

Mikroverkapselung

Von Wolfgang Sliwka^[*]

Unter Mikroverkapselung versteht man die Umhüllung von Flüssigkeitströpfchen oder Feststoffteilchen zu Mikrokapseln von 1–5000 µm Durchmesser. Dazu wurden im Hinblick auf die zu verkapselnde Substanz sowie die Verwendung der Kapseln spezielle Verfahren entwickelt. Die Hülle aus natürlichen oder synthetischen Polymeren kann dicht, permeabel oder semipermeabel gestaltet werden. Somit ergibt sich eine Fülle von Möglichkeiten, eine eingekapselte, reaktive Substanz z. B. durch Zerstören der Hülle oder durch Permeation gesteuert freizugeben oder auch Reaktionen im Inneren der Mikrokapseln ablaufen zu lassen. Durch Mikroverkapselung können viele Substanzen in einer neuen Zubereitung – in sehr feiner Feststoff-Verteilung mit sehr großer Oberfläche und neuartiger Dosierbarkeit – ihrer Nutzanwendung zugeführt werden.

1. Einleitung

Mikroverkapselung ist die Bezeichnung für eine neue Technologie der Zubereitung von Substanzen, deren Entwicklung vor ungefähr 20 Jahren begann. Zahlreiche Verfahren und ihre Produkte, die Mikrokapseln, werden im wesentlichen in der Patentliteratur beschrieben. Einige Zusammenfassungen liegen vor^[1–5]. Im folgenden wird versucht, einen Überblick über das Gebiet der Mikrokapseln, ihre Herstellung, ihre Eigenschaften und ihre Anwendungen sowie Anwendungsmöglichkeiten zu geben.

Seit Anbeginn des Lebens bedient sich die Natur der Umhüllung von Systemen zu deren Schutz oder zur Schaffung spezieller Reaktionsräume, wobei der Hüllenschicht zusätzlich spezifische Membranfunktionen zukommen. Überwältigend ist die Fülle der Beispiele von den Baumfrüchten, den Pflanzensa-

dient der besseren Dosierbarkeit, vorwiegend aber dem Schutz der Wirkstoffe vor Licht und Sauerstoff. Die Freisetzung des Wirkstoffes vollzieht sich erst im Organismus, z. B. nach Auflösen der Kapselwand im Magen oder Darm.

Die Technologie der Mikroverkapselung hat die Umhüllung von Gasen, Flüssigkeiten oder Feststoffen, die fein dispergiert vorliegen, zum Ziel. Die mittleren Teilchendurchmesser sind im allgemeinen in einem Bereich von etwa 1–5000 µm variabel, zur Umhüllung sind vor allem natürliche oder synthetische Polymere im Gebrauch. Die äußere Form der Kapseln ist vom Kernmaterial und von der Abscheidung des Wandmaterials abhängig. So können Mikrokapseln als glatte runde Kugeln, als traubensförmige Aggregate oder auch als unregelmäßige Gebilde mit glatter oder gefalteter Oberfläche auftreten. Anhand der Rasterelektronenmikroskopie (REM) lassen sie sich gut untersuchen (Abb. 1)^[*].

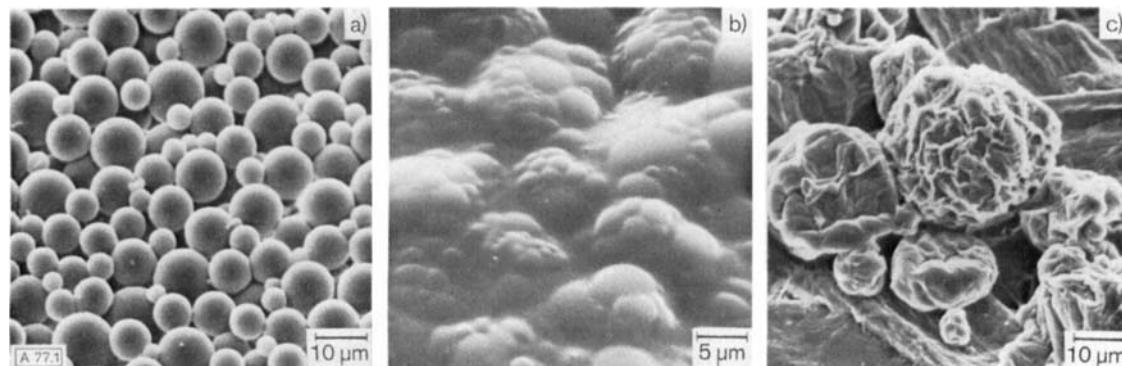


Abb. 1. a) Polyacrylat-Kapseln, nach einem Phasentrennverfahren hergestellt. b) Komplexkoazervat-Kapseln auf Papier. c) Durch schnelle Grenzflächenkondensation hergestellte Polyamid-Kapseln (trotz der Falten dicht). (REM-Aufnahmen.)

men bis zu den Sporen, vom Hühnerei mit seiner Schale bis hin zur Zelle mit der Zellwand. Das Prinzip findet sich in der Natur vom Makro- bis zum Mikrobereich.

Im Makrobereich ist der Einschluß von Wirkstoffen in Kapseln, z. B. bei Medikamenten in den wohlbekannten Gelatinekapseln, seit langem üblich. Pulverförmige Wirkstoffe werden in würstchenförmigen Steckkapseln angeboten, flüssige oder pastenförmige Medikamente zwischen zwei Weichgelatinebändern gebracht und diese von Spezialmaschinen zu kugelförmigen Kapseln verformt und verschweißt. Die Verkapselung

Die Art des Polymers und die Dicke der Kapselwand bestimmen die Fähigkeit der Mikrokapsel (der Kapselhülle), den Kapselinhalt zu isolieren und wahlweise freizugeben. Von den Möglichkeiten seien einige genannt:

Die Kapselwand soll dicht sein für den Kapselinhalt wie auch für die äußere Umgebung, das Kontinuum. Will man das Kernmaterial in Freiheit setzen, muß man die Kapsel öffnen. Die Öffnung kann mechanisch von außen, also durch Scheren oder Zerdrücken, oder von innen, z. B. durch Erhitzen über den Siedepunkt des Kernmaterials, sowie durch Auflösen,

[*] Dr. W. Sliwka
Kunststofflaboratorium der BASF AG
67 Ludwigshafen

[*] Diese und die folgenden REM-Bilder wurden im Hauptlaboratorium der BASF AG von Dr. Hendus aufgenommen.

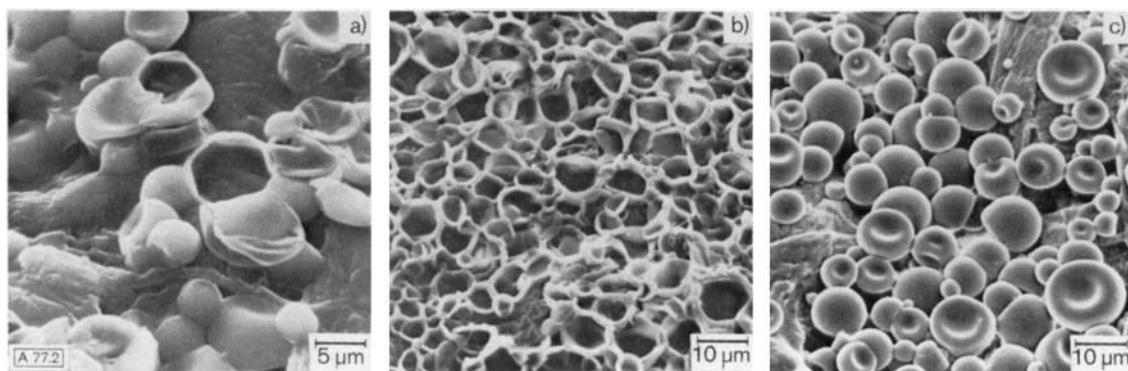


Abb. 2. a) Polyacrylat-Mikrokapseln auf Papier, mechanisch geöffnet. b) durch Schmelzen bei 220°C geöffnet. c) durch teilweisen Verlust des niedrigsiedenden Lösungsmittels als Kernmaterial eingedellt. (REM-Aufnahmen.)

Schmelzen oder Verbrennen des Wandmaterials bewirkt werden (Abb. 2a und 2b).

Die Kapselwand soll semipermeabel, z. B. für das Kernmaterial undurchlässig, für niedermolekulare Flüssigkeiten aus dem Kontinuum aber durchlässig sein. Solange diese Flüssigkeiten keine Mischungstendenz gegenüber dem Kernmaterial aufweisen, bleibt der Inhalt in der Kapsel eingeschlossen. Andernfalls wird durch die eindiffundierende Flüssigkeit ein osmotischer Druck aufgebaut, der die Kapsel von innen her zu sprengen droht. Mikrokapseln, die dem osmotischen Druck widerstehen, lassen sich als Austauscher verwenden. Sie nehmen Stoffe aus der Umgebung auf und geben sie, in ein anderes Medium gebracht, wieder ab. Mikrokapseln, die dem osmotischen Druck nicht standhalten, platzen und geben den Kapselinhalt frei.

Die Kapselwand soll permeabel für die Kernsubstanz sein. Die Abgabe des Kernmaterials wird durch die Dicke und Porenweite der Wand gesteuert (Abb. 2c). Der Inhalt tritt nicht auf einmal, wie beim Zerstören der Kapsel, sondern langsam aus („sustained release“). So läßt sich eine bestimmte Konzentration des Kernmaterials über längere Zeit in der Umgebung aufrechterhalten, wie es z. B. für Arzneimittel oft erwünscht ist.

Die Permeabilität der Kapselwand ist auch vom Kontinuum abhängig. Wird beispielsweise eine dichte Mikrokapsel in eine Flüssigkeit gebracht, in der das Wandmaterial quillt, so weitet sich das polymere Netzwerk auf. Die Kapselwand kann dadurch permeabel für das Kernmaterial werden. Auf diese Weise lassen sich Kernsubstanzen aus der Kapsel herauslösen, z. B. Dünge- oder Arzneimittel.

Es liegt auf der Hand, daß solche Eigenschaften den Mikrokapseln eine Vielfalt von Einsatzmöglichkeiten eröffnen.

2. Beeinflussung der Eigenschaften von Mikrokapseln

Nach dem Fickschen Diffusionsgesetz ist die durch die Hülle einer Mikrokapsel diffundierende Stoffmenge dm/dt [mol/s] proportional der Oberfläche A der Kapselhülle, dem Konzentrationsgradienten dc/dw , wobei dc die Konzentrationsdifferenz zwischen innerer und äußerer Phasengrenze der Hülle und dw die Wanddicke der Hülle angibt, und dem Diffusionskoeffizienten D [cm^2/s]:

$$\frac{dm}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{dc}{dw} \quad (1)$$

Der Diffusionskoeffizient D erfaßt die spezifischen Eigenschaften des Hüllmaterials wie seine physikalisch-chemische

Konstitution, seine Wechselwirkungen mit der Umgebung (z. B. das Quellvermögen) und die Temperaturabhängigkeit dieser Wechselwirkungen. D/dw ist der Permeabilitätskoeffizient oder die Permeabilität [cm/s].

Aus dieser Beziehung gehen also die Kapseloberfläche, die Wanddicke und die physikalisch-chemische Konstitution des Wandmaterials in Relation zur physikalisch-chemischen Konstitution seiner Umgebung als wesentliche Einflußgrößen hervor.

2.1. Kapselabmessungen

Im folgenden werden der Einfachheit halber kugelförmige Mikrokapseln betrachtet, wie sie bei der Verkapselung von Flüssigkeiten normalerweise entstehen.

Bei den Verkapselungsverfahren werden Kernmaterial k und Wandmaterial w in einem bestimmten Gewichtsverhältnis eingewogen; sodann wird der Kapseldurchmesser in einem Dispergiervorgang eingestellt. Unter der Annahme, daß alle Kapseln dieses Verhältnis aufweisen, legt der Kapseldurchmesser die Wanddicke eindeutig fest.

Geht man von Wand- und Kernmaterial gleicher Dichte ($\rho_w = \rho_k$) aus, so erhält man die Abhängigkeit der Wanddicke dw vom Gewichtsverhältnis W_w/W_k :

$$\frac{W_w}{W_k} = \frac{(4/3)\pi(r_2^3 - r_1^3) \cdot \rho_w}{(4/3)\pi r_1^3 \cdot \rho_k} \quad (2)$$

und nach Umformung

$$dw = (r_2 - r_1) = \left[\left(\frac{W_w}{W_k} + 1 \right)^{1/3} - 1 \right] r_1 \quad (3)$$

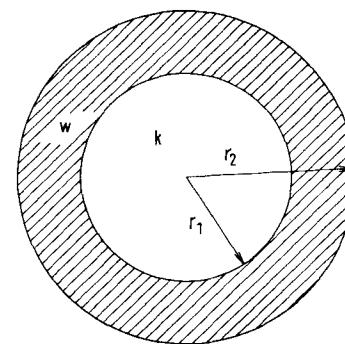


Abb. 3. Querschnitt einer idealisierten Mikrokapsel. r_2 = Radius der Kapsel, r_1 = Radius des Kapselinhals; k = Kernmaterial, w = Wandmaterial.

Für die üblichen $W_k/(W_w + W_k)$ -Verhältnisse von 0.50 bis 0.95 lässt sich so die in Abbildung 4 gezeigte lineare Vergrößerung der Wanddicke bei wachsendem Kapseldurchmesser berechnen.

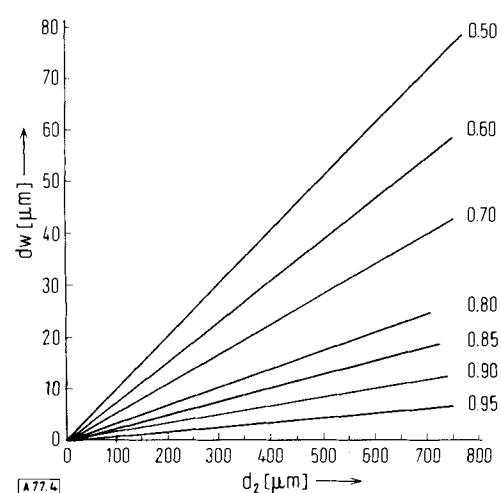


Abb. 4. Wanddicke dw als Funktion des Kapseldurchmessers d_2 bei verschiedenen Gewichtsverhältnissen $W_k/(W_w + W_k)$.

In der Praxis ist natürlich eine Streuung gemäß der Kapseldurchmesserverteilung und auch der Wandmaterialverteilung auf die einzelnen Kapseln zu berücksichtigen.

Die nach Gl. (1) zu erwartende lineare Abhängigkeit der Freigabe von diffusionsfähigem Kernmaterial von der Wanddicke der Kapsel wurde experimentell im wesentlichen bestätigt gefunden (Beispiele: Phenobarbital/Gelatine^[6], Eprazinon/Gelatine^[7]).

Beim geringen Durchmesser der Mikrokapseln und der dadurch begrenzten Dicke der Kapselwand ist eine vollständige Dichtigkeit für Gase oder Flüssigkeiten, besonders Lösungsmittel, nicht zu erreichen. Die Haltbarkeit der Kernmaterialien kann aber durch geeignete Wahl der Kapselabmessungen und Wandmaterialien optimiert werden (vgl. Tabelle 1).

2.2. Kapselwandmaterial

Das Wandmaterial ist für die Permeabilitätseigenschaften der Kapselwand ebenso ausschlaggebend wie die Kapselabmessungen. Zur Auswahl eines Wandmaterials für eine gewünschte Kombination von Kernmaterial und Kontinuum

Tabelle 2. Löslichkeitsparameter δ [$(\text{cal}/\text{cm}^3)^{1/2}$] nach *Hildebrand* für einige Lösungsmittel und Polymere^[8]. Lösungsmittel sind in der Regel miteinander mischbar, wenn ihre Löslichkeitsparameter δ sich um nicht mehr als 2–3 Einheiten unterscheiden. Für Polymere ist der δ -Bereich angegeben; 0 bedeutet Unlöslichkeit in den Lösungsmitteln der jeweiligen Gruppe.

δ	Lösungsmittel ohne H-Brückenbindungen
0	Nylon 8
0	Polyvinylformal
7.0	n-Pantan
8.3	Polyäthylen
8.9	Toluol
9.3	Chloroform
9.3 ± 1.3	Polystyrol
9.6	Chlorbenzol
9.6 ± 1.5	Äthylcellulose N 22
10.2 ± 0.9	Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymer
10.8 ± 1.2	Polymethylmethacrylat
11.8	Acetonitril
11.9 ± 0.8	Nitrocellulose SS 0.5 s, dry
δ	Lösungsmittel mit mäßigen H-Brückenbindungen
0	Nylon 8
7.4	Diäthyläther
8.5	n-Butylacetat
8.8 ± 1.0	Äthylcellulose N 22
9.0 ± 0.9	Polystyrol
9.1	Äthylacetat
9.4	Dibutylphthalat
10.0	Aceton
10.6 ± 2.8	Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymer
10.9 ± 2.4	Polymethylmethacrylat
11.5 ± 1.6	Polyvinylformal
11.9 ± 0.8	Nitrocellulose SS 0.5 s, dry
13.3	Propylcarbonat
14.7	Äthylcarbonat
δ	Lösungsmittel mit starken H-Brückenbindungen
0	Polymethylmethacrylat
0	Polyvinylformal
0	Polystyrol
9.5	2-Äthylhexanol
10.9	n-Pantan
11.0 ± 3.6	Äthylcellulose N 22
12.6 ± 1.6	Nylon 8
12.7	Äthanol
13.9	Äthylenglykol
14.5	Methanol
14.5	Nitrocellulose SS 0.5 s, dry
16.5	Glycerin
23.2	Wasser

sind die Löslichkeitsparameter nach *Hildebrand*^[8] nützlich (Tabelle 2). Will man dichte Kapseln herstellen, so empfiehlt es sich, ein Wandmaterial mit einem Löslichkeitsparameter

Tabelle 1. Haltbarkeit einiger Flüssigkeiten in Mikrokapseln aus Gelatine (nach [1]).

Eingekapselte Flüssigkeit	Anteil am Kapselgewicht [%]	Mittlerer Kapseldurchmesser [μm]	Lagerzeit [d]	Flüssigkeitsverlust bei 25 °C und 50 % rel. Feuchte [%]
Benzol	85.5	500	198	0.5
Toluol	90.6	480	400	0.1
Xylol	90.2	500	730	0.2
Hexan	70.8	35	730	0.1
Tetrachlor-kohlenstoff	82.8	500	602	0.3
Chloroform	78.9	420	730	0.1
Trichlor-äthylen	87.2	500	400	1.0
Tetrachlor-äthylen	87.9	500	600	0.1

zu wählen, der möglichst verschieden von dem des Kernmaterials ist. Auf diese Weise kann man eine Vorauswahl treffen, zu der auch die Diffusionskoeffizienten herangezogen werden können.

Untersuchungen zur Permeabilität des Wandmaterials sind in den Abbildungen 5 bis 7^[9-11] wiedergegeben. Erwartungsgemäß nimmt die Permeabilität mit zunehmendem Molekulargewicht der permeierenden Stoffe ab^[10]. Auch der Zustand des polymeren Wandmaterials beeinflußt die Permeabilität.

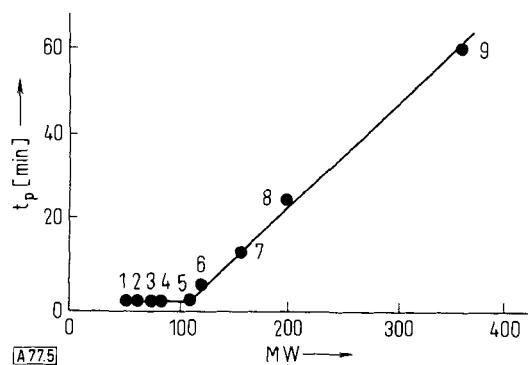


Abb. 5. Reziproke Permeabilität (t_p) von Nylon-Mikrokapseln in Abhängigkeit vom Molekulargewicht (MW) der permeierenden Stoffe. 1 = Aceton, 2 = Harnstoff, 3 = Äther, 4 = Thioharnstoff, 5 = Kreatinin, 6 = L-Cystein, 7 = DL-Methionin, 8 = D-Glucose, 9 = Saccharose (nach [9]).

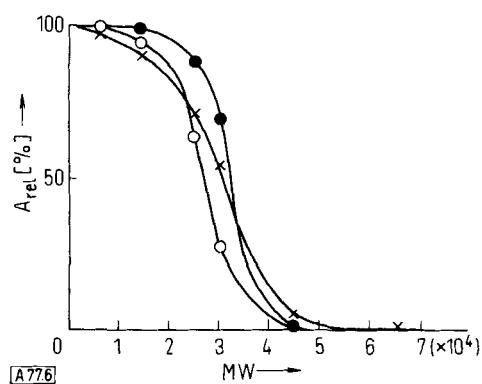


Abb. 6. Permeabilität von Mikrokapseln aus Äthylcellulose (○—○), Celluloseacetat (●—●) und Polyvinylformal (×—×) in Abhängigkeit vom Molekulargewicht (MW) der permeierenden Stoffe Methylenblau, Tuberactinomycin, Polymixin B, Insulin, Lysozym, α -Chymotrypsin, halbalkalische Protease, Pepsin, Ei-Albumin, Serum-Albumin und γ -Globulin, gemessen als deren relative Adsorption (A_{rel}) an Aktivkohle als Kapselinhalt (nach [10]).

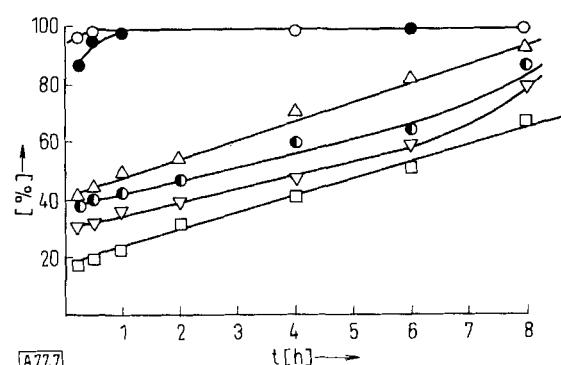


Abb. 7. Freigabegeschwindigkeit von Sulfamerazin aus Mikrokapseln mit verschiedenen stark vernetzter Gelatine als Wandmaterial; Gewichtsverhältnis Gelatine/Sulfamerazin 8:4; Lösungsmittel: saure Pepsinlösung B. P.; Temperatur 37°C. ○ Sulfamerazinkristalle, ● unvernetzte Gelatine-Hülle, △ 15 min, ■ 1 h, ▽ 3 h, □ 6 h mit Formaldehyd behandelte Gelatine-Hülle (nach [11]).

So wird Sulfamerazin aus Gelatine-Mikrokapseln um so langsamer freigesetzt, je höher der Vernetzungsgrad der Gelatine ist^[11].

2.3. Aufbereitungsform der Mikrokapseln

Kapseln können in Dispersion vorliegen, z. B. in Wasser, oder auch als trockene Kapseln, z. B. in Form eines freifließenden Pulvers. Die zweckmäßige Form richtet sich nach der weiteren Verwendung. Für die Stabilität der Kapseln und besonders ihres Inhalts ist das Kontinuum von ausschlaggebender Bedeutung.

3. Mikroverkapselungsverfahren

Zur Mikroverkapselung können mechanisch-physikalische und chemische Verfahren dienen.

Bei den mechanisch-physikalischen Verfahren verpackelt man Flüssigkeits- und Feststoffteilchen im Gasraum. Die chemischen Verfahren arbeiten in flüssiger Phase, also in Emulsion oder Dispersion. Das Hauptproblem ist dabei die Abscheidung des Wandmaterials an der Grenzfläche zwischen flüssigem Kernmaterial und flüssigem Kontinuum.

3.1. Mechanisch-physikalische Mikroverkapselungsverfahren

3.1.1. Sprühtrocknung

Ein sehr allgemein einsetzbares Verfahren für die Mikroverkapselung ist die Verdünnung einer Emulsion oder Dispersion in einem heißen, inerten Gasstrom. In der kontinuierlichen Phase, die auch im Sprühtröpfchen die Kernmaterialteilchen umgibt, ist ein filmbildendes Polymer gelöst. Wenn die flüchtigen Anteile verdunsten, schrumpft diese Lösung zur reinen Polymerhülle, die das Kernmaterial fest einschließt. Die Kapseln fallen als freifließendes, trockenes Pulver an.

Zur Herstellung von Kapseln mit Farbstofflösungen oder Pigmentdispersionen für Durchschreibepapiere wird z. B. eine Ruß-in-Öl-Dispersion in einem großen Überschuß der Lösung eines filmbildenden Polymeren emulgiert, z. B. Hydroxyäthylcellulose in Wasser. Die erhaltene Emulsion wird verdüst und das Wasser verdunstet. Es entstehen freifließende Mikrokapseln von 1–10 µm Durchmesser^[12]. Nach diesem Verfahren können Feststoffpartikel verschiedenster chemischer Zusammensetzung aus einer organischen Lösung eines Filmbildners verpackelt werden^[13].

Bereits vorhandene Mikrokapseln lassen sich durch Verdünnen ihrer Dispersion als Pulver gewinnen. Das Verfahren wird auch benutzt, um eine zweite oder dritte Wandschicht um die Kapseln zu legen und damit die Permeabilität der Hülle zu verändern^[14].

3.1.2. Tauch- oder Zentrifugenverfahren

Das Prinzip des Verfahrens besteht darin, daß man Kernmaterialteilchen oder -tröpfchen mit hoher Geschwindigkeit durch einen dünnen Film des flüssigen Wandmaterials tauchen läßt. Dabei reißt das Teilchen oder Tröpfchen Substanz des Wandmaterialfilms mit sich, von der es umschlossen wird. Nach Erstarrung des Wandmaterialfilms, z. B. in einem Härterbad, ist die Mikrokapsel ausgebildet. Das Verfahren liefert relativ große Kapseln mit sehr gleichmäßigem Durchmesser (bis 8 mm).

Eine spezielle Ausführungsform ist das Zentrifugenverfahren nach Sommerville^[15, 16]. Dabei wird das Kernmaterial von

einem Dreheller versprüht und tritt durch eine der sehr vielen Öffnungen der Zentrifugentrommel aus. Über die Öffnungen spannt sich ein Film aus dem Wandmaterial, der ständig durch nachfließende Lösung erneuert wird.

Im Beispiel wird Kerosin als Kernmaterial mit einer Lösung von Polyvinylalkohol und Natriumalginat in Wasser/Glycerin ummantelt. Zur Härtung dient 20proz. CaCl_2 -Lösung.

3.1.3. Mehrstoffdüsen-Verfahren

Beim Mehrstoffdüsen-Verfahren tritt das Kernmaterial aus der inneren Düse, das Wandmaterial aus einem konzentrisch dazu angeordneten Ringdüsenspalt aus. Beim Abreißen der Strömung außerhalb der Düse bilden sich Tröpfchen, die aus Kern und Hülle bestehen. Eingekapselt werden Wasser oder wässrige Lösungen; die Hüllen bestehen aus Wachs oder Paraffin. Die Kapseldurchmesser betragen Bruchteile von Millimetern bis zu einigen Millimetern. Die Härtung der Kapselwand gelingt durch Abkühlen und Erstarrenlassen oder durch ein Härtungsbad^[16 – 18].

3.1.4. Beschichtung im Wirbelbett

Im Wirbelbett wird das feste, feinteilige Kernmaterial von einem vertikalen Luftstrom in der Schwebegelenkten und mit der Wandmateriallösung bedüst. Nach Verdunsten des Lösungsmittels hat sich das Wandmaterial als feste Haut auf dem Kern abgeschieden.

Dieses Verfahren eignet sich zum Beschichten von festen Teilchen mit Durchmessern von 40 µm bis zur Tabletengröße. Kleinere Teilchen agglomerieren. Eingekapselt werden vor allem Pharmaka, Chemikalien, Samen und Lebensmittel. Die Liste der Wandmaterialien reicht von Zucker über Gelatine, Harze und Wachse bis zu Cellulose-Derivaten und synthetischen Polymeren.

Eine spezielle Ausführungsform ist das aus der amerikanischen Literatur als Wurster-Prozeß bekannte Verfahren^[19 – 21]. Es wird in Kammern bis zu 450 kg Chargengröße durchgeführt und ist durch die Zirkulation der Kernmaterialien gekennzeichnet. Sie bewegen sich in einem aufwärts gerichteten Luftstrom durch das Innere eines senkrecht angeordneten Rohrstückes nach oben, wobei sie besprührt werden, und fallen außerhalb des Rohrstückes wieder herab, wobei die Beschichtung trocknet.

3.1.5. Elektrostatische Mikroverkapselung

Flüssigkeiten lassen sich verkapseln, indem man das Kernmaterial und geschmolzenes Wandmaterial zerstäubt und die Tröpfchen entgegengesetzt auflädt. Man führt die Tröpfchen in einer Kollisionskammer zusammen, wo sie sich vereinigen. Die Kapselform bildet sich beim Verweilen der Teilchen in der Schwebegelenkten in einem warmen Raum. Nach dem Abkühlen lassen sich die Kapseln als Pulver gewinnen^[22].

3.1.6. Vakuum-Verkapselung

Das Prinzip besteht darin, feste, nicht verdampfbare Kernmaterialien im Hochvakuum zu ummanteln. Das Wandmaterial wird im Vakuum verdampft und auf den kälteren Kernmaterialien, die sich in rotierender Bewegung befinden, kondensiert. Als Wandmaterialien werden Wachse, Paraffine, Metalle, Oxide und dergleichen eingesetzt.

Für dieses Verfahren eignen sich mehrere Vorrichtungen; so kann man die gekühlten Kernmaterialteilchen im Vakuum

auf eine abwärts führende Rüttelrinne fallen lassen, wo sie von verdampftem Wandmaterial getroffen und beschichtet werden. Kapseln von 10 µm bis 25 mm sind herstellbar^[1, 4, 23].

Eine Vorrichtung mit rotierender Trommel, in der sich der Verdampfer befindet, dient vorwiegend zum Beschichten von Acetatflocken, Siliciumcarbiden, keramischen Massen und Metallpulvern mit Metallen^[24].

3.2. Chemische Mikroverkapselungsverfahren

Im Laufe der Zeit sind zahlreiche chemische Verkapselungsverfahren bekanntgeworden. Die Kapselwand kann durch Polyreaktionen aus monomeren oder oligomeren Ausgangsstoffen oder aus vorgegebenem polymerem Wandmaterial entstehen.

3.2.1. Wandbildung aus monomeren oder oligomeren Ausgangsstoffen durch Polykondensation und Polyaddition

Ein sehr bekanntes Verkapselungsverfahren beruht auf dem Prinzip der Grenzflächen-Polykondensation^[25]. Man löst die eine Monomerkomponente, z. B. Äthylendiamin, in Wasser und überschichtet diese Lösung mit der Lösung der anderen Komponente, z. B. Terephthalsäuredichlorid in Toluol. Augenblicklich bildet sich an der Grenzfläche der beiden miteinander nicht mischbaren Phasen ein in beiden Phasen unlöslicher Polyamidfilm. Ruus^[14] und später Vandegaer^[26] modifizierten dies Verfahren. Eine Lösung von z. B. Terephthalsäuredichlorid in Toluol wird unter kräftigem Rühren in überschüssigem Wasser mit Polyvinylalkohol als Schutzkolloid dispergiert. Dieser Emulsion wird langsam eine wässrige Äthylendiamin-Lösung zugeführt, die Natronlauge zum Abfangen der freiwerdenden Säure enthält. Die beiden Monomere reagieren sofort an der Grenzfläche der Toluoltröpfchen zum Wasser zu festem Polyamid. Das Ergebnis sind Kapseln mit Toluol als Kernmaterial (Abb. 8).

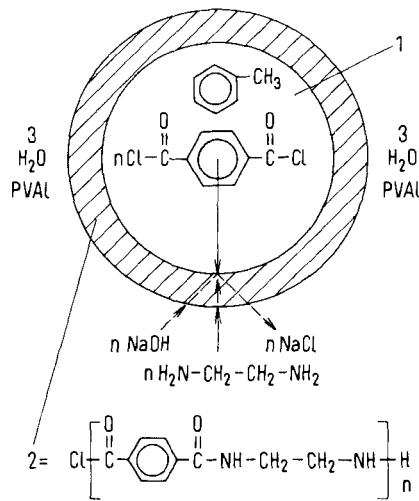
Das Verfahren ist im Prinzip sehr einfach. Die Monomere bilden sehr schnell die Kapselwand, deren Dicke einem Grenzwert zustrebt, der durch die Diffusionsbehinderung der Komponenten durch die Wand gegeben ist. Diese Verkapselungsart bietet sich vor allem für Laboratoriumsversuche und für das Studium der Kapselherstellung, wie der entstehenden Durchmesser, der Permeabilität der Wand und des Ladungszustandes der Kapseln in Abhängigkeit von den Kernmaterialien an^[27, 25]. Die Reaktivität der Monomere setzt der Auswahl von Kernmaterial und Kontinuum Grenzen.

Die Eigenschaften des Kapselwandpolymers lassen sich durch Wahl der Diamine oder Säuredichloride – z. B. Hexamethylendiamin, Phthaloyldichlorid, Sebacoylchlorid, Phosgen – variieren. Triamine führen zur Vernetzung und ermöglichen es somit, die Permeabilität der Kapselwand zu verringern.

Nach diesem Verfahren gelingt es, z. B. durch Eindüsen einer wässrigen Diäthylentriaminlösung in eine Terephthalsäuredichloridlösung in Benzin Kapseln zu erzeugen, die Wasser als Kernflüssigkeit enthalten.

Anstelle der Säurechloride lassen sich auch Isocyanate oder Polyisocyanate für die Verkapselung einsetzen^[28, 29]. In einigen Fällen werden sie mit den Säurechloriden kombiniert.

Ein anderes Verfahren geht von Harnstoff-Formaldehyd-Vorkondensaten aus. In der wässrigen Lösung des Vorkondensates wird das Kernmaterial dispergiert und durch Ansäuern die Aushärtung des Vorkondensates in Gang gesetzt.



Das mit fortschreitender Kondensation unlöslicher werdende Harz scheidet sich auf den Kernmaterialteilchen ab, und man erhält Mikrokapseln von 1–5000 µm Durchmesser^[30].

Es ist auch ein Verfahren bekannt, bei dem in der Kernphase gelöstes, monomeres Styrol durch Polymerisation unlöslich wird und sich dabei als Hülle abscheidet^[31].

3.2.2. Wандbildung aus vorgegebenem polymerem Material

Die Mikroverkapselungsverfahren dieses Typs sind sehr zahlreich. Gemeinsam ist den meisten, daß man das polymere Wandmaterial löst und die Lösung zur Kernphase oder häufiger zur kontinuierlichen Phase gibt. Nachdem das Kernmaterial in der kontinuierlichen Phase auf die gewünschte Teilchengröße dispergiert worden ist, wird das polymere Wandmaterial an der Grenzfläche als dritte Phase abgeschieden. Das geschieht durch allmähliches Ausfällen des Polymers. Man benutzt dazu Fällmittel oder Temperaturänderungen oder entfernt das Lösungsmittel durch Verdünnen oder Destillation. Dabei darf sich der Zerteilungszustand des Kernmaterials nicht ändern. Die Verkapselung wird also durch eine Phasentrennung, in speziellen Fällen durch Koazervation oder Komplex-Koazervation erreicht. Zur Auswahl des Wandmaterials können die Löslichkeitsparameter^[8] herangezogen werden (vgl. Tabelle 2): Sie müssen zwischen denen des Kernmaterials und des Kontinuums liegen.

Die Verkapselung von wasserlöslichen Feststoffen wie Ammoniumdichromatpulver gelingt, wenn man sie in einer Lösung von Äthylcellulose in Toluol/Äthanol (4:1) dispergiert und das Ganze auf 70°C erwärmt. Durch langsames Zugeben einer Petroleumfraktion scheidet sich die Äthylcellulosephase auf den Teilchen ab. Nach Zugabe der Petroleumfraktion im Überschuß können die Kapseln durch Abdekantieren gewonnen werden^[32].

Als weitere Beispiele sind Ammoniumnitrat in Äthylcellulose^[33] oder Nitrocellulosekapseln zu nennen^[34]. Aktivkohle^[10] und Phenobarbiton^[35] wurden ebenfalls eingekapselt.

Wasser- oder Glycerintröpfchen lassen sich mit einem partiell verseiften Äthylen-Vinylacetat-Copolymer umhüllen. Das Wandmaterial wird in Toluol gelöst, erhitzt und unter Rühren mit einer Lösung von Polydimethylsiloxan in Toluol (1:1)

sowie mit dem einzukapselnden Glycerin versetzt. Es entstehen drei Phasen: die kontinuierliche Phase mit Polydimethylsiloxan in Toluol, die Glycerinphase als Kern der Mikrokapseln und eine Lösung des Wandpolymers in Toluol, welche die Glycerinphase umschließt. Die Mikrokapseln werden nach Abkühlen und Vernetzen des Wandmaterials mit Toluoldiisocyanat separiert^[36].

Bei einem technisch sicher zu handhabenden Mikroverkapselungsverfahren^[37] wird ein Copolymerisat benutzt, das aus hydrophilen und hydrophoben Monomereinheiten besteht. Es ist unlöslich sowohl im Kernmaterial, z. B. Kohlenwasserstoffen, als auch in Wasser. Das Copolymer aus Acryl- und Methacrylsäure-Derivaten wird in niedrig siedenden Solventien, z. B. Chloroform und Isopropanol, gelöst und unter heftigem Rühren in eine Emulsion des Kernmaterials in Wasser gegeben. Das Wasser als äußere Phase enthält ein Schutzkolloid, z. B. Polyvinylpyrrolidon. Beim Dispergieren werden die Kernmaterialtröpfchen von der Polymerlösung umhüllt. Dabei verteilen sich die organischen Solventien je nach Löslichkeit sofort auf die Kernphase, die Wasserphase und die Wandmaterialphase. Die Änderung der Lösungsmittelzusammensetzung ruft die Abscheidung der Wandmaterialphase in hochviskoser Form hervor. Durch Destillation werden die niedrig siedenden Solventien entfernt, wobei sich die Wand lösungsmittelfrei abscheidet. Das Wandmaterial kann anschließend durch Formaldehyd, Dialdehyde oder Diamine vernetzt werden. Es fällt eine 16- bis 30proz. Kapseldispersion an, die aus Einzelkapseln von z. B. 6–12 µm Durchmesser besteht (vgl. Abb. 1 a).

3.2.2.1. Koazervation

Beim Überführen eines lyophilen Kolloides aus dem Solzustand in den eines festen Präzipitates durch Ausfällung kann ein Zwischenzustand auftreten. Dieser ist dadurch gekennzeichnet, daß sich das vorher gleichmäßig verteilte Kolloid oder Polymer in einer zweiten, noch flüssigen, lösungsmittelhaltigen Phase ausscheidet. Diesen Vorgang nannten *Bungenberg de Jong* und *Kruyt*^[38] Koazervation (acervus, lat. der Haufen), die Ausscheidung das Koazervat.

Die Koazervation, durch Salzzugabe, Fällmittelzugabe, Verdünnen oder pH-Veränderung erzeugt, beginnt mit der Ausscheidung feinster Koazervattröpfchen, wobei sich das vorher nahezu klare Sol trübt (Mikrokoazervation). Diese Tröpfchen koaleszieren zu größeren (Makrokoazervation), bis schließlich eine zusammenhängende Koazervatphase entsteht, die praktisch alles Polymer enthält. Die Koazervattröpfchen zeigen die Neigung, feste Teilchen, z. B. Farbstoffe, die im Sol vorhanden sind, einzuschließen.

Dieses Phänomen nutzte *Green*^[39] zur Mikroverkapselung von feinstverteilten Farbbildnerlösungen aus, die er in der polymeren Lösung vor der Koazervation zerteilt oder dispergierte (Abb. 9). Das technisch wichtigste Koazervationsverfahren ist die Komplexkoazervation.

3.2.2.2. Verkapselung durch Komplexkoazervation

Unter Komplexkoazervation ist die gegenseitige Ausfällung zweier entgegengesetzte geladener Sole oder Polymere in Lösung zu verstehen. Man nimmt eine Gelatinelösung, vermischt sie mit einer Gummi-arabicum-Lösung, z. B. bei pH = 4.5, und verdünnt (Abb. 10) oder stellt den pH-Wert der verdünnten Lösung langsam auf 4.5 ein. Gelatine ist ein amphoteres Polymer mit einem isoelektrischen Punkt bei pH = 8. Mit dem

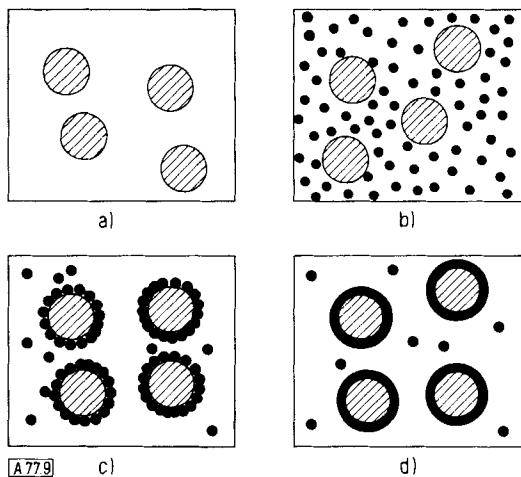


Abb. 9. Mikroverkapselung nach dem Koazervationsverfahren, schematisch.
a) Dispergierte Kernmaterialtröpfchen in Gelatine/Gummi-arabicum-Lösung; b) Beginn der Koazervation durch Ausscheidung des feinteiligen Mikrokoazervates aus der Lösung; c) allmähliche Abscheidung des Mikrokoazervates an der Oberfläche der Kernmaterialtröpfchen; d) Koaleszenz des Mikrokoazervates zur Wandmaterialphase.

Ansäuern der Lösung lädt sich das Polymer positiv auf, und es kommt zur Wechselwirkung mit dem stets negativ geladenen Gummi arabicum. Da die Gelatinelösung bei Raumtemperatur geliert, führt man die Komplexkoazervation oberhalb der Gelierungstemperatur von 37°C durch.

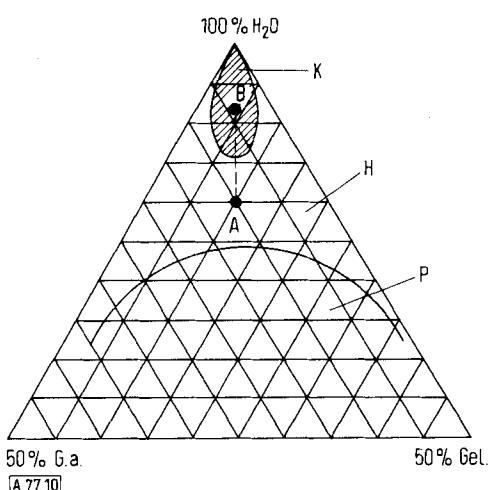


Abb. 10. Dreistoffdiagramm für die Komplexkoazervation von Gelatine (Gel.) und Gummi arabicum (G. a.) durch Verdünnen mit Wasser bei pH = 4.5; Verdünnungsvorgang: Linie von A nach B; K = Gebiet des Komplexkoazervates (beide Polymere sind im Koazervat); H = Gebiet homogener Lösung, P = Gebiet, in dem die beiden Polymere in verschiedenen Phasen vorliegen (nach [39]).

Bei der technischen Mikroverkapselung durch Komplexkoazervation arbeitet man etwa folgendermaßen: In einem Rührkessel legt man die Lösung des gelierbaren hydrophilen Polymers Gelatine vor und emulgiert darin das Kernmaterial, z.B. die Farbbildnerlösung, bis zur gewünschten Teilchengröße von z.B. 2–5 µm. Sodann gibt man die Gummi-arabicum-Lösung hinzu. Die Koazervation tritt unter ständigem Rühren ein. Anschließend kühlte man den Ansatz von 50°C auf 5 bis 10°C, wobei das um die Kernphase abgeschiedene Gelatine/Gummi-arabicum-Komplexkoazervat geliert, versetzt mit Glutardialdehyd oder Formaldehyd und härtet durch langsame Zugabe von Natronlauge, bis ein pH-Wert von 9–10 erreicht ist.

Nach diesem Verfahren werden z. B. Mikrokapseln für Reaktionsdurchschreibepapiere (Abschnitt 4.1.1 und 4.1.2) hergestellt. Die so erhaltenen Mikrokapseln sind mehr oder weniger zu traubenartigen Gebilden agglomeriert (vgl. Abb. 1b). Durch geeignete Maßnahmen lässt sich die Agglomeration verhindern^[40].

3.2.2.3. Verkapselung durch chemische Reaktion des Polymers

Man dispergiert die Lösung eines verseifbaren Cellulose-Derivats im Kernmaterial, z. B. der Lösung des Anilinfarbstoffes Ceresblau GN in einem Gemisch aus 68 Teilen Cyclohexanon und 25 Teilen Diphenoxyläthylformal in Wasser, das Natronlauge und etwas Dispersiermittel enthält. Das gelöste Cellulose-Derivat verseift sodann, wobei sich ein in Wasser und im Kernmaterial unlöslicher Cellulosefilm auf dem Kernmaterial als dritte Phase abscheidet. Es entstehen Kapseln von 30–50 µm Durchmesser, die man nach dem Waschen isolieren kann^[41].

4. Anwendungsbeispiele

4.1. Mikrokapseln mit undurchlässiger Hülle

4.1.1. Reaktionsdurchschreibepapiere

Früher fertigte man Durchschriften allein dadurch an, daß man zwischen Original und Durchschriftblatt ein Kohle- oder Kopierpapier einlegte und die Kohle durch den Druck des Schreibgerätes auf das unterliegende Blatt übertrug. Dieses Verfahren ist einfach, hat aber Nachteile. Das Kohlepapier erhöht die Dicke des Papiersatzes. Der Satz verschiebt sich leicht und ist deshalb schwer zu handhaben. Das Kohlepapier färbt leicht auf die Finger und das Durchschriftblatt ab. Die Durchschrift ist nicht sehr wischfest. Bei der Vernichtung der Papiere treten Umweltprobleme auf.

Diese Nachteile hatten schon früh den Wunsch nach einem besseren, „sauberen“ Verfahren ausgelöst. Inzwischen sind mehrere neue mechanische und ein chemisch reaktives Durchschreibepapier bekannt geworden. Letzteres hat sich als „Reaktionsdurchschreibepapier“ oder „Farbreaktionspapier“ und „Carbonless Copypaper“ oder „Carbonless Paper“ eingeführt. Für 1974 schätzt man einen Verbrauch von ca. 500 000 Tonnen Reaktionsdurchschreibepapier in der westlichen Hemisphäre einschließlich Japan; das entspricht 50 000 Tonnen Mikrokapseln. Der Anteil des Reaktionsdurchschreibepapiers am Markt für Durchschreibepapiere variiert von Land zu Land zwischen 7 und 40%^[42].

Beim Reaktionsdurchschreibepapier wird statt der Kohle die Lösung eines farbbildenden Stoffes („dye-precursor“) auf eine speziell präparierte Oberfläche des darunterliegenden Durchschreibebogens übertragen, an der sich der Farbstoff entwickelt.

Zu diesem Zweck versah man zuerst die Rückseite des Oberblattes mit einer Art Schaumbeschichtung, in deren Hohlräumen sich die Farbbildnerlösung befand. Diese Anordnung hat aber zu keinem großen Erfolg geführt^[43]. Erst als Green^[39] die Ummantelung von feinsten Tröpfchen der Farbbildnerlösung mit Gelatine zu Mikrokapseln durch Komplexkoazervation gelang, kam der entscheidende Durchbruch. Gleichzeitig begann die Entwicklung der Mikroverkapselung.

4.1.2. Aufbau und Wirkungsweise der Reaktionsdurchschreibepapiere

Wie sind nun heute Reaktionsdurchschreibepapiere aufgebaut? Betrachten wir zuerst einen einfachen Formularsatz für eine Rechnung oder eine Überweisung, bei der zwei Durchschläge verlangt werden. Das Ober- oder CB-Blatt („coated back“) trägt auf der Rückseite die Mikrokapselschicht. Darunter liegt ein Mittel- oder CFB-Blatt („coated front and back“), das auf der Vorderseite die Entwicklerschicht und auf der Rückseite die Kapseln trägt. Darunter liegt das Unter- oder CF-Blatt („coated front“) mit der Entwicklerschicht auf der Vorderseite.

Durch Rasterelektronenmikroskopie (REM) lassen sich diese Schichten abbilden. Abbildung 11a zeigt die Oberfläche eines unbeschalteten Papiers, Abbildung 11b das gleiche Papier mit dem Entwickler. Als solcher dient ein aktives Adsorbens ($7\text{--}8\text{ g/m}^2$). Die Entwicklerschicht besteht aus aktivierten anorganischen Pigmenten, z. B. Attapulgit, Bleicherde, Kieselgel und Natriumaluminumsilicaten^[44], die zusammen mit einem Binder, z. B. einer Polymerdispersion, fixiert werden. Neuerdings werden auch organische Substanzen wie Phenolharze^[45] und Salze der Salicylsäure als Entwickler eingesetzt.

Abbildung 11c zeigt eine Mikrokapselschicht von der Rückseite des Ober- oder CB-Blattes (5 g Kapseln/m^2). Die traubig aggregierten Gelatine-Kapseln sind in Bindemittel eingebettet. Celluloseschliff-Teilchen, die dem Strich als Abstandshalter zugesetzt werden, verhindern die vorzeitige Zerstörung von Kapseln. Neuerdings werden auch Stärke und andere Pulver als Abstandshalter verwendet.

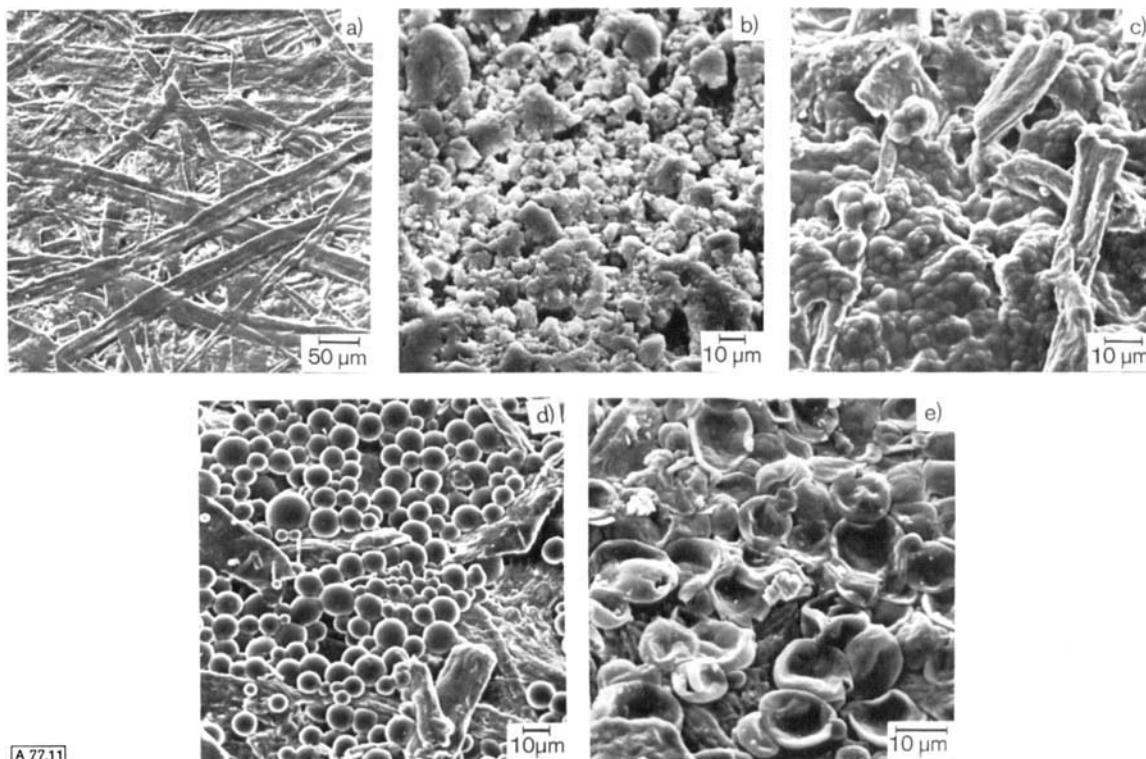


Abb. 11. a) Unbeschaltete Papieroberfläche. b) Reaktionsdurchschreibepapier; mit aktiviertem Ton als Entwickler beschichtetes Unter- oder CF-Blatt. c) Mit der Farbbildnerlösung gefüllte Gelatine-Mikrokapseln auf der Rückseite des Ober- oder CB-Blattes. Die Kapseln wurden durch Komplexkoazervation hergestellt. Celluloseschliff dient als Abstandshalter. d) Mit der Farbbildnerlösung gefüllte Einzelmikrokapseln aus einem Acrylatcopolymer auf der Rückseite des Ober- oder CB-Blattes. Die Kapseln wurden nach dem Phasentrennverfahren hergestellt. Celluloseschliff dient als Abstandshalter. e) Die in Abb. 11 d gezeigten Kapseln nach dem Schreibprozeß. (REM-Aufnahmen.)

In Abbildung 11d ist eine Beschichtung aus Einzelmikrokapseln wiedergegeben, die sich auf der Rückseite eines Ober-

oder CB-Blattes befindet. Die Wand der nach dem Phasentrennverfahren hergestellten Kapseln besteht aus einem Acrylatcopolymer. In Abbildung 11e sind diese Kapseln nach dem Schreibvorgang zu sehen.

Der Inhalt der Kapseln besteht bei den meisten handelsüblichen Papieren aus zwei Farbbildnern: 3,3-Bis(*p*-dimethylaminophenyl)-6-dimethylaminophthalid (Kristallviolettlacon, siehe Abb. 12) und *N*-Benzoylleukomethylenblau (siehe Abb. 13). Die beiden Farbbildner sind in hochsiedenden Kohlenwasserstoffen wie Polyphenyl-Derivaten^[46], Alkylnaphthalinen^[47], Alkylbenzolen^[48] allein oder in Mischung mit hochsiedenden Benzinen (4- bis 6proz. Lösungen) gelöst. Auf 20–30 Gew.-Teile Wandmaterial werden 60–90 Gew.-Teile Kernmaterial (Farbbildnerlösung) eingesetzt.

Kristallviolettlacon entwickelt auf dem Adsorbens innerhalb von Sekunden einen blauen Farbton. Wie bei allen Triphenylmethansfarbstoffen ist dieser nicht sehr beständig, besonders am Licht. *N*-Benzoylleukomethylenblau entwickelt in Wochen einen blaugrünen Farbton, der wesentlich dauerhafter ist. Die Kombination der Farbbildner ergibt demnach zuerst eine blaue, später eine stabile blaugrüne Durchschrift.

Zur Entwicklung der Farbe aus Kristallviolettlacon wird der Lactonring an der festen, aktivierten Oberfläche des Adsorbens nach Chemisorption des Moleküls geöffnet^[*] (Abb. 12).

Aus *N*-Benzoylleukomethylenblau entwickelt sich die Farbe durch Hydrolyse und Photooxidation am aktivierten Adsorbens^[49].

Durch Auswahl geeigneter Farbbildner, z. B. eines blauen, roten und gelben oder eines grünblauen und roten kann man schwarze Durchschriften erzielen^[50].

[*] H. Feichtmayr, Farbenforschungslaboratorium der BASF AG, persönliche Mitteilung.

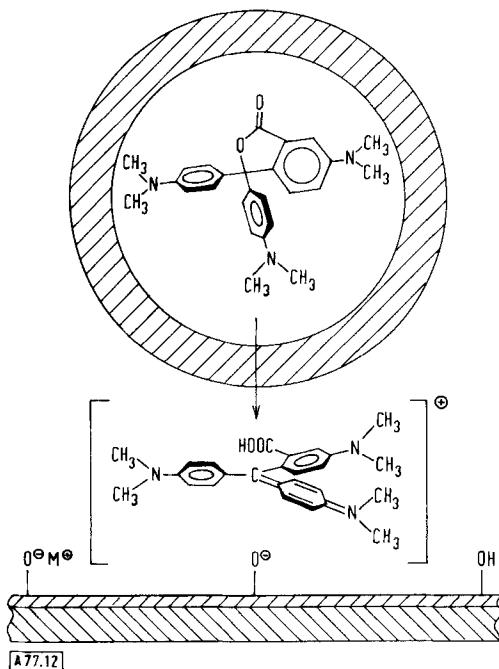


Abb. 12. Farbentwicklung aus Kristallviolett-lacton in der Leukoform (oben) durch Bildung des blauen Farbstoff-Kations an der Entwicklerschicht (unten).

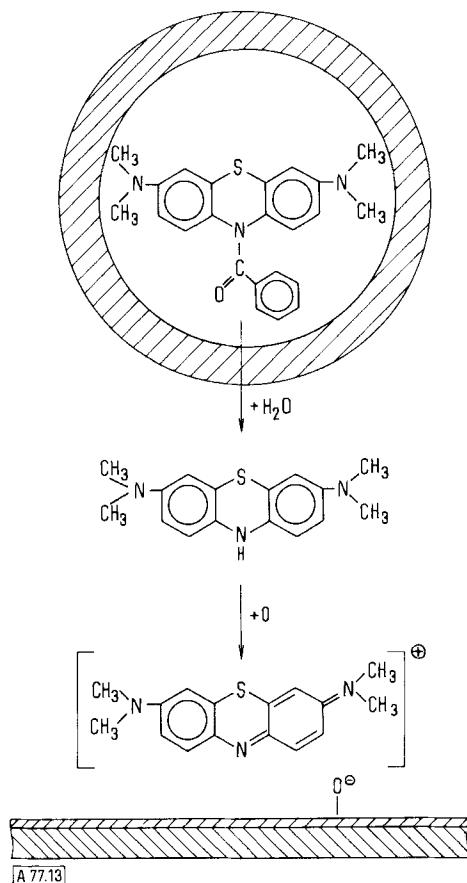


Abb. 13. Farbentwicklung aus *N*-Benzoylleukomethylenblau (oben) durch langsame Hydrolyse zum Leukomethylenblau (Mitte) und dessen schnelle Photooxidation zum Farbstoff-Kation an der Entwicklerschicht (unten).

Trägt man auf die Vorderseite eines Papierblattes Kapseln und aktives Adsorbens (Entwickler) zusammen auf, so erhält man ein „Einschichtpapier“ („self-contained paper“). Wo Kapseln zerstört werden, tritt sofort eine Markierung durch den sich entwickelnden Farbbildner auf. Diese Papiere ergeben

infolgedessen auch in Kombination mit unpräpariertem Papier Durchschriften.

4.1.3. Weitere Anwendungen von Mikrokapseln mit undurchlässigen Hüllen

Flüssige Kristalle vom Typ der Cholesterinester schützt man durch Mikroverkapselung in 10–30 µm großen Kapseln vor UV-Licht, Feuchtigkeit (Hydrolyse) und Verunreinigungen^[51]. Sie sind in dieser Form leicht applizierbar. Man benutzt ihre Eigenschaft, die Farbe mit der Temperatur zu verändern, in der medizinischen Diagnostik zur Bestimmung der Hauttemperaturcharakteristik^[52, 53] und auf anderen Gebieten^[54].

Zur Herstellung von Leichtpapieren versucht man Hohlkugeln mit Durchmessern von 25–28 µm als Leichtpigment einzusetzen^[55]. Sie werden durch Emulsionspolymerisation^[56] von Vinylidenchlorid und anschließendes Expandieren der Isobutan als Treibmittel enthaltenden Polymerteilchen zu hohlen Mikrokapseln hergestellt.

Die Reizwirkung von feuerhemmenden Substanzen auf Haut und Schleimhäute, vor allem von halogenierten organischen Verbindungen, lässt sich durch Mikroverkapselung wesentlich verringern. Die Verträglichkeit der verkapselten Substanzen mit polymeren Systemen wird gesteigert, die Einarbeitung in diese verbessert. Im Falle eines Brandes öffnen sich die Kapseln infolge der Hitze und geben die feuerhemmende Substanz frei^[57].

Auch bei Klebstoffen, vor allem Zweikomponenten-Klebstoffen, bietet die Mikroverkapselung Vorteile. Bei ungesättigten Polyester oder bei Epoxiden verkapselt man die flüssigen Komponenten^[58]. Die Kapseln (Durchmesser 25–150 µm) werden zusammen mit dem Binder und der zweiten Komponente verarbeitet und z. B. im Flugzeug^[60] und Automobilbau^[61] auf Schrauben^[59] oder Nieten aufgebracht. Der Inhalt der Kapseln wird beim Vernieten oder Verschrauben freigesetzt. Man erreicht eine Metall-Metall-Verklebung zusammen mit einem Antikorrosionseffekt.

Verkapselt man flüssige Härtler wie Triäthylentetramin und Hexamethylentetramin, so kann man in Mischungen mit Epoxiden ein langsames Herausdiffundieren und Reagieren nicht vermeiden. Immerhin verlängern sich die Zeiten bis zum Erstarren der Mischung auf zehn Tage bis acht Wochen. Zur vollständigen Freigabe wird die Mischung erwärmt^[62].

Mikroverkapselte Aromen, Treibmittel für Backwaren, Gärungsmittel, Öle und Fette werden in der Nahrungsmittelindustrie häufig verwendet. Der Wirkstoffgehalt („Aktivgehalt“) der Kapseln beträgt 50–90 %. Die Freisetzung erfolgt durch Hitze, durch Druck (Kaugummi) oder Auflösung der Wand (oberhalb 40 °C). Als Wandmaterialien werden natürliche oder synthetische Polymere eingesetzt, die den strengen Lebensmittelgesetzen der USA entsprechen, z. B. Gelatine, Gummi arabicum und Cellulose-Derivate.

Man hat sich auch bemüht, ein genügend feinteiliges Fischfutter für die ausgeschlüpfte Brut zu entwickeln, doch ist noch keine geeignete Zusammensetzung gefunden worden^[63]. Durch Verfütterung von eingekapselten ungesättigten Pflanzenfetten an Rindvieh gelingt es, Milch mit einem höheren Anteil ungesättigter Fette zu erzeugen. Die Kapselwände schützen die ungesättigten Fette vor einer enzymatischen Hydrierung beim Durchgang durch den Magentrakt und öffnen sich erst später im sauren Verdauungstrakt, wo die Fette hydrolysieren^[64]. Vitamine und Hormone als Futtermittelzu-

sätze werden durch Verkapselung vor Abbau und Oxidation geschützt.

Für Haushaltswaschmittel wurden Aufheller (zum Schutz vor Bleichmitteln), Bleichmittel und Riechstoffe verkapselt^[65].

Auch bei Rattengiften wird die Mikroverkapselung versucht, um den Geschmack zu neutralisieren und somit den aufgenommenen Anteil zu erhöhen. Diese Erwartung hat sich erfüllt, doch ist nicht sicher, ob auch die Sterblichkeit der Ratten steigt. Man nimmt an, daß der Freigabevorgang noch nicht genügend beherrscht wird^[66].

Zur Bekämpfung der Feuerameise wurden die Mirex-Kapseln entwickelt. Durch die Einkapselung des Insektizids wird die Anwendungsdosis auf die Hälfte bis ein Viertel reduziert^[67, 68].

4.2. Mikrokapseln mit gesteuerter Freigabe des Inhalts

Im landwirtschaftlichen Bereich ist die Umhüllung von leicht löslichen Düngerkörnern^[69] seit langem bekannt. Wachs, Harze, Asphalt, aber auch Kunststoffe aus Harnstoff-Formaldehyd-Harz, Polystyrol, Polyäthylen bis hin zu Polyepoxidien und Polyurethanen wurden zur Umhüllung eingesetzt. Eine gleichmäßig verringerte Auflösungsgeschwindigkeit erzielt man sowohl durch Mehrfachbeschichtung – z. B. von Ammoniumnitrat, wobei die Hydrophilie des Wandmaterials zu den äußeren Schichten hin abnehmen soll^[70] – als auch durch Einfachbeschichtung von Volldüngern.

Abbildung 14 demonstriert die Freigabe des Stickstoffs aus einem mit 1–10 Gew.-% Polybutadien verkapselten Volldünger, der bis zu einer Wachstumsperiode, d. h. 6–9 Monate, wirksam ist^[71]. Die Kombination von Aminoplastharzen mit zahlreichen Polymerisaten ergibt ähnliche Resultate^[72]. Mit Schwefel umhüllter Harnstoff^[73] und eine mit Wachs umhüllte Düngerlösung^[74], die für den Kleingärtner bestimmt ist, wurden ebenfalls entwickelt.

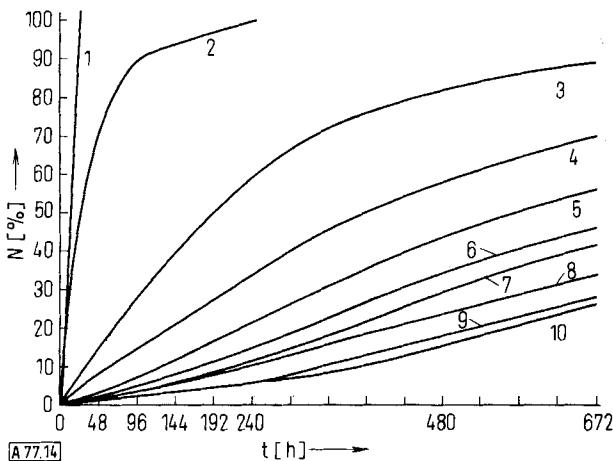


Abb. 14. Nährstoffabgabe (in % Stickstoff) mit der Zeit t bei der Wasserlage rung eines mit 1–10 Gew.-% Polybutadien ummantelten Volldüngers ($13\text{N}/13\text{P}_2\text{O}_5/21\text{K}_2\text{O}$), Korngröße 2–4 mm (nach [71]).

Durch die Verkapselung wird eine hohe lokale Düngerkonzentration vermieden und die Zahl der Anwendungen verringert. Bei geringen Hüllenmaterialmengen, z. B. weniger als ca. 1 % Polybutadien auf Düngerkörnern von 2–4 mm Durchmesser, erhält man nicht staubende und nicht verbackende Körner^[75].

Die Umhüllung von Saatgut verzögert die Keimung derart, daß man Sommergetreide bereits im Herbst säen kann. Damit

erreicht man ein sehr frühzeitiges Aufgehen der Saat im Frühjahr^[76].

Das Insektizid Methylparathion konnte mit einem Polyamid verkapselt werden^[26], dessen Vernetzungsgrad die Freigabegeschwindigkeit bestimmt. Methylparathion (O,O -Dimethyl- O -(*p*-nitrophenyl)thiophosphat) hat eine geringe Persistenz von einigen Stunden bis zu einigen Tagen und ist sehr toxisch. Durch den Einschluß in Kapseln mit Durchmessern von 30–50 µm konnte die Persistenz erhöht und die Toxizität auf $\frac{1}{2}$ erniedrigt werden. Die langsame Abgabe durch Diffusion und die höhere Persistenz erlauben geringere Dosen bei geringerer Zahl der Anwendungen^[77, 68]. Ein derartiges Produkt ist für Kulturen aus Baumwolle, Luzerne und Süßmais seit 1974 in den USA zugelassen.

Kupfersulfat wird als Wasser-Herbizid (Algizid) eingekapselt^[68]. Die Kapseln (1600 µm Durchmesser) sind nicht mehr verspritzbar. Sie sinken im Wasser zu Boden und geben das Kupfersulfat durch Diffusion durch Mikroporen oder nach biologischem Abbau der Kapselwand langsam frei. Felduntersuchungen mit verkapselten Insektenlockstoffen und Pheromonen sind im Gange^[63].

In der Galenik versucht man durch langsame Freigabe des Medikaments aus der Mikrokapsel eine Depotwirkung zu erzielen und Überdosen sofort nach der Einnahme zu verhindern^[78, 79, 11, 6, 35]. Daneben kann auch die Geschmacksmaskierung^[80, 81] oder der Schutz vor Oxidation^[82] im Vordergrund stehen. Als Kapselwandmaterialien werden Gelatine, Gummi arabicum, Hydroxystearylalkohol, Glycerinmonostearat, Natriumalginat, Äthylcellulose und Carboxymethylcellulose eingesetzt.

In der kosmetischen Industrie sind es Deodorantien, Parfüme^[65, 83] und Antitranspirantien^[84], deren Abgabe man durch Mikroverkapselung steuern, d. h. deren Wirkung man verlängern kann.

4.3. Mikrokapseln mit semipermeabler Hülle

Mikrokapseln mit semipermeabler Hülle bieten gute Voraussetzungen zur Trennung von Stoffsystemen. Als Füllung in Säulen sind sie einfach und sauber einzusetzen. Infolge ihrer sehr geringen Ausmaße besitzen sie bezogen auf das Volumen eine riesige Oberfläche. Ihre dünnen, membranartigen Hüllen sind sehr stabil und lassen eine hohe Austauschgeschwindigkeit zu.

Kondo et al.^[85] fanden bei verkapselten Elektrolyten eine sehr geringe Permeabilitätskonstante (10^{-8} cm/s). Die Wände der 2 µm großen Kapseln wurden durch Grenzflächenkondensation aus Äthylendiamin und Terephthalsäuredichlorid hergestellt. Die Diffusion folgt dem Fickschen Gesetz.

Thies et al. setzten wasserenthaltende Mikrokapseln für die Flüssig/Flüssig-Extraktion von Äthylamin, Nitrilotriäthanol (Triäthanolamin) und Triäthylentetramin in Chloroform oder Toluol ein^[86]. Die Kapseln hatten Wände aus teilweise hydrolysiertem Äthilen-Vinylacetat-Copolymer, das mit Isocyanat vernetzt worden war^[36] und nahmen die Amine bis zu einem Grenzwert vollständig auf. Für die Experimente genügte eine normale chromatographische Säule.

Mikroverkapselte Aktivkohle^[10] (siehe Abb. 6) wurde u. a. zur Gewinnung und Reinigung von Kanamycin, Tuberactinomycin aus der Mutterlauge, Lysozym aus Eiweiß und zur Entfärbung von Protease-Lösung verwendet.

Mikrokapseln mit semipermeablen Hüllen gleichen den natürlichen biologischen Zellen und Mitochondrien. Chang^[9, 87] hat eine Reihe von Mikrokapseln mit unterschiedlicher Selektivität (siehe Abb. 5) und Reaktivität hergestellt („künstliche Zellen“). Die Hüllen wurden meist durch Grenzflächenkondensation erhalten. Dabei erlaubt die Wahl und Kombination der Monomere die Gewinnung sehr unterschiedlicher Hüllen, die erhebliche Binnendrucke aushalten. Eingekapselt wurden Enzyme, einzeln und in Kombination. Urease, Carboanhydrase, Trypsin, Katalase, Asparaginase, Lipase, Lactase und das Hämolsat von roten Blutkörperchen sind in verkapselter Form aktiv. Die eingekapselten Enzyme sind bei hoher Proteinkonzentration stabiler als in freier Form^[87].

Chang versucht die künstlichen Zellen zum Aufbau von künstlichen Organen, zur Behandlung bei Nieren- und Leberversagen sowie bei Drogenvergiftungen einzusetzen. Um die Mikrokapseln blutverträglich zu machen, werden sie mit Albumin beschichtet.

Mikroverkapselte Urease wandelt selektiv Harnstoff in Ammoniak um^[88]. In einer außerhalb des Körpers befindlichen Austauschkammer kann damit im Blut enthaltener Harnstoff umgesetzt werden. Das Ammoniak muß durch ein spezielles Adsorbens gebunden werden^[89]. Durch mikroverkapselte Asparaginase kann selektiv Asparagin entfernt werden. Dadurch wird das Wachstum asparaginhaltiger Tumoren unterdrückt. Die Entfernung urämischer Toxine gelingt mit mikroverkapselter Aktivkohle. Die Adsorption vollzieht sich sehr schnell^[88].

Eine künstliche Niere auf dieser Basis ist seit vier Jahren im klinischen Einsatz. Die kleine Apparatur enthält 300 ml Mikrokapseln (Durchmesser ca. 200 µm), deren Oberfläche (2.25 m^2) mehr als doppelt so groß wie bei einer künstlichen Niere des Standardtyps ist (1 m^2). Infolge der sehr dünnen Membranen (0.05 µm) ergibt sich eine 200fach höhere Transportgeschwindigkeit. Daher konnte die Behandlungszeit des Patienten von 6–12 auf 2 Stunden reduziert werden^[87].

5. Schlußbemerkung

Am Anfang der Entwicklung der Mikroverkapselung wurde die Undurchlässigkeit der Kapselhülle angestrebt. Die Kernsubstanz kann dann nur durch Zerstörung der Kapselwand in Freiheit gesetzt und so z. B. einer Reaktion zugeführt werden. Dieses Verfahren hat schnell, vor allem bei der Verkapselung von Farbbildnerlösungen für Reaktionsdurchschreibepapiere, große wirtschaftliche Bedeutung erlangt. Die Verkapselung erfolgte zuerst durch Abscheidung von Gelatinehüllen auf den Flüssigkeitströpfchen einer wäßrigen Emulsion. Im Laufe der Entwicklung fand man neue Verfahren und lernte, neue natürliche wie vor allem synthetische Polymere als Wandmaterial einzusetzen.

Man befaßt sich jetzt mit Hüllen, die eine langsame Abgabe der Kernsubstanz, z. B. Pharmaka, Dünger und Pflanzenschutzmittel, ermöglichen. Man versucht, eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe über längere Zeit zu erreichen und die schädlichen Überdosen zu Beginn der Anwendung zu vermeiden. Das aufkommende Umweltbewußtsein führt bei den Pflanzenschutzmitteln zu neuen Aufgabenstellungen, zu deren Bewältigung auch die Mikroverkapselung eingesetzt wird. Zur Erlangung der staatlichen Zulassung der verkapselten Wirkstoffe sind umfangreiche Versuche notwendig. Ein verkapseltes Insektizid ist bereits für einige Kulturen freigegeben.

Mikrokapseln mit semipermeablen Hüllen lassen sich auch für Trennprozesse verwenden. Besonders interessant ist ihr Einsatz im biochemischen und medizinischen Bereich. Hier können jetzt neben Adsorbentien Enzyme und Enzymsysteme stabil verkapselt werden. Diese Mikrokapseln gleichen künstlichen Zellen. In Säulen gepackt können sie Organkonturen leisten. Eine nur etwa fußballgroße künstliche Niere wird bereits klinisch erprobt.

Es ist noch viel Arbeit zu leisten, um die Eigenschaften der Kapseln den Bedingungen anzupassen und die Möglichkeiten der Mikroverkapselung auszuschöpfen. Man darf auf die weitere Entwicklung dieses Arbeitsgebietes gespannt sein.

Ein eingegangen am 5. Juni 1975 [A 77]

- [1] J. A. Herbig in Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology, 2nd Ed. Wiley, New York 1967, Vol. 13, 436.
- [2] C. A. Anderson et al.: Microencapsulation. Management Reports, Boston 1963.
- [3] M. Gutcho: Capsule Technology and Microencapsulation. Noyes Data Corp., Park Ridge, N. J. 1972.
- [4] L. A. Luzzi, J. Pharm. Sci. 59, 1367 (1970).
- [5] D. F. Müller, Verfahrenstechnik 6, 409 (1972).
- [6] P. L. Madan, J. C. Price u. L. A. Luzzi, 166th ACS-Meeting, Chicago, 33 Nr. 2, 589 (1973).
- [7] L. Si-Nang, P. F. Carlier, P. Delort, J. Gazzola u. D. Lafont, J. Pharm. Sci. 62, 452 (1973).
- [8] J. H. Hildebrand, J. Am. Chem. Soc. 57, 866 (1935); J. Hildebrand u. R. Scott: The Solubility of Nonelectrolytes, 3rd Ed. Reinhold, New York 1949; H. Burrell, Off. Dig. Fed. Soc. Paint Technol. 27, 726 (1955); VI. Fatipec-Kongress, 21 (1962); C. M. Hausen, J. Paint Technol. 39, 104 (1967).
- [9] T. M. S. Chang: Artificial Cells. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1972.
- [10] M. Morishita, M. Fukushima u. Y. Inaba, 166th ACS-Meeting, Chicago, 33 Nr. 2, 603 (1973).
- [11] J. R. Nixon, S. A. H. Khalil u. J. E. Carless, J. Pharm. Pharmacol. 20, 528 (1968).
- [12] N. Macaulay, US-Pat. 3016308 (1957), Moore Business Forms.
- [13] P. I. Wilson u. F. R. Johnston, DAS 1294932 (1965), Dunlop Rubber Co.
- [14] H. Ruus, DOS 1444415 (1962), US-Pat. 3429827 (1962), Moore Business Forms.
- [15] G. R. Sommerville, US-Pat. 3015128 (1960), Southwest Research Institute, Texas.
- [16] J. T. Goodwin u. G. R. Sommerville, 166th ACS-Meeting, Chicago, 33 Nr. 2, 611 (1973).
- [17] J. T. Goodwin u. G. R. Sommerville, Chemtech 4, 623 (1974).
- [18] R. P. Arens u. N. P. Sweeny, US-Pat. 3423489 (1966), Minnesota Mining and Manufacturing Co.
- [19] D. E. Wurster, US-Pat. 2648609 (1949), 2799241 (1949, 1953), Wisconsin Alumni Research Foundation.
- [20] T. M. Hinkes u. H. Hall, 166th ACS-Meeting, Chicago 33 Nr. 2, 545 (1973).
- [21] T. M. Hinkes, Vortrag beim Microencapsulation Course, Dez. 1972, Wisconsin Alumni Research Foundation, Madison, Wis.
- [22] G. Langer u. G. Yamate, US-Pat. 3159874 (1962), IIT Research Inst.
- [23] H. Skrobek, Verfahrenstechnik 4, 395 (1970).
- [24] C. A. Baer u. R. W. Steeves, US-Pat. 2846971 (1956), National Research Corp.
- [25] P. W. Morgan, Soc. Plast. Eng. J. 15, 485 (1959).
- [26] J. E. Vandegaer, US-Pat. 3577515 (1963), Pennwalt Corp.; J. E. Vandegaer, DAS 1519925 (1963), Wallace & Tiernan Inc.; J. E. Vandegaer u. F. G. Meier, US-Pat. 3575882 (1965), Pennwalt Corp.
- [27] Y. Shigeri, M. Koishi, T. Kondo, M. Shiba u. S. Tomioka, Kolloid-Z. Z. Polym. 249, 1051 (1971); M. Shiba, Y. Kawano, S. Tomioka, M. Koishi u. T. Kondo, ibid. 249, 1056 (1971); Y. Shigeri, M. Tomizawa, K. Takahashi, M. Koishi u. T. Kondo, Can. J. Chem. 49, 3623 (1971); M. Shiba, S. Tomioka, M. Koishi u. T. Kondo, Chem. Pharm. Bull. 18, 803 (1970); M. Koishi, M. Fukuhara u. T. Kondo, ibid. 17, 804 (1969); S. Suzuki, T. Kondo u. S. G. Mason, ibid. 16, 1629 (1968); Y. Shigeri, M. Koishi u. T. Kondo, Can. J. Chem. 48, 2047 (1970).
- [28] H. W. Mackinney, Franz. Pat. 1278621 (1959), IBM Corp.
- [29] H. B. Scher, DOS 2312059 (1972), Stauffer Chemical Co.
- [30] G. W. Marson, Can. Pat. 742643 (1961, 1962), DAS 1290799 (1962), Minnesota Mining and Manufacturing Co.
- [31] DBP 1096038 (1958), National Cash Register Co.
- [32] Brit. Pat. 920866 (1960), National Cash Register Co.
- [33] Österr. Pat. 227664 (1960), National Cash Register Co.

- [34] J. A. Herbig u. J. F. Hanny, DOS 1909385 (1968), National Cash Register Co.
- [35] N. N. Salib, Pharm. Ind. 34, 671 (1972).
- [36] R. G. Bayless, C. P. Shank, R. A. Botham u. D. W. Werkmeister, US-Pat. 3 674 704 (1971), National Cash Register Co.
- [37] G. Baum, R. Bachmann u. W. Sliwka, DOS 2119933 (1971), BASF; G. Baum, R. Bachmann, D. Ludsteck u. W. Sliwka, DOS 2237503 (1972), BASF.
- [38] H. G. Bungenberg de Jong u. H. R. Kruyt, Kolloid-Z. 50, 39 (1930).
- [39] B. K. Green, US-Pat. 2800458 (1953); B. K. Green u. L. Schleicher, US-Pat. 2800457 (1953), Österr. Pat. 199206 (1953), alle National Cash Register Co.
- [40] DAS 1082282 (1957), Belg. Pat. 695911 (1966), National Cash Register Co.; T. Tada, DOS 2261189 (1971), Kanzaki Paper Manufacturing Co.
- [41] L. Harbor, DOS 1519930 (1966), Günther Wagner, Pelikan-Werke.
- [42] N. Yamanobe, Kami-Pulp Gijutsu Times (Paper & Pulp Technical Times), März 1975.
- [43] DAS 1010822 (1953), National Cash Register Co.
- [44] DP 851806 (1948), DP 871604 (1944), National Cash Register Co.; L. Harbor, US-Pat. 3 293 060 (1956), Günther Wagner Pelikan-Werke.
- [45] R. E. Miller u. P. S. Phillips, US-Pat. 3 672 935 (1964, 1968); B. W. Brockett, R. E. Miller u. M. L. Hinkle, DOS 2228430 (1971), National Cash Register Co.
- [46] J. K. Sears, DOS 2251350 (1971), DOS 2306454 (1972), beide Monsanto Co.
- [47] A. Konishi, M. Takahashi, F. Kimura u. T. Toguchi, DOS 2134326 (1970, 1971), Kureha Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha; P. S. Phillips, Jr., US-Pat. 3 627 581 (1970), National Cash Register Co.
- [48] W. Sliwka, W.-J. Gaefke, T. Korth u. H. Hartmann, DOS 2213755 (1972), BASF.
- [49] H. A. Potts u. A. H. Wood, J. Appl. Chem. Biotechnol. 22, 651 (1972).
- [50] Brit. Pat. 1 222418 (1967), National Cash Register Co.
- [51] D. Churchill, J. V. Carmell, R. E. Miller u. P. D. Bouffard, DOS 1698092 (1967), US-Pat. 3 732 119 (1966), US-Pat. 3 697 297 (1966), National Cash Register Co.
- [52] T. W. Davison et al., Cancer 29, 1123 (1972).
- [53] Bassini, Rivista medico-scientifica Milano, Vol. XV, fascicolo 1-4 (1970).
- [54] S. Kubo, 166th ACS-Meeting, Chicago, 33 Nr. 2, 549 (1973).
- [55] D. L. Kenaga, Tappi 56, 157 (1973).
- [56] D. S. Morehouse, Jr. u. R. S. Tetraeault, US-Pat. 3 615 972 (1971), DOS 1495485 (1963), Dow Chemical Co.
- [57] D. Müller, DOS 2 113 470 (1971), Omnitechnic GmbH.
- [58] D. F. Müller, Z. Werkstofftech./J. Mater. Technol. 4, 50, 227 (1973).
- [59] J. Esser, VDI-Nachr. 26, Nr. 16, 13 (1972).
- [60] Development of Multipurpose Capsular Adhesives. Picatinuy Arsenal, US Government Report Nr. DAAA-21-68c-0581.
- [61] G. O. Fanger, Chemtech 4, 399 (1974).
- [62] M. Bank, R. Bayless, R. Botham u. P. Shank, Mod. Plast. 50, Nr. 11, S. 84 (1973).
- [63] R. Bayless, Chem. Eng. News 52, 16 (August 12) (1974).
- [64] J. Bitman, T. R. Wrenn, L. P. Dryden, L. F. Edmondson u. R. A. Yoncoskie, 166th ACS-Meeting, Chicago, 33 Nr. 2, 568 (1973).
- [65] J. Veronese, Seifen-Öle-Fette-Wachse 100, 281 (1974).
- [66] P. B. Cornwell, Vortrag bei der Third British Pest Control Conference, Third Session, Paper No. 7; J. H. Greaves, F. P. Rowe, R. Redfern u. P. Ayres, Nature 219, 402 (1968).
- [67] G. P. Martin u. S. O. Hill, J. Econ. Entomol. 61, 1 (1971).
- [68] Chem. Eng. News 50, 68 (June 5) (1972).
- [69] R. Powell: Controlled Release Fertilizers. Noyes Development Corp., London 1968, S. 102ff.
- [70] L. I. Hansen, US-Pat. 3 223 518 (1961), DBP 1 254 162 (1959), Archer-Daniels-Midland Co.
- [71] O. Detmer, J. Jung, H. Müller u. H. Seibt, DBP 1 270 579 (1962), BASF; US-Pat. 3 365 288 (1962), BASF.
- [72] H. Diekmann, K. Opp, O. Detmer, J. Jung, B. Lehmann u. H. Pohlemann, DBP 1 248 687 (1962), BASF; O. Detmer, J. Jung, H. Pohlemann, B. Lehmann, H. Heel u. M. Wendt, DBP 1 250 456 (1962), BASF; G. Daumiller, H. Pohlemann, B. Lehmann, K. Opp u. O. Detmer, DBP 1 467 383 (1963), BASF.
- [73] D. W. Rindit, G. M. Blouin u. J. G. Getsinger, J. Agr. Food Chem. 16, 773 (1968); L. H. Davies, Sulphur Inst. J., 6 (Summer, 1974).
- [74] G. O. Fanger, Chemtech 4, 400 (1974); R. P. Arens u. N. P. Sweeny, US-Pat. 3 423 489 (1966), Minnisoa Mining and Manufacturing Co.
- [75] O. Detmer, K. Opp, H. Müller u. H. Seibt, DOS 1 467 381 (1963), BASF; DOS 1 467 385 (1964), BASF; H. Pohlemann, E.-G. Kassing, K. Opp, O. Detmer u. B. Lehmann, DOS 1 467 386 (1964), BASF.
- [76] K. Schreiber u. J. Lucks, US-Pat. 3 545 129 (1967), Ca. Patents Developm. Ltd.; K. Bronstert, K. Buchholz, A. Buchner, F. Hofher, H. Lang, A. Wagenknecht u. G. Wurl, DOS 1 767 996 (1968), BASF.
- [77] E. E. Jry, 166th ACS-Meeting, Chicago, 33 Nr. 2, 554 (1973).
- [78] G. Levy, J. R. Leonards u. J. A. Procknall, J. Pharm. Sci. 54, 1719 (1965).
- [79] H. C. Caldwell u. E. Rosen, J. Pharm. Sci. 53, 1387 (1964).
- [80] J. L. Anderson, G. L. Gardner u. N. H. Yoshida, US-Pat. 3 341 416 (1967).
- [81] R. E. Miller u. J. L. Anderson, US-Pat. 3 155 590 (1964), National Cash Register Co.
- [82] J. C. Hecker u. O. D. Hawks, US-Pat. 3 137 630 (1964).
- [83] Riechst., Aromen, Korperpflegem. 23, 231 (1973).
- [84] H. Gottschalk, V. Böllert, P. Schönfeld u. M. Zimmermann, DOS 2 158 463 (1971), Hans Schwarzkopf GmbH.
- [85] K. Takamura, M. Koishi u. T. Kondo, Kolloid-Z. Z. Polym. 248, 929 (1971).
- [86] M. Wingard, D. Werkmeister u. C. Thies, 166th ACS-Meeting, Chicago, 33 Nr. 2, 575 (1973).
- [87] T. M. S. Chang, Chemtech 5, 80 (1975).
- [88] T. M. S. Chang, Science 146, 524 (1964).
- [89] T. M. S. Chang, Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 12, 13 (1966).