

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **718 106 B1**

(51) Int. Cl.: **B01J** **13/14** (2006.01)
B01J **13/22** (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 00214/21

(22) Anmeldedatum: 26.02.2021

(43) Anmeldung veröffentlicht: 31.05.2022

(30) Priorität: 18.11.2020 CH 1473/20

(24) Patent erteilt: 29.07.2022

(45) Patentschrift veröffentlicht: 29.07.2022

(73) Inhaber:
Microcaps AG, Wagistrasse 13
8952 Schlieren (CH)

(72) Erfinder:
Giulia Biffi, 8005 Zürich (CH)
Luis Rozas, 8057 Zürich (CH)
Nesrine Ben Hadj Youssef, 8048 Zürich (CH)
Michael Diener, 8005 Zürich (CH)

(74) Vertreter:
RENTSCH PARTNER AG, Bellerivestrasse 203 Postfach
8034 Zürich (CH)

(54) Verfahren zur Herstellung von Kapseln mit einer Matrixhülle

(57) Es wird ein Verfahren zur Herstellung von Kapseln mit einer Matrixhülle, die einen Ölkern umschliesst, beschrieben, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

a. Bereitstellen einer kernbildenden Emulsion einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase in einer ersten Kammer, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelierungsinduzierendes Mittel umfasst und die Emulsion ausserdem ein erstes Tensid enthält;

b. Bereitstellen einer wässrigen Lösung in einer zweiten Kammer, wobei die wässrige Lösung Wasser und ein zweites Tensid enthält;

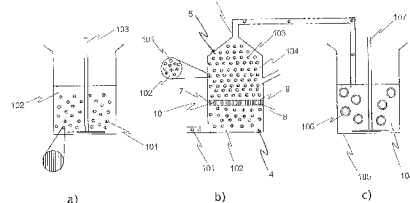
wobei die erste Kammer und die zweite Kammer durch einen oder mehrere Kanäle, vorzugsweise durch Mikrokanäle, fluidisch verbunden sind; wobei das Verfahren ferner umfasst

c. Leiten der kernbildenden Emulsion von Schritt a. aus der ersten Kammer durch den einen oder die mehreren Kanäle in die zweite Kammer, um eine Dispersion der kernbildenden Emulsion aus Schritt a. in der wässrigen Lösung aus Schritt b. zu bilden;

d. Mischen der in Schritt c. gebildeten Dispersion mit einer wässrigen, hüllenbildenden Lösung, wobei die wässrige, hüllenbildende Lösung Wasser und ein wasserlösliches, matrixbildendes Mittel enthält;

wobei das gelierungsinduzierende Mittel und das matrixbildende Mittel so konfiguriert sind, dass sie in der Lage sind, eine chemische Reaktion miteinander einzugehen, um eine wasserunlösliche Matrixhülle zu bilden; wobei das Verfahren ferner umfasst:

e. Reagieren des gelierungsinduzierenden Mittels und des matrixbildenden Mittels in der in Schritt c. gebildeten Dispersion, um Kapseln aus einer wasserunlöslichen Matrixhülle zu bilden, die einen Ölkern einschliesst.



Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Kapseln, insbesondere von Mikrokapseln, mit einer Hülle, die einen Ölkern umschliesst, sowie eine Dispersion von Mikrotröpfchen.

Hintergrund, Stand der Technik

[0002] Kapseln, insbesondere Mikrokapseln mit einer Partikelgrösse von weniger als 1 mm, finden breite Anwendung in der Pharmazie, Kosmetik, Diagnostik, Lebensmittel- und Materialwissenschaft. Solche Kapseln können aus einer Emulsion monodisperser Tröpfchen in einer kontinuierlichen Phase hergestellt werden. Die Monodispersität erhöht die Stabilität, ermöglicht eine genaue Volumenkontrolle bei mehreren chemischen oder biologischen Reaktionen und ermöglicht die Herstellung periodischer Strukturen. Die Mikrofluidik bietet eine ausgezeichnete Plattform zur präzisen Bildung monodisperser Tröpfchen. Die monodispersen Tröpfchen können gehärtet werden, um Mikrokapseln für die Verkapselung von Wirkstoffen wie Arzneimitteln, Duftstoffen, Geschmackstoffen, Peptiden, lebendem Material wie Bakterien oder Phagen usw., Düngemitteln, Pestiziden und anderen aktiven Substanzen für das Wohlbefinden zu erzeugen.

[0003] Für viele Anwendungen ist es wünschenswert, Kapseln mit einem Ölkern bereitzustellen, der von einer geeigneten Hülle umhüllt ist. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass viele interessante Verbindungen, z. B. Aromen, Duftstoffe, pharmazeutische Wirkstoffe, Vitamine usw., hydrophob und/oder nur in einer Ölphase, nicht aber in Wasser gut löslich sind. Dies macht den Ölkern zu einem ausgezeichneten Träger für solche Verbindungen von Interesse. Darüber hinaus verstärken verschiedene Öle den Wirkmechanismus dieser Verbindungen. So werden einige Verbindungen, wie z. B. Vitamine, nur in Anwesenheit von Öl in ausreichender Menge vom Körper aufgenommen.

[0004] Zusätzlich zur Aufrechterhaltung der strukturellen Integrität der Kapsel kann die Hülle, die den Kern solcher Kapseln umhüllt, auch bestimmte einstellbare Eigenschaften aufweisen. So kann es beispielsweise wünschenswert sein, dass sich die Hülle nicht bei Kontakt mit dem Speichel zersetzt, sondern erst im Magen, um den gewünschten Wirkstoff freizusetzen. Alternativ ist es denkbar, dass eine bestimmte Verbindung von Interesse, insbesondere ein pharmazeutischer Wirkstoff, nur im Darm, nicht aber im Mund oder Magen freigesetzt wird. Darüber hinaus kann es in manchen Fällen wünschenswert sein, die Kapseln mit mucoadhäsiven Eigenschaften auszustatten, um die Freisetzung eines Wirkstoffs besser kontrollieren zu können.

Darstellung der Erfindung

[0005] Bisher bekannte Verfahren zur Herstellung von Kapseln aus monodispersen Tröpfchen weisen erhebliche Einschränkungen auf. Bekannte Verfahren leiden unter einer stark eingeschränkten Gesamtbetriebskapazität und/oder unter schlechter Reproduzierbarkeit und Grössenkontrolle. Die Kontrolle der Grösse der Kapseln ist jedoch für verschiedene Anwendungen von grösster Bedeutung, insbesondere für Anwendungen in der Pharma-, Duft- und Geschmacksstoffindustrie. Darüber hinaus ist es auch wichtig, die Dicke der Hülle genau kontrollieren zu können, da die Dicke der Hülle das Freisetzungsprofil einer im Ölkern eingeschlossenen Verbindung von Interesse direkt beeinflusst. Daher ist es nicht nur wichtig, die allgemeine Hüllendicke zu kontrollieren, sondern auch eine gleichmässige Verteilung der Hüllendicke über die Kapseln sicherzustellen.

[0006] Es ist daher die allgemeine Aufgabe, den Stand der Technik bei der Herstellung von Kapseln, insbesondere Mikrokapseln, mit einem Ölkern und einer den Ölkern umhüllenden Hülle zu verbessern und vorzugsweise die Nachteile des Standes der Technik ganz oder teilweise zu überwinden. In vorteilhaften Ausführungsformen wird ein Verfahren zur Herstellung solcher Kapseln bereitgestellt, das eine genaue Kontrolle der Kapselgrösse und der Grössenverteilung ermöglicht. In weiteren vorteilhaften Ausführungsformen wird ein Verfahren zur Herstellung solcher Kapseln bereitgestellt, das die Kontrolle der Hüllendicke ermöglicht.

[0007] In einem ersten Aspekt wird die allgemeine Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von Kapseln mit einer Matrixhülle, die einen Ölkern umschliesst, erreicht, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:

- a. Bereitstellen einer kernbildenden Emulsion aus einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase in einer ersten Kammer, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelierungsinduzierendes Mittel umfasst und die Emulsion ausserdem ein erstes Tensid enthält;
- b. Bereitstellen einer zweiten wässrigen Lösung in einer zweiten Kammer, wobei die wässrige Lösung Wasser und ein zweites Tensid enthält.

[0008] Die erste Kammer und die zweite Kammer sind durch einen oder mehrere Kanäle, vorzugsweise durch Mikrokanäle, fluidisch verbunden. Das Verfahren umfasst ferner die Schritte

- c. Leiten der kernbildenden Emulsion aus Schritt a. von der ersten Kammer durch den einen oder die mehreren Kanäle in die zweite Kammer, um eine Dispersion der kernbildenden Emulsion aus Schritt a. in der zweiten wässrigen Lösung aus Schritt b. zu bilden;
- d. Mischen der in Schritt c. gebildeten Dispersion mit einer wässrigen, hüllenbildenden Lösung, wobei die wässrige, hüllenbildende Lösung Wasser und ein wasserlösliches, matrixbildendes Mittel enthält.

[0009] Das gelierungsinduzierende Mittel und das matrixbildende Mittel sind so konfiguriert, dass sie in der Lage sind, miteinander eine chemische Reaktion einzugehen, um eine wasserunlösliche Matrixhülle zu bilden. Das Verfahren umfasst ferner den Schritt e. Reagieren des gelierungsinduzierenden Mittels und des matrixbildenden Mittels in der in Schritt c. gebildeten Dispersion, um Kapseln aus einer wasserunlöslichen Matrixhülle zu bilden, die einen Ölkern einschliesst.

[0010] Es versteht sich, dass die Schritte a. und b. nicht unbedingt in dieser Reihenfolge durchgeführt werden müssen. Es ist auch möglich, zuerst Schritt b. und dann Schritt a. oder beide gleichzeitig auszuführen.

[0011] Es versteht sich, dass die in Schritt c. gebildete Dispersion eine Vielzahl von monodispersen Tröpfchen umfasst, die die kernbildende Emulsion aus Schritt a. in der zweiten wässrigen Lösung als kontinuierliche Phase enthalten.

[0012] Es versteht sich zudem, dass der gebildete Ölkern, der von der wasserunlöslichen Matrixhülle umschlossen ist, geringe Mengen an restlicher wässriger dispergierter Phase, d. h. geringe Mengen an Wasser, enthalten kann. Der grösste Teil des Kerns besteht jedoch aus der Ölphase, typischerweise mehr als 60 Gew.-%, insbesondere mehr als 70 Gew.-%, insbesondere mehr als 80 Gew.-%, insbesondere mehr als 90 Gew.-%, insbesondere mehr als 95 Gew.-%, insbesondere mehr als 99 Gew.-%.

[0013] Ausserdem ist die kernbildende Emulsion nicht die Emulsion, die als solche den Kern der Endkapsel bildet, sondern liefert auch Reagenzien, die aus dem Kern heraus reagieren und/oder diffundieren. Die kernbildende Emulsion in Schritt a. ist also nicht unbedingt völlig identisch, insbesondere nicht in ihrer Zusammensetzung mit dem Ölkern des Endprodukts.

[0014] Der Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass in Schritt c. eine Mikrodispersion einer Emulsion in Wasser erzeugt wird. So umfasst jedes in Schritt c. erzeugte Tröpfchen überwiegend aus Öl der Ölphase aus Schritt a., aber auch aus der wässrigen dispergierten Phase mit dem gelierungsinduzierenden Mittel aus Schritt a. Somit ist die in Schritt c. gebildete Dispersion eine Wasser-in-Öl-in-Wasser-Dispersion. Die Verwendung der Stufenemulgierung, d. h. das Führen der kernbildenden Emulsion aus Schritt a. durch die Mikrokanäle, ermöglicht eine genaue Kontrolle der Grösse und gewährleistet eine gleichmässige Grössenverteilung der in Schritt c. gebildeten Dispersion. Das hier beschriebene Verfahren ermöglicht zudem eine Kapselproduktion von 100 g/h oder mehr, oder sogar bis zu 500 g/h. Die gebildeten Tröpfchen werden durch das zweite Tensid stabilisiert, so dass ihre Grösse beim Mischen der Dispersion in Schritt d. mit der wässrigen hüllenbildenden Lösung, die die Bildung der wasserunlöslichen Matrix induziert, im Wesentlichen konstant bleibt. Die Matrix wächst also um den stabilen Kern herum, und zwar durch eine chemische Reaktion zwischen dem in jedem Tröpfchen vorhandenen gelierungsinduzierenden Mittel und dem in der wässrigen hüllenbildenden Lösung vorhandenen matrixbildenden Mittel.

[0015] In einigen Ausführungsformen ist das gelierungsinduzierende Mittel im Wasser der wässrigen dispergierten Phase von Schritt a gelöst. Der Vorteil eines gelösten gelierungsinduzierenden Mittels ist, dass ein Verstopfen der Kanäle vermieden wird. Insbesondere Karbonate können zu einer Anreicherung von unlöslichen Salzen in den Kanälen führen.

[0016] Die in Schritt a. bereitgestellte kernbildende Emulsion kann 60 min bis 600 min, vorzugsweise 100 min bis 500 min, stabil sein. Eine solche Stabilität stellt sicher, dass die Tröpfchen nicht direkt zerstört werden, insbesondere während Schritt c. Die Tröpfchenstabilität ist jedoch auch nicht zu hoch, was die Effizienz der Hüllenbildung, d. h. Schritt e, verringern würde.

[0017] Das matrixbildende Mittel in Schritt d. wird in der Regel in der wässrigen hüllenbildenden Lösung aufgelöst.

[0018] Das gelierungsinduzierende Mittel und das matrixbildende Mittel sind so konfiguriert, dass sie in der Lage sind, miteinander eine chemische Reaktion einzugehen, um eine wasserunlösliche Matrixhülle zu bilden. Sie können beispielsweise so konfiguriert sein, dass sie eine Komplexierungsreaktion, eine Ionenaustauschreaktion oder eine interphasenbegrenzte Polymerisationsreaktion eingehen.

[0019] Wie hier verwendet, bezieht sich der Begriff „Mikrokapsel“ im Allgemeinen auf eine Kapsel mit einer Partikelgrösse von weniger als 4 mm, vorzugsweise zwischen 1 µm und < 4 mm, noch bevorzugter zwischen 1 µm und < 1 mm. Entsprechend hat ein Mikrotröpfchen eine Tröpfchengrösse, d. h. einen Durchmesser von weniger als 4 mm, vorzugsweise zwischen 1 µm und < 4 mm, besonders bevorzugt zwischen 1 µm und < 1 mm, und ein Mikrokanal hat einen Durchmesser von typischerweise weniger als 4 mm, vorzugsweise zwischen 1 µm und < 4 mm, besonders bevorzugt zwischen 1 µm und < 1 mm.

[0020] Die erste Kammer und die zweite Kammer sind in der Regel voneinander getrennt, mit Ausnahme des einen oder der mehreren Kanäle, die die erste Kammer mit der zweiten Kammer verbinden. Eine Kammer, wie sie hier verwendet wird, ist so konfiguriert, dass sie mit einer Lösung gefüllt werden kann. Typischerweise sind die Kammern mit Ausnahme der Einlässe, Kanäle und Auslässe geschlossen.

[0021] Die erste Kammer weist typischerweise einen ersten Fluideinlass zum Einleiten, insbesondere kontinuierlichen Einleiten, der kernbildenden Emulsion in Schritt a. in die erste Kammer auf und die zweite Kammer weist einen zweiten Einlass zum Einleiten, insbesondere kontinuierlichen Einleiten, der zweiten wässrigen Lösung in Schritt b. in die zweite Kammer auf. Die zweite Kammer weist ferner einen Dispersionsauslass zum Entfernen, vorzugsweise kontinuierlichen Entfernen, der in Schritt c. gebildeten Dispersion aus der zweiten Kammer auf.

[0022] Es versteht sich, dass der eine oder die mehreren Kanäle jeweils eine Einlassöffnung in die erste Kammer und eine Auslassöffnung in die zweite Kammer aufweisen. Somit sind der eine oder die mehreren Kanäle direkt mit der ersten Kammer und der zweiten Kammer verbunden. Typischerweise sind die erste Kammer und die zweite Kammer durch mehrere Kanäle fluidisch verbunden, d. h. durch mindestens 10, mindestens 20, mindestens 30, mindestens 50 oder mindestens 100 Kanäle. Vorzugsweise sind die erste Kammer und die zweite Kammer durch 1 bis 10 000 000, vorzugsweise 20 bis 500 000 Kanäle fluidisch miteinander verbunden. Typischerweise sind die Kanäle im Wesentlichen parallel zueinander angeordnet.

[0023] Beispielsweise können die ein oder mehreren Kanäle einen Durchmesser im Bereich von 0.25 bis 2000 μm , vorzugsweise 2 bis 800 μm , haben. Die mehreren Kanäle der Membran sind typischerweise Mikrokanäle. Beispielsweise kann jeder Kanal eine Querschnittsfläche von 0.04 μm^2 bis 4 000 000 μm^2 , vorzugsweise 4 μm^2 bis 640 000 μm^2 , aufweisen.

[0024] In weiteren Ausführungsformen beträgt das Seitenverhältnis jedes Kanals, das als Kanallänge/Mindestdurchmesser definiert ist, 5 bis 1000, insbesondere 10 bis 500, vor allem 10 bis 50. In einigen Ausführungsformen kann die Länge des Kanals im Bereich von 0.05 mm bis 20 mm liegen, insbesondere zwischen 0.1 mm und 20 mm, vor allem 0.1 mm bis 5 mm, insbesondere 0.5 bis 20 mm.

[0025] In bestimmten Ausführungsformen umfasst jeder Kanal einen Kanalausgang mit einer Querschnittsfläche, die grösser ist als die Querschnittsfläche des übrigen Teils des jeweiligen Kanals. In Längsrichtung, d. h. in Strömungsrichtung, hat der Kanalauslass eine typische Länge von einigen Mikrometern, z. B. 200 μm bis 20 mm, vorzugsweise 500 μm bis 5 mm. Der Kanalauslass kann zum Beispiel trichterförmig, V-förmig oder U-förmig sein. In einigen Ausführungsformen kann der Kanalauslass eine elliptische Kontur haben. Insbesondere ist der Kanalauslass nicht rotationssymmetrisch, d. h. er hat ein Verhältnis von Länge/Breite von 3 und mehr. Daher kann der Kanalauslass keinen kreisförmigen oder quadratischen Querschnitt aufweisen. Ein solcher Kanalauslass ermöglicht die Ablösung eines Tropfens ohne äussere Kraft. Dadurch wird die Tröpfchenbildung der kernbildenden Emulsion in der zweiten wässrigen Lösung entkoppelt und damit im Wesentlichen unabhängig von der Fliessgeschwindigkeit. Nach der Young-Laplace-Gleichung ist der Druck an einer nicht mischbaren Flüssigkeitsgrenzfläche an den Kanalausgängen höher als im zweiten Reservoir. Dadurch entsteht ein Druckgradient entlang der Strömungsrichtung, der die Ablösung des Flüssigkeitsfadens in einzelne Tröpfchen bewirkt. Dadurch entsteht am Ende des Kanals ein Druckgradient, der die Ablösung der Flüssigkeitsgrenzschicht und damit die Bildung der einzelnen Tröpfchen begünstigt. Beim Erreichen des Kanalausgangs löst sich durch das Druckgefälle der dispersen Phase im und ausserhalb des Kanals ein Tröpfchen ohne äussere Kraft ab. Eine solche Düse ist vorteilhaft, da sie die Durchflussmengen vom Emulgierprozess entkoppelt.

[0026] In der Regel wird jeder Kanal durch Kanalwände begrenzt. Die Kanalwände können gekrümmt sein, d. h. die Kanalwände können zum Kanalausgang hin konvex oder konkav geformt sein. Darüber hinaus kann jeder Kanal eine Verengung aufweisen, deren Querschnitt kleiner ist als der Querschnitt des restlichen Kanals, und wobei die Verengung neben dem Kanalauslass angeordnet ist. Die Verengung ist also zwischen dem Kanalauslass und dem Rest des Kanals angeordnet.

[0027] In weiteren Ausführungsformen beträgt die Querschnittsfläche eines jeden Kanalauslasses 0.12 bis 36 000 000 μm^2 , vorzugsweise 12 bis 5 760 000 μm^2 . Insbesondere kann die gesamte offene Fläche der zweiten Seite der Membran 300% bis 1500%, vorzugsweise 400% bis 900%, grösser sein als die gesamte offene Fläche der Kanäle an jeder anderen gegebenen Position, wie dem Hauptabschnitt und/oder den Kanaleinlässen.

[0028] In einigen Ausführungsformen können der eine oder die mehreren Kanäle in einer Membran enthalten sein, die die erste Kammer von der zweiten Kammer trennt. In solchen Ausführungsformen kann die Membran flach, z. B. scheibenförmig sein. Die Membran hat typischerweise eine erste Seite, die der ersten Kammer zugewandt ist, und eine zweite Seite, die der ersten Seite gegenüberliegt und der zweiten Kammer zugewandt ist. So kann die erste Seite der Membran die erste Kammer teilweise begrenzen und die zweite Seite der Membran die zweite Kammer teilweise begrenzen. Der eine oder die mehreren Kanäle, typischerweise mehrere Kanäle, erstrecken sich von der ersten Seite zur zweiten Seite durch die Membran. Jeder Kanal umfasst einen an der ersten Seite angeordneten Kanaleinlass, einen an der zweiten Seite angeordneten Kanalauslass und einen zwischen dem Kanaleinlass und dem Kanalauslass angeordneten Hauptabschnitt, wobei der Kanalauslass eine von der Form des Hauptabschnitts abweichende Form aufweist.

[0029] Bei der Membran kann es sich typischerweise um eine einlagige Membran handeln. Das heisst, die Membran ist aus einem einzigen Stück gefertigt. Vorzugsweise ist eine solche Membran aus einem massiven Material gefertigt und enthält neben den zahlreichen Kanälen der Membran keine Phasengrenzflächen oder Übergangsbereiche. Eine solche Membran ist vorteilhaft für die Qualität der erzeugten Tröpfchen, da jegliche Phasengrenzflächen und -Übergänge der Tröpfchenbildung und -stabilität abträglich sind.

[0030] In einigen Ausführungsformen kann die Membran austauschbar sein. Die mehreren Kanäle der Membran sind in der Regel Mikrokanäle. Beispielsweise kann jeder Kanal eine Querschnittsfläche von $0.04 \mu\text{m}^2$ bis $4\,000\,000 \mu\text{m}^2$, vorzugsweise $4 \mu\text{m}^2$ bis $640\,000 \mu\text{m}^2$, aufweisen.

[0031] In weiteren Ausführungsformen kann der Kanalauslass keilförmig sein. Insbesondere kann der Kanalauslass einen elliptischen Querschnitt in Bezug auf eine Querebene aufweisen, die senkrecht zu dem sich erstreckenden Kanal verläuft, d. h. der Kanalauslass kann in einer ersten Richtung grösser sein als in einer zweiten Richtung.

[0032] In weiteren Ausführungsformen weist die zweite Seite der Membran eine offene Gesamtfläche auf, die grösser ist als die offene Gesamtfläche der ersten Seite. Eine solche Membran hat den Vorteil, dass selbst bei Durchflussraten von bis zu 5 l/h Tröpfchen hoher Qualität erzeugt werden. In einigen Ausführungsformen kann die Durchflussrate pro Kanal zwischen $1 \mu\text{l/h}$ und 50 ml/h , vorzugsweise zwischen $10 \mu\text{L/h}$ und 5 ml/h liegen.

[0033] In bestimmten Ausführungsformen kann jeder Kanalauslass eine elliptische Kontur haben. So kann der Kanalauslass einen elliptischen Querschnitt in Bezug auf eine Ebene haben, die quer zum sich erstreckenden Kanal und parallel zur ersten oder zweiten Seite der Membran verläuft. Kanalauslässe mit einer elliptischen Kontur wirken sich vorteilhaft auf die Qualität der gebildeten Tröpfchen aus, da jegliche Kanten innerhalb des Kanals zu instabilen und inhomogenen Tröpfchen führen können.

[0034] In einigen Ausführungsformen ist die Membran scheibenförmig. Eine solche Membran kann eine kreisförmige Kontur haben. Alternativ kann die Membran auch eine eckige, insbesondere dreieckige oder rechteckige, Kontur haben.

[0035] In weiteren Ausführungsformen umfasst die Membran 0.06 bis $600\,000$ Kanäle/ cm^2 , vorzugsweise 20 bis $30\,000$ Kanäle/ cm^2 .

[0036] In einigen Ausführungsformen ist die Membran aus Glas oder einem polymeren Material wie Polymethyl(meth)acrylat oder PTFE oder aus einem metallischen Material wie Stahl.

[0037] In einigen Ausführungsformen enthält die Ölphase in Schritt a. zusätzlich mindestens eine Verbindung von Interesse. Die Verbindung von Interesse kann ausgewählt sein aus einem Protein, einem Kleinmolekül, insbesondere einem Duft- oder Geschmacksstoff, einem pharmazeutischen Wirkstoff wie Cannabinoiden, Hanfextrakten, Koffein, Melatonin oder Hyaluronsäure, einem Antikörper, Peptid, Enzym, RNA, DNA, Vitamin und Mikroorganismen. Die Verbindung von Interesse kann beispielsweise in einer geeigneten Konzentration in die Ölphase gemischt werden.

[0038] In einigen Ausführungsformen umfasst Schritt a. das Auflösen des gelierungsinduzierenden Mittels in Wasser, um eine Lösung zu bilden, und das Mischen der gebildeten Lösung mit der Ölphase und mit dem ersten Tensid. Die mindestens eine Verbindung von Interesse kann in diesen Ausführungsformen bereits in die Ölphase eingemischt werden oder auch erst zugegeben werden, nachdem die gebildete Lösung des gelierungsfördernden Mittels in Wasser mit der Ölphase gemischt worden ist. In einigen Ausführungsformen umfasst das Mischen der gebildeten Lösung des gelierungsinduzierenden Mittels in Wasser mit der Ölphase und dem ersten Tensid ein Rühren mit einem Rührer bei mindestens $8\,000 \text{ U/min}$, vorzugsweise bei $10\,000$ bis $20\,000 \text{ U/min}$, z. B. bei $13\,000$ bis $15\,000 \text{ U/min}$.

[0039] In bestimmten Ausführungsformen handelt es sich bei der mindestens einen Verbindung von Interesse in der kernbildenden Emulsion, insbesondere in der Ölphase oder in der wässrigen dispergierten Phase, um einen lebenden Organismus, insbesondere einen Mikroorganismus, wie ein Bakterium, ein Virus, einschliesslich eines Phagen, oder eine einzelne Zelle. In einigen Ausführungsformen kann der lebende Organismus in einem ruhenden Zustand in die kernbildende Emulsion eingebracht werden, insbesondere in die Ölphase oder in die wässrige dispergierte Phase. Es wird davon ausgegangen, dass der ruhende Zustand eines lebenden Organismus sich auf einen inaktiven Zustand bezieht.

[0040] Das erfindungsgemässe Verfahren eignet sich besonders gut zur Verkapselung von lebenden Organismen, da das Verfahren im Vergleich zu den Verfahren des Standes der Technik nur geringe Scherkräfte ausübt. Ausserdem ist die Verkapselungseffizienz deutlich höher als bei den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren. Es können Verkapselungseffizienzen von bis zu 90% oder sogar bis zu 95% in Bezug auf den lebenden Organismus erreicht werden.

[0041] In einigen Ausführungsformen wird das Verfahren bei Raumtemperatur durchgeführt, was für die Verkapselung lebender Organismen sehr vorteilhaft ist, da die Viabilität erhöht wird.

[0042] Da die kernbildende Emulsion durch einen oder mehrere Kanäle geleitet wird, bestimmt die Kanalgrösse, insbesondere der Kanaldurchmesser, die Menge an lebenden Organismen pro Tropfen und somit die Menge an Organismen pro gebildeter Kapsel. Durch die Wahl vordefinierter Kanalabmessungen ist daher eine genaue Kontrolle der Organismenmenge pro Kapsel möglich.

[0043] In einigen Ausführungsformen, in denen die mindestens eine Verbindung von Interesse ein lebender Organismus ist, wird der lebende Organismus, z. B. Zellen oder Bakterien, durch Kultivierung bereitgestellt, bevor er in die kernbildende Emulsion, insbesondere in die Ölphase oder in die wässrige dispergierte Phase, eingebracht wird. Die Kultivierung kann beispielsweise auf einem geeigneten Nährmedium, wie Agar-Agar, durchgeführt werden. In bestimmten Ausführungsformen wird die Viabilität des lebenden Organismus während der Kultivierung überwacht und der lebende Organismus gefriergetrocknet, wenn die Viabilität ihr Maximum erreicht hat, und anschliessend der kernbildenden Emulsion, insbesondere in die Ölphase oder in die wässrige dispergierte Phase, zugesetzt.

[0044] In bestimmten Ausführungsformen ist es vorteilhaft, die kernbildende Emulsion oder ihre Bestandteile, wie die Ölphase oder die wässrige dispergierte Phase und/oder die zweite wässrige Lösung, zu desoxygenieren. Die Desoxygenierung kann durch übliche Labortechniken erreicht werden, z. B. durch Entgasen mit Inertgasen wie Argon oder Stickstoff oder durch die Gefrier-Pump-Auftau-Technik. Eine solche Desoxygenierung ist vorteilhaft, da der lebende Organismus in seinem Ruhezustand gehalten werden kann.

[0045] In einigen Ausführungsformen enthält die kernbildende Emulsion, insbesondere in der Ölphase oder in der wässrigen dispergierten Phase, zusätzlich Ernährungskomponenten für den lebenden Mikroorganismus, wie Zucker, Elektrolytlösungen und dergleichen.

[0046] In bestimmten Ausführungsformen enthält die kernbildende Emulsion, insbesondere in der Ölphase oder in der wässrigen dispergierten Phase, zusätzlich Pufferlösungen, die so konfiguriert sind, dass sie einen für den entsprechenden lebenden Organismus geeigneten pH-Wert aufrechterhalten.

[0047] In einigen Ausführungsformen wird die in Schritt c. gebildete Dispersion nach Schritt c. in ein Geliergefäß geleitet, das die wässrige hüllenbildende Lösung aus Schritt d. enthält. So kann die zweite Kammer einen Auslass aufweisen, der mit dem Geliergefäß fluidisch verbunden ist. Insbesondere wird die in Schritt c. gebildete Dispersion kontinuierlich aus der zweiten Kammer in das Geliergefäß geleitet. Alternativ wird die in Schritt c. gebildete Dispersion kontinuierlich aus der zweiten Kammer in ein Zwischenlagergefäß gefördert, wo sie gelagert werden kann und eine vorbestimmte Menge der Dispersion gesammelt werden kann, bevor sie in das Geliergefäß eingebracht wird. Es versteht sich, dass in diesen Ausführungsformen der Auslass der zweiten Kammer mit dem Zwischenlagergefäß fluidisch verbunden sein kann. Das Zwischenlagergefäß kann mit dem Geliergefäß fluidisch verbunden sein.

[0048] Es versteht sich, dass in Ausführungsformen mit einem Geliergefäß das Geliergefäß typischerweise die wässrige hüllenbildende Lösung von Schritt d. enthält, bevor die in Schritt c. gebildete Dispersion in das Geliergefäß gegeben wird.

[0049] In besonderen Ausführungsformen wird die angelieferte Dispersion der kernbildenden Emulsion aus Schritt a. in der zweiten wässrigen Lösung aus Schritt b. und die wässrige hüllenbildende Lösung mit einem Rührer, vorzugsweise einem mechanischen Rührer, im Geliergefäß gerührt. Während Schritt e. kann das Rühren vorzugsweise mit 50 bis 150 U/min, vorzugsweise mit 100 bis 120 U/min erfolgen. Eine solche Rührgeschwindigkeit hat sich als optimal erwiesen, da sie eine Agglutination der gebildeten Kapseln verhindert und ausserdem eine gleichmässige Grössenverteilung der Kapseln gewährleistet, aber niedrig genug ist, damit die wachsenden Kapseln oder die gebildeten Kapseln nicht zerstört werden.

[0050] In einigen Ausführungsformen kann die Ölphase mittelkettige Triglyceride (MCT), Menthol, Sonnenblumenöl und dergleichen umfassen oder daraus bestehen.

[0051] In einigen Ausführungsformen ist das erste Tensid ein nichtionisches Tensid, wie Polyglycerinpolyricinoleat (PGPR) oder Span-Derivate, wie Span 80 oder Span 85. Darüber hinaus kann das erste Tensid ein festes Teilchen sein, je nach Anwendung vorzugsweise ein hydrophobes, hydrophiles oder Janus-Typ-Teilchen, das so konfiguriert ist, dass es eine Pickering-Emulsion ergibt. Bei dem festen Teilchen kann es sich beispielsweise um kolloidale Kieselsäure handeln.

[0052] Vorzugsweise hat das erste Tensid, insbesondere das nichtionische Tensid, ein Molekulargewicht zwischen 600 und 120 000 g/mol, vorzugsweise zwischen 800 und 80 000 g/mol.

[0053] Nichtionische Tenside haben sich als geeignet erwiesen, die Mikrotröpfchen der wässrigen dispergierten Phase in der kernbildenden Emulsion ausreichend zu stabilisieren. PGPR hat sich als vorteilhaft erwiesen, da es die kernbildende Emulsion ausreichend stabilisiert, so dass die mikrodispersen Tröpfchen der wässrigen dispergierten Phase nicht sofort zerstört werden, insbesondere nicht während der Führung der Emulsion durch die Kanäle, aber auch nicht zu sehr stabilisiert, da dies die Effizienz des Diffusionsprozesses des gelierungsinduzierenden Mittels an die Grenzfläche des Tröpfchens in Schritt e. verringert, so dass es mit dem Matrixbildenden Mittel reagieren kann. Die Stabilisierung ist wichtig, da die Mikrotröpfchen in Schritt c. erheblichen Scherkräften ausgesetzt sind, die die Mikrotröpfchen der wässrigen dispergierten Phase in der kernbildenden Emulsion zerstören können.

[0054] In einigen Ausführungsformen liegt die Menge des ersten Tensids in der kernbildenden Emulsion zwischen 0.01 Gew.-% und 0.80 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0.05 Gew.-% und 0.12 Gew.-%.

[0055] In einigen Ausführungsformen hat das zweite Tensid ein Molekulargewicht zwischen 600 und 120 000 g/mol, vorzugsweise zwischen 800 und 80 000 g/mol.

[0056] Typischerweise sind das erste Tensid und das zweite Tensid unterschiedlich und somit nicht identisch.

[0057] In einigen Ausführungsformen ist das zweite Tensid ausgewählt aus Polyvinylalkohol (PVA), einem Polysorbat, wie Tween 20 oder Tween 80, Saponinen, Sapogeninen, d. h. Quillaja-Extrakt, Gummi arabicum, Beta-Lactoglobulin, Natriumdodecylsulfat, Sojalecithin, Natriumcäsinat, Kartoffelproteinisolat, Molkenproteinisolat und Stärkeoctenylsuccinat. Vorzugsweise aus Polyvinylalkohol, einem Polysorbat, wie Tween 20 oder Tween 80, Beta-Lactoglobulin und Stärkeoctenylsuccinat. Mit Polyvinylalkohol, einem Polysorbat wie Tween 20 oder Tween 80, beta-Lactoglobulin und Stärkeoctenylsuccinat wurde eine relativ dicke und stabile Hülle im Vergleich zu anderen zweiten Tensiden erhalten. Polyvinylalkohol sorgte zusätzlich für eine ausgezeichnete Monodispersität der Tröpfchen der kernbildenden Emulsion in der zweiten wässrigen Lösung. Darüber hinaus kann das zweite Tensid ein festes Teilchen sein, je nach Anwendung vorzugsweise

ein hydrophobes, hydrophiles oder Janus-Typ-Teilchen, das für die Bereitstellung einer Pickering-Emulsion konfiguriert ist. Bei dem festen Teilchen kann es sich beispielsweise um kolloidale Kieselsäure handeln.

[0058] In einigen Fällen ist das matrixbildende Mittel ein Polysaccharid oder ein geeignetes Salz davon. Ein geeignetes Salz ist eine Salzform, die vollständig in Wasser aufgelöst werden kann. Polysaccharidsalze bestehen in der Regel aus einer anionischen Polysaccharidkomponente und einem geeigneten Gegenkation. Geeignete Polysaccharide sind ausgewählt aus Chitosan, Cellulose, Alginat, insbesondere Natriumalginat, Carrageenan, Agar, Agarose, Pektinen, Gellan, Stärke und dergleichen. Bevorzugte Polysaccharide sind Alginat, vorzugsweise Natriumalginat, Chitosan, Carrageenan und Cellulose, noch bevorzugter Alginat, vorzugsweise Natriumalginat, Chitosan. In einigen Ausführungsformen können die Polysaccharide durch Einstellen des pH-Werts, z. B. durch alkalisch machen des pH-Werts der wässrigen hüllenbildenden Lösung, gelöst werden.

[0059] Alternativ kann das matrixbildende Mittel auch ein Polycarboxylat sein. In diesem Fall kann das gelierungsinduzierende Mittel ein anorganisches Salz wie oben beschrieben sein, das durch Ionenaustausch mit dem Polycarboxylat eine wasserunlösliche Matrix bilden kann. Alternativ kann das gelierungsinduzierende Mittel ein Polyammoniumsalz sein, d. h. ein Polymer mit einer Vielzahl von Polyammoniumgruppen.

[0060] Alternativ kann das matrixbildende Mittel ein Monomer sein, das in der Wasserphase, nicht aber im Öl löslich ist. Ein solches Monomer muss so ausgewählt werden, dass es einer Stufenpolymerisation unterzogen werden kann, zum Beispiel ein Diamin. In diesem Fall ist das gelierungsinduzierende Mittel ein Monomer, das in der Ölphase, aber nicht in Wasser löslich ist, wie z. B. ein Disäurechlorid, wodurch eine Grenzflächenpolymerisation während Schritt e zur Bildung der wasserunlöslichen Matrix ermöglicht wird.

[0061] In einigen Ausführungsformen liegt die Menge des matrixbildenden Mittels in der wässrigen hüllenbildenden Lösung zwischen 0.1 Gew.-% und 2 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0.5 Gew.-% und 1.0 Gew.-%.

[0062] In einigen Ausführungsformen kann ein drittes Tensid, z. B. ein Polysorbat wie Tween 20, in der wässrigen hüllenbildenden Lösung vorhanden sein oder ihr vor Schritt d. zugesetzt werden. Es hat sich gezeigt, dass ein solches drittes Tensid die Gelierungsreaktion verbessert.

[0063] In einigen Ausführungsformen ist das gelierungsinduzierende Mittel ein anorganisches Salz, insbesondere ein Erdalkalimetallsalz, insbesondere ein Erdalkalimetallhalogenid, ein Erdalkalimetallpseudohalogenid, ein Erdalkalimetallcarboxylat oder ein Erdalkalinitrat, oder ein Alkalimetallhalogenid, ein Alkalimetallpseudohalogenid, ein Alkalimetallcarboxylat oder ein Alkalimetallnitrat. In einigen Ausführungsformen, in denen das die Gelierung auslösende Mittel ein anorganisches Salz ist, ist die Reaktion in Schritt e. zwischen dem die Gelierung auslösenden Mittel und dem matrixbildenden Mittel eine Ionenaustauschreaktion, bzw. eine ionotrope Gelierung. Daher wird das anorganische Salz (und umgekehrt das matrixbildende Mittel) so ausgewählt, dass seine Reaktion mit dem matrixbildenden Mittel zu einem wasserunlöslichen Reaktionsprodukt führt. Besonders geeignete Salze, insbesondere für Polysaccharide, können daher K-, Mg-, Sr- oder Ca-Salze sein. Unter dem Begriff „Pseudohalogenid“, der auch als „Pseudohalid“ bezeichnet wird, versteht der Fachmann mehratomige Analoga von Halogenen, deren Chemie der von echten Halogenen ähnelt. Nicht limitierende Beispiele sind Cyanid, Isocyanid, Cyanat, Isocyanat, Methylsulfonyl und Triflyl. Nicht limitierende Beispiele für Carboxylate sind Acetat, Formiat, Lactat, Oxalat, Butyrat, Succinat und dergleichen. Das gelierungsinduzierende Mittel wird typischerweise so ausgewählt, dass es bei Raumtemperatur vollständig in Wasser löslich ist, d. h. eine Löslichkeit in Wasser von > 10g/100mL, vorzugsweise von > 20g/100mL, insbesondere von > 50g/100mL aufweist. Nicht einschränkende Beispiele für geeignete gelierungsinduzierende Mittel sind: CaCl_2 , CaF_2 , Calciumlactat, MgCl_2 , $\text{Sr}(\text{OAc})_2$.

[0064] Das anorganische Salz ist typischerweise ein wasserlösliches Salz. Es ist aber auch denkbar, ein Pulver eines wasserunlöslichen Salzes als gelierungsinduzierendes Mittel einzusetzen. So ist es beispielsweise möglich, CaCO_3 oder MgCO_3 , insbesondere als Pulver, zu verwenden.

[0065] In einigen Ausführungsformen ist das gelierungsinduzierende Mittel eine Zusammensetzung aus einem Photosäurebildner, d. h. einer Verbindung, die so konfiguriert ist, dass sie bei Bestrahlung, vorzugsweise UV-Bestrahlung, eine Säure bildet, wie z.B. Diphenyliodoniumnitrat, und einem Chelat eines anorganischen Salzes, insbesondere eines Erdalkalimetallsalzes oder eines Alkalimetallsalzes. Das Chelat kann zum Beispiel ein Chelat einer Carbonsäure sein. Ein geeignetes Beispiel ist ein Chelat von Strontium an Ethylenglykoltetraessigsäure. Bei Bestrahlung mit UV-Licht, die in Schritt e. durchgeführt werden kann, erzeugt der Photosäurebildner eine Säure, die dann die Strontiumionen freisetzt, die wiederum mit dem matrixbildenden Mittel, z. B. mit Natriumalginat, reagieren, um eine wasserunlösliche Matrixhülle zu bilden.

[0066] In einigen Fällen ist das gelierungsinduzierende Mittel CO_2 oder ein CO_2 -Generator. Ein CO_2 -Generator kann unter bestimmten Bedingungen CO_2 freisetzen. Zum Beispiel kann Bicarbonat in Gegenwart einer Säure CO_2 freisetzen.

[0067] In einigen Ausführungsformen kann das die Gelierung auslösende Mittel eine Brønsted-Säure sein, z. B. eine Mineralsäure oder eine Carbonsäure. In diesem Fall kann das matrixbildende Mittel eine Zusammensetzung aus einem Polysaccharid wie Alginat, Chitosan usw. und einem geeigneten wasserlöslichen Alkali- oder Erdalkalimetallkomplex wie $\text{Ca-Na}_2\text{-EDTA}$, $\text{Mg-Na}_2\text{-EDTA}$, $\text{Sr-Na}_2\text{-EDTA}$ und dergleichen sein.

[0068] In einigen Ausführungsformen liegt die Menge des gelierungsinduzierenden Mittels in der kernbildenden Emulsion zwischen 1.5 Gew.-% und 7.0 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 2.0 Gew.-% und 5.0 Gew.-%.

[0069] In einigen Ausführungsformen wird der wässrigen hüllenbildenden Lösung vor Schritt d. ein Alkohol, insbesondere Methanol, Ethanol oder Propanol, zugesetzt. Es hat sich gezeigt, dass der Alkohol die Diffusion des die Gelierung auslösenden Mittels in Richtung der Grenzfläche der Mikrotröpfchen verbessert. Der Alkohol ist typischerweise in einer Menge von 10 bis 30 Gew.-% der wässrigen hüllenbildenden Lösung vorhanden. Es wurde beobachtet, dass bei einer Alkoholmenge zwischen 10 und 20 Gew.-%, vorzugsweise bei 13 bis 17 Gew.-%, die Kerngrösse der Kapsel, d. h. der Kerndurchmesser, grösser ist als bei Verwendung von mehr Ethanol. So kann beispielsweise ein Mikrokapseldurchmesser von mehr als 300 µm erreicht werden. Liegt die Alkoholmenge zwischen 20 und 30 Gew.-%, vorzugsweise bei 23 bis 27 Gew.-%, ist (bei ansonsten gleichen Bedingungen) die Kerngrösse der Kapsel, d.h. der Kerndurchmesser, kleiner. Zum Beispiel kann ein Mikrokapseldurchmesser von weniger als 300 µm erreicht werden.

[0070] In einigen Ausführungsformen wird der wässrigen hüllenbildenden Lösung vor Schritt d. ein Osmoseregulator zugesetzt. Der Osmoseregulator ist so konfiguriert, dass er die Diffusion des die gelierungsinduzierenden Mittels zur Grenzfläche der Mikrotröpfchen verbessert und dadurch die Hüllendicke und Stabilität der Kapsel erhöht. Der Osmoseregulator kann ein Alkohol sein, wie oben beschrieben, oder ein Zucker, z. B. ein Monosaccharid oder ein Disaccharid, d. h. Glucose oder Fructose. Ein solches Zuckerderivat kann allein oder in Kombination mit einem Alkohol, wie oben beschrieben, verwendet werden.

[0071] In einigen Ausführungsformen kann der wässrigen hüllenbildenden Lösung vor Schritt d. ein Strukturstabilisator zugesetzt werden oder in ihr vorhanden sein. Ein Strukturstabilisator ist eine Verbindung, die die strukturelle Stabilität der Hülle verbessern. Beispiele hierfür sind Agarose, Xanthangummi oder Cellulose und Derivate, z.B. Methylcellulose oder mikrokristalline Cellulose, und dergleichen. Diese können typischerweise in der hüllenbildenden Lösung vorhanden sein und werden dann in Schritt e in die wachsende Hülle integriert.

[0072] In weiteren Ausführungsformen wird die erste Kammer, insbesondere während Schritt c., mit einem Druck von 1.01 bar bis 1.15 bar, vorzugsweise von 1.03 bar bis 1.07 bar, und/oder die zweite Kammer, insbesondere während Schritt c., mit einem Druck von 1.02 bar bis 1.2 bar, vorzugsweise von 1.05 bar bis 1.1 bar, beaufschlagt.

[0073] In einigen Ausführungsformen ist der Druck in der ersten Kammer geringer als der Druck in der zweiten Kammer. Es versteht sich, dass der erste Druck durch den Druck eingestellt werden kann, mit dem die kernbildende Emulsion über den ersten Fluideinlass der ersten Kammer in die erste Kammer geleitet wird, und/oder der zweite Druck durch den Druck eingestellt werden kann, mit dem die zweite wässrige Lösung aus Schritt b. über den zweiten Fluideinlass der zweiten Kammer in die zweite Kammer geleitet wird.

[0074] In einigen Ausführungsformen wird das Mischen in Schritt d. mit einem Rührer durchgeführt, der mit 10 bis 800 U/min, vorzugsweise mit 50 bis 700 U/min, rührt. Das Mischen in Schritt d. ist vorteilhaft, da es eine Agglutination der monodispersen Tröpfchen der in Schritt c. gebildeten Dispersion und/oder der gebildeten Kapseln verhindert. Auf diese Weise wird auch eine gleichmässige Grössenverteilung der Kapseln sichergestellt. Typischerweise kann ein Überkopfrührer verwendet werden.

[0075] In bestimmten Ausführungsformen wird die wässrige hüllenbildende Lösung vor Schritt d. mit einem Rührer bei 500 U/min bis 800 U/min gerührt und während des Schritts d. bei 50 U/min bis 150 U/min, vorzugsweise bei 100 bis 120 U/min gerührt. Bevor also die in Schritt c. gebildete Dispersion mit der wässrigen hüllenbildenden Lösung vermischt wird, wird die wässrige hüllenbildende Lösung stärker gerührt, um die Gleichmässigkeit der wässrigen hüllenbildenden Lösung zu gewährleisten. Während der Zugabe wird die Rührgeschwindigkeit verringert und ist damit niedrig genug, dass die wachsenden oder gebildeten Kapseln nicht zerstört werden.

[0076] In einigen Ausführungsformen wird Schritt e. für 5 min bis 25 min, vorzugsweise für 8 min bis 12 min oder für 15 min bis 20 min durchgeführt. Die Reaktionszeit von Schritt e., d. h. die Zeit bis zur Unterbrechung der Reaktion, z. B. durch Abtrennung oder Isolierung der Kapseln von der wässrigen hüllenbildenden Lösung, beeinflusst direkt die Partikelgrösse und die Kerngrösse der Kapseln. Beispielsweise kann ein Ölkern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von weniger als 600 µm erreicht werden, wenn Schritt e. 8 min bis 12 min durchgeführt wird, und ein Ölkern mit einem durchschnittlichen Durchmesser von mehr als 600 µm, wenn Schritt e. 15 min bis 20 min durchgeführt wird. Dem Fachmann sind mehrere Methoden zur Bestimmung der Partikelgrösse bekannt, z. B. die Siebung mit Sieben unterschiedlicher Maschenweite.

[0077] In einigen Ausführungsformen umfasst das Verfahren ferner nach Schritt e. einen zusätzlichen Umhüllungsschritt, der insbesondere eine Tauchbeschichtung umfassen kann. Der zusätzliche Umhüllungsschritt kann in einigen Ausführungsformen die folgenden Schritte umfassen

- f. Eintauchen der in Schritt e. gebildeten Kapseln in eine weitere wässrige hüllenbildende Lösung, wobei sich die weitere hüllenbildende Lösung typischerweise von der hüllenbildenden Lösung in Schritt d. unterscheidet. Die weitere hüllenbildende Lösung umfasst Wasser und ein pH-abhängiges matrixbildendes Mittel und gegebenenfalls ein anorganisches Salz, vorzugsweise ein Erdalkalimetallsalz oder ein Alkalimetallsalz;
- g. Einstellen des pH-Werts, so dass das matrixbildende Mittel in eine wasserunlösliche Matrix umgewandelt wird, die die Kapseln mit einer zusätzlichen Hülle überzieht, vorzugsweise vollständig überzieht. So können die resultierenden Kapseln einen Ölkern ausbilden, der direkt von der in Schritt e. gebildeten Matrix umhüllt ist, die wie-

derum von einer in Schritt g. gebildeten Matrix, vorzugsweise aus einem anderen Material, umhüllt ist, was zu einer mehrschichtigen Kapsel führt.

[0078] Das matrixbildende Mittel kann ein Polysaccharid sein. Typischerweise kann es sich um ein anderes Polysaccharid handeln als das matrixbildende Mittel aus Schritt d. Geeignete Polysaccharide sind ausgewählt aus Chitosan, Cellulose, Alginat, insbesondere Natriumalginat, Carrageenan, Agar, Agarose, Pektinen, Gellan, Stärke und dergleichen. Bevorzugte Polysaccharide sind Alginat, vorzugsweise Natriumalginat, Chitosan, Carrageenan und Cellulose, besonders bevorzugt Alginat, vorzugsweise Natriumalginat, Chitosan. Vorzugsweise kann das matrixbildende Mittel von Schritt d. Natriumalginat und das matrixbildende Mittel von Schritt f. Chitosan oder mikrokristalline Carboxymethylcellulose sein.

[0079] Typischerweise handelt es sich bei der pH-Einstellung um eine Ansäuerung, d.h. um eine Senkung des pH-Werts. Zum Beispiel kann der pH-Wert von 7 oder mehr auf 5 oder weniger, vorzugsweise auf pH 4-5, gesenkt werden.

[0080] In einigen Ausführungsformen werden die Kapseln mit zwei oder mehr zusätzlichen Schichten beschichtet. So kann Tauchbeschichtung mit verschiedenen matrixbildenden Mitteln wiederholt werden. Insbesondere die Schritte f. und g. können mindestens einmal wiederholt werden, entweder mit demselben matrixbildenden Mittel oder mit verschiedenen matrixbildenden Mitteln, wie z. B. verschiedenen Polysacchariden oder mit einer pH-Schutzschicht wie Eudragit® oder Eudraguard®.

[0081] In einigen Ausführungsformen, insbesondere nach Schritt e. oder optional nach Schritt g., werden die gebildeten Kapseln isoliert, gehärtet und/oder konserviert. Die Isolierung der Kapseln kann beispielsweise das Filtern oder Sieben umfassen, um die Kapseln von der wässrigen hüllenbildenden Lösung zu trennen, und gegebenenfalls das Waschen der Kapseln mit Wasser, das gegebenenfalls ein Tensid, wie Natriumlaurylsulfat (SDS), ein Tween-Derivat, wie Tween 20 oder 80, oder PVA enthält. Die Härtung kann z. B. das Trocknen der Kapseln, z. B. durch einen Luftstrom oder durch Gefrier-trocknung, umfassen, um das gesamte oder zumindest den grössten Teil des ungebundenen Wassers zu verdampfen. Die Härtung kann auch ein weiteres Rühren der Kapseln in einer wässrigen anorganischen Salzlösung, wie z. B. einer CaCl_2 - oder MgCl_2 -Lösung, vorzugsweise einer 1-10-, noch bevorzugter einer 1-5-Gew.-%igen wässrigen Lösung des anorganischen Salzes, umfassen. Dadurch werden die Stabilität und die strukturelle Integrität der Kapseln, insbesondere der Hülle, weiter erhöht. Die Konservierung kann durch Eintauchen der Kapseln in destilliertes Wasser oder in eine wässrige anorganische Salzlösung, wie z. B. eine CaCl_2 - oder MgCl_2 -Lösung, vorzugsweise eine 1-10-prozentige, vorzugsweise eine 1-5-prozentigewässrige Lösung des anorganischen Salzes, erfolgen. Es hat sich gezeigt, dass eine solche Konservierung die Lagerstabilität der Kapseln erhöht.

[0082] In einigen Ausführungsformen wird Schritt c. mit, bzw. in, einer Vorrichtung zur Erzeugung einer Dispersion einer kernbildenden Emulsion in einer zweiten wässrigen Lösung durchgeführt, wobei die Vorrichtung einen ersten Einlass zur Zufuhr der kernbildenden Emulsion aus Schritt a., der in die erste Kammer mündet, einen zweiten Einlass zur Zufuhr einer zweiten wässrigen Lösung, der in die zweite Kammer mündet, und einen Dispersionsauslass zum Sammeln der Dispersion umfasst. Weiterhin umfasst die Vorrichtung eine Membran, insbesondere eine Membran wie oben beschrieben, die die erste Kammer und die zweite Kammer trennt und die eine erste, der ersten Kammer zugewandte Seite und eine zweite, der zweiten Kammer zugewandte Seite aufweist. Die Membran umfasst mehrere Kanäle, die sich von der ersten Seite zur zweiten Seite erstrecken, d.h. eine fluidische Verbindung zwischen der ersten Kammer und der zweiten Kammer herstellen. Jeder Kanal umfasst einen auf der ersten Seite angeordneten Kanaleinlass und einen auf der zweiten Seite angeordneten Kanalauslass. Die erste Kammer kann typischerweise so ausgebildet sein, dass eine Strömungsgeschwindigkeit der kernbildenden Emulsion durch alle einzelnen Kanäle im Wesentlichen gleich ist. Eine inhomogene Druckverteilung, insbesondere der kernbildenden Emulsion, führt im Stand der Technik dazu, dass nur ein geringer Prozentsatz der Kanäle aktiv Tröpfchen produzieren kann. Eine gleichmässige Druckverteilung über die erste Seite ermöglicht hingegen einen gleichmässigen Fluss der kernbildenden Emulsion in die zweite wässrige Lösung und die Erzeugung von Tröpfchen mit reproduzierbarer Qualität bei einem hohen Durchsatz von bis zu 5 Litern pro Stunde.

[0083] In bestimmten Ausführungsformen kann die zweite Kammer aus Glas oder einem transparenten Polymer, wie PTFE, Polymethyl(meth)acrylat oder Polyoxymethylen, oder aus Metallen wie Stahl, Aluminium oder Titan sein. Im Allgemeinen kann die Vorrichtung einen Behälter, z. B. einen Glasbehälter, umfassen, der teilweise die zweite Kammer bildet. Zusammen mit der Membran kann der Behälter die zweite Kammer bilden. In einigen Ausführungsformen kann die erste Kammer aus Metall, z. B. Aluminium oder Stahl, oder aus einem transparenten Polymer, wie PTFE, Polymethyl(meth)acrylat oder Polyoxymethylen, hergestellt sein.

[0084] Der Dispersionsauslass kann z. B. in Fluidverbindung mit dem Geliergefäss oder dem Zwischenlagergefäss stehen.

[0085] In einigen Ausführungsformen ist die erste Kammer so konfiguriert, dass in einem Betriebszustand der Druck entlang der ersten Seite der Membran im Wesentlichen isobar ist. Beispielsweise kann der erste Einlass eine Düse umfassen, die eine isobare Druckverteilung über die erste Seite der Membran zur Verfügung stellt. Insbesondere kann eine Sprühdüse verwendet werden. Alternativ dazu kann die erste Kammer so geformt sein, dass eine isobare Druckverteilung über die erste Seite der Membran entsteht.

[0086] In weiteren Ausführungsformen weist die erste Kammer einen abgerundeten Querschnitt in Bezug auf eine Querschnittsebene auf, die senkrecht zur Membran und rotationssymmetrisch in Bezug auf eine zentrale Längsachse ist. Der hier verwendete Begriff „abgerundeter Querschnitt“ bezieht sich auf eine kontinuierliche Krümmung ohne Abstufungen,

insbesondere auf eine Krümmung, die in der senkrecht zur Membran verlaufenden Querschnittsebene einen Radius von mindestens 1 mm, insbesondere von mindestens 5 mm, insbesondere von mindestens 10 mm aufweist. Es versteht sich, dass die Krümmung in der Querschnittsansicht als Teil eines Kreises mit diesem Radius beschrieben werden kann. So können die Seitenwände der ersten Kammer in stromaufwärts gerichteter Richtung kontinuierlich zueinander konvergieren. Die zentrale Längsachse ist eine sich in Längsrichtung der Vorrichtung erstreckende Achse, die in der Mitte der Vorrichtung angeordnet ist und/oder eine Achse, die senkrecht zur Membran steht und die Mitte der Membran schneidet. Die erste Kammer kann zum Beispiel einen U-förmigen Querschnitt haben oder konkav gerundet oder halbkreisförmig sein. Der abgerundete Querschnitt ist typischerweise kantenlos und schliesst somit Kanten aus, die zu einer ungleichmässigen Druckverteilung führen würden, wenn die kernbildende Emulsion durch die Membran gepresst wird. Vorzugsweise kann die erste Kammer die Form eines Kugelsegments haben. Die Form der ersten Kammer kann im Allgemeinen vorzugsweise im Wesentlichen rotationssymmetrisch zur zentralen Längsachse sein.

[0087] In bestimmten Ausführungsformen kann der Dispersionsauslass im Wesentlichen auf der zentralen Längsachse angeordnet sein und/oder auf der Achse die senkrecht zur Membran steht und die Mitte der Membran schneidet. Vorzugsweise ist die zweite Kammer zum Dispersionsauslass hin verjüngt. Zum Beispiel können zumindest Teile der zweiten Kammer zum Dispersionsauslass hin bogen- oder kegelförmig sein. Diese Ausführungsformen stellen sicher, dass keine Tröpfchen eingeschlossen werden und alle direkt über den Dispersionsauslass gesammelt werden können.

[0088] In einigen Ausführungsformen hat die erste Kammer die Form einer Halbkugel oder eines Kegelstumpfes. Typischerweise öffnet sich die Halbkugel oder der Kegelstumpf zur Membran hin, d. h. der grösste Radius liegt typischerweise am nächsten an der Membran. Der Begriff „halbkugelförmig“, wie er hier verwendet wird, umfasst auch andere kugelförmige Segmente, wie z. B. ein Drittel einer Kugel. So ist in einigen Ausführungsformen die Form der ersten Kammer eine kugelförmige Kuppel oder ein Kugelsegment. Vorzugsweise kann, wenn die erste Kammer die Form eines Kugelsegments und/oder insbesondere eine Halbkugelform aufweist, der erste Einlass benachbart zu oder im Bereich eines Pols des Kugelsegments der ersten Kammer, insbesondere der halbkugelförmigen ersten Kammer, angeordnet sein. Derartige Formen haben den Vorteil, dass sich der Materialfluss der kernbildenden Emulsion gleichmässig über die erste Seite der Membran verteilt und so zu einer gleichmässigen Druckverteilung in der Nähe der einzelnen Kanäle beiträgt. Der erste Einlass kann z. B. im Wesentlichen senkrecht zur zentralen Längsachse, d. h. im Wesentlichen parallel zur ersten Seite der Membran, oder auch parallel zur zentralen Längsachse, d. h. senkrecht zur ersten Seite der Membran, angeordnet sein.

[0089] In einigen Ausführungsformen ist der erste Einlass in einem Winkel von im Wesentlichen 90° oder weniger zu den Kanälen der Membran angeordnet. In der Regel sind alle Kanäle im Wesentlichen parallel zueinander angeordnet. Dies hat den vorteilhaften Effekt, dass die kernbildende Emulsion nicht direkt auf die Membran geleitet wird, wodurch weiterhin eine gleichmässige Druckverteilung über jeden Kanal der Membran ermöglicht wird. Der Winkel zwischen dem ersten Einlass und den Kanälen der Membran kann z. B. zwischen 60° und 90°, insbesondere zwischen 75° und 90° liegen. Vorzugsweise ist der erste Einlass im Wesentlichen quer, vorzugsweise rechtwinklig, zu den mehreren Kanälen der Membran angeordnet. In solchen Ausführungsformen kann der erste Einlass also parallel zur ersten Seite der Membran verlaufen.

[0090] In weiteren Ausführungsformen umfasst die Vorrichtung einen Membranhalter zur Befestigung der Membran.

[0091] In bestimmten Ausführungsformen umfasst die Vorrichtung einen Behälterhalter zum Halten des Behälters, der teilweise die zweite Kammer bildet. Der Behälterhalter kann fest und lösbar mit dem Membranhalter verbunden sein. Der Behälterhalter und/oder der Membranhalter und/oder die Basis können aus jedem geeigneten Material hergestellt werden, z. B. aus einem Kunststoff, wie PTFE, Polymethyl(meth)acrylat oder Polyoxymethylen, oder aus einem Metall, vorzugsweise Stahl.

[0092] Handelt es sich bei dem Behälter um einen Glasbehälter, kann vorzugsweise ein Dämpfungspolster zwischen dem Glasbehälter und dem Behälterhalter angeordnet werden, um eine Beschädigung des Glasbehälters zu vermeiden und diesen abzudichten.

[0093] In einigen Ausführungsformen umfasst der Membranhalter Klemmmittel zum Befestigen der Membran, wobei der Membranhalter und/oder die Klemmmittel so konfiguriert sind, dass sie Membranen mit verschiedenen Dicken aufnehmen können. Typischerweise können die Klemmmittel einstellbar sein. Beispiele für Klemmmittel sind Schrauben, Klammern, Bolzen, Schlösser usw.

[0094] In einigen Ausführungsformen umfasst die Vorrichtung eine Basis, und vorzugsweise wird die erste Kammer teilweise durch die Basis gebildet.

[0095] In weiteren Ausführungsformen umfasst die Basis und/oder der Membranhalter mindestens eine Dichtung zur Abdichtung der Membran gegen die Basis und/oder den Membranhalter. Der Dichtungsring kann so gestaltet sein, dass er den Umfang der Membran vollständig umschliesst. Der Dichtungsring kann auch einen Gasauslass umfassen, der in Fluidverbindung mit der ersten Kammer steht und so konfiguriert ist, dass er jegliches in der ersten Kammer vorhandenes Gas aus der ersten Kammer ablässt.

[0096] In einigen Ausführungsformen umfasst die Basis und/oder der Membranhalter einen Abstandsring. Ein solcher Abstandsring ermöglicht die Verwendung von unterschiedlich dicken Membranen.

[0097] In einigen Ausführungsformen umfasst die erste Kammer einen Gasauslass, insbesondere einen fluidischen Schalter wie z. B. ein Ventil. Der Gasauslass und die Membran sind so angeordnet, dass das Gas in der ersten Kammer während

der Zuführung der kernbildenden Emulsion in die erste Kammer, insbesondere während der ersten/ersten Befüllung der ersten Kammer mit der kernbildenden Emulsion, zum Gasauslass geleitet und über den Gasauslass aus der ersten Kammer abgeführt wird. In einigen Beispielen ist die Membran in Bezug auf die zentrale Längsachse der Vorrichtung geneigt. Somit ist der Winkel in einer Querschnittsansicht entlang der zentralen Längsachse zwischen der zentralen Längsachse und der ersten und/oder zweiten Seite der Membran anders als 90° . Beispielsweise kann der spitze Winkel zwischen der zweiten Seite der Membran und der zentralen Längsachse zwischen 45° und 89° , vorzugsweise zwischen 70° und 88° , noch bevorzugter zwischen 78° und 87° liegen. In solchen Ausführungsformen kann der Gasauslass am oberen Rand der ersten Kammer angeordnet sein, die durch die Membran und eine weitere Kammerwand gebildet wird. Dadurch wird sichergestellt, dass Restgas, insbesondere Luft, das sich in der ersten Kammer, beispielsweise vor der Benutzung der Vorrichtung, befindet, zur Membran aufsteigt und aufgrund der schrägen Anordnung der Membran zum oberen Rand und damit zum Gasauslass geleitet wird. Normalerweise sind die Kanäle der Membran zu eng, um Luft hindurchzulassen, und daher ermöglicht ein Gasauslass, wie er in den obigen Ausführungen beschrieben ist, die Entfernung des gesamten verbleibenden Gases, das andernfalls die gleichmässige Tröpfchengrösse und -verteilung negativ beeinflussen oder die erste Flüssigkeit daran hindern würde, alle Mikrokanäle zu erreichen, wodurch der Durchsatz verringert würde. Typischerweise kann der Gasauslass in Fluidverbindung mit der Umgebung der Vorrichtung stehen.

[0098] In einigen Ausführungsformen umfasst die Vorrichtung mindestens einen Heizer zum Erwärmen der kernbildenden Emulsion und/oder der zweiten wässrigen Lösung und/oder mindestens einen Kühler zum Kühlen der kernbildenden Emulsion und/oder der zweiten wässrigen Lösung. Es kann von Vorteil sein, eine der beiden Phasen zu erwärmen oder zu kühlen, da die Aushärtung der erzeugten dispergierten Tröpfchen leicht durch eine Temperaturänderung bewirkt werden kann, z. B. indem man die Dispersion abkühlen lässt. Typischerweise kann die mindestens eine Heizvorrichtung genügend Wärmeenergie bereitstellen, um die kernbildende Emulsion und/oder die zweite wässrige Lösung auf bis zu 100°C , bis zu 125°C oder bis zu 150°C zu erhitzen. Der Erhitzer kann zum Beispiel ein Heizbad, wie ein Wasserbad oder ein Ölbad, sein. Alternativ kann der Heizer auch ein IR-Strahler, eine Heizspirale oder ein anderes geeignetes Heizgerät sein.

[0099] In weiteren Ausführungsformen umfasst die Vorrichtung ein erstes Reservoir für die kernbildende Emulsion und/oder ein zweites Reservoir für die zweite wässrige Lösung. Sowohl der erste als auch der zweite Behälter können mit Druck beaufschlagt werden. Die Behälter können zum Beispiel mit einer Druckquelle, wie einem Kompressor, verbunden sein. Alternativ können die Behälter Spritzen sein und durch eine herkömmliche Spritzenpumpe und/oder einen Kolben oder eine peristaltische Pumpe, Zahnradpumpe oder ein anderes Pumpsystem druckbeaufschlagt werden.

[0100] In einigen Ausführungsformen ist zwischen dem zweiten Reservoir für die zweite wässrige Lösung und der zweiten Kammer ein Durchflussbegrenzer angeordnet. Eine solcher Durchflussbegrenzer ist vorteilhaft, da die zweite Kammer in der Regel keinen nennenswerten Strömungswiderstand für die zweite wässrige Lösung bietet. Durch die Verwendung eines Durchflussbegrenzers wird die Vorrichtung stabiler, da ungewollte Druckunterschiede, z. B. durch schwankenden Luftdruck, vermieden werden können.

[0101] In weiteren Ausführungsformen umfasst der zweite Einlass einen Versorgungskanal, der zumindest teilweise in Umfangsrichtung um die zentrale Längsachse, bzw. um die Achse die senkrecht zur ersten und zweiten Seite der Membran angeordnet ist und die die Mitte der Membran schneidet, angeordnet ist. Der Zufuhrkanal umfasst eine oder mehrere Öffnungen in die zweite Kammer. Zumindest teilweise in Umfangsrichtung um die oben genannte Achse angeordnet bedeutet, dass der Versorgungskanal die Kontur eines Teilkreises, z. B. eines Halbkreises oder eines Kreisdrittels, usw. haben kann. Vorzugsweise ist der Versorgungskanal vollständig in Umfangsrichtung um die zentrale Längsachse angeordnet, wobei die Achse senkrecht zur Membran verläuft und die Mitte der Membran schneidet. In solchen Ausführungsformen bildet der Versorgungskanal eine ringförmige Struktur. Vorzugsweise weist der Versorgungskanal mehrere Öffnungen in die zweite Kammer auf, die insbesondere im Wesentlichen gleichmässig entlang des Umfangs des Versorgungskanals verteilt sind. Typischerweise können die eine oder mehreren Öffnungen des Zufuhrkanals in Richtung des Dispersionsauslasses angeordnet sein, d.h. so, dass die Öffnungen dem Dispersionsauslass zugewandt sind. Ausführungsformen mit einem Zufuhrkanal haben den Vorteil, dass die zweite wässrige Lösung gleichmässig und sanft in die zweite Kammer eingebracht werden kann, ohne schädliche Turbulenzen zu verursachen, die die gleichmässige Form und Grössenverteilung der erzeugten Mikrotropfen negativ beeinflussen. In einigen Ausführungsformen sind die eine oder die mehreren Öffnungen des Zufuhrkanals so angeordnet, dass ein Wirbel erzeugt wird, wenn die zweite wässrige Lösung in die zweite Kammer eingebracht wird. Insbesondere können die eine oder die mehreren Öffnungen röhrenförmig sein, und die Längsachse jeder röhrenförmigen Öffnung kann in Bezug auf die zentrale Längsachse der Vorrichtung geneigt sein. Typischerweise sind alle röhrenförmigen Öffnungen gleichmässig geneigt. Die Erzeugung eines Wirbels ist vorteilhaft, da erstens ein Oberflächenstabilisator, der im Allgemeinen in der ersten und/oder zweiten wässrigen Lösung enthalten sein kann, gleichmässiger verteilt werden kann, was die Stabilität der gebildeten Dispersion erhöht, und zweitens der Transport der erzeugten Dispersion in Richtung des Dispersionsauslasses beschleunigt wird, was besonders vorteilhaft ist, wenn die Dichte der ersten und zweiten wässrigen Lösung im Wesentlichen gleich ist.

[0102] Typischerweise ist der Versorgungskanal am Boden der zweiten Kammer, d. h. neben der Membran, angeordnet. Der Versorgungskanal kann z. B. auch in umgebend um die Membran herum angeordnet sein. Der Versorgungskanal kann einen Durchmesser von 2 mm bis 100 mm, vorzugsweise von 5 mm bis 20 mm haben.

[0103] Alternativ kann der zweite Einlass auch ein einziger Einlass sein, der direkt in die zweite Kammer mündet, vorzugsweise von einer Seite der zweiten Kammer aus.

[0104] In einem zweiten Aspekt wird die allgemeine technische Aufgabe durch eine Anordnung von Kapseln, insbesondere Mikrokapseln, erreicht, die eine Vielzahl von Kapseln umfasst, die nach dem Verfahren einer der hier beschriebenen Ausführungsformen hergestellt werden.

[0105] In einigen Ausführungsformen der Kapselanordnung haben die Kapseln eine gleichmässige Grössenverteilung mit einem Variationskoeffizienten von 10 % oder weniger, insbesondere von 8 % oder weniger, insbesondere von 6 % oder weniger, insbesondere von 5 % oder weniger, insbesondere von 4 % oder weniger.

[0106] Der Fachmann versteht, dass der Variationskoeffizient durch das Verhältnis der Standardabweichung σ zum Mittelwert μ , d.h. der durchschnittlichen Kapselgrösse, der Kapseln der Einheit, berechnet werden kann.

[0107] In einigen Ausführungsformen umfasst die Gesamtheit der Kapseln mehr als 50 Kapseln, insbesondere mehr als 100 Kapseln, insbesondere mehr als 500 Kapseln, insbesondere mehr als 1000 Kapseln, insbesondere mehr als 10 000 Kapseln, die nach dem Verfahren gemäss einer der hier beschriebenen Ausführungsformen hergestellt wurden.

[0108] In einigen Ausführungsformen hat jede Kapsel der Kapselgruppe eine Partikelgrösse von weniger als 4 mm, vorzugsweise zwischen 1 μ m und < 4 mm, noch bevorzugter zwischen 1 μ m und < 1 mm.

[0109] In einigen Ausführungsformen haben die Kapseln der Anordnung, insbesondere alle Kapseln der Anordnung, einen maximalen Unterschied von 1 % in Bezug auf eine perfekte Kugel. Insbesondere hat die Oberfläche der Kapseln einen maximalen Unterschied von 5% oder sogar von maximal 1 % in Bezug auf eine perfekte Kugel.

[0110] In einem dritten Aspekt wird die allgemeine technische Aufgabe durch eine Dispersion von Mikrotröpfchen gelöst. Die Dispersion umfasst eine wässrige kontinuierliche Phase und Mikrotröpfchen einer dispergierten Phase. Typischerweise kann die Dispersion durch die Schritte a. bis c. des Verfahrens gemäss einer der Ausführungsformen des ersten Aspekts der Erfindung gebildet werden. Jedes Mikrotröpfchen der dispergierten Phase ist eine Mikroemulsion aus einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase. Somit wird der grösste Teil des Materials jedes Mikrotröpfchens von der Ölphase gebildet. Im Allgemeinen kann die Ölphase mindestens 50 Gew.-%, mindestens 60 Gew.-% oder mindestens 70 Gew.-% der kernbildenden Emulsion ausmachen. Die wässrige dispergierte Phase jedes Mikrotröpfchens umfasst Wasser und ein gelöstes gelierungsinduzierendes Mittel. Darüber hinaus enthält jedes Mikrotröpfchen auch ein erstes Tensid. Die wässrige dispergierte Phase kann typischerweise die wässrige dispergierte Phase sein, die in Schritt a. des Verfahrens gemäss einer der Ausführungsformen des ersten Aspekts der Erfindung bereitgestellt wird. Die Dispersion von Mikrotröpfchen umfasst ferner ein zweites Tensid.

[0111] In einigen Ausführungsformen enthält die Ölphase mindestens eine Verbindung von Interesse. Die interessierende Verbindung kann aus einem Protein, einem Kleinmolekül, insbesondere einem Duft- oder Geschmacksstoff, einem pharmazeutischen Wirkstoff wie Cannabinoiden, Hanfextrakten, Koffein, Melatonin oder Hyaluronsäure, Antikörpern, Peptiden, Enzymen, RNA, DNA, Vitaminen und Mikroorganismen ausgewählt werden.

[0112] In einigen Ausführungsformen ist das erste Tensid ein nichtionisches Tensid, wie Polyglycerinpolyricinoleat (PGPR) oder Span-Derivate, wie Span 80 oder Span 85. Darüber hinaus kann das erste Tensid ein festes Teilchen sein, je nach Anwendung vorzugsweise ein hydrophobes, hydrophiles oder Janus-Typ-Teilchen, das so konfiguriert ist, dass es eine Pickering-Emulsion ergibt. Bei dem festen Teilchen kann es sich beispielsweise um kolloidale Kieselsäure handeln.

[0113] Vorzugsweise hat das erste Tensid, insbesondere das nichtionische Tensid, ein Molekulargewicht zwischen 600 und 120 000 g/mol, vorzugsweise zwischen 800 und 80 000 g/mol.

[0114] Nichtionische Tenside haben sich als geeignet erwiesen, die Mikrotröpfchen der wässrigen dispergierten Phase in der kernbildenden Emulsion ausreichend zu stabilisieren. PGPR hat sich als vorteilhaft erwiesen, da es die kernbildende Emulsion ausreichend stabilisiert, so dass die mikrodispersen Tröpfchen der wässrigen dispergierten Phase nicht sofort zerstört werden, insbesondere während der Führung der Emulsion durch die Kanäle, aber auch die Mikrotröpfchen nicht zu sehr stabilisiert, da dies die Effizienz des Diffusionsprozesses des gelierungsinduzierenden Mittels an die Grenzfläche des Tröpfchens in Schritt e. verringert, so dass es mit dem matrixbildenden Mittel reagieren kann.

[0115] In einigen Ausführungsformen liegt die Menge des ersten Tensids in der kernbildenden Emulsion zwischen 0.03 Gew.-% und 0.15 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0.05 Gew.-% und 0.10 Gew.-%.

[0116] In einigen Ausführungsformen hat das zweite Tensid ein Molekulargewicht zwischen 600 und 120 000 g/mol, vorzugsweise zwischen 800 und 80 000 g/mol.

[0117] Typischerweise sind das erste Tensid und das zweite Tensid unterschiedlich und somit nicht identisch.

[0118] In einigen Ausführungsformen ist das zweite Tensid ausgewählt aus Polyvinylalkohol (PVA), einem Polysorbat, wie Tween 20 oder Tween 80, Saponinen, Sapogeninen, d. h. Quillaja-Extrakt, Gummi arabicum, Beta-Lactoglobulin, Natriumdodecylsulfat, Sojalecithin, Natriumcäsinat, Kartoffelproteinisolat, Molkenproteinisolat und Stärkeoctenylsuccinat. Vorzugsweise aus Polyvinylalkohol, einem Polysorbat, wie Tween 20 oder Tween 80, Beta-Lactoglobulin und Stärkeoctenylsuccinat. Mit Polyvinylalkohol, einem Polysorbat wie Tween 20 oder Tween 80, beta-Lactoglobulin und Stärkeoctenylsuccinat wurde eine relativ dicke und stabile Hülle im Vergleich zu anderen zweiten Tensiden erhalten. Polyvinylalkohol sorgte zusätzlich für eine ausgezeichnete Monodispersität der Tröpfchen der kernbildenden Emulsion in der zweiten wässrigen Lösung. Darüber hinaus kann das zweite Tensid ein festes Teilchen sein, je nach Anwendung vorzugsweise

ein hydrophobes, hydrophiles oder Janus-Typ-Teilchen, das für die Bereitstellung einer Pickering-Emulsion konfiguriert ist. Bei dem festen Teilchen kann es sich beispielsweise um kolloidale Kieselsäure handeln.

[0119] In einigen Ausführungsformen handelt es sich bei dem gelierungsinduzierenden Mittel um ein Mittel, wie es in Bezug auf den ersten Aspekt der Erfindung offenbart ist. In einigen Ausführungsformen ist das gelierungsinduzierende Mittel somit ein anorganisches Salz, wie es in Bezug auf den ersten Aspekt der Erfindung offenbart ist, insbesondere ein Erdalkalimetallsalz, insbesondere ein Erdalkalimetallhalogenid, ein Erdalkalimetallpseudohalogenid, ein Erdalkalimetallcarboxylat oder ein Erdalkalinitrat.

[0120] In einem vierten Aspekt umfasst die Erfindung eine Vorrichtung zur Herstellung von Kapseln mit einer Matrixhülle, die einen Ölkern umschliesst, wobei die Vorrichtung umfasst:

- a. Einen ersten Einlass (2) zum Zuführen einer kernbildenden Emulsion einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelöstes gelierungsinduzierendes Mittel umfasst, wobei die Emulsion ferner ein erstes Tensid umfasst, wobei der erste Einlass (2) in eine erste Kammer (4) mündet;
- b. Einen zweiten Einlass (3) zum Zuführen einer zweiten wässrigen Lösung, wobei die wässrige Lösung Wasser und ein zweites Tensid umfasst und der zweite Einlass (3) in eine zweite Kammer (5) mündet;
- c. einen Dispersionsauslass (6) zum Sammeln der Dispersion oder der Mikrotröpfchen aus der zweiten Kammer (5);
- d. Ein oder mehrere Kanäle (10), vorzugsweise Mikrokanäle, wobei der eine oder die mehreren Kanäle (10) die erste Kammer (4) mit der zweiten Kammer (5) fluidisch verbinden;
- e. Ein Geliergefäß (105), das vorzugsweise fluidisch mit dem Dispersionsauslass (6) verbunden ist, wobei das Geliergefäß eine wässrige hüllenbildende Lösung umfasst, wobei die wässrige hüllenbildende Lösung Wasser und ein wasserlösliches matrixbildendes Mittel umfasst.

[0121] Es versteht sich, dass die Vorrichtung des vierten Aspekts der Erfindung auch die Ausführungsformen für die Vorrichtung umfassen kann, die in Bezug auf den ersten Aspekt der Erfindung beschrieben sind, d.h. die Vorrichtung, die in dem Verfahren gemäss dem ersten Aspekt der Erfindung verwendet werden kann.

[0122] In einigen Ausführungsformen kann die Vorrichtung ein Mischgefäß, vorzugsweise mit einem Rührer, zum Mischen einer kernbildenden Emulsion aus einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase umfassen, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelöstes gelierungsinduzierendes Mittel enthält und die Emulsion ausserdem ein erstes Tensid enthält. Das Mischgefäß kann mit dem in die erste Kammer geöffneten ersten Einlass der Vorrichtung fluidisch verbunden sein. Vorzugsweise umfasst das Mischgefäß mindestens eine Ölphase und gegebenenfalls bereits die kernbildende Emulsion der wässrigen dispergierten Phase in der Ölphase.

[0123] In einem fünften Aspekt wird die allgemeine objektive technische Aufgabe durch eine Kapsel gelöst, die durch eine der Ausführungsformen des Verfahrens des ersten Aspekts der Erfindung erzeugt wird.

[0124] In einem sechsten Aspekt wird die allgemeine Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung von Kapseln mit einer Matrixhülle, die einen Ölkern umschliesst, erreicht, wobei das Verfahren die Schritte umfasst:

- a. Bereitstellen einer kernbildenden Emulsion aus einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase in einer ersten Kammer, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelöstes matrixbildendes Mittel umfasst und die Emulsion ausserdem ein erstes Tensid enthält;
- b. Bereitstellen einer zweiten wässrigen Lösung in einer zweiten Kammer, wobei die wässrige Lösung Wasser und ein zweites Tensid enthält.

[0125] Die erste Kammer und die zweite Kammer sind durch einen oder mehrere Kanäle, vorzugsweise durch Mikrokanäle, fluidisch verbunden. Das Verfahren umfasst ferner die Schritte

- c. Leiten der kernbildenden Emulsion von Schritt a. aus der ersten Kammer durch den einen oder die mehreren Kanäle in die zweite Kammer, um eine Dispersion der kernbildenden Emulsion von Schritt a. in der zweiten wässrigen Lösung von Schritt b. zu bilden;
- d. Mischen der in Schritt c. gebildeten Dispersion mit einer wässrigen, hüllenbildenden Lösung, wobei die wässrige, hüllenbildende Lösung Wasser und ein wasserlösliches, gelierungsinduzierendes Mittel enthält.

[0126] Das gelierungsinduzierende Mittel und das matrixbildende Mittel sind so konfiguriert, dass sie in der Lage sind, miteinander eine chemische Reaktion einzugehen, um eine wasserunlösliche Matrixhülle zu bilden. Das Verfahren umfasst ferner den Schritt

- e. Reagieren des gelierungsinduzierenden Mittels und des matrixbildenden Mittels in der in Schritt c. gebildeten Dispersion, um Kapseln aus einer wasserunlöslichen Matrixhülle zu bilden, die einen Ölkern einschliesst.

[0127] Es versteht sich, dass das Verfahren gemäss dem sechsten Aspekt der Erfindung auch die in Bezug auf den ersten Aspekt der Erfindung beschriebenen Ausführungsformen umfassen kann.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0128] Die hier beschriebene Erfindung wird aus der nachstehenden detaillierten Beschreibung und den beigefügten Zeichnungen, die nicht als einschränkend für die in den beigefügten Ansprüchen beschriebene Erfindung angesehen werden sollen, besser verstanden werden. Die Zeichnungen zeigen:

- Fig. 1 Eine schematische Darstellung des erfindungsgemässen Verfahrens;
- Fig. 2 eine schematische Ansicht einer Vorrichtung zur Erzeugung einer Dispersion einer kernbildenden Emulsion in einer zweiten wässrigen Lösung gemäss einer ersten Ausführungsform der Erfindung;
- Fig. 3 eine Querschnittsansicht der in Fig. 2 dargestellten Vorrichtung;
- Fig. 4 eine Explosionsdarstellung der in Fig. 2 gezeigten Vorrichtung, teilweise ausgeschnitten;
- Fig. 5 eine schematische Ansicht einer Vorrichtung 1' gemäss einer anderen Ausführungsform der Erfindung;
- Fig. 6 eine schematische vergrösserte Ansicht einer zweiten Seite einer Membran gemäss einer Ausführungsform der Erfindung;
- Fig. 7 ein Teilquerschnitt einer Vorrichtung gemäss einer anderen Ausführungsform der Erfindung;
- Fig. 8 ein Querschnitt durch eine Vorrichtung gemäss einer anderen Ausführungsform der Erfindung;
- Fig. 9 zeigt eine weitere Vorrichtung, die bei dem Verfahren gemäss einer Ausführungsform der Erfindung verwendet werden kann;
- Fig. 10 zeigt mikroskopische Bilder von Kapseln, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt wurden;
- Fig. 11 zeigt die Grössenverteilung einer Anordnung von Kapseln gemäss einer Ausführungsform der Erfindung.

BESCHREIBUNG DER AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0129] In **Figur 1** ist das Verfahren gemäss einer Ausführungsform der Erfindung schematisch dargestellt. In einem ersten Schritt wird eine kernbildende Emulsion erzeugt, indem eine Lösung 101, die ein gelierungsinduzierendes Mittel und Wasser enthält, mit der Ölphase 102 gemischt wird (Figur 1 a). Dies kann zum Beispiel mit einem Rührer 103 geschehen. Figur 1a) zeigt auch eine vergrösserte Ansicht eines Tröpfchens der Lösung 101 in der Emulsion. Die geraden Linien der Tröpfchen stellen Tröpfchen dar, die Wasser und das darin gelöste gelierungsinduzierende Mittel, z. B. ein anorganisches Salz A^+B^- , enthalten. Jedes in Figur 1 a) gezeigte Tröpfchen ist somit eine wässrige Lösung des gelierungsinduzierenden Mittels. Die gebildete Emulsion der wässrigen Lösung 101 des gelierungsinduzierenden Mittels in der Ölphase 102 wird dann in die erste Kammer 4 einer geeigneten Vorrichtung eingebracht (Figur 1b). Die zweite Kammer 5 der Vorrichtung enthält eine zweite wässrige Lösung 104, die Wasser und ein erstes Tensid enthält. Wie zu erkennen ist, sind die erste Kammer 4 und die zweite Kammer 5 durch mehrere Kanäle 10 fluidisch verbunden. In der gezeigten Ausführungsform sind die erste und die zweite Kammer durch eine Membran 7 getrennt, deren erste Seite 8 der ersten Kammer und deren zweite Seite 9 der zweiten Kammer zugewandt ist. Die Kanäle 10 erstrecken sich von der ersten Seite 8 zur zweiten Seite 9. Im Allgemeinen wird auf die kernbildende Emulsion in der ersten Kammer 4 ein geeigneter Druck ausgeübt. Die Emulsion in der ersten Kammer 4 wird dann durch die Kanäle 10 geleitet. Da die Emulsion im Allgemeinen als Hauptbestandteil die Ölphase 102 enthält, findet eine stufenweise Emulgierung statt, wenn die Emulsion die Kanalauslassöffnung in die zweite Kammer 5 erreicht, wodurch eine Dispersion der kernbildenden Emulsion, d. h. monodisperse Tröpfchen 103 in der zweiten wässrigen Phase 104 gebildet wird. Es ist zu beachten, dass die Grösse der Tröpfchen aus Gründen der

Übersichtlichkeit übertrieben dargestellt ist. Ausserdem entspricht die relative Grösse der Tröpfchen 101 in Bezug auf die Tröpfchen 103 und/oder 106 nicht der Realität. Jedes monodisperse Tröpfchen 103 in der zweiten Kammer 5 umfasst nun einen oder mehrere Tröpfchen 101, die in der Ölphase 102 dispergiert sind, wie es in der vergrösserten Ansicht eines Tröpfchens dargestellt ist. Somit kann die Dispersion in der zweiten Kammer 5 als „Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsion“ betrachtet werden. Diese Dispersion wird dann mit einer wässrigen hüllenbildenden Lösung 108 gemischt, die Wasser und ein wasserlösliches und gelöstes matrixbildendes Mittel enthält. Die wässrige hüllenbildende Lösung 108 befindet sich im Geliergefäss 105, das mit einem Rührer 107 ausgestattet ist. Wenn die Dispersion der kernbildenden Emulsion, d. h. die monodispersen Tröpfchen 103 in der zweiten wässrigen Phase 104, mit der wässrigen hüllenbildenden Lösung 108 gemischt wird, diffundiert das gelierungsinduzierende Mittel in den Tröpfchen 103 zur Tröpfchenoberfläche und reagiert dann chemisch an der Grenzfläche mit dem matrixbildenden Mittel, um eine wasserunlösliche Matrixhülle zu bilden, die vollständig um jedes Tröpfchen herumwächst, wodurch Kapseln 106 aus einer wasserunlöslichen Matrixhülle gebildet werden, die einen Ölkern einschliesst.

[0130] In **Figur 2** ist eine Vorrichtung 1 dargestellt, die in einem erfindungsgemässen Verfahren, insbesondere zur Herstellung einer Dispersion der kernbildenden Emulsion in der zweiten wässrigen Lösung, verwendet werden kann. Die Vorrichtung 1 umfasst einen Behälter 19, der aus Glas gefertigt ist, und eine Basis 14, die aus Metall ist. Die Basis 14 umfasst einen ersten Einlass (nicht dargestellt, siehe Figur 2) für die Zufuhr einer kernbildenden Emulsion, der in eine erste Kammer mündet. Die erste Kammer kann teilweise durch die Basis 14 und die Membran 7 gebildet werden (siehe Figur 3). Der Behälter 19 umfasst einen zweiten Einlass 3 zur Zufuhr der zweiten wässrigen Lösung 104, der in eine zweite Kammer mündet, und einen Dispersionsauslass 6 zum Sammeln der in der zweiten Kammer erzeugten Dispersion. Die zweite Kammer wird durch den Behälter 19 und die Membran 7 gebildet (siehe Figur 3). Die Vorrichtung 1 umfasst ferner einen Membranhalter 20, die fest mit der Basis 14 verbunden ist. Darüber hinaus enthält die Vorrichtung eine Behälterhalterstruktur 21, die über Klemmmittel 18 fest mit dem Membranhalter 20 verbunden ist. Dadurch ist der Behälter 19 fest mit der Basis 14 verbunden.

[0131] **Figur 3** zeigt eine Querschnittsansicht der Vorrichtung 1 aus **Figur 2**. Die Vorrichtung 1 umfasst eine Basis 14 mit einem ersten Einlass 2 für die Zufuhr der kernbildenden Emulsion. Der Einlass 2 mündet in die erste Kammer 4, die teilweise durch die Basis 14 gebildet wird. Die Vorrichtung 1 enthält ferner einen Behälter 19 mit einem zweiten Einlass 3 für die Zufuhr der zweiten wässrigen Lösung 104 und einem Dispersionsauslass 6 zum Sammeln der Dispersion der kernbildenden Emulsion in der zweiten wässrigen Lösung. Der zweite Einlass 3 mündet in die zweite Kammer 5, die teilweise durch den Behälter 19 gebildet wird. Die erste Kammer und die zweite Kammer sind durch eine Membran 7 getrennt. Wie aus **Figur 2** ersichtlich ist, hat die erste Kammer einen abgerundeten Querschnitt in Bezug auf die entsprechende Querschnittsebene entlang der zentralen Längsachse 15 und senkrecht zur Membran 7. In der dargestellten Ausführungsform hat die erste Kammer 4 einen halbkreisförmigen Querschnitt und kann somit die Form einer Halbkugel haben. Der erste Einlass 2 ist im Bereich des Pols 13 der Halbkugel angeordnet. Die zweite Kammer 5 verjüngt sich zum Dispersionsauslass 6 hin, der auf einer Längsachse 15 angeordnet ist, die sich in Längsrichtung der Vorrichtung erstreckt und die Mitte der ersten und zweiten Kammer schneidet, und senkrecht zur Membran 7 steht und die Mitte der Membran schneidet. Wie zu sehen ist, bildet die Längsachse 15 eine zentrale Achse der Vorrichtung in Längsrichtung. In der gezeigten Ausführungsform ist die zweite Kammer zum Dispersionsauslass 6 hin bogenförmig. Die zweite Kammer 6 hat somit einen U-förmigen Querschnitt. Der erste Einlass 2 ist in einem Winkel α von im Wesentlichen 90° zur Mittelachse 15 und den Kanälen der Membran angeordnet, die im Allgemeinen parallel zur Achse 15 verlaufen. Die Vorrichtung 1 umfasst einen Membranhalter 20 und einen Behälterhalter 21, die über lösbare Klemmmittel 18 fest miteinander verbunden sind. Die Membran 7 wird am Membranhalter 20 befestigt, indem die Membran zwischen dem Membranhalter 7 und der Basis 14 eingeklemmt wird. Der Membranhalter 20 ist über die Klemmmittel 18 fest mit der Basis 14 verbunden. Zur sicheren Fixierung des Glasbehälters 19 zwischen dem Membranhalter 20 und dem Behälterhalter 21 kann zwischen dem Behälter 19 und dem Behälterhalter 21 ein Polster 23, im vorliegenden Fall ein Schaumstoffpolster, angeordnet werden. Der Membranhalter 20 weist eine Nut 22 zur Aufnahme des Behälters 19 auf.

[0132] **Figur 4** zeigt eine Explosionsdarstellung der teilweise geschnittenen Vorrichtung 1 aus **Figur 2**. Wie zu erkennen ist, wird die erste Kammer teilweise durch den Boden 14 gebildet und hat die Form einer Halbkugel. Am Pol der Halbkugel ist der erste Einlass 2 angeordnet, der in einem Winkel von im Wesentlichen 90° zur Mittelachse 15 angeordnet ist. Die Basis 14 umfasst einen Abstandsring 16, der die Verwendung verschiedener Membranen mit unterschiedlichen Dicken ermöglicht, und der Membranhalter 20 umfasst einen Dichtungsring 17. Die Membran 7 ist zwischen den Ringen 16 und 17 angeordnet. Die Konstruktion der Vorrichtung 1 mit einstellbaren Klemmmitteln 18 ermöglicht die Verwendung von Membranen unterschiedlicher Dicke. Der Membranhalter 20 umfasst ferner eine umlaufende Nut 22 zur Aufnahme des unteren Endabschnitts des Behälters 19. Die Klemmmittel 18 verbinden den Membranhalter 20 fest und lösbar mit dem Behälterhalter 21.

[0133] **Figur 5** zeigt eine schematische Ansicht einer Vorrichtung 1, die gemäss einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verwendet werden kann. Die zweite Kammer 5 wird durch den Behälter 19 und die Membran 7 gebildet, die die erste Kammer 4 von der zweiten Kammer 5 trennt. Der Behälter 19 umfasst einen Dispersionsauslass 6, der mit dem Produktbehälter 29 und dem Abfallbehälter 30 in Fluidverbindung steht. Im Allgemeinen kann der Flüssigkeitsstrom durch ein Ventil, wie z. B. ein Dreiwegeventil, gesteuert werden. Die Vorrichtung 1 umfasst ferner ein erstes Reservoir 24, das mit der ersten Kammer 4 in Fluidverbindung steht, die entweder nur als Reservoir für die Zufuhr der kernbildenden Emul-

sion in die erste Kammer 4 über den ersten Einlass 2 oder auch als Mischgefäß für die Herstellung der kernbildenden Emulsion dienen kann. Zwischen dem ersten Reservoir 24 und dem ersten Einlass 2 ist ein Durchflussmesser zur Messung des Flüssigkeitsstroms der kernbildenden Emulsion angeordnet. Der erste Reservoir 24 steht in Fluidverbindung mit der Druckquelle 32. Ausserdem ist zwischen dem ersten Behälter 24 und der Druckquelle 32 ein Druckregler 27a angeordnet. Zusätzlich zum ersten Reservoir 24 umfasst die Vorrichtung 1 ein Spülreservoir 31, das ebenfalls mit der ersten Kammer 4 und der Druckquelle 32 in Fluidverbindung steht. Der Spülbehälter 31 ist so konfiguriert, dass er der ersten Kammer 4 eine Spüllösung zuführt, um die Vorrichtung 1 nach ihrem Gebrauch zu reinigen. Wird der ersten Kammer 4 eine Spüllösung zugeführt, so ist im Allgemeinen das zwischen dem Produktbehälter 29 und dem Abfallbehälter 30 und dem Dispersionsauslass 6 angeordnete Dreiwegeventil so ausgebildet, dass die Spüllösung in den Abfallbehälter 30 fließen kann. Der Produktbehälter 29 kann zum Beispiel direkt als Geliergefäß dienen. Alternativ kann er als Zwischenspeicher dienen, bevor die gebildete Dispersion mit der wässrigen hüllenbildenden Lösung vermischt wird. Die Vorrichtung 1 umfasst ferner eine Heizvorrichtung 33, die zum Beheizen der ersten und zweiten Kammer während der Herstellung einer dispergierten Phase dient. Darüber hinaus steht die zweite Kammer 5 in Fluidverbindung mit dem zweiten Reservoir 25 zur Versorgung der zweiten Kammer 5 mit der zweiten wässrigen Lösung. Durchflussbegrenzer 26 und Durchflussmesser 28 sind zwischen der zweiten Kammer 5 und dem zweiten Reservoir 25 angeordnet. In der gezeigten Ausführungsform ist der Durchflussbegrenzer 26 in Strömungsrichtung hinter dem Durchflussmesser 28 angeordnet. Das zweite Reservoir 25 steht ausserdem in Fluidverbindung mit der Druckquelle 32. Zusätzlich ist ein zweiter Druckregler 27b zwischen dem zweiten Behälter 25 und dem Druckregler 27a angeordnet.

[0134] Figur 6 zeigt eine einschichtige Membran 7 zur Erzeugung einer Dispersion einer kernbildenden Emulsion in einer zweiten wässrigen Lösung, die in einem Verfahren und/oder einer Vorrichtung, wie sie in einer der hier offengelegten Ausführungsformen beschrieben sind, verwendet werden kann. Die Membran 7 hat eine erste Seite 8 (nicht dargestellt) und eine zweite Seite 9, die in einem Betriebszustand einer zweiten Kammer zugewandt ist. Mehrere Mikrokanäle 10 erstrecken sich durch die Membran 7. Jeder Kanal 10 hat eine elliptische Kontur. Darüber hinaus umfasst die Membran 7 einen Membrandichtungsring 44, der den Umfang der Membran vollständig umgibt.

[0135] Figur 7 zeigt eine Teilquerschnittsansicht einer Vorrichtung, die in einer Ausführungsform der Erfindung verwendet werden kann. Die Vorrichtung 1 hat einen ersten Einlass 2 zur Zuführung einer kernbildenden Emulsion, der in eine erste Kammer 4 mit einem abgerundeten Querschnitt mündet. In der gezeigten Ausführungsform hat die erste Kammer 4 die Form eines Kugelsegments mit einem Radius an der Basis der Kuppel, der kleiner ist als der Radius der entsprechenden hypothetischen Vollkugel. Die zweite Kammer 5 ist zumindest teilweise durch den Behälter 19 begrenzt. Die Vorrichtung umfasst ferner einen Dispersionsauslass 6 zum Sammeln der erzeugten Dispersion der kernbildenden Emulsion in der zweiten wässrigen Lösung. Die entsprechende Membran ist zur besseren Veranschaulichung nicht dargestellt. Die zweite Einlassöffnung zur zweiten Kammer 5 umfasst in der dargestellten Ausführungsform einen Versorgungskanal 34, der in Umfangsrichtung um die zentrale Längsachse 15 angeordnet ist und/oder um die Achse die senkrecht zur ersten und zweiten Seite der Membran verläuft und die Mitte der Membran schneidet. Der Zufuhrkanal 34 umfasst eine Vielzahl von Öffnungen 35 in die zweite Kammer 5. Die Öffnungen 35 sind gleichmässig über den Umfang des Zufuhrkanals verteilt und in Richtung des Dispersionsauslasses 6 angeordnet. In der dargestellten Ausführungsform bildet der Zufuhrkanal 34 eine ringförmige Struktur, die am Boden der zweiten Kammer 5, d. h. am Rand der Membran und des Behälters 19, angeordnet ist. In der dargestellten Ausführungsform hat der Versorgungskanal einen eckigen Querschnitt. Alternativ kann der Versorgungskanal auch einen abgerundeten, insbesondere kreisförmigen Querschnitt aufweisen.

[0136] Figur 8 zeigt eine Querschnittsansicht einer anderen Ausführungsform der in Figur 7 dargestellten Vorrichtung. Die Vorrichtung 1 hat einen ersten Einlass 2 für die Zufuhr einer kernbildenden Emulsion, der in eine erste Kammer 4 mit einem abgerundeten Querschnitt mündet. In der dargestellten Ausführungsform hat die erste Kammer 4 die Form eines Kugelsegments. Eine Membran 7 trennt die erste Kammer 4 von der zweiten Kammer 5. Im Gegensatz zu der in Fig. 2 dargestellten Ausführungsform ist die Membran gegenüber der zentralen Längsachse 15 der Vorrichtung 1 geneigt. Der spitze Winkel α in einer Querschnittsansicht entlang der zentralen Längsachse zwischen der zentralen Längsachse und der zweiten Seite der Membran liegt zwischen 45° und 89° , vorzugsweise zwischen 70° und 88° , besonders bevorzugt zwischen 78° und 87° . Die Vorrichtung 1 umfasst zusätzlich einen Gasauslass 36. Der Gasauslass und die Membran sind so angeordnet, dass Gas innerhalb der ersten Kammer während der Zuführung der kernbildenden Emulsion in die erste Kammer, insbesondere während der ersten Befüllung, zum Gasauslass geleitet und über den Gasauslass 36 aus der ersten Kammer 4 abgeführt wird. Wie zu erkennen ist, ist der Gasauslass 36 am oberen Rand der ersten Kammer 4 angeordnet, der durch die Membran 7 und die Kammerwand, die Teil des Bodens 14 ist, gebildet wird. Vor der Erstbefüllung der ersten Kammer 4 mit der kernbildenden Emulsion befindet sich Gas, insbesondere Luft, in der ersten Kammer. Nach dem Befüllen der ersten Kammer 4 mit der kernbildenden Emulsion wird die Luft aus dem Gasauslass 36 herausgedrückt. Aufgrund der Anordnung von Membran 7 und Gasauslass 36 kann im Wesentlichen das gesamte Gas aus der ersten Kammer 4 entfernt werden. Da das verbleibende Gas, insbesondere die Gasblasen, die Druckverteilung beeinträchtigen, wird die Grössen- und Partikelverteilung gleichmässiger.

[0137] Figur 9 zeigt eine Schnittdarstellung einer weiteren Vorrichtung, die in dem erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden kann (vgl. Figur 1b). Die Vorrichtung umfasst eine erste Kammer 4, die über Mikrokanäle 10 mit einer zweiten Kammer 5 in fluidischer Verbindung steht. So kann in der ersten Kammer eine kernbildende Emulsion aus einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase bereitgestellt werden, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und

ein gelöstes gelierungsinduzierendes Mittel umfasst und die Emulsion ferner ein erstes Tensid enthält. Diese Emulsion wird dann über Mikrokanäle 10 aus der ersten Kammer in die zweite Kammer 5 geleitet, die eine zweite wässrige Lösung enthält, wobei die wässrige Lösung Wasser und ein zweites Tensid enthält.

[0138] **Figur 10a** zeigt eine mikroskopische Aufnahme von Kapseln, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren mit einer gleichmässigen Grössenverteilung mit einem durchschnittlichen Kerndurchmesser von 270 µm hergestellt wurden. **Figur 10b** zeigt eine mikroskopische Aufnahme von Kapseln, die nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellt wurden und eine gleichmässige Grössenverteilung mit einem durchschnittlichen Kerndurchmesser von 550 µm aufweisen.

[0139] **Figur 11** zeigt die Grössenverteilung einer Anordnung von Alginatkapseln mit einem MCT-Öl-Kern gemäss einer Ausführungsform der Erfindung. Die Grössenverteilung auf der linken Seite zeigt die Verteilung der Hüllendicke über die Kapseln. Die durchschnittliche Hüllendicke der Kapseln der Anordnung beträgt 94 µm. Das mittlere Diagramm zeigt den durchschnittlichen Durchmesser des Ölkerns jeder der Kapseln von 265 µm und einen Variationskoeffizienten von 2.4 %. Das rechte Diagramm zeigt die gesamte Grössenverteilung der Kapseln der Anordnung, d.h. das Doppelte der Hüllendicke und des Ölkerndurchmessers. Die durchschnittliche Partikelgrösse der Kapseln beträgt 453 µm mit einem Variationskoeffizienten von 3.9 %.

[0140] Die folgende Tabelle zeigt geeignete Rezepturen, die in dem erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden können:

Tabelle 1: Erzeugung der kernbildenden Emulsion aus einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase

[0141]

Komponente	Konzentration (Gew.-%)
Wasser	20-30
CaCl ₂	2-5
PGPR	0.03 - 0.15
Sonnenblumenöl	64.85 -77.97

Tabelle 2: Herstellung der wässrigen hüllenbildenden Lösung, die zu Kapseln mit einer Kerngrösse von > 270µm führt

[0142]

Komponente	Konzentration (Gew.-%)
Natriumalginat	0.1 - 2
Ethanol	10-20
Wasser	78 - 89.9

Tabelle 3: Herstellung der wässrigen hüllenbildenden Lösung, die zu Kapseln mit einer Kerngrösse von < 270µm führt

[0143]

Komponente	Konzentration (Gew.-%)
Natriumalginat	0.1 - 2
Ethanol	21-30
Wasser	68 - 78.9

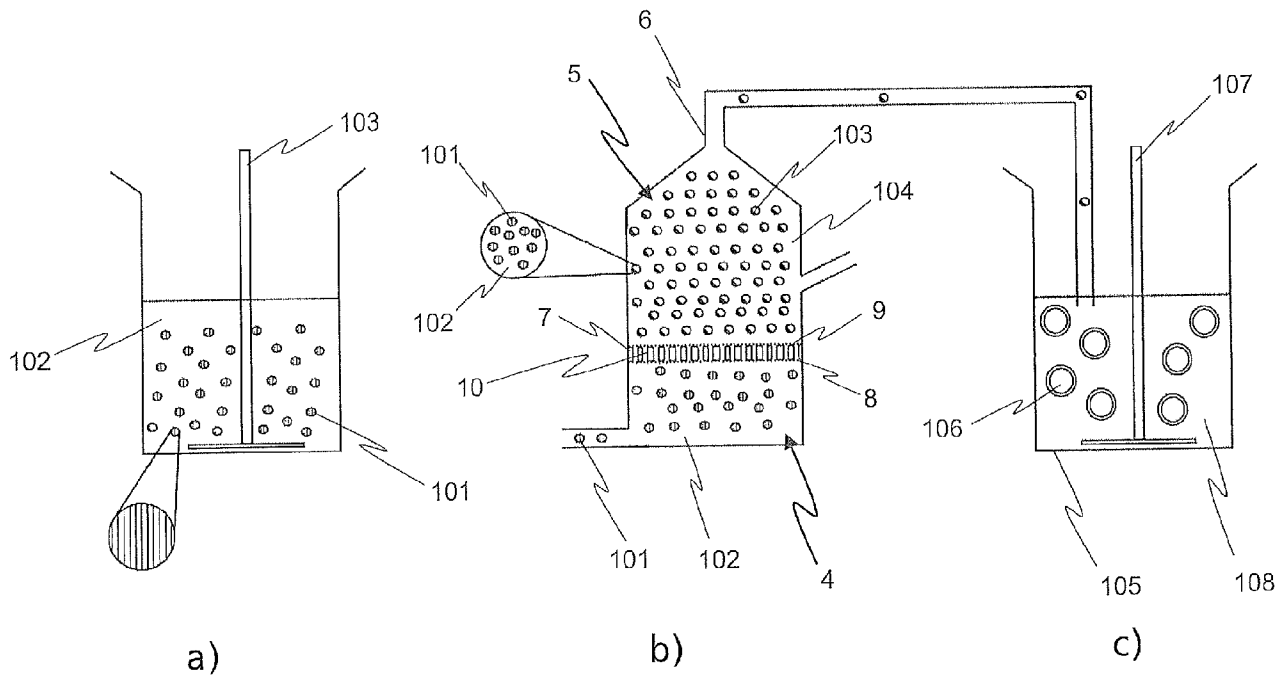
[0144] Die zweite wässrige Phase ist eine 1 Gew.-%ige Lösung von PVA in Wasser.

Patentansprüche

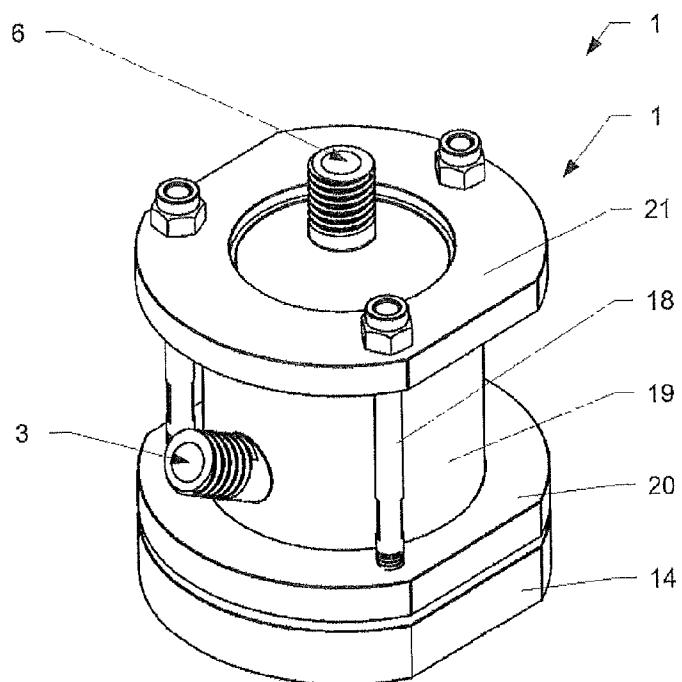
1. Verfahren zur Herstellung von Kapseln mit einer Matrixhülle, die einen Ölkern umschliesst, wobei das Verfahren die folgenden Schritte umfasst:
 - a. Bereitstellen einer kernbildenden Emulsion aus einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase in einer ersten Kammer, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelierungsinduzierendes Mittel umfasst und die Emulsion ausserdem ein erstes Tensid enthält;

- b. Bereitstellen einer wässrigen Lösung in einer zweiten Kammer, wobei die wässrige Lösung Wasser und ein zweites Tensid enthält;
wobei die erste Kammer und die zweite Kammer durch einen oder mehrere Kanäle, vorzugsweise durch Mikrokanäle, fluidisch verbunden sind; wobei das Verfahren ferner umfasst
 - c. Leiten der kernbildenden Emulsion von Schritt a. aus der ersten Kammer durch den einen oder die mehreren Kanäle in die zweite Kammer, um eine Dispersion der kernbildenden Emulsion aus Schritt a. in der wässrigen Lösung aus Schritt b. zu bilden;
 - d. Mischen der in Schritt c. gebildeten Dispersion mit einer wässrigen, hüllenbildenden Lösung, wobei die wässrige, hüllenbildende Lösung Wasser und ein wasserlösliches, matrixbildendes Mittel umfasst;
wobei das gelierungsinduzierende Mittel und das matrixbildende Mittel so konfiguriert sind, dass sie in der Lage sind, eine chemische Reaktion miteinander einzugehen, um eine wasserunlösliche Matrixhülle zu bilden; wobei das Verfahren ferner umfasst:
 - e. Reagieren des gelierungsinduzierenden Mittels und des matrixbildenden Mittels in der in Schritt c. gebildeten Dispersion, um Kapseln aus einer wasserunlöslichen Matrixhülle zu bilden, die einen Ölkern einschliesst.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Ölphase in Schritt a. zusätzlich mindestens eine Verbindung von Interesse enthält.
 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei Schritt a. die Teilschritte a1. Lösen des gelierungsinduzierenden Mittels in Wasser zur Bildung einer Lösung und a2. Mischen der gebildeten Lösung mit der Ölphase und mit dem ersten Tensid umfasst.
 4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei nach Schritt c. die in Schritt c. gebildete Dispersion in ein Geliergefäß gegeben wird, das die wässrige hüllenbildende Lösung von Schritt d. enthält, und optional ferner umfassend das Rühren der gebildeten Dispersion der kernbildenden Emulsion aus Schritt a. in der wässrigen Lösung aus Schritt b. und der wässrigen hüllenbildenden Lösung innerhalb des Geliergefäßes.
 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das erste Tensid ein nichtionisches Tensid ist, wie Polyglycerinpolyricinoleat oder Sorbitanmonooleat oder Sorbitantrioleat und/oder wobei das zweite Tensid ausgewählt ist aus Polyvinylalkohol, einem Polysorbat, wie Polysorbat-20 oder Polysorbat-80, Saponinen, Sapogeninen, wie z.B. Quillaja-Extrakt, Gummi Arabicum, Beta-Lactoglobulin, Natriumdodecylsulfat, Sojalecithin, Natriumcäsinat, Kartoffelproteinisolat, Molkenproteinisolat, Stärkeoctenylsuccinat, vorzugsweise aus Polyvinylalkohol, einem Polysorbat, wie Polysorbat-20 oder Polysorbat-80, Beta-Lactoglobulin und Stärkeoctenylsuccinat.
 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das matrixbildende Mittel ein Polysaccharid oder ein Salz davon ist und/oder wobei das gelierungsinduzierende Mittel ein anorganisches Salz, insbesondere ein Erdalkalimetallsalz, insbesondere ein Erdalkalimetallhalogenid, ein Erdalkalimetallpseudohalogenid, ein Erdalkalimetallcarboxylat oder ein Erdalkalimetallnitrat, oder ein Alkalimetallhalogenid, ein Alkalimetallpseudohalogenid, ein Alkalimetallcarboxylat oder ein Alkalimetallnitrat ist.
 7. Verfahren zur Herstellung von beschichteten Kapseln mit einer Matrixhülle umfassend das Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei nach Schritt e. die Kapseln mit einer zusätzlichen Schicht durch Tauchbeschichtung beschichtet werden und wobei optional die Kapseln mit zwei oder mehr zusätzlichen Schichten beschichtet werden.
 8. Anordnung von Kapseln, insbesondere Mikrokapseln, umfassend eine Vielzahl von Kapseln, die nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7 hergestellt wurden.
 9. Anordnung von Kapseln nach Anspruch 8, wobei die Kapseln eine gleichmässige Grössenverteilung mit einem Variationskoeffizienten von 10 % oder weniger aufweisen.
 10. Dispersion von Mikrotröpfchen als Zwischenprodukt des Verfahrens nach Anspruch 1 durch Durchführung der Schritte a. bis c., wobei die Dispersion eine wässrige kontinuierliche Phase und Mikrotröpfchen einer dispergierten Phase umfasst;
wobei jedes Mikrotröpfchen der dispergierten Phase eine Mikroemulsion einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase ist, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelöstes gelierungsinduzierendes Mittel umfasst, wobei jedes Mikrotröpfchen ferner ein erstes Tensid umfasst; und wobei die Dispersion von Mikrotröpfchen ausserdem ein zweites Tensid umfasst.
 11. Vorrichtung zur Herstellung von Kapseln mit einer Matrixhülle, die einen Ölkern umschliesst, wobei die Vorrichtung umfasst:
 - a. Einen ersten Einlass (2) zum Zuführen einer kernbildenden Emulsion einer wässrigen dispergierten Phase in einer Ölphase, wobei die wässrige dispergierte Phase Wasser und ein gelöstes gelierungsinduzierendes Mittel umfasst, wobei die Emulsion ferner ein erstes Tensid umfasst, wobei der erste Einlass (2) in eine erste Kammer (4) mündet;
 - b. Einen zweiten Einlass (3) zum Zuführen einer wässrigen Lösung, wobei die wässrige Lösung Wasser und ein zweites Tensid umfasst und der zweite Einlass (3) in eine zweite Kammer (5) mündet;
 - c. Ein Dispersionsauslass (6) zum Sammeln der Dispersion oder der Mikrotröpfchen aus der zweiten Kammer (5);

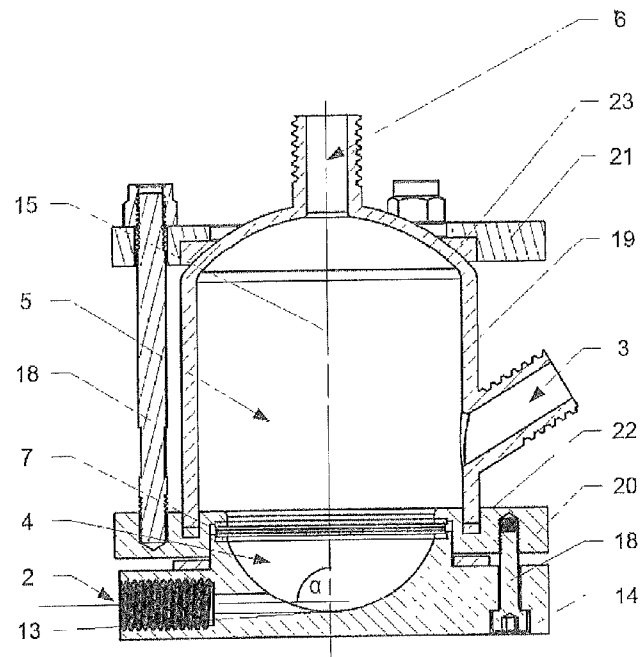
- d. Ein oder mehrere Kanäle (10), vorzugsweise Mikrokanäle, wobei der eine oder die mehreren Kanäle (10) die erste Kammer (4) mit der zweiten Kammer (5) fluidisch verbinden;
- e. Ein Geliergefäß (105), das vorzugsweise fluidisch mit dem Dispersionsauslass (6) verbunden ist, wobei das Geliergefäß eine wässrige hüllenbildende Lösung umfasst, wobei die wässrige hüllenbildende Lösung Wasser und ein wasserlösliches matrixbildendes Mittel umfasst.



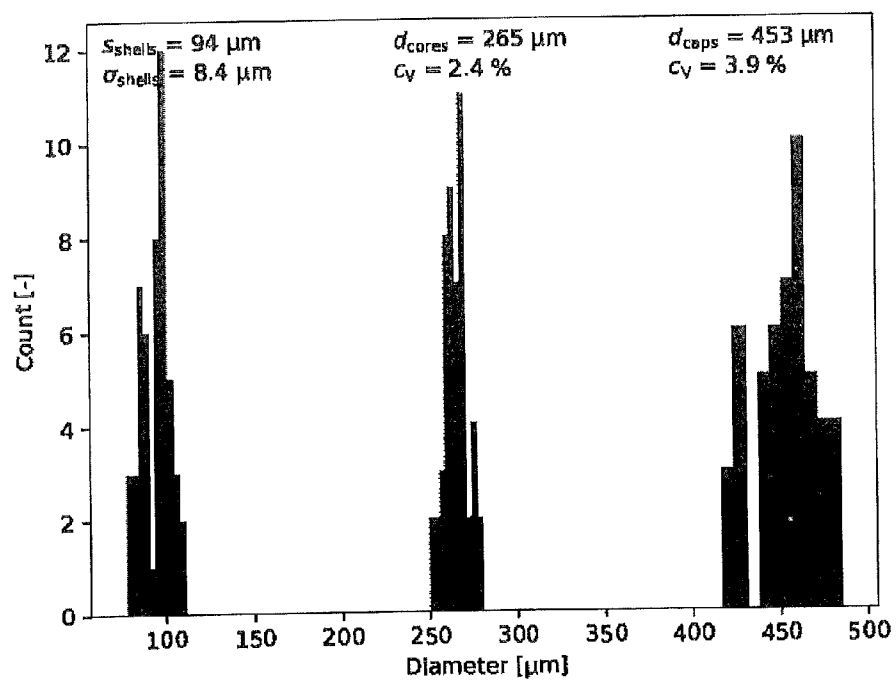
Figur 1



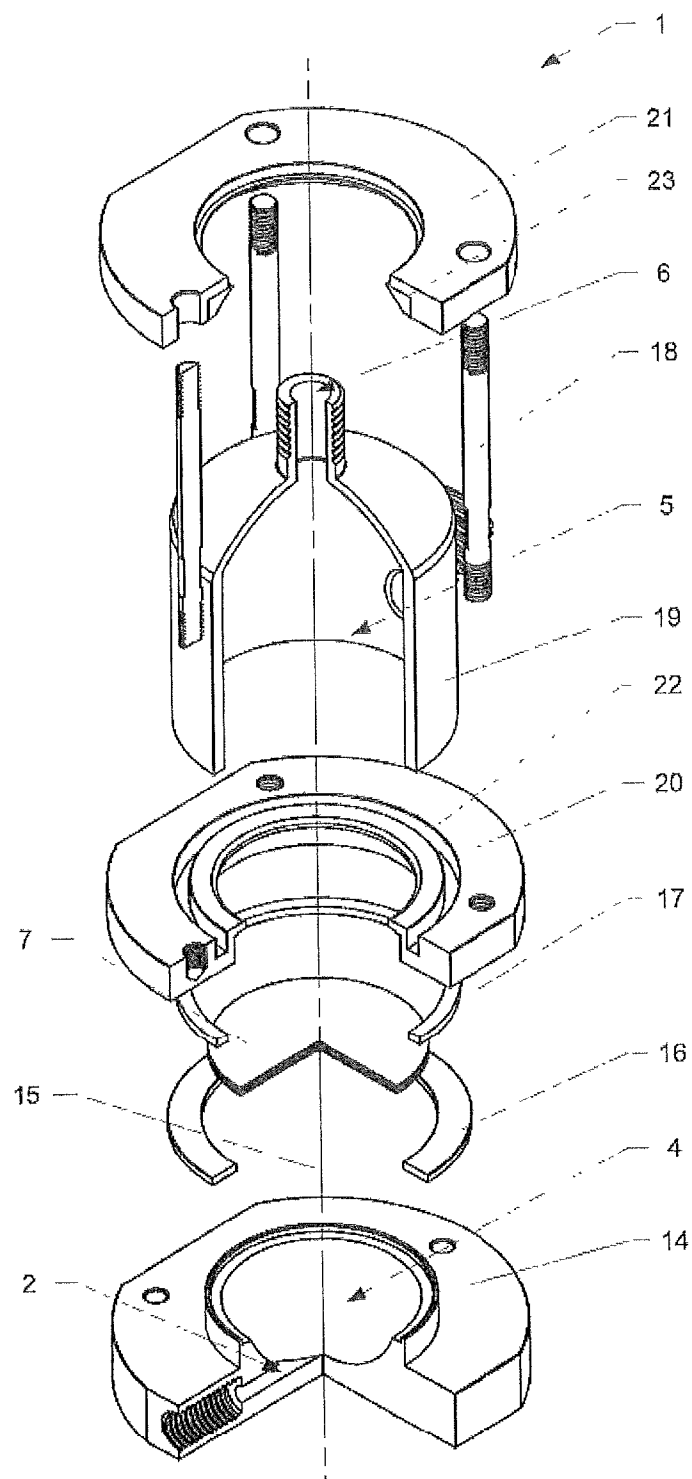
Figur 2



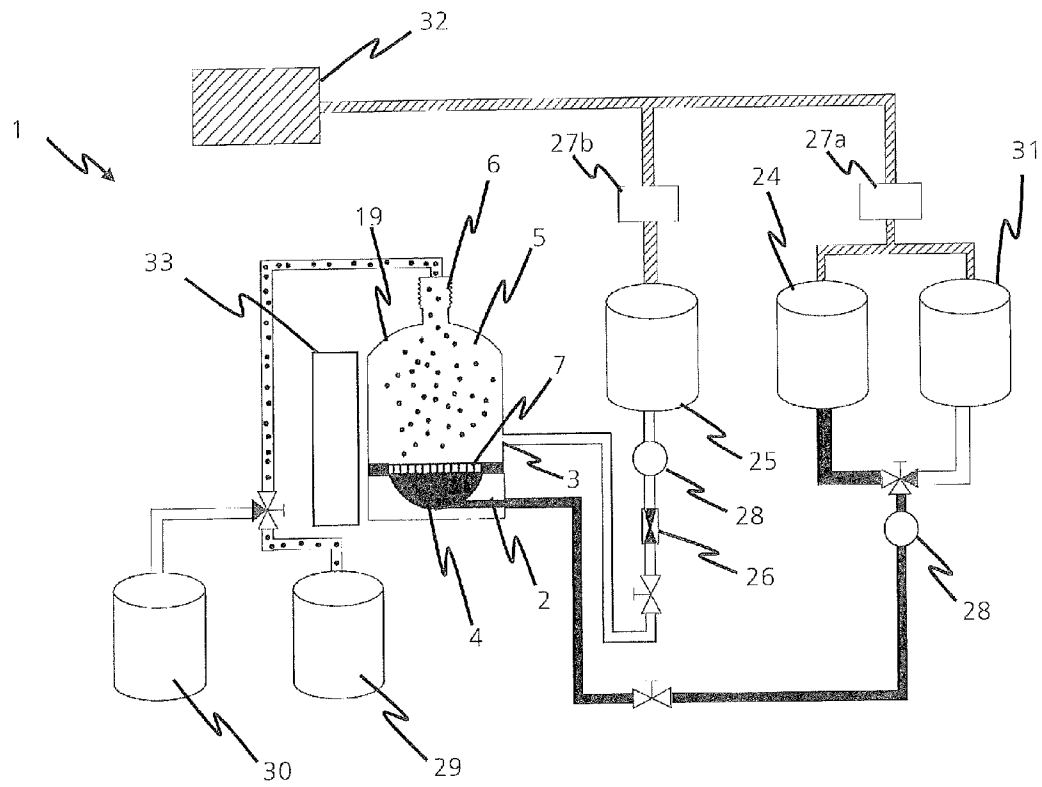
Figur 3



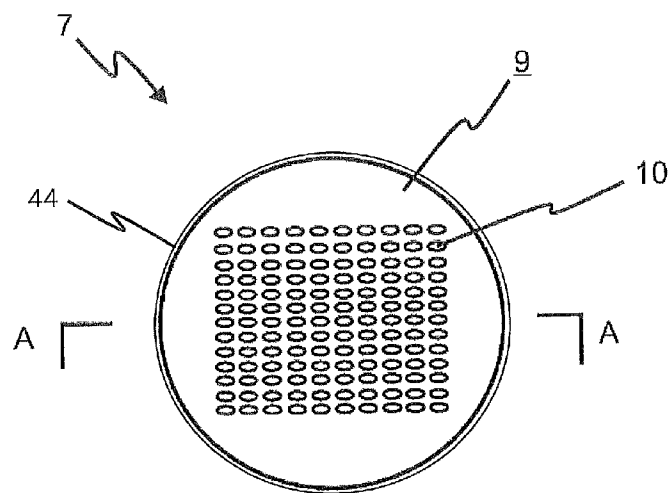
Figur 11



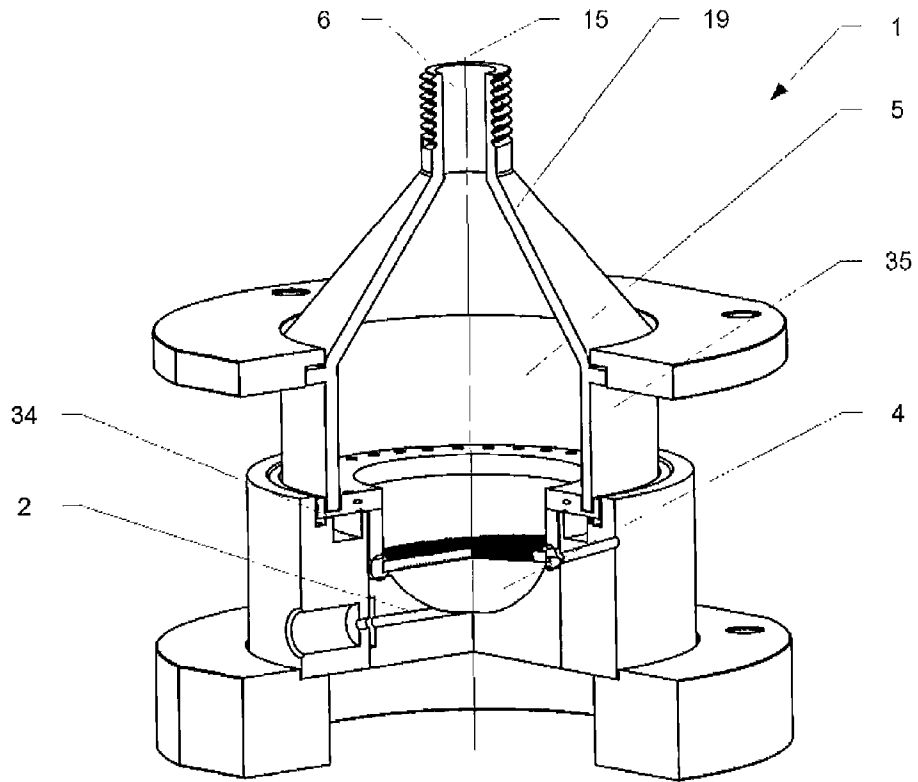
Figur 4



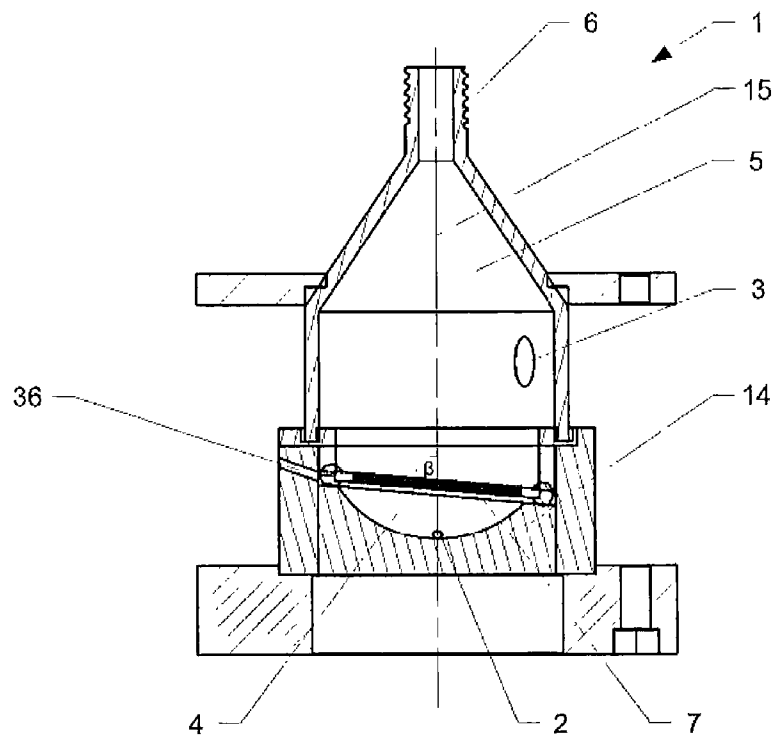
Figur 5



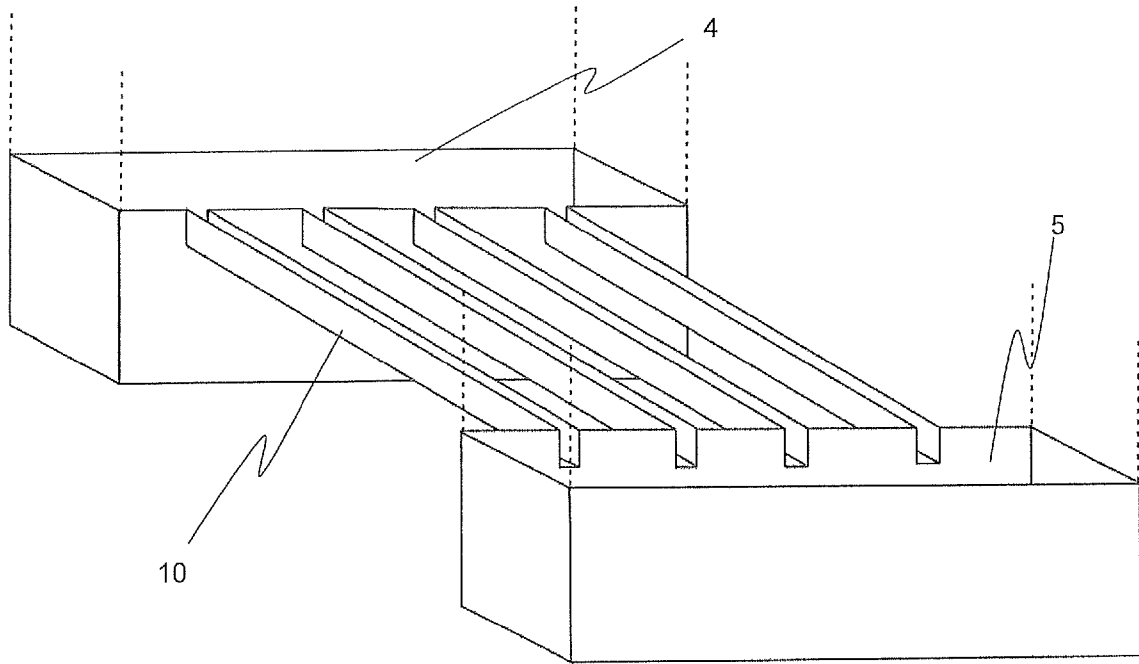
Figur 6



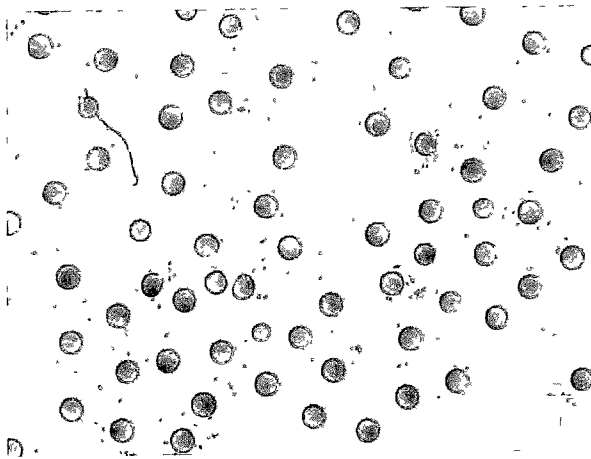
Figur 7



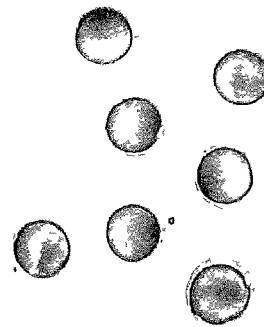
Figur 8



Figur 9



Figur 10a



Figur 10b