



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 192 304** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **B 01 J 13/16, C 11 D 17/00,**
3/386, C 08 G 69/28

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 98114498/04, 23.12.1996
(24) Дата начала действия патента: 23.12.1996
(30) Приоритет: 18.04.1996 GB 9608026.2
18.04.1996 GB 9608032.0
28.05.1996 GB 9611061.4
28.05.1996 GB 9611065.5
(43) Дата публикации заявки: 27.04.2000
(46) Дата публикации: 10.11.2002
(56) Ссылки: EP 0747116 A2, 11.12.1996. EP
0611253 A1, 17.08.1994. EP 0392876 A1,
17.10.1990. EP 0399911 A1, 28.11.1990. EP
0407257 A2, 09.01.1991. RU 2107542 C1,
27.03.1998.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 29.07.1998
(86) Заявка РСТ:
GB 96/03233 (23.12.1996)
(87) Публикация РСТ:
WO 97/24179 (10.07.1997)
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
ЦИБА СПЕШИАЛТИ КЕМИКАЛЗ УОТЕР
ТРИТМЕНТС ЛИМИТЕД (GB)
(72) Изобретатель: ЛЮККЕ Мадс (DK),
МИСТРИ Кишор Кумар (GB), СИМОНСЕН Оле
(DK), САЙМС Кеннет Чарльз (GB)
(73) Патентообладатель:
ЦИБА СПЕШИАЛТИ КЕМИКАЛЗ УОТЕР
ТРИТМЕНТС ЛИМИТЕД (GB)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) **ЧАСТИЦЫ С ПОЛИМЕРНОЙ ОБОЛОЧКОЙ И ИХ ПОЛУЧЕНИЕ**

(57)
Описывается композиция в виде частиц,
содержащая частицы с гидрофильным ядром
внутри оболочки, содержащей мембрану,
включающую в себя продукт ассоциации (а)
продукта межфазной конденсации,
образованного при реакции между в основном
растворимым в масле первым реагентом
межфазной конденсации, выбранным из
изоцианата, эпоксидной смолы и
дикарбоновой кислоты (или высших дикислот)
или ее производного, которое является или
галоидангидридом, или ангидридом,
имеющим по крайней мере две первые
конденсационные группы, и в основном
водорастворимым вторым реагентом
межфазной конденсации, выбранным из

диамина (или высших диаминов) или
полиола, растворимого в воде, имеющим по
крайней мере две вторые конденсационные
группы, и (б) маслорастворимого или
набухающего в масле амфипатического
полимерного стабилизатора, который будет
концентрироваться на границе раздела фаз
между маслом и водой и который имеет
повторяющиеся гидрофобные группы и
повторяющиеся гидрофильные группы,
которые ассоциируются со вторыми
конденсационными группами. Описан также
способ получения частиц с гидрофильным
ядром внутри оболочки. Техническим
результатом является инкапсулирование
гидрофобного или масляного ядра. 2 с. и 28
з.п.ф-лы, 3 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 192 304** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **B 01 J 13/16, C 11 D 17/00,**
3/386, C 08 G 69/28

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 98114498/04, 23.12.1996
(24) Effective date for property rights: 23.12.1996
(30) Priority: 18.04.1996 GB 9608026.2
18.04.1996 GB 9608032.0
28.05.1996 GB 9611061.4
28.05.1996 GB 9611065.5
(43) Application published: 27.04.2000
(46) Date of publication: 10.11.2002
(85) Commencement of national phase: 29.07.1998
(86) PCT application:
GB 96/03233 (23.12.1996)
(87) PCT publication:
WO 97/24179 (10.07.1997)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
TsIBA SPESHIALTI KEMIKAŁZ UOTER
TRITMENTS LIMITED (GB)
(72) Inventor: LJuKKE Mads (DK),
MISTRI Kishor Kumar (GB), SIMONSEN Ole
(DK), SAJMS Kennet Charl'z (GB)
(73) Proprietor:
TsIBA SPESHIALTI KEMIKAŁZ UOTER
TRITMENTS LIMITED (GB)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **PARTICLES WITH POLYMER SHELL AND THEIR PRODUCTION**

(57) Abstract:
FIELD: particles with polymer shell and their production. SUBSTANCE: invention presents composition in the form of particles with hydrophilic nucleus inside shell containing membrane including product of association (a) product of interphase condensation and formed in reaction between, mainly, soluble in oil the first reagent of interphase condensation selected from isocyanate, epoxy resin and dicarboxylic acid (or higher diacids) or its derivative which is either acid halide or anhydride having at least two first condensation groups, and mainly, water-soluble second reagent of interphase condensation selected

from diamine (or higher diamines), or polyol soluble in water having at least two second condensation groups, and (b) oil-soluble or swelling in oil amphipathic polymer stabilizer which will concentrate at interphase between oil and water and which has recurrent hydrophobic groups and recurrent hydrophobic groups which are associated with the second condensation groups. Method of production of particles with hydrophilic nucleus inside shell is also described in the invention. Technical result consists in encapsulation of hydrophilic or oil nucleus. EFFECT: higher efficiency. 30 cl, 3 tbl

Изобретение относится к конденсационным полимерам и их получению, в частности к мембранам, особенно стенкам капсул, образованным из таких полимеров. В частности, настоящее изобретение относится к производству частиц, имеющих ядро из вещества ядра, инкапсулированного в полимерную оболочку, включая получение таких частиц в виде в основном устойчивой дисперсии в жидкости.

Для образования капсул в виде ядра с оболочкой известны различные методы. Один из методов включает в себя коацервацию полимера вокруг ядра. Методы образования коацервационного покрытия из раствора полимера вокруг водного ядра, подходящие для производителя микрокапсул, которые можно ввести в концентрат жидкого детергента, описаны, например, в ЕП 356239 и WO 92/20771. По этой методике трудно получить продукт, в котором фермент удовлетворительно удерживается в частицах при нахождении в концентрате, но надежно выводится из частиц при растворении этого концентрата в промывочной воде.

Другим известным методом получения оболочки капсул в виде ядра с оболочкой является межфазная полимеризация, в которой один или более мономеров полимеризуется на границе раздела между дисперсной фазой и однородной фазой с образованием оболочки вокруг дисперсной фазы. Одним из особых видов межфазной полимеризации является межфазная конденсационная полимеризация (МФК). Полимерная оболочка образуется на границе раздела между масляной фазой и водной фазой в результате взаимодействия водорастворимого реагента МФК (в водной фазе) и масластворимого реагента МФК (в масляной фазе).

МФК полимеризация была использована для инкапсулирования гидрофобного или масляного ядра путем образования дисперсии масло-в-воде и вызывания МФК полимеризации вокруг каждой диспергированной масляной капельки. Были разработаны методы проведения этой реакции, которые допускали приемлемое удовлетворительное инкапсулирование. Однако эти методы бесполезны, когда материал ядра является водным или гидрофильным и необходимо, напротив, вызвать КПП полимеризацию в дисперсии вода-в-масле, т.е. в дисперсии, в которой водное или гидрофильное вещество ядра диспергируют в однородную масляную фазу.

Хотя в некоторых патентных примерах, например в ЯП-А-63-137996, полагают, что способ вода-в-масле достаточно управляем, мы обнаружили, что на практике непросто получить удовлетворительные результаты, используя экологически приемлемые материалы. Например, существует риск, что существенное количество продукта может быть осадком или не инкапсулированным, и может потребоваться применение в этом способе галогензамещенного углеводорода. Возможно это обеспечит хорошие свойства для МФК полимеризации, но теперь это считается экологически нежелательным. Этот способ может стать в особенности сложным, когда хотят достичь частиц с малым размером (например, по крайней мере 90 вес. % меньше 30 $\mu\text{м}$) и получить продукт, внутри которого

заклучено фактически все вещество ядра и частицы существенно устойчиво диспергированы в жидкости.

Можно было бы подумать, что использование эмульгатора вода-в-масле может ускорить образование тонкой дисперсии, т.е. эмульсии. Однако мы обнаружили, что в случае использования нами обычного эмульгатора вода-в-масле, такого как Span 85 (торговая марка), трудно получить дисперсию удовлетворительно инкапсулированных частиц в масле, в особенности когда объем дисперсной фазы умеренно велик. Увеличение объема или эффективности системы эмульгирования вода-в-масле обычного типа не улучшает результата. Напротив, это, по-видимому, приводит к уменьшению удовлетворительного образования оболочки и повышению риска неоднородности в оболочке.

В ЕП-А-0671206 описан МФК способ получения оболочки микрокапсул с размером меньше 1 $\mu\text{м}$, который характеризуется использованием блоксополимера в качестве защитного коллоида. Смесь одного из МФК реагентов с веществом ядра диспергируют в несмешивающейся с водой жидкости и прикапывают туда другой МФК реагент. В каждом из примеров веществом ядра представляет собой неводное ядро, основанное на полиэтиленгликоле, а стабилизатор выбирают из полисилоксан полиалкиленоксид блокполимеров, блокполимеров лаурил метакрилата и полигидроксиэтил акрилата совместно с привитым полимером метилметакрилата, цетилметакрилата и аддукта этиленоксида с гидроксиэтил метакрилатом. Подобные системы со стабилизатором в некоторой степени сходны с эмульгаторами вода-в-масле из-за своих резко выраженных физически разделенных гидрофильных звеньев (т.е. гидрофильного блока) и гидрофобных звеньев (т.е. гидрофобного блока). Эти системы приводят к получению неудовлетворительных результатов при их использовании по способу, описанному в ЕП 671206.

Соответственно, остается необходимость в МФК продуктах и способах, которые можно осуществлять обычным способом с использованием обычных и экологически приемлемых материалов с получением стенок удовлетворительной структуры и продукта с удовлетворительным и определенным заранее размером частиц.

В соответствии с настоящим изобретением заявитель предлагает композицию в виде частиц, содержащую частицы с гидрофильным ядром внутри оболочки, содержащей мембрану, включающую в себя продукт ассоциации (а) продукта МФК конденсации, образованного при взаимодействии первого МФК реагента, имеющего по крайней мере две первые конденсационные группы, и второго МФК реагента, имеющего по крайней мере две вторые конденсационные группы, и (b) амфипатического полимерного стабилизатора, который будет концентрироваться на границе раздела между маслом и водой и имеющего повторяющиеся гидрофобные группы и повторяющиеся реакционноспособные гидрофильные группы, которые ассоциируются со вторыми

конденсационными группами.

Эта ассоциация может включать в себя реакцию конденсации между реакционноспособными гидрофильными группами и вторыми конденсационными группами. Например, когда предпочтительно реакционноспособные гидрофильные группы включают в себя карбоксильные группы, а вторые конденсационные группы являются аминогруппами, эта ассоциация может включать в себя образование амидной конденсационной связи между стабилизатором и продуктом МФК конденсации. Полагают, что это происходит, в частности, когда стабилизатор является сополимером этиленненасыщенного ангидрида карбоновой кислоты, такого как малеиновый ангидрид.

Однако эта ассоциация может являться любым другим типом ассоциации, приводящей к притяжению между стабилизатором и вторым реагентом (и таким образом также продуктом МФК конденсации). Ассоциация часто включает в себя ионную ассоциацию, например, в результате образования ионной соли между карбоксильными группами и группами, образующими с ними соли. Например, полимерный стабилизатор может иметь карбоксильные группы, а солеобразующий аминный МФК реагент затем образует с ними соль. Кроме того, предпочтительно, чтобы этот амин был бы введен в форме свободного основания с тем, чтобы свести к минимуму конкуренцию между карбоксильными группами и другими кислотными участками в реакционной смеси.

По-видимому, наилучшие результаты достигаются в случае, когда полимерный стабилизатор представляет собой сополимер этиленненасыщенной поликарбоновой кислоты (включая дикарбоновую кислоту и ангидриды), такой как малеиновая кислота или малеиновый ангидрид, а второй реагент является полиамином (включая диамины, триамины и тетраамины), имеющим предпочтительно от двух до шести атомов углерода между аминогруппами. Вероятно, что подобное расположение соседних карбоксильных групп и диамина или более высоких групп особенно способствует образованию сильной ассоциации между амином и стабилизатором возможно благодаря образованию внутренней циклической соли между соседними карбоксильными группами и диаминогруппами.

Настоящее изобретение обеспечивает также различные способы получения частиц с гидрофильным ядром внутри оболочки, образованной из в значительной степени маслорастворимого первого МФК реагента, имеющего по крайней мере две группы первой конденсации, со в значительной степени водорастворимым вторым МФК реагентом, имеющим по крайней мере две группы второй конденсации. Все эти способы включают в себя образование эмульсии вода-в-масле водной композиции ядра, содержащей вещество ядра и второй реагент в не смешивающейся с водой жидкости, которая содержит маслорастворимый или разбухающий в масле полимерный стабилизатор, смешивание этой дисперсии с первым МФК реагентом и проведение

реакции между первым и вторым МФК реагентами, в результате которой образуется оболочка.

В одном из предпочтительных способов полимерный стабилизатор является амфипатическим полимерным стабилизатором с повторяющимися гидрофобными группами и повторяющимися реакционноспособными гидрофильными группами, а реакционноспособные гидрофильные группы ассоциированы (например, путем конденсации или образования соли) с группами второй конденсации второго МФК реагента до смешивания с первым МФК реагентом.

В другом предпочтительном способе полимерный стабилизатор имеет группы карбоновых кислот в боковом обрамлении, а второй МФК реагент является амином и дисперсию вода-в-масле гомогенизируют до смешивания с первым МФК реагентом. Эта гомогенизация полезна не только потому, что в результате нее образуются конечные частицы желательного размера, но и поскольку она допускает возникновение некоторых форм ассоциации между карбоксильными и аминогруппами. Например, гомогенизацию проводят при перемешивании, по крайней мере, в течение одной минуты, чаще от трех до десяти минут или дольше. Температура может быть комнатной или повышенной, например от 40 до 80°C.

В следующем предпочтительном способе настоящего изобретения полимерный стабилизатор является статистическим сополимером, образованным при сополимеризации смеси этиленненасыщенных гидрофильных мономеров и этиленненасыщенных гидрофобных мономеров.

В следующем предпочтительном способе настоящего изобретения смешивание дисперсии с первым МФК реагентом осуществляют путем смешивания этой дисперсии и первого МФК реагента в условиях, в которых весовое соотношение дисперсии и второго реагента остается в основном постоянным в течение процесса смешивания.

В частности, этот процесс предпочтительно проводят поточным методом, смешивая порцию, содержащую дисперсию, с порцией, содержащей первый реагент, поскольку при помощи этого легко контролировать соотношение дисперсии и первого реагента для того, чтобы поддерживать его в основном постоянным, или в любой другой требуемой пропорции.

В следующем предпочтительном способе настоящего изобретения конечную дисперсию частиц в несмешивающейся с водой жидкости обрабатывают, добавляя к дисперсии смешивающуюся с водой органическую жидкость (предпочтительно поверхностно-активное вещество) и отгоняя несмешивающуюся с водой жидкость, получая при этом дисперсию частиц в смешивающейся с водой органической жидкости. При желании дисперсию в несмешивающейся с водой жидкости и/или в смешивающейся с водой жидкости можно подвергнуть перегонке для того, чтобы сделать ее в значительной степени безводной.

Способы настоящего изобретения и в

особенности те, в которых используют полимерный стабилизатор, который каким-либо образом ассоциирован со вторым реагентом до протекания реакции между первым и вторым реагентами, позволяют получать более однородные частицы в удовлетворительных концентрациях и, в частности, они позволяют получать в значительной степени устойчивую дисперсию малых инкапсулированных частиц (по крайней мере 90 вес.% меньше 30 $\mu\text{м}$). Они способны благоприятно влиять на получение МФК оболочки. Например, количество одного из двух, или обоих реагентов, требуемых для получения оболочки определенных свойств, можно уменьшить при организации полимерного стабилизатора и его количества. Помимо этого, частицы, полученные с использованием стабилизатора, легче устойчиво диспергировать в другой жидкости (например, в концентрате жидкого детергента), чем в случае, когда полимерный стабилизатор не используется.

Способы настоящего изобретения могут включать в себя последующую стадию отгонки большей части или всей воды из водной композиции ядра до тех пор, пока частицы не будут содержать в значительной степени безводное ядро, инкапсулированное в МФК полимерную оболочку. Подобную перегонку часто называют азеотропной перегонкой, поскольку некоторые органические жидкости обычно отгоняются с водой.

В следующем аспекте изобретения могут быть получены другие продукты, содержащие мембрану. Так, между водной фазой и масляной фазой может быть образована граница раздела, например плоская поверхность раздела для получения плоской пленки, или цилиндрическая поверхность раздела для получения трубки, а мембрана, образуемая на этой границе раздела, может являться продуктом ассоциации продукта МФК конденсации и амфипатического полимерного стабилизатора. Хотя настоящее изобретение можно использовать для получения таким способом пленок, для удобства все последующее описание находится в контексте получения частиц.

Настоящее изобретение можно использовать для получения сравнительно крупных частиц, например по крайней мере на 90 вес.% больше 50 $\mu\text{м}$ и обычно больше 100 $\mu\text{м}$, причем обычно на 90 вес.% меньше 1000 $\mu\text{м}$ и часто меньше 500 $\mu\text{м}$. Эти шарики можно выделить из дисперсии в виде сухих шариков.

Предпочтительно настоящее изобретение используют для получения более мелких частиц, где, как правило, 90 вес.% частиц имеет в сухом состоянии размер менее 30 $\mu\text{м}$. Изобретение не только позволяет получать такие частицы в относительно высоких концентрациях (например, от 25 до 50 вес.% конечного продукта), но также позволяет получать эти частицы в значительной степени в индивидуальном состоянии и в значительной степени устойчиво диспергированными в не смешивающейся с водой жидкости.

Упоминая размер частиц в сухом состоянии, мы имеем в виду размер частиц, измеренный после того, как дисперсию перегнали для обеспечения в значительной

степени безводного ядра, общее содержание воды в котором, например, (основываясь на общем весе частиц) меньше 20% и обычно меньше 10 вес.%. Однако, если в любом конкретном способе нет возможности высушить дисперсию, тогда размер в сухом состоянии в сочетании с оценкой той степени, до которой сжались бы эти частицы, если бы их высушили.

Говоря, что частицы в значительной степени индивидуальны и устойчиво диспергированы в несмешивающейся с водой жидкости, мы имеем в виду, что общее число частиц (включая агломерированные частицы), больших 30 $\mu\text{м}$, составляют меньше 10 вес.%, и что предпочтительно не происходит оседания частиц, но если оно все же имеет место, то осевшие частицы можно очень легко диспергировать повторно путем осторожного перемешивания. Предпочтительно размер частиц в сухом состоянии составляет по крайней мере на 80% (а предпочтительно на 90%) по весу меньше 15 $\mu\text{м}$ или 20 $\mu\text{м}$ и, следовательно, опять число агломератов с размером больше 15 $\mu\text{м}$ или 20 $\mu\text{м}$ должно быть небольшим. Предпочтительно размер в сухом состоянии составляет по крайней мере на 70% (а предпочтительно на 80 или 90%) по весу меньше 10 $\mu\text{м}$. Частицы могут быть, например, такими маленькими, как на 50% меньше 1 $\mu\text{м}$, но предпочтительно, чтобы по крайней мере 50%, а более предпочтительно по крайней мере 70% по весу имели бы размер в интервале 1-5 $\mu\text{м}$.

Другой путь определения размера представляет собой выбор среднего размера частиц (в расчете на среднее значение по весу) предпочтительно меньше 20 $\mu\text{м}$ и более предпочтительно меньше 10 $\mu\text{м}$, чаще в интервале от 1 до 5 $\mu\text{м}$.

Сначала частицы необходимо получить в виде дисперсии воды-в-масле в несмешивающейся с водой жидкости. Эта жидкость предпочтительно не содержит галогензамещенных углеводородов (таких, как хлороформ) и предпочтительно является углеводородом.

Конечную дисперсию, необязательно после перегонки для превращения ядра в значительной степени в безводное, можно поставлять пользователю как таковую, например, для включения в концентрат детергента. Однако чаще предпочитают заменить не смешивающуюся с водой жидкость, в которой получена дисперсия, на другую органическую жидкость, которая может быть другой не смешивающейся с водой жидкостью, но которая обычно представляет собой поверхностно-активное вещество, или смешивающуюся с водой жидкость, и может содержать некоторое количество воды. Однако часто бывает удобнее, чтобы количество воды в этой жидкости было относительно небольшим, например меньше 20 вес.%, с тем, чтобы конечная композиция была бы тогда дисперсией в значительной степени безводной жидкости.

Подходящим методом осуществления подобной замены жидкости является такой метод, как описанный в WO 94/25560. Этот метод включает в себя получение начальной МФК дисперсии в не смешивающейся с водой жидкости, необязательно дегидратацию

дисперсных частиц путем азеотропной перегонки дисперсии и добавление к этой дисперсии жидкости, выбранной из не смешивающихся с водой жидкостей и предпочтительно поверхностно-активных веществ и смешивающихся с водой жидкостей, которая менее летуча, чем первая не смешивающаяся с водой жидкость, и отгонку из дисперсии первой не смешивающейся с водой жидкости до тех пор, пока количество первой не смешивающейся с водой жидкости, оставшейся в дисперсии, не будет меньше 20 вес.% по отношению к жидкой фазе этой дисперсии.

Несмотря на то, что дисперсию часто дегидратируют (до, во время или после добавления поверхностно-активного вещества или другой жидкости), удаление воды не существенно, поскольку часто вода может удовлетворительно находиться в равновесии с однородной фазой. Это открытие полезно для настоящего изобретения, но оно также приложимо к процессам, описанным в WO 94/25560.

Добавляемая жидкость может быть смешивающейся с водой и органической жидкостью, а может быть водной. Например, она может быть таким веществом, как гликоль, но предпочтительно она является поверхностно-активным веществом, как правило, не ионным поверхностно-активным веществом, приводя к тому, что конечный продукт представляет собой дисперсию частиц в этом поверхностно-активном веществе. Количество частиц в поверхностно-активном веществе или другой дисперсии составляет обычно больше 5 или 10% сухого веса и составляет обычно больше 20% или более. Дисперсия может быть жидкой или плавкой, т.е. неводная жидкость может на холоде быть воском и может быть расплавлена для получения жидкого состояния. Для полного описания подходящих веществ и условий процесса следует сослаться на WO 94/25560.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает также новую композицию, содержащую дисперсию в водной жидкости (например, в водном поверхностно-активном веществе) частиц с водным ядром внутри полимерной оболочки. Ее можно получить по любой подходящей МФК или по другому образующему оболочку методу, предпочтительно при помощи МФК с использованием полимерного стабилизатора, как здесь описано.

По способам изобретения можно получать дисперсии частиц в значительной степени неводной жидкости или в водной жидкости, с размером в сухом состоянии по крайней мере на 90 вес.% меньше 30 μm , в которых эти частицы в значительной степени индивидуальны и устойчиво диспергированы в жидкости (или воске) и в которых частицы имеют ядро, окруженное оболочкой, образованной из конденсационного полимера, причем эта дисперсия стабилизирована маслорастворимым или разбухающим в масле амфифатическим полимерным стабилизатором. Когда жидкость при комнатной температуре является плавким воском, а не истинной жидкостью, дисперсия при комнатной температуре будет плавким твердым веществом. Ядро может включать в себя полимерную матрицу и обычно включает

активный ингредиент, такой как фермент.

Полученная в изобретении композиция может быть использована любым подходящим способом. Например, когда активным ингредиентом является 5 детергентный фермент или другое детергентное вещество, дисперсию в масле, поверхностно-активном веществе или другой жидкости можно диспергировать в концентрат жидкого детергента, как описано в заявке, представленной при этом одновременно 10 ссылкой PRL03621WO и заявляющей помимо прочего приоритет ВБ 9526706.8 от 29 декабря 1995.

Проводя начальное получение частиц с водным ядром, водную композицию, которая 15 составит вещество ядра, диспергируют в не смешивающейся с водой неводной жидкости. В эту дисперсию включают в значительной степени водорастворимый МФК реагент, который мало- или вообще нерастворим в масле. В некоторых случаях отдельные 20 компоненты (например, некоторые МФК реагенты или устанавливающий pH агент), которые должны войти в оболочку или ядро частиц, можно ввести до, во время или после инкапсулирования. При желании в 25 значительной степени водорастворимый реагент смешивают с композицией водного ядра до того, как ее диспергируют в несмешивающуюся с водой жидкость, но при желании реагент и необязательно другие подходящие компоненты (например, 30 устанавливающий pH агент, такой как гидроксид натрия) можно смешать с предварительно полученной дисперсией водной композиции в несмешивающейся с водой неводной жидкости. В отдельных случаях в водной композиции ядра МФК 35 реагент может быть водой. В отдельных случаях образование оболочки может быть осуществлено путем двух или более последовательных реакций.

Обычно предпочитают, чтобы водорастворимый реагент был значительно 40 растворим в масляной фазе, чтобы малая часть его растворилась в масляной фазе или по крайней мере мигрировала к границе раздела между масляной и водной фазами. Это ускоряет желательную ассоциацию между стабилизатором и в значительной 45 степени водорастворимым реагентом.

Полимерный стабилизатор следует 50 вводить в масляную фазу до того, как произойдет МФК полимеризация, а на практике обычно предпочитают добавлять стабилизатор к несмешивающейся с водной жидкости до диспергирования в ней водной 55 композиции ядра, хотя при желании некоторую часть или весь стабилизатор можно прибавить вместе с водной композицией ядра или после нее. Обычно стабилизатор предоставляется в виде 60 раствора набухшего или растворенного стабилизатора в масле, которое становится частью общей несмешивающейся с водой жидкости.

Если маслорастворимый МФК реагент в значительной степени нереакционноспособен в условиях, преобладающих во время 65 образования начальной дисперсии, то этот реагент можно также включить в несмешивающуюся с водой жидкость до или во время получения дисперсии водной композиции ядра в несмешивающейся с

водой жидкости. Обычно предпочитают получить водную дисперсию водной композиции ядра водорастворимого МФК реагента в несмешивающейся с водой жидкости, содержащей амфипатический полимерный стабилизатор, а затем смешать с этой дисперсией маслорастворимый МФК реагент. Как правило, маслорастворимый МФК реагент не прибавляют до тех пор, пока не пройдет достаточно времени (обычно по крайней мере 2 минуты, например от 3 до 20 минут) для того, чтобы произошла ассоциация между стабилизатором и другим МФК реагентом. Как правило, для ускорения ассоциации используют гомогенизацию или другой способ перемешивания.

Образование дисперсии проводят с любой степенью гомогенизации, необходимой для достижения желательного размера частиц. Так, если требуются относительно крупные частицы, может быть достаточно простого перемешивания, но если требуются частицы мелкого размера, то может потребоваться один или более проходов через гомогенизатор Silverson.

Затем проводят реакцию между водорастворимым и маслорастворимым МФК реагентами. Маслорастворимый реагент мало или нерастворим в воде. В зависимости от сочетания реагентов это может протекать сравнительно самопроизвольно при температуре смешивания или обычнее реакцию ускоряют путем нагревания всей дисперсии, например, до температуры в интервале 30-90°C. Возможно будет желательно нагреть или охладить дисперсию до подходящей температуры реакции до прибавления маслорастворимого реагента и/или нагреть или охладить этот реагент (часто растворенный в растворителе) перед прибавлением к дисперсии. Маслорастворимый реагент можно прибавить в чистом виде, но для облегчения смешивания маслорастворимого реагента с предварительно образованной дисперсией этот реагент предпочтительно прибавляют в виде раствора в подходящем, например, органическом растворителе. Этот растворитель становится частью не смешивающейся с водой жидкой фазы дисперсии.

Как правило, желательно перемешивать дисперсию во время протекания реакции. Хотя, по-видимому, реакция может в значительной степени завершиться довольно быстро, например в течение пяти минут, после прибавления маслорастворимого МФК реагента, обычно желательно продолжать перемешивание при выбранной температуре реакций по крайней мере от десяти минут до часа или более, обычно по крайней мере около получаса, для предоставления максимальной возможности протекания реакции. После этого перемешивание можно прекратить и либо использовать полученную композицию как таковую, или обычнее подвергнуть ее дегидратации и предпочтительно замене растворителя при помощи общих методов, описанных выше.

Упомянув водорастворимый МФК реагент, мы имеем в виду реагент, растворяющийся в водной композиции ядра (или в воде, когда она является реагентом). Упомянув маслорастворимый МФК реагент и маслорастворимый амфипатический

полимерный стабилизатор, мы имеем в виду реагент или стабилизатор, растворимые в не смешивающейся с водой жидкости. Соответственно, водорастворимый МФК реагент распределится в водной фазе, а маслорастворимый МФК реагент и полимерный стабилизатор распределятся в несмешивающейся с водой жидкости со значительным коэффициентом распределения, обычно по крайней мере 5, а обычно более 10. Для полимерного стабилизатора не требуется быть истинно растворимым в не смешивающейся с водой жидкости (при условии, что он значительно менее растворим в воде), вместо этого он может быть в виде коллоидальной или другой дисперсии и, таким образом, может быть описан как маслоразбухающий, а не как маслорастворимый.

Не смешивающаяся с водой жидкость может состоять из одной неводной жидкости или может быть смесью двух или более неводных жидкостей. Она должна быть не смешивающейся с водой, для того, чтобы свести к минимуму миграцию композиции водного ядра и водорастворимого МФК реагента в масляную фазу. Она может быть любой экологически приемлемой не смешивающейся с водой жидкостью, имеющей подходящую летучесть и другие свойства для образования дисперсии и для своего возможного удаления путем отгонки (если потребуется). Предпочтительно она является углеводородом, предпочтительно низкокипящим и, следовательно, летучим углеводородом алифатического ряда. Как правило, это предельный углеводород.

Полимерный стабилизатор предпочтительно является амфипатическим, под чем мы подразумеваем, что он содержит повторяющиеся гидрофильные и гидрофобные мономерные звенья.

Полимер может быть конденсационным полимером, в этом случае он, как правило, представляет собой продукт конденсации маслорастворимого полимера с водорастворимым полимером. Маслорастворимый полимер часто является полиэфиром карбоновой кислоты, а водорастворимый полимер может быть полиэтиленгликолем или другим полигидроксисоединением, например, описанным в ВБ-А-2002400, и таким образом полимер может быть продуктом конденсации полиэтиленгликоля с гидроксистеариновой кислотой. Предпочтительный конденсационный полимер, уже содержащий некоторое количество аминогрупп, образуется в случае, когда водорастворимый полимер является полиамином, как, например, описано в ЕП-А-333501. Таким образом, конденсационный полимер может быть продуктом конденсации гидроксистеариновой кислоты и полиэтиленмина. Блоксополимеры для использования в МФК процессах описаны в ЕП-А-671206, но они не столь полезны, как ионные полимеры, в особенности ионные статистические полимеры.

Поэтому обычно предпочитают, чтобы полимер был статистическим сополимером по крайней мере одного ионного и, следовательно, гидрофильного, этиленненасыщенного мономера, с по крайней мере одним нерастворимым в воде

неионным и, следовательно, гидрофобным этиленненасыщенным полимером. Называя полимер статистическим, мы просто имеем в виду, что он получен при сополимеризации смеси мономеров.

Амфипатический полимерный стабилизатор предпочтительно является ионным. Он может быть амфотерным или катионным, но предпочтительно является анионным и, таким образом, предпочтительно является сополимером по крайней мере одного анионного мономера и по крайней мере одного нерастворимого в воде неионного мономера. Молярное количество ионного мономера обычно находится в интервале от 1 до 50% (часто от 10 до 30%), исходя из общего молярного количества ионных и нерастворимых в воде мономеров.

Использование компонентов дикарбоновых кислот в стабилизаторе, по-видимому, как отмечалось выше, ускоряет ассоциацию между стабилизатором и продуктом МФК конденсации. Для ускорения этой ассоциации карбоксильные группы обычно находятся в форме свободной кислоты для того, чтобы облегчить образование внутренних солей. Однако в других случаях подходящей ассоциации, например, конденсации, можно достигнуть, когда группы карбоновых кислот находятся в виде групп короткоцепных алкильных сложных эфиров этиленненасыщенных карбоновых кислот, таких как C₁-C₄ низших алкил(мет)акрилатных групп.

В общем, подходящие стабилизаторы являются аддитивными сополимерами, содержащими как гидрофобные, так и гидрофильные звенья в таком соотношении, чтобы они находились на границе раздела между масляной и водной фазами. Желательные группы бокового обрамления вводят при выборе мономеров, но (менее предпочтительно) группы бокового обрамления в конечном стабилизаторе можно обеспечить путем конденсации или другой реакции со стабилизатором прежде, чем использовать его в изобретении.

Коэффициент распределения К между гексаном и деионизированной водой при 20 °C нерастворимых в воде неионных мономеров должен составлять по крайней мере 5, а предпочтительно по крайней мере 10. Подходящие гидрофобные мономеры включают в себя высшие алкильные сложные эфиры α, β-этиленненасыщенных карбоновых кислот, такие как додецилакрилат, додецилметакрилат, тридецилакрилат, тридецилметакрилат, тетрадецилметакрилат, октадецилакрилат, октадецилметакрилат, этиловые полуэфиры малеинового ангидрида, диэтилмалеат и другие алкильные сложные эфиры, полученные в результате реакции спирта, имеющего от 4 до 20, предпочтительно от 8 до 20, атомов углерода, с этиленненасыщенной карбоновой кислотой, такой как акриловая кислота, метакриловая кислота, фумаровая кислота, итаконовая кислота и аконитовая кислота. Другие подходящие гидрофобные мономеры включают в себя стирол, алкилстиролы, такие как метилстирол, виниловые сложные эфиры, включая винилацетат, винилгалогениды, акрилонитрил, метакрилонитрил, этиленовые, бутиленовые, бутадиеновые и другие олефиновые и аллильные простые эфиры

неионных этоксилированных поверхностно-активных веществ.

Подходящие гидрофильные звенья включают в себя все водорастворимые этиленненасыщенные мономеры, подвергающиеся аддитивной полимеризации, такие как акриловая кислота, метакриловая кислота, акриламид, 2-акриламид-2-метилпропансульфоновая кислота, итаконовая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота; этиленненасыщенные четвертичные соединения, такие как диметиламиноэтилакрилат или метилакрилат, кватернизованные хлористым метилом, диаллилдиметиламмонийхлорид, винил- или аллилсульфонаты, винил- или аллиламины, гидроксиды низших алкильных сложные эфиры этиленненасыщенных кислот и другие алкиламиноалкил(мет)акрилаты и (мет)акриламиды.

В особенности желательно использовать поликарбоновые кислоты, особенно дикарбоновые кислоты, такие как малеиновая кислота (используемая либо в виде кислоты, либо в виде ангидрида) или итаконовая кислота, в качестве части или всей кислотной компоненты (например, по крайней мере на 20 вес. % кислоты, часто по крайней мере 50%).

Кроме этого, можно также ввести другие этиленненасыщенные сомономеры для того, чтобы изменить параметры растворимости стабилизаторов для ускорения осаждения и нахождения на границе раздела между масляной и водной фазой.

Подходящими мономерами являются короткоцепные алкильные сложные эфиры этиленненасыщенных карбоновых кислот, таких как акриловая кислота, метакриловая кислота, фумаровая кислота, итаконовая кислота и аконитовая кислота, в которых алкильная группа содержит, как правило, от 1 до 4 атомов углерода, например метилакрилат или метакрилат, бутилакрилат или метакрилат.

Соотношение гидрофобного и гидрофильного мономеров может находиться в интервале между 90 весовыми частями гидрофобного мономера и 10 весовыми частями гидрофильного мономера и 20 весовыми частями гидрофобного мономера и 80 весовыми частями гидрофильного мономера.

При включении короткоцепных сложных эфиров они замещают гидрофобный мономер в сополимере и пропорция короткоцепного сложного эфира из расчета на сухой вес не превышает 50 частей. Можно включить в состав минорные количества других не мешающих мономеров, таких как бифункциональные, или прочие полифункциональные мономеры.

Оптимальная смесь мономеров и, таким образом, оптимальный стабилизатор в любом конкретном процессе, будет зависеть, помимо прочего, от выбора не смешивающейся с водой жидкости и вещества ядра и МФК реагентов и пропорции каждого из них.

Молекулярный вес стабилизатора (определенный по данным гелепроникающей хроматографии) составляет обычно от более 2000, а предпочтительно более 10000, например до 100000 или 200000.

Выбор подходящей смеси и молекулярного веса можно сделать путем

проведения МФК полимеризации в эмульсии воды-в-масле и подвергнув продукт микроскопическому изучению. Кроме этого, существует следующий простой тест для упрощения выбора водной и масляной фаз.

Водную фазу, содержащую водорастворимый МФК реагент, помещают в виде слоя в сосуд. Сверху помещают масляную фазу при минимальном перемешивании при выбранной температуре реакции, причем эта масляная фаза содержит выбранное количество МФК реагента. Будет найдено, что качество образующейся на границе раздела пленки изменяется в соответствии с содержанием двух фаз, например, от полимерного стабилизатора и его количества. Как только найдено сочетание фаз, при котором получается удовлетворительная дисперсия воды-в-масле и пленка по описанному выше тесту, можно предсказать, что произойдет образование приемлемой стенки. Таким способом можно подобрать сочетание веществ для использования во втором аспекте настоящего изобретения.

Тест предпочтительно используют для оптимизации стабилизатора. Соответственно, как только найдена концентрация мономера и концентрация стабилизатора, дающая приемлемую пленку, стабилизатор и его количество можно изменять в успешных тестах и наблюдать его влияние на качество пленки.

Когда стабилизатор заменен или дополнен значительным количеством обычного неполимерного эмульгатора воды-в-масле, качество пленки может существенно ухудшиться и когерентная пленка может не получиться. Причина этого не ясна, но по-видимому, эмульгатор способен ускорять эмульгирование фаз и ускорять осаждающую полимеризацию в масляной фазе благодаря образованию в масляной фазе гидрофильных мицелл, тогда как стабилизатор способен ускорять эмульгирование фаз и концентрированно полимеризации на границе раздела.

Полимеризацию предпочтительно проводят в основном в отсутствие (например, менее чем при 3%, предпочтительно менее чем при 1% и предпочтительно при нуле или около нуля) неполимерного эмульгатора воды-в-масле или любого другого вещества, препятствующего удовлетворительному протеканию этого процесса.

МФК реагенты выбирают так, чтобы получить желательный конденсационный полимер. В особенности предпочтительно, чтобы этот конденсат был полиамидом, но другими конденсатами, которые могут быть образованы в данном изобретении, являются полиэфиры, полиуретаны, полимочевины и эпоксиды. Особенно полезно использование полиамида в капсулах для детергентов. Когда конденсат является полиамидом, лучше всего получать его до реакции диамина (или более высокого амина) с дикарбоновой кислотой (или более высокой карбоновой кислотой), обычно находящейся в виде галогенангидрида или ангидрида. Амин предпочтительно является в значительной степени водорастворимым МФК реагентом и может быть одним из различных алифатических полиаминов, таких как этилендиамин, гексаметилендиамин,

гександиамин, диэтилететрамин, этилететрамин, диаминобензол, пиперазин, тетраметилентетрамин или предпочтительно диэтилентриамин.

5 Кислотная компонента предпочтительно является маслорастворимым МФК реагентом и может находиться в виде галогенангидрида. Она может быть, например, адипил, себацил или фталилхлоридом или хлорангидридом додекандикарбоновой кислоты, но
10 предпочтительно она является терефталойлхлоридом.

Следует отметить, что водорастворимый реагент может иметь некоторую растворимость в масляной фазе, так что он может реагировать с маслорастворимым амфипатическим полимерным
15 стабилизатором в масляной фазе. Например, предпочитают амины в форме свободного основания, которые обычно немного растворимы в масляной фазе.

20 Когда конденсационный полимер является полиэфиром, он может быть получен по реакции, например, между любой кислотой или производными кислот, упомянутыми выше как маслорастворимые МФК, с водорастворимым полиолом, таким как этиленгликоль, бутандиол,
25 поликапролактондиол или бисфенол А.

Когда конденсационный полимер является полиуретеном, может быть получен по реакции между подходящим гидроксидом или аминосоединением, выбранным из любого из вышеупомянутых, как водорастворимый МФК
30 реагент, и маслорастворимым изоцианатным реагентом, таким как толуол диизоцианат, или другим подходящим веществом, таким как гексаметиленбисхлорформат.

Другой тип полиуретана может быть
35 получен при использовании маслорастворимого олигомерного изоцианата. Он взаимодействует с водой на границе раздела с образованием аминогрупп, которые взаимодействуют с изоцианатными группами, находящимися в масляной фазе, с
40 образованием МФК пленки на границе раздела.

Когда конденсационный полимер является эпоксидом, он может быть получен по реакции между, например, этилендиамином или другим водорастворимым амино- или
45 гидроксисоединением, с эпоксидной смолой, в виде маслорастворимого МФК реагента.

Способ настоящего изобретения предпочтительно включает в себя образование дисперсии воды-в-масле водной фазы ядра в не смешивающейся с водой жидкости, содержащей в качестве
50 стабилизатора полимер, свободный от первых групп конденсации, взаимодействие полимера с неполимерным первым реагентом, который значительно растворим в не смешивающейся с водой жидкости для того, чтобы взаимодействовать с полимером,
55 а затем диспергирование второго, маслорастворимого МФК реагента в дисперсии и проведение конденсации. Эта реакция может произойти в значительной степени самопроизвольно при температуре смешивания или обычнее реакцию ускоряют, нагревая всю дисперсию, например, до температуры в интервале от 30 - 90°C. Возможно будет желательно нагреть или охладить дисперсию до подходящей температуры реакции перед прибавлением

маслорастворимого реагента и/или нагреть или охладить реагент (часто растворенный в растворителе) перед прибавлением к этой дисперсии. Маслорастворимый реагент можно прибавить в чистом виде, но для облегчения смешивания маслорастворимого реагента с предварительно образованной дисперсией реагент предпочтительно прибавляют в виде раствора в подходящем, например органическом, растворителе. Этот растворитель станет частью не смешивающейся с водой жидкой фазы дисперсии.

Как правило, желательно перемешивать дисперсию во время протекания реакции. Хотя, по-видимому, реакция завершается в значительной степени достаточно быстро, например в течение пяти минут, после прибавления маслорастворимого, второго МФК реагента, обычно желательно продолжать перемешивание при выбранной температуре реакции в течение по крайней мере от десяти минут до часа или более, обычно около получаса, для того, чтобы дать максимальную возможность протекания полной реакции. После этого перемешивание можно прекратить и использовать полученную композицию как таковую, или обычное подвергнуть ее дегидратации и предпочтительно замене растворителя при помощи общих методов, описанных выше.

Хотя этот процесс можно осуществлять при добавлении второго реагента к дисперсии, предпочтительно процесс осуществляют путем смешивания дисперсии и второго реагента в таких условиях, чтобы весовое соотношение дисперсии со вторым реагентом было в значительной степени постоянным в течение процесса смешивания, например, так, чтобы оно менялось не более чем на фактор около 1,5 или 2 во время этого процесса. Предпочтительно процесс осуществляют поточным смешиванием двух загрузок, одна содержит дисперсию, а другая содержит второй реагент. Таким образом, соотношение второго реагента и первого реагента можно поддерживать в значительной степени постоянным во время процесса и, следовательно, можно установить более одинаковую степень взаимодействия между вторым реагентом и группами первой конденсации в дисперсии.

Вещество, из которого получают ядро капсул, обычно является гидрофильным и обычно вводится в процесс в виде водной композиции. Оно может состоять только из водного раствора или дисперсии активного ингредиента, который нужно поместить в капсулы. Например, вещество ядра может включать в себя любой активный ингредиент, который преимущественно распределится в водной фазе данного процесса. Предпочтительно активный ингредиент должен иметь высокий молекулярный вес для того, чтобы свести к минимуму риск миграции через оболочку. Например, он может находиться в виде кристалла или комплекса большого молекулярного размера. Активный ингредиент может представлять собой, например, сельскохозяйственно-полезный активный ингредиент, такой как гербицид или пестицид, фармацевтически полезный активный ингредиент, ароматизатор или биологически активное вещество, такое как фермент. Другие подходящие активные

ингредиенты включают в себя оптические отбеливатели, фотоотбеливатели, белки, субстрат для фермента или стабилизатор фермента. Может подойти сочетание подобных ингредиентов, например фермента и его стабилизатора.

В качестве активного ингредиента можно использовать краски (включая различные композиции краски или пигмента) и химически реакционноспособные материалы, которые требуют отдельного хранения от других веществ до разрыва оболочки или другого механизма высвобождения.

Предпочтительные активные ингредиенты включают в себя ферменты. Фермент можно ввести, например, в виде очищенного фермента или экстракта (такого, как ферментативный бульон), содержащего части клеток и/или другие побочные продукты начального получения фермента. Наиболее подходящие ферменты включают в себя ферменты таких типов, которые пригодны для использования в детергентах, а также ферменты типов, которые используются в промышленных процессах (например, в крахмалпроизводящей промышленности, при обработке ткани или в белковой промышленности).

Уместные в контексте настоящего изобретения ферменты включают в себя, но никоим образом не ограничиваются следующими [классификационные номера ферментов (КФ), на которые здесь ссылаются, находятся в соответствии с Recommendations (1992) of the Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Academic Press Inc., 1992].

Протеазы (т.е. пептидазы, КФ 3.4), такие как протеазы,

полученные из животных, растений, или в особенности из микроорганизмов (особенно из бактерий или грибов), а также мутанты таких протеаз, полученные в результате химической модификации или генной инженерии. Подходящие коммерчески доступные протеазы включают в себя AlkalaseTM, SavinaseTM, EverlaseTM, DurazymTM, EsperaseTM и FlavourzymeTM (все имеющиеся у Novo Nordisk A/S, Дания), MaxataseTM, MaxacalTM, MaxapemTM и ProperaseTM (имеющиеся у Gist-Brocades), PurafectTM и PurafectTM OXP (имеющиеся у Genencor International), а также OpticleanTM и OptimaseTM (имеющиеся у Solvay Enzymes).

Липазы (например, триацилглицерол липазы, КФ 3.1.1.3), такие как получаемые из животных (например, млекопитающих), растений, или в особенности микроорганизмов (особенно из бактерий или грибов), а также мутанты таких липаз, полученные в результате химической модификации или генной инженерии. В этой связи включены липазы тех типов, которые в литературе называются "кутиназы" (подобные тем, которые получают из Pseudomonas mendocina, как описано в W088/09367, или из Fusarium solani f. pisi, как описано, например, в W090/09446). Приемлемые коммерчески доступные липазы включают в себя LipolaseTM и Lipolase UltraTM (имеющиеся у Novo Nordisk A/S, Дания), LipomaxTM, LumafastTM и M1 LipaseTM (имеющиеся у Genencor

International), и Lipase P "Amano" (имеющаяся у Amano Pharmaceutical Co. Ltd.).

Амилазы [например, α -амилазы, КФ 3.2.1.1, β -амилазы, КФ 3.2.1.2, и амилоглюкозидазы (глюкоамилазы), КФ 3.2.1.3], такие как амилазы, получаемые из микроорганизмов (особенно из бактерий или грибов), а также мутанты таких амилаз, полученные в результате химической модификации или генной инженерии. Приемлемые коммерчески доступные амилазы включают в себя TermamylTM, BANTM, DuramylTM, FungamylTM и AMGTM (все имеющиеся у Novo Nordisk A/S, Дания), а также RapidaseTM и MaxamylTM Р (имеющиеся у Genencor International).

Целлюлазы (например, эйдо-1,4- β -глюканазы, КФ 3.2.1.4), такие как целлюлазы, получаемые из микроорганизмов (особенно из бактерий или грибов), а также мутанты таких целлюлаз, полученные в результате химической модификации или генной инженерии. Приемлемые коммерчески доступные целлюлазы включают в себя CelluzymeTM, CelluclastTM, CellusoftTM и DenimaxTM (имеющиеся у Novo Nordisk A/S, Дания), и KAC-500(B)TM (имеющийся у Kao Corporation).

Оксидоредуктазы [КФ 1, включая фенолоксидазы, такие как лакказы (КФ 1.10.3.2) и другие ферменты, классифицированные под КФ 1.10.3; и пероксидазы (КФ 1.11, 1), особенно те, которые классифицированы под КФ 1.11.1.7], такие как оксидоредуктазы, получаемые из растений или микроорганизмов (особенно из бактерий или грибов), а также мутанты таких оксидоредуктаз, полученные в результате химической модификации или генной инженерии. Подходящие лакказы включают в себя лакказы, получаемые из грибковых видов таких родов, как *Aspergillus*, *Neurospora*, *Podospora*, *Botrytis*, *Collybia*, *Fomes*, *Lentinus*, *Pleurotus*, *Trametes*, *Polyporus*, *Rhizoctonia*, *Coprinus*, *Psatyre-lla*, *Myceliophthora*, *Schytalidium*, *Phlebia*, *Coriolus*, *Pyricularia* или *Rigidoporus*, такие как лакказы, получаемые из *Trametes villosa* (известные также ранее, помимо прочего, как *Polyporus pinsitus*), или из *Myceliophthora thermophila*. Подходящие пероксидазы включают в себя получаемые из растений пероксидазы, такие как horseradish пероксидаза, или пероксидаза соевого боба, а также пероксидазы, получаемые из грибковых видов таких родов, как *Fusarium*, *Humicola*, *Trichoderma*, *Myrothecium*, *Verticillium*, *Arthromyces*, *Caldariomyces*, *Ulocladium*, *Embellizopus* или *Mucor*, или из бактериальных видов таких родов, как *Streptomyces*, *Streptovericillium*, *Bacillus*, *Rhodobacter*, *Rhodomonas*, *Streptococcus*, *Pseudomonas* или *Мухосoccus*. Другие источники потенциально полезных пероксидаз перечислены у В. С. Saunders et al, Peroxidase, London, 1964, с. 41-43. Особенно полезные пероксидазы включают в себя полученные из вида *Coprinus*, такие как *C. cinerius* или *C. macrorhizus* (как описано, например, в WO 92/16634).

Другие уместные в контексте настоящего изобретения типы ферментов включают в себя ксилоты изомеразы (КФ 5.3.1.5),

используемые, например, для превращения D-глюкозы в D-фруктозу (например, в производстве фруктовых сиропов в крахмал-производящей промышленности).

Как отмечалось выше, в ядро может входить стабилизатор фермента.

Водная композиция ядра предпочтительно включает в себя также водный раствор или эмульсию полимерного или полимеризуемого вещества, способного образовывать полимерную матрицу. Активный ингредиент предпочтительно в значительной степени равномерно распределен в водной композиции в виде дисперсии или раствора, но может быть распределен и неравномерно.

Полимер можно вводить в виде эмульсии нерастворимого в воде полимера, или его можно вводить в виде растворимого производного, которое инсолубилизируют во время последующей дегидратации, как, например, описано в ЕП 356239, или WO 92/20771, или ВБ 9526668.0. Он может являться любым сополимером гидрофобного мономера с ионным мономером, находящимся в форме свободной кислоты или свободного основания, который вводят в виде водорастворимой соли. Например, он может быть сополимером с аминомономером в форме свободного основания, вводимым в виде соли с уксусной кислотой или другой соли, который затем возгоняют, получая при этом нерастворимый сополимер. По другому способу он может быть введен в виде водорастворимого полимера и оставаться водорастворимым во время любой последующей процедуры высушивания. Может произойти полимеризация, или сшивание по любому подходящему механизму реакции полимеризации или сшивания, например во время последующего высушивания.

Потенциально растворимые полимеры, которые можно включить в этот способ, включают в себя такие вещества, как поливинилпирролидон, полиакриловую кислоту (обычно в виде натриевой или другой соли), полиакриламид, или кальцийнезависимый сульфатный полимер. Можно использовать природные или модифицированные природные полимеры, такие как смолы или углеводы.

Полимер предпочтительно является полимером, вызывающим высвобождение активного ингредиента при совместном взаимодействии с водой, которая проникает из промывочных вод через оболочку вследствие осмоса, расписывается и растягивает оболочку, как описано в нашей заявке, представленной при этом одновременно ссылкой PRL03621WO, заявляющей приоритет от ВБ 9526706.8, поданной 29 декабря 1995.

Соотношение МФК реагентов и общий вес полимерной оболочки можно выбрать в соответствии с желательными для оболочки свойствами. Как правило, оболочка составляет от 2-50%, часто около 10-30% по весу от общего сухого веса инкапсулированного вещества (т.е. оболочки и дегидратированного ядра), но обычно не больше чем около 50% или 60%. Молярные соотношения водорастворимого и маслорастворимого МФК реагентов обычно находятся в интервале от 10:1 до 1: 10. Например, молярное соотношение

водорастворимый реагент :
маслорастворимый реагент может составлять от 10:1 до 1:3, чаще от 5:1 до 1:1.

Количество полимерного стабилизатора обычно находится в интервале от 0,1 до 10%, обычно около 0,5-3% по весу стабилизатора, исходя из общего веса дисперсии, в которой образуются частицы. Количество, основанное на сухом весе частиц, как правило, находится в интервале от 0,5 до 30%, чаще около 3-10% по весу.

Количество водной композиции ядра и водорастворимого МФК реагента составляет обычно по крайней мере от 5 до 10% по весу, предпочтительно по крайней мере 25% от веса водной дисперсии, но обычно не больше чем 60 или 70%.

Сухой вес ядра в водной дисперсии составляет обычно по крайней мере от 2 до 5% по весу и предпочтительно по крайней мере 10%. Часто он не превышает 40 или 50% по весу.

Высвобождение активного ингредиента из ядра частиц на любом желательном участке можно вызвать с помощью таких методов высвобождения, как физическое разрушение под действием давления, или другим образом или при расширении набухающего вещества внутри ядра, которое растягивает или разрывает оболочку, допуская таким образом проникновение через эту оболочку.

Предпочтительно капсулы используют для инкапсулирования ферментов, которые высвобождаются при осмотическом давлении, причем капсулы вводят в концентрат жидкого детергента, как описано в нашей заявке ссылкой PR 03621WO, заявляющей приоритет от ВБ 9526706.8 от 29 декабря 1995.

Все новые продукты настоящего изобретения и продукты новых способов настоящего изобретения обладают преимуществом обеспечивать образование МФК стенки, которая более однородна и менее склонна к преждевременному высвобождению вещества ядра по сравнению со случаем, когда для получения капсул используют известные способы. В частности, МФК полимер обычно откладывается практически исключительно на границе раздела вокруг каждой капельки, часто образуя ионные или ковалентные ассоциаты с полимерным стабилизатором на границе раздела.

Далее следуют примеры изобретения. Все части являются весовыми.

В контексте настоящего изобретения протеолитическая активность выражена в кило NOVO Protease единицах (KNPU). Активность определяли относительно стандартного фермента (SAVINASE™), а определение основывалось на усвоении протеолитическим ферментом раствора диметилказеина в стандартных условиях, т. е. при 50°C, pH 8.3, времени реакции 9 минут, времени измерения 3 минуты. Брошюра с описанием дальнейших подробностей доступна по запросу у Novo Nordisk A/S, Дания.

Пример 1.

Водный препарат Savinase, предоставленный Novo Nordisk A/S, с протеолитической активностью 44 KNPU/г (777 г) смешали с 45% раствора поливинилпирролидона K60 (190 г) и прибавили к этой смеси 32,4 г

диэтилентриамина (ДЭТА).

Масляную фазу приготовили, смешав 221 г 21% амфипатического стабилизатора эмульсии с 208 г летучего углеводородного растворителя, изопара.

К вышеупомянутой масляной фазе прибавили водную смесь фермента, содержащую ДЭТА, и гомогенизировали ее при помощи смесителя Silverson высокой поперечной силы с образованием дисперсии вода-в-масле со средним размером капелек около 3 мкм. Во время этой стадии температуру дисперсии поддерживали ниже 40°C. После образования эмульсии для разбавления дисперсии В/М добавили дополнительные 571 г летучего растворителя.

Полученную дисперсию подвергли механическому перемешиванию и нагрели до 37°C. Приготовили масло-мономерную фазу, растворив 34 г терефталойлхлорида (ТФХ) в 966 г летучего растворителя. Эту масло-мономерную фазу прибавили к теплой дисперсии в течение 5 минут для инициирования реакции образования стенки. Вокруг мелких водных капелек фермента образуется полиамидная мембрана. Для завершения полимеризации на границе раздела реакционную смесь оставили перемешиваться в течение 30 минут.

Дисперсная фаза полученной суспензии составляет около 33% от общего веса суспензии.

Затем эту суспензию дегидратируют путем перегонки и подвергают процессу замены растворителя неионным поверхностно-активным веществом в значительной степени, как описано в примере 1 WO 94/25560, для получения в значительной степени стабильной в неионном поверхностно-активном веществе дисперсии частиц со средним размером около 3 мкм. Протеолитическая активность этой суспензии составляет приблизительно 40 KNPU/г.

Образование оболочки по этому способу является удовлетворительным, а стабильная дисперсия моночастиц образуется как вначале, так и после замены растворителя и при добавлении к концентрату детергента, когда стабилизатором является любой из следующих сополимеров.

Сополимер стирола/октадецилметакрилата/метакриловой кислоты в весовом соотношении 30/30/40.

Октадецилметакрилат/метакриловая кислота 66/34.

Октадецилметакрилат/метилметакрилат/акриловая кислота 50/25/25.

Октадецилметакрилат/метакриловая кислота 64/36.

Октадецилметакрилат/метилметакрилат/акриловая кислота/метакриловая кислота 40/50/5/5.

Акрилонитрил/лаурилкарилат/акриловая кислота 25/35/40.

Лаурилметакрилат/стирол/акриловая кислота 40/50/10.

Стирол/докозарилакрилат/метакриловая кислота 55/35/10.

Октадецилметакрилат/винилацетат/метилметакрилат/метакриловая кислота 35/10/45/10.

При повторении этого способа с использованием неионного блоксополимера, доступного под торговым названием Nurelmer 246, способ не был таким

удовлетворительным.

Пример 2 (сравнительный).

Приготовили водную фазу, состоящую из концентрата Savinase (водная протеаза с активностью 36 KNU/g), водного раствора поливинилпирролидона (K60, 90 частей), диэтилентриамина (13 частей), ледяной уксусной кислоты (15 частей) и воды (22 части).

Эту водную фазу прибавили при pH 7 при перемешивании с большой поперечной силой к масляной фазе, состоящей из эмульгатора (Span 85; 10 частей), растворенного в летучем углеводородном растворителе (280 частей). Полученную дисперсию воды-в-масле (1,85:1) разбавили более летучим углеводородным растворителем (240 частей) до 1,0:1,0 В/М.

pH водной фазы повысили, прибавив концентрированный раствор гидроксида натрия (46%; 10 частей), и продолжали измельчение при менее чем 40°C в течение 2 минут. Эту щелочную эмульсию перемешивали при 20°C, в то время как в течение 15 минут прибавляли раствор реагента масляной фазы (терефталойл хлорид; 13 частей) в летучем углеводородном растворителе (490 частей).

К концу этого периода реакции смесь больше не казалась ровной дисперсией воды-в-масле, а казалась зернистой. Под микроскопом можно было легко видеть капельки дисперсной фазы, но не было явной стенки, а был только гелеобразный полимер, прикрепленный к поверхности, проявляющий крайне незначительное образование капсулы.

Пример 3. Получение ДЭТА-замещенного стабилизатора.

Раствор амфипатического полимерного М/В стабилизатора (I) (10 частей) в углеводородном растворителе (90 частей) обработали при однократном прибавлении диэтилентриамина (ДЭТА; 10 частей) при комнатной температуре в течение 5 минут при энергичном перемешивании. После этого между амфипатическим полимером и избытком ДЭТА произошла некоторая ассоциация (смесь II).

Амфипатический полимер можно выбрать из

Октадецилметакрилата/метилметакрилата /акриловой кислоты 50/25/25.

Октадецилметакрилата/метилметакрилата /акриловой кислоты/метакриловой кислоты 40/50/5/5.

Октадецилметакрилата/винилацетата/метилметакрилата/метакриловой кислоты 35/10/45/10.

Пример 4. Получение В/М микрокапсул с ДЭТА-замещенным стабилизатором в качестве сореагента.

Водный раствор активного ингредиента (110 частей) измельчили в смеси II из Примера 3 (110 частей), получив при этом дисперсию В/М (III) со средним размером водных капелек около 10 микрон. Гомогенизацию проводили в течение около 5 минут.

Отдельно приготовили раствор терефталоевого хлорида (10 частей) в углеводородном растворителе (200 частей). Этот раствор прибавили к описанной выше дисперсии В/М при перемешивании в течение 5 минут при 25°C. После этого изучение под видимым микроскопом ясно показало наличие

дискретных капсул, свободных от агрегатов и комков. Средний размер частиц соответствовал среднему размеру частиц промежуточной эмульсии В/М (III).

Пример 5.

Повторили процесс, описанный в Примере 4, за исключением того, что дисперсию В/М (III) приводили в контакт с раствором терефталоевого хлорида при помощи встроенного стационарного смесителя. Это смешивание двух фаз продолжали в течение 15 минут, хотя перемешивание в пропорциональном смесителе продолжалось лишь несколько секунд. Поток из смесителя собрали в приемном сосуде без дальнейшего механического перемешивания.

Полученные таким путем капсулы по всем аспектам были идентичны капсулам из Примера 4, за исключением того, что эксперименты по демонстрации прочности мембранных пленок показали, что метод пропорционального смешивания приводит в среднем к более прочной мембране, чем метод порционного перемешивания.

Пример 6.

В этом примере представлены два различных способа инкапсулирования фермента, где фермент по версии В осаждают перед инкапсулированием, а по версии А нет.

Капсулы получили из следующих ингредиентов, количества которых указаны в граммах. Полимер представляет собой сополимер 75 вес. % акриламида и 25% акриловой кислоты, в виде натриевой соли среднего (например, 150000) молекулярного веса. ДЭТА представляет собой диэтилентриамин. Стабилизатор является сополимером стирола, стеарилметакрилата и акриловой кислоты. Isorag является торговым названием летучего углеводорода. ТФХ является терефталилхлоридом (см. табл.1).

Капсулы получены путем растворения стабилизатора в первой порции Isorag и последующего эмульгирования ДЭТА в этот Isorag с применением в течение 2 минут гомогенизирования с использованием гомогенизатора Silverson (торговое название) на полной скорости с охлаждением в ледяной бане в течение 2 минут.

Отдельно концентрат фермента, буру, полимер и сульфат натрия (при наличии) приготовили в виде водной фазы фермента. В процессе А раствор казался прозрачным, а в процессе В он казался мутным в результате осаждения фермента.

Водную фазу фермента медленно прибавили к масляной фазе, содержащей ДЭТА, стабилизатор и Isorag, причем прибавление проводили с эмульгированием, используя Silverson в течение 10 минут. Затем прибавили вторую порцию Isorag, причем эмульгирование с использованием Silverson проводили в течение еще 2 минут, а дисперсию воды в масле привели к термическому равновесию при 20°C в водяной бане.

Соответственно, в этом процессе ДЭТА подвергли эмульгированию в присутствии стабилизатора по крайней мере в течение 14 минут.

Раствор ТФХ нагрели до 50°C и быстро прибавили при энергичном перемешивании. Продукт перемешивали по крайней мере 30 минут, в то время как его температуру

поддерживали при 20°C. Получили суспензию капсул в Isorag.

При желании можно добавить неионогенное поверхностно-активное вещество (Dobanol 25-7) и отогнать после этого Isorag, получив при этом дисперсию в поверхностно-активном веществе. Альтернативно можно использовать дисперсию в Isorag.

Устойчивость хранения фермента инкапсулированной протеазы А и В и жидкой липазы в присутствии капсул протеазы определяли в коммерчески доступном США жидком детергенте (WISK Free Clear), pH которого установлен при 10,1.

Составы.

I: 2% Savinase 4,8 л, 1% Lipolase 100 л, 97% США жидкого детергента.

II: 1% капсул A Savinase, 1% Lipolase 100 л, 98% США жидкого детергента.

III: 1 % капсул B Savinase, 1 % Lipolase 100 л, 98% США жидкого детергента.

IV: 1% Lipolase 100 л, 99% США жидкого детергента.

Составы с I по IV оставили при 30°C на 0, 4 и 8 дней и измерили остаточную протеазную и липазную активность (см. табл. 2).

Устойчивость при хранении капсул А протеазы, состав II (без сульфата) слабее, чем устойчивость жидкой протеазы (вследствие повышения концентрации активной протеазы внутри капсул). Осаждение протеазы сульфатом (капсулы В, состав III) значительно улучшает устойчивость при хранении по сравнению как с капсулами А, так и с жидкой протеазой (см. табл. 3).

Устойчивость Lipolase при хранении значительно улучшается при осаждении протеазы сульфатом. Однако по сравнению с другими системами устойчивость при хранении неосажденной композиции (А) также была удовлетворительной.

Улучшенные результаты были получены, когда полимер заменили с использованием гомополимера полиакрилата натрия такого же молекулярного веса и, в частности, когда стабилизатор заменили сополимером стирола, стеарилметакрилата и малеинового ангидрида.

Пример 7.

В этом примере представлено получение иммобилизованного фермента и, в частности, иммобилизованной амилаглюкозидазы (АМГ). Полученные частицы полезны в качестве инкапсулированного фермента для промышленного использования, поскольку они допускают диффузию реагентов и продуктов реакции через стенку капсулы, но не допускают диффузии наружу самого фермента.

4,47 граммов ДЭТА эмульгировали в 10,4 грамма 30% раствора полимерного стабилизатора (как в предыдущем примере) и 114 грамм Isorag с использованием гомогенизатора Silverson на полной скорости в течение 2 минут с охлаждением в ледяной бане. Медленно прибавили 120 грамм 18,4% концентрата фермента (188 AGU/г) с дополнительным эмульгированием в течение 10 минут. После этого при 50°C быстро прибавили 187 граммов 3% раствора терефталилхлорида в Isorag и продолжали эмульгирование в течение 5 минут. Таким образом полученную дисперсию вода в масле

оставили перемешиваться в течение 30 минут при 20°C. Затем прибавили 170 граммов Dobanol 25-7 и отогнали воду и Isorag в вакууме (до 95°C при 20 мбар).

5 Для проверки качества продуктов осуществили получение следующих буферов и образцов, и тестов.

Буферы.

Буфер А: 0,1 М ацетат, pH 4,3.

10 Буфер В: 0,1 М бура, pH не устанавливали.

Субстрат: 0,1%

п-нитрофенил-альфа-D-глюкопиранозид (NBS Biologicals) в буфере А

Приготовление образца.

15 I) 0,774 г АМГ капсул + 1,624 Dobanol 25-7 + 47,61 г буфера.

II) 0,271 г концентрата АМГ + 1,968 г Dobanol 25-7 + 47,78 г буфера А.

III) 1,507 г Dobanol 25-7 + 48,52 г буфера А.

20 Образцы (с ферментной активностью 1,0 AGU/г) энергично перемешивали в течение одного часа.

Были приготовлены следующие образцы:

IV) 2 мл I + 4 мл субстрата;

V) 2 мл I, фильтрованного через фильтр 0,45 микрон*;

25 (Millipore) + 4 мл субстрата;

VI) 2 мл II + 4 мл субстрата;

Глухой) 2 мл III + 4 мл субстрата.

* Фильтрация через фильтр 0,45 микрон удаляет все капсулы.

30 Образцы с IV по VI и глухой оставили перемешиваться при 25°C в течение одного часа, прибавили 6 мл буфера В и оставили образцы перемешиваться приблизительно на пять минут и отфильтровали через фильтр 0,2 микрон. Измерили поглощение при 400 нм.

35 Реакция между субстратом и ферментом приводит к образованию глюкозы, а п-нитрофенол дает жидкость желтого цвета в щелочных условиях, которые получаются с использованием буфера В. Полученный цвет пропорционален концентрации ДМГ. Colis измерили на спектрофотометре при 400 нм (OD400).

Результаты

Образец - Поглощение при 400 нм

IV - 0,644

V - 0,011

45 VI - 0,762

Глухой - 0,005

Утечка фермента из капсул (образец V) составляет приблизительно

$100 \cdot (0,011 - 0,005) / (0,762 - 0,005) \sim 1\%$

50 Эффективность инкапсулированного фермента (образец IV) по отношению к субстрату составляет приблизительно

$100 \cdot (0,644 - 0,005) / (0,762 - 0,005) \sim 84\%$

55 Таким образом, из капсул вытекают очень малые количества фермента, но фермент почти так же эффективен по отношению к субстрату, как не инкапсулированный фермент.

Формула изобретения:

1. Композиция в виде частиц, содержащая частицы с гидрофильным ядром внутри оболочки, содержащей мембрану, включающую в себя продукт ассоциации (а) продукта межфазной конденсации, образованного при реакции между в основном растворимым в масле первым реагентом межфазной конденсации, выбранным из изоцианата, эпоксидной смолы и

дикарбоновой кислоты (или высших дикислот) или ее производного, которое является или галоидангидридом, или ангидридом, имеющим по крайней мере две первые конденсационные группы, и в основном водорастворимым вторым реагентом межфазной конденсации, выбранным из диамина (или высших диаминов) или полиола, растворимого в воде, имеющим по крайней мере две вторые конденсационные группы, и (б) маслорастворимого или набухающего в масле амфипатического полимерного стабилизатора, который будет концентрироваться на границе раздела фаз между маслом и водой и который имеет повторяющиеся гидрофобные группы и повторяющиеся реакционноспособные гидрофильные группы, которые ассоциируются со вторыми конденсационными группами.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что ассоциация включает в себя реакцию конденсации.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что стабилизатор содержит карбоксильные группы, а второй реагент межфазной конденсации является амином.

4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что стабилизатор является сополимером мономеров, включающих в себя этилен-ненасыщенную дикарбоновую кислоту, а второй реагент межфазной конденсации является амином.

5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что стабилизатор является статистическим полимером, образованным при сополимеризации смеси гидрофильных и гидрофобных мономеров.

6. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что стабилизатор является статистическим сополимером смеси гидрофобных мономеров, выбранных из стирола и алкил(мет)акрилатов, и гидрофильных мономеров, содержащих этиленненасыщенные поликарбоновые кислоты, а второй реагент является диэтилентриамином или другим алифатическим полиамином.

7. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что ядро содержит полимерное вещество.

8. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что ядро содержит активный ингредиент, выбранный из фармацевтически активных ингредиентов, сельскохозяйственно активных ингредиентов, оптических отбеливателей, фотоотбеливателей, белков, ароматических веществ, красок и ферментов.

9. Композиция по любому из предыдущих пунктов в виде дисперсии частиц в не смешивающейся с водой жидкости, или в смешивающейся с водой жидкости, отличающаяся тем, что 95 вес. % от общего веса частиц имеет размер менее 30 мкм.

10. Композиция, включающая в себя композицию по п. 1 формулы изобретения в водном поверхностно-активном веществе, где частицы имеют водное ядро внутри полимерной оболочки.

11. Композиция по п. 10, отличающаяся тем, что полимерная оболочка образована путем межфазной конденсации.

12. Способ получения частиц с

гидрофильным ядром внутри оболочки, образованных при межфазной поликонденсации в значительной степени маслорастворимого первого реагента межфазной конденсации, выбранного из изоцианата, эпоксидной смолы и дикарбоновой кислоты (или высших дикислот) или ее производного, которое является или галоидангидридом, или ангидридом, имеющего по крайней мере две первые конденсационные группы с, в основном, водорастворимым вторым реагентом межфазной конденсации, выбранным из диамина (или высших диаминов) и водорастворимого полиола, имеющим по крайней мере две вторых конденсационных группы, по которому получают дисперсию вода-в-масле водной композиции ядра, содержащей вещество ядра и второй реагент межфазной конденсации в не смешивающейся с водой жидкости, содержащей маслорастворимый или маслонабухающий полимерный стабилизатор, смешивают эту дисперсию с первым реагентом межфазной конденсации и проводят реакцию с первым и вторым реагентами межфазной конденсации с получением при этом оболочки, и по которому полимерный стабилизатор является амфипатическим полимерным стабилизатором, имеющим повторяющиеся гидрофобные группы и повторяющиеся реакционноспособные гидрофильные группы, а реакционноспособные гидрофильные группы ассоциированы со вторыми конденсационными группами второго реагента межфазной конденсации до смешивания с первым реагентом межфазной конденсации.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что полимерный стабилизатор содержит боковые карбоксильные группы, второй реагент межфазной конденсации является амином и дисперсию воды в масле гомогенизируют перед смешиванием с первым реагентом межфазной конденсации.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что полимерный стабилизатор является статистическим сополимером, образованным при сополимеризации смеси этиленненасыщенного гидрофильного и этиленненасыщенного гидрофобного мономеров.

15. Способ по п. 12, отличающийся тем, что смешивание проводят путем смешивания дисперсии и первого реагента в условиях, при которых весовое соотношение дисперсии и первого реагента остается в основном постоянным в течение процесса смешивания.

16. Способ по п. 12, отличающийся тем, что смешивание проводят путем поточного смешивания загрузки, содержащей дисперсию, и загрузки, содержащей первый реагент.

17. Способ по п. 12, отличающийся тем, что прибавляют смешивающуюся с водой органическую жидкость (предпочтительно поверхностно-активное вещество) и отгоняют не смешивающуюся с водой жидкость (и необязательно отгоняют воду из ядра) с получением при этом дисперсии частиц в смешивающейся с водой органической жидкости.

18. Способ по любому из пп. 12-17, отличающийся тем, что не смешивающаяся с

водой жидкость является углеводородной жидкостью, в основном свободной от галогензамещенного углеводорода.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что полимерный стабилизатор представляет собой статистический сополимер по крайней мере одного ионного этиленненасыщенного мономера с, по крайней мере, одним неионным водорастворимым этиленненасыщенным мономером.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что ионный мономер выбирают из акриловой кислоты, метакриловой кислоты и малеиновой кислоты (или ангидрида), а неионный мономер выбирают из стиролов и жирных алкиловых сложных эфиров этиленненасыщенной карбоновой кислоты.

21. Способ по любому из пп. 11-20, отличающийся тем, что водорастворимый реагент межфазной конденсации является амином, маслорастворимый реагент межфазной конденсации является кислотой или производным кислоты, а конденсационный полимер является полиамидом.

22. Способ по любому из пп. 12-21, отличающийся тем, что водорастворимый реагент межфазной конденсации является диэтилентриамином.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что маслорастворимый реагент межфазной конденсации является терефталойлхлоридом.

24. Способ по любому из пп. 12-23,

отличающийся тем, что количество водной композиции ядра и водорастворимого реагента межфазной конденсации составляет 10-70%, предпочтительно 25-60% от веса водной дисперсии, содержащей маслорастворимый реагент межфазной конденсации.

25. Способ по любому из пп. 12-24, отличающийся тем, что сухой вес ядра составляет от 5 до 40% от сухого веса водной дисперсии.

26. Способ по любому из пп. 12-25, отличающийся тем, что количество полимерной оболочки составляет от 2 до 50% от сухого веса ядра плюс оболочки.

27. Способ по любому из пп. 12-26, отличающийся тем, что вещество ядра содержит полимер или вещества, способные полимеризоваться с образованием полимерной матрицы.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что водная композиция ядра включает в себя водный раствор или эмульсию полимерного вещества.

29. Способ по любому из пп. 12-28, отличающийся тем, что вещество ядра содержит фермент.

30. Способ по любому из пп. 12-29, отличающийся тем, что его проводят в значительной степени в отсутствие эмульгатора вода-в-масле.

Приоритеты по пунктам:

18.04.1996 по пп. 1, 8, 11-23;

28.05.1996 по пп. 9, 10, 24-30.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

	А	В
16,1 % Концентрат фермента	63,38	45,06
Бура	0,63	0,45
24 % Полимер	9,96	7,08
25 % Na ₂ SO ₄	0,00	21,63
ДЭТА	1,03	0,78
Стабилизатор	6,10	4,34
Isopar (порция 1)	34,28	36,05
Isopar (порция 2)	34,62	34,62
3 % ТФХ в Isopar	43,19	32,52
Активность, KNPV	11,8	8,9

Таблица 2

Устойчивость Savinase, % остаточной активности

Состав	0	4	8	дни
I	100	87,2	79,1	
II	100	82,9	67,6	
III	100	97,4	91,4	

Таблица 3

Устойчивость Lipolase, % остаточной активности:

Состав	0	4	8	дни
I	100	8,9	-	
II	100	70,2	46,1	
III	100	92,6	89,1	
IV	100	92,3	90,2	