5 weitergehend bevorzugt 16:5:4 beträgt.

Die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis
zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-
Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DPPC (1,2-
Dipalmitoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin), und des Typs (II)
10 DPPE-DTPA (1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin-
Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-
Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen
sowie (III) Cholesterin und oder (IV) Cholesterin mit
angebundenem Lysin-DTPA Chelator Komplex (kurz: Chol-Lys-
15 DTPA) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA)
komplexierten Lanthanid-Ionen (bevorzugt Tm^{3+} oder Dy^{3+}),
durch Selbstassemblierung gebildet, wobei das molare
Mischungsverhältnis (I):(II):(III und/oder IV) von (10-20) :
(1-10) : (0-10), bevorzugt (12-18) : ((4-6) : (3-5),
20 weitergehend bevorzugt 16:5:4 vorliegt.

Die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis
zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Mischungen
von (I) reinen Phospholipiden und (II) Chelator-Lanthanid
Komplexen sind verbunden mit derselben Art von Phospholipid
25 durch Selbstassemblierung gebildet, wobei das molare
Mischungsverhältnis (I):(II) von (10-20) : (1-10), bevorzugt
(12-18) : (4-6), weitergehend bevorzugt 4:1 vorliegt.

Die kontinuierliche Matrix, in welche die magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelemente eingebettet sind, besitzt eine Netzwerkstruktur, welche durch eine entsprechend definierte Änderung der physikalischen Randbedingungen wie
5 Temperatur und/oder Druck und/oder pH und/oder Ionenkonzentration eine reversible Sol-Gel-Umwandlung vollzieht.

Die kontinuierliche Matrix, in welche die magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelemente eingebettet sind,
10 besitzt eine Netzwerkstruktur, welche bei Verfestigung durch Gelbildung eine Verstärkung der Ausrichtbarkeit der magnetischen nanodispersen Strukturelemente im Magnetfeld z.B. durch Stapelung dieser Strukturelemente herbeiführt.

Die Volumenkonzentration der magnetisch orientierbaren
15 nanodispersen Strukturelemente in der umgebenden Matrix, in welche diese Strukturelemente eingebettet sind, beträgt zwischen 0.1-25%, bevorzugt zwischen 0.2-10%, weitergehend bevorzugt zwischen 0.5-5%.

Die kontinuierliche Matrix liegt mit in dieser homogen
20 verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt bzw. in Kombinationen solcher vor.

Die kontinuierliche Matrix liegt mit in dieser homogen
verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren
25 Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen vor.

Die kontinuierliche Matrix liegt mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und mit in zwei zueinander
5 senkrechten Vorzugsrichtungen orientierten nanodispersen Strukturelementen vor.

Die kontinuierliche Matrix liegt mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten
10 geformt in verfestigter Form und mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen vor und weisen entsprechend Körpern bzw. Schichten ein anisotropes Lichtdurchgangs- bzw. Lichtbrechungsverhalten auf.

Die kontinuierliche Matrix, die mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren
15 Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen vorliegt, und die entsprechenden Körper bzw. Schichten ein anisotropes
20 Lichtdurchgangs- bzw. Lichtbrechungsverhalten aufweisen, welches sich bei Temperaturerhöhung über einen über die Komposition der kontinuierlichen Matrix in weiten Grenzen einstellbaren kritischen Temperaturwert bis zur Auslöschung des anisotropen Lichtdurchgangs- bzw.
25 Lichtbrechungsverhaltens einer temperaturabhängigen Kinetik folgend rückentwickelt und damit als Sensor-/Indikator-Basis für einen Temperatur-Zeit-Integrator einsetzbar ist.

Die kontinuierliche Matrix liegt mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen vor, wobei diese
5 entsprechenden Körper bzw. Schichten ein anisotropes Lichtdurchgangs- bzw. Lichtbrechungsverhalten besitzen und als Zeit-Temperatur integrierende Sensoren/Indikatoren in Verpackungen und/oder Oberflächen von temperatur-sensitiven
10 Produkten integriert sind.

Die kontinuierliche Matrix liegt mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen vor, und die
15 entsprechenden Körper bzw. Schichten besitzen ein anisotropes (richtungsabhängiges) Durchgangsverhalten für den Stoff- und Wärmetransport.

Die kontinuierliche Matrix ist mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form sowie mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen und daraus resultierendem anisotropen (richtungsabhängigen)
20 Durchgangsverhalten für Stofftransport als Separations-/Filterelemente bzw. als Komponenten solcher ausgeführt, wobei die Separationseigenschaften über die Konzentration der

orientierbaren Strukturelemente und insbesondere deren einstellbaren Orientierungsgrad vorgegeben sind.

Die kontinuierliche Matrix liegt mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen ohne deren vorherige Ausrichtung zu definierten Hüll- oder Schutz-/Barriereschichten um verkapsulierte funktionelle Komponenten in Mikrokapseln geformt unter Raumtemperaturbedingungen in verfestigter Form, vor. Bei humanphysiologisch relevanter Applikation erfolgt unter Einwirkung der Körpertemperatur von ca. 37°C eine Erweichung/Verflüssigung dieser Schichten, wobei unter nachfolgender Anlegung eines äusseren Magnetfeldes und resultierender Ausrichtung der magnetisch orientierbaren Strukturelemente eine gezielt einstellbare Erhöhung der Durchlässigkeit der Hüll- oder Schutz-/Barriereschichten für die Dauer der Magnetfeldeinwirkung realisiert und nach Abschalten des Magnetfeldes in Folge des thermisch induzierten Verlustes der Strukturelemente-Orientierung wieder auf den deutlich erniedrigten Ausgangswert reduziert wird.

Eine weitergehende Beschreibung erfolgt anhand einer Zeichnung. In der Zeichnung zeigen die

Fig. 1: einen Sensor bzw. Sensor-Array Aufbau und Eigenschaften,

Fig. 2: eine schematische Darstellung der Funktionsweise der Erfindung,

Fig. 3: eine schematische Darstellung einer Bizelle aus DMPC und DMPE-DTPA mit komplexierten Lanthanid-Ionen (oben) [6], optimiert durch den Einbau von Cholesterin (Mitte) [8] und erfindungsgemäß optimiert durch den Einbau von Chol-Lys-DTPA mit komplexierten Lanthanidionen (unten),

Fig. 4: anisotrope optische Eigenschaften der Bizellen (DMPC:Cholesterin:DMPE-DTPA:Tm³⁺ oder Dy³⁺, 16:4:5:5) gemessen anhand ihrer Doppelbrechung, je höher das Magnetfeld, desto besser ist die Ausrichtung der Bizellen und desto stärker ändert sich die Doppelbrechung. [9],

Fig. 5: Ausrichtungsfaktor extrahiert aus SANS Messungen von Bizellen ohne Gelatine (Sterne) und Bizellen in Gelatine eingebettet (Kreise), wobei das Abkühlen unter Magnetfeld erfolgte (geschlossene Kreise), das Aufheizen nach Abschalten des Magnetfeldes (offene Kreise).

Wie in Fig. 2 schematisch dargestellt ist, sind diese scheibenförmigen Bizellen im flüssigen Zustand der umgebenden Matrixphase frei beweglich und durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung in einem Magnetfeld orientierbar. Durch Abkühlen unter den Gelierpunkt werden die Scheiben durch die Gelmatrix fixiert und die Orientierung der Scheiben und damit

die anisotropen Materialeigenschaften bleiben auch nach Ausschaltung des Magnetfeldes erhalten. Durch Erwärmung über den Schmelzpunkt des thermoreversiblen Gels kann der isotrope Grundzustand wieder erreicht werden.

- 5 Wird ein erfindungsgemässer Sensor aus mindestens zwei Schichten/Kompartimenten zusammengesetzt, in welchen die nanodispersen Struktureinheiten in unterschiedlicher Richtung magnetisch vororientiert wurden, so ist dieser optisch messbare anisotrope Zustand nicht durch eine erneute
- 10 magnetische Behandlung bei erhöhter Temperatur und nachfolgendem Abkühlen im Magnetfeld wiederherstellbar. Somit ist eine fälschungssichere Detektion einer von einem mit dem Sensor versehenen Produkt erfahrenen unerwünschten Erwärmung über einen kritischen Temperaturwert möglich.
- 15 Die Einstellung einer derartigen kritischen Temperatur erfolgt erfindungsgemäss mittels Einstellung der Gelbildungstemperatur der kontinuierlichen Phase, in welche die nanodispersen magnetisch orientierbaren Strukturelemente eingebettet sind. Die Kombination einer Serie derartiger
- 20 Sensoren mit für unterschiedliche Geltemperaturen eingestellten kontinuierlichen Phasen erlaubt die erfindungsgemässe Herstellung eines Sensorarrays, welches eine weiter-gehend detaillierte Temperatur-Geschichte aufzeichnen lässt. Eine zusätzliche Berücksichtigung der
- 25 viskositätsabhängigen Diffusionskoeffizienten für unterschiedliche kontinuierliche, gelbildende Phasen, welche in ihrem aufgeschmolzenen fluiden Zustand unterschiedliche

Viskositäten besitzen, erlaubt erfindungsgemäss eine zusätzliche Abschätzung der Verweilzeit zumindest bei höchster erfahrener Temperatur, welche durch das entsprechende Sensorelement im vorab beschriebenen Sensor-
5 Array angezeigt wird (siehe Fig. 1).

Die erfindungsgemässen Bizellen hingegen basieren, abweichend vom Stand der Technik auf der Verwendung nur eines Phospholipids (z.B.: DMPC = 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholin) mit nur einer bestimmten Fettsäurenkettenlänge, die Eignung damit auch die gekrümmten Randstrukturen der plättchenförmigen Bizelle auszubilden wird durch Vergrösserung der hydrophilen Kopfgruppe mittels Adaption eines Chelator-Moleküls und eines damit verbundenen
10 hinsichtlich seiner magnetischen Funktion gezielt ausgewählten Ions aus der Elementen-Gruppe der Lanthaniden (seltene Erden) erreicht, wie in Fig. 3 (oben) schematisch dargestellt.

Die wichtigsten Schritte in der Herstellung solcher Bizellen
20 beinhalten das Hydratisieren eines vorgeformten Lipidfilmes, mehrere Gefrier- und Schmelzzyklen, sowie das wiederholte Extrudieren durch Membranen mit Porengrössen von 200 nm sowie anschließend durch Membranen mit 100 nm großen Poren.

Die Grundlage für eine magnetische Orientierung stellt die
25 anisotrope magnetische Suszeptibilität der Phospholipide dar, welche zu einer Vorzugsausrichtung eines Molekülverbandes derselben im Magnetfeld führt. Der magnetischen

Orientierungsenergie ist die thermische Fluktuationsenergie (Brownsche molekulare Bewegungsenergie) entgegengesetzt, welche für kleinere Phospholipid Aggregate normalerweise überwiegt.

5 Die magnetische Orientierung der vorstrukturierten Phospholipidverbände kann jedoch durch den Einbau von paramagnetischen Lanthanid-Ionen in die hydrophilen Kopfgruppen derselben erhöht werden. Besonders geeignet haben sich dabei die Elemente Thulium Tm^{3+} und Dysprosium Dy^{3+}
10 erwiesen, die an die hydrophilen Kopfgruppen der Phospholipide mit einer komplexbildenden (Chelator-) Gruppe (hier: DTPA = Diethylentriaminpentaessigsäure) angekoppelt werden [7]. In der hier verwendeten Mischung sind daher die DMPE-DTPA/Lanthanid-Ion Komplexe einerseits für das Abdecken
15 der stark gekrümmten Randbereiche der Bizellen durch ihre grosse Kopfgruppe verantwortlich, anderseits erhöht der Anteil der DMPE-DTPA/Lanthanid Komplexe in den planaren Deckflächen der Bizelle deren magnetische Orientierbarkeit [6].

20

Der Anteil dieser Komplexe in der Fläche kann durch die Zugabe von Cholesterin erhöht werden, was die Aggregatzahl und die magnetische Ausrichtbarkeit signifikant erhöht (Fig. 3, Mitte) [8]. In der erfindungsgemäßen Optimierung der
25 Bizellen-Struktur wurde ferner ein Molekül-Komplex eingebaut, bestehend aus einer Cholesteryl-Einheit und einem Chelator, welche durch einen Linker, zum Beispiel Lysin, verbunden

sind. Die vorteilhaften „Einbau-Funktion“ dieses Moleküls (Chol-Lys-DTPA) als optimal sterisch und lipid-chemisch kompatiblen Anker für Lanthanid-Ion in der Membran wurde verifiziert. In Folge der dadurch weiter erhöhten Anzahl an

5 Lanthanid-Ionen in den ebenen Deckflächen der Bizellen kann die magnetische Orientierbarkeit deutlich weiter verbessert werden (Fig. 3, unten).

Durch den Einsatz unterschiedlicher Lanthanid-Ionen wird die Orientierungsrichtung der Bizellen-Scheiben festgelegt.

10 Thulium-Ionen (Tm^{3+}) übertragen eine große positive magnetische Suszeptibilitäts-Anisotropie auf die Phospholipidmembran und führt dadurch zu einer Ausrichtung der Bizellennormale parallel zur Magnetfeldrichtung, wie das in Fig. 4 schematisch dargestellt ist. Dysprosium-Ionen

15 (Dy^{3+}) andererseits erzeugen eine große negative magnetische Suszeptibilitäts-Anisotropie, was zu einer senkrechten Ausrichtung der Bizellennormale zur Magnetfeldrichtung führt.

Die orientierten Bizellenstrukturen zeigen anisotrope optische Eigenschaften, messbar anhand der durch sie erzeugten Doppelbrechung. Fig. 4 zeigt die gemessene Doppelbrechung und den daraus berechneten Ordnungsparameter, welcher ein Maß für die magnetische Ausrichtung in Abhängigkeit der Magnetfeldstärke darstellt. Die Messungen zeigen ferner eindeutig die unterschiedliche

20 Orientierungsrichtung der mit Tm^{3+} oder Dy^{3+} dotierten Bizellen, was sich im unterschiedlichen Vorzeichen der Doppelbrechungsintensität ausdrückt.

Die Orientierung der Bizellen wird erfindungsgemäß durch eine Verfestigung der umgebenden Gelmatrix fixiert.

Experimentelle Untersuchungen wurden beispielhaft mit Gelatine als Beispiel für ein thermoreversibles Gel
5 durchgeführt. Da die Bizellen nur im flüssigen Zustand der Gelatine orientierbar sind, wurde zur erfindungsgemässen Abstimmung der Gelbildungstemperatur der kontinuierlichen Gelphase (hier: Gelatine) und der Kristallisationstemperatur der in den Bizellen eingesetzten Fettsäuren (bzw.
10 Lipidschwänze der Phospholipide), 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (DPPC) anstelle DMPC in der zur Bizellenbildung verwendeten Molekülmischung erfolgreich eingesetzt, sowie auch das zur Lanthanid-Ionen-Komplexierung verwendete Chelatormolekül angepasst (DPPE-DTPA statt DMPE-
15 DTPA), wodurch die erhöhte Ausrichtbarkeit im relevanten Temperaturbereich (hier zwischen 30 und 40°C) erreicht wurde. Die erfindungsgemäß entsprechend optimierten Bizellen wurden in die Gelatinematrix eingebettet und die strukturelle Integrität der Bizellen in der Matrix konnte mit
20 Neutronenstreuexperimenten klar nachgewiesen werden. Mit Hilfe von Neutronenkleinwinkelstreuung innerhalb eines Magnetfeldes, kann ferner ein Ausrichtungsfaktor A_f bestimmt werden, der ein eindeutiges quantitatives Mass für die Ausprägung der magnetischen Ausrichtung der Bizellen
25 darstellt. Je grösser der Betrag dieses Ausrichtungsfaktors, desto besser ist die Ausrichtung, ein negatives Vorzeichen steht dabei für eine parallele Orientierung, wie das für eine

Probe mit Tm^{3+} erwartet wird. Fig. 4 zeigt den Ausrichtungsfaktor in Abhängigkeit der Temperatur für DPPC/Cholesterin/DPPE-DTPA- Tm^{3+} (Molares Verhältnis 16:4:5:5) ohne Gelatine, gemessen in einem Magnetfeld von 8 T. Die Ausrichtbarkeit nimmt dabei mit abnehmender Temperatur zu, verursacht durch eine erhöhte molekulare Ordnung bei tiefen Temperaturen. Überraschenderweise wurde durch Zugabe von Gelatine eine verstärkte Ausrichtbarkeit der Bizellen gefunden. Dies kann durch den Verarmungseffekt („depletion“) der Gelatinemoleküle erklärt werden, welcher zu einer Verdichtung der Bizellen und dadurch zu einer Stapelung der Scheiben führt. Die magnetische Orientierungsenergie der Scheiben wird dabei aufsummiert, was zu der beobachteten erhöhten Ausrichtbarkeit der Bizellen in der Gelatine führt. Anhand der Fig. 5 wird außerdem deutlich, dass ab ca. 20°C zu tieferen Temperaturen hin der Ausrichtungsfaktor konstant bleibt. Nach Abschalten des Magnetfeldes bei Temperaturen unterhalb des Gelpunktes der Gelatine bleibt der Ausrichtungsfaktor ebenfalls konstant bestehen. Dies zeigt, dass die Orientierung der Bizellen im festen Zustand der Gelatine komplett fixiert werden kann. Wird die Probe ohne Magnetfeld über den Schmelzpunkt der Gelatine (ca. 30°C) erhitzt, wird der isotrope Grundzustand ($A_f = 0$) wieder hergestellt.

25

Die resultierenden Gelatinewürfel weisen anisotrope Eigenschaften gegenüber Licht auch außerhalb des Magnetfeldes

auf, was durch Doppelbrechungsmessungen mit Laserlicht eindeutig gezeigt werden kann.

Literaturverzeichnis

- [1] Jamon, D.; Robert, S.; Donatini, F.; Rousseau, J. J.; Bovier, C.; Roux, H.; Serrughetti, J.; Cabuil, V.; Zins, D.,
5 , IEEE Transactions on Magnetism 2001, 37, 3803-3806.
- [2] Momota, H.; Yokoi, H.; Takamasu, T, J. of Nanoscience and Nanotechnology 2010, 10, 3849-3853.
- [3] Paineau, E.; Dozov, I.; Antonova, K.; Davidson, P.; Imp  rator, M.; Meneau, F.; Bihannic, I.; Baravian, C.;
10 Philippe, A. M.; Levitz, P.; Michot, L. J., IOP Conference Series: Materials Science and Engineering 2011, 18, 062005.
- [4] Firestone, M. A.; Tiede, D. M.; Seifert, S., J. Phys. Chem. B 2000, 104, 2433-2438.
- [5] Katsaras, J.; Harroun, T. A.; Pencer, J.; Nieh, M. P.,
15 Naturwissenschaften 2005, 92, 355-366.
- [6] Beck, P.; Liebi, M.; Kohlbrecher, J.; Ishikawa, T.; R  gger, H.; Fischer, P.; Walde, P.; Windhab, E. J. ,
Langmuir 2010, 26, 5382-5387.
- [7] Prosser, R. S.; Volkov, V. B.; Shiyanovskaya, I. V.,
20 Biophys. J. 1998, 75, 2163-2169.
- [8] Liebi, M.; Kohlbrecher, J.; Ishikawa, T.; Fischer, P.; Walde, P.; Windhab, E. J., Langmuir 2012, 28, 10905-10915.
- [9] Liebi, M.; van Rhee, P.G., Christianen, P.C.M.; Kohlbrecher, J.; Fischer, P.; Windhab, E.J., Langmuir, DOI:
25 10.1021/la3050785

Patentansprüche

1. Mikrostrukturiertes Biocomposite-Material mit magnetisch
5 schaltbaren Eigenschaften dadurch gekennzeichnet, dass
mikrostrukturierte, aus Biomolekülen konstituierte
plättchen- bis zylinderförmige, nanodisperse
Strukturelemente, welche in magnetischen Feldern
definiert ausgerichtet sind, in eine kontinuierliche
10 Matrix derart eingebettet sind, dass die Ausrichtung
dieser dispersen Strukturelemente im Magnetfeld
wahlweise definiert in Richtung der Magnetfeldlinien
oder senkrecht zu diesen erfolgt, und als Folge der
resultierenden Strukturanisotropie ausgeprägt
15 richtungsabhängige physikalische und/oder
physikochemische Eigenschaften resultieren, welche nach
Abschaltung des Magnetfeldes weitestgehend vollständig
erhalten bleiben, wobei die kontinuierliche Matrix, in
welche die magnetisch orientierbaren
20 Mikrostrukturelemente eingebettet sind eine
Netzwerkstruktur besitzt, welche durch eine entsprechend
definierte Änderung der physikalischen Randbedingungen
wie Temperatur und/oder Druck und/oder pH-Wert und/oder
Ionenkonzentration eine reversible Sol-Gel-Umwandlung
25 vollzieht.
2. Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
die Orientierung der unter Wirkung eines Magnetfeldes
definiert orientierbaren plättchen- bis zylinderförmigen
nanodispersen Strukturelemente nach Abschaltung des
30 Magnetfeldes und Einstellung der Temperatur unter einem
bestimmten ersten kritischen Wert T_{lc} erhalten bleibt

und bei Erhöhung der Temperatur über einen zweiten kritischen Temperaturwert T_{2c} mit $T_{1c} < T_{2c}$ vollständig aufgehoben wird.

5 3. Material nach Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass die Biomoleküle, aus welchen die plättchen- bis zylinderförmigen in Magnetfeldern orientierbaren nanodispersen Strukturelemente bestehen, bestimmte Phospholipide, Phospholipid-Mischungen, bevorzugt
10 Phospholipid-Mischungen mit Steroiden oder deren Derivate, oder anderen selbstassemblierenden, lamellare kolloidale Strukturen ausbildende oder in derartige Strukturen integrierbare Moleküle aus den chemischen Gruppierungen: (i) Tenside, (ii) Co-polymere (iii)
15 Block-Co-Polymere und/oder (iv) andere amphiphile biokompatible Moleküle sind.

4. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die plättchen- bis
20 zylinderförmigen in Magnetfeldern orientierbaren nanodispersen Strukturelemente durch Dotierung mit bestimmten Lanthaniden-Ionen der seltene Erden Elemente bzw. deren Bindung an die hydrophilen Kopfgruppen (Chelator-Molekülteil DTPA) der die magnetisch
25 orientierbaren Strukturelemente bildenden Biomoleküle, sowie durch die Selbstassemblierung der derart modifizierten Biomoleküle eine gezielte Beeinflussung der magnetischen Suszeptibilitäts-Anisotropie hinsichtlich deren Betrag und Vorzeichen aufweisen und
30 damit einhergehend eine definierte Ausrichtung in

Magnetfeldern in Richtung der Magnetfeldlinien oder senkrecht zu diesen bewirken lassen.

5. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zur Einstellung einer definierten Ausrichtbarkeit der Plättchen bis zylinderförmigen nanodispersen Strukturelemente in Magnetfeldern (i) in Richtung der Magnetfeldlinien oder (ii) senkrecht zu diesen die Dotierung der diese magnetisch orientierbaren Strukturelemente bildenden Biomoleküle mit den Lanthaniden-Elementen Thulium (für Fall (i)) oder Dysprosium (für Fall (ii)) derart erfolgt, dass 5-50% der hydrophilen Kopfgruppen der die Strukturelemente bildenden Biomoleküle mit den entsprechenden Lanthanide-Ionen dotiert sind.

6. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass durch die Abstimmung des Mischungsverhältnisses von verschiedenen Fraktionen selbstassemblierender, amphiphiler Moleküle, welche jeweils unterschiedliche räumliche Dimensionen-Verhältnisse von (I) hydrophilen Kopfgruppen, gegebenenfalls erweitert um an diese komplexierten Lanthanid-Ionen inklusive molekularer (Chelator-) Verbindungsbrücken zwischen hydrophilen Kopfgruppen und Lanthanid-Ionen, sowie (II) hydrophoben Schwanzgruppen aufweisen, diese Molekülmischungen ((I) und (II)) durch Selbstassemblierung verbundene Strukturdomänen mit flacher Bilayer Struktur und gekrümmter Bilayer Struktur derart kombiniert ausbilden, dass Bizellen, Scheiben mit gerundeten Kantenflächen gebildet werden, wobei der resultierende Durchmesser derartiger Nanoscheiben, bei einer Scheibendicke von 3-35 nm, 20 bis 250 nm,

bevorzugt 50-120 nm, besonders bevorzugt 3-15 nm, beträgt.

7. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen, durch Selbstassemblierung gebildet sind.

8. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-Glycero-3-Phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen sowie zusätzlich (III) Cholesterin, durch Selbstassemblierung gebildet sind, wobei das Cholesterin in die flachen, lamellaren Deckflächenbereiche der gebildeten plättchen- bis zylinderförmigen nanodispersen Strukturelemente (Bizellen) eingebaut ist und deren strukturelle Stabilität verbessert.

9. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen sowie zusätzlich (III) einem Steroid und /oder (IV) einem Steroid-Derivat von der Form Steroid-Linker-Chelator wie zum Beispiel: 2,2',2'',2'''-((((1S)-1-Carboxy-5-((((8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-yl)oxy)carbonyl)amino)pentyl)azanediy1)bis(ethane-2,1-diyl))bis(azanetriyl))tetraessigsäure (kurz: Chol-Lys-DTPA) mit an den Chelator-Molekülteil von (IV) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen, bevorzugt Tm³⁺ oder Dy³⁺, durch Selbstassemblierung gebildet sind, wobei (IV) hier: Chol-Lys-DTPA-Tm³⁺ bzw. entsprechend Chol-Lys-DTPA-Dy³⁺ in die flachen, lamellaren Deckflächenbereiche der gebildeten plättchen- bis zylinderförmigen nanodispersen Strukturelemente (Bizellen) eingebaut ist, deren strukturelle Stabilität verbessert und gleichzeitig die Belegungsdichte der flachen, lamellaren Deckflächenbereiche mit Lanthanid-Ionen erhöht.

10. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von

Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DMPC (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholin), und des Typs (II) DMPE-DTPA (1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen sowie (III) Cholesterin und oder (IV) Cholesterin mit angebundenem Lysin-DTPA Chelator Komplex, d. h. Chol-Lys-DTPA) mit an den Chelator-Molekülteil von (IV) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen, bevorzugt Tm^{3+} oder Dy^{3+} , durch Selbstassemblierung gebildet sind, wobei das molare Mischungsverhältnis von (I):(II):(III und/oder IV); (10-20) : (1-10) : (0-10), bevorzugt (12-18) : (4-6) : (3-5), weitergehend bevorzugt 16:5:4 beträgt.

11. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die magnetisch orientierbaren nanodispersen plättchen- bis zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von Biomolekül-Mischungen der Phospholipide des Typs (I) DPPC (1,2- Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin), und des Typs (II) DPPE-DTPA (1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamin-Diethylentriaminpentaessigsäure) mit an den Chelator-Molekülteil von (II) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen sowie (III) Cholesterin und oder (IV) Cholesterin mit angebundenem Lysin-DTPA Chelator Komplex (kurz: Chol-Lys-DTPA) mit an den Chelator-Molekülteil von (IV) (DTPA) komplexierten Lanthanid-Ionen (bevorzugt Tm^{3+} oder Dy^{3+}), durch Selbstassemblierung gebildet sind, wobei das molare Mischungsverhältnis (I):(II):(III und/oder IV) von (10-20) : (1-10) : (0-10), bevorzugt (12-18) : (4-6) : (3-5), weitergehend bevorzugt 16:5:4 vorliegt.

12. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet, dass die magnetisch
orientierbaren nanodispersen plättchen- bis
5 zylinderförmigen Strukturelemente auf Basis von
Mischungen von (I) reinen Phospholipiden und (II)
Chelator-Lanthanid Komplexen verbunden mit der selben
Art von Phospholipid durch Selbstassemblierung gebildet
sind, wobei das molare Mischungsverhältnis (I):(II) von
10 (10-20) : (1-10), bevorzugt (12-18) : (4-6),
weitergehend bevorzugt 4:1 vorliegt.
13. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 12,
dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix,
15 in welche die magnetisch orientierbaren
Mikrostrukturelemente eingebettet sind eine
Netzwerkstruktur besitzt, welche bei Verfestigung durch
Gelbildung eine Verstärkung der Ausrichtbarkeit der
magnetischen nanodispersen Strukturelemente im
20 Magnetfeld z. B. durch Stapelung dieser Strukturelemente
herbeiführt.
14. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 13,
dadurch gekennzeichnet, dass die Volumenkonzentration
25 der magnetisch orientierbaren nanodispersen
Strukturelemente in der umgebenden Matrix, in welche
diese Strukturelemente eingebettet sind zwischen 0.1-
25%, bevorzugt zwischen 0.2-10%, weitergehend bevorzugt
zwischen 0.5-5% beträgt.
- 30 15. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 14,
dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix,
mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch
orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten

Körpern oder Schichten geformt bzw. in Kombinationen solcher vorliegt.

- 5 16. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix, mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen
- 10 Strukturelementen vorliegt.
17. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix, mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch
- 15 orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und mit in zwei zueinander senkrechten Vorzugsrichtungen orientierten nanodispersen Strukturelementen vorliegt.
- 20 18. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix, mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und
- 25 mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen vorliegt und die entsprechenden Körper bzw. Schichten anisotropes Lichtdurchgangs- bzw. Lichtbrechungsverhalten besitzen.
- 30 19. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix, mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und

mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen
Strukturelementen vorliegt, und die entsprechenden
Körper bzw. Schichten anisotropes Lichtdurchgangs- bzw.
Lichtbrechungsverhalten besitzen, welches sich bei
5 Temperaturerhöhung über einen über die Komposition der
kontinuierlichen Matrix in weiten Grenzen einstellbaren
kritischen Temperaturwert bis zur Auslöschung des
anisotropen Lichtdurchgangs- bzw.
Lichtbrechungsverhaltens einer temperaturabhängigen
10 Kinetik folgend rückentwickelt und damit als Sensor-
/Indikator-Basis für einen Temperatur-Zeit-Integrator
einsetzbar ist.

20. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 19,
15 dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix,
mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch
orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten
Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und
mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen
20 Strukturelementen vorliegt, diese entsprechenden Körper
bzw. Schichten anisotropes Lichtdurchgangs- bzw.
Lichtbrechungsverhalten besitzen und als Zeit-Temperatur
integrierende Sensoren/Indikatoren in Verpackungen
und/oder Oberflächen von temperatur-sensitiven Produkten
25 integriert sind.

21. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 20,
dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix,
mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch
orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten
30 Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form und
mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen
Strukturelementen vorliegt, und die entsprechenden

Körper bzw. Schichten anisotropes (richtungsabhängiges) Durchgangsverhalten für den Stoff- und Wärmetransport besitzen.

- 5 22. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix, mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen zu definierten
10 Körpern oder Schichten geformt in verfestigter Form sowie mit in einer Vorzugsrichtung orientierten nanodispersen Strukturelementen und daraus resultierendem anisotropen, richtungsabhängigen Durchgangsverhalten für Stofftransport als Separations-/Filterelemente bzw. als Komponenten solcher ausgeführt
15 sind, wobei die Separationseigenschaften über die Konzentration der orientierbaren Strukturelemente und insbesondere deren einstellbaren Orientierungsgrad vorgegeben sind.
- 20 23. Material nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, dass die kontinuierliche Matrix, mit in dieser homogen verteilt eingebetteten magnetisch orientierbaren Mikrostrukturelementen ohne deren
25 vorherige Ausrichtung zu definierten Hüll- oder Schutz-/Barrierschichten um verkapsulierte funktionelle Komponenten in Mikrokapseln geformt unter Raumtemperaturbedingungen in verfestigter Form, vorliegt und bei humanphysiologisch relevanter Applikation unter
30 Einwirkung der Körpertemperatur von ca. 37°C eine Erweichung/Verflüssigung dieser Schichten erfolgt, wobei unter nachfolgender Anlegung eines äusseren Magnetfeldes und resultierender Ausrichtung der magnetisch orientierbaren Strukturelemente eine gezielt

einstellbare Erhöhung der Durchlässigkeit der Hüll- oder Schutz-/Barriereschichten für die Dauer der Magnetfeldeinwirkung realisiert und nach Abschalten des Magnetfeldes in Folge des thermisch induzierten Verlustes der Strukturelemente-Orientierung wieder auf den deutlich erniedrigten Ausgangswert reduziert wird.

24. Material zur Verwendung in einem Sensor, insbesondere Temperatursensor oder Temperaturindikation zur Erfassung einer Temperaturüberschreitung oder Temperaturveränderung, dadurch gekennzeichnet, dass er als sensibles Element ein Material einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 23 aufweist.

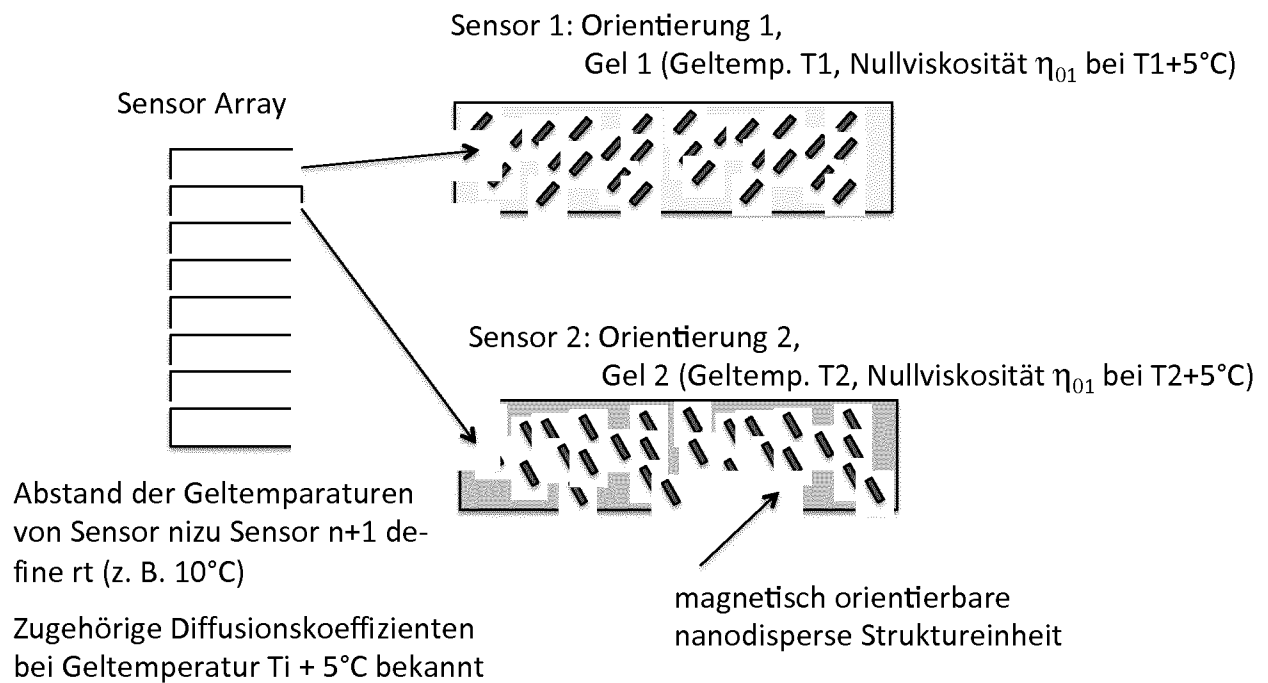


Fig. 1

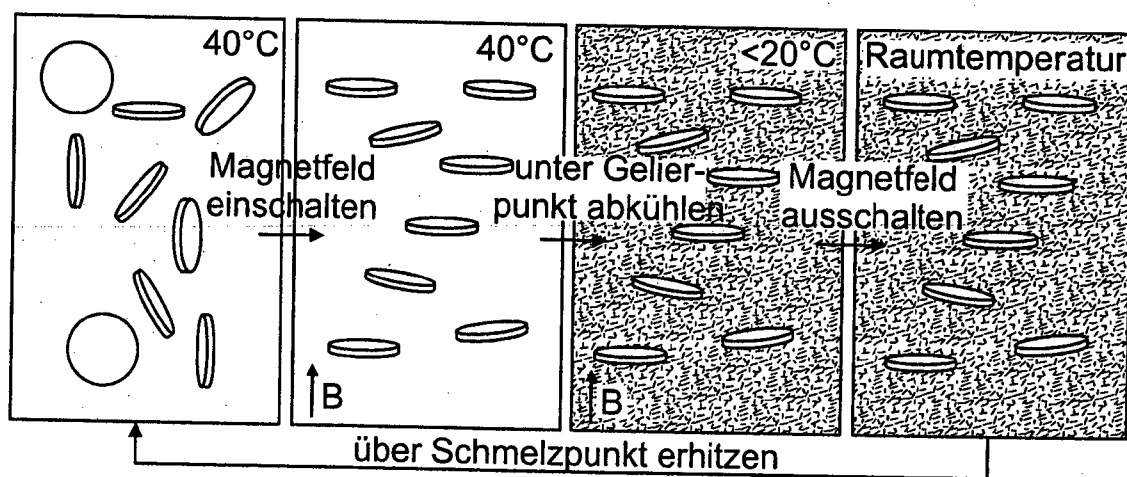


Fig. 2

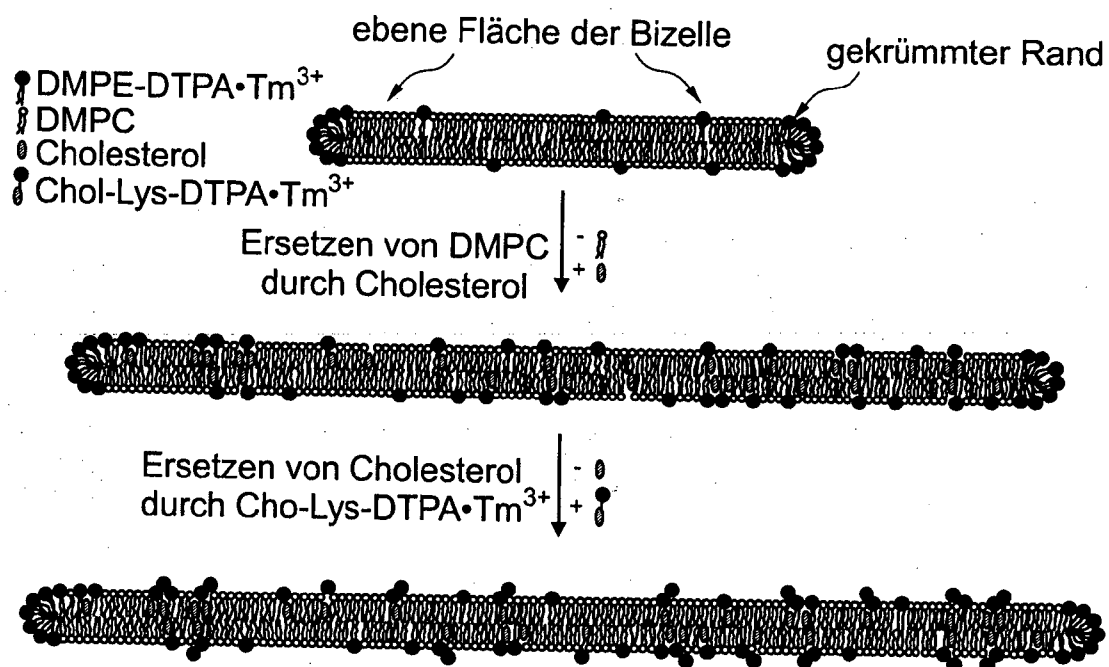


Fig. 3

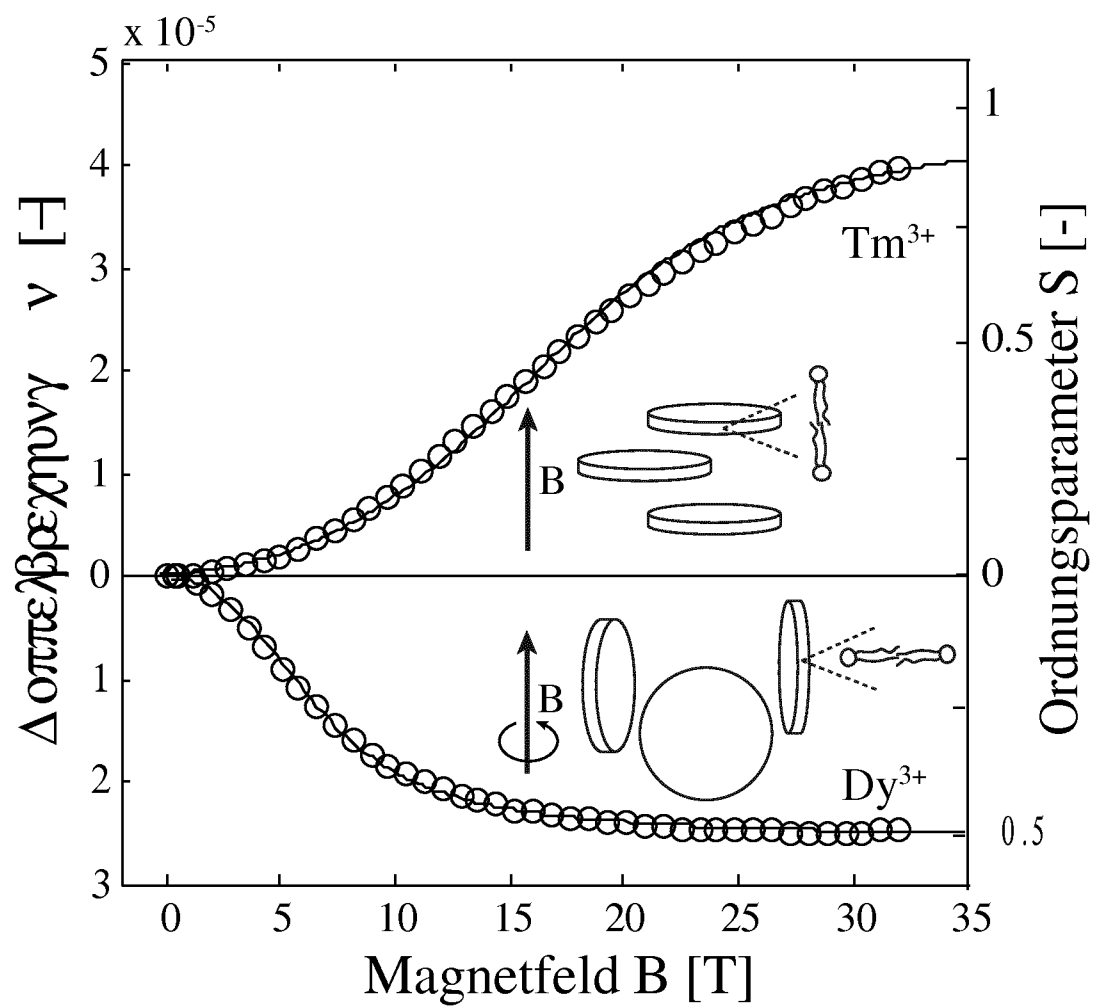


Fig. 4

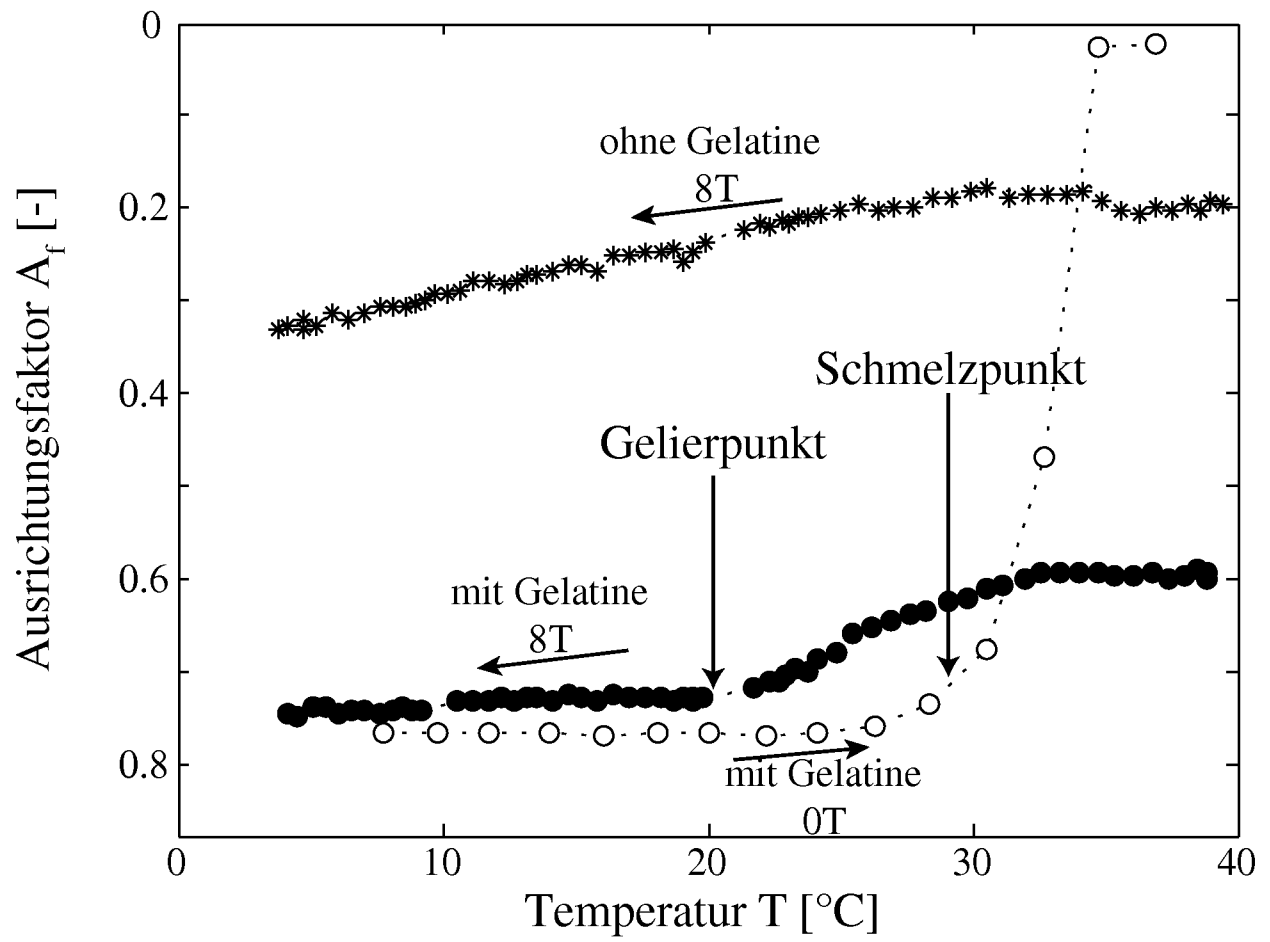


Fig. 5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2014/052328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/06 A61K9/00 A61K9/127
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/015335 A1 (ETH ZUERICH [CH]; WINDHAB ERICH JOSEF [CH]; LIEBI MARIANNE [CH]; BECK) 10 February 2011 (2011-02-10) page 6, line 10 - line 16 claims 1-16 abstract ----- -/--	1-24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2014

Date of mailing of the international search report

17/04/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/052328

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MILLICENT A. FIRESTONE ET AL: "Magnetic Field-Induced Ordering of a Polymer-Grafted Biomembrane-Mimetic Hydrogel", THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B, vol. 104, no. 11, 1 March 2000 (2000-03-01), pages 2433-2438, XP55109309, ISSN: 1520-6106, DOI: 10.1021/jp993591s	1-4,6, 13-24
Y	abstract page 2434 page 2437, column 2, paragraph 2	1-24
Y	----- PAUL BECK ET AL: "Novel Type of Bicellar Disks from a Mixture of DMPC and DMPE-DTPA with Complexed Lanthanides", LANGMUIR, vol. 26, no. 8, 20 April 2010 (2010-04-20) , pages 5382-5387, XP055109319, ISSN: 0743-7463, DOI: 10.1021/la903806a the whole document	1-24
Y	----- JIE CHEN ET AL: "Preparation and deflection characterization of intelligent polymer gels controlled by magnetic fields", ROBOTICS AND BIOMIMETICS, 2007. ROBIO 2007. IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 15 December 2007 (2007-12-15), pages 1827-1832, XP031253086, ISBN: 978-1-4244-1761-2 the whole document	1-24
Y	----- PETRI PAPAPHILIPPOU ET AL: "Multiresponsive Polymer Conetworks Capable of Responding to Changes in pH, Temperature, and Magnetic Field: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Ability for Controlled Uptake and Release of Solutes", ACS APPLIED MATERIALS & INTERFACES, vol. 4, no. 4, 25 April 2012 (2012-04-25), pages 2139-2147, XP055109470, ISSN: 1944-8244, DOI: 10.1021/am300144w the whole document	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/052328

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011015335	A1	10-02-2011	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K9/06 A61K9/00 A61K9/127 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, FSTA		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2011/015335 A1 (ETH ZUERICH [CH]; WINDHAB ERICH JOSEF [CH]; LIEBI MARIANNE [CH]; BECK) 10. Februar 2011 (2011-02-10) Seite 6, Zeile 10 - Zeile 16 Ansprüche 1-16 Zusammenfassung	1-24
X	MILLICENT A. FIRESTONE ET AL: "Magnetic Field-Induced Ordering of a Polymer-Grafted Biomembrane-Mimetic Hydrogel", THE JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY B, Bd. 104, Nr. 11, 1. März 2000 (2000-03-01), Seiten 2433-2438, XP55109309, ISSN: 1520-6106, DOI: 10.1021/jp993591s	1-4,6,13-24
Y	Zusammenfassung Seite 2434 Seite 2437, Spalte 2, Absatz 2	1-24
----- -/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
9. April 2014		17/04/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Schüle, Stefanie

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PAUL BECK ET AL: "Novel Type of Bicellar Disks from a Mixture of DMPC and DMPE-DTPA with Complexed Lanthanides", LANGMUIR, Bd. 26, Nr. 8, 20. April 2010 (2010-04-20) , Seiten 5382-5387, XP055109319, ISSN: 0743-7463, DOI: 10.1021/la903806a das ganze Dokument -----	1-24
Y	JIE CHEN ET AL: "Preparation and deflection characterization of intelligent polymer gels controlled by magnetic fields", ROBOTICS AND BIOMIMETICS, 2007. ROBIO 2007. IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON, IEEE, PISCATAWAY, NJ, USA, 15. Dezember 2007 (2007-12-15), Seiten 1827-1832, XP031253086, ISBN: 978-1-4244-1761-2 das ganze Dokument -----	1-24
Y	PETRI PAPAPHILIPPOU ET AL: "Multiresponsive Polymer Conetworks Capable of Responding to Changes in pH, Temperature, and Magnetic Field: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Ability for Controlled Uptake and Release of Solutes", ACS APPLIED MATERIALS & INTERFACES, Bd. 4, Nr. 4, 25. April 2012 (2012-04-25), Seiten 2139-2147, XP055109470, ISSN: 1944-8244, DOI: 10.1021/am300144w das ganze Dokument -----	1-24

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

PCT/EP2014/052328

Im Recherchenbericht
angeführtes Patentdokument

Datum der
Veröffentlichung

Mitglied(er) der Patentfamilie

Datum der
Veröffentlichung

WO 2011015335	A1	10-02-2011	KEINE
---------------	----	------------	-------