

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
3. August 2017 (03.08.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2017/129177 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

B01F 13/00 (2006.01) **B01F 3/22** (2006.01)
B01F 3/08 (2006.01) **B01F 5/02** (2006.01)
B01F 3/20 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2017/100046

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Januar 2017 (25.01.2017)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2016 101 232.7
25. Januar 2016 (25.01.2016) DE

(71) Anmelder: **INSTILLO GMBH** [DE/DE]; Industriestraße
1B, 66802 Überherrn (DE).

(72) Erfinder: **BAUMSTÜMLER, Bernd**; Michel-Souty-
Str. 23, 66740 Saarlouis (DE). **SCHIRRA, Hermann**; St.
Johannerstraße 41-43, 66111 Saarbrücken (DE). **TÜRELI,**
Akif Emre; Industriestr. 18, 66470 Saarlouis (DE).

(74) Anwalt: **PATENTANWALT SKANZLEI VIÈL &**
WIESKE PARTGMBB; Feldmannstrasse 110, 66119
Saarbrücken (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

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

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eingehen (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe h)

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING EMULSIONS

(54) Bezeichnung : VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON EMULSIONEN

(57) Abstract: In order to provide a new method for producing emulsions, with which it is possible to achieve, with minimum energy input, oil droplets that are as homogeneous and as small as possible, it is proposed that at least two streams of immiscible liquids are pumped through separate openings of defined diameter in order to achieve flow velocities of greater than 10 m/s, and that the liquid streams meet at a collision point in a space, the resulting emulsion being discharged from the space through an outlet. By virtue of the kinetic energy, the collision of the liquid streams at high flow velocities, resulting in a disk-shaped collision plate forming at the collision point, create a homogeneous emulsion with an oil droplet size of less than 1 µm, which is accordingly also very stable. This requires no further energy input such as shear forces or high pressure.

(57) Zusammenfassung: Um ein neues Verfahren zum Herstellen von Emulsionen zu schaffen, bei dem mit möglichst geringem Energieeintrag möglichst kleine, homogene Öltröpfchen geschaffen werden können, wird vorgeschlagen, daß mindestens zwei Flüssigkeitsströme von miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten durch getrennte Öffnungen mit definiertem Durchmesser gepumpt werden, um Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme von mehr als 10 m/s zu erreichen und daß die Flüssigkeitsströme an einem Kollisionspunkt in einem Raum aufeinandertreffen, wobei die entstehende Emulsion aus dem Raum durch einen Auslaß abgeleitet wird. Durch die Kollision der Flüssigkeitsströme mit hohen Fließgeschwindigkeiten, bei denen sich eine tellerförmige Kollisionsplatte im Kollisionspunkt ausbildet, wird aufgrund der kinetischen Energie eine homogene Emulsion mit einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 µm erreicht, die entsprechend auch sehr stabil ist. Es wird hierzu kein weiterer Energieeintrag, wie z.B. Scherkräfte oder Hochdruck benötigt.

WO 2017/129177 A1

BESCHREIBUNG

Verfahren zum Herstellen von Emulsionen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Emulsionen.

Unter Emulsionen werden nachfolgend sowohl kolloide Emulsionen als auch technische Emulsionen verstanden, wobei letztere sich von den kolloiden Emulsionen durch erheblich größere Partikeldimensionen im Mikrometerbereich unterscheiden.

Eine Vielzahl von Industriezweigen, beispielsweise die Nahrungsmittelindustrie, die Pharmaindustrie und die Kosmetikindustrie, verzeichnen einen hohen Bedarf an der Verkapselung, dem Schützen oder zielgerichteten Freisetzen hydrophober Substanzen, wie bioaktiven Lipiden, Geruchsstoffen, Antioxidantien und Pharmaka.

Emulsionen werden gebildet, wenn zwei oder mehr unmischbare Flüssigkeiten miteinander vermischt werden. Eine dieser Flüssigkeiten ist in der Regel wasserlöslich und die andere ist eine lipophile Flüssigkeit, die nicht mit Wasser mischbar ist. Je nach den Mischverhältnissen und dem verwendeten Oberflächenmodifikator können entweder Wasser-in-Öl-Emulsionen oder Öl-in-Wasser-Emulsionen hergestellt werden. Ein Nachteil von Emulsionen ist ihre Instabilität, die auf physikochemischen Mechanismen, wie Schwerkrafttrennung, Flockenbildung, Koaleszenz und Ostwald-Reifung beruht. In Öl-in-Wasser-Emulsionen ist der häufigste Grund für die Instabilität die Schwerkrafttrennung in Form des Auscremens („Creaming“), die aufgrund der niedrigeren Dichte der Ölpartikel auftritt.

Es gibt verschiedene konventionelle Verfahren zum Herstellen von Emulsionen. Diese Verfahren sind insbesondere Mischen mit hohen Scherkräften („high shear mixing“, Rotor/Stator-Systeme), Hochdruckhomogenisation („high pressure homogenization“), Mikrofluidisierung („microfluidization“), Ultraschallhomogenisation („ultrasonic homogenization“) oder Membranemulsifikation („membrane emulsification“). Die meisten dieser Verfahren erfordern einen hohen Energieeintrag in das System, um die Tröpfchengröße der gebildeten Öltröpfchen zu kontrollieren. Dieser Energieeintrag kann auf unterschiedliche Weise erfolgen, beispielsweise durch Erhitzen, Scherkräfte, Druckerhöhung oder

Druckabsenkung. Die Stabilität der Emulsion erhöht sich mit sinkender Tröpfchengröße. Emulsionen mit einer Öltröpfchengröße von mehr als 10 μm tendieren dazu, in kurzer Zeit in zwei getrennte Phasen überzugehen, während bei einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 μm sich die Stabilität der Emulsion mit sinkender Öltröpfchengröße erhöht. Allerdings wird bei einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 μm ein viermal größerer Energieeintrag notwendig ist, um die Öltröpfchengröße um 50 % zu reduzieren, was die erreichbare minimale Öltröpfchengröße beschränkt. Zudem besteht aufgrund des Energieeintrags die Gefahr eines Temperaturanstiegs auf Temperaturen über 70°C, bei denen eine Zerstörung der Emulgatoren eintreten kann.

Bei einer weiteren Technik, der Membranemulsifikation („membrane emulsification“) sind die limitierenden Faktoren die Porengröße der verwendeten Membranen und der Druck, der sich aufgrund der Viskosität der Ölphase ergibt.

Bei der Mikrofluidisierung sind auch unter Hochdruckbedingungen mehrere Durchläufe erforderlich, um die Öltröpfchengröße unter 1 μm zu bringen. Da die Emulsionsbildung in Mikrokanälen erfolgt, ist das Blockieren dieser Mikrokanäle eines der häufigsten Probleme bei dieser Methode.

In der DE 10 2009 008 478 A1 wird ein Verfahren beschrieben, in dem eine Solvent-/Anti-Solvent-Fällung in Anwesenheit von oberflächenaktiven Molekülen erfolgt, wobei ein Mikrojetreaktor entsprechend der EP 1 165 224 B1 zum Einsatz kommt. Ein solcher Mikrojetreaktor weist mindestens zwei sich gegenüberliegende Düsen mit jeweils zugeordneter Pumpe und Zuführleitung zum Spritzen jeweils eines flüssigen Mediums in einen von einem Reaktorgehäuse umschlossenen Reaktorraum auf einen gemeinsamen Kollisionspunkt auf, wobei eine erste Öffnung in dem Reaktorgehäuse vorgesehen ist, durch die ein Gas, eine verdampfende Flüssigkeit, eine kühlende Flüssigkeit oder ein kühlendes Gas zur Aufrechterhaltung der Gasatmosphäre im Reaktorinneren, insbesondere im Kollisionspunkt der Flüssigkeitsstrahlen, bzw. zur Kühlung der entstehenden Produkte einleitbar ist, und eine weitere Öffnung zum Entfernen der entstehenden Produkte und von überschüssigem Gas aus dem Reaktorgehäuse vorgesehen ist. Es wird also über eine Öffnung in den Reaktorraum ein Gas, eine verdampfende Flüssigkeit oder ein kühlendes Gas zur Aufrechterhaltung einer Gasatmosphäre im Reaktorinneren, insbesondere im Kollisionspunkt

der Flüssigkeitsstrahlen, bzw. zur Kühlung der entstehenden Produkte eingeleitet und die entstehenden Produkte und überschüssiges Gas durch eine Öffnung aus dem Reaktorgehäuse durch Überdruck auf der Gaseintrittsseite oder durch Unterdruck auf der Produkt- und Gasaustrittsseite entfernt. Wenn in einem solchen Mikrojetreaktor eine Solvent/Nonsolvent-Fällung, beispielsweise wie in der EP 2 550 092 A1 beschrieben, durchgeführt wird, erhält man eine Dispersion der gefällten Partikel. Mit einem solchen Reaktor gelingt es, besonders kleine Partikel zu generieren. Unter einer Solvent/Nonsolvent-Fällung versteht man in diesem Zusammenhang, daß ein Stoff in einem Solvent gelöst und als Flüssigkeitsstrahl mit einem zweiten Flüssigkeitsstrahl kollidiert, wobei der gelöste Stoff wieder gefällt wird. Nachteilig bei Solvent/Nonsolvent-Fällungen ist die Tatsache, daß sich der gelöste und wieder gefällte Stoff nach der Fällung partikulär in dem Solvent-Nonsolvent-Gemisch befindet. Dabei bewirkt der Solventanteil, daß sich bei vielen Partikeln zeitabhängig eine Ostwald-Reifung einstellt, die ein Wachstum der Partikel bewirkt.

Aus der DE 10 2009 036 537 B3 ist eine Vorrichtung zum Emulgieren von mindestens zwei Flüssigkeiten bekannt, die einen Emulsionsreaktor umfaßt, der einen Auslaß zur Entnahme der bei der Mischung der Flüssigkeiten entstehenden Emulsion und in dem eine Mehrzahl von zum Einspritzen auf im Wesentlichen einen gemeinsamen Kollisionspunkt ausgerichteten Düsen vorgesehen ist, wobei jeder Düse jeweils eine Zufuhrleitung und eine Pumpe zugeordnet ist, die jeweils eine Flüssigkeit aus einem zugeordneten Tank durch die Zufuhrleitung in den Emulsionsreaktor pumpt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht somit darin, ein neues Verfahren zum Herstellen von Emulsionen zu schaffen, das auch die Herstellung asymmetrischer Emulsionen ermöglicht.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß in einem ersten Schritt mindestens eine Voremulsion aus mindestens zwei miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten erzeugt wird und dann in einem zweiten Schritt mindestens zwei Flüssigkeitsströme der mindestens einen Voremulsion durch getrennte Öffnungen mit definiertem Durchmesser gepumpt werden, um Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme von mehr als 10 m/s zu erreichen und daß die Flüssigkeitsströme an einem Kollisionspunkt in einem Raum aufeinandertreffen.

Da bei einer Vielzahl von Emulsionen, nämlich den asymmetrischen Emulsionen, bei denen die Öl- und die Wasserphase nicht im Verhältnis 1:1 vorliegen, hat es sich im Rahmen der Erfindung als vorteilhaft herausgestellt, zunächst aus der Öl- und der Wasserphase eine Voremulsion herzustellen. Dies kann beispielsweise über normale Rührprozesse, Ultraschallbehandlung, Ultraturrax, eine Dissolverzscheibe, etc. erfolgen. Diese Voremulsion wird dann in Form von zwei Flüssigkeitsströmen in eine Vorrichtung eingeführt, in der beide Flüssigkeitsströme an einem Kollisionspunkt in einem Raum aufeinandertreffen, beispielsweise einen Mikrojetreaktor.

Durch die Kollision der Flüssigkeitsströme mit hohen Fließgeschwindigkeiten, bei denen sich eine tellerförmige Kollisionsplatte im Kollisionspunkt ausbildet, wird aufgrund der kinetischen Energie eine homogene Emulsion mit einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 μm erreicht, die entsprechend auch sehr stabil ist. Es wird hierzu kein weiterer Energieeintrag, wie z.B. Scherkräfte benötigt. Es kann in wässriger Phase bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C gearbeitet werden, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 70°C, besonders bevorzugt bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C. Der Druck der Flüssigkeitsstrahlen beträgt zwischen 5 und 5.000 bar, vorzugsweise zwischen 10 und 1.000 bar und besonders bevorzugt zwischen 20 und 500 bar.

Da die Kollision in dem Raum erfolgt, besteht nicht die Gefahr eines Blockierens, wie dies der Fall bei Mikrokanälen ist. Über den Durchmesser der Öffnungen, die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme und die Temperatur kann die Öltröpfchengröße in der Emulsion beeinflusst werden. Die entstehende Emulsion wird durch den Auslaß aus dem Raum abgeleitet. Es liegt somit ein kontinuierlich arbeitendes Verfahren vor. Um möglichst kleine Öltröpfchengrößen zu erhalten, ist es möglich, eine bereits erhaltene Emulsion nochmals unter den gleichen Bedingungen durch beide Einlässe in den Raum zu leiten, was gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden kann.

Es besteht auch die Möglichkeit, den Auslaß des Raumes mit dem Gaseinlaß eines zweiten Raumes zu verbinden, in dem weitere Flüssigkeitsströme in die gebildete Emulsion eingeleitet werden, beispielsweise um die Oberflächeneigenschaften der Emulsion zu verändern.

Kollidieren zwei Flüssigkeitsströme, so schließen sie vorzugsweise einen Winkel von 180° ein, bei drei Flüssigkeitsströmen beträgt der Winkel vorzugsweise 120° , usw. Bei drei Flüssigkeitsströmen sind zwei Flüssigkeiten nicht miteinander mischbar, usw.

Es wird gemäß der Erfindung bevorzugt, daß der Durchmesser der Öffnungen identisch oder unterschiedlich ist und 10 bis 5.000 μm , vorzugsweise 50 bis 3.000 μm und besonders bevorzugt 100 bis 2.000 μm beträgt. Es ist möglich, mit Öffnungen unterschiedlichen Durchmessers zu arbeiten, beispielsweise auf einer Seite einer Öffnung mit einem Durchmesser von 100 μm und auf der anderen Seite einer Öffnung mit einem Durchmesser von 300 μm . Selbstverständlich können auch die Durchmesser der Öffnungen auf beiden Seiten gleich sein.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme nach der Düse identisch oder unterschiedlich sind und mehr als 20 m/s, bevorzugt mehr als 50 m/s und besonders bevorzugt mehr als 100 m/s beträgt.

Auch hier kann einer der Flüssigkeitsströme eine höhere Fließgeschwindigkeit als der andere Flüssigkeitsstrom aufweisen, beispielsweise einerseits 50 m/s und andererseits 100 m/s. Auch hier ist es möglich, daß die Fließgeschwindigkeiten beider Flüssigkeitsströme gleich groß sind.

Die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme nach der Düse kann 500 m/s oder auch 1.000 m/s erreichen.

Vorzugsweise beträgt der Abstand zwischen den Öffnungen weniger als 5 cm, vorzugsweise weniger als 3 cm und besonders bevorzugt weniger als 1 cm.

Zur Erfindung gehörig ist auch, daß der Raum mit Gas gefüllt bzw. beaufschlagt wird.

Gas, insbesondere Inertgas oder Inertgasmischungen, aber auch Reaktivgas kann durch einen Gaseinlaß in dem Raum zugeführt werden.

Es wird bevorzugt, daß der Gasdruck in dem Raum 0,05 bis 30 bar, bevorzugt 0,2 bis 10 bar und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 bar beträgt.

Auch über den Gasdruck kann die Tröpfchengröße beeinflusst werden.

Es kann sinnvoll sein, das Gas vor seinem Eintritt in den Raum zu erhitzen oder abzukühlen, um die Temperatur in dem Raum zu beeinflussen.

Weiterhin liegt es im Rahmen der Erfindung, daß ein Lösemittel durch einen weiteren Einlaß in den Raum eingeleitet wird.

Beispielsweise kann Propylenglykol als weiteres Lösemittel durch den weiteren Einlaß in den Raum eingeleitet werden.

Eine Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, daß während der Kollision in dem Raum ein Druck von weniger als 100 bar, bevorzugt von weniger als 50 bar und besonders bevorzugt von weniger als 20 bar herrscht.

Es ist auch möglich, die Flüssigkeitsströme und/oder die entstehende Emulsion durch einen Wärmetauscher zu führen, um die Temperatur der Flüssigkeitsströme vor der Kollision bzw. die der Emulsion nach der Kollision zu kontrollieren.

Schließlich liegt es im Rahmen der Erfindung, daß ein Mikrojetreaktor zur Durchführung des Verfahrens verwendet wird.

Ein solcher Mikrojetreaktor ist aus der EP 1 165 224 B1 bekannt.

Durch die im Mikrojetreaktor angewandte Methode der Kollision der Strahlen unter erhöhtem Druck ist die Tropfengröße der Emulsion abhängig vom System und Betriebsparametern, insbesondere der Düsendröße im Mikrojetreaktor und dem Pumpendruck der fördernden Pumpen für die beiden Flüssigkeitsströme. Im Gegensatz zu der üblichen Anwendung von Mikrojetreaktoren werden bei dem erfindungsgemäßen Verfahren durch die Kollisionsenergie

in dem Mikrojetreaktor keine Fällungsreaktionen hervorgerufen, sondern es werden Emulsionen ausgebildet.

Im Rahmen der Erfindung liegt auch, daß in einem weiteren Schritt die hergestellte Emulsion verkapselt wird.

Ebenfalls liegt es im Rahmen der Erfindung, daß in einem weiteren Schritt die hergestellte und eventuell verkapselte Emulsion mit einer Oberflächenmodifikation versehen wird.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

Die Beispiele 1 bis 4 zeigen die Auswirkungen der Variation einzelner Parameter, während die Beispiele 5 bis 21 Beispiele für mögliche Verkapselungsverfahren enthalten.

Beispiel 1: Auswirkung des Gasdrucks

Die Auswirkung des Gasdrucks wurde untersucht, indem ein Flüssigkeitsstrom von Öl und ein Flüssigkeitsstrom von Wasser, welches Lecithin enthält, unter verschiedenen Gasdrücken miteinander in einem Raum zur Kollision gebracht wurden, in dem über einen Gaseinlaß Gas mit unterschiedlichen Gasdrücken eingebracht wurde. Das Öl wurde mit einer Flußrate von 50 ml/min und die wässrige Phase mit einer Flußrate von 250 ml/min gepumpt. Die Öltröpfchengröße wurde über DLS bestimmt. In allen Fällen wurde eine Öltröpfchengröße von weniger als 500 nm erreicht. Die Ergebnisse zeigen, daß die Öltröpfchengröße mit zunehmendem Gasdruck abnimmt.

Druck (bar)	Öltröpfchengröße (nm)
1	455
1,5	368
2	294
2,5	274
3	268

Es kann daraus gefolgert werden, daß der über den Gaseinlaß auf das System wirkende Druck einen direkten Einfluß auf die Öltröpfchengröße hat.

Beispiel 2: Auswirkung der Flußrate

Die Auswirkung der Flußrate wurde untersucht, indem verschiedene Flußraten für die Ölphase und die Wasserphase bei gleichbleibendem Verhältnis der Flußraten verwendet wurden. Ein Druck in dem Raum von 2 bar wurde bei allen Versuchen verwendet.

Ölflußrate (ml/min)	Wasserflußrate (ml/min)	Öltröpfchengröße (nm)
10	50	596
20	100	427
30	150	348
50	250	294
100	500	257

Die Öltröpfchengröße innerhalb der gebildeten Emulsion verringert sich somit mit steigenden Flußraten.

Beispiel 3: Durchmesser der Öffnungen

Der Einfluß des Durchmessers der Öffnungen wurde bestimmt, indem verschiedene Öffnungsdurchmesser getestet wurden, während eine Ölflußrate von 50 ml/min und eine Wasserflußrate von 250 ml/min verwendet wurde und der Gasdruck 2 bar betrug.

Öffnungsdurchmesser (µm)	Öltröpfchengröße (nm)
200	294
300	318
400	567
500	785

Je kleiner der Öffnungsdurchmesser ist, desto kleiner ist die Öltröpfchengröße innerhalb der gebildeten Emulsion.

Beispiel 4: Zahl der Zyklen

Die Öl- und die Wasserphase wurden voremulgiert und durch die beiden Einlässe in einen geschlossenen Zyklus gepumpt, um den Einfluß der Zahl der Zyklen auf die Öltröpfchengröße innerhalb der Emulsion zu ermitteln. Eine Flußrate von 250 ml/min und ein Gasdruck von 2 bar herrschten hierbei in dem Raum.

Zyklenzahl	Öltröpfchengröße (nm)
1	650
2	540
3	420
4	355

Die Öltröpfchengröße innerhalb der Emulsion nimmt somit auch mit der Zyklenzahl ab.

Verkapselung über einen Solvent/Non-Solvent-Prozeß: Beispiele 5 bis 8Beispiel 5: Koazervation

Ein zu verkapselndes ätherisches Öl wird mit einer Flußrate von 67 g/min im Mikrojetreaktor mit einer wässrigen Na-Caseinat-Lösung (22,4 mg/ml) mit einer Flußrate von 200 g/min im Mikrojetreaktor emulgiert. Im nächsten Schritt wird diese Emulsion mit einer Flußrate von 200 g/min gegen eine wässrige Xanthan-Lösung (0,25%) mit 25 g/min prozessiert. In diesem Schritt lagern sich die gegenläufig geladenen Seitengruppen des Proteins und des Polysaccharids aneinander. Durch pH-Absenkung auf pH 4 mit 10%iger Zitronensäure wird diese Interaktion verstärkt, wodurch Mikrokapseln entstehen. Die Mikrokapseln sind 50-100 µm groß.

Beispiel 6: Trocknung

Ein zu verkapselndes ätherisches Öl wird mit einer Flußrate von 50 g/min im Mikrojetreaktor in eine wässrige Molkenproteinisolat-Lösung mit einer Flußrate von 200 g/min emulgiert.

Nach der Zugabe von 20 % Maltodextrin als Trägermaterial wird die Emulsion sprühgetrocknet. Durch die Trocknung entsteht ein Pulver, welches mikroverkapseltes ätherisches Öl enthält.

Beispiel 7: Schmelzdispersion/Matrixverkapselung

Ein zu verkapselnder Duftstoff (15-30 %) wird bei 85 °C in geschmolzenem Compritol AO 888 gelöst. Diese Ölphase wird mit 68 ml/min in eine 20 °C kalte wässrige Tween 20-Lösung (0,5-1,5 %) mit 200 ml/min emulgiert. Durch die rasche Abkühlung des Fetts kommt es direkt bei Emulsionsbildung zur Partikelbildung und somit Matrixverkapselung des Duftstoffs. Die Mikro kapseln sind im Durchschnitt 5 µm (0,5 % Tween 20) bzw. 2 µm (1,5 % Tween 20).

Beispiel 8: Schmelzdispersion mit modifizierter Oberfläche

Ein zu verkapselnder Duftstoff (15-30 %) wird bei 85 °C in geschmolzenem Compritol AO 888 gelöst. Diese Ölphase wird mit 68 ml/min in eine 20 °C kalte Gummi Arabicum-Lösung (2,5 %; 200 ml/min) emulgiert. Durch die rasche Abkühlung des Fetts kommt es direkt nach der Emulsionsbildung zur Partikelbildung.

Eine Modifizierung dieser Mikro kapseln wird vorgenommen, indem diese Schmelzdispersion (200 ml/min) im Mikrojetreaktor gegen eine 50°C warme Gelatine-Lösung (2,5 %; 150 g/min) prozessiert wird. Durch pH-Absenkung auf pH 4 mit 10%iger Zitronensäure werden die ionischen Wechselwirkungen verstärkt und durch Abkühlung geliert.

Reaktivverkapselung: Beispiele 9 bis 18

Beispiel 9:

Ein zu verkapselnder hydrophiler Polyalkohol (Aktivstoff) wird zu einer wässrigen Ammoniaklösung (1%) gegeben (Wasserphase) und im MJR – Reaktor gegen eine emulgatorhaltige (Polyetheralkyl-polymethylsiloxan) 1% Verkapselungslösung (TEOS) in

Isoparaffin (Ölphase) prozessiert. Bei gleicher Flussrate der beiden Lösungen (50:50) wird ein Prozessdruck vor den Düsen von 40 bar eingestellt.

Es entsteht eine stabile Emulsion, an deren Phasengrenzfläche sich das Verkapselungsmaterial durch Hydrolyse der Vorstufen ausbildet. Die Kapseln können durch einfache Sedimentation oder Zentrifugation abgetrennt werden und sind zwischen 5 und 10 µm groß.

Beispiele 10 und 11:

Das in 1 angegebene Verfahren wird auf die Verkapselungstoffe OTMS, PTMS angewendet. Bei gleichbleibender Flussrate besitzen die erhaltenen Mikrokapseln etwa gleiche Eigenschaften bei reduzierter Reaktionszeit.

Beispiele 12, 13, und 14:

Das in 1 angegebene Verfahren wird auf variable Flussraten angewendet. Durch Variation der Flussrate können Verhältnisse von disperser Phase (Aktivstoff) zu Ölphase von 30:70, 40:60 und 60:40 realisiert werden. Die Größe der erhaltenen Mikrokapseln steigt mit wachsendem Anteil an disperser Phase (Aktivstofflösung).

Beispiele 15 und 16:

Das in 1 angegebene Verfahren wird auf eine TEOS haltige Verkapselungslösung angewendet mit der Abwandlung, dass die Konzentration des eingesetzten Emulgators auf 50% bzw. 25% der Ursprungskonzentration reduziert wurde. Die erhaltenen Mikrokapseln sind größer als wie sie nach Beispiel 1 erzielt werden.

Beispiel 17:

Das in 1 angegebene Verfahren wird auf eine andere Verkapselungschemie angewendet. Eine 20% Lösung eines zu verkapselnden wässrigen Aktivstoffs, die 10 meq NH₂ der Verkapselungskomponente HMDA enthält wird im MJR gegen eine 1% Emulgatorlösung in Isoparaffin prozessiert. Die so erhaltene Emulsion wird durch Zugabe von 40 meq COCl

einer 20% Trimesoyl chlorid – Lösung in Isopar ausgehärtet. Die erhaltenen Kapseln sind 2 bis 30 μm groß.

Beispiel 18:

Das in Beispiel 17 angegebene Verfahren wird angewendet mit der Abwandlung, dass die Kapselhärtung mittels Trimesoylchlorid-Lösung in situ durch kontinuierlichen Eintrag der Lösung in die Reaktorkammer über die fünfte Öffnung des MJR – Reaktors erfolgt. Die erhaltenen Kapseln haben in etwa die gleichen Eigenschaften wie sie nach Beispiel 9 erhalten wurden.

Öllösliche Aktivstoffe: Beispiele 19 bis 20

Beispiel 19:

Das in Beispiel 5 angegebene Verfahren wird auf öllösliche Verkapselungsstoffe angewendet. Eine zu verkapselnder öllöslicher Aktivstoff wird in eine 20% Lösung des Verkapselungsmaterials (OTMS) in Isoparaffin gegeben und bei Raumtemperatur für 5 min durch Rühren gemischt. Die so erhaltene Lösung wird im MJR – Reaktor bei einem Prozessdruck von 40 bar gegen eine 2% wässrige Emulgatorlösung prozessiert. Es entsteht eine stabile homogene Emulsion, die durch Zugabe des Katalysators Dibutylzinnlaurat (0.5%) erfolgt die Härtung der Kapseln die nach Aushärtung mittels Zentrifugation oder Sedimentation abgetrennt werden können.

Beispiel 20:

Das in Beispiel 19 angegebene Verfahren wird angewendet mit der Abwandlung, dass die Kapselhärtung mittels Dibutylzinnlaurat in situ durch kontinuierlichen Eintrag der Lösung in die Reaktorkammer über die fünfte Öffnung des MJR – Reaktors erfolgt. Die erhaltenen Kapseln haben in etwa die gleichen Eigenschaften wie sie nach Beispiel 19 erhalten wurden.

Schmelzdispersion/Matrixverkapselung: Beispiel 21

Beispiel 21:

Schritt 1:

Aufschmelzen eines Polymeres (z.B. PEGs, Wachse, Fette, ...)

Durch Wahl des aufzuschmelzenden Stoffes kann somit entweder eine hydrophile oder eine oleophile Schmelze generiert werden.

Schritt 2a:

Einrühren der festen Aktivstoffe in die Schmelze (z.B. Tenside, Peroxo-Verbindungen, Enzyme, ...)

Schritt 2b (als Alternative zu Schritt 2a):

Einrühren der flüssigen Aktivstoffe in die Schmelze

Schritt 3a:

Überführen der modifizierten Schmelze in den MJR-Prozess unter Verwendung eines kalten Non-Solvents als zweiter Flüssigkeitsstrom unter Präzipitation von beladenen polymeren Mikrokuugeln

Schritt 3b (als Alternative zu Schritt 3a):

Mischen der modifizierten Schmelze mit einem warmen Non-Solvent (Voremulsion). Diese Voremulsion wird rechts und links mit einem Flussratenverhältnis von 1:1 in den MJR eingebracht. Unter Verwendung der kühlenden Wirkung des inerten Trägergases wird das beladene Polymer mikroskalig ausgefällt.

Schritt 3c (als Alternative zu Schritt 3a oder Schritt 3b):

Die modifizierte Schmelze wird zur Verringerung der Schmelzviskosität mit einem Teil des erwärmten Non-Solvents gemischt. Die Mischung wird mit dem kalten Rest-Non-Solvent im MJR-Prozess unter Ausfällung der Polymer-Kügelchen ausgefällt.

ANSPRÜCHE

1. Verfahren zum Herstellen von Emulsionen, **dadurch gekennzeichnet**, daß in einem ersten Schritt mindestens eine Voremulsion aus mindestens zwei miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten erzeugt wird und dann in einem zweiten Schritt mindestens zwei Flüssigkeitsströme der mindestens einen Voremulsion durch getrennte Öffnungen mit definiertem Durchmesser gepumpt werden, um Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme von mehr als 10 m/s zu erreichen und daß die Flüssigkeitsströme an einem Kollisionspunkt in einem Raum aufeinandertreffen.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Durchmesser der Öffnungen identisch oder unterschiedlich ist und 10 bis 5.000 µm, vorzugsweise 50 bis 3.000 µm und besonders bevorzugt 100 bis 2.000 µm beträgt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme identisch oder unterschiedlich ist und mehr als 20 m/s, bevorzugt mehr als 50 m/s und besonders bevorzugt mehr als 100 m/s beträgt.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Abstand zwischen den Öffnungen weniger als 5 cm, vorzugsweise weniger als 3 cm und besonders bevorzugt weniger als 1 cm beträgt.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Raum mit Gas gefüllt bzw. beaufschlagt wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Gasdruck in dem Raum 0,05 bis 30 bar, bevorzugt 0,2 bis 10 bar und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 bar beträgt.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gas vor seinem Eintritt in den Raum erhitzt oder abgekühlt wird, um die Temperatur in dem Raum zu beeinflussen.

8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Lösemittel durch einen weiteren Einlaß in den Raum eingeleitet wird.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß während der Kollision in dem Raum ein Druck von weniger als 100 bar, bevorzugt von weniger als 50 bar und besonders bevorzugt von weniger als 20 bar herrscht.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Flüssigkeitsströme und/oder die entstehende Emulsion durch einen Wärmetauscher geführt werden, um die Temperatur der Flüssigkeitsströme vor der Kollision bzw. die der Emulsion nach der Kollision zu kontrollieren.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Mikrojetreaktor zur Durchführung des Verfahrens verwendet wird.
12. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß in einem weiteren Schritt die hergestellte Emulsion verkapselt wird.
13. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß in einem weiteren Schritt die hergestellte und eventuell verkapselte Emulsion mit einer Oberflächenmodifikation versehen wird

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2017/100046

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. B01F13/00 B01F3/08 B01F3/20 B01F3/22 B01F5/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/28020 A1 (MINNESOTA MINING & MFG [US]) 10 June 1999 (1999-06-10) page 1, lines 26-31 page 3, lines 8-10 page 1, lines 6-8 page 3, lines 21-23 page 3, line 26 page 4, lines 14-30 page 5, lines 1-13 figure 2	1-13
X	DE 26 04 610 A1 (MESSNER HANS) 11 August 1977 (1977-08-11) page 4, paragraph 1 page 6, last paragraph page 7, paragraph 2-4 figure 1 claims 4,8 ----- -/--	1-13
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 May 2017		Date of mailing of the international search report 24/05/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Posten, Katharina

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DE2017/100046

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 331 928 A (ICI LTD; ROBERT BERTRAM FISHER FRANK CL) 14 July 1930 (1930-07-14) page 1, lines 14-26 page 1, lines 43-51 page 1, lines 80-86 figure 1	1-13
X	----- DE 10 2010 056345 A1 (ZECH SIEGFRIED [DE]) 5 July 2012 (2012-07-05) paragraph [0001] paragraph [0007] paragraphs [0012] - [0014] paragraph [0022] figure 1	1-4,9, 12,13
A	----- DE 101 23 092 A1 (INST MIKROTECHNIK MAINZ GMBH [DE]) 21 November 2002 (2002-11-21) paragraph [0008] paragraphs [0010] - [0011] paragraph [0018] paragraph [0023] paragraphs [0029] - [0031] paragraph [0041] paragraph [0048] paragraphs [0057] - [0058] paragraphs [0071] - [0072] figures 2,3 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DE2017/100046

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9928020	A1	10-06-1999	AU 1276099 A 16-06-1999
		DE 69810814 D1	20-02-2003
		DE 69810814 T2	06-11-2003
		EP 1035911 A1	20-09-2000
		JP 4343428 B2	14-10-2009
		JP 2001524377 A	04-12-2001
		US 5927852 A	27-07-1999
		WO 9928020 A1	10-06-1999

DE 2604610	A1	11-08-1977	NONE

GB 331928	A	14-07-1930	NONE

DE 102010056345	A1	05-07-2012	NONE

DE 10123092	A1	21-11-2002	DE 10123092 A1 21-11-2002
		WO 02089965 A1	14-11-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	B01F13/00	B01F3/08
		B01F3/20
		B01F3/22
		B01F5/02
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
B01F		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99/28020 A1 (MINNESOTA MINING & MFG [US]) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Seite 1, Zeilen 26-31 Seite 3, Zeilen 8-10 Seite 1, Zeilen 6-8 Seite 3, Zeilen 21-23 Seite 3, Zeile 26 Seite 4, Zeilen 14-30 Seite 5, Zeilen 1-13 Abbildung 2	1-13
X	DE 26 04 610 A1 (MESSNER HANS) 11. August 1977 (1977-08-11) Seite 4, Absatz 1 Seite 6, letzter Absatz Seite 7, Absatz 2-4 Abbildung 1 Ansprüche 4,8	1-13
	----- -/-	
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
16. Mai 2017		24/05/2017
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Posten, Katharina

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 331 928 A (ICI LTD; ROBERT BERTRAM FISHER FRANK CL) 14. Juli 1930 (1930-07-14) Seite 1, Zeilen 14-26 Seite 1, Zeilen 43-51 Seite 1, Zeilen 80-86 Abbildung 1 -----	1-13
X	DE 10 2010 056345 A1 (ZECH SIEGFRIED [DE]) 5. Juli 2012 (2012-07-05) Absatz [0001] Absatz [0007] Absätze [0012] - [0014] Absatz [0022] Abbildung 1 -----	1-4,9, 12,13
A	DE 101 23 092 A1 (INST MIKROTECHNIK MAINZ GMBH [DE]) 21. November 2002 (2002-11-21) Absatz [0008] Absätze [0010] - [0011] Absatz [0018] Absatz [0023] Absätze [0029] - [0031] Absatz [0041] Absatz [0048] Absätze [0057] - [0058] Absätze [0071] - [0072] Abbildungen 2,3 -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2017/100046

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9928020	A1	10-06-1999	AU 1276099 A 16-06-1999
		DE 69810814 D1	20-02-2003
		DE 69810814 T2	06-11-2003
		EP 1035911 A1	20-09-2000
		JP 4343428 B2	14-10-2009
		JP 2001524377 A	04-12-2001
		US 5927852 A	27-07-1999
		WO 9928020 A1	10-06-1999
DE 2604610	A1	11-08-1977	KEINE
GB 331928	A	14-07-1930	KEINE
DE 102010056345	A1	05-07-2012	KEINE
DE 10123092	A1	21-11-2002	DE 10123092 A1 21-11-2002
		WO 02089965 A1	14-11-2002