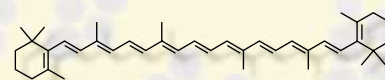
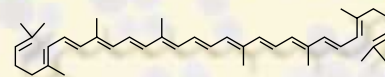
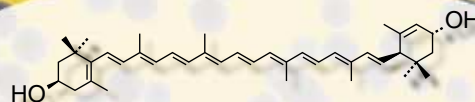
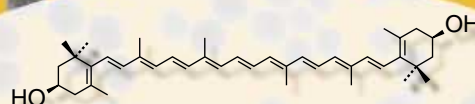
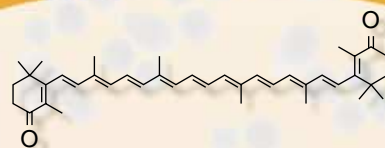
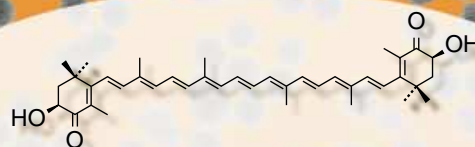
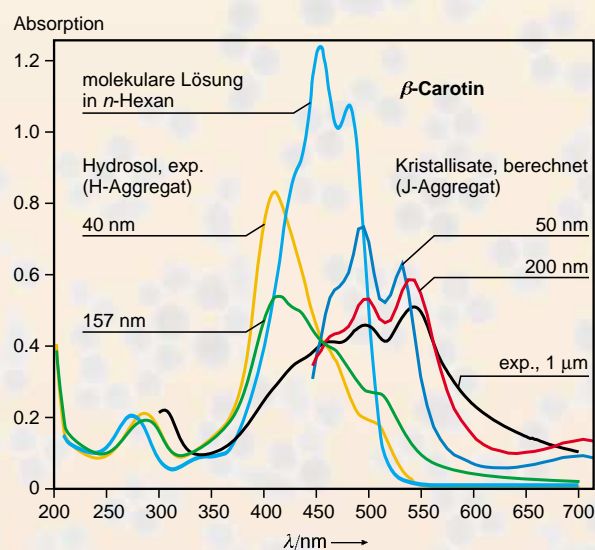


**ANGEWANDTE  
CHEMIE** © WILEY-VCH
$$\text{C}_{40}\text{H}_{56}$$

$$\text{C}_{40}\text{H}_{56}$$

$$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_2$$

$$\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_2$$

$$\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_2$$

$$\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_4$$


# Organische Nanopartikel in wässriger Phase – Theorie, Experiment und Anwendung

Dieter Horn und Jens Rieger\*

Viele organische Wirk- und Effektstoffe sind in Wasser schwer löslich oder sogar unlöslich. Wässrige Anwendungsformen erfordern daher besondere Formulierungsverfahren, um die physiologische (Pharma, Kosmetik, Pflanzenschutz, Ernährung) oder technologische Wirkung (Lacke, Druckfarben, Toner) nutzen zu können oder zu optimieren. Zu den interessantesten Eigenschaften nanodisperser Verteilungen organischer Wirk- und Effektstoffe gehören die drastische Erhöhung der Löslichkeit, die Verbesserung der biologischen Resorption sowie die Modifizierung optischer, elektrooptischer und anderer physikalischer Ei-

genschaften, die erst mit Teilchengrößen im mittleren und unteren Nanometerbereich (50–500 nm) erzielbar sind. So sind es neben ökonomischen und ökologischen Zwängen auch technologische Herausforderungen, die als Alternative zu den etablierten mechanischen Zerkleinerungsverfahren die Entwicklung neuer Verfahren zur Herstellung organischer Nanopartikel als dringend geboten erscheinen lassen. In diesem Sinne sind in jüngster Zeit vermehrt Forschungsaktivitäten zu verzeichnen, die die kontinuierliche, automatisierte Herstellung nanodisperser Systeme durch Fällung aus molekularer Lösung zum Ziel haben.

Im vorliegenden Aufsatz wird der aktuelle Kenntnisstand zu den Grundlagen der Partikelbildung aus homogener Lösung, zum Einfluss des Lösungsmittels und polymerer Additive auf die Morphologie und auf die supramolekulare Struktur der Nanopartikel dargestellt. Anhand der sowohl physiologisch als auch technologisch interessanten Stoffklasse der Carotinoide wird die praktische Umsetzung dieser neuen Formulierungstechnologie eingehend erläutert.

**Stichwörter:** Carotinoide • Disperse Systeme • Nanopartikel • Nanostrukturen • Phasenumwandlungen

## 1. Einleitung

Die Bedeutung von Nanopartikeln, d.h. Teilchen mit Abmessungen im Bereich von etwa 10 nm bis zu einigen Hundert Nanometern, ist offensichtlich: Sie bestimmen unser Leben in Form von Proteinkomplexen und anderen Zellbestandteilen, in Form von Viren, von kolloidalen Partikeln im Trink-, Oberflächen- und Meerwasser und als Aerosole; sie finden Anwendung als Dispersionsfarben und als Klebstoff; im industriellen Bereich spielen sie bei der Formulierung von Pigmenten und bei der Herstellung von Katalysatoren eine wesentliche Rolle; es bestehen vielfache Bestrebungen, pharmazeutische Wirkstoffe in nanopartikulärer Form im Körper zielgerichtet dem Ort der gewünschten Wirkung zuzuführen; und schließlich sei noch die Anwendung von Nanopartikeln als Quantenpunkte mit speziellen Eigenschaften für elektronische Bauteile genannt. Über diese

praktischen Aspekte hinaus besteht ein reges wissenschaftliches Interesse an Nanopartikeln auf Grund ihrer speziellen Eigenschaften, die zwischen den Eigenschaften von Molekülen und denen von makroskopischen Körpern anzusiedeln sind.

Bei einem eingehenderen Studium der wissenschaftlichen Literatur zum Thema kolloidale Systeme fällt auf, dass viel über anorganische Nanopartikel, Polymerdispersionen und über die Prinzipien der Partikelbildung im Allgemeinen geschrieben worden ist. Erstaunlich wenig erfährt man dagegen über die Mechanismen der Partikelbildung insbesondere in organischen Systemen. Des Weiteren klafft eine deutliche Lücke zwischen dem, was in einzelnen Lehrbüchern zur Partikelbildung berichtet wird, und dem aktuellen Wissensstand. Dieser unbefriedigende Zustand war Anlass für den vorliegenden Beitrag, der sich mit der Herstellung und den Eigenschaften organischer Nanopartikel einerseits und modernen Aspekten der Partikelbildung andererseits beschäftigt.

Organische Nanopartikel treten in einer Vielzahl von Erscheinungsformen auf (Abbildung 1). Wir beschränken uns hier auf die Betrachtung organischer Wirk- und Effektstoffe, wie sie beispielsweise in pharmazeutischen Anwen-

[\*] Dr. J. Rieger, Dr. D. Horn  
BASF Aktiengesellschaft  
Polymerforschung, Abteilung Polymerphysik  
67056 Ludwigshafen (Deutschland)  
Fax: (+49) 621-60-92281  
E-mail: jens.rieger@basf-ag.de

künstliche Nanopartikel	Wirkstoffe (Pharmazeutika)	Pigmente	Polymerdispersionen	Mizellen	Übermoleküle und Dendrimere	Proteinaggregate (als Keime für Kristalle)
natürliche Nanopartikel	Zellkomponenten	Viren	Umweltkolloide (auf Oberflächen, im Wasser, in der Luft)			

Abbildung 1. Klassifizierung organischer Nanopartikel.

dungen und in Form von Vitaminen und Pigmenten auftreten. Viele dieser Stoffe sind in Wasser schwer löslich oder sogar unlöslich. Wässrige Applikationsformen erfordern daher besondere Formulierungsverfahren, um die physiologische (Pharma, Kosmetik, Pflanzenschutz, Ernährung) oder technologische Wirksamkeit (Lacke und Druckfarben, Färbeprozesse) zu optimieren. Wichtigstes Ziel ist dabei die Überführung des im Allgemeinen grobkristallinen Syntheseproduktes in eine möglichst feinteilige Dispersion mit Teilchengrößen im Bereich von 10 bis 500 nm. Prinzipiell bieten sich hierfür zwei Strategien an: 1. die mechanische Zerkleinerung der Rohware durch Nass- oder Trockenmahlprozesse; 2. die Überführung der in geeigneten Lösungsmitteln gelösten Produkte oder Edukte in nanodisperse Systeme durch Fällung, durch Kondensation oder durch gezielte Syntheseführung (Abbildung 2). Im zweiten Fall muss das unerwünschte Lösungsmittel oft nachträglich abgetrennt

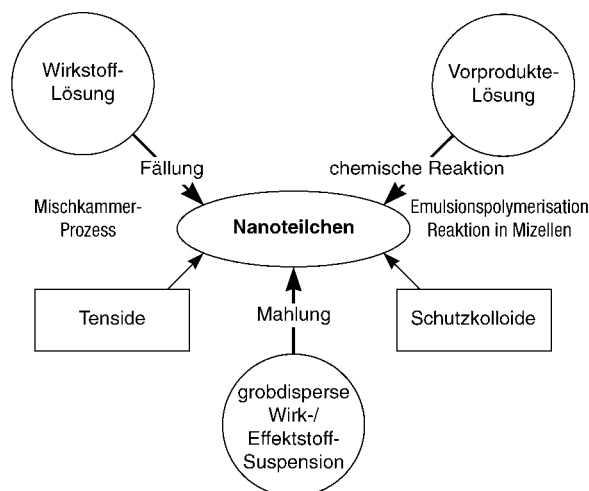


Abbildung 2. Methoden zur Präparation von Nanopartikeln.

Dieter Horn, geboren 1936 in Höchst/Odenwald, studierte Chemie an der TU Darmstadt und der Universität Heidelberg, wo er 1967 bei Prof. Klaus Schäfer in Physikalischer Chemie promovierte. Anschließend wechselte er in die physikalisch-chemische Arbeitsgruppe von Prof. George C. Pimentel am Department of Chemistry der University of California, Berkeley. Als Mitglied im Team des NASA-Projektes Mariner 6 und 7 war er verantwortlich für die Entwicklung und Anwendung analytischer Methoden zur quantitativen Interpretation der von den Raumsonden übermittelten IR-Messdaten von der Atmosphäre und der Oberfläche des Planeten Mars. Im Herbst 1970 trat er in das Hauptlaboratorium der BASF AG ein und arbeitete zunächst auf dem Gebiet der Physik organischer Pigmente. Unter seiner Leitung erfolgte der Aufbau einer kolloidchemischen und biophysikalischen Arbeitsgruppe mit Forschungsschwerpunkten in der Herstellung organischer Nanopartikel und in der Entwicklung laseroptischer Methoden zur Charakterisierung disperser Systeme. 1987 wurde ihm die Leitung der Forschungsabteilung Polymerphysik/Festkörperphysik im Kunststofflaboratorium übertragen, wo man sich insbesondere mit der Physik und der physikalischen Chemie polymerer Struktur- und Funktionswerkstoffe, polymerer Effektstoffe sowie disperser Wirkstoffsysteme beschäftigt. Für seine grundlegenden Beiträge zur angewandten Kolloidwissenschaft wurde er mit dem Steinkopff-Preis der Kolloid-Gesellschaft und mit der Bonhoeffer-Eucken-Scheibe-Vorlesung der Deutschen Bunsen-Gesellschaft für Physikalische Chemie ausgezeichnet.



D. Horn



J. Rieger

Jens Rieger, geboren 1958, promovierte an der Universität des Saarlandes bei Prof. Arno Holz in Theoretischer Physik über Zufallswege. 1989 trat er in die Abteilung Polymerphysik/Festkörperphysik der BASF AG ein, wo er derzeit als Leiter des Fachgebietes „Strukturbildung“ (Senior Scientist) mit folgenden Themen befasst ist: Aufklärung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen in polymeren, kolloidalen und hybriden Systemen, Entwicklung von Methoden zur zeitaufgelösten Verfolgung von Strukturbildungsprozessen in komplexen Systemen auf allen Längenskalen, Steuerung von Kristallisations- und Partikelbildungsprozessen durch Polymere. Weiterhin beschäftigt er sich mit dem Potential von Hochleistungsstrahlungsquellen für die Polymer- und Kolloidphysik (Neutronenkleinwinkelstreuung, Röntgenmikroskopie, SAXS und WAXS am Synchrotron).



werden. Die Unterscheidung zwischen Fällungs- und Kondensationsverfahren soll deutlich machen, dass bei den eigentlichen Fällungsverfahren weitere Zusatzstoffe wie Tenside und Polymere die Funktion grenzflächenaktiver kolloidaler Stabilisatoren übernehmen; bei den Kondensationsverfahren bilden diese Additive selbst die nanopartikuläre Phase, die die Wirk- bzw. Effektstoffe adsorptiv oder absorptiv gebunden enthält (Pseudolatices). Auf die präparative Herstellung von Polymerdispersionen<sup>[1]</sup> als spezielle Klasse organischer Nanopartikel mit großer wirtschaftlicher Bedeutung wird hier nicht eingegangen. Weitere Verfahrenswege, die darüber hinaus bei der Herstellung anorganischer Nanopartikel<sup>[2]</sup> weite Verbreitung gefunden haben, wie Sol-Gel-Prozesse,<sup>[2, 3]</sup> Synthese in Mikroemulsionstemplaten<sup>[2, 4]</sup> sowie Aerosolverfahren,<sup>[5]</sup> spielen bei der Herstellung organischer Nanopartikel unter den hier angesprochenen Gesichtspunkten bisher keine Rolle. Auch auf die Herstellung organischer Nanopartikel durch Aggregation von Blockcopolymeren<sup>[6]</sup> oder durch die gezielte Synthese von ausgedehnten Molekülen, wie beispielsweise Dendrimeren<sup>[7]</sup> und anderen verzweigten Systemen,<sup>[8]</sup> wird hier verzichtet.

Um die Mechanismen der Partikelbildung zu diskutieren, erweist es sich als sinnvoll, den gegenwärtigen Wissensstand – zunächst unabhängig von der Natur des entstehenden Systems – darzustellen. Abbildung 3 vermittelt einen ersten Eindruck von der Komplexität der Partikelbildung und nennt einige der offenen Fragen. Wie im Verlaufe dieses Artikels deutlich wird, sollen in diesem Zusammenhang vor allem fünf Punkte hervorgehoben werden:

1. Bei den anorganischen Verbindungen besteht ein deutlich fundierteres Verständnis der Partikelbildung als bei den organischen.
2. Bei der Proteinkristallisation sind in jüngster Zeit interessante Fortschritte erzielt worden, die sich auch auf das klassische Gebiet der Keimbildungstheorien auswirken.
3. Auf dem Gebiet der Keimbildungstheorien besteht noch erheblicher Forschungsbedarf, beispielsweise wenn es um die Wechselwirkung mehrerer Ingredienzien bei der Partikelbildung geht, sei es bei der gleichzeitigen Fällung zweier Stoffe oder bei der Steuerung der Partikelmorphologie durch den Einsatz von Additiven.
4. Zur Erzielung bestimmter Effekte sind bestimmte Teilchengrößen notwendig, die entweder über die „Physikochemie“ des partikelbildenden Systems oder durch den Einsatz von Additiven (Schuttkolloiden) eingestellt werden können. Für ein effizientes Vorgehen müssen die Strukturbildungsprozesse in beiden Fällen auf allen relevanten Längenskalen verstanden sein.
5. Über die molekularen Vorgänge bei der Vermischung zweier Ausgangslösungen zur Erzeugung der die Partikelbildung auslösenden Übersättigung ist wenig bekannt.

Die Herstellung kolloidaler Systeme beschäftigt Wissenschaftler seit langem.<sup>[9, 10]</sup> Eine Vielzahl von Monographien und Übersichtsartikeln ist diesem Thema gewidmet, von

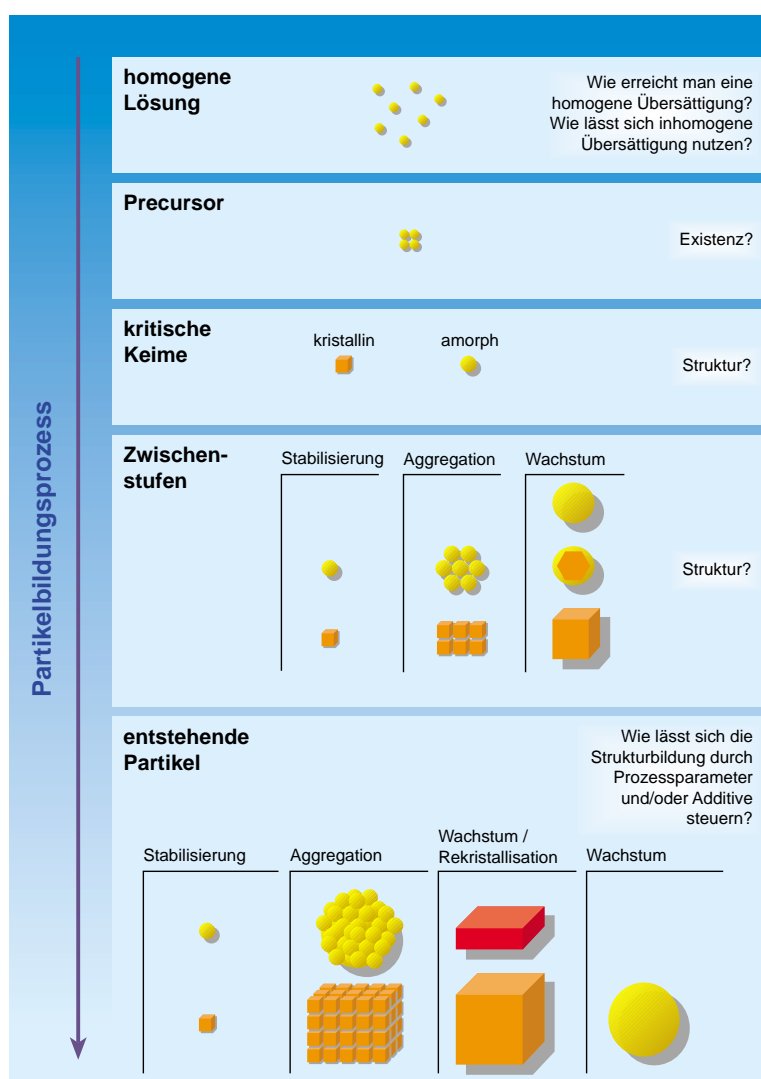


Abbildung 3. Stadien der Partikelbildung und offene Fragen (weitere Erläuterungen im Text).

denen hier nur einige exemplarisch genannt seien.<sup>[2, 3, 11–15]</sup> Mehrere Punkte fallen bei Durchsicht der Literatur zu diesem Themengebiet auf: Vielfach begegnet man einer stark phänomenologischen Arbeitsweise; d.h., es wird versucht, von der Struktur des Produktes auf Entstehungsmechanismen zu schließen, wenn man sich nicht sogar mit einer rein deskriptiven Behandlung zufrieden gibt. Wenn man über das Lehrbuchwissen zum Thema „Übersättigung, Keimbildung, Wachstum“ hinausschaut, begegnet man einem „Zoo“ von Theorien und Deutungen, die berücksichtigt werden müssen, wenn man grundlegend – d.h. auf molekularer Ebene – verstehen will, wie ein nanopartikuläres System entsteht. Dieses Wissen ist insofern von herausragender Bedeutung, als nur bei Kenntnis der mechanistischen Aspekte der Teilchenbildung gezielt im Sinne einer Steuerung in den Prozess eingegriffen werden kann – sei es durch Variation der Prozessparameter, sei es durch Einsatz geeigneter Additivmoleküle. Das Forschungsgebiet ist ausgesprochen interdisziplinär, da Chemiker, Physiker und Ingenieure mit ihrem speziellen Know-how gefragt sind. Allerdings ist diese Zusammenarbeit im akademischen Bereich noch bei weitem

nicht so ausgeprägt, wie es für eine optimale Problembearbeitung sinnvoll erscheint.

Der Artikel ist wie folgt aufgebaut: Im zweiten Abschnitt wird der gegenwärtige Wissensstand bezüglich der Grundlagen der Partikelbildung aufgezeigt, wobei die klassische Theorie der Keimbildung nur kurz abgehandelt wird. Schwerpunkte sind neuere Überlegungen zu Mechanismen der Partikelbildung darunter auch Computersimulationen zu diesem Thema sowie die Frage, wie weit man die Vorgänge bei der Initiierung der Partikelbildung versteht. Schließlich wird darauf eingegangen, wie sich der Partikelbildungsprozess durch den Einsatz von (vor allem polymeren) Additiven steuern lässt. Der dritte Abschnitt behandelt die Verfahren zur Herstellung organischer Nanopartikel. In Abschnitt 4 werden Eigenschaften und Anwendungsgebiete dieser Partikel vorgestellt, die den nanopartikulären Zustand voraussetzen. Abschließend wird nochmals auf offene Fragen zu diesem Themenkreis eingegangen.

## 2. Theoretische Ansätze

### 2.1. Klassische Keimbildungstheorie

Das Lehrbuchwissen lässt sich folgendermaßen zusammenfassen.<sup>[11, 14, 16, 17]</sup> Ein mehrkomponentiges System liegt zunächst im einphasigen Zustand vor. Durch Änderung der Randbedingungen wie Temperatur und Druck oder auch durch homogene Vermischung mit einer weiteren Komponente ändert sich die Freie Energie derart, dass ein phasenseparierter Zustand energetisch günstiger ist. Der verwendete Ansatz geht davon aus, dass sich Partikel (Atome, Ionen, Moleküle) der einen Phase zusammenlagern und Keime der auszuscheidenden Phase bilden, wobei es zunächst noch unerheblich ist, ob es sich hierbei z.B. um Ausscheidungen einer festen Phase im flüssigen Medium (Gegenstand dieses Artikels), um Kondensation aus der Gasphase oder um Bläschenbildung in einer Flüssigkeit (Schäumen) handelt. Die Freie Energie eines sphärischen Keimes mit dem Radius  $r$  ist in Bezug auf den einphasigen Zustand in erster Näherung durch Gleichung (1) gegeben (mit den Indices S und V sind die Oberflächen- bzw. die Bulkgröße gekennzeichnet), wobei  $\gamma$  die Oberflächenspannung zwischen beiden Phasen und  $\Delta g_v$  die Differenz der Freien Energie pro Volumeneinheit zwischen den beiden Phasen bezeichnet. Die beiden Terme auf der rechten Seite dieser Gleichung haben entgegengesetztes Vorzeichen, sodass  $\Delta G$  als Funktion von  $r$  ein Maximum durchläuft (Abbildung 4). Der kritische Keimradius  $r^*$  ist durch die Position des Maximums der Freien Energie definiert und ergibt sich gemäß Gleichung (2). Partikel mit einem Radius kleiner als  $r^*$  lösen sich wieder auf, während Teilchen, die aufgrund statistischer Fluktuationen diese Größe überschreiten, stabil sind und weiter wachsen können.

$$\Delta G = \Delta G_S + \Delta G_V = 4\pi r^2 \gamma + \frac{4}{3}\pi r^3 \Delta g_v \quad (1)$$

$$r^* = -2\gamma/\Delta g_v \quad (2)$$

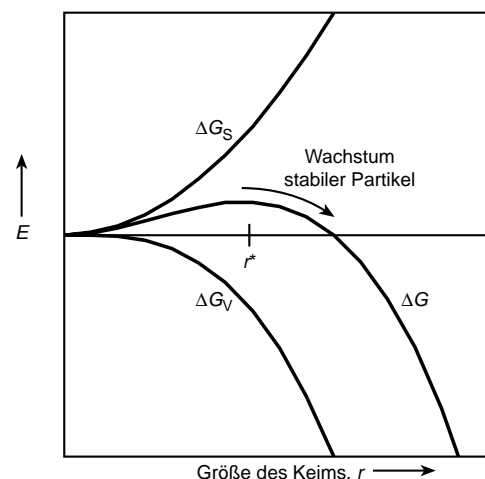


Abbildung 4. Energiediagramm zur Erklärung des Nucleierungsprozesses ( $\Delta G$  = Freie Energie eines Partikels mit dem Radius  $r$ ,  $\Delta G_S$  = Oberflächenenergie,  $\Delta G_V$  = Bulkenergie,  $r^*$  = Radius des kritischen Keimes). Die Teilchengrößen fluktuieren auf Grund statistischer Prozesse. Partikel mit einem Radius  $r < r^*$  lösen sich wieder auf, solche mit  $r > r^*$  wachsen weiter.

Die Keimbildungsrate, d.h. die Zahl der Keime, die sich pro Zeit- und Volumeneinheit bilden, wird im Rahmen eines Quasi-Gleichgewicht-Ansatzes (Arrhenius) beschrieben [Gl. (3)], wobei  $A$  durch die Frequenz der molekularen Prozesse bestimmt ist und  $k$  und  $T$  die übliche Bedeutung haben. Für die Keimbildungsrate ergibt sich damit Gleichung (4), wobei die Übersättigung  $S = c(r)/c^*$  gemäß der Beziehung (5) mit dem Partikelradius verknüpft ist;  $v$  ist das Molekylvolumen,  $c(r)$  bezeichnet die Löslichkeit eines Partikels mit dem Radius  $r$  und  $c^*$  die Gleichgewichtslöslichkeit.

$$J = A \exp(-\Delta G^*/kT) \quad (3)$$

$$J = A \exp(-(16\pi\gamma^3 v^2)/(3k^3 T^3 [\ln S]^2)) \quad (4)$$

$$kT \ln(S) = 2\sigma v/r \quad (5)$$

In der klassischen Kolloidchemie gibt es eine weitere Modellvorstellung, die insbesondere zur Erklärung der Monodispersität in bestimmten Systemen herangezogen wird<sup>[18]</sup> (Abbildung 5): Die Konzentration eines gelösten Stoffs steigt, beispielsweise durch Freisetzung in einer Reaktion, solange an, bis die kritische Nucleierungskonzentration erreicht ist. Zu diesem Zeitpunkt bildet sich ein Schauer von Keimen, die zu wachsen beginnen. Hierdurch sinkt die Konzentration augenblicklich unter die kritische Schwelle, sodass keine neuen Keime mehr entstehen können. Die bereits gebildeten Keime wachsen solange, bis die Konzentration des noch gelösten Stoffes auf die Gleichgewichtslöslichkeit gesunken ist.

### 2.2. Neuere Erkenntnisse

Im Folgenden werden neuere Ideen zur Theorie der Partikelbildung aus übersättigten Systemen in chronologischer Folge für die Stadien vom homogenen Ausgangszustand

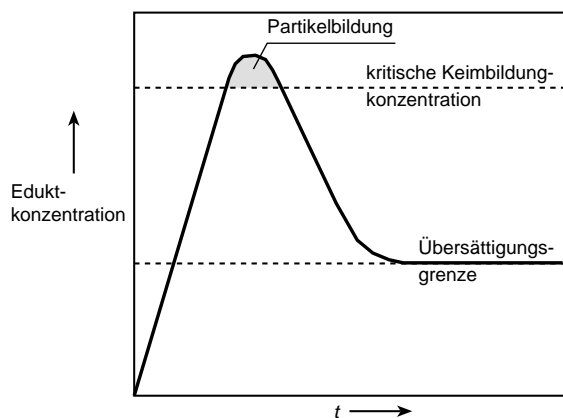


Abbildung 5. Schematische Darstellung der Konzentrationsverhältnisse bei der kontrollierten Partikelbildung gemäß der Modellvorstellung von LaMer<sup>[18a]</sup> (Erläuterung siehe Text).

bis hin zum kolloidalen Partikel dargestellt. Auf eine Wertung wird bewusst verzichtet, da sich das Gebiet in rascher Entwicklung befindet. Aus Platzgründen muss auf eine vollständige Zitierung verzichtet werden. Ein umfassender Übersichtsartikel zu diesem Thema ist in Vorbereitung.

### 2.2.1. Precursor

Eine Grundannahme der klassischen Keimbildungstheorie ist, dass das System vor der Erzeugung der die Partikelbildung auslösenden Übersättigung als homogen behandelt werden kann, d.h., es wird angenommen, dass die Komponenten molekulardispers gemischt vorliegen. Zahlreiche Experimente weisen aber auf die Existenz von Vorstufen (Precursoren) hin, d.h. Gebilden, die sich aus den reagierenden Komponenten zusammensetzen, deren Größe aber noch unterhalb der eines kritischen Keimes liegt. Gemeint sind hier nicht transiente Cluster auf Grund von Fluktuationen bei der Keimbildung, sondern langlebigere Gebilde, die im Rahmen der klassischen Keimbildungstheorie nicht erfasst werden.<sup>[11, 19, 20]</sup>

### 2.2.2. Struktur der Cluster und Keime

In der klassischen Keimbildungstheorie wird angenommen, dass die kritischen Keime sphärisch sind und dass die Struktur der Keime und deren Oberfläche durch die der entsprechenden makroskopischen Phase beschrieben werden kann, d.h., dass  $\gamma$  und  $\Delta G_v$  durch die entsprechenden Werte der Bulkphase gegeben sind. Diese Annahme trifft bezüglich  $\Delta G_v$  in vielen Fällen nicht zu – besonders offensichtlich dann, wenn die Keime nur aus wenigen Molekülen bestehen, wie dies beispielsweise bei Proteinen beobachtet wurde.<sup>[21]</sup> Dieser Punkt hat wiederum Konsequenzen für die Annahmen, die für die Oberflächenspannung gemacht werden. Verschiedene Theorien zur Struktur der Partikeloberfläche wurden vorgeschlagen, um beispielsweise zu berücksichtigen, dass ein Dichtegradient beim Übergang vom Teilcheninneren zum dispergierenden Medium vorliegen kann.<sup>[22]</sup> Darüber hinaus wird in der klassischen Keimbildungstheorie nicht berücksichtigt, dass  $\gamma$  von der Krümmung der Oberfläche des

Partikels abhängt. Dieses Defizit wurde bereits früh erkannt und in einer Reihe von Theorien behoben.<sup>[23, 24]</sup> Auf Fragen zur Bulkstruktur wird ausführlich in Abschnitt 2.3 eingegangen. Auch die Annahme der Kugelform trifft in einigen Fällen nicht zu.<sup>[25, 26]</sup>

In den meisten Theorien zur Partikelbildung wird angenommen, dass die Cluster und Keime nicht wechselwirken und dass die entsprechenden Geschwindigkeitsgleichungen die Partikelbildung über den Einbau bzw. den Verlust einzelner Grundbausteine (Atome, Ionen, Monomere, Moleküle) beschreiben. Es gibt aber Hinweise dafür, dass subkritische Cluster durch Einbau zur Keimbildung beitragen und dass die Clusterkoagulation bei der Partikelbildung eine Rolle spielt.<sup>[27]</sup>

### 2.2.3. Spinodale vs. binodale Entmischung

Bei der Beschreibung von Partikelbildungsprozessen wird fast ohne Ausnahme die klassische Keimbildungstheorie in dem Sinn angewendet, dass sich das übersättigte System im Phasendiagramm im binodalen, d.h. metastabilen Bereich befindet (Abbildung 6). Bei ausreichend hoher Übersättigung

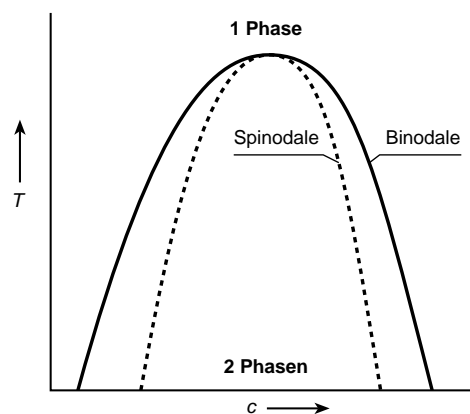


Abbildung 6. Phasendiagramm eines Zweikomponentensystems mit Mischbarkeitslücke. Der Bereich zwischen den Kurven für binodale und spinodale Entmischung (Binodale bzw. Spinodale) entspricht dem metastabilen Bereich, in dem gemäß der klassischen Theorien die Teilchenbildung durch Keimbildung und Wachstum abläuft, während sich das System unterhalb der Spinodalen spontan entmischt.

wird jedoch die Grenze zur spinodalen Entmischung überschritten, und die Phasentrennung findet spontan, d.h. ohne eigentliche Keimbildung statt. Dass zwischen binodaler und spinodaler Entmischung (Teilchenbildung) unterschieden werden muss, ist in der Polymerphysik wohlbekannt.<sup>[28]</sup> Für den Fall niedermolekularer Systeme wird zwar behauptet: „Spinodal decomposition has never been observed in solutions made up of a solid solute and a liquid solvent because of the large width of the metastable zone that must be crossed without nucleation being induced.“<sup>[29]</sup> Es ist aber zu vermuten, dass diese Einschätzung unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass eine spinodale Entmischung in niedermolekularen Systemen auf Grund der kurzen Zeitskalen sehr schwer nachzuweisen ist; die sich zunächst bildenden Strukturen formieren sich wegen der großen Oberflächenenergie

schnell zu kompakteren Gebilden (Partikeln) um.<sup>[28, 30]</sup> Versuche, bei denen ein partikelbildendes System direkt nach Einstellung der Übersättigung abgeschreckt und untersucht wurde, stützen die Vermutung, dass auch bei der Fällung niedermolekularer Substanzen und entsprechend hoher Übersättigung zunächst eine spinodale Entmischung mit anschließender Umbildung zu Partikeln stattfindet.<sup>[31]</sup> Durch Simulation der Brownschen Bewegung von Partikeln mit geeigneten Wechselwirkungspotentialen wurde gezeigt, dass je nach Übersättigung in der Tat Strukturbildungsmechanismen gemäß der Vorstellung von binodaler bzw. spinodaler Entmischung auftreten.<sup>[32]</sup> Die scharfe Trennung zwischen binodaler und spinodaler Entmischung ist zudem ein Artefakt der stark vereinfachenden Theorien; in den meisten realen System ist der Übergang zwischen den beiden Entmischungsmechanismen graduell.<sup>[17, 28]</sup>

#### 2.2.4. Partikelbildung in Mehrkomponentensystemen

Zur Bildung von Mehrkomponenten-Partikeln aus übersättigten Systemen gibt es eine ganze Reihe von neueren theoretischen Ansätzen. Diskutiert werden beispielsweise fundamentale Fragen, wie die Oberflächenenergie zu beschreiben ist, wie die heterogene Nucleierung beeinflusst wird und welchen Pfad das System im Raum der beiden Parameter „Zahl der Teilchen des Typs A bzw. B, die in den jeweiligen kritischen Keimen enthalten sind“ nimmt.<sup>[33]</sup> Simulationen zur Struktur von zweikomponentigen Clustern als Funktion der Wechselwirkungsparameter werden in Abschnitt 2.3 vorgestellt. Bezüglich der hier vor allem interessierenden Frage, wie Tenside oder Polymere das Partikelbildungsverhalten in wässriger Phase beeinflussen, sind die genannten Arbeiten allerdings nur bedingt hilfreich. Welche Punkte in diesem Zusammenhang besonderer Beachtung bedürfen, wird in späteren Kapiteln eingehend behandelt.

#### 2.2.5. Was lehrt uns die Proteinkristallisation?

In den letzten Jahren erhielt das klassische Gebiet der Partikelbildungstheorien neue Impulse aus dem Bereich der Proteinkristallisation.<sup>[34]</sup> Lichtstreuexperimenten zufolge korreliert die Fähigkeit einer ganzen Reihe von Proteinen zu kristallisieren (statt amorph auszufallen oder zu gelieren) mit dem zweiten Virialkoeffizienten.<sup>[35, 36]</sup> Dieser Koeffizient ist verknüpft mit dem Wechselwirkungspotential zwischen einzelnen, in der Lösung befindlichen Molekülen. Es lässt sich zeigen, dass das Kristallisationsverhalten der Proteine über ein einfaches Wechselwirkungspotential und die Betrachtung der resultierenden komplexen Phasendiagramme näherungsweise erklärt werden kann (siehe auch die Ausführungen in Abschnitt 2.3).<sup>[34, 36–38]</sup>

#### 2.2.6. Kollaps von Polymermolekülen

Wegen der Bedeutung für das Verständnis der Bildung von Pseudolatexpartikeln, die später im experimentellen Teil (Abschnitt 3) diskutiert werden, ist der Kollapsübergang von polymeren Einzelmolekülen bei Änderung der Lösungsmittelqualität (durch Mischen mit einem Nichtlösungsmittel

oder durch Änderung der Temperatur) von Interesse. Das Phänomen an sich ist wohlbekannt<sup>[39]</sup> und lässt sich – wie bei niedermolekularen Systemen – anhand des oben wiedergegebenen Phasendiagramms (Abbildung 6) diskutieren,<sup>[40]</sup> wobei im Fall von Lösungsmittelgemischen die Temperatur durch eine entsprechende Größe, die die Wechselwirkung der Polymere mit dem Lösungsmittel beschreibt, zu ersetzen ist. Dass aber keineswegs alle Aspekte des Kollapsübergangs bekannt sind, beweist eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahren, die sich mit der Dynamik des Kollapsübergangs, mit dem Wechselspiel zwischen Einzelkettenskollaps und makroskopischer Phasentrennung sowie mit der Konformationsstatistik am Kollapsübergang beschäftigen.<sup>[41]</sup> Der Zusammenhang zwischen diesen grundlagenorientierten Arbeiten und anwendungsnahen Versuchen zur Partikelbildung durch Ausfällen von Polymeren<sup>[42]</sup> ist derzeit noch nicht zu erkennen.

### 2.3. Computersimulation der Frühstadien der Partikelbildung

Mit Hilfe von Computersimulationen ist es mittlerweile möglich, Einblick in die Strukturbildung im Frühstadium zu gewinnen – wenn auch zunächst nur in stark idealisierten Systemen. Für grundlegende Untersuchungen des Verhaltens von Vielkörpersystemen ist die Verwendung des Lennard-Jones(LJ)- $\alpha$ - $\beta$ -Potentials [Gl. (6)] zur Beschreibung der

$$V(r) = -a/r^\alpha + b/r^\beta \quad (6)$$

Wechselwirkung zweier Partikel weit verbreitet.<sup>[43]</sup> Mit diesem Potential (mit  $\alpha=6$  und  $\beta=12$ ) wurde die homogene Nucleierung von Partikeln aus der flüssigen Phase untersucht.<sup>[44, 45]</sup> Unter Verwendung des LJ-6-12-Potentials bei mäßiger Unterkühlung, d.h. geringer Übersättigung, konnte gezeigt werden, wie sich im vorkritischen Zustand zunächst Aggregate mit flüssigkeitsähnlicher Struktur bilden, die bei Überschreiten der kritischen Größe hauptsächlich in kubisch flächenzentrierter (fcc-) Form vorliegen. Eine genauere Untersuchung der kritischen Keime ergab, dass der Kern eine fcc-Struktur aufweist, während die Schale flüssigkeitsähnlich ist. In einer Schicht zwischen diesen beiden Strukturen ist zusätzlich noch eine kubisch raumzentrierte Struktur realisiert. Simulationen dieser Art liefern einen Einblick in die Ursachen für die Ostwaldsche Stufenregel, die besagt, dass die Phase, die sich bei der Unterkühlung einer Schmelze durch Nucleierung bildet, nicht unbedingt die mit der thermodynamisch stabilsten (Kristall-) Struktur ist, sondern die, die bezüglich ihrer Freien Energie der Schmelze am nächsten ist. Es wurden eine Reihe von Ansätzen zur Erklärung dieses Phänomens publiziert, ohne dass bis jetzt Konsens herrscht.<sup>[12, 46]</sup>

Bei Untersuchung des LJ-3-6-Systems, mit dem sich das Phasenverhalten von Proteinmolekülen näherungsweise beschreiben lässt, beobachteten ten Wolde und Frenkel – neben Phänomenen, die den klassischen Vorstellungen zur Kristallkeimbildung entsprechen – auch, wie sich unter geänderten Randbedingungen amorphe Keime bilden, in denen beim

weiteren Wachstum kristalline Kerne entstehen.<sup>[45, 47]</sup> Dieser Partikelbildungspfad ist mit einer geringeren Keimbildungsbarriere verknüpft. Die Autoren spekulieren, dass sich dieser Befund nutzen lässt, um bessere Proteinkristalle für Struktur- aufklärungs experimente zu züchten.

In jüngerer Zeit gibt es erste Bestrebungen, die Struktur von Keimen aus mehreren Komponenten zu verstehen. Ein komplettes Morphologiediagramm für die Struktur von Zweikomponenten-Clustern als Funktion der jeweiligen Wechselwirkungsparameter wurde für LJ-6-12-Partikel ermittelt (Abbildung 7).<sup>[48]</sup>

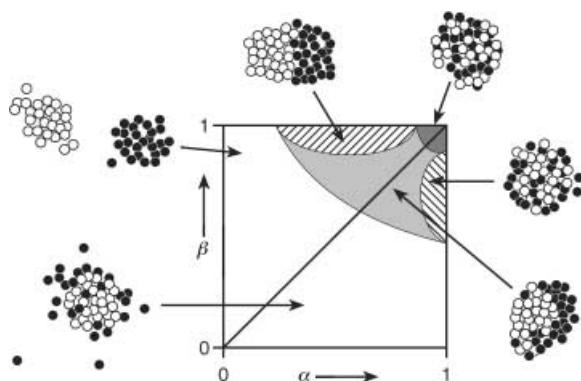


Abbildung 7. „Morphologiediagramm“ von Zweikomponenten-Clustern, wobei  $\alpha$  die Stärke der Wechselwirkung zwischen den beiden („schwarzen“ und „weißen“) Partikeln und  $\beta$  die Stärke der Kohäsion zwischen den „weißen“ Partikeln im Vergleich zum entsprechenden Wert der „schwarzen“ Partikel ist (nach Lit. [48], Copyright © American Institute of Physics, 1994).

## 2.4. Partikelwachstum

### 2.4.1. Kristallisation

Die Untersuchung der Wachstumsmechanismen von Kristallen ist ein etabliertes Forschungsgebiet mit unzähligen publizierten Arbeiten. Aus diesem Grund sei an dieser Stelle nur auf zwei immer noch aktuelle Bücher verwiesen.<sup>[11, 49]</sup> Darüber hinaus erscheinen aber einige Punkte besonders erwähnenswert.

1. Bei mäßigen Übersättigungen ist es mittlerweile möglich, die Wachstumsmechanismen mittels Kraftmikroskopie (atomic force microscopy, AFM) orts- und zeitaufgelöst in situ zu verfolgen.<sup>[50, 51]</sup> Hierbei werden eine Reihe von Modellvorstellungen zum Kristallwachstum bestätigt, aber es treten auch neue Aspekte zu Tage, wie beispielsweise unstetiges Wachstum auf Grund von Nichtgleichgewichtseffekten.<sup>[51]</sup>
2. Bei der Abscheidung von Oxidfilmen aus der wässrigen Phase wurde beobachtet, dass ein Film durch Ablagerung von Kristalliten mit Abmessungen im Bereich einiger Nanometer entsteht.<sup>[52]</sup> Diese Experimente legen die Frage nahe, ob das Kristallwachstum bei hohen Übersättigungen gemäß klassischer Vorstellungen abläuft oder ob die Kristalle nicht auch durch die Anlagerung vorgebildeter Precursor-Kristallite wachsen können.
3. Im vorhergehenden Abschnitt wurde die Ostwaldsche Stufenregel diskutiert. Für den Fall, dass der Übergang

von einer Struktur zu einer energetisch günstigeren über eine Festphasenumwandlung erfolgt, stellt sich die interessante Frage, wie sich diese Übergänge steuern oder unterdrücken lassen. Im Bereich der Biomineralisation sind beeindruckende Beispiele bekannt, wie lebende Organismen diese Übergänge mit Hilfe von Proteinen regeln, ohne dass im Detail bekannt ist, wie dies geschieht.<sup>[53]</sup>

### 2.4.2. Aggregation

Aggregationserscheinungen spielen bei der Herstellung vieler kolloidaler Systeme eine entscheidende Rolle, sodass für die Anwendung im Allgemeinen geklärt sein muss, unter welchen Bedingungen Kolloide stabil sind bzw. wie kolloidale Partikel gezielt aggregiert oder ausgeflockt werden können. Seltener wird auf die Frage eingegangen, inwieweit die Kolloidpartikel an sich durch Aggregation von Precursoren gebildet werden. Zur „klassischen“ Aggregation kolloidaler Partikel existiert umfangreiche Literatur, wobei hier nur einige neuere Publikationen genannt seien.<sup>[3, 16, 54, 55]</sup> In den meisten dieser Arbeiten wird angenommen, dass die Kinetik der Bildung von Aggregatpopulationen bestimmt ist durch das Wechselwirkungspotential zwischen den Partikeln, durch die Partikelgröße und durch die Strömungsbedingungen im System. Es leuchtet intuitiv ein, dass der zuletzt genannte Punkt komplex ist.<sup>[54, 56]</sup> Aber auch bezüglich der Wechselwirkung zwischen kolloidalen Partikeln unter statischen Bedingungen gibt es noch zahlreiche offene Fragen grundlegender Art – entgegen dem Eindruck, der gelegentlich in einführenden Beiträgen zur Stabilität kolloidaler Systeme vermittelt wird. So wird derzeit intensiv der Frage nachgegangen, inwieweit klassische Theorien – wie beispielsweise die vielfach verwendete Derjaguin-Landau-Verwey-Overbeek-(DLVO)-Theorie – Wechselwirkungseffekte korrekt beschreibt.<sup>[57]</sup>

Es sind eine Reihe von Systemen bekannt, in denen Primärpartikel mit Abmessungen von einigen Nanometern zu kolloidalen Partikeln aggregieren, die einerseits kompakt und erstaunlich monodispers sind und andererseits in Einzelfällen auch eine verblüffende Anisotropie aufweisen.<sup>[58]</sup> Bezüglich der Mechanismen, die für die Monodispersität verantwortlich sind, wurden verschiedene theoretische Ansätze vorgeschlagen.<sup>[59]</sup> Der spezielle Fall des Aggregations-schrittes bei der Bildung von monodispersen Silicapartikeln im Stöber-Prozess wurde in mehreren Arbeiten theoretisch beschrieben.<sup>[60]</sup>

## 2.5. Kontrolle durch Additive

Additive in Form von Ionen, niedermolekularen Molekülen wie beispielsweise Tensiden und neutralen oder geladenen Polymeren (Polyelektrolyten) können den Partikelbildungsprozess gewollt oder ungewollt dramatisch beeinflussen. Folgende Mechanismen sind zu unterscheiden: Nucleierung durch Einzelmoleküle, heterogene Nucleierung auf vorhandenen Partikeln oder Aggregaten, kolloidale Stabilisierung von im reinen Partikelbildungsprozess nur intermediär auftretenden Strukturen und Beeinflussung des Kristallwachs-



tums. Im positiven Fall lässt sich das Wissen um die zugrunde liegenden Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu einer gezielten Steuerung des Partikelbildungsprozesses nutzen. Im Folgenden soll auf die genannten Punkte einzeln eingegangen werden.

### 2.5.1. Nucleierung

Inwieweit einzelne Moleküle und insbesondere gelöste Polymere als Keime bei der Partikelbildung fungieren können, wird kontrovers diskutiert.<sup>[61]</sup> Einfacher liegen die Verhältnisse im Fall der heterogenen Nucleierung, d.h. der Nucleierung auf definierten Substraten mit Abmessungen größer 1 nm.<sup>[11, 62]</sup> Die Abgrenzung zum erstgenannten Fall ist aber fließend, wie beispielsweise beim Übergang vom gelösten Polymerknäuel zu einem Partikel aus kollabierten Polymerketten als Substrat für heterogene Nucleierung.

### 2.5.2. Kolloidale Stabilisierung durch Additive

Die Untersuchung der Stabilisierung kolloidaler Partikel durch adsorbierte Polymere/Tenside ist ein umfangreiches und etabliertes Forschungsgebiet.<sup>[63]</sup> Im Folgenden sollen Arbeiten jüngerer Datums kurz vorgestellt werden, die dem bisherigen Wissen neue Facetten hinzufügen, wobei vor allem auf die elektrostatische Stabilisierung durch adsorbierte Polyelektrolyte eingegangen wird.

Das Phänomen der Adsorption von Polyelektrolyten auf entgegengesetzt geladene Oberflächen ist auch nach Jahren intensiver Forschung immer noch Gegenstand eingehender theoretischer Untersuchungen. So wurde gezeigt, wie die Ladungsdichte einer Oberfläche unter entsprechenden Randbedingungen durch entgegengesetzt geladene Polyelektrolyte verringert oder gar invertiert wird.<sup>[64, 65]</sup> Ob bei der Adsorption die entsprechenden Gegenionen in die Lösung freigesetzt werden oder nicht, hängt von den konkreten physikochemischen Parametern des Systems ab.<sup>[66]</sup> Es wurde untersucht, welche Adsorptionsmechanismen bei spezifischen attraktiven Wechselwirkungen zwischen Copolymeren und heterogenen Oberflächen auftreten.<sup>[67]</sup> Theoretisch wurde aufgeklärt, welche Konformationszustände beim „Einwickeln“ von Kugeln durch Polymere zu erwarten sind.<sup>[65, 68]</sup>

### 2.5.3. Beeinflussung des Kristallwachstums

Das Kristallwachstum (Geschwindigkeit, Habitus, Polymorphie) kann durch Fremdmoleküle nach zwei Mechanismen – willentlich oder auch unbeabsichtigt – beeinflusst werden: In das Partikel eingebaute Ionen/Moleküle beeinflussen das Fällungs- und Kristallisationsverhalten bei typischen Konzentrationen von oberhalb 0.1 bis 1 mmolL<sup>-1</sup>; mit den Kristallwachstumsflächen wechselwirkende Ionen/Moleküle sind bis zu Konzentrationen hinunter zu 10<sup>-7</sup> molL<sup>-1</sup> wirksam.<sup>[69]</sup> Auch für organische Molekülkristalle sind zahlreiche Fälle bekannt, in denen sich Kristallmodifikation und -habitus durch Additive beeinflussen lassen.<sup>[70]</sup>

Bei der grundsätzlichen Diskussion von Keimbildungsvorgängen und auch bei der Diskussion der Ostwaldschen Stufenregel mag der Eindruck entstehen, dass der Typ der

auf tretenden Kristallmodifikation nur vom Grad der Übersättigung abhängt. Dass auch die Natur des flüssigen Mediums, in dem Keimbildung und Kristallisation ablaufen, eine entscheidende Rolle spielt, ist in der industriellen Praxis der Kristallisation Allgemeinwissen – in der Literatur aber relativ selten beschrieben.<sup>[71]</sup> Die Lösungsmittelmoleküle übernehmen hierbei neben ihrer Funktion als Dispersionsmedium die Rolle einer mit den Wachstumsflächen der Kristalle wechselwirkenden aktiven Substanz.

Erwähnenswert sind an dieser Stelle auch die Möglichkeiten, mit Hilfe von Additiven eine im Allgemeinen unerwünschte Ostwald-Reifung des kolloidalen Systems zu verhindern. Unter Ostwald-Reifung versteht man das Wachstum größerer Partikel auf Kosten kleinerer, wobei der notwendige Materialaustausch durch Diffusion über die dispergierende Phase erfolgt.<sup>[12, 72, 73]</sup> Bei der Entwicklung von dispersen Systemen ist man in allen Fällen, in denen die Löslichkeit der zu dispergierenden Phase nicht außerordentlich klein ist, mit der Frage konfrontiert, wie sich eine Ostwald-Reifung verhindern, d.h. eine stabile Dispersion kleiner Partikel erhalten lässt. Zur Lösung dieses Problems gibt es zwei Ansätze. Man kann versuchen, die Oberfläche der Partikel mit adsorbierenden Molekülen so gut „abzudichten“, dass ein Austausch der aktiven Substanz effektiv unterdrückt wird. Dass dies möglich ist, wurde am Beispiel eines nanopartikulär dispergierten Farbstoffes gezeigt, der mit einer geeigneten Mischung aus Natriumdodecylsulfat (SDS) und Polyvinylpyrrolidon (PVP) wirksam stabilisiert werden konnten.<sup>[74]</sup> Diese Stabilisierung gelang weder mit SDS noch mit PVP allein. Eine andere Möglichkeit besteht darin, der dispergierten Phase eine zweite Komponente zuzumischen, die in der flüssigen Matrix noch unlöslicher ist als die eigentliche, aktive Substanz, in dieser aber löslich ist.<sup>[72, 75]</sup> Zu Beginn des Reifungsprozesses sind die Konzentrationsverhältnisse in allen Partikeln gleich. Sobald aber durch Diffusion der aktiven Substanz der Teilchenvergrößerungsprozess beginnt, verschiebt sich das Konzentrationsverhältnis von zweiter Komponente und aktiver Substanz in den kleineren Partikeln zu größeren Werten, bis schließlich der damit einhergehende Verlust an Mischungsentropie eine weitere Verkleinerung der Partikel verhindert. Für eine eingehendere Diskussion – auch der anderen in diesem Abschnitt diskutierten Punkte – sei auf einen Übersichtsartikel verwiesen.<sup>[72]</sup>

## 2.6. Partikelbildung durch Mischen zweier Komponenten

Die zur Einleitung einer Fällungs-/Kristallisationsreaktion notwendige Übersättigung lässt sich auf verschiedene Arten erreichen: 1. Änderung von Temperatur oder Druck, 2. Änderung der Lösungsmittelqualität der fluiden Phase, in der der zu fällende Stoff zunächst gelöst vorliegt, durch Mischen mit einer zweiten fluiden Phase, die mit dem Lösungsmittel mischbar ist und in der sich die Substanz nicht oder nur schlecht löst, und 3. durch Mischen zweier Lösungen, deren gelöste Komponenten im umgesetzten Zustand unlöslich sind. Die oben beschriebenen theoretischen Ansätze unterscheiden prinzipiell nicht zwischen diesen drei Fällen, da immer von einer *homogenen* Übersättigung zu Beginn des Experiments

ausgegangen wird. In dem hier diskutierten Zusammenhang sind aber vor allem die Fälle 2 und 3 von Interesse. Bei der Fällung durch Mischen zweier Flüssigkeitsströme wird oft stillschweigend angenommen, dass die Durchmischung so intensiv und schnell bis hinunter auf kleine Längenskalen ist, dass das System homogen durchmischt vorliegt, bevor die Teilchenbildungsprozesse beginnen. Diese Annahme ist offensichtlich nur dann gerechtfertigt, wenn die entsprechenden Zeitkonstanten ausreichend verschieden sind (siehe unten). In der Praxis versucht man eine möglichst schnelle homogene Durchmischung durch turbulentes Mischen mit hohem Energieeintrag zu erreichen.

Im Folgenden wird beschrieben, warum ein Verständnis der Mischverhältnisse für ein Verständnis der Partikelbildungsmechanismen mit entscheidend ist, vor allem dann, wenn die Reaktion unter Bildung der auszuscheidenden Phase bereits während der Durchmischung einsetzt. Nach Baldyga lässt sich die Vermischung zweier Flüssigkeitsströme in Makro-, Meso- und Mikrovermischung untergliedern.<sup>[76]</sup> Unter den Begriff Makrovermischung fallen Strömungsvorgänge auf der Längenskala von Dezimetern, wie sie in Rührkesseln relevant sind. Mit Mesovermischung bezeichnet man Mischvorgänge auf der Längenskala von Millimetern; sie beruhen auf dem Zerfall von turbulenten Wirbeln in immer kleinere Wirbel bis viskose Kräfte gegenüber Trägheitskräften überwiegen. Unter den Begriff Mikrovermischung fallen Vorgänge im Bereich von Mikrometern. In Abbildung 8 sind die Vorgänge beim turbulenten Mischen auf der Skala der Mikrovermischung skizziert. Zwei sich begegnende Flüssigkeitskompartimente wickeln sich ineinander ein, wobei die Schichten immer dünner werden. Lokal liegen die beiden Eduktströme lamellar geschichtet vor. Entsprechende Simulationen veranschaulichen diesen Effekt und auch die Inhomogenität der Verwirbelungen deutlich (Abbildung 9).<sup>[77]</sup> In jedem Fall existiert zunächst eine Grenzschicht zwischen den beiden Strömen. Diese Grenzschicht ist zunächst der Ort maximaler Übersättigung. Entscheidend für die Betrachtung des Partikelbildungsprozesses ist, ob die Zeit für die Teilchenbildung länger oder kürzer ist als die Zeit bis zur völligen homogenen Durchmischung, die auf kleinen Längenskalen durch die Diffusionsgeschwindigkeit der Moleküle definiert wird. Im ersten Fall lassen sich offensichtlich die oben beschriebenen Theorien mit den genannten Einschränkungen benutzen. Anders im zweiten Fall: Hier muss explizit berücksichtigt werden, welche Übersättigungsverläufe und Strukturen sich an der Grenzfläche zwischen den beiden sich mischenden Eduktströmen bilden. Über diesen Punkt ist experimentell noch relativ wenig bekannt. Allerdings liefern die von Baldyga und Bourne und in Erweiterung auf Aggregationsprozesse von Franke entwickelten phänomenologischen Ansätze in einigen Fällen eine gute Beschreibung der bei Fällungsreaktionen auftretenden Teilchengrößenverteilungen.<sup>[76, 78, 79]</sup>

Die parallel ablaufenden Diffusions- und Reaktionsprozesse wurden in einer Reihe von theoretischen Arbeiten behandelt. Sokolov und Blumen zeigten beispielsweise, dass die Übersättigung in einem laminar geschichteten reagierenden System, wie es in den oben beschriebenen Flüssigkeitswirbeln lokal realisiert ist, einen nichtklassischen Zeitverlauf aufweist: Für lange Zeiten ist die Übersättigung proportional

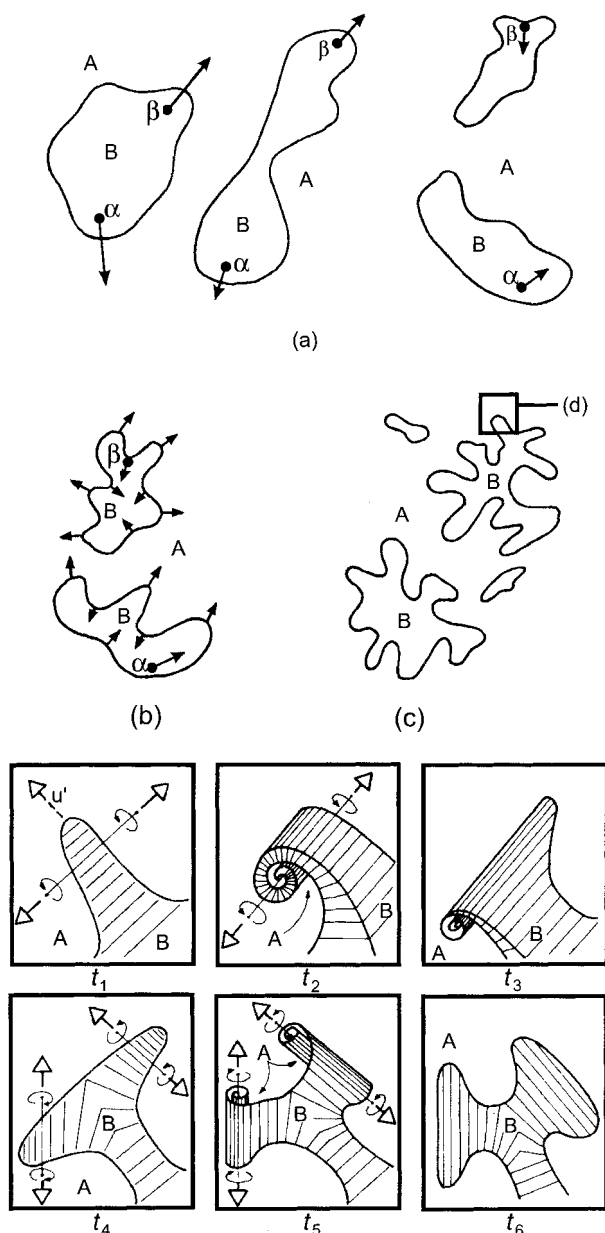


Abbildung 8. Schematisierte Darstellung der Vermischung zweier Eduktströme bei turbulenter Mischung (J. Baldyga<sup>[76]</sup>).



Abbildung 9. Zweidimensionale Simulation der Vermischung zweier Eduktströme unter turbulenten Bedingungen.<sup>[77]</sup>

$t^{-1/4}$ .<sup>[80]</sup> Basierend auf klassischen Keimbildungstheorien berechnete Dolgonosov Übersättigungsprofile und Teilchenkonzentrationsgradienten an Reaktantengrenzflächen.<sup>[81]</sup> In ähnlicher Weise schätzten Lindberg und Rasmuson ab, dass in vielen in der Praxis auftretenden Fällen in der Tat damit gerechnet werden muss, dass die Partikelbildung zu einem beträchtlichen Maß in der Grenzschicht zwischen den beiden Eduktlösungen abläuft, bevor das System durch Interdiffusion vollständig homogenisiert ist.<sup>[82]</sup> In den genannten Arbeiten wird angenommen, dass die Partikelbildung in der Grenzschicht in klassischer Weise, d. h. über Keimbildung und Wachstum, erfolgt. Für den Fall realer Partikelbildungsprozesse bleibt aber noch zu klären, ob nicht zunächst – möglicherweise stark hydratisierte – Precursor entstehen, die entweder unter Dehydratisierung zu größeren Partikeln aggregieren oder sich im Sinne einer Ostwald-Reifung teilweise wieder auflösen, um zur eigentlichen Partikelbildung an stabileren Keimen beizutragen.<sup>[83]</sup>

Beim Einsatz von Additiven zur Steuerung des Partikelbildungsprozesses gewinnen die genannten Punkte weiter an Bedeutung: Wird einem der beiden Eduktströme ein Additiv zugesetzt, sind eine Reihe von Wechselwirkungen der Additivmoleküle mit dem Partikelbildungsprozess möglich: 1. Die Additivmoleküle wirken als Keimbildner. 2. Die Additivmoleküle komplexieren einen Teil der Eduktmoleküle und senken damit die Übersättigung, was zu einer Verlängerung der Induktionszeit führen kann oder aber den Reaktionsmechanismus an sich ändert. 3. Die Additivmoleküle werden bei der Partikelbildung eingebaut. Einerseits kann dieser Einbau möglicherweise gezielt genutzt werden, um bereits im frühen Stadium der Partikelbildung eine bestimmte Kristallmodifikation zu induzieren. Andererseits ist ein solcher Einbau unerwünscht, wenn es gilt, einen Partikelkern beispielsweise für pharmazeutische Anwendungen rein herzustellen. 4. Die Additivmoleküle belegen die Oberfläche der sich bildenden Nanopartikel und fixieren durch effiziente Dispergierung eine bestimmte Teilchengrößenverteilung.

Welcher der genannten Mechanismen zum Tragen kommt, hängt sowohl von der chemischen Wechselwirkung der Additivmoleküle mit den molekularen und partikulären Spezies ab als auch von den Zeitskalen, auf denen die verschiedenen Prozesse ablaufen (Mikrovermischung, Interdiffusion der Reaktanten und Additivmoleküle, Aggregation von Precursoren, Adsorption der Additivmoleküle auf Precursoren und Partikel). Die Bedeutung dieser Punkte ist aus der industriellen Praxis bekannt. Untersucht wurden sie bisher nur ansatzweise. Hervorzuheben sind insbesondere die Überlegungen von Lannibois-Drean.<sup>[84]</sup> Sie schlug auf der Grundlage von Experimenten zur Fällung von Cholesterylacetat aus Lösungsmitteln durch Mischen mit Wasser folgendes Modell zur Wechselwirkung von Tensiden mit sich bildenden Partikeln vor: Bei der Diffusion von Wasser in die Lösungsmittelphase verringert sich zunächst die Löslichkeit der organischen Moleküle so stark, dass sie über einen Keimbildungsprozess ausfallen. Die Affinität des hydrophoben Tensidsegmentes zum Cholesterylacetat ist bei diesen Wasser/Lösungsmittel-Verhältnissen noch nicht so stark, dass es zu einer irreversiblen Adsorption käme. Dies ist erst zu einem späteren Zeitpunkt der Fall, wenn sich die Lösungs-

mitteleigenschaften des Wasser/Lösungsmittel-Gemisches durch Interdiffusion weiter verschlechtert haben. Das System durchläuft demnach bei der Vermischung/Interdiffusion sukzessive zwei Löslichkeitsgrenzen: die des zunächst gelösten Wirkstoffes und die des Tensides. Offensichtlich besteht bezüglich dieses Punktes noch weiterer Forschungsbedarf, um die ablaufenden Mechanismen eindeutig nachzuweisen und in ihrer Gänze zu verstehen.

Es ist interessant zu beobachten, wie die verschiedenen Disziplinen mit dem in diesem Abschnitt geschilderten Problemkreis umgehen. Polemisch könnte man es so formulieren: Chemiker sind zufrieden, wenn sie unter definierten experimentellen Bedingungen einen definierten Endzustand in Form von dispersen Nanopartikeln präparieren können. Physiker verweisen die Problematik des turbulenten Mischens in den Bereich der letzten zu lösenden physikalischen Fragen.<sup>[85]</sup> Ingenieure hingegen gehen das Problem ergebnisorientiert an, dokumentiert beispielsweise in einem voluminösen Werk von Baldyga und Bourne.<sup>[76]</sup> Schließlich ist anzumerken, dass in den letzten Jahren die rechnergestützte Lösung fluiddynamischer Fragestellungen zunehmend an Bedeutung gewinnt.<sup>[77, 86]</sup>

## 2.7. Experimentelle Aspekte

Um die Stadien, die bei der Bildung von kolloidalen Partikeln durchlaufen werden, zu verstehen, ist es notwendig, den Partikelbildungsprozess zeitaufgelöst ab dem Zeitpunkt experimentell zu erfassen, zu dem die Übersättigung realisiert wird. Dass die zeitaufgelöste Beschreibung der Prozesse keineswegs trivial ist, erkennt man an der begrenzten Zahl von Publikationen zu diesem Thema. In den meisten Fällen beschränkt man sich nach wie vor darauf, a posteriori aus der Struktur der gebildeten Partikel auf den Bildungsmechanismus zurückzuschließen. Dass die Menge der zu diesem Problemkreis erschienenen Arbeiten überschaubar ist, liegt daran, dass die Teilchenbildung bei Fällungsreaktionen anders als bei Kristallisationsexperimenten in deutlich kürzeren Zeiten abläuft – bis hinunter in den Bereich von Millisekunden.

Für den Fall, dass die Zeitauflösung des gewählten Messverfahrens ausreicht, hat sich die Stopped-Flow-Methode bewährt: Zwei Eduktvolumina werden durch eine Mischzelle in eine Messzelle geleitet. Zu einem definierten Zeitpunkt wird der Fluss angehalten und mit einer geeigneten Methode wie z. B. Lichtstreuung oder Streuung intensiver Röntgenstrahlung wird der Partikelbildungsprozess verfolgt. Erfordert die Messmethode längere Messzeiten, lässt sich das Reaktionsrohr oder der Reaktionsstrahl einsetzen.<sup>[31, 87–89]</sup> Hierbei werden die beiden Eduktströme durch eine Mischzelle und anschließend durch ein Reaktionsrohr bzw. nach einer definierten Strecke als Freistrahle in eine definierte Atmosphäre geleitet. Unter der Annahme, dass das System quasistationär ist, d. h., dass sich das System an bestimmten Positionen des Fällrohres über längere Zeiten im gleichen Zustand befindet, lässt sich der Detektionspunkt im Abstand  $x$  von der Mischzelle, wo beispielsweise Detektoren zur Charakterisierung durch spektroskopische oder Beugungsmethoden angekoppelt sind, bei bekannter Fließgeschwindig-

keit  $v$  im Rohr in eine Reaktionszeit  $\tau = x/v$  umrechnen. Alternativ kann man die Rohrlänge variieren und bei Austritt des Strahls beispielsweise durch Abschrecken von Flüssigkeitsvolumina Proben für Offline-Methoden (insbesondere mikroskopischer Art) gewinnen.<sup>[31]</sup> Bei Einsatz der genannten Verfahren wird angenommen, dass die Zeit für die Reaktionsprozesse länger ist als die Zeit bis zur homogenen Vermischung der Edukte in und nach der Mischzelle; typische Mischzeiten liegen im Bereich von Millisekunden für die Stopped-Flow-Technik und im Bereich von Mikrosekunden bei speziellen Flusszellen.<sup>[88]</sup> Es gibt bisher wenige Untersuchungen bezüglich der Vorgänge *während* des Mischens. Neueren Experimenten zufolge bilden sich allerdings an der Grenzfläche der beiden sich turbulent mischenden Eduktströme bereits Precursorstrukturen, die zu Nanopartikeln zerfallen.<sup>[31]</sup>

Im Folgenden wird kurz auf eine Reihe von experimentellen Methoden eingegangen, mit denen sich Partikelbildungsvorgänge auf der Längenskala von Nanometern untersuchen lassen. Statische und dynamische Lichtstreuung sind etablierte Techniken zur Untersuchung von kolloidalen Systemen.<sup>[90]</sup> Weitere korrelationspektroskopische Methoden wie die Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie (FCS) und die Raman-Korrelations-Spektroskopie (RCS) wurden zur Charakterisierung nanodisperser Systeme entwickelt.<sup>[91]</sup> Mit Hilfe der faseroptischen quasielastischen Lichtstreuung (FOELS) können auch konzentrierte Dispersionen verlässlich charakterisiert werden.<sup>[92]</sup> Röntgen- und Neutronenkleinwinkelstreuung (SAXS, SANS) sind ebenfalls klassische Methoden zur Charakterisierung kolloidaler Systeme<sup>[93]</sup> und wurden in vielen Untersuchungen zur Bestimmung von Primärteilchengrößen und Aggregatstrukturen eingesetzt. Als Beispiele seien Untersuchungen an folgenden Systeme genannt: Lysozym-Cluster als Precursor für kritische Keime (SANS),<sup>[94]</sup> Precursorbildung bei der Zeolithkristallisation (SAXS),<sup>[95]</sup> Aggregation und Kompaktifizierung bei der Bildung von  $\text{SiO}_2$ - und  $\text{TiO}_2$ -Partikeln (SAXS),<sup>[96]</sup> Hydrolyse und Kondensation von Metallalkoxiden<sup>[89]</sup> und Partikelbildung bei der Chinacridon- und Böhmitfällung,<sup>[31]</sup> wobei in den letzten beiden Fällen, die oben beschriebene Fällrohrtechnik benutzt wurde.

UV/Vis-spektroskopische Methoden können wegen der teilchengrößenabhängigen Trübungsspektren und ggf. Absorptionsspektren (siehe Abschnitt 4.3) prinzipiell zur Online-Analyse der Partikelgrößenentwicklung eingesetzt werden. Eine quantitative Auswertung wird aber dadurch erschwert, dass Modellvorstellungen zu Teilchengrößenverteilung, Teilchenform und Brechungsindexunterschieden vorgegeben sein müssen.

Abschließend seien noch einige Techniken zur zeitaufgelösten Untersuchung von Partikelbildungsprozessen aufgezählt, über die bis jetzt nur vereinzelt berichtet wurde. Mit der LILBID-Technik (LILBID = laser-induced liquid beam ionization/desorption) konnte das früheste Stadium der Partikelbildung bei der Hydrolyse von Metallalkoxiden untersucht werden.<sup>[97]</sup> Eine ebenfalls noch recht exotische Technik ist die Röntgenmikroskopie, mit der wässrige Systeme unter Normaldruck mit einer Zeitauflösung im Minutenbereich und einer Ortsauflösung von ca. 30 nm untersucht werden kön-

nen.<sup>[83]</sup> Schließlich sei eine interessante Anwendung der Analytischen Ultrazentrifuge<sup>[98]</sup> genannt: Diese Methode erlaubte es, die Partikelgrößenverteilung von Precursoren bei der Kristallisation von Lysozym und von CdS zu ermitteln.<sup>[99]</sup> Der Vollständigkeit halber sei schließlich noch die Puls-Radiolyse-Technik erwähnt, mit der sich die Bildung und Entwicklung kolloidaler Metallcluster in wässriger Umgebung mit einer Zeitauflösung im Submillisekundenbereich untersuchen lassen.<sup>[100]</sup>

### 3. Präparative Methoden zur Herstellung organischer Nanopartikel

Wie eingangs erwähnt, können nanodisperse Systeme auf zwei Wegen erhalten werden (Abbildung 2): 1. über die mechanische Zerkleinerung der Rohware durch Nass- und Trockenmahlprozesse oder 2. durch Fällung oder Kondensation der in Lösungsmitteln gelösten Produkte bzw. Edukte mit nachfolgender Abtrennung des oft unerwünschten Lösungsmittels. Bei beiden Verfahrensvarianten übernehmen Zusatzstoffe wie Tenside und Polymere die Funktion grenzflächenaktiver, kolloidaler Stabilisatoren oder können – bei den Kondensationsverfahren der zweiten Methode – auch selbst die nanopartikuläre Phase bilden, die die Wirk- und Effektstoffe adsorptiv oder absorptiv gebunden enthält.

Prinzipiell sind Mahlprozesse<sup>[101]</sup> zur Bildung nanodisperser Systeme mit enger Größenverteilung ungeeignet, da es mit abnehmender Partikelgröße zunehmend schwieriger wird, die eingebrachte mechanische Energie über Scher- und Kavitationskräfte<sup>[102]</sup> für die Partikelzerkleinerung zu nutzen, ohne gleichzeitig eine Partikelagglomeration zu induzieren.<sup>[101, 103]</sup> Zudem ist der unvermeidliche Mahlkörperabrieb, der das Endprodukt kontaminiert und nur schwer abzutrennen ist, insbesondere in Wirkstoff-Formulierungen oft unerwünscht oder nicht zu tolerieren.<sup>[104]</sup> Die große praktische Bedeutung der Mahlprozesse beruht letztlich darauf, dass bei Pigment- und Farbstoff-Formulierungen die erzielbaren Teilchengrößenverteilungen im unteren Mikrometerbereich, in Sonderfällen auch darunter, den technologischen Anforderungen genügen.<sup>[101, 105]</sup>

Trotz der genannten Nachteile finden auch bei der Formulierung schwer löslicher Wirkstoffe Mahlprozesse eine breite Anwendung,<sup>[106–108]</sup> da sich alternative Technologien, die nanopartikuläre Produkte liefern könnten, noch weitgehend im Entwicklungsstadium befinden. Hierzu gehören insbesondere die erwähnten Fällungsverfahren aus homogener Lösung, die bei geeigneter Prozessführung nicht nur die Herstellung extrem feinteiliger Dispersionen ermöglichen, sondern auch eine kontinuierliche und in den Verfahrensparametern gut steuerbare Produktionsweise erlauben. Diese verfahrenstechnischen Vorteile lassen Fällungsverfahren auch aus ökonomischer Sicht als besonders attraktiv erscheinen.

Unter Berücksichtigung der in Abschnitt 2 diskutierten theoretischen Grundlagen werden die Fällungsverfahren nachfolgend erläutert. Diverse methodische Varianten zur Herstellung nanodisperser Polymerdispersionen über physikalische Kondensationsverfahren werden ebenfalls kurz an-

gesprochen.<sup>[109–111]</sup> Abbildung 10 vermittelt einen methodisch strukturierten Überblick über Fällungs- und Kondensationsverfahren zur Bildung organischer Nanopartikel in wässrigen Medien. Ausgehend von einer molekulardispersen Lösung des „Wirkstoffes“ können drei Gruppen von Verfahren unterschieden werden, die eine Begrenzung des Partikelwachstums auf den Nanometerbereich ermöglichen:

1. Bei Verwendung lipophiler Lösungsmittel (Verfahren I und II) erfolgt die Partikeldimensionierung über eine Emulsionsstufe als Zwischenschritt. Die Partikelgrößenverteilung dieser Öl-in-Wasser(O/W)-Emulsion wird mechanisch durch Homogenisierung eingestellt.<sup>[101, 103, 106]</sup> Die Emulsion wird anschließend durch Abtrennen des Lösungsmittels über Verdampfungs- oder Diffusionsverfahren in eine Nanodispersion überführt. Die Größenverteilung der Nanodispersion wird durch die der O/W-Emulsion vorgegeben, die mittlere Teilchengröße durch die Konzentration des Substrats in der Emulsionsphase.
2. Werden hydrophile, mit Wasser vollständig mischbare Lösungsmittel verwendet (Verfahren IV und V), so verläuft die Partikelbildung durch Fällung<sup>[103]</sup> entweder gemäß den in Abschnitt 2 dargestellten Prinzipien von Keimbildung und Wachstum oder erfolgt, bei extrem hoher Übersättigung, durch spinodale Entmischung. Diesen Elementarprozessen kann jeweils noch ein Agglomerations-schritt folgen (Abschnitt 2.4.2).<sup>[112]</sup>
3. Bei Verwendung amphiphiler Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemische (Verfahren III) werden die Nanopartikel über eine vorübergehend auftretende (transiente) Emulsionsphase gebildet, die sich spontan bildet und anschließend nanodispers zerfällt.

Nur bei den Verfahren der Gruppen 2 und 3 wird die Größenverteilung durch die Höhe der einstellbaren Über-

sättigung gesteuert sowie über grenzflächenaktive Additive, die ggf. spezifisch in die Elementarschritte Keimbildung, Wachstum, Phasenzerrfall und Agglomeration eingreifen. Die einzelnen Verfahrensvarianten unterscheiden sich bezüglich der Einstellung des zeitlichen Übersättigungsprofils sowie in der Wahl und Funktion der zugesetzten Additive.

Bei der in Abbildung 10 vorgenommenen Strukturierung erfolgt die Partikelbildung nur in den Grenzfällen I und V über reine Fällungsprozesse (bezüglich des Wirkstoffes). Mit den Varianten II–IV werden dagegen Verfahren beschrieben, die über die physikalische Kondensation gelöster Makromoleküle zu „Pseudolatexsystemen“ führen,<sup>[111]</sup> d.h., der „Träger“ wird primär ausgefällt. Die physikochemischen Elementarprozesse der Partikelbildung sowie die Bindung gelöster Wirkstoffe an oder in die partikuläre Phase sind im Einzelnen noch weitgehend ungeklärt. Die zur Beschreibung der Elementarschritte bei Fällungsreaktionen üblichen Begriffe Keimbildung aus einer homogen übersättigten Phase und Partikelwachstum sind hier physikalisch nur bedingt zutreffend, um die komplexen Verhältnisse bei der Partikelbildung zu beschreiben. Es bleibt noch anzumerken, dass die Verfahren I–III einen Emulgierschritt vor der eigentlichen Partikelbildung beinhalten.

Die Verfahrensvarianten I–V werden nachfolgend anhand ausgewählter Beispiele erläutert. Bei allen Prozessen spielen Polymere, Tenside bzw. grenzflächenaktive Schutzkolloide eine wesentliche Rolle bei der Partikelbildung, wenn auch in ganz unterschiedlicher Funktion. Detaillierte Kenntnisse über molekularspezifische Möglichkeiten, auf die Partikelbildung Einfluss zunehmen, insbesondere auf die gezielte Einstellung der Teilchengröße und der Teilchenmorphologie sind nur in Einzelfällen vorhanden.

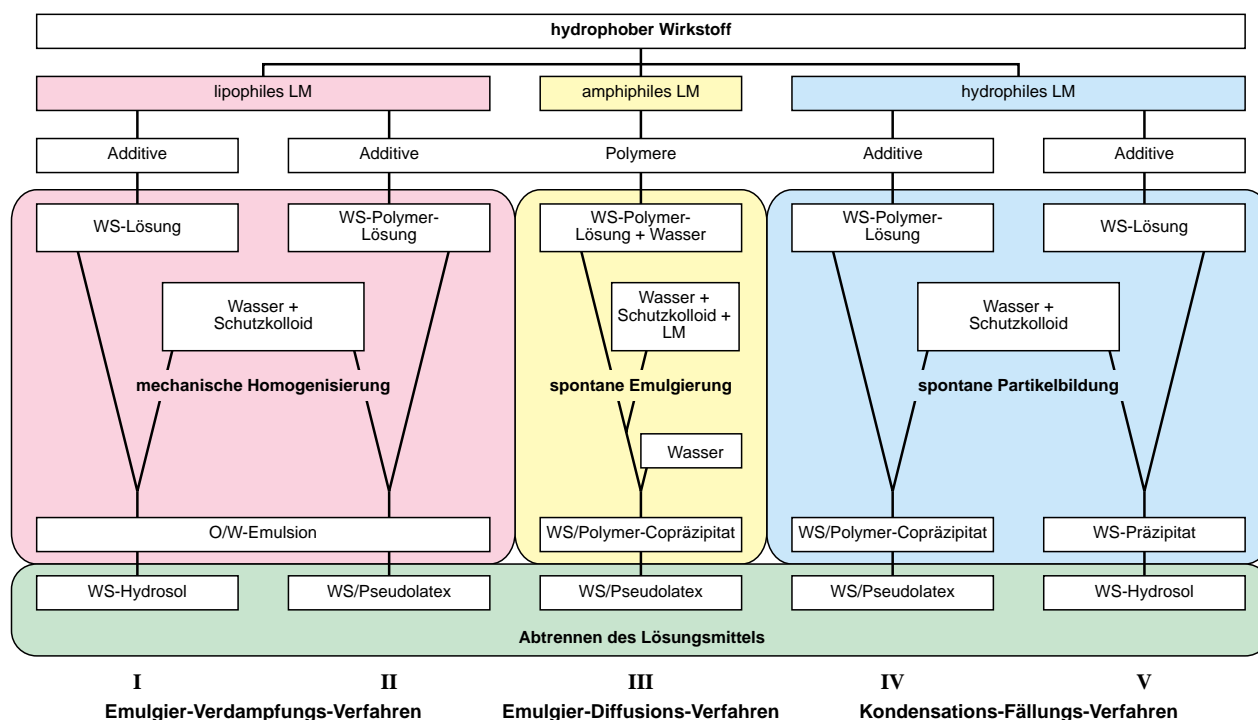


Abbildung 10. Fällungs- und Kondensationsverfahren zur Herstellung organischer Nanopartikel. Nähere Erläuterungen in den nachfolgenden Abbildungen 11–15 und im Text. LM = Lösungsmittel; WS = Wirkstoff.



### 3.1. Nanopartikelbildung nach dem Emulgier-Verdampfungs-Verfahren aus lipophiler Lösung

#### 3.1.1. Wirkstoff-Hydrosole (Verfahren I)

Verfahren dieses Typs gehören zu den klassischen Methoden zur Herstellung wasserdispergierbarer nanopartikulärer Hydrosole wasserunlöslicher Wirkstoffe. Sie wurden insbesondere zur Formulierung von Carotinoiden entwickelt.<sup>[113–115]</sup> Die Nanopartikel werden dabei durch Lösen des Wirkstoffs gemeinsam mit einem Emulgator, z.B. Ascorbylpalmitat, in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Chloroform oder Dichlormethan, Emulgierung dieser Lösung in einer wässrigen Lösung eines Schutzkolloids, z.B. Gelatine, und Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation hergestellt (Abbildung 11). Bei der Destillation findet die eigentliche Fällung/Kristallisation im Emulsionströpfchen statt, wenn die Löslich-

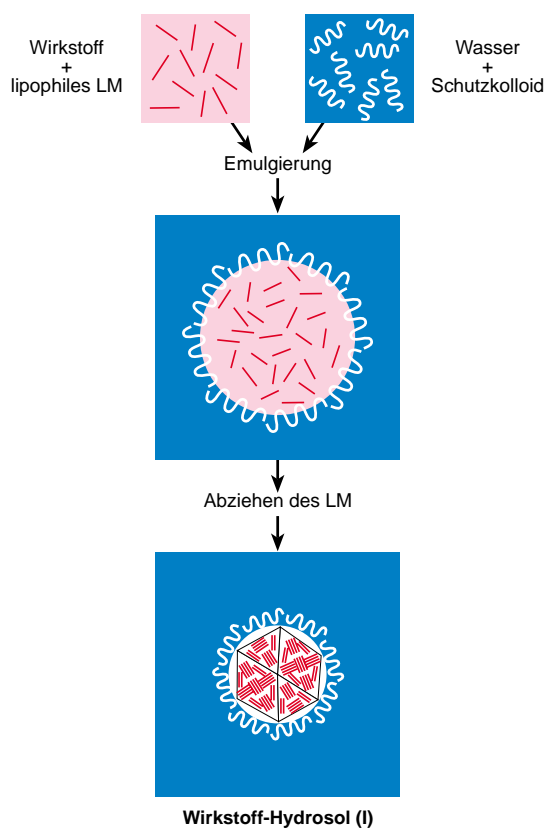


Abbildung 11. Prinzip der Herstellung von Wirkstoff-Hydrosol-Nanopartikeln nach dem Emulgier-Verdampfungs-Verfahren.

keitsgrenze unterschritten wird. Die Größe der Wirkstoffpartikel wird somit durch die Konzentration der Wirkstofflösung und die Größe der Emulsionströpfchen vorgegeben. Die Teilchengrößenverteilung kann in weiten Grenzen durch Wahl des Homogenisierapparates (Kolloid-Mühle, Hochdruckhomogenisator, Ultraschalldispenser) über die Tröpfchengrößenverteilung der O/W-Emulsion eingestellt werden.<sup>[101, 103, 106]</sup> Bei einer gut stabilisierten Emulsion entsteht bei Abzug des Lösungsmittels aus jedem Emulsionströpfchen ein Feststoff-Nanopartikel, das bei geeigneter Wahl des Schutzkolloids gegen Agglomeration geschützt ist.<sup>[116]</sup> Die

Partikel liegen in der thermodynamisch stabilen Kristallstruktur in der Regel polykristallin vor, da die Feststoffbildung über Verdampfungskristallisation bei geringer Übersättigung stattfindet.<sup>[117]</sup> Durch Zugabe weiterer lipophiler Additive in den Emulgieransatz können vielfältige Rezepturvarianten realisiert werden. Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei dieser Verfahrensvariante besteht in der möglichst restlosen Entfernung des Lösungsmittels aus dem Endprodukt.

#### 3.1.2. Pseudolatexsysteme (Verfahren II)

Werden gemeinsam mit dem Wirkstoff lipophile Polymere, wie beispielsweise biologisch abbaubare Polylactide (PLA), Poly- $\beta$ -hydroxybutyrate (PHB), Polylactidco-glycolide (PLGA), Polycaprolactone (PCL) oder Polyalkylcyanacrylate eingesetzt,<sup>[110, 118–122]</sup> so können auf diesem Wege nanopartikuläre Polymerdispersionen erhalten werden, die den lipophilen Wirkstoff adsorptiv gebunden oder molekulardispers bzw. mikrokristallin eingebettet enthalten<sup>[110, 119, 123]</sup> (Abbildung 12). Die so hergestellten Formulierungen finden neuerdings als parenterale Applikationsformen zunehmendes

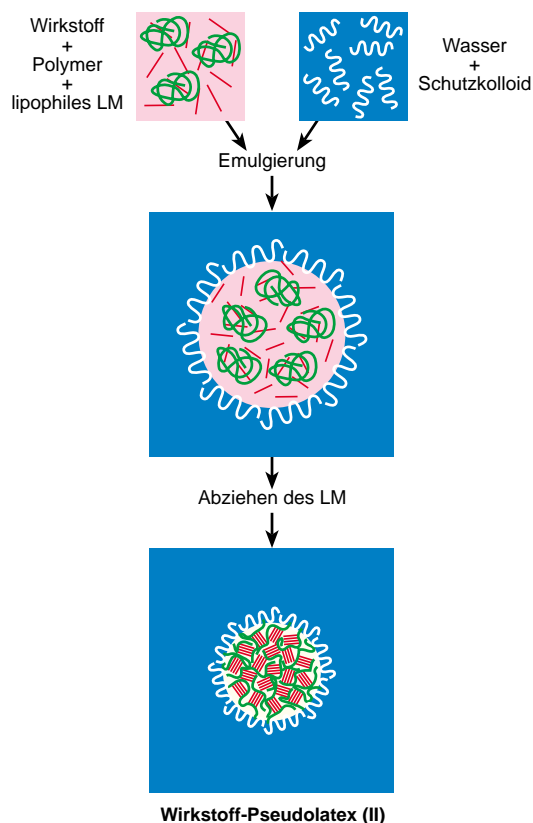


Abbildung 12. Prinzip der Herstellung von Wirkstoff/Pseudolatex-Nanopartikeln nach dem Emulgier-Verdampfungs-Verfahren.

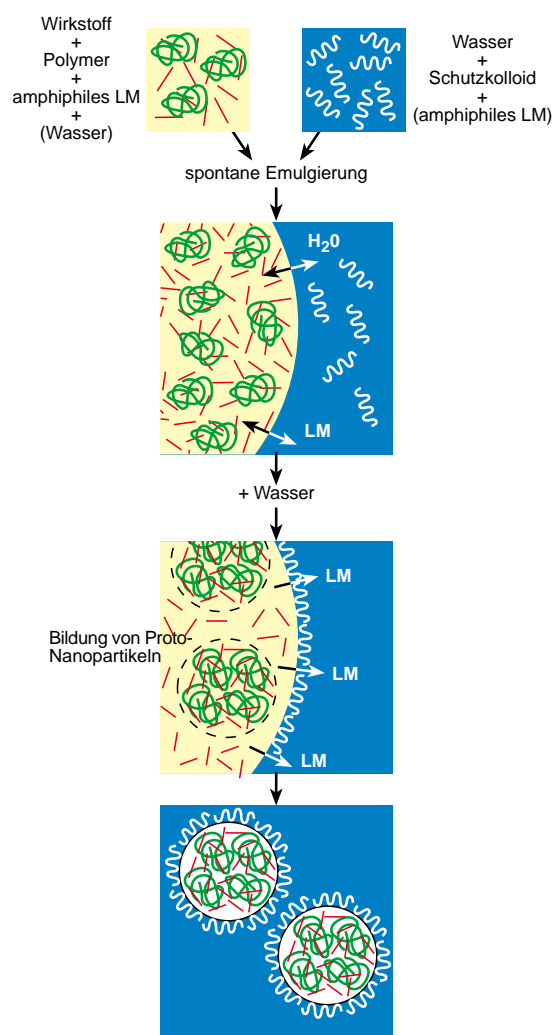
Interesse (siehe Abschnitt 4.2). Eine spezielle Version dieses Verfahrens wurde zur Herstellung proteinbeladener Polylactid-Nanopartikel genutzt.<sup>[120]</sup> In einem Doppemulsionsverfahren wurde der Protein-Wirkstoff (Protein-C-Plasma-Inhibitor) in wässriger Lösung in einer Dichlormethan/Aceton-Polylactid-Lösung emulgiert und diese W/O-Emulsion anschließend in einer wässrigen Lösung von Polyvinylal-

kohol (PVA) als Schutzkolloid emulgiert. Nach Abzug des Lösungsmittels wurden PLA-Nanopartikel (200–250 nm) erhalten. Die Proteinaktivität in den nanodispersen Formulierungen konnte durch die Präparationsbedingungen gesteuert werden.

Wegen der herausragenden Löseeigenschaften chlorierter Kohlenwasserstoffe für lipophile Wirkstoffe und galenisch interessante Additive<sup>[101, 106, 124]</sup> sind die beschriebenen Verfahren zur Formulierung lipophiler Wirkstoffe im Prinzip breit einsetzbar. Allerdings besteht auch hier ein erheblicher Nachteil darin, dass diese als toxikologisch bedenklich geltenden Lösungsmittel bei der Aufarbeitung der Formulierungen vollständig entfernt werden müssen.<sup>[106]</sup> Neuerdings wird daher verstärkt versucht, das Emulgier-Verdampfungsverfahren auf die Verwendung unbedenklicher Lösungsmittel wie Cyclohexan umzustellen. Am Beispiel von Cholesterylacetat als Modell-Wirkstoff konnten Sjöström und Bergengren zeigen, dass bei Verwendung eines optimierten Emulgatorsystems stabile nanodisperse Formulierungen mit Teilchengrößen um 25 nm erhalten werden.<sup>[117]</sup> Falls es gelingt, im Einzelfall ein unbedenkliches Lösungsmittel zu finden, so bietet das Emulgier-Verdampfungsverfahren den Vorteil, auf der Basis semiempirischer Konzepte geeignete Schutzkolloide und Emulgatoren auswählen zu können und damit eine gezielte Verfahrensoptimierung zu ermöglichen.<sup>[101, 125]</sup>

### 3.2. Nanopartikelbildung aus amphiphiler Lösung nach dem Emulgier-Diffusions-Verfahren (Verfahren III)

Die verschiedenen Verfahrensvarianten beruhen alle auf der Verwendung von mit Wasser nur begrenzt mischbaren und zur spontanen Emulsionsbildung befähigten Lösungsmitteln (z. B. Propylencarbonat, Benzylalkohol, Ethylacetat). Die Methode bietet somit den Vorteil der Verwendung pharmazeutisch akzeptabler Lösungsmittel und erfordert nicht den Einsatz von Hochdruckhomogenisatoren zur Herstellung der O/W-Emulsion als Vorstufe der Nanopartikelbildung.<sup>[110, 126, 127]</sup> Der Trick des in seinen physikochemischen Grundlagen noch nicht völlig geklärten Prozesses besteht darin, dass die mit Wasser gesättigte Lösungsmittelphase (+ Polymer und Wirkstoff) in der mit Lösungsmittel gesättigten Wasserphase (+ Schutzkolloid), d. h. im thermodynamischen Gleichgewicht, durch intensives Rühren zunächst emulgiert wird. Durch anschließende Zugabe von Wasser in die lediglich mikrodisperse O/W-Emulsion wird das Diffusionsgleichgewicht gestört. Dies induziert die Lösungsmitteldiffusion in die homogene wässrige Phase, wodurch die Löslichkeitsgrenze von Polymer und Wirkstoff unterschritten wird und die Partikelbildung einsetzt (Abbildung 13). Mechanistische Untersuchungen mit Variation der Präparationsbedingungen unter Verwendung von Polylactid (PLA) als Polymer und Polyvinylalkohol (PVAL) als Schutzkolloid haben ergeben, dass jedes Emulsionströpfchen ein Vielfaches an Nanopartikeln liefert.<sup>[127]</sup> Dieser bemerkenswerte Befund wurde mit infolge der Lösungsmitteldiffusion auftretenden Konzentrationsfluktuationen im Grenzflächenbereich erklärt, wodurch die Löslichkeitsgrenze lokal eng begrenzt über-



Wirkstoff-Pseudolatex durch "Auswässern" (III)

Abbildung 13. Prinzip der Herstellung von Wirkstoff/Pseudolatex-Nanopartikeln nach dem Emulgier-Diffusions-Verfahren.

schritten und die Ausfällung von Polymer und Wirkstoff ausgelöst wird. Die Wechselwirkung der in der wässrigen Phase vorhandenen Schutzkolloidmoleküle mit diesen „Proto-Nanopartikeln“ unterdrückt deren weitere Agglomeration und bestimmt damit die erzielbare Teilchengrößenverteilung der Nanodispersion, die nach Abtrennung des Lösungsmittels durch Destillation erhalten wird. Möglich ist auch, dass sich gemäß dem in Abschnitt 2.6 beschriebenen Mechanismus während der Interdiffusion der beiden Phasen beim Unterschreiten der Löslichkeitsgrenze kontinuierlich Wirkstoff-Polymer-Partikel bilden, die durch adsorbierende Schutzkolloide am weiteren Wachstum gehindert und kolloidal stabilisiert werden. Über eine Verfahrensvariante, die eine weitere Vereinfachung ermöglicht, wurde berichtet.<sup>[128]</sup> Hierbei werden der Schritt der Verdünnung mit Wasser und die Abtrennung des Lösungsmittels durch Wasserdampfdestillation kombiniert. Das Verfahren wurde für eine Reihe biologisch abbaubarer und nicht abbaubarer Polymere erprobt.

Methodisch verwandt ist ein weiteres Verfahren, das ebenfalls ohne Homogenisierungsschritt auskommt, da die Emulsion als Vorstufe zur Nanopartikelbildung ebenfalls spontan

gebildet wird. Dieses so genannte SEDS-Verfahren (SESD = spontaneous emulsification solvent diffusion)<sup>[122, 129]</sup> hat allerdings den Nachteil, dass amphiphile Lösungsmittelgemische mit Dichlormethan als hydrophober Komponente verwendet werden. Verfahrenstechnisch wird eine Polymer/Wirkstoff-Lösung, beispielsweise PLGA in Aceton/Dichlormethan, in eine wässrige Schutzkolloidlösung (Polyvinylalkohol) unter Rühren eingetragen. Es bildet sich spontan eine grobteilige O/W-Emulsion, deren Teilchengrößen sich rasch durch diffusen Verlust des Acetons in der dispersen Phase verkleinern. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bilden sich PVAL-stabilisierte nanometergroße Polymerpartikel mit eingelagertem Wirkstoff. Das Lösungsmittelgemisch und die Polymer-Schutzkolloid-Kombination sind so anzupassen, dass deutliche Affinitätsunterschiede zwischen Polymer und Schutzkolloid zu den Lösungsmittelkomponenten eine Phasentrennung garantieren und eine kolloidale Stabilisierung ermöglichen.<sup>[129]</sup> Es liegt auf der Hand, dass angesichts der Komplexität der beteiligten physikochemischen Teilprozesse jedes System eine detaillierte Optimierung erfordert, um die gewünschte Teilchengrößenverteilung einzustellen. In diesem Sinne wurde von Murakami et al. ein modifiziertes SEDS-Verfahren beschrieben, das mit Lösungsmittelgemischen ohne die unerwünschten chlorierten Kohlenwasserstoffe auskommt.<sup>[129]</sup> Da wassermischbare Lösungsmittelgemische verwendet werden, ist der Partikelbildungsmechanismus von dem des SEDS-Verfahrens zu unterscheiden (Abschnitt 3.3.1).

Eine weitere Variante zur Herstellung von nanodispersen, ggf. wirkstoffbeladenen Pseudolatexdispersionen über eine Emulsionsphase als Zwischenstufe ist das so genannte Aussalzverfahren.<sup>[110, 130]</sup> Es beruht auf der Aussalzbarkeit von Aceton aus wässriger Lösung durch Elektrolyte, beispielsweise NaCl, MgCl<sub>2</sub>, CaCl<sub>2</sub>,<sup>[110, 131]</sup> oder durch Saccharose.<sup>[132]</sup> Zunächst wird die Wirkstoff/Polymer-Lösung in Aceton in der wässrigen Elektrolyt- bzw. Zuckerlösung in Gegenwart eines Schutzkolloids emulgiert und anschließend durch Zugabe von Wasser die Diffusion von Aceton in die Wasserphase – unter gleichzeitiger Bildung der Nanopartikel – induziert. Auch hier könnten Grenzflächenturbulenzen (ausgelöst durch die Acetondiffusion) oder auch Mechanismen wie in Abschnitt 2.6 beschrieben (Fällung während der Interdiffusion der Phasen) die Nanopartikelbildung erklären. Allerdings fehlen bisher genauere Untersuchungen zum Mechanismus der Partikelbildung. Die Zusammenhänge erweisen sich als äußerst komplex. So wird die Wirkstoffeinlagerung in die Nanopartikel durch die Aussalzkomponente maßgeblich beeinflusst.<sup>[110, 133, 134]</sup> Als Schutzkolloide wiesen bisher nur PVAL, Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Hydroxyethylcellulose eine ausreichende Wirksamkeit auf.<sup>[110]</sup> Das Lösungsmittel und die Aussalzkomponenten werden über Destillation bzw. Querflussfiltration abgetrennt.

### 3.3. Nanopartikelbildung durch Kondensations- und Fällungsverfahren aus hydrophiler Lösung

Die technologischen Vorteile der an dieser Stelle zu besprechenden Verfahren beruhen auf der Verwendung

wassermischbarer, toxikologisch unbedenklicher Lösungsmittel (z. B. Aceton, kurzkettige Alkohole). Die Methoden wurden gleichermaßen zur Herstellung von nanodispersen Pseudolatex-Transportformen lipophiler Wirkstoffe als auch zur Bildung reiner Nanohydrosole von in Wasser schwer oder unlöslichen Wirk- und Effektstoffen beschrieben.

#### 3.3.1. Pseudolatexsysteme (Verfahren IV)

Das in Abschnitt 3.2 bereits angesprochene modifizierte SEDS-Verfahren stellt einen Sonderfall der Pseudolatexbildung über eine transiente Emulsionsstufe dar.<sup>[129]</sup> Das Lösungsmittelgemisch besteht aus zwei wassermischbaren Lösungsmitteln (Aceton/Ethanol) mit unterschiedlicher Affinität zu dem Polymer und dem Schutzkolloid. Im genannten Beispiel hat das Polymer PLGA eine höhere Affinität zu Aceton, während das Schutzkolloid PVAL in Ethanol oder Methanol besser löslich ist. Als Mechanismus für die Partikelbildung wurde ein Fünfstufenmodell vorgeschlagen.<sup>[129]</sup> Nach Mischen der PLGA-Lösung mit der wässrigen PVAL-Lösung führt eine rasche Diffusion der Alkoholkomponente zunächst zu einer Partikelverkleinerung der nach dem Marangoni-Effekt spontan gebildeten, transienten Emulsions-Zwischenstufe.<sup>[135]</sup> Die bevorzugte Diffusion der Alkoholkomponente wird durch die geringere Affinität des Alkohols zu PLGA in der dispersen Phase erklärt. Die ebenfalls ablaufende Aceton-Diffusion führt zu einem Kollaps des PVAL-Schutzkolloids in der Grenzfläche, begleitet von einer PLGA-Kondensation in der an Aceton zunehmend verarmenden dispersen Phase. Dieser spontane Partikelbildungsprozess führt auch bei mäßigem Rühren zu nanopartikulären Pseudolatexdispersionen (Abbildung 14). Inwieweit dieses originelle Verfahren auf andere Polymer/Schutzkolloid-Kombinationen erweitert werden kann, ist derzeit nicht abzuschätzen. Erfahrungen mit der Polymer-Einbettung lipophiler Wirkstoffe liegen offenbar bisher nicht vor.

Wie von Fessi et al. erstmals gezeigt wurde, kann anstelle eines Lösungsmittelgemisches auch nur eines mit Wasser unbegrenzt mischbares Lösungsmittel zur spontanen Bildung nanopartikulärer Pseudolatexdispersionen verwendet werden.<sup>[136]</sup> Üblicherweise werden hierfür Aceton, Ethanol<sup>[110, 136–138]</sup> oder THF<sup>[121]</sup> eingesetzt. Analog dem modifizierten SEDS-Verfahren wird die Polymerlösung, die ggf. noch Wirkstoff und sonstige Additive enthält, mit der wässrigen Schutzkolloidlösung (PVAL) vermischt. Die spontane Partikelbildung wird ebenfalls mit Grenzflächenturbulenzen erklärt, die durch die Lösungsmitteldiffusion ausgelöst werden.<sup>[110, 127, 136]</sup> Nach dieser Modellvorstellung führen die Grenzflächenturbulenzen zum Abriss nanodimensionierter Lösungskompartimente, in denen mit fortschreitender Verarmung an Lösungsmittel infolge Diffusion Polymer und Wirkstoff gemeinsam ausgefällt werden. Man spricht daher zuweilen zur Kennzeichnung dieses Prozesses auch von „Nanopräzipitation“.<sup>[110, 138–140]</sup> Für die Nanodimensionierung der Partikel ist weiterhin die Stabilisierung der Partikel durch Adsorption des Schutzkolloids in statu nascendi entscheidend, um eine nachfolgende Agglomeration zu verhindern. Auch hier stellt sich wieder die Frage, ob die Annahme von

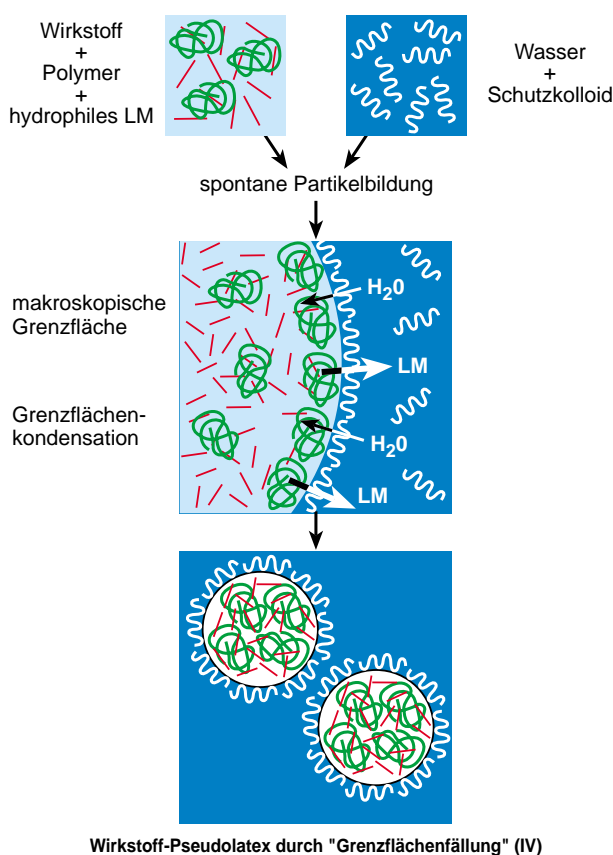


Abbildung 14. Prinzip der Herstellung von Wirkstoff/Pseudolatex-Nanopartikeln durch Grenzflächenkondensation.

Grenzflächenturbulenzen notwendig ist, um die Partikelbildung zu erklären. Beispielsweise lässt sich Versuchen von Lannibois-Drean<sup>[84]</sup> zufolge auch bei makroskopischen Grenzflächen zwischen den beiden Eduktphasen die Bildung von kleinen Partikeln durch Interdiffusion erklären (siehe auch hierzu die Ausführungen in Abschnitt 2.6).

Handelt es sich bei dem Polymer um ein Ionomer, beispielsweise um sulfoniertes Polystyrol, so kann, wie von Wu und Mitarbeitern berichtet wurde, auf ein Schutzkolloid verzichtet werden, da sich elektrostatisch stabilisierte Nanopartikel bilden.<sup>[141, 142]</sup> Die durch Fällung aus einer THF-Lösung erhaltenen Nanodispersionen waren extrem feinteilig mit mittleren Teilchengrößen im Bereich von 5 bis 12 nm. Mit abnehmender Polymerkonzentration und zunehmendem Sulfonierungsgrad konnte die Teilchengröße gezielt verkleinert werden. Auch von Kissel und Mitarbeitern wurde über die Bildung ladungsmodifizierter PLGA-Nanopartikel durch Kondensation aus einer Aceton/Ethylacetat-Lösung berichtet.<sup>[143]</sup>

Die Übertragung dieser attraktiven Verfahren in die Praxis ist allerdings erschwert, da die Modellvorstellungen zur Partikelbildung im Einzelfall nur grobe Hinweise auf die optimale Zusammensetzung des Wirkstoff/Polymer/Lösungsmittel/Schutzkolloid-Systems liefern können.<sup>[110, 144]</sup> Es erscheint plausibel, dass die Partikelgröße mit sinkender Polymerkonzentration in der Lösungsphase wegen der Materialbilanz und der abnehmenden Viskosität abnimmt.<sup>[121, 137, 141, 145–147]</sup>

Eine wichtige Voraussetzung für die Partikelbildung scheint auch darin zu bestehen, dass das entstehende Wasser/Lösungsmittel-Gemisch das Polymer nicht solubilisieren kann.<sup>[137]</sup> Die Ausbeute an Nanopartikeln – neben dem Anteil an grobteiligem und damit wertlosen Agglomerat – sowie deren Teilchengröße werden durch die Art des Lösungsmittels und durch das Mischungsverhältnis mit Wasser in weiten Grenzen bestimmt.<sup>[146]</sup> Bei Modelluntersuchungen mit Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP55) als Polymer und Aceton/Wasser-Gemischen als Lösungsmittel wurde gefunden, dass die Ausbeute an Nanopartikeln mit steigendem Wassergehalt (bis zu 30 Vol.-%) von ca. 30 % auf über 90 % gesteigert werden konnte. Dies wurde mit der Änderung des Lösungsmittelcharakters von einem guten zu einem schlechten Lösungsmittel erklärt. Mit der damit verknüpften Verminderung der Wechselwirkung zwischen den Ketten der gelösten Makromoleküle wird die Nanopartikelbildung über die Struktur der Lösungsphase bereits vorgeprägt (siehe auch Abschnitt 2.2.6).<sup>[146, 148, 149]</sup> Weitere experimentelle Einzelheiten wurden von Fessi und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[137]</sup> Insbesondere wurde gezeigt, dass die übliche Rührkesselmethode zur Ausfällung der Nanopartikel durch eine kontrollierte Fällung in einem T-Mischer weiterentwickelt werden kann. Ziel ist die Realisierung eines kontinuierlichen technischen Produktionsverfahrens. Analog zu den bereits beschriebenen Verfahren wird das Lösungsmittel auch hier durch Destillation abgetrennt, was eine ausreichende kolloidale Stabilität des dispersen Systems voraussetzt.

Abschließend sei noch erwähnt, dass das Nanopräzipitationsverfahren auch zur Herstellung von Nanokapseln geeignet ist. Hierzu wird der Lösungsphase ein geeignetes Öl, in dem der Wirkstoff gut löslich ist, zugesetzt. Es entstehen dann Kern-Schale-Teilchen mit der Wirkstoff-Öl-Lösung als Kern.<sup>[110, 149, 150]</sup>

Die Motivation zu den umfangreichen Arbeiten zur Bildung von nanodispersen Pseudolatexsystemen resultiert aus dem Bedarf an peroralen sowie parenteralen wässrigen Transportformen lipophiler Wirkstoffe. Die Auswahl der bisher untersuchten Polymersysteme orientiert sich daher vorwiegend an der pharmazeutisch-technologischen Akzeptanz und in Einzelfällen an deren biologischer Abbaubarkeit und Verträglichkeit. Die Partikel dienen als absorptive oder adsorptive Wirkstoffträger.<sup>[118, 151]</sup> Dies erklärt, warum sich die Arbeiten bevorzugt an wirkstoff- und applikationsspezifischen Indikationsfeldern orientieren und eine systematische Bearbeitung der komplexen Problematik der Partikelbildung auf der Basis polymerphysikalischer Prinzipien noch weitgehend fehlt.<sup>[145]</sup>

### 3.3.2. Wirkstoff-Hydrosole (Verfahren V)

Über Fällungsverfahren zur Bildung nanodisperser Wirkstoff-Hydrosole (Abbildung 15) wurde in der wissenschaftlichen Literatur bisher wenig berichtet,<sup>[152–157]</sup> während demgegenüber ein umfangreiches Schrifttum über Fällungsprozesse zur Herstellung anorganischer Nanopartikel vorliegt.<sup>[2, 103, 158–162]</sup> Letztere wurden insbesondere von Matijević und Mitarbeitern mit dem Ziel der Herstellung nanodisperser Systeme mit einheitlicher Teilchengröße und -form weiter-



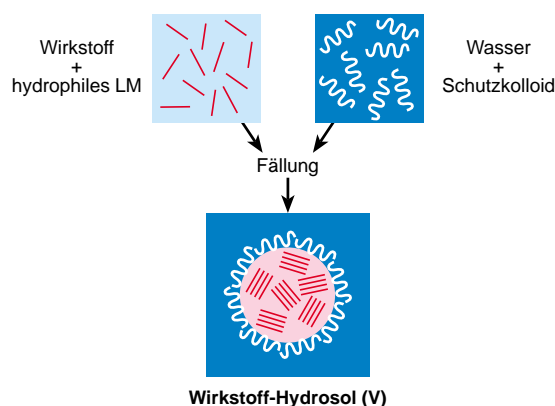


Abbildung 15. Prinzip der Herstellung von Wirkstoff-Hydrosol-Nanopartikeln durch Fällung aus hydrophiler Lösung.

entwickelt.<sup>[2, 161, 162]</sup> Dagegen lag der Schwerpunkt der Arbeiten zur Massenkristallisation organischer Molekülkristalle vornehmlich auf der Herstellung gut filtrierbarer Kristallsuspensionen mit Teilchengrößen im mittleren Mikrometerbereich als Endstufe eines Syntheseverfahrens,<sup>[163–168]</sup> ggf. in Form einer definierten Kristallmodifikation.<sup>[169–171]</sup> Bei organischen Farbstoffen und Pigmenten sowie schwer löslichen Wirkstoffen schließen sich dann in der Regel weitere Verfahrensschritte an, um beispielsweise über Mahl- und Homogenisierverfahren die Teilchengröße zu verringern und damit die koloristischen und photoelektrischen Eigenschaften zu modifizieren oder die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe zu verbessern.<sup>[101]</sup> Es erscheint daher attraktiv, die technologisch aufwändigen mechanischen Formulierungsmethoden durch Fällungsmethoden zu ersetzen, die direkt die Wirk- und Effektstoffe in der gewünschten Teilchengröße im Nanometerbereich liefern.

Gemäß der Ausführungen in Abschnitt 2 müssen zur Bildung von nanodispersen Hydrosolen über Fällungsreaktionen folgende Bedingungen erfüllt werden:

1. Die Keimbildung sollte bei möglichst hoher Übersättigung erfolgen, um die Keimbildungsgeschwindigkeit zu maximieren.
2. Die Begrenzung des Partikelwachstums sowie die Einstellung einer engen Größenverteilung erfordern einen kontrollierten, raschen Abbau der Übersättigung im Anschluss an die Keimbildungsphase, ggf. unter dem Einfluss spezifischer Wachstumsinhibitoren.
3. Die Agglomeration der Primärpartikel sollte durch Viskositätserhöhende Additive und/oder durch niedermolekulare Schutzkolloide mit hoher Grenzflächenaktivität verhindert oder gesteuert werden.<sup>[172]</sup>

Bei Fällung der Wirkstoffe aus molekularer Lösung durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels, z. B. Wasser, kann die erste Bedingung durch geeignete Wahl eines mit Wasser vollständig mischbaren Lösungsmittels und durch eine möglichst effiziente Mischtechnik erfüllt werden.<sup>[164]</sup> Gelingt es dabei, extrem hohe Übersättigungen ( $>10^5$ ) einzustellen, so kann, entgegen den klassischen Modellvorstellungen von Keimbildung und Wachstum, nach neuesten Untersuchungen von Botet et al. die Partikelbildung auch nach einem diffusionslimitierten Aggregationsmechanismus mit aktiver Beteiligung

geeigneter Additivmoleküle erfolgen.<sup>[173]</sup> Eingehendere thermodynamische Betrachtungen sollten zeigen, ob es sich hierbei um einen spinodalen Entmischungsprozess handelt (siehe Abschnitt 2.2.3).

Die Auswahl geeigneter Lösungsmittel zur Einstellung einer möglichst hohen Übersättigung ist naturgemäß eng begrenzt, da neben einem guten Lösevermögen für den Wirkstoff die vollständige Mischbarkeit mit dem Nichtlösungsmittel Wasser und ein möglichst niedriger Siedepunkt für die destillative Abtrennung des Lösungsmittels aus der Nanodispersion erforderlich sind. Im Falle der Formulierung pharmazeutischer Wirkstoffe ist die toxikologische Unbedenklichkeit eine weitere einschränkende Randbedingung. Üblicherweise werden daher kurzkettige Alkohole, Aceton oder THF eingesetzt.

Bei den Mischmethoden zur raschen Einstellung einer hohen Übersättigung (Abschnitt 2.6) ist zwischen Verfahren mit und ohne Rückvermischung zu unterscheiden. Für präparative Arbeiten im Labormaßstab werden Verfahren beschrieben, bei denen die Lösungsphase durch Eintropfen oder Eindüsen in die gerührte wässrige Schutzkolloidlösung eingebracht wird.<sup>[154, 165, 174, 175]</sup> Besser kontrolliert sind die Fällungsbedingungen bei den so genannten Doppel-Jet-Verfahren, bei denen die Reaktionslösungen aus einem in die Schutzkolloidlösung eingetauchten Düsenpaar austreten und unter definiertem Strömungswinkel vermischt werden.<sup>[156, 161, 176]</sup> In allen Fällen handelt es sich um hydrodynamisch schwer kontrollierbare Batch-Prozesse mit möglicher Rückvermischung, sodass nanopartikuläre Systeme nur erhalten werden, wenn die Fällungsreaktion bei ausreichend niedriger Wirkstoffkonzentration durchgeführt wird, sodass eine Nachkristallisation oder Partikelagglomeration in Grenzen gehalten werden kann.

Eine weitere Gruppe bilden Verfahren, bei denen die Wirkstofflösung und die wässrige Schutzkolloidlösung in einer Mischkammer,<sup>[152, 153, 163, 164]</sup> einem statischen Mischer<sup>[154]</sup> oder einem Y- oder T-Mischer<sup>[163, 165, 177]</sup> bei Mischzeiten bis in den Millisekundenbereich turbulent verwirbelt werden und die Partikelbildung in einem anschließenden Strömungsrohr erfolgt. Obwohl die hydrodynamischen und reaktiven Prozesse in den jeweils methodenspezifischen Mischzonen keineswegs geklärt sind (siehe Abschnitt 2.6), erlauben die Verfahren, insbesondere bei pulsationsfreier Zuführung der Komponentenströme, eine über die Mischungsverhältnisse und die Temperaturführung steuerbare Partikelbildung mit enger Größenverteilung. Kinetische Daten zum Ablauf der Fällungsreaktion können in Einzelfällen über geeignete Sensoren, die entlang des Strömungsrohrs platziert sind, erhalten werden (siehe Abschnitt 2.7). Ein besonderer Vorteil dieser Verfahrensweise besteht weiterhin darin, dass eine Maßstabsvergrößerung von der Laboranlage bis zum kontinuierlichen Produktionsverfahren möglich ist.

Bei dem von Horn und Mitarbeitern entwickelten Verfahren zur Herstellung von nanodispersen Carotinoid-Hydrosolen durch Fällung mit Wasser aus hydrophiler Lösung handelt es sich um ein kontinuierliches Mischkammerverfahren.<sup>[152, 153]</sup> Abbildung 16 zeigt schematisch das Verfahrensprinzip. Auch besonders schwer lösliche und temperaturempfindliche Wirkstoffe können mit diesem Verfahren in



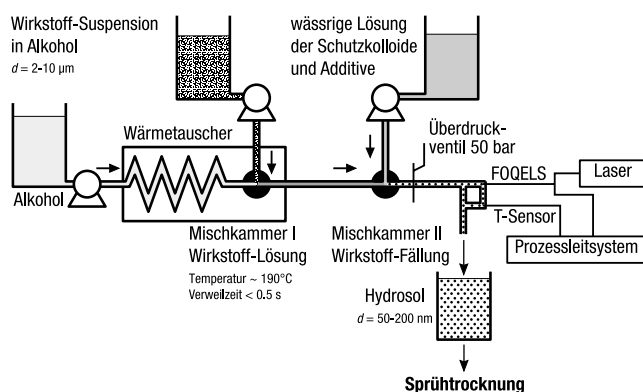


Abbildung 16. Verfahrensschema des Mischkammerverfahrens zur Herstellung von Wirkstoff-Hydrosol-Nanopartikeln durch Fällung aus hydrophiler Lösung. Weitere Einzelheiten im Text.

nanodisperse Hydrosole überführt werden. Hierzu ist der eigentlichen Fällungskammer eine zweite Mischkammer vorgeschaltet, in der durch schockartiges Erhitzen der mikrodispersen Wirkstoffsuspension durch turbulentes Mischen mit einem hydrophilen Lösungsmittel bei hoher Temperatur (ca. 200 °C) und extrem kurzer Verweilzeit ( $\ll 0.5$  s) unmittelbar vor der Fällung eine molekulardisperse Lösung gebildet wird. Bei Verwendung von kurzkettigen Alkoholen oder Aceton erfordert diese Verfahrensweise eine Begrenzung des Systemdrucks auf ca. 50 bar. Temperaturverlauf, Verweilzeit und das Mischungsverhältnis in der Fällkammer können wirkstoffspezifisch in weiten Grenzen variiert werden. Ein laseroptisches Verfahren (fiber-optical quasi-elastic light scattering, FOQELS) ermöglicht die Online-Messung der mittleren Teilchengröße zur Prozesskontrolle.<sup>[92]</sup> Wie Abbildung 17 beispielhaft zeigt, werden auf diese Weise bei in Wasser

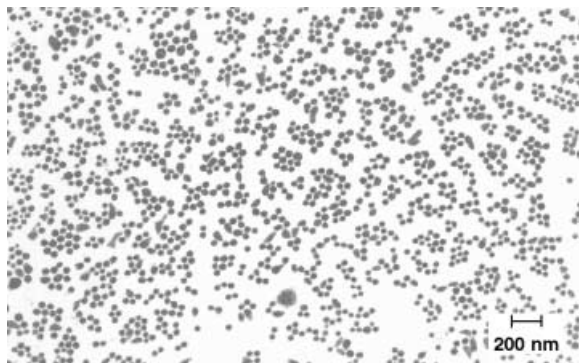


Abbildung 17. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines nach dem Mischkammerverfahren hergestellten  $\beta$ -Carotin-Hydrosols.

schwer oder unlöslichen Wirkstoffen in der Regel röntgenamorphe, kugelförmige Teilchen von einheitlicher Größe im Bereich von 50 bis 100 nm erhalten – in Übereinstimmung mit der Ostwald-Regel und den molekulardynamischen Modellvorstellungen über eine additiv gesteuerte Partikelbildung von Botet et al.<sup>[173]</sup>

In Abstimmung mit den jeweiligen technologischen oder auch physiologischen Anforderungen an die Hydrosole kom-

men als Schutzkolloide Biopolymere wie Proteine und Polysaccharide oder auch synthetische Makromoleküle zum Einsatz, die die Nanopartikel in Form von sterisch und/oder elektrostatisch wirksamen Adsorbatschichten kolloidal stabilisieren.<sup>[116, 178]</sup> Darüber hinaus können weitere technologisch oder galenisch akzeptable Additive die Rezepturen ergänzen, die eine anschließende Überführung des Hydrosols in ein redispersierbares Granulat durch Sprühtrocknung oder Gefriertrocknung ermöglichen (siehe Abschnitt 4). Ein solcher Verfahrensschritt lässt sich direkt mit der kontinuierlichen Hydrosolbildung koppeln, wenn infolge der zunächst im Fällungsmedium verbleibenden Lösungsmittelanteile die Gefahr des Partikelwachstums über Ostwald-Reifung besteht, zumal gemäß der Kelvin-Gleichung (Abschnitt 4.1) die scheinbare Löslichkeit mesoskopischer Systeme mit abnehmender Teilchengröße exponentiell ansteigt. Dies gilt umso mehr für Teilchen mit amorpher Festkörperstruktur.

Abschließend bleibt noch festzustellen, dass mit den hier nur prinzipiell beschriebenen kontinuierlichen Verfahren zur Hydrosolbildung auf Grund der methodischen Flexibilität nanopartikuläre Formulierungen organischer Stoffe in großer Variationsbreite präparativ zugänglich werden. So können beispielsweise über die Lösungsphase Polymere und Tenside sowie Fette und Öle eingeschleust und damit neuartige nanodisperse Transportformen für Wirk- und Effektstoffe hergestellt werden (siehe Abschnitt 4).

### 3.4. Nanopartikelbildung unter Verwendung überkritischer Flüssigkeiten

Überkritische Flüssigkeiten (supercritical fluids, SF) wurden verschiedentlich zur Herstellung mikro- bis nanodisperser organischer Systeme verwendet.<sup>[168, 179, 180]</sup> Technologisch genutzt wurden dabei deren spezielle Lösungsmiteigenschaften oder auch die verfahrenstechnische Realisierbarkeit großer Temperatursprünge.<sup>[181]</sup> Der Aufbau einer ausreichend hohen Übersättigung zur Auslösung einer Fällungsreaktion ist bei konventionellen Lösungsmitteln einerseits durch die im Allgemeinen geringe Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur begrenzt, zum anderen aber auch durch die Schwierigkeit, den erforderlichen schnellen Wärmeaustausch technisch zu realisieren. In diesem Zusammenhang verdient ein Verfahren Beachtung, bei dem flüssiges CO<sub>2</sub> als Kühlmittel Verwendung findet.<sup>[182]</sup> Bei diesem als Kontaktkühlungsverfahren beschriebenen Prozess wird die Wirkstofflösung bei –78 °C in einen CO<sub>2</sub>-Strom eingesprüht und die Partikelbildung durch Kristallisation in den Sprühtropfen induziert. Auf der Basis experimenteller Befunde am System Abecarnil/Isopropylacetat konnten Verfahrensbedingungen ermittelt werden, die auch die Bildung nanodisperser Präzipitate als realisierbar erscheinen lassen.

Die Verwendung von flüssigem CO<sub>2</sub> als Lösungsmittel und Fällungsmedium für Wirkstoffe<sup>[183]</sup> wurde von Larson, King und anderen untersucht.<sup>[184]</sup> Der so genannte RESS-Prozess (RESS = rapid expansion of supercritical solutions) erscheint angesichts der toxikologischen Unbedenklichkeit, der Nichtbrennbarkeit und der vorteilhaften kritischen Daten von CO<sub>2</sub> ( $p_c = 74$  bar,  $T_c = 31$  °C) besonders attraktiv, zumal zusätzliche

Verfahrensschritte zur Entfernung des Restlösungsmittels entfallen könnten. Allerdings kann SF-CO<sub>2</sub> bei oxidationsempfindlichen Substanzen wie  $\beta$ -Carotin als Oxidationsmittel wirken und scheidet als Fällungsmedium aus. Von Chang und Randolph wurden daher Ethan und Ethylen als inerte SF-Fällungsmedien für  $\beta$ -Carotin untersucht.<sup>[180]</sup> In überkritischem Ethylen ( $T_c = 9^\circ\text{C}$ ,  $p_c = 50\text{ bar}$ ) ändert sich die Löslichkeit von  $\beta$ -Carotin bei der Expansion von einem Druckniveau von 400 bar und einer Temperatur von  $50^\circ\text{C}$  um ca. drei Größenordnungen auf einen Molenbruch von  $10^{-7}$ .<sup>[180, 181]</sup> Durch Eintauchen der Expansionsdüse in eine 10-proz. wässrige Gelatinelösung konnten stabile, kristalline Suspensionen erhalten werden, deren mittlere Teilchengröße bei  $1\text{ }\mu\text{m}$  lag und deren Feinkornanteil bis  $300\text{ nm}$  reichte. Trotz dieser Befunde bleibt festzuhalten, dass die erzielbaren Löslichkeiten von Polymeren und organischen Wirk- und Effektstoffen in SF-CO<sub>2</sub>, SF-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, SF-C<sub>2</sub>H<sub>6</sub> im Allgemeinen so gering sind, dass die Entwicklung eines technisch verwertbaren Verfahrens nur in Ausnahmefällen Erfolg versprechend erscheint.

Bei drei weiteren Verfahrensvarianten wird das im Allgemeinen geringe Lösevermögen der SF-Medien für Wirkstoffe dagegen technisch genutzt. Sowohl beim GAS (GAS = gas antisolvent-process)<sup>[185]</sup> als auch beim PCA-Prozess (PCA = precipitation with compressed fluid anti-solvent)<sup>[186]</sup> dient SF-CO<sub>2</sub> anstelle von Wasser als Medium zur Fällung aus organischer Lösung. Bei dem physikalisch verwandten SEDS-Prozess (SEDS = solution enhanced dispersion by supercritical fluid)<sup>[183]</sup> wird die organische Wirkstofflösung mit dem SF-CO<sub>2</sub> in einer coaxialen Mischdüse in Kontakt gebracht und auf diesem Wege eine rasche Extraktion des Lösungsmittels (z.B. Aceton) ermöglicht.<sup>[187]</sup> Allerdings wurde bisher nur über eine Partikelbildung im Mikrometerbereich berichtet.

Schließlich verdient ein Vorschlag von Nakanishi und Mitarbeitern an dieser Stelle Beachtung, Nanopartikel schwer löslicher Wirk- und Effektstoffe durch Fällung aus wasser-mischbaren Lösungsmitteln im überkritischen Zustand herzustellen, sofern die Temperaturstabilität der Substanzen dies zulässt.<sup>[188]</sup> So wurde unter anderem über die Fällung von sphärischen Titanylphthalocyanin-Partikeln (siehe auch Abschnitt 4.3) im Größenbereich von  $30$  bis  $50\text{ nm}$  aus SF-Aceton bei Temperaturen von  $230$  bis  $330^\circ\text{C}$  und mit Wasser als Nichtlösungsmittel berichtet.

### 3.5. Nanopartikelbildung über Polyelektrolyt-Komplexe

Die Komplexbildung von Polyanionen mit Polykationen in wässriger Lösung kann ebenfalls unter speziellen Reaktionsbedingungen zur Herstellung von Nanopartikeln genutzt werden. Sie verläuft in der Regel stöchiometrisch über Ladungskompensation,<sup>[189]</sup> selbst bei strukturell sehr unterschiedlichen Reaktionspartnern wie globulären Proteinen und linearen Polyelektrolyten.<sup>[190]</sup> Bei ausreichend hoher Verdünnung werden primär elektroneutrale Nanopartikel erhalten,<sup>[189, 191]</sup> die allerdings infolge ihres hydrophoben Charakters zu mikrodispersen Agglomeraten koagulieren. Die bekannten Fällungsreaktionen zur Isolierung von Pro-

teinen aus wässriger Lösung beruhen auf dieser Sekundärreaktion.<sup>[191, 192]</sup> Elektrosterisch stabilisierte Primärpartikel können erhalten werden, wenn die Fällungsreaktion bei ladungsstöchiometrischem Überschuss eines Reaktionspartners durchgeführt wird.<sup>[189, 193]</sup>

Über erste Erfahrungen mit nanodimensionierten Polyelektrolytkomplexen, bei denen der Reaktionspartner DNA selbst als Effektstoff fungiert, wurde in jüngster Zeit berichtet.<sup>[194]</sup>

Schließlich sei noch auf zwei neuere Entwicklungen verwiesen, die interessante Varianten der Partikelbildung unter der Beteiligung von Polyelektrolyten sind. In Analogie zur natürlichen Transportform von Vitamin A durch Bindung an spezifische Transportproteine wurden von Thünemann und Mitarbeitern<sup>[195]</sup> ladungsstöchiometrische Vitamin-A-Säure-Komplexe mit den Polykationen Poly(L-lysin), Poly(L-arginin) und Poly(L-histidin) in Form lamellar strukturierter Nanopartikel (ca.  $300\text{ nm}$ ) über ein spezielles Fällungs-Redispergier-Verfahren hergestellt.<sup>[196]</sup> Die mit Poloxamer 188 (einem Polyethylenoxid-Polypropylenoxid-Dreiblock-Copolymer) stabilisierten Nanopartikel könnten eine interessante transdermale Applikationsform für Vitamin-A-Säure sein.

Von Möhwald und Mitarbeitern<sup>[197]</sup> wurden nach einem von Decher<sup>[198]</sup> beschriebenen Verfahren durch alternierende Adsorption von Polyanionen und Polykationen an nanodimensionierte Templatpartikel zunächst Kern-Schale-Hybridpartikel aufgebaut, die nach Herauslösen des Templatkerns in Polyelektrolyt-Kapseln überführt wurden. Diese semipermeablen Hohlkugeln könnten als nanodimensionierte Fällungsreaktoren zur Herstellung von Farbstoff- und Wirkstoff-Hydrosolen genutzt werden, falls es gelingt, die Hohlraumgrenzfläche substratspezifisch so zu modifizieren, dass die Fällungsreaktion bevorzugt im Innern der Hohlkugeln stattfindet.

## 4. Eigenschaften und Anwendungsgebiete von Suspensionen organischer Nanopartikel

Schwerpunkte in der Anwendung nanodisperser organischer Wirk- und Effektstoffe sowie aktuelle Forschungs- und Entwicklungsziele beziehen sich vorwiegend auf die Optimierung der Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen (Pharma, Kosmetik, Pflanzenschutz) sowie auf die Steuerung der optischen, insbesondere der koloristischen Eigenschaften organischer Pigmente über die Teilchengröße und die supramolekulare Struktur der Partikel. Darüber hinaus findet neuerdings die Teilchengrößenabhängigkeit der photoelektrischen Eigenschaften organischer xerographischer Photorezeptoren bei der technologischen Weiterentwicklung von Kopierv Verfahren, insbesondere bei Laser-Druckern ein erhöhtes Interesse.<sup>[199–201]</sup> Mit ähnlicher Zielsetzung werden Untersuchungen an nanodimensionierten ultradünnen Schichten solcher Materialien durchgeführt, die allerdings an dieser Stelle nicht näher diskutiert werden sollen.<sup>[202]</sup> Dagegen finden kolloidphysikalische Aspekte der Nutzung photovoltaischer, photoelektrochemischer und katalytischer Effekte organischer Materialien im Vergleich mit denen anorganischer Halb-

leitematerialien<sup>[203]</sup> gegenwärtig kaum Beachtung, trotz aller Hoffnungen, die in diese Materialklasse gesetzt wurden.<sup>[204]</sup>

Im Folgenden soll eine Übersicht über aktuelle Arbeiten und daraus resultierende Produkte gegeben werden, bei denen über die Einstellung der Teilchengröße im Nanometerbereich sowie der supramolekularen Partikelstruktur die biologische Wirksamkeit und die optischen Eigenschaften organischer Wirk- und Effektstoffe optimiert werden.

#### 4.1. Strategien zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit schwer löslicher organischer Wirkstoffe

Definitionsgemäß versteht man unter der Gleichgewichtslöslichkeit einer Substanz die Löslichkeit der stabilsten Kristallmodifikation in einem Lösungsmittel.<sup>[205]</sup> Es handelt sich dabei um die Modifikation mit dem höchsten Schmelzpunkt. Ist außer dem Schmelzpunkt  $T_m$  (in °C) auch der Octanol/Wasser-Verteilungskoeffizient  $\lg K_{OW}$  bekannt, so kann nach Yalkowsky die molare Löslichkeit  $S_u$  einer ungeladenen organischen Substanz z.B. in Wasser mit der semiempirischen Löslichkeitsgleichung (7) abgeschätzt wer-

$$\lg S_u = 0.8 - \lg K_{OW} - 0.01 (T_m - 25) \quad (7)$$

den.<sup>[205]</sup> Bei schwer löslichen Wirkstoffen kann eine thermodynamisch stabile höhere Löslichkeit über die Änderung des Lösungsmittelcharakters grundsätzlich über vier alternative Wege erreicht werden:<sup>[106, 205]</sup> 1. Handelt es sich bei dem Wirkstoff um einen schwachen Elektrolyten, so ist die gezielte Einstellung eines optimalen pH-Wertes naheliegend. Darüber hinaus kann die Löslichkeit 2. über die Änderung der Lösungsmittelpolarität (Cosolventien), 3. durch Mizellbildung (Tenside) oder 4. durch Wirkstoffkomplexierung (z.B. Cyclodextrine) erhöht werden.

Diese Maßnahmen führen allerdings nicht immer zum Ziel, da die erreichbare Erhöhung der Löslichkeit mit akzeptablen Additivkonzentrationen oft nicht ausreicht oder, insbesondere bei parenteraler Applikation, das Ausmaß der Nebenwirkungen nicht tolerierbar erscheint. Weiterhin können auch anwendungsbedingte Verdünnungseffekte zu unerwünschten In-situ-Ausfällungen führen.<sup>[205]</sup>

Auf Grund dieser Einschränkungen gewinnen Methoden, die auf einer Erhöhung der scheinbaren Löslichkeit sowie der Lösegeschwindigkeit über eine nanopartikuläre Formulierung der Wirkstoffe, ggf. unter gleichzeitiger Änderung der Festkörperstruktur, beruhen, zunehmend an Bedeutung. Gemäß der Kelvin-Gleichung (8),<sup>[104, 205, 206]</sup> in der  $\gamma$  die Grenz-

$$\ln(S_{app}/S_0) = (RT)^{-1} 2\gamma V/r \quad (8)$$

flächenenergie,  $V$  das Molvolumen und  $r$  den Partikelradius bezeichnet, steigt bei gegebener Temperatur  $T$  die scheinbare Löslichkeit  $S_{app}$  kugelförmiger Teilchen im Vergleich zur Gleichgewichtslöslichkeit  $S_0$  mit abnehmendem Teilchenradius exponentiell an. Bei Werten für  $\gamma$  und  $V$ , wie sie für organische Wirk- und Effektstoffe typisch sind, steigt die Löslichkeit unterhalb eines Grenzwertes von  $r < 1 \mu m$  drastisch an. Gelingt es daher, schwer lösliche Substanzen in

nanopartikulärer Form zu herzustellen und zu stabilisieren, so kann im dynamischen Gleichgewicht der Wirkstoff in einer hohen scheinbaren Konzentration  $S_{app}$  bereitgestellt werden.

Gemäß der Noyes-Whitney Gleichung (9)<sup>[104, 205]</sup> ist damit außerdem eine entsprechend erhöhte Lösegeschwindigkeit  $dM/dt$  korreliert. Die bei einem nanopartikulären System hohen Werte der spezifischen Oberfläche  $A$  tragen außerdem zu einer Erhöhung der Lösegeschwindigkeit bei. In der Konstante  $k$  werden die systemspezifischen hydrodynamischen Verhältnisse des Auflösungsprozesses berücksichtigt. Im Einzelfall wird die Lösungskinetik außerdem durch die zeitliche Änderung von  $A$  sowie durch die von der spezifischen Resorptionskinetik abhängigen Konzentration des gelösten Wirkstoffs,  $C(t)$ , bestimmt. Eine weitere Erhöhung der Löslichkeit kann über eine Anhebung der Grenzflächenenergie  $\gamma$  erreicht werden, wenn es gelingt, die Nanopartikel in metastabiler Kristallmodifikation oder als amorphe Partikel zu erzeugen.<sup>[205]</sup>

$$dM/dt = kA(S_{app} - C(t)) \quad (9)$$

Grundsätzlich ist allerdings festzustellen, dass die genannten Strategien zur Erhöhung der scheinbaren Löslichkeit und der Lösegeschwindigkeit durch Nanopartikelbildung prinzipiell zu thermodynamisch instabilen Systemen führen, die unter Lager- oder Anwendungsbedingungen besonders dann zur Rekristallisation über Ostwald-Reifung neigen, wenn die Präparationsverfahren Systeme mit breiter Teilchengrößenverteilung liefern. Wie in Abschnitt 3 bereits erwähnt, führen mechanische Methoden über Mahl- oder Homogenisierverfahren in der Regel zu breiten Teilchengrößenverteilungen, deren mittlere Teilchengröße durchaus im Bereich unterhalb von 1000 nm liegen können. Besonders im Bereich der pharmazeutisch-technologischen Forschung sind daher verstärkt Aktivitäten zu beobachten, die mechanischen Dispergiervverfahren weiter mit dem Ziel zu verbessern, die Werte der mittleren Teilchengröße und der Verteilungsbreite weiter abzusenken.<sup>[104]</sup> Daneben wurden aber auch, wie in Abschnitt 3.3.2 beschrieben, bei den Präzipitationsverfahren bedeutende technologische Fortschritte erzielt, die insbesondere im Bereich der Wirkstoffe und der Lebensmittelfarbstoffe bereits zu einer breiten Palette nanodisperser Formulierungen mit verbesserten Anwendungseigenschaften geführt haben.

##### 4.1.1. In Wasser schwer lösliche Wirkstoffe

Angesichts der mit wachsendem Aufwand und verbesserten Methoden betriebenen Suche nach neuen Wirkstoffen und Wirkprinzipien wächst auch die Zahl interessanter Verbindungen, deren Potential aufgrund ihrer geringen Löslichkeit bzw. Lösegeschwindigkeit in Wasser möglicherweise in standardisierten Screening-Verfahren übersehen wird oder deren Anwendung letztlich aufgrund mangelhafter Bioverfügbarkeit in handelsüblichen Applikationsformen scheitert. Alternativ zu den genannten Methoden zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch Zusatz von Cosolventien, Mizell- und Komplexbildnern gehört daher neuerdings die Untersuchung und Auswertung der beschriebenen Teilchengrößeneffekte zu

den bevorzugten Schwerpunkten der galenischen Forschung und Entwicklung. Hier steht bisher die Weiterentwicklung klassischer Zerkleinerungsverfahren über Mahl- und Homogenisierungsprozesse im Vordergrund des Interesses – mit dem Ziel der Entwicklung nanodisperser Arzneiformen für perorale und parenterale Anwendungen. Über Erfahrungen mit der Herstellung und den Eigenschaften entsprechender Präparationen wurde von Müller<sup>[104, 106, 207]</sup> sowie von Liversidge et al.<sup>[108]</sup> berichtet. Bei dem von Müller benutzten Verfahren wurden von verschiedenen Wirkstoffen durch Verwendung eines Hochdruckhomogenisators so genannte Nanosuspensionen erhalten, deren mittlere Teilchengröße mit steigender Zahl an Homogenisierungszyklen im Falle des Wirkstoffs RMKP22 auf 600 nm und bei Paclitaxel auf ca. 300 nm abgesenkt werden konnte. Die erhaltenen Teilchen waren in der Regel röntgenamorph.

Beim zweiten Verfahren handelt es sich um einen Mahlprozess unter Verwendung von Perlmöhlen.<sup>[108]</sup> Wegen der Verwendung mechanischer Mahlhilfsmittel (Mahlperlen aus Glas, Zirkoniumoxid etc.) ist es dabei unvermeidlich, dass mit zunehmender Mahldauer die Wertstoffdispersion mit Mahlkörperabrieb kontaminiert wird, was ein Nachteil für die Anwendung, insbesondere für den Bereich der Parenteralia sein kann.<sup>[104, 207]</sup> Soweit bekannt, handelt es sich bei den auf diesem Wege erhaltenen Mahlprodukten um kristalline Nanopartikel, so genannte Nanokristalle, mit ebenfalls breiter Teilchengrößenverteilung.

Die biopharmazeutischen Aspekte der mit diesen Verfahren zugänglichen Arzneiformen sowie Fragen ihrer Zulassung wurden von Müller eingehend diskutiert.<sup>[104, 207, 208]</sup> Neben der bereits besprochenen Verbesserung der Bioverfügbarkeit durch Erhöhung der scheinbaren Löslichkeit und Lösengeschwindigkeit könnte insbesondere bei Formulierungen für orale und perorale Anwendungen die verbesserte Resorption schwer löslicher Wirkstoffe auch mit einer erhöhten Adhäsionsneigung der Nanopartikel an die Wand des Gastrointestinaltraktes erklärt werden.<sup>[207]</sup> Weiterhin gibt es experimentelle Hinweise dafür, dass Nanopartikel über das GALT-System (GALT = gut-associated lymphoid tissue) resorbiert werden können.<sup>[209]</sup> Ein weiterer Vorteil nanodisperser Wirkstoff-Formulierungen (< 200 nm) kann auch darin bestehen, dass Sterilfiltrationsverfahren ohne thermische Belastung der Präparate angewandt werden können.<sup>[130]</sup> Bezüglich weiterer Einzelheiten zum Stand der Entwicklung und der biopharmazeutischen Eigenschaften nanodisperser Formulierungen auf der Basis von Mahl- und Homogenisierungsverfahren sei auf die umfangreiche Literatur verwiesen.<sup>[106]</sup>

Über die Herstellung und Eigenschaften nanodisperser Formulierungen schwer löslicher Wirkstoffe durch Fällungsreaktionen wurde bisher nur vereinzelt berichtet. So gelingt nach umfangreichen Untersuchungen von Sucker und Mitarbeitern<sup>[154, 175]</sup> bei schwer löslichen Wirkstoffen ( $S < 10 \mu\text{g mL}^{-1}$  in Wasser) die Herstellung röntgenamorpher nanodisperser Hydrosole durch kontrollierte Fällung aus alkoholischer Lösung mit Wasser in einem statischen Mischer (siehe Abschnitt 3.3.2). Zur Stabilisierung der Nanoteilchen in situ wurden die Fällungsreaktionen in wässrigen Lösungen verschiedener Gelatintypen (elektrosterische Stabilisierung) oder Poloxamere (sterische Stabilisierung) durchgeführt. Die

erhaltenen Hydrosole wurden zur Vermeidung von Teilchenwachstum (Ostwald-Reifung) durch Sprühtrocknung in lagerstabile, redispersierbare Trockenpulver überführt. Hierzu wurden zuvor noch Lactose oder Mannit als Sprühhilfsmittel zugesetzt. Mit den Wirkstoffen Isradipin, Beclomethasonpropionat, Cyclosporin und anderen wurden nanodisperse Formulierungen mit Teilchengrößen im Bereich von 200 nm erhalten. In detaillierten Untersuchungen mit redispersierten Cyclosporin-Hydrosolen wurden nach intravenöser Injektion im Tierexperiment in diversen Gewebetypen Wirkstoffkonzentrationen gefunden wie nach der Injektion mizellarer Lösungen.<sup>[154, 175]</sup>

Erst in jüngster Zeit wurde von Matijević und Ruch am Beispiel des Steroid-Wirkstoffs Budesonid auf das wenig erforschte verfahrenstechnische Potential der Herstellung mikro- bis nanodisperser Wirkstoff-Hydrosole durch Fällung aus hydrophiler Lösung aufmerksam gemacht.<sup>[157]</sup>

#### 4.1.2. In Wasser unlösliche Wirkstoffe

Die umfangreichsten Erfahrungen zur Verbesserung der peroralen Bioverfügbarkeit unlöslicher Wirkstoffe durch Hydrosol-Formulierung liegen bisher mit synthetischen Carotinoiden vor. Die Carotinoide bilden eine in der Natur weit verbreitete Klasse von Farbpigmenten mit gelber bis roter Farbtonnuance.<sup>[113, 210, 211]</sup> Alle Verbindungen sind gekennzeichnet durch ein aus vier Isopreneinheiten aufgebautes Strukturelement einer Polyenkette, dessen unterschiedliche Substitution an den Kettenenden eine außerordentlich große Variationsbreite der Verbindungsklasse ermöglicht. Bis heute sind etwa 600 Carotinoide bekannt.<sup>[212]</sup> Das wohl bekannteste, das  $\beta$ -Carotin, wurde bereits 1831 erstmals aus der Karotte isoliert und wird seit 1954 auch industriell hergestellt.<sup>[213]</sup> Seitdem wurden auch für eine Reihe weiterer Carotinoide Synthesewege ausgearbeitet und in technische Produktionsverfahren überführt.<sup>[214]</sup> Eine Auswahl zeigt Abbildung 18.

Neben der genannten Farbwirkung ist die physiologische Funktion der Carotinoide von großem Interesse. Am be-

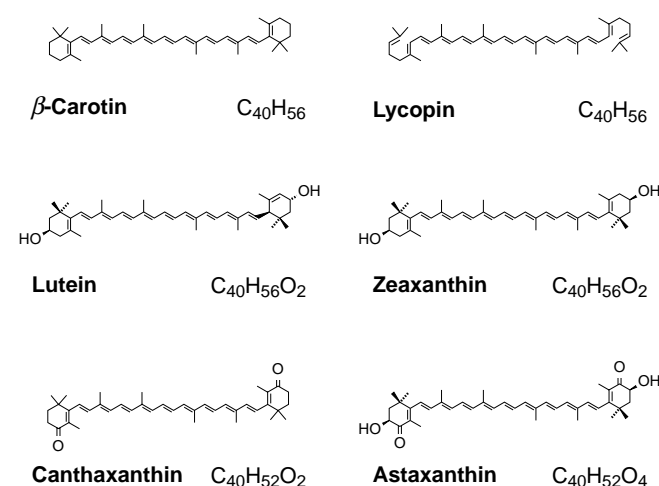


Abbildung 18. Auswahl physiologisch wichtiger und als Lebensmittelfarbstoffe sowie für die Tierernährung interessanter Carotinoide. Alle Verbindungen sind in Wasser unlöslich. Wässrige Anwendungsformen erfordern daher zur Optimierung der Bioverfügbarkeit sowie der koloristischen Eigenschaften eine nanodisperse Formulierung.

kanntesten ist dabei die Wirkung von  $\beta$ -Carotin als Provitamin A.<sup>[211]</sup> Der praktische Einsatz der naturidentischen Syntheseprodukte als Wirkstoffe in Pharmazie und Kosmetik oder als Farbstoffe in der Lebensmittel- und Futtermittelindustrie ist allerdings durch die für die gesamte Verbindungsklasse typische Unlöslichkeit in Wasser und Schwerlöslichkeit in Fetten und Ölen erschwert.<sup>[114, 115, 210, 211]</sup> Insbesondere für die vielfältigen Anwendungsformen der Carotinoide in wässrigen Medien ist daher die Überführung der kristallinen Syntheseprodukte in nanodisperse Formulierungen eine wesentliche Voraussetzung. Zur Herstellung diverser Carotinoid-Präparate mit großer Farbstärke und hoher Bioverfügbarkeit finden heute verschiedene Rezepturvarianten des in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Mischkammervorgangs breite Anwendung.<sup>[152, 153]</sup> Abbildung 19 zeigt hierzu eine schematische Übersicht.

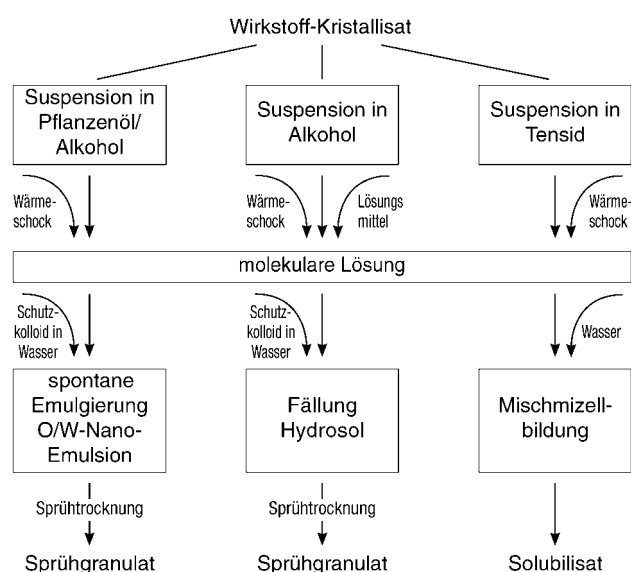


Abbildung 19. Präparative Varianten des Mischkammervorgangs zur Herstellung nanodisperser, mit Wasser kompatibler Formulierungen von Carotinoiden.

Je nach Zusammensetzung der durch Temperaturschock hergestellten Wirkstofflösung werden nanodisperse Hydrosole, Emulsionen und mizellare Lösungen für unterschiedliche Anwendungsgebiete erhalten.<sup>[152]</sup> Der Einfluss der Teilchengröße und der ebenfalls verfahrenstechnisch steuerbaren supramolekularen Struktur der dispersen Phase auf die koloristischen Eigenschaften wird in Abschnitt 4.3 eingehend diskutiert. Darüber hinaus mehrten sich auch die Zeichen dafür, dass die biologische Resorption ebenfalls vom supramolekularen Aufbau der Partikel maßgeblich beeinflusst wird. In Fütterungsversuchen mit Kälbern und Ratten konnte über die Messung der Blutspiegelwerte bzw. der Vitamin-A-Leberspeicherwerte gezeigt werden, dass die biologische Resorption der  $\beta$ -Carotin-Hydrosole mit abnehmender Teilchengröße signifikant ansteigt (Abbildung 20).<sup>[153, 215]</sup> Unter ähnlichen Versuchsbedingungen wurden kristalline Mahlprodukte mit Teilchengrößen im Mikrometerbereich praktisch nicht resorbiert (Abbildung 21). Auch auf anderen Gebieten

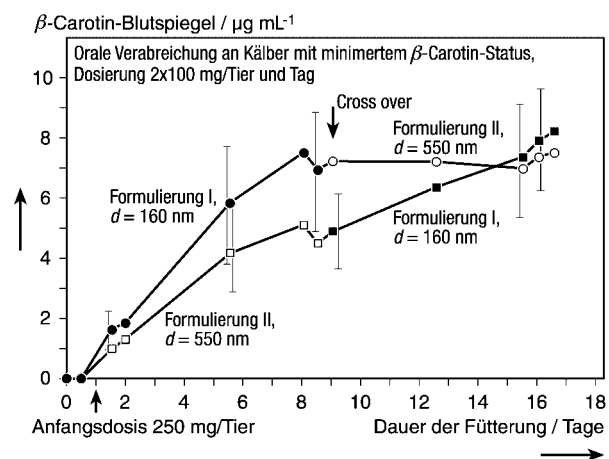


Abbildung 20. Einfluss der Teilchengröße auf die Bioverfügbarkeit von  $\beta$ -Carotin-Hydrosolen bei oraler Aufnahme durch Kälber mit minimiertem  $\beta$ -Carotinstatus. Am Cross-over-Punkt wurde die Fütterung der beiden Kälber-Kohorten nach Austausch der Formulierungen I und II fortgesetzt.

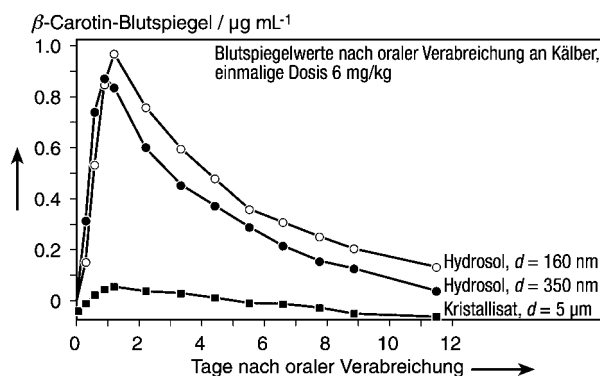


Abbildung 21. Zeitlicher Verlauf des  $\beta$ -Carotin-Blutspiegels nach einmaliger oraler Verabreichung von  $\beta$ -Carotin an Kälber mit minimiertem  $\beta$ -Carotinstatus. Vergleich nanodisperser Formulierungen mit einem mikrodispersen Kristallisat.

der Tierernährung weisen nanodispers formulierte Carotinoide eine erhöhte Bioverfügbarkeit auf. So finden nanopartikuläre Hydrosole von Canthaxanthin eine breite Anwendung in der Geflügelzucht zur naturidentischen Eidotterpigmentierung.<sup>[115]</sup> Analog findet Astaxanthin, der Farbstoff, der vielen Fischen und Meerestieren eine rötliche Färbung verleiht, als nanodisperse amorphe Hydrosol-Formulierung Verwendung in der Forellen- und Lachszucht.<sup>[115]</sup>

In allen genannten Anwendungen werden die Nanopräzipitate als Granulate eingesetzt, die über Sprühtrocknungsverfahren erhalten werden. In diesen Formulierungen ist der Wirkstoff in Konzentrationen von 5–10% enthalten. Die übrigen Bestandteile sind die für die Präzipitationsverfahren typischen Schutzkolloide (z. B. Gelatine, Polysaccharide) und sonstigen Additive (Emulgatoren, Antioxidantien) sowie weitere Zuschlagstoffe (Zucker, Stärke), die verfahrenstechnisch eine Sprühtrocknung ermöglichen, aber auch zur Lagerstabilität und zur Redispersierbarkeit im Anwendungsmedium beitragen.<sup>[152, 153]</sup> Die Wirkungsweise der als Schutzkolloide verwendeten Proteine und Polysaccharide wird in



Lit. [178] eingehend dargestellt. Einzelheiten zu ihrer Funktion in nanodispersen Carotinoid-Formulierungen werden von Horn et al. diskutiert.<sup>[152, 153, 216]</sup>

Neben den bereits genannten physiologischen Eigenschaften verschiedener Carotinoid-Hydrosolen – die für die Lebensmittelindustrie interessanten koloristischen Aspekte werden in Abschnitt 4.3 näher erläutert – mehrten sich in letzter Zeit die Anzeichen für weitere, gesundheitsfördernde Wirkungen der Carotinoide. In Analogie zur Schutzfunktion im Pflanzenreich, bei der die Carotinoide im Photosynthesystem das Chlorophyll unter anderem vor dem Angriff von Sauerstoffradikalen und Singuletsauerstoff bewahren,<sup>[217]</sup> werden ähnliche Effekte auch im tierischen und menschlichen Organismus vermutet. So ergeben sich bei Patienten mit niedrigem  $\beta$ -Carotinstatus Hinweise dafür, dass durch  $\beta$ -Carotin-Supplementierung das Erkrankungsrisiko für Prostatakrebs abgesenkt werden kann.<sup>[218]</sup> Die Schutzwirkung von  $\beta$ -Carotin gegen UV-induzierte Hautveränderungen wurde von Biesalski et al. nachgewiesen.<sup>[219]</sup> Weitere Carotinoide, die zurzeit intensiv wegen ihrer gesundheitsfördernden Wirkung untersucht werden, sind Lycopin,<sup>[220]</sup> der rote Farbstoff der Tomate, sowie Lutein und Zeaxanthin.<sup>[221]</sup> In einer Studie wurde festgestellt, dass eine hohe Lycopinaufnahme durch den Verzehr von Tomaten ebenfalls das Risiko mindert, an Prostatakrebs zu erkranken.<sup>[222]</sup> Lutein und Zeaxanthin werden als einzige Carotinoide im gelben Fleck der Retina und in anderen Geweben des Auges angereichert und könnten an einer Verhinderung der im Alter häufig auftretenden Makuladegeneration<sup>[223]</sup> und einer Senkung des Kataraktisikos<sup>[224]</sup> beteiligt sein.

Dies sind einige Beispiele für die Funktion von Carotinoiden im Bereich Gesundheit und Ernährung, die in Zukunft die Anwendungsbreite dieser naturidentischen Wirkstoffe noch wesentlich erweitern könnte. Nanodispers formulierte Carotinoide könnten somit wichtige Beispiele sein für wirkungsoptimierte „Nutraceutica“, d. h. naturidentische Wirkstoffe, die im Grenzbereich zwischen Nährstoffen (Nutrient) und Arzneistoffen (Pharmazeutica) ihre gesundheitsfördernde, prophylaktische Wirkung entfalten.

Angesichts dieser Erfahrungen mit der Verbindungsklasse der Carotinoide können somit auch schwer lösliche hydrophobe Wirkstoffe entgegen der gelegentlich geäußerten Meinung<sup>[104]</sup> aus hydrophiler Lösung bei entsprechender Temperaturführung nanodispers gefällt werden. Allerdings ist zu vermuten, dass zum Verständnis der Partikelbildung bei diesen Systemen die klassischen Vorstellungen über Keimbildung und Wachstum, wie sie zum Verständnis und zur Verfahrensentwicklung von üblichen Kristallisations- und Fällungsreaktionen mit Erfolg genutzt werden,<sup>[163–166, 168, 225]</sup> angesichts der erzielbaren extrem hohen Übersättigungsverhältnisse eher eine untergeordnete Rolle spielen und möglicherweise spinodale Entmischungsphänomene den Partikelbildungsprozess dominieren.

Nanopräzipitationsverfahren bieten in Verbindung mit geeigneten natürlichen und synthetischen Additiven mit hoher Wirkstoffaffinität für die Entwicklung nanodisperser Arzneiformen lipophiler Wirkstoffe attraktive Perspektiven, die der pharmazeutisch-technologischen Forschung und Entwicklung neue Impulse geben könnten.

## 4.2. Nanodisperse Systeme für die gezielte und kontrollierte Freisetzung pharmazeutischer Wirkstoffe

Im pharmazeutisch-technologischen Sprachgebrauch hat sich der Begriff Nanopartikel zur Kennzeichnung nanodisperser polymerer Trägersysteme für Wirkstoffe eingebürgert.<sup>[107, 109, 151, 226–228]</sup> Sie unterscheiden sich grundsätzlich von den in Abschnitt 3 diskutierten Nanosuspensionen<sup>[106]</sup> und Hydrosolen,<sup>[154, 175]</sup> bei denen Polymere die Funktion von grenzflächenaktiven Schutzkolloiden zur kolloidalen und ggf. auch chemischen Stabilisierung der nanodispersen Wirkstoffphase übernehmen.

Nanopartikel bilden somit eine Alternative zu anderen Wirkstoff-Transportformen wie Mikroemulsionen,<sup>[229]</sup> Niosomen,<sup>[230]</sup> Liposomen<sup>[227, 231]</sup> oder den so genannten SLNs (solid lipid nanoparticles).<sup>[208, 232, 233]</sup> Einer der Gründe für die Suche nach alternativen Transportformen auf Polymerbasis besteht darin, dass eine höhere Stabilität der nanodispersen Formulierung des Wirkstoffs während der Lagerung und der Anwendung wünschenswert ist.<sup>[151, 234]</sup> Weiterhin erscheint die gezielte Funktionalisierung der Polymermatrix oder der festen Partikelgrenzfläche für die kontrollierte und gezielte Wirkstofffreigabe leichter realisierbar.

Seit den Pionierarbeiten von Birrenbach und Speiser<sup>[235]</sup> sowie Couvreur und Mitarbeitern<sup>[236]</sup> hat die Suche nach biokompatiblen Polymermaterialien und Methoden zu deren nanodispersen Konfektionierung zu einer Flut von Publikationen geführt (siehe Abschnitt 3). Insbesondere wurden auch die biopharmazeutischen, physiologischen und therapeutischen Eigenschaften solcher Systeme in umfangreichen Studien, bis zu klinischen Prüfungen, untersucht. Kritische Bewertungen der Ergebnisse finden sich in Übersichtsarbeiten<sup>[208, 228, 234]</sup> und Monographien<sup>[106, 151]</sup> und gehören bereits zum pharmazeutisch-technologischen Lehrbuchwissen.<sup>[107]</sup> Eine detaillierte Darstellung erübrigt sich daher an dieser Stelle, zumal die Nanodimensionierung nur indirekt die Eigenschaften der Wirkstoffe betrifft. Zusammenfassend ist aber festzustellen, dass trotz des erheblichen Forschungsaufwandes und der in Teilgebieten ermutigenden Ergebnisse Nanopartikel als Trägersysteme für Pharmawirkstoffe bisher noch keinen Eingang in die medizinische Praxis gefunden haben.<sup>[208, 228]</sup> Als Gründe hierfür werden unter anderem offene Fragen zur Langzeitstabilität sowie zur Cytotoxizität von Polymeren sowie deren Abbauprodukten – und damit Hindernisse bei der arzneimittelrechtlichen Zulassung –, aber auch produktionstechnische Aspekte, wie die Überführung der beschriebenen Labormethoden in wettbewerbsfähige Produktionsverfahren genannt.<sup>[151, 208]</sup>

## 4.3. Optische und elektrooptische Eigenschaften nanodisperser organischer Pigmente und Farbstoffe

Organische Molekülkristalle finden als farbgebende Dispersionskolloide vielseitige technologische Anwendungen.<sup>[105]</sup> Zu den wichtigsten Anwendungsgebieten gehört die Einfärbung von Lacken, Druckfarben, Farbtonern und vielen technischen Kunststoffen.<sup>[101]</sup> Zu den wichtigsten Pigmentklassen gehören die Phthalocyanine (blau), die Perylene (rot)

und die Azofarbstoffe (gelb). Besondere Anforderungen werden an Farbpigmente gestellt, die zur Einfärbung von Getränken und Lebensmitteln dienen. Als naturidentische Farbpigmente sind auch hier die Carotinoide zu nennen. Das weite Feld der anwendungsrelevanten Aspekte entsprechen der Pigment-Formulierungen kann an dieser Stelle nicht ausgeführt werden.<sup>[101, 105]</sup> Sowohl die koloristischen Eigenschaften (Farbstärke, Farbton, Transparenz) als auch die für die Verarbeitung wichtigen Fließeigenschaften pigmentierter Systeme werden bei gegebener Pigmentkonzentration von der Teilchengröße und der Teilchenform ganz wesentlich mitbestimmt.<sup>[237]</sup>

Die technologischen Anforderungen an die Feinteiligkeit der in der Praxis eingesetzten Pigment- und Dispersionsfarbstoff-Formulierungen werden nach dem heutigen Stand der Technik durch Trocken- und Nassmahlprozesse erfüllt.<sup>[101]</sup> In der Regel werden Dispersionskolloide mit mittleren Teilchengrößen von ca. 1  $\mu\text{m}$  erhalten. Arbeiten mit dem Ziel der weiteren Verringerung der Teilchengröße bis in den Nanometerbereich sind gegenwärtig aus Sicht der Praxis offenbar nicht aktuell. Die erhaltenen Mahlprodukte werden in der Regel nachträglich einem so genannten Formierungs- oder Finish-Prozess unterworfen, um durch gesteuerte Ostwald-Reifung oder Modifikationsumwandlung in organischen Lösungsmitteln ein in Teilchengröße und -form möglichst einheitliches Produkt zu erhalten. Zur Steuerung dieser Rekristallisationsprozesse werden spezifische Additive eingesetzt, die auf Grund ihrer Molekülstruktur bevorzugt einzelne Wachstumsflächen besetzen und damit eine gezielte Steuerung der Wachstumskinetik und damit des Teilchenhabitus ermöglichen.<sup>[238]</sup> In zunehmendem Maße werden hier empirische Suchmethoden durch strategische Methoden des Kristall-Engineering unter Einsatz leistungsfähiger Computer ersetzt. So gelingt es heute bereits, für organische Verbindungen in einigen Fällen die mutmaßliche Packungsdichte im Festkörper, die Orientierung der Moleküle im Kristallgitter sowie Wechselwirkungsenergien vorherzusagen.<sup>[239, 240]</sup> Allerdings ist es bisher nicht möglich, die Teilchengrößenabhängigkeit der Absorptionsbandenstruktur quantitativ vorherzusagen. Die Zahl diesbezüglicher experimenteller Arbeiten ist allerdings ebenfalls spärlich. Die bei epitaktischen ultradünnen Schichten (1–100 nm Schichtdicke) von Perylenen, Phthalocyaninen und anderen Farbpigmenten auftretenden hypsochromen Verschiebungen der Absorptionsbanden wurden als Quantum-Size-Effekte gedeutet.<sup>[202]</sup>

Ansonsten wurde nur vereinzelt über Untersuchungen zur Teilchengrößenabhängigkeit der optischen Konstanten von Molekülkristallen berichtet.<sup>[241–244]</sup> In den Arbeiten von Nakanishi und Mitarbeitern orientierte sich die Auswahl der untersuchten Systeme in erster Linie an potentiellen Einsatzgebieten organischer Nanokristalle in Bereichen der Mikroelektronik und Photonik als Alternativen für anorganische Systeme.<sup>[245, 246]</sup> So wurden auf der Basis der in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Verfahren zur Fällung in Wasser aus hydrophiler Lösung (Ethanol, Aceton, THF) von Verbindungen verschiedener Klassen (z.B. von Pseudoisocyaninen, Merocyaninen, Perylenen, Polydiacetylenen) disperse Systeme im Teilchengrößenbereich bis 20 nm erhalten.<sup>[174, 245]</sup> Bei Pery-

lensystemen geht mit der Verringerung der Teilchengröße von 200 auf 50 nm eine Verschiebung des Absorptionsbandenmaximums um ca. 30 nm einher,<sup>[242]</sup> und auch bei Diphenylnaphthylpyrazolin(DPNP)-Nanokristallen (400–20 nm) wurden jüngst Bandenverschiebungen von bis zu 30 nm festgestellt.<sup>[244]</sup> Zur Deutung dieser Befunde wurde ein Confinement-Effekt allerdings wegen des betrachteten Teilchengrößenbereiches ausgeschlossen und eine Abnahme der intermolekularen Wechselwirkung mit abnehmender Teilchengröße durch Kristallgitterdeformation als Ursache diskutiert. Polydiacetylsysteme weisen ebenfalls eine Blauverschiebung des Absorptionsmaximums um ca. 15 nm mit abnehmender Teilchengröße (150 bis 70 nm) auf, was in ähnlicher Weise interpretiert wurde.<sup>[243, 247]</sup> Für eine abschließende Deutung der experimentellen Ergebnisse, ggf. auch im Sinne von Confinement-Effekten, scheint eine Ausweitung der Untersuchungen auf Teilchengrößen von 10 nm und darunter erforderlich. Ein präparativer Zugang zu diesem Teilchengrößenbereich wurde über die Fällung organischer Molekülkristalle in anorganischen Sol-Gel-Templaten aufgezeigt.<sup>[248]</sup> Das gleiche gilt bezüglich einer möglichen Steigerung der nichtlinearen optischen Suszeptibilität 3. Ordnung,  $\chi^{(3)}$ , durch Confinement-Effekte in nanodispersen partikulären Systemen.<sup>[246, 247, 249]</sup> Die Erwartungen beziehen sich bei organischen Systemen insbesondere auf die Verbindungsklasse der Polydiacetylene.<sup>[243, 247]</sup> Bisher fehlt allerdings eine experimentelle Bestätigung entsprechender theoretischer Vorhersagen.<sup>[246, 247, 249]</sup>

Auch im Zusammenhang mit dem breiten Einsatz organischer Photoleiter für xerographische Kopierverfahren<sup>[201]</sup> finden Teilchengrößeneffekte zunehmende Beachtung.<sup>[250]</sup> Zur optischen Erzeugung eines bildhaften elektrostatischen Ladungsmusters auf einem reversibel aufladbaren Träger werden Materialien benötigt, die bei hoher Quantenausbeute einerseits im sichtbaren Spektralbereich – und neuerdings für den Einsatz in Dioden-Laser-Druckern auch im nahen IR-Bereich – hohe Photoleitfähigkeit aufweisen. Hierzu werden organische Halbleiterpigmente wie Phthalocyanine, Perylene und Azopigmente über komplexe Mahlprozesse in nanodisperse Systeme (20–500 nm) überführt und in hoher Konzentration in polymere Trägermaterialien eingearbeitet.<sup>[199, 201, 250]</sup> Allerdings sind auch hier die Zusammenhänge zwischen der Teilchengrößenverteilung sowie der supramolekularen Partikelstruktur und den technologisch relevanten physikalischen Eigenschaften wie Photoleitfähigkeit und Ladungstransport – trotz des hohen technologischen Entwicklungsstandes – noch wenig erforscht, da die genannten morphologischen Parameter über Mahlprozesse nur schwer kontrollierbar sind.<sup>[199–201, 250, 251]</sup>

Teilchengrößeneffekte sind in diesem Zusammenhang aus zwei Gründen von Bedeutung: Einerseits werden die Ladungsträger an der Grenzfläche der optisch aktiven Pigmentpartikel über die Wechselwirkung mit der Polymermatrix, mit zusätzlichen Ladungsträgern oder auch mit adsorbiertem Sauerstoff oder Wasser gebildet.<sup>[200, 201, 250]</sup> Bei gegebener Pigment-Volumen-Konzentration nimmt die Größe der photooptisch aktiven Grenzfläche mit abnehmender Partikelgröße entsprechend zu, was insbesondere bei Feldstärken kleiner 10 V  $\mu\text{m}^{-1}$  von Bedeutung ist.<sup>[250]</sup> Andererseits wird die

Photoleitfähigkeit des Materials, insbesondere bei inerten polymeren Trägern, wesentlich durch die Perkulationsstruktur, d. h. den mittleren Teilchenabstand und die Konnektivität der Partikelkonfiguration bestimmt.<sup>[200, 250]</sup>

Während der bedeutende technologische Fortschritt bisher vorwiegend auf empirischen Entwicklungsarbeiten beruht,<sup>[201]</sup> wurde am Beispiel von Titanylphthalocyanin (TiOPc), einem besonders effizienten organischen Photoleiter, neuerdings ein erster Zugang zu einer systematischen Bearbeitung dieser Fragestellung erschlossen.<sup>[199]</sup> Durch In-situ-Hydrolyse einer molekular dispersen, festen Lösung eines Lewis-Säure-Komplexes von TiOPc in einer Polymermatrix (Poly(benzobisimidazobenzophenanthron), BBL) gelang die Herstellung eines TiOPc/BBL-Nanokomposits mit kugelförmigen ( $d = 100$  nm), röntgenamorphen TiOPc-Teilchen. Bei der anschließenden Behandlung der Filme in  $\text{CHCl}_3$ -Dampf findet die Phasentransformation in die kristalline  $\beta$ -Modifikation mit stäbchenförmigen Pigmentkristallen statt.

Neben dem entscheidenden Einfluss der Kristallstruktur auf das Absorptionsspektrum und damit auf die Frequenzabhängigkeit der Photoleitfähigkeit bei organischen Molekülkristallen<sup>[201]</sup> konnte bei kontrollierter Verkleinerung der Teilchen im Falle von TiOPc auch eine fortschreitend kurzwellige Verschiebung der charakteristischen Q-Bande (700–900 nm) der  $\beta$ -Modifikation beobachtet werden.<sup>[199, 252]</sup> Die Photoleitfähigkeit in diesem Wellenlängenbereich lag bei Nanokompositen mit dem ebenfalls photoleitfähigen (450–650 nm) BBL-Trägermaterial mit kristallinem TiOPc um mehr als zwei Größenordnungen über der von ähnlichen Materialien mit amorphen Teilchen.<sup>[199, 251]</sup>

Das aufgezeigte Verfahren zur Herstellung nanodisperser Komposite organischer Photoleiter mit breiter spektraler Empfindlichkeit erscheint nicht nur aus Sicht der Grundlagenforschung zur Xerographie interessant, sondern könnte auch neue technologische Wege zur Herstellung von photoaktiven Materialien erschließen, die einen Einsatz bei der Speicherung von Sonnenenergie auf der Basis von Photovoltaik und Photoleitfähigkeit finden könnten.<sup>[199, 253]</sup>

Grundsätzlich zu unterscheiden von den bereits beschriebenen optischen Teilchengrößeneffekten, die auf einer Änderung der optischen Konstanten in nanodimensionierten Kristallen mit hoher intermolekularer Wechselwirkung beruhen, sind die klassischen Teilchengrößeneffekte, die im Rahmen der Mie-Theorie für den Fall isometrischer Teilchen quantitativ beschrieben werden können.<sup>[254]</sup> Danach bestimmt bei gegebener chemischer und kristallographischer Struktur und damit festgelegten optischen Konstanten die Teilchengröße über die größenabhängige Balance zwischen Absorption und Streuung maßgeblich die optische Reinheit und Transparenz eines pigmentierten Systems. Einen Sonderfall bilden Systeme mit röntgenamorphen Teilchen, wie sie über die beschriebenen Fällungsreaktionen neuerdings hergestellt werden können. Wie nachfolgend am Beispiel der Carotinoide gezeigt wird, können strukturell unterschiedliche supramolekulare Nahordnungen durch Variation der Fällungsbedingungen gezielt eingestellt werden, was bei starker intermolekularer Dipol-Wechselwirkung zu markanten Änderungen im Absorptionsspektrum und damit den koloristischen Eigenschaften führt. Abbildung 22 zeigt eine Übersicht

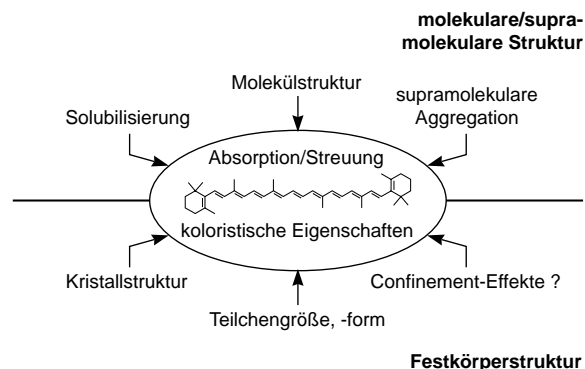


Abbildung 22. Steuerung der koloristischen Eigenschaften nanodisperser Carotinoid-Hydrosole durch molekulare, supramolekulare und festkörperphysikalische Einflussgrößen.

über die verschiedenen molekularen, supramolekularen und festkörperphysikalischen Einflussgrößen auf die koloristischen Eigenschaften eines nanodispersen Systems. Im Falle von  $\beta$ -Carotin hat die Änderung der Teilchengröße und der supramolekularen Struktur, insbesondere der Übergang von kristallinen zu amorphen Systemen, einen erheblichen Einfluss auf die Absorptionsspektren. Abbildung 23 zeigt die

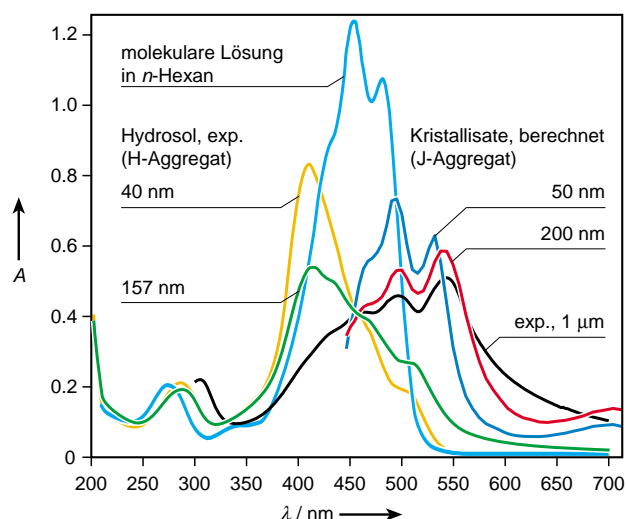


Abbildung 23. UV/Vis-Absorptionsspektren von  $\beta$ -Carotin (Konzentration 5 ppm). Einfluss von Aggregationsstruktur und Teilchengröße im Vergleich mit der molekularen Lösung in  $n$ -Hexan.

Absorptionsspektren verschiedener  $\beta$ -Carotin-Formulierungen und Abbildung 24 die damit korrelierte Farbtonabstufung von Gelb über Orange bis Rot.<sup>[152]</sup> Im Vergleich mit dem Absorptionsspektrum einer molekularen Lösung in  $n$ -Hexan sind die Spektren der amorphen Nanopräzipitate mit abnehmender Teilchengröße zunehmend blauverschoben, die der kristallinen Dispersionskolloide bei gleichzeitiger Änderung der Bandenstruktur hingegen rotverschoben.<sup>[152]</sup> Nach neueren experimentellen und theoretischen Untersuchungen sind die supramolekulare Struktur und die Teilchengröße gleichermaßen an der Bildung der komplizierten Bandenstruktur beteiligt.<sup>[255]</sup>

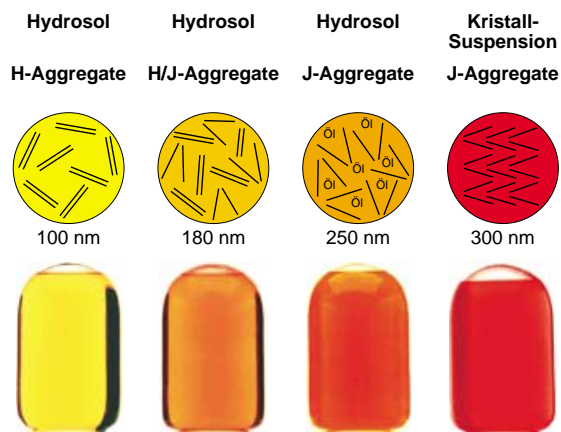


Abbildung 24. Einfluss der Teilchengröße und der Aggregationsstruktur auf die Farbtonnuance nanodisperser  $\beta$ -Carotin-Hydrosole.

Im Einklang mit der Kristallstruktur von  $\beta$ -Carotin<sup>[256]</sup> wird die Rotverschiebung durch eine so genannte J-Aggregat-Wechselwirkung (Kopf-Schwanz-Anordnung) der beiden  $\beta$ -Carotin-Moleküle in der Elementarzelle erklärt.<sup>[152, 257, 258]</sup> Für die überlagerte Schwingungskopplungsstruktur fehlt bisher eine genaue Zuordnung. Das Spektrum eines kristallinen Mahlproduktes (mittlere Teilchengröße ca. 1  $\mu\text{m}$ ) und die auf der Basis von Einkristallspektren<sup>[259]</sup> nach der Mie-Theorie berechneten Spektren nanodisperser kristalliner Systeme weisen keine Ähnlichkeit mit den Spektren der über Nanopräzipitation erhaltenen Produkte der gleichen Größenklasse auf. Diese Produkte sind durch eine Kern-Schale-Struktur gekennzeichnet, die elektronenmikroskopisch durch spezifische Kontrastieretechniken sichtbar gemacht wurde (Abbildung 25).<sup>[152, 153]</sup> Einzelheiten zur Funktion der als Schutzkolloid verwendeten Gelatine (Typ B100, Adsorbatschichtdicke ca. 40 nm) und anderer Schutzkolloide wurden an anderer Stelle eingehend diskutiert.<sup>[152, 216]</sup>

Neuere röntgenographische und theoretische Untersuchungen geben nunmehr auch erste Anhaltspunkte zur supramolekularen Struktur der Wirkstoffkerne und zur Deutung der charakteristischen Blauverschiebung der Absorp-

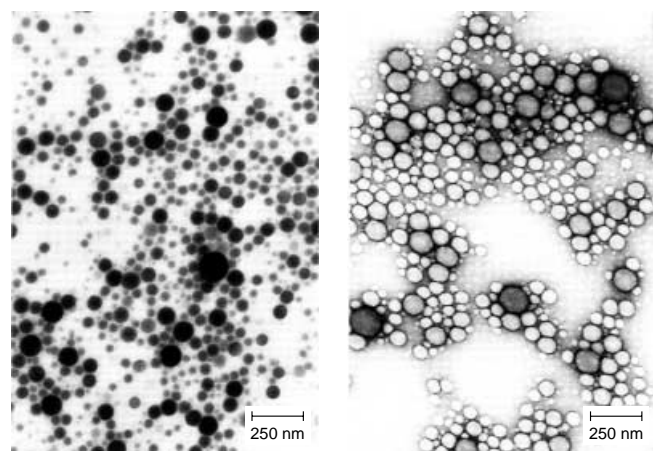


Abbildung 25. Elektronenmikroskopische Aufnahme der Kern-Schale-Struktur nanodisperser  $\beta$ -Carotin-Hydrosole. Zur spezifischen Kontrastierung des Wirkstoff-Kerns (links) und der Gelatine-Hülle (rechts) wurde  $\text{OsO}_4$  bzw. Uranylacetat verwendet.

tionsbanden von  $\beta$ -Carotin-Nanopräzipitaten.<sup>[255]</sup> Im Rahmen eines einfachen Exciton-Modells<sup>[257, 258, 260]</sup> sowie quantenmechanischer Molekular-Modeling-Rechnungen<sup>[261]</sup> konnte gezeigt werden,<sup>[255]</sup> dass intermolekulare Wechselwirkungen im Sinne einer H-Aggregat-Struktur („Kartenstapel-Anordnung“)<sup>[152, 257, 258, 262]</sup> mit den spektroskopischen Befunden vereinbar sind. Für ein ideales H-Aggregat sowie ein tetrameres (2\_1\_1)-Aggregat, das einer aus zwei H-Aggregaten gebildeten Überzelle entspricht, werden hypsochrome Bandenverschiebungen von 44 bzw. 40 nm berechnet. Für ein J-Aggregat wird dagegen eine Bandenaufspaltung (Exciton-Splitting) erwartet: Neben einer bathochromen Bandenverschiebung von 44 nm wird auch eine um 7 nm hypsochrom verschobene Komponente berechnet (Abbildung 26).<sup>[255]</sup>

Verfahrens- und rezepturspezifische Einflüsse auf die optischen Eigenschaften der Nanopräzipitate können so durch die bevorzugte Bildung von H- oder J-Aggregaten erklärt werden.<sup>[255, 262]</sup> Offenbar wird mit abnehmender Wirkstoffkonzentration bei der Fällung die Bildung von H-Aggregaten begünstigt, während geringe Mengen an Öl in der Rezeptur die Bildung von J-Aggregaten induziert. Hinweise auf die Dimensionen der kohärent aggregierten supramolekularen Strukturen liefert die Bragg-Profil-Analyse der Röntgenweitwinkelstreudaten.<sup>[255]</sup> Danach sind die in Abbildung 25 gezeigten Wirkstoffpartikel aus kristallinen Struktureinheiten mit Abmessungen von bis zu ca. 30 nm aufgebaut, in denen die Wirkstoffmoleküle in Abhängigkeit von den gewählten Ausfällbedingungen vorwiegend als H- oder J-Aggregate vorliegen. Die Aggregatgrößen entsprechen Aggregationszahlen von bis zu 10000 Molekülen. Abbildung 27 vermittelt eine Vorstellung von dem aus spektroskopischen und röntgenographischen Daten ermittelten supramolekularen Aufbau der  $\beta$ -Carotin-Hydrosol-Partikel. Die Schichtdicke der Gelatine-Adsorbatschicht wurde durch dynamische Lichtstreuung bestimmt.<sup>[216]</sup> Ob bei einem morphologischen

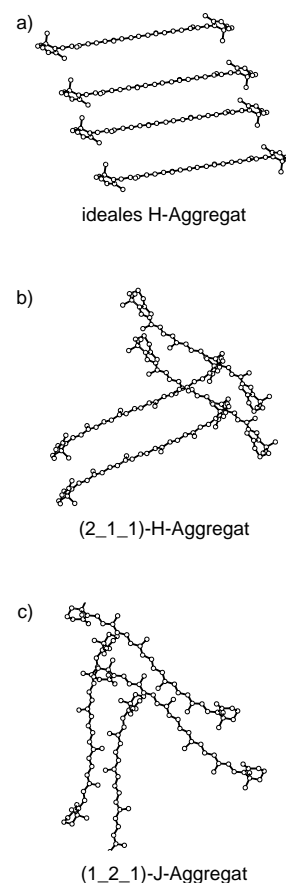


Abbildung 26. Räumliche Anordnung verschiedener  $\beta$ -Carotin-Tetramere. a) ideales H-Aggregat; b) Überlagerung zweier H-Aggregate in einer (2\_1\_1)-Überzelle; c) J-Aggregate in einer (1\_2\_1)-Überzelle. Die quantenchemischen Rechnungen liefern für die H-Aggregate jeweils eine um 44 nm bzw. 40 nm hypsochrom verschobene Absorptionsbande. Für das J-Aggregat wird erwartungsgemäß eine Exciton-Aufspaltung mit bathochromer (44 nm) und hypsochromer Komponente (7 nm) berechnet.



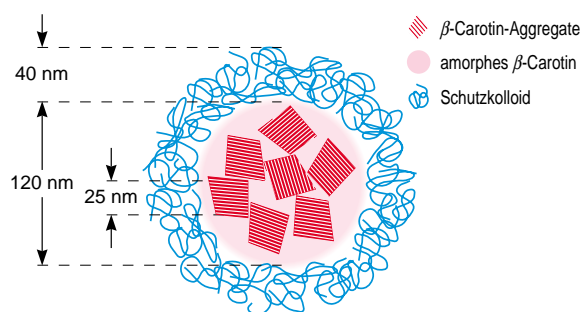


Abbildung 27. Kern-Schale-Aufbau der  $\beta$ -Carotin-Hydrosol-Partikel. Den spektroskopischen Daten und den Weitwinkelröntgenspektren (WAXS) zufolge besteht der Wirkstoff-Kern aus H- und J-Aggregaten mit Abmessungen bis zu 30 nm, entsprechend einer maximalen Aggregationszahl von 10000 Molekülen.

Aufbau aus kristallinen Struktureinheiten der genannten Größenordnung bereits mit Confinement-Effekten gerechnet werden kann, ist gegenwärtig ungeklärt.

## 5. Diskussion und Ausblick

Aus dem Gesagten lassen sich eine Reihe von Aufgabenstellungen ableiten, die A) grundsätzliche Aspekte der Nanopartikelbildung betreffen und B) die Entwicklung technologischer Verfahren zur gezielten Herstellung nanodisperser Formulierungen organischer Wirk- und Effektstoffe zum Gegenstand haben. Damit eng verknüpft ist C) die Evaluierung der mit der nanoskopischen Dimensionierung verbundenen speziellen physikalischen Eigenschaften im Hinblick auf neue oder verbesserte physiologische oder technologische Eigenschaften organischer Nanopartikel.

Zu Punkt A erscheinen folgende Fragestellungen als besonders klärungsbedürftig:

1. Welche Strukturen bilden sich bei hoher spontaner Übersättigung? Hierbei ist zum einen zu klären, ob in niedermolekularen Systemen nicht doch – entgegen der Lehrbuchmeinung – die spinodale Entmischung eine gewisse Rolle spielt. Zum anderen sollte überprüft werden, inwieweit die Struktur der Partikel Ähnlichkeit mit der Bulkstruktur aufweist und ob nicht stark hydratisierte amorphe Vorformen oder Aggregate von Keimen dominieren.
2. Gibt es langlebige Precursorstrukturen aus aggregierten Molekülen vor der eigentlichen Keimbildung? Falls die Frage positiv zu beantworten ist, wäre zu klären, welche Bedeutung diesen Precursoren bei der Partikelbildung zukommt.
3. Welche Strukturumwandlungen treten beim Übergang vom ersten Keim bis zum beobachtbaren Nanopartikel auf? Diese Frage ist von großer Bedeutung, da es, wie in Abschnitt 2 gezeigt, viele Beispiele für Partikelbildungsprozesse gibt, die nicht nach dem einfachen Keimbildungs-/Kristallisations-Schema ablaufen.
4. Wie ist die Oberfläche der Zwischenstufen im Laufe dieser Entwicklung hinsichtlich Struktur, Ladung etc. beschaffen? Dieser Punkt ist insofern von großer Bedeutung, als diese Eigenschaften das Homo- und Heteroaggregationsverhalten bestimmen.

Zu Punkt B lassen sich ebenfalls eine Reihe vordringlicher Aufgabenstellungen formulieren:

1. Wie lassen sich die Stabilität und das Aggregationsverhalten von Nanopartikeln bei Kenntnis der molekularen Parameter vorhersagen? Wie in Abschnitt 2 gezeigt wurde, sind in diesem Zusammenhang noch zahlreiche Fragen ungeklärt.
2. Ist die Mean-Field-Beschreibung von Aggregationsvorgängen, d.h. ohne Berücksichtigung von lokalen Strukturbildungs- und Restrukturierungsprozessen, ausreichend?
3. Kann man den Prozess, der bei der Bildung von übersättigten Systemen durch turbulentes oder laminares Mischen abläuft, theoretisch beschreiben? Diese Aufgabe ist anspruchsvoll, da hierbei die Prozesse über mehrere Längenskalen zugleich erfasst werden müssen. Offensichtlich ist die Frage dann relevant, wenn die Partikelbildungsprozesse auf der gleichen Zeitskala ablaufen wie die Mischvorgänge.
4. Wie beeinflussen Additive den Teilchenbildungsprozess? Diese Frage umfasst eine größere Zahl von Unterpunkten wie die Beeinflussung der Keimbildung, die Adsorption und den Einbau der Additivmoleküle an bzw. in die sich zunächst bildenden Nanopartikel, die Beeinflussung des Wachstums der Nanopartikel und der Kristallstruktur sowie die Steuerung der Aggregation und die kolloidale Stabilisierung durch die Additive.

Angesichts der geschilderten Komplexität der teils kompetitiv ablaufenden Elementarprozesse bei der Partikelbildung erscheint ein strategisches Vorgehen bei der Auswahl geeigneter Additive, die beispielsweise das Partikelwachstum auf den Nanometerbereich begrenzen und das nanodisperse System gegen Oswald-Reifung und Agglomeration stabilisieren, außerordentlich erschwert. Obwohl man viel über die physikochemischen Prinzipien der kolloidalen Stabilisierung disperser Systeme und der Grenzflächenwechselwirkung polymerer und tensidartiger Additive weiß, kennt man die molekularen Struktur-Wirkungs-Beziehungen noch wenig, die im Einzelfall ein gezieltes Vorgehen gestatten würden. So erklärt sich, dass die Auswahl von Additiven bisher rein empirisch erfolgt und eine mechanistische Deutung ihrer Wirkung allenfalls deskriptiv a posteriori möglich ist. Technologische Entwicklungsarbeiten sind dementsprechend in der Regel außerordentlich zeitaufwändig und können allenfalls durch Methoden der statistischen Versuchsplanung etwas beschleunigt werden.<sup>[263]</sup> Hier könnten jüngste Entwicklungen im Bereich der kombinatorischen Materialforschung Fortschritte bringen. Nach der erfolgreichen Übertragung der zunächst für die Wirkstoffsuche entwickelten kombinatorischen Syntheseverfahren<sup>[264]</sup> auf anorganische Funktionsmaterialien durch Schultz und Mitarbeiter<sup>[265]</sup> wurde neuerdings auch über erste Ergebnisse zur kombinatorischen Synthese von Polymerbibliotheken<sup>[266]</sup> sowie über geeignete analytische Methoden zum raschen Screening solcher Bibliotheken hinsichtlich interessanter Zielgrößen berichtet.<sup>[267]</sup> Mit der weiteren Entwicklung dieser Technologien könnte in Zukunft nicht nur die Suche nach geeigneten Additiven effizienter werden, sondern es besteht auch die Hoffnung, dass mit der Weiterentwicklung statistischer Verfahren aus der Analyse der umfangreichen Datensätze Struktur-Wirkungs-Beziehungen



gen abgeleitet werden können. Mit dieser Kenntnis könnte dann im nächsten Optimierungszyklus das Auffinden substratspezifischer Additive mit kombinatorischen Methoden noch weiter beschleunigt werden.

Bezüglich der unter Punkt C genannten Fragestellung nach Perspektiven für innovative Anwendungen nanodisperser organischer Formulierungen wurde in Abschnitt 4 bereits beispielhaft die Verbindungsklasse der Carotinoide genannt, deren Anwendungsgebiet durch nanodisperse Formulierung optimiert und erweitert werden konnte. In analoger Weise ergeben sich auch bei schwer löslichen pharmazeutischen Wirkstoffen neue Perspektiven für die Entwicklung peroraler Applikationsformen mit verbesserter Bioverfügbarkeit sowie parenteraler Applikationsformen mit erhöhter Verträglichkeit. Weiterhin eröffnet die nanodisperse Formulierung insbesondere bei thermolabilen Wirkstoffen die Möglichkeit, Hitzesterilisationsverfahren durch eine schonende Sterilfiltration zu ersetzen. Auf dem Gebiet der Kosmetik könnte die hohe Grenzflächenaktivität nanodisperser Formulierungen die Entwicklung neuer Applikationsformen kosmetischer Wirk- und Effektstoffe mit verbesserter Dosis-Wirkungs-Beziehung ermöglichen.

Auch auf dem Gebiet des Pflanzenschutzes gewinnt neben der mit großem Aufwand betriebenen Suche nach neuen Wirkstoffen die Entwicklung innovativer Formulierungen zur Optimierung der erreichbaren Wirkung zunehmend an Bedeutung. Zu den zentralen Entwicklungsschwerpunkten der industriellen Formulierungsforschung gehört daher unter anderem die Verbesserung der Bioverfügbarkeit und damit gekoppelt die Verminderung einer möglichen Umweltbelastung. Nanodisperse Wirkstoff-Formulierungen könnten hier als in Wasser redispersierbare Granulate in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.<sup>[268]</sup> Bei der Anwendung organischer Farbpigmente ist neben der bereits genannten Optimierung koloristischer Effekte auch an die Verbesserung verarbeitungs- und anwendungstechnischer Eigenschaften durch eine nanodisperse Formulierung zu denken, wie beispielsweise bei der Kunststoffeffärbung oder der Anwendung von Ink-Jet-Tinten.<sup>[269]</sup>

Bezüglich der ebenfalls angesprochenen festkörperphysikalischen und katalytischen Eigenschaften organischer Systeme, die in den zukunftssträchtigen Arbeitsgebieten Photonik, Elektrooptik, Energiespeicherung usw. von grundlegender Bedeutung sind, weisen theoretische Überlegungen auf Teilchengrößeneffekte hin, die bei nanodisperser Verteilung der Effektstoffe eine Verbesserung der technologischen Eigenschaften erwarten lassen. Hier stehen die Entwicklungsarbeiten allerdings noch ganz am Anfang, da es bisher an Technologien zur gezielten Herstellung organischer Effektstoffe in der gewünschten Teilchengröße im unteren Nanometerbereich fehlte.

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, die vielfältigen und thematisch weit gestreuten Aktivitäten zur Herstellung und Anwendung organischer Nanopartikel zusammenfassend darzustellen. Dabei wurde deutlich, dass die experimentellen Arbeiten zur Herstellung nanodisperser Systeme nahezu ausschließlich rein empirisch konzipiert sind und ohne Kenntnisnahme des umfangreichen theoretischen Wissensstandes durchgeführt werden. Hier besteht offen-

sichtlich ein dringender Handlungsbedarf, um das ausgesprochen interdisziplinär angelegte Arbeitsgebiet der Herstellung, Charakterisierung und Anwendung organischer Nanopartikel effizienter als bisher zu entwickeln. Angesichts der umfangreichen Aktivitäten im Bereich anorganischer Systeme erscheint das Interesse universitärer Forschungseinrichtungen an entsprechenden Arbeiten im Bereich organischer Systeme vergleichsweise unterentwickelt. Dies überrascht umso mehr, als die genannten Fragestellungen sowohl aus Sicht der Grundlagenforschung wie auch im Hinblick auf die potentiellen Einsatzgebiete nanodisperser Wirk- und Effektstoffe, die sich von biomedizinischen bis zu informationstechnologischen Anwendungsfeldern erstrecken, höchste Aufmerksamkeit verdienen.

*Wir danken unseren BASF-Kollegen Drs. Helmut Auweter, Peter Erk, Dirk Franke, Erich Hädicke, Robert Heger, Rüdiger Iden, Erick Lüddecke, Frank Runge, Wolfgang Schrof, Horst Weiß und Harm Wiese für anregende Diskussionen und Kommentare.*

Eingegangen am 21. Dezember 2000 [A 440]

- [1] a) D. Distler, *Wässrige Polymerdispersionen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**; b) *Polymeric Dispersions* (Hrsg.: J. M. Asua), Kluwer Academic, Dordrecht, **1997**.
- [2] *Fine Particles: Synthesis, Characterization, and Mechanisms of Growth* (Hrsg.: T. Sugimoto), Marcel Dekker, New York, **2000**.
- [3] C. J. Brinker, G. W. Scherer, *Sol-Gel Science*, Academic Press, New York, **1990**.
- [4] a) W. F. C. Sager, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1998**, 3, 276–283; b) J. P. Spatz, T. Herzog, S. Mößner, P. Ziemann, M. Möller, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 149–153; c) S. G. Dixit, A. R. Mahadeshwar, S. K. Haram, *Colloid Surf. A* **1998**, 133, 69–75.
- [5] T. T. Kostas, M. J. Hampden-Smith, *Aerosol Processing of Materials*, Wiley-VCH, New York, **1999**.
- [6] O. Rheingans, N. Hugenberg, J. R. Harris, K. Fischer, M. Maskos, *Macromolecules* **2000**, 33, 4780–4790.
- [7] a) B. Voit, *J. Polym. Sci. Part A* **2000**, 38, 2505–2525; b) S. Nlate, J. Ruiz, V. Sartor, R. Navarro, J.-C. Blais, D. Astruc, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2544–2553; c) C. Zhisheng, S. L. Cooper, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 843–846; d) G. R. Newkome, C. N. Moorefield, F. Vögtle, *Dendritic Molecules—Concepts, Syntheses, Perspectives*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [8] A. Sunder, J. Heinemann, H. Frey, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2499–2506.
- [9] H. Freundlich, *Kapillarchemie – Eine Darstellung der Chemie der Kolloide und verwandter Gebiete*, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig, **1909**.
- [10] W. Ostwald, *Die Welt der vernachlässigten Dimensionen*, Theodor Steinkopff, Dresden, **1915**.
- [11] J. W. Mullin, *Crystallization*, Butterworth-Heinemann, Boston, **1992**.
- [12] O. Söhnel, J. Garside, *Precipitation: Basic Principles and Industrial Applications*, Butterworth-Heinemann, Boston, **1992**.
- [13] *Fine Particles Science and Technology—From Micro to Nanoparticles* (Hrsg.: E. Pelizzetti), Kluwer Academic, Dordrecht, **1996**.
- [14] M. Takeo, *Disperse Systems*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [15] *Controlled Particle, Droplet and Bubble Formation* (Hrsg.: D. J. Wedlock), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1994**.
- [16] J. Schmelzer, G. Röpke, R. Mahnke, *Aggregation Phenomena in Complex Systems*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [17] P. G. Debenedetti, *Metastable Liquids*, Princeton University Press, Princeton, **1996**.
- [18] a) V. K. LaMer, R. H. Dinegar, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4847; b) J. D. F. Ramsay in *Controlled Particle, Droplet and Bubble Formation* (Hrsg. D. J. Wedlock), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1994**; c) T. Sugimoto, F. Shiba, T. Sekiguchi, H. Itoh, *Colloid Surf. A* **2000**, 164, 183–203.

- [19] A. Randolph, M. A. Larson, *Theory of Particulate Processes*, 2. Aufl., Academic Press, New York, **1988**.
- [20] J. Stávek, J. Ulrich, *Cryst. Res. Technol.* **1994**, 29, 465–484.
- [21] O. Galkin, P. G. Vekilov, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 156–163.
- [22] L. Gránásy, D. W. Oxtoby, *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 2399–2409.
- [23] J. Schmelzer, I. Gutzow, J. Schmelzer, Jr., *J. Colloid Interface Sci.* **1996**, 178, 657–665.
- [24] a) T. V. Bykov, X. C. Zeng, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 10602–10610; b) J. Barrett, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 5938–5946.
- [25] V. K. Shen, P. G. Debenedetti, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 3581–3589.
- [26] S.-T. Yau, P. G. Vekilov, *Nature* **2000**, 406, 494–497.
- [27] a) G. H. Peters, J. Eggebrecht, *J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 909–920; b) H. Arstila, *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3196–3203; c) V. A. Shneidman, K. A. Jackson, K. M. Beatty, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 6932–6941.
- [28] K. Binder in *Materials Science and Technology*, Vol. 5 *Phase Transformations in Materials* (Hrsg.: P. Haasen), VCH, Weinheim, **1991**.
- [29] A. S. Myerson in *Molecular Modeling—Applications in Crystallization* (Hrsg.: A. S. Myerson), Cambridge University Press, Cambridge, **1999**.
- [30] V. Sofonea, K. R. Mecke, *Eur. Phys. J. B* **1999**, 8, 99–112.
- [31] H. Haberkorn, D. Franke, T. Frechen, W. Gösele, J. Rieger, *J. Coll. Interface Sci.*, eingereicht.
- [32] J. F. M. Lodge, D. M. Heyes, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, 93, 437–448.
- [33] a) B. Gobunov, *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 10035–10045; b) B. E. Wyslouzil, G. Wilemski, *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 1202–1211; c) A. Laaksonen, R. McGraw, H. Vehkamäki, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 2019–2027; d) H. Vehkamäki, I. J. Ford, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 3261–3269.
- [34] R. Piazza, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2000**, 5, 38–43.
- [35] A. George, W. W. Wilson, *Acta Crystallogr. Sect. D* **1994**, 50, 361–365.
- [36] D. Rosenbaum, P. C. Zamora, C. F. Zukoski, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, 76, 150–153.
- [37] P. R. ten Wolde, D. Frenkel, *Science* **1997**, 277, 1975–1978.
- [38] C. Haas, J. Drenth, *J. Cryst. Growth* **1999**, 196, 388–394.
- [39] A. Y. Grosberg, A. R. Khokhlov, *Statistical Physics of Macromolecules*, AIP, Woodbury, **1994**.
- [40] C. Stropnik, V. Musil, M. Brumen, *Polymer* **2000**, 41, 9227–9237.
- [41] a) N. Kayaman, E. E. Gürel, B. M. Baysal, F. E. Karasz, *Macromolecules* **1999**, 32, 8399–8403; b) K. Fukui, B. G. Sumpter, M. D. Barnes, D. W. Noid, *Comput. Theor. Polym. Sci.* **1999**, 9, 245–254; c) A. L. Owczarek, T. Prellberg, *Europhys. Lett.* **2000**, 51, 602–607; e) F. J. Solis, M. O. de la Cruz, *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 2030–2035.
- [42] E. Plasari, P. Grisoni, J. Villiermaux, *Trans. Inst. Chem. Eng. Part A* **1997**, 75, 237–244.
- [43] P. W. Atkins, *Physical Chemistry*, 2. Aufl., Oxford University Press, Oxford, **1982**.
- [44] P. R. ten Wolde, M. J. Ruiz-Montero, D. Frenkel, *Faraday Discuss.* **1996**, 104, 93–110.
- [45] a) P. R. ten Wolde, D. Frenkel, *Science* **1997**, 277, 1975–1978; b) P. R. ten Wolde, D. Frenkel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 2191–2196.
- [46] a) J. Nývlt, *Cryst. Res. Technol.* **1995**, 30, 443–449; b) T. Threlfall, *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, 4, 384–390.
- [47] P. R. ten Wolde, D. Frenkel, *Theor. Chem. Acc.* **1999**, 101, 205–208.
- [48] A. S. Clarke, R. Kapral, G. N. Patey, *J. Chem. Phys.* **1994**, 101, 2432–2445.
- [49] A. Mersmann in *Crystallization Technology Handbook* (Hrsg.: A. Mersmann), Marcel Dekker, New York, **1995**, S. 1–78.
- [50] T. A. Land, A. J. Malkin, Y. G. Kutznesov, A. McPherson, J. J. de Yoreo, *J. Cryst. Growth* **1996**, 166, 893–899.
- [51] P. G. Vekilov, J. I. D. Alexander, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2061–2089.
- [52] a) T. P. Niesen, M. R. deGuire, J. Bill, F. Aldinger, M. Rühle, A. Fischer, F. C. Jentoft, R. Schlögl, *J. Mater. Res.* **1999**, 14, 2464–2475; b) S. Supothina, M. R. deGuire, T. P. Niesen, J. Bill, F. Aldinger, A. H. Heuer, *Mat. Res. Soc. Symp. Proc.* **1999**, 576, 203–208.
- [53] L. Addadi, J. Aizenberg, E. Beniash, S. Weiner in *Crystal Engineering: From Molecules and Crystals to Materials* (Hrsg.: D. Braga, F. Grepioni, A. G. Orpen), Kluwer Academic, Dordrecht, **1999**, S. 1–22.
- [54] a) M. Elimelech, J. Gregory, X. Jia, R. A. Williams, *Particle Deposition and Aggregation*, Butterworth-Heinemann, **1995**; b) O. Atteia, *Colloid Surf. A* **1998**, 139, 171–188.
- [55] a) M. Vanni, *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, 221, 143–160; b) W. C. K. Poon, M. D. Haw, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1997**, 73, 71–126; c) M. Mellema, J. H. J. van Opheusden, T. van Vliet, *J. Chem. Phys.* **1999**, 111, 6129–6135.
- [56] a) S. Lu, Y. Ding, J. Guo, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1998**, 78, 197–235; b) Y. Adachi, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1995**, 56, 1–31.
- [57] a) B. W. Ninham, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**, 83, 1–17; b) S. H. Behrens, D. I. Christl, R. Emmerzael, P. Schurtenberger, M. Borkovec, *Langmuir* **2000**, 16, 2566–2575; c) J. Lyklema, H. P. van Leeuwen, M. Minor, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1999**, 83, 33–69; d) S. Ramakrishnan, C. F. Zukoski, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 1237–1248; e) T. T. Nguyen, A. Y. Grosberg, B. I. Shklovskii, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 1110–1125; f) O. Spalla, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2000**, 5, 5–12.
- [58] a) S.-H. Lee, Y.-S. Her, E. Matijević, *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, 186, 193–202; b) L. A. Pérez-Maqueda, L. Wang, E. Matijević, *Langmuir* **1998**, 14, 4397–4401; c) K. Kurumada, H. Nakabayashi, T. Murataki, M. Tanigaki, *Colloid Surf. A* **1998**, 139, 163–170; d) G. Wu, E. Matijević, *J. Dispersion. Sci. Technol.* **1998**, 19, 903–913; e) M. Ocana, M. P. Morales, C. J. Serna, *J. Colloid Interface Sci.* **1999**, 212, 317–323; f) N. Jongen, P. Bowen, J. Lemaître, J.-C. Valmalette, H. Hofmann, *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, 226, 189–198.
- [59] V. Privman, D. V. Goia, J. Park, E. Matijević, *J. Coll. Interf. Sci.* **1999**, 213, 36–45.
- [60] a) G. H. Bogush, C. F. Zukoski, *J. Coll. Interf. Sci.* **1991**, 142, 19–34; b) K. Lee, A. N. Sathiyagal, A. V. McCormick, *Coll. Surf. A* **1998**, 144, 115–125.
- [61] a) L. Addadi, J. Moradian-Oldak, S. Weiner, *ACS Symp. Ser.* **1991**, 444, 13–27; b) A. P. Wheeler, K. C. Low, C. S. Sikes, *ACS Symp. Ser.* **1991**, 444, 72–84; c) J. P. Candelier, *J. Dispersion. Sci. Technol.* **1993**, 14, 625–644.
- [62] a) A. A. Campbell, A. Ebrahimpour, L. Perez, S. A. Smesko, G. H. Nancollas, *Calcif. Tissue Int.* **1989**, 45, 122–128; b) X. Y. Liu, *Proc. 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE* (Rugby, computer optical disk), **1999**.
- [63] a) G. J. Fleer, M. A. Cohen Stuart, J. M. H. M. Scheutjens, T. Cosgrove, B. Vincent, *Polymers at Interfaces*, Chapman and Hall, London, **1993**; b) M. A. Cohen-Stuart in *Biopolymers at Interfaces* (Hrsg.: M. Malmsten), Marcel Dekker, New York, **1998**; c) *Colloid-Polymer Interactions* (Hrsg.: R. S. Farinato, P. L. Dubin), Wiley-Interscience, New York, **1999**; d) E. Killmann in *Adsorption on Silica Surfaces* (Hrsg.: E. Papirer), Marcel Dekker, New York, **2000**.
- [64] a) E. Gurovitch, P. Sens, *Phys. Rev. Lett.* **1999**, 82, 339–342; b) R. Golestanian, *Phys. Rev. Lett.* **1999**, 83, 2473; c) P. Sens, *Phys. Rev. Lett.* **1999**, 83, 2474; d) J. F. Joanny, *Eur. Phys. J.* **1999**, B9, 117–122.
- [65] a) S. Y. Park, R. Bruinsma, W. M. Gelbart, *Europhys. Lett.* **1999**, 46, 454–460; b) E. M. Mateescu, C. Jeppesen, P. Pincus, *Europhys. Lett.* **1999**, 46, 493–498.
- [66] P. Sens, J.-F. Joanny, *Phys. Rev. Lett.* **2000**, 84, 8962–4865.
- [67] a) M. Ellis, C. Y. Kong, M. Muthukumar, *J. Chem. Phys.* **2000**, 112, 8723–8729; b) X. Châtellier, J.-F. Joanny, *Eur. Phys. J. E* **2000**, 1, 9–25.
- [68] a) H. Schiebel, J. Rudnick, R. Bruinsma, W. M. Gelabrt, *Europhys. Lett.* **2000**, 51, 237–243. b) J. W. Jiang, J. M. Prausnitz, *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 5560–5569; c) K.-K. Kunze, R. R. Netz, *Phys. Rev. Lett.* **2000**, 85, 4389–4392.
- [69] D. L. Klug in *Handbook of Industrial Crystallization* (Hrsg.: A. S. Myerson), Butterworth-Heinemann, Boston, **1993**.
- [70] a) R. J. Davey, L. A. Polywka, S. J. Maginn in *Advances in Industrial Crystallization* (Hrsg.: J. Garside, R. J. Davey, A. G. Jones), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1991**; b) I. Weissbuch, M. Lahav, L. Leiserowitz in *Molecular Modeling Applications in Crystallization* (Hrsg.: A. S. Myerson), Cambridge University Press, Cambridge, **1999**; c) J. K. Guillory in *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (Hrsg.: H. G. Brittain), Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [71] a) S. Khoshkoo, J. Anwar, *J. Phys. D* **1993**, 26, B90–B93; b) R. Spruijtenberg, *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, 4, 403–406; c) T. Threlfall, *Org. Proc. Res. Dev.* **2000**, 4, 384–390.
- [72] P. Taylor, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1998**, 75, 107–163.

- [73] a) C. Bonafos, B. Garrido, M. Lopez, A. Perez-Rodriguez, J. R. Morante, Y. Kihn, G. Ben Assayag, A. Claverie, *Mat. Sci. Eng.* **2000**, *B69*, 70, 380–385; b) J. Schmelzer, U. Lembke, R. Kranold, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 1268–1275.
- [74] K. Chari, B. Asntalek, J. Kowalczyk, R. S. Eachus, T. Chen., *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 9867–9872.
- [75] K. Landfester, *Macromol. Symp.* **2000**, *150*, 171–178; K. Welin-Berger, B. Bergenstahl, *Int. J. Pharm.* **2000**, *200*, 249–260.
- [76] J. Baldyga, J. R. Bourne, *Turbulent Mixing and Chemical Reactions*, Wiley, Chichester, **1999**.
- [77] W. Gerlinger, K. Schneider, H. Bockhorn, *Chem. Ing. Tech.* **2000**, *72*, 618–6121.
- [78] J. Baldyga, R. Pohorecki, *Chem. Eng. J.* **1995**, *58*, 183–195.
- [79] D. Franke, W. Gösele, *Chem. Ing. Tech.* **1999**, *71*, 1245–1252.
- [80] I. M. Sokolov, A. Blumen, *Int. J. Mod. Phys. B* **1991**, *5*, 3127–3164.
- [81] B. M. Dolgonosov, *Theor. Found. Chem. Eng.* **1995**, *29*, 264–2477.
- [82] M. Lindberg, Å.C. Rasmuson, *Proc. 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE* (Rugby, computer optical disk), **1999**.
- [83] J. Rieger, J. Thieme, C. Schmidt, *Langmuir* **2000**, *16*, 8300–8305.
- [84] „Des Molecules Hydrophobes dans l'Eau: Fabrication de Nanoparticules par Precipitation“: H. Lannibois-Drean, Dissertation, Université Paris VI, **1995**.
- [85] a) V. S. L'vov, *Nature* **1998**, *396*, 519,521; b) L. P. Kadanoff, *Nature* **1996**, *384*, 116–117; c) K. R. Sreenivasan, *Rev. Mod. Phys.* **1999**, *71*, S383-S395.
- [86] a) R. O. Fox, *Rev. Inst. Fr. Pet.* **1996**, *51*, 215–243; b) J. H. Ferziger, M. Peric, *Computational Methods for Fluid Dynamics*, Springer, Berlin, **1999**.
- [87] a) J. Rieger, E. Hädicke, I. U. Rau, D. Boeckh, *Tenside Surfactants Detergents* **1997**, *34*, 430–435; b) M. R. McDonald, T. X. Wang, M. Gazda, W. M. Schepel, S. W. Evetts, D. W. Margerum, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 3513–3520; c) C. P. Bowers, K. D. Fogelman, J. C. Nagy, T. Y. Ridley, Y. L. Wang, S. W. Evetts, D. W. Margerum, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 431–438; d) M. Lindén, S. A. Schunk, F. Schüth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 871–873; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 821–823.
- [88] C. P. Bowers, K. D. Fogelman, J. C. Nagy, T. Y. Ridley, Y. L. Wang, S. W. Evetts, D. W. Margerum, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 431–438.
- [89] M. Z.-C. Hu, J. T. Zielke, C. H. Byers, J. S. Lin, M. T. Harris, *J. Mat. Sci.* **2000**, *35*, 1957–1971.
- [90] a) B. Chu, *Laser Light Scattering*, 2. Aufl., Academic Press, Boston, **1991**; b) *Light scattering, Principles and Developement* (Hrsg.: W. Brown), Clarendon Press, Oxford **1996**.
- [91] a) D. Horn, J. Klingler, W. Schrof, K. Graf, *Prog. Colloid Polym. Sci.* **1998**, *111*, 27–33; b) W. Schrof, J. Klingler, S. Rozouvan, D. Horn, *Phys. Rev. A* **1998**, *57*, R2523-R2526.
- [92] a) H. Auweter, D. Horn, *J. Colloid Interface Sci.* **1985**, *105*, 399–409; b) H. Wiese, D. Horn, *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 6439–6443; c) H. Wiese, D. Horn, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1589–1597.
- [93] *Neutron, X-Ray and Light Scattering* (Hrsg.: P. Lindner, T. Zemb), North-Holland, Amsterdam, **1991**.
- [94] a) Y. Minezaki, N. Niimura, M. Ataka, T. Katsura, *Biophys. Chem.* **1996**, *58*, 355–363; b) O. Vidal, M. C. Robert, F. Boué, *J. Cryst. Growth* **1998**, *192*, 257–270.
- [95] a) P.-P. E. A. de Moor, T. P. M. Beelen, R. A. van Santen, *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 1639–1650; b) P.-P. E. A. de Moor, T. P. M. Beelen, B. U. Komanschek, L. W. Beck, P. Wagner, M. E. Davis, R. A. van Santen, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2083–2088.
- [96] a) H. Boukari, J. S. Lin, M. T. Harris, *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *194*, 311–318; b) J.-P. Jalava, E. Hiltunen, H. Kähkönen, H. Erkkilä, H. Härmä, V.-M. Taavitsainen, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 349–361.
- [97] F. Sobott, S. A. Schunk, F. Schüth, B. Brutschy, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2353–2359.
- [98] H. Cölfen, *Crit. Rev. Opt. Sci. Technol.* **1997**, *69*, 525–552.
- [99] a) J. Behlke, A. Knespel, *J. Cryst. Growth* **1996**, *158*, 388–391; b) L. Börger, H. Cölfen, M. Antonietti, *Colloid Surf. A* **2000**, *163*, 29–38.
- [100] B. G. Ershov, *Russ. Chem. Bull.* **1999**, *48*, 1–15.
- [101] H. Mollet, A. Grubenmann, *Formulierungstechnik*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [102] D. Peters, *J. Mater. Chem.* **1996**, *6*, 1605–1618.
- [103] L. G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl, *Dispersionen und Emulsionen*, Steinkopff, Darmstadt, **1997**.
- [104] R. H. Müller, B. H. L. Böhm, M. J. Grau, *Pharm. Ind.* **1999**, *61*, 74–78.
- [105] R. W. Herbst, K. Hunger, *Industrial Organic Pigments*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [106] *Emulsions and Nanosuspensions for the Formulation of Poorly Soluble Drugs* (Hrsg.: R. H. Müller, S. Benita, B. Böhm), Medpharm, Stuttgart, **1998**.
- [107] R. H. Müller, G. E. Hildebrand, *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen*, WVG, Stuttgart, **1998**.
- [108] G. G. Liversidge, K. C. Cundy, *Int. J. Pharm.* **1995**, *125*, 91–97.
- [109] F. De Jaeghere, E. Doelker, R. Gurny in *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, Vol. 2 (Hrsg.: E. Mathiowitz), Wiley, New York, **1999**, S. 641–664.
- [110] D. Quintanar-Guerrero, E. Allémann, H. Fessi, E. Doelker, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1998**, *24*, 1113–1128.
- [111] J. W. Vanderhoff in *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Vol. 1, 2. Aufl. (Hrsg.: H. A. Lieberman, M. M. Rieger, G. S. Banker), Marcel Dekker, New York, **1996**, S. 91–152.
- [112] A. G. Jones in *Controlled Particle, Droplet and Bubble Formation* (Hrsg.: D. J. Wedlock), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1994**, S. 61–94.
- [113] H. Kläui, J. C. Bauernfeind in *Carotenoids as Colorants and Vitamin A Precursors* (Hrsg.: J. C. Bauernfeind), Academic Press, New York, **1981**, S. 47–317.
- [114] H. Kläui, K. Münzel, *Pharm. Acta Helv.* **1965**, *40*, 153–164.
- [115] U. Manz, *Chimia* **1967**, *21*, 329–335.
- [116] P. C. Hiemenz, *Principles of Colloid and Surface Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1986**.
- [117] B. Sjöström, B. Bergenstahl, *Int. J. Pharm.* **1992**, *88*, 53–62.
- [118] R. Bodmeier, P. Maincent in *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Vol. 3 (Hrsg.: H. A. Lieberman, M. M. Rieger, G. S. Banker), Marcel Dekker, New York, **1998**, S. 87–127.
- [119] H. J. Krause, A. Schwarz, P. Rohdewald, *Int. J. Pharm.* **1985**, *27*, 145–155.
- [120] M. F. Zambaux, F. Bonneaux, R. Gref, E. Dellacherie, C. Vigneron, *J. Controlled Releases* **1999**, *60*, 179–188.
- [121] M. T. Peracchia, C. Vauthier, D. Desmaële, A. Gulik, J. C. Dedieu, M. Demoy, J. d'Angelo, P. Couvreur, *Pharm. Res.* **1998**, *15*, 550–556.
- [122] T. Niwa, H. Takeuchi, T. Hino, N. Kunou, Y. Kawashima, *J. Controlled Releases* **1993**, *25*, 89–98.
- [123] R. Gurny, N. A. Pepers, *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1981**, *7*, 1–25.
- [124] J. A. Ranucci, I. B. Silverstein in *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Vol. 3 (Hrsg.: H. A. Lieberman, M. M. Rieger, G. S. Banker), Marcel Dekker, New York, **1998**, S. 243–289.
- [125] B. Magenheimer, S. Benita in *Microencapsulation* (Hrsg.: S. Benita), Marcel Dekker, New York, **1996**, S. 93–131.
- [126] J. C. Leroux, E. Allémann, E. Doelker, R. Gurny, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1995**, *41*, 14–18.
- [127] D. Quintanar-Guerrero, E. Allémann, E. Doelker, H. Fessi, *Colloid Polym. Sci.* **1997**, *275*, 640–647.
- [128] D. Quintanar-Guerrero, E. Allémann, H. Fessi, E. Doelker, *Int. J. Pharm.* **1999**, *188*, 155–164.
- [129] H. Murakami, M. Kobayashi, H. Takeuchi, Y. Kawashima, *Int. J. Pharm.* **1999**, *187*, 143–152.
- [130] Y. N. Konan, E. Allémann, R. Gurny, *Controlled Release Bioact. Mater.* **2000**, *27*, 321–322.
- [131] E. Allémann, R. Gurny, E. Doelker, *Int. J. Pharm.* **1992**, *87*, 247–253.
- [132] C. E. Matkovich, *Anal. Chem.* **1973**, *45*, 1915–1921.
- [133] E. Allémann, J. C. Leroux, R. Gurny, E. Doelker, *Pharm. Res.* **1993**, *10*, 1732–1737.
- [134] J. C. Leroux, R. Cozens, J. L. Roesel, B. Galli, F. Kubel, E. Doelker, R. Gurny, *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 1387–1391.
- [135] C. V. Sternling, L. E. Scriven, *AIChEJ* **1959**, *5*, 514–523.
- [136] H. Fessi, F. Puisieux, J. Ph. Devissaguet, N. Ammoury, S. Benita, *Int. J. Pharm.* **1989**, *55*, R1-R4.
- [137] S. Briancon, H. Fessi, F. Lecomte, J. Lieto, *Proc. 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE* (Rugby, computer optical disk), **1999**.
- [138] S. Stainmesse, A. M. Orecchioni, E. Nakache, F. Puisieux, H. Fessi, *Colloid Polym. Sci.* **1995**, *273*, 505–511.
- [139] M. J. Alonso, *Drugs Pharm. Sci.* **1996**, *77*, 203–242.

- [140] J. Molpeceres, M. Guzman, M. R. Aberturas, M. Chacon, L. Berges, *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85, 206–213.
- [141] M. Li, M. Jiang, C. Wu, *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* **1997**, 35, 1593–1599.
- [142] M. Li, M. Jiang, L. Zhu, C. Wu, *Macromolecules* **1997**, 30, 2201–2203.
- [143] T. Jung, A. Breitenbach, T. Kissel, *J. Controlled Release* **2000**, 67, 157–169.
- [144] J. Kristl, E. Allémann, R. Gurny, *Acta Pharm.* **1996**, 46, 1–12.
- [145] a) E. Plasari, P. Grisoni, J. Villermaux, *Trans. Ing. Chem. Eng. Part. A* **1997**, 75, 237–244; b) C. Duclairoir, E. Nakache, H. Marchais, A. M. Orecchioni, *Colloid Polym. Sci.* **1998**, 276, 321–327.
- [146] O. Thioune, H. Fessi, J. P. Divissaguet, F. Puisieux, *Int. J. Pharm.* **1997**, 146, 233–238.
- [147] P. Wehrle, B. Magenheimer, S. Benita, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1995**, 41, 19–26.
- [148] N. Ammoury, H. Fessi, J. P. Devissaguet, M. Dubrasquet, S. Benita, *Pharm. Res.* **1991**, 8, 101–105.
- [149] S. S. Guterres, H. Fessi, G. Barrat, J. P. Devissaguet, F. Pusieux, *Int. J. Pharm.* **1995**, 113, 57–63.
- [150] *Microencapsulation* (Hrsg.: F. S. Benita), Marcel Dekker, New York, **1996**.
- [151] *Colloidal Drug Delivery Systems* (Hrsg.: J. Kreuter), Marcel Dekker, New York, **1994**.
- [152] D. Horn, E. Lüddecke in *Fine Particles Science and Technology—From Micro to Nanoparticles* (Hrsg.: E. Pelizzetti), Kluwer, Dordrecht, **1996**, S. 761–775.
- [153] D. Horn, *Angew. Makromol. Chem.* **1989**, 166/167, 139–153.
- [154] H. Sucker in *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen* (Hrsg.: R. H. Müller, G. E. Hildebrand), WVG, Stuttgart, **1998**, S. 383–391.
- [155] G. A. Pozarnsky, E. Matijević, *Colloids Surf. A* **1997**, 125, 47–52.
- [156] C. Goia, E. Matijević, *J. Colloid Interface Sci.* **1998**, 206, 583–591.
- [157] F. Ruch, E. Matijević, *J. Colloid Interface Sci.* **2000**, 229, 207–211.
- [158] D. Meisel, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **1997**, 2, 188–191.
- [159] X. Peng, J. Wickham, A. P. Alivisatos, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5343–5344.
- [160] R. Pelster, U. Simon, *Colloid Polym. Sci.* **1999**, 277, 2–14.
- [161] E. Matijević in *Controlled Particle, Droplet and Bubble Formation* (Hrsg.: D. J. Wedlock), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1994**, S. 39–61.
- [162] E. Matijević, *Langmuir* **1994**, 10, 8–16.
- [163] A. J. Mahajan, D. J. Kirwan, *J. Phys. D* **1993**, 26, B176–B180.
- [164] A. J. Mahajan, D. J. Kirwan, *J. Cryst. Growth* **1994**, 144, 281–290.
- [165] D. J. Kirwan, C. J. Orella in *Handbook of Industrial Crystallization* (Hrsg.: A. S. Myerson), Butterworth-Heinemann, Boston, **1993**, S. 219–235.
- [166] A. Mersmann, K. Bartosch, B. Braun, A. Eble, Ch. Heyer, *Chem. Ing. Tech.* **2000**, 72, 17–30.
- [167] A. Gavezzotti, G. Filippini, *Chem. Commun.* **1998**, 287–294.
- [168] B. Yu. Shekunov, P. York, *J. Cryst. Growth*, **2000**, 211, 122–136.
- [169] S. Khoshkhoo, J. Anwart, *J. Phys. D* **1993**, 26, B90–B93.
- [170] J. Bernstein, *J. Phys. D* **1993**, 26, B66–B76.
- [171] R. J. Davey, J. Richards, *J. Cryst. Growth* **1985**, 71, 579–601.
- [172] P. Mulvaney in *Nanoparticles and Nanostructured Films* (Hrsg.: J. H. Fendler), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 275–306.
- [173] a) H. Lannibois, A. Hasmy, R. Botet, O. A. Chariol, B. Cabane, *J. Phys. II* **1997**, 7, 319–342; b) R. Jullien, R. Botet, *Aggregation and Fractal Aggregates*, World Scientific, Singapore, **1987**.
- [174] H. Kasai, H. Singh Nalwa, H. Oikawa, S. Okada, H. Matsuda, N. Minami, A. Kakuta, K. Ono, A. Mukoh, H. Nakanishi, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1992**, 31, L1132–L1134.
- [175] P. Gaßmann, M. List, A. Schweitzer, H. Sucker, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1994**, 40, 64–72.
- [176] K. Zhong, E. Matijević, *J. Mater. Chem.* **1996**, 6, 443.
- [177] C. Heyer, A. Mersmann, *Proc. 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE* (Rugby, computer optical disk), **1999**.
- [178] J. E. Dickinson, G. Stainsby, *Colloids in Food*, Applied Science Publishers, London, **1982**.
- [179] a) J. W. Tom, P. G. Debenedetti, *J. Aerosol Sci.* **1991**, 22, 555–565; b) S. Palakodaty, P. York, *Pharm. Res.* **1999**, 16, 976–985; c) E. Reverchon, *J. Supercrit. Fluids* **1999**, 15, 1–21.
- [180] C. J. Chang, A. D. Randolph, *AIChE J.* **1989**, 35, 1876–1882.
- [181] J. M. Prausnitz, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 1286–1295; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1246–1255;.
- [182] T. Schleiden, H. Offermann, *Proc. 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE* (Rugby, computer optical disk), **1999**.
- [183] P. York, M. Hanna, G. O. Humphreys, *Proc. 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE* (Rugby, computer optical disk), **1999**.
- [184] a) K. A. Larson, M. L. King, *Biotechnol. Prog.* **1986**, 2, 73–79; b) C. Domingo, E. M. Berends, G. M. van Rosmalen, *J. Cryst. Growth* **1996**, 166, 989–995; c) M. Türk, *J. Supercrit. Fluids* **1999**, 15, 79–89.
- [185] P. M. Gallagher, M. P. Coffey, V. J. Krukoni, W. J. Hillstrom, *J. Supercrit. Fluids* **1992**, 5, 130–138.
- [186] F. E. Wubbolts, O. S. L. Bruinsma, G. M. van Rosmalen, *Proc. 14th Int. Symp. Ind. Cryst., IChemE* (Rugby, computer optical disk), **1999**.
- [187] S. Palakodaty, P. York, J. Pritchard, *Pharm. Res.* **1998**, 15, 1835–1843.
- [188] Y. Komai, H. Kasai, H. Hirakogo, Y. Hakuta, S. Okada, H. Oikawa, T. Adschiri, H. Inoukata, K. Arai, H. Nakanishi, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1998**, 322, 167–172.
- [189] H. Dautzenberg, W. Jaeger, J. Kötz, B. Philipp, Ch. Seidel, D. Stscherbina, *Polyelectrolytes*, Hanser, München, **1994**.
- [190] D. Horn, C.-C. Heuck, *J. Biol. Chem.* **1983**, 258, 1665–1670.
- [191] R. R. Fisher, C. E. Glatz, *Biotechnol. Bioeng.* **1988**, 32, 777–785.
- [192] K. M. Clark, C. E. Glatz, *Biotechnol. Progr.* **1987**, 3, 241–247.
- [193] H. M. Buchhammer, G. Petzold, K. Lunkwitz, *Colloid Polym. Sci.* **2000**, 278, 841–847.
- [194] a) K. Roy, J. McGrath, S. C. Kuo, K. W. Leong, *Controlled Release Bioact. Mater.* **2000**, 27, 842–843; b) S. K. Lee, H. J. Yang, K. M. Kim, Y. B. Lee, S. C. Shin, I. J. Oh, *Controlled Release Bioact. Mater.* **2000**, 27, 834–835.
- [195] A. F. Thünemann, J. Beyermann, C. von Ferber, H. Löwen, *Langmuir* **2000**, 16, 850–857.
- [196] M. Antonietti, J. Conrad, A. F. Thünemann, *Macromolecules* **1994**, 27, 6007–6011.
- [197] a) E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. Davis, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2324–2327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2201–2205; b) G. Sukhorukov, L. Dähne, J. Hartmann, E. Donath, H. Möhwald, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 112–115; c) F. Caruso, *Adv. Mater.* **2001**, 13, 11–22.
- [198] G. Decher, *Science* **1997**, 277, 1232–1237.
- [199] S. A. Jenekhe, S. Yi, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1274–1278.
- [200] T. Saito, T. Kawanishi, A. Kakuta, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1991**, 30, L1182–L1185.
- [201] K.-Y. Law, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 449–486.
- [202] a) A. P. Alivisatos, P. F. Barbara, A. W. Castleman, J. Chang, D. A. Dixon, M. L. Klein, G. L. McLendon, J. S. Miller, M. A. Ratner, P. J. Rossky, S. I. Stupp, M. E. Thompson, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 1297–1336; b) F. F. So, S. R. Forrest, Y. Q. Shi, W. H. Steier, *Appl. Phys. Lett.* **1990**, 56, 674–676.
- [203] A. P. Alivisatos, *MRS Bull.* **1998**, 23(2), 18–23.
- [204] F. Gutmann, L. E. Lyons, *Organic Semiconductors*, Wiley, New York, **1967**.
- [205] S. H. Yalkowsky, *Solubility and Solubilization in Aqueous Media*, Oxford University Press, New York, **1999**.
- [206] M. Mosharraf, C. Nyström, *Int. J. Pharm.* **1995**, 122, 35–47.
- [207] R. H. Müller, B. H. L. Böhm, M. J. Grau, *Pharm. Ind.* **1999**, 61, 175–178.
- [208] R. H. Müller, W. Mehnert, *Dtsch. Apoth. Ztg.* **1995**, 135, 2597–2601.
- [209] E. Mathiowitz, S. Jacob, Y. S. Jong, C. G. Thanos, K.-P. Yip, M. Sandor, M. Kreitz, D. Abramson, *Controlled Release Bioact. Mater.* **2000**, 27, 109–110.
- [210] J. C. Bauernfeind, G. B. Brubacher, H. M. Kläui, W. L. Marusich in *Carotenoids* (Hrsg.: O. Isler), Birkhäuser, Basel, **1971**, S. 743–769.
- [211] *Carotenoids as Colorants and Vitamin A Precursors* (Hrsg.: J. C. Bauernfeind), Academic Press, New York, **1981**.
- [212] O. Straub in *Key to Carotenoids*, 2. Aufl. (Hrsg.: H. Pfäuder), Birkhäuser, Basel, **1987**.
- [213] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 249–259.
- [214] J. Paust in *Carotenoids, Vol. 2, Synthesis* (Hrsg.: G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfäuder), Birkhäuser, Basel, **1996**, S. 259–292.
- [215] P. P. Hoppe, F. J. Schöner, *International Symposium on Carotenoids*, Boston, **1987**, Abstr. 53,8.

- [216] H. Auweter, V. André, D. Horn, E. Lüddecke, *J. Dispersion. Sci Technol.* **1998**, 19, 163–184.
- [217] a) N. J. Krinski, *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 649–660; b) C. A. Tracewell, J. S. Vrettos, J. A. Bautista, H. A. Frank, G. W. Brudwig, *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, 385, 61–69.
- [218] N. R. Cook, M. J. Stampfer, J. Ma, J. E. Manson, F. M. Sacks, J. E. Buring, C. H. Hennekens, *Cancer* **1999**, 86, 1783–1792.
- [219] a) H. P. M. Gollnick, W. Hopfenmüller, C. Hemmes, S. C. Chun, C. Schmid, K. Sundermeier, H. K. Biesalski, *Eur. J. Dermatol.* **1996**, 6, 200–205; b) H. K. Biesalski, Ch. Hemmes, W. Hopfenmüller, Ch. Schmid, H. P. M. Gollnick, *Free Radical Res.* **1996**, 24, 215–224.
- [220] A. Mortensen, L. H. Skibsted, T. G. Truscott, *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, 385, 13–19.
- [221] J. T. Landrum, R. A. Bone, *Arch. Biochem. Biophys.* **2001**, 385, 28–40.
- [222] E. Giovannucci, A. Ascherio, E. B. Rimm, M. J. Stampfer, G. A. Colditz, W. C. Willett, *J. Natl. Cancer Inst.* **1995**, 87, 1767–1776.
- [223] D. M. Snodderly, *Am. J. Clin. Nutr.* **1995**, 62, 1448S–1461S.
- [224] L. Brown, E. B. Rim, J. M. Seddon, E. L. Giovannucci, L. Chasan-Taber, D. Spiegelmann, W. C. Willett, S. E. Hankinson, *Am. J. Clin. Nutr.* **1999**, 70, 517–524.
- [225] A. Mersmann, M. Löffelmann, *Chem. Ing. Tech.* **1999**, 71, 1240–1244.
- [226] P. P. Speiser in *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen* (Hrsg.: R. H. Müller, G. E. Hildebrand), WVG, Stuttgart, **1998**, S. 339–356.
- [227] L. Yang, P. Alexandridis, *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* **2000**, 5, 132–143.
- [228] E. Allémann, *Controlled Release Bioact. Mater.* **2000**, 27, 184–185.
- [229] D. Attwood in *Colloidal Drug Delivery Systems* (Hrsg.: J. Kreuter), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 31–71.
- [230] J. A. Bouwstra, H. E. J. Hofland in *Colloidal Drug Delivery Systems* (Hrsg.: J. Kreuter), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 191–217.
- [231] D. J. A. Commelin, H. Schreier in *Colloidal Drug Delivery Systems* (Hrsg.: J. Kreuter), Marcel Dekker, New York, **1994**, S. 73–190.
- [232] R. H. Müller, *Controlled Release Bioact. Mater.* **2000**, 27, 188–189.
- [233] K. Westesen, B. Siekmann in *Microencapsulation* (Hrsg.: S. Benita), Marcel Dekker, New York, **1996**, S. 213–258.
- [234] P. Couvreur, C. Dubernet, F. Puisieux, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1995**, 41, 2–13.
- [235] G. Birrenbach, P. Speiser, *J. Pharm. Sci.* **1976**, 65, 1763–1766.
- [236] P. Couvreur, B. Kante, M. Roland, P. Baudhuin, P. Speiser, *J. Pharm. Pharmacol.* **1979**, 31, 331–332.
- [237] R. Sappok, *J. Oil Colour Chem. Assoc.* **1978**, 61, 299–308.
- [238] R. Iden, *Spektr. Wiss.* **1994**, 8, 96–100.
- [239] G. Clydesdale, K. J. Roberts, R. Docherty in *Controlled Particle, Droplet and Bubble Formation* (Hrsg.: D. J. Wedlock), Butterworth-Heinemann, Oxford, **1994**, S. 95–135.
- [240] A. Gavezzotti in *Crystal Engineering: From Molecules and Crystals to Materials* (Hrsg.: D. Braga, F. Grepioni, A. G. Orpen), Kluwer Academic, Dordrecht, **1999**, S. 129–142.
- [241] D. Horn, B. Honigmann, *XII FATIPEC Kongress*, Verlag Chemie, Weinheim, **1974**, S. 181–189.
- [242] H. Kasai, H. Kamatani, S. Okada, H. Oikawa, H. Matsuda, H. Nakanishi, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1996**, 35, L221–L223.
- [243] H. Katagi, H. Kasai, S. Okada, H. Oikawa, H. Matsuda, H. Nakanishi, *J. Macromol. Sci. A* **1997**, 34, 2013–2024.
- [244] a) H.-B. Fu, X.-H. Ji, X.-H. Zhang, S.-K. Wu, J.-N. Yao, *J. Colloid Interface Sci.* **1999**, 220, 177–180; b) H.-B. Fu, J.-N. Yao, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1434–1439.
- [245] H. Singh Nalwa, H. Kasai, S. Okada, H. Oikawa, H. Matsuda, A. Kakuta, A. Mukoh, H. Nakanishi, *Adv. Mater.* **1993**, 5, 758–760.
- [246] E. Hanamura, *Solid State Commun.* **1987**, 62, 465–469.
- [247] H. Nakanishi, H. Kasai in *Photonic and Optoelectronic Polymers* (Hrsg.: S. A. Jenekhe, K. J. Wynne), ACS Symp. Ser. **1997**, 672, 183–198.
- [248] A. Ibanez, S. Maximov, A. Guiu, C. Chaillout, P. L. Baldeck, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 1540–1543.
- [249] a) F. S. Spano, S. Mukamel, *Phys. Rev. A* **1989**, 40, 5783; b) E. Hanamura, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 1273–1279; c) H. Ishihara, K. Cho, *Phys. Rev. B* **1990**, 42, 1724.
- [250] D. M. Pai, B. E. Springett, *Rev. Mod. Phys.* **1993**, 65, 163–211.
- [251] T. Saito, W. Sisk, T. Kobayashi, S. Suzuki, T. Iwayanagi, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 8026–8031.
- [252] J. Mizuguchi, G. Rhis, H. R. Karfunkel, *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 16217–16227.
- [253] D. Wöhrle, L. Kreienhoop, D. Schlettwein in *Phthalocyanins: Properties and Applications, Vol. 4* (Hrsg.: C. C. Leznoff, A. B. Lever), VCH, Weinheim, **1996**, S. 219–284.
- [254] M. Kerker, *The Scattering of Light and other Electromagnetic Radiation*, Academic Press, New York, **1969**.
- [255] H. Auweter, H. Haberkorn, W. Heckmann, D. Horn, E. Lüddecke, J. Rieger, H. Weiss, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2325–2328; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2188–2191.
- [256] C. Sterling, *Acta Crystallogr.* **1964**, 17, 1224–1228.
- [257] M. Kasha, H. R. Rawls, M. A. El-Bayoumi, *Pure Appl. Chem.* **1965**, 11, 371–393.
- [258] L. Dähne, E. Biller, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 241–245.
- [259] K. Gaier, A. Angerhofer, H. C. Wolf, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, 187, 103–109.
- [260] H. C. Wolf, *Z. Naturforsch. A* **1956**, 11, 797–800.
- [261] a) M. C. Zerner, *ZINDO program, QTP*, University of Florida, Gainesville, FL; siehe auch M. C. Zerner, G. H. Loew, R. F. Kirchner, U. T. Müller-Westerhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 589–599; b) J. Foresman, M. Head-Gordon, J. Pople, M. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 135–149.
- [262] a) W. I. Gruszecki, *J. Biol. Phys.* **1991**, 18, 99–109; b) A. V. Ruban, P. Horton, A. J. Young, *J. Photochem. Photobiol. B* **1993**, 21, 229–234.
- [263] G. E. Box, N. R. Draper, *Empirical Model-Building and Response Surfaces*, Wiley, New York, **1987**.
- [264] F. Balkenhohl, C. von dem Busche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288–2337.
- [265] X.-D. Xiang, X.-D. Sun, G. Breneo, Y. Lou, K. A. Wang, H. Chang, W. G. Wallace-Freedman, S. W. Chen, P. G. Schultz, *Science* **1995**, 268, 1738–1740.
- [266] a) S. Brocchini, K. James, V. Tangpasuthadol, J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4553–4554; b) J. M. J. Fréchet, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1999**, 80, 494; c) B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2494–2532; ; d) G. Klaerner, A. L. Safir, H.-T. Chang, M. Petro, R. B. Nielsen, *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.)* **1999**, 40, 469; e) J. S. Dordick, D. Kim, X. Wu, *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.)* **2000**, 41, 1847–1848; f) H. E. Tuinstra, C. H. Cummins, *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1819–1822.
- [267] R. B. Nielsen, A. L. Safir, M. Petro, T. S. Lee, P. Huefner, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1999**, 80, 92.
- [268] J. Stetter, F. Lieb, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1792–1812; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1724–1744.
- [269] H. J. Spinelli, *Adv. Mater.* **1998**, 10, 1215–1218.