



**ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ**

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 112154 A (22) Заявено на 19.11.2015 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) (32) (33)</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 5 на 31.05.2017 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ "Св. Кл. Охридски", 1504 София, бул. "Цар Освободител" 15 Стоян Костадинов Смуков, СВ4 QZ Cambridge, 17 Jolley Way</p> <p>(72) Изобретател(и): Николай Денков, Славка Чолакова, Иван Лесов, Диана Чолакова, Стоян Смуков, Жулиета Вълкова</p> <p>(74) Представител по индустриална собственост: Светла Стоянова Йорданова, 1220 София, к-с "Толстой" бл. 44, ет. 16, ап. 76</p> <p>(86) № на РСТ заявка:</p> <p>(87) № и дата на РСТ публикация:</p>
---	---

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ТЕЧНИ, ПОЛУТЕЧНИ И ТВЪРДИ ОРГАНИЧНИ ЧАСТИЦИ С КОНТРОЛИРАНА ФОРМА И/ИЛИ РАЗМЕР

(57) Изобретението се отнася до метод за получаване на течни, полутвърди или твърди частици с анизотропна форма и/или контролиран размер. Частиците се получават чрез приготвяне на първична емулсия и последваща деформация и/или разкъсване на капките, посредством температурни градиенти. Размерът и формата на частиците зависят от използваната маслена фаза, размера на капките в първичната емулсия, избора на повърхностно-активно вещество и скоростта на охлаждане/нагреване.

Методът позволява получаването на частици с разнообразна форма: пръчковидна с различни деформации; призми с различни основи - триъгълна; триъгълна с вписани геометрични фигури; деформирани и/или издължена триъгълна; тетрагонална; тетрагонална с вписани геометрични фигури; хексагонална; хексагонална с вписани геометрични фигури; и/или полигонална форма.

Методът позволява и контрол на размера на частиците, при което могат да се получат субмикронни и микронни частици и/или капки.

30 претенции, 5 фигури

МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ТЕЧНИ, ПОЛУТЕЧНИ И ТВЪРДИ ОРГАНИЧНИ ЧАСТИЦИ С КОНТРОЛИРАНА ФОРМА И/ИЛИ РАЗМЕР

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение представлява метод за получаване и обработка на емулсии от тип масло-във-вода, за получаване на течни, полутечни или твърди частици с определена форма и размер. От една страна, методът позволява контрол на формата на течните, полутечните и твърдите частици, получени от органичен материал. От друга страна настоящето изобретение позволява получаването на капки с нанометрови размери от изходна емулсия с размер на капките от 1 до 1000 микрометра. Настоящото изобретение включва и продуктите, получени чрез настоящия метод.

Контролът върху свойствата на органични частици е важен за редица индустриални продукти каквито са боите и лаковете, катализаторите, фармацевтичните носители на лекарствени форми и много други.

Едно от приложенията на настоящия метод е получаването на частици с определена форма. Тяхното получаване се състои в две стъпки – подготовка на първична емулсия, например чрез разбъркване или мембранна емулсификация; охлаждане на получената емулсия до температура под фазовия преход на дисперсната фаза, така че частиците да претърпят фазов преход. Първичните емулсии се приготвят в присъствие на повърхностно-активно вещество или смес от повърхностно-активни вещества, които ги стабилизират за периоди от месеци и/или години. Получените частици могат да бъдат течни, полутечни или твърди, като тяхното оформяне се извършва под действието на температурни промени, а крайното им състояние се определя от температурата, избора на ПАВ и размера на капките в началната емулсия.

Друго от приложенията на настоящото изобретение е получаването на стабилни течни, полутечни или твърди частици със субмикронен размер. Методът е индустриално приложим, характеризира се с ниска консумация на енергия и изисква по-малки концентрации от ПАВ в сравнение с повечето методи, налични към момента. Освен това, методът е особено подходящ за приложения, които изискват ниски температури или работят в тесни температурни интервали, каквито са случаите на използване на маслоразтворими лекарствени средства, витамини, пигменти и много други.

ПРЕДШЕСТВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Понастоящем, получаването на емулсии със субмикронен размер на капките се осъществява посредством два основни подхода: чрез висока или чрез ниска дисипация на енергия. Методите с висока дисипация на енергия изискват хомогенизация на масло и вода в присъствието на повърхностно-активни вещества (ПАВ) в различни типове

хомогенизатори. Примери за такива хомогенизатори са тези, работещи под високо налягане, ротор-статор, ултразвукови и др. (US 4380503 A; DE3024870A1; DE3024870C2; EP0043091A2; EP0043091A3; EP0043091B1; WO 1995035157 A1; DE69528062D1; DE69528062T2; EP0770422A1; EP0770422A4; EP0770422; US5,843,334; US6,767,637; US2003/0230819).

Всички тези хомогенизатори могат да бъдат мащабирани до индустриален размер. Основен проблем при тяхното използване е ниската ефективност на процесите на емулгиране и високата дисипация на енергия, при което емулсията се загрява силно и може да настъпи разграждане на температурно чувствителни компоненти, съдържащи се в емулсията.

Методите, разчитащи на ниска дисипация на енергия, могат да бъдат групирани в три основни групи: методи с обмяна на разтворителя, методи с фазова инверсия и методи със спонтанно самоемулгиране (US6,599,627; EP1404516A2; US2002/0160109; WO2003/053325A2; WO2003/053325A3; WO2003/053325A8; US5,407,609 A; CA2050911A1; CA2050911C; CN1047223A; DE69024953; DE69024953; DE69024953; EP0471036; EP0471036; EP0471036; EP0471036; WO1990013361; US6,767,637; US2003/0230819; US2013/0011454; CN102821756; WO2011118958; WO2011118958; EP1905505; EP1905505A3; EP1905505; US20080081842; EP1882516; CA2590723A1; CN101121102; DE102006030532; EP1882516; US2008/0004357).

Методите с обмяна на разтворителя използват разтворимостта на маслената фаза в органичен разтворител. Примери за такива разтворители са ацетон и хлороформ. След разтварянето, разтворителят заедно с разтвореното в него масло се смесват с вода, а органичният разтворител междувременно се отстранява. По този начин се приготвят наноемулсии и полимерни наночастици. Най-често, използваните разтворители са токсични, което е нежелано, когато емулсиите са с фармацевтично или хранително приложение.

Спонтанната емулсификация води до получаването на термодинамично стабилни емулсии. Те се получават при много ниски междуфазови напрежения (обикновено между 10^{-3} и 10^{-5} mN m⁻¹) и изискват огромни количества ПАВ, напр. 20 или повече тегловни процента. Тези емулсии са силно чувствителни към външна промяна в условията, което ги прави практически неизползваеми за редица приложения. Така например, към тях рядко могат да бъдат добавяни масло-разтворими компоненти, каквито са пигментите или лекарствени форми, тъй като това води до разрушаването на тези емулсии.

При метода на фазовото обръщане се използват етоксилирани ПАВ, които се нагряват в присъствието на вода и масло. Поради промяна на разтворимостта на ПАВ с промяна на температурата, от начални емулсии вода-в-масло се получават емулсии от тип масло-във-вода или обратното. Тези емулсии са кинетично стабилни и често капките са със субмикронни размери. Основен проблем, обаче, е че при тяхното получаване често се

изисква нагряване до висока температура, което е неприложимо за компоненти, чувствителни към високи температури (например лекарства, протеини, витамини, желатин и др.).

В заключение, има необходимост от създаването на нов метод за получаване на субмикронни емулсии. Новият метод би следвало да не изисква прилагане на високи температури и да е с ниска дисипация на енергия. Освен това, новият метод трябва да може да бъде мащабиран до индустриално ниво. Към момента съществуват методи, позволяващи контрол върху формата на частиците (WO2008/031035 A2; US2007/0105972; US8,043,480; WO 2008/100304 A2; US8,420,124; US2007/0054119; WO2008/058297), но тези методи предоставят много малки работни обеми, а други успяват да предоставят големи работни обеми, но не предоставят контрол върху формата на получените частици (US4,748,817, EP0266859).

ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение включва следните етапи:

- а) Приготвяне на емулсия на хидрофобна (маслена) фаза в хидрофилна фаза, като хидрофобната фаза трябва да е така подбрана, че при охлаждане да преминава от течно състояние в пластично състояние.
- б) Охлаждане на капките с определена, контролирана скорост до температура, при която дисперсната фаза претърпява фазов преход от течно в пластично и/или твърдо състояние.

В поне едно от приложенията на метода, емулсията е от тип масло-във-вода.

В поне едно от приложенията охлаждането води до деформация на капките.

В поне едно от приложенията охлаждането води до разкъсването на по-големи капки до по-малки.

В нито едно от приложенията не се наблюдава фазово обръщане на емулсията.

В поне едно от приложенията, охлаждането се извършва без фазов преход на непрекъснатата среда.

В поне едно от приложенията, първичната емулсия може да бъде приготвена чрез микрофлуидно устройство.

В поне едно от приложенията, маслената фаза може да образува ротаторна/пластична фаза.

В поне едно от приложенията пластичната фаза се образува от въглеводороди, например линейни алкани с дължина на въглеродната верига между 10 и 50 атома (C₁₀-C₅₀), като за работа около стайна температура алканите са с дължина на въглеродната верига между 14 и 22 атома.

В поне едно от приложенията, пластичната фаза включва линеен въглеводород,

циклически въглеродород, асиметричен алкан, алкен, алкин, алкохол с една или повече хидроксилни групи, естер, етер, амин, амид, алдехид, флуоро-алкан и/или смес от тези вещества.

В поне едно от приложенията, концентрацията на линейния въглеродород е между 0.5 и 70% тегловни процента, спрямо теглото на емулсията и може да бъде 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 тегл.% спрямо емулсията, където „емулсията“ се отнася като сумата от масите на водата/маслото/ПАВ и компонентите, разтворени във водната и/или маслената фаза.

В поне едно от приложенията хидрофобната фаза е смес на алкани.

В поне едно от приложенията, емулсията съдържа маслоразтворим компонент и/или компоненти, напр. ПАВ, молекули, образуващи течни кристали и/или комбинация от тях. Маслоразтворимите компоненти могат да бъдат до 25 тегл.% от масата на емулсията.

В поне едно от приложенията се използва едно или повече ПАВ с хидрофилно-липофилен баланс (ХЛБ) > 14.

В поне едно от приложенията въглеродородът е течен при стайна температура (25 °C).

В поне едно от приложенията въглеродородът е твърд при стайна температура (25 °C).

В настоящия метод може да е необходима стъпка за стапяне на въглеродорода, непосредствено преди образуването на първоначалната емулсия.

В поне едно от приложенията се използва водоразтворимо ПАВ или смес от масло- и водоразтворимо ПАВ, например нейонно ПАВ, разтворимо в маслената фаза и нейонно ПАВ, разтворимо във водната фаза. Пример за такива ПАВ са етоксиланите алкохоли, естери на мастни киселини, както и техните производни. Конкретни примери за такива ПАВ са Brij 52, Brij 58, Brij 72, Brij 78, Brij S10, Brij S20, Brij C10, Brij C20, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Span 85, Lutensol във всичките му известни форми, Neodol във всичките му известни форми или Enordet във всичките му известни форми, както и други продукти със същата или с подобна структура, но с други търговски наименования.

В поне едно от приложенията ПАВ е йонно и представлява функционализирано алкил-производно: алкил бромид, алкил сулфат, алкил сулфонат и/или комбинация от изброените.

В поне едно от приложенията ПАВ е анионно, например натриев тетрадецил сулфат ($C_{14}H_{29}SO_4Na$).

В поне едно от приложенията ПАВ е катионно, например цетил триметил аммониев бромид ($(C_{16}H_{33})N(CH_3)_3Br$).

В поне едно от приложенията се използва смес от ПАВ.

В поне едно от приложенията ПАВ съдържа въглеродородна верига, която има дължина близка до тази на използвания въглеродород (масло), като може да бъде с до 4 въглеродни атома по-къса от нея, равна по дължина или по-дълга от тази на съединението

или сместа от съединения, изграждащи капките.

В поне едно от приложенията, ПАВ е с концентрация ≤ 5 тегл.% спрямо емулсията, като може да бъде между 0.5 и 5 тегл. %, например 1, 1.5, 2, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75 или 5 тегл.%.

В поне едно от приложенията търговската чистота на ПАВ е 95 тегл.% или повече, например цетил триметил амониев бромид с чистота 99 %.

В поне едно от приложенията размерът на изходните капки е в диапазона между 500 нм и 2 мм, например между 1 и 100 микрона, и по-конкретно между 1 и 30 микрона.

В поне едно от приложенията началната емулсия е приготвена чрез механично разбъркване и/или под действие на приложено налягане, например мембранна емулсификация.

В поне едно от приложенията емулсията е монодисперсна, като повече от 50% от броя на капките (например 60, 65, 70, 75, 80, 85% или повече) са с размер в рамките на $\pm 10\%$ от средния размер.

В поне едно от приложенията се получават твърди или полутвърди органични частици посредством промяна на температурата, която от своя страна води до деформация на капките. Температурата може да бъде променяна с различна скорост, например между 0.0001 до 5 градуса Целзий в минута, включващ избора на всяка скорост в дадения температурен интервал, като промяната може да бъде и извън този интервал, например със скорост на охлаждане до 30 000 градуса Целзий в минута, която се наблюдава при замразяването с течен пропан. Формата на частиците може да бъде променяна или те могат да бъдат замразени.

В поне едно от приложенията на метода се включва стъпка на замразяване или застъкляване на емулсията, или охлаждане на емулсията и замразяване на капките, като дисперсната среда може и да не бъде замразявана.

В поне едно приложение при охлаждането на емулсиите, капките се разкъсват на по-малки капки.

Течните капки могат да се деформират в частици с различна форми, напр. октаедър, пръчка и/или нишка, както и призми с основа от триъгълник, четириъгълник, пента- и хексагонални структури, полигони с 6 или повече страни. Формите могат да бъдат непрекъснати и/или да съдържат вписани геометрични форми и/или от тях могат да стърчат нишки или пръчки.

В поне едно от приложенията се включва стъпка за повишаване на температурата на въглеродорода над температурата му на топене.

В поне едно от приложенията има добавено вещество, неразтворимо в маслото, което променя температурата на замръзване на дисперсната среда. Примери за такива вещества са алкохолите, глицерола и етилен-гликола. Обикновено концентрацията на веществото е между 0 и 30 тегл. % спрямо водната фаза.

След замразяването на дисперсната фаза, температурата може да бъде задържана постоянна, да се понижи или да се повиши, без твърдите частици да претърпят фазов преход, например стапяне.

Температурата на стапяне на частиците може да е различна от тази на обемното масло, например по-висока или по-ниска.

След замразяването, температурата на емулсията може да бъде повишена над температурата на размразяване на капките и след това да бъде понижена отново. Този процес може да се използва за получаването на капки със субмикронен размер или за промяна на формата на частиците.

В поне едно приложение получената емулсия чрез предложения метод е с капки със среден диаметър под 1 микрон.

В поне едно от приложенията, частиците могат да бъдат изолирани от дисперсната среда след замразяването им, например чрез центрофугиране или филтрация.

В поне едно от приложенията се получават органични частици с анизотропна форма.

В поне едно приложение се получават субмикронни капки и/или частици.

В поне едно приложение, формата на флуидните частици може да бъде контролирана чрез избора на скорост на охлаждане, ПАВ и/или избора на начален размер на частицата. Течната капка може да бъде замразена или да бъде задържана във флуидна форма.

В поне едно от приложенията могат да се получат частици със субмикронен размер без употребата на органични разтворители или методи с висока дисипация на енергия.

Настоящото изобретение може да се използва за редица приложения в областта на фармацевцията, храните, козметиката, електрониката, боите, катализата и др.

Настоящият метод позволява прецизен контрол върху формата на частиците, като същевременно позволява високи количества добив.

Настоящият метод може да бъде мащабиран до индустриален такъв за разлика от литографските методи, използвани в литературата. Например, методът позволява получаването на килограми и десетки килограми от частици за кратки периоди от време, например един ден, докато литографските методи позволяват добиви, които са в на порядъци по-ниски, като обикновено са грамове за ден.

ОПИСАНИЕ НА ПРИЛОЖЕНИТЕ ФИГУРИ

Фигура 1 изобразява основни форми, които могат да се получат чрез настоящия метод: пръчковидни с (а) ниско или (б) високо отношение на най-големия размер на частиците към началния размер на капката, (в) триъгълни, (г) триъгълни с вписани геометрични фигури, (д, е) деформирани или

издължени триъгълници, (ж, з) тетрагонални, (и) тетрагонални с вписани геометрични фигури, (й) хексагонални, (к, л) хексагонални с вписани геометрични фигури и полигонални (м).

- Фигура 2** представя опитната установка, използвана за пример 1. Емулсията [301] е поставена в капиляра [302]. Капилярата е поставена в термостатираща камера [303], която се охлажда от циркулираща течност [304, 305], като същевременно се наблюдава с микроскоп [306].
- Фигура 3** представя някои от геометричните форми на частиците, получени посредством методите представени в настоящата заявка.
- Фигура 4** показва размера на капките в началната емулсия и след два цикъла на замразяване и размразяване. Разстоянието между маркерите е 20 μm , а d_{32} е средният диаметър обем-повърхност.
- Фигура 5** показва снимки на частици, получени посредством представения метод. Частиците са направени от хексадекан в присъствието на 1.5 тегл.% повърхностно-активни вещества: (а-д) Tween 60, (е) Brij 58 и (ж-и) Tween 40. (а-д) Последователни фази на деформация на капки, стабилизирани с Tween 60. (е) Пръчковидни частици преди замразяване. (ж) Замразени триъгълни частици. (з) Замразени четириъгълни частици. (и) Замразени четириъгълни частици с вписани геометрични форми (тороидни частици). Началният размер на капките е посочен на снимките, а скоростите на охлаждане са между 0.5 и 2.0 градуса Целзий в минута.

ИЗПОЛЗВАНИ ТЕРМИНИ

Емулсия е дисперсия на несмесваеми течности, като едната е диспергирана под формата на капки в другата. Емулсията е направена от полярна (хидрофилна) фаза, например вода, и неполярна (хидрофобна) фаза, наречена масло. При диспергиране на маслото във водата, в присъствието на повърхностно-активни вещества (ПАВ, виж по-долу) с ХЛБ > 12 и по-конкретно, с ХЛБ > 14, се получават емулсии от типа масло-във-вода. При този тип емулсии, маслото се нарича още дисперсна фаза, а водата – непрекъснатата дисперсна среда.

В контекста на настоящето изобретение, несмесваеми означава, че „дисперсната фаза“ не се разтваря напълно във водната фаза. В някои от приложенията „дисперсната фаза“ може да е частично разтворима при ниски концентрации, но неразтворима при

високи.

Първична емулсия се нарича емулсията, която бива използвана за получаването на частици с определена форма и/или за разкъсване на капките ѝ до по-малки. Първичната емулсия се приготвя посредством хомогенизация на масло с вода, в присъствието на ПАВ. Хомогенизацията може да е чрез разбъркване или друг метод, какъвто е мембранната емулсификация.

Мембранна емулсификация е метод, при който едната фаза бива диспергирана в друга посредством използването на мембрана и подаването на трансмембранно налягане (виж ПРИМЕРИ НА ИЗПЪЛНЕНИЕ).

Ротаторна или мезоморфна фаза, представлява клас от пластични фази, при които молекулите притежават далечна, трансляционна подредба, но са свободни да се въртят около оста си (виж Sirota, E.B., Herhold, A.B. Transient phase-induced nucleation. *Science* **283**, 529-532 (1999)) или Ueno, S., Hamada, Y., Sato, K. Controlling Polymorphic Crystallization of n-Alkane Crystals in Emulsion Droplets through Interfacial Heterogeneous Nucleation. *Cryst. Growth Des.* **3**, 935-939 (2003). Наличието на ротаторни фази може да се определи чрез рентгенова дифракция.

Повърхностно-активните вещества или накратко ПАВ, представляват клас от вещества, чиито молекули се състоят от полярна част (глава) и неполярна част (опашка). Опашката обикновено представлява въглеводороден фрагмент, а главата е функционална група, която може да бъде йонна или нейонна. В зависимост от тяхната разтворимост във вода или масло, ПАВ се характеризират с хидрофилно-липофилен баланс (ХЛБ). При ХЛБ > 10 ПАВ са водоразтворими, а при ХЛБ < 10 са маслоразтворими.

Примери за ПАВ:

Нейонни ПАВ: Полиоксиетилен гликол алкил етер: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{7-16}-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{1-25}-\text{OH}$, например октаетилен гликол монодецил етер, пентаетилен гликол монодецил етер; Полиоксипропилен гликол алкил етери: $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10-16}-(\text{O}-\text{C}_3\text{H}_6)_{1-25}-\text{OH}$; Гликозид алкил етер $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{10-16}-(\text{O}-\text{Glucoside})_{1-3}-\text{OH}$, например децил глюкозид, лаурил глюкозид и лаурил глюкозид; Полиоксиетилен гликол октилфенол етери: $\text{C}_8\text{H}_{17}-(\text{C}_6\text{H}_4)-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{1-25}-\text{OH}$, например Triton X-100; Полиоксиетилен гликол алкилфенол етери: $\text{C}_9\text{H}_{19}-(\text{C}_6\text{H}_4)-(\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4)_{1-25}-\text{OH}$, например Nonoxynol-9; глицерол алкил естери, като глицерил лаурат; Полиоксиетилен гликол сорбитан алкил естери: Полисорбат; Сорбитан алкил естери, например Span; Кокамид MEA, Кокамид DEA; деодецилдиметиламин оксид; блок съполимери на полиетилен гликол и полипропилен гликол, например Poloxamer; и полиоксиетилен амин;

Катионни ПАВ: включват алкил триметил амониеви соли, например хексадецил триметил амониев бромид, хексадецил триметил амониев хлорид, цетилпиридиниев

хлорид, алкил диметил бензил амониев хлорид, хиамин, 5-бромо-5-нитро-1,3-доксан, диметил диоктил амониев хлорид, цетримид, диоктил децил метил амониев бромид.

Анионни ПАВ: включват амониев лаурил сулфат, натриев додецил сулфат и подобните алкил етер сулфати с различна дължина на въглеродородната верига.

Амфотерни ПАВ: примери за такива са кокамидопропил бетаин, лаурил амидопропил бетаин, сулфобетаин и техните производни.

Маслоразтворими ПАВ са някои нейонни ПАВ с ХЛБ < 10, например сорбитанови естери на мастните киселини, каквито са Span 40, Span 60, Brij 52 и др.

Размерът и формата на частиците, получени в настоящото изобретение, се влияят основно от следните фактори: химичен състав на дисперсната фаза, начален размер на капките, избора на ПАВ или техните смеси, скоростта на охлаждане/загряване. Повече детайли са включени в ПРИМЕРИ НА ИЗПЪЛНЕНИЕ.

Контролирана скорост на охлаждане/загряване представлява зададената от нас температурна разлика, която се постига за определен период от време. Скоростта може да е постоянна или да се променя с времето.

Темперащ съд – за целите на изследването са използвани тънки капилляри, поставени в метална плоскост с циркулираща през нея течност (Фигура 2) със зададена от нас температура. Съдът може да бъде и обемен, стига да позволява прецизен контрол на температурата, например центрофужна епруветка, поставена в хладилник или в камера с определена температура. Скоростта на промяна на температурата е един от основните фактори, влияещи върху процеса на оформяне и разкъсване на капките, за това неговият прецизен контрол е от съществено значение.

Ротаторните фази се формират от молекули на линейни въглеродороди, напр. алкани, с дължина на веригата 7 въглеродни атома или повече и могат да достигнат до 50 или повече въглеродни атома. Ротаторни фази могат да се образуват и от циклични въглеродороди, алкени, алкини, алкохоли с една или повече хидроксилни групи, естери, етери, амини, амиди, алдехиди, комбинации от описаните и техните флуоро-производни. Необходимо е молекулите на ротаторната фаза да не са водоразтворими, за да образуват емулсии във водна среда.

Твърди органични частици с анизотропна форма тук представляват частици,

получени от ротаторни фази при тяхното контролирано замразяване в присъствие на ПАВ. Анизотропията им се изразява в несферичната им форма, която е характерна за малки течни капки.

Мярка за деформацията и анизотропията на частиците е отношението на най-дългата проекция на течна, полутечна или твърда частица, съотнесена към първоначалния размер на частицата, преди нейната деформация. Силно деформирана частица е такава, за която деформацията е ≥ 5 , като може да достига 100 или повече.

В настоящото изобретение се използват емулсии тип масло-във-вода, за получаването на емулсии с по-малък размер капки от този на използваната първична емулсия, например субмикронен, и/или за получаването на течни, полутвърди или твърди частици с определена форма и размер.

Посредством избран метод, например мембранна емулсификация, се приготвят първични емулсии с определен размер на капките, например 20 μm . Първичната емулсия се състои от диспергирана хидрофобна фаза, която е течна при зададената от нас температура на термостатиращия съд. Понижаваме температурата на съда, респективно на емулсията, в следствие на което се наблюдава деформация на течните капки. Деформацията на капките зависи от избора на ПАВ, дисперсна фаза, размера на капките и скоростта на охлаждане.

При избора на подходящо ПАВ, емулсионните капки могат да се разкъсат на по-малки. Разкъсването може да се осъществи в процеса на охлаждане и/или по време на загряването им, след тяхното замразяване. Температурите, при които се осъществява разкъсването, зависят от конкретния избор на системата. Те могат да бъдат по-високи от температурите на замръзване на водната и/или маслената фаза, както и по-ниски от тази на двете фази. Във втория случай към водната фаза се добавя агент, понижаващ точката на замръзване на дисперсната среда, така че да може да се осъществи разкъсването. Конкретни примери за случаи на разкъсване на капките на по-малки и за получаване на частици с различни форми са представени в ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ.

Описаният метод работи при различни температури и температурни интервали в зависимост от избора на: органичната фаза, ПАВ, размер на капките и скорост на охлаждане. Така например за започване на промяна на формата на капки от тетрадекан е необходима температура между 0 и 3° Целзий, за хексадекан – между 9 и 18 градуса, а за ейкозан – между 30 и 35 градуса, при еднакви размери на капките и един и същи ПАВ.

Едно от потенциалните приложения е улесненият контрол върху макроскопските свойства на емулсии/суспензии. Използвайки гореописания метод можем да контролираме

редица свойства на емулсиите и суспензиите, използвайки само промяна в температурата. Така например, променяйки температурата можем да променим формата на частиците, която от своя страна влияе върху вискозитета и наличието на прагово напрежение на протичане на емулсията. Последното е от съществено значение за много индустриални системи, в които се използват пълнители и сгъстители, които намаляват течливостта на бои и лакове.

Други потенциални приложения са във фармацевтичната и хранителната промишленост. В тях често се използват температуро-чувствителни вещества, за които не е желателно да бъдат нагривани. Настоящият метод позволява работа при ниски температури и в тесни-температурни интервали. По този начин, температуро-чувствителните вещества могат да бъдат включени в маслените капки за получаването на лекарствени наночастици, съдържащи маслоразтворими вещества.

Методът е с широка приложимост, тъй като за него не се използват токсични разтворители, може да има голям добив, а същевременно не изисква висок разход на енергия.

Настоящото изобретение може да намери приложение във фармацевтичната, хранителната и козметичната промишлености, производството на бои и лакове, в сферата на катализата и като носител на катализатори.

В контекста на настоящата спецификация, изразът „дефиниран според претенции“ означава „включващ“, „състоящ се от“ и/или „чиито спецификации/елементи са от значение“.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ

Алканите, използвани в настоящото изобретение, са закупени от Sigma-Aldrich и са с чистота > 99%. Допълнително пречистване на алканите беше извършено с помощта на колона Florisil, за премахване на присъстващите ПАВ. Междуфазовото напрежение на пречистените масла беше 50 mN/m или повече, в зависимост от конкретния въглеродород. В присъствието на ПАВ, междуфазовото напрежение беше между 5 и 10 mN/m, при температури близки до тези на замръзване на капките.

Емулсиите бяха приготвени с мембранна емулсификация. 1.5 тегл.% ПАВ (спрямо масата на водната фаза) беше разтворено във вода, а в нея беше потопена мембрана с монодисперсни пори с размер 2, 3, 5 или 10 μm (Shiratzu porous glass). В мембраната имаше течна маслена фаза, върху която бе приложено налягане и в резултат на което образуваха емулсионни капки. ПАВ бяха избрани да бъдат водоразтворими с висок хидрофилно-липофилен баланс (ХЛБ>14), например Brij 58 с ХЛБ = 15.7; Brij 78 с ХЛБ = 15.3; Tween 40 с ХЛБ = 15.5; и Tween 60 с ХЛБ = 14.9.

Охлаждането на емулсиите бе осъществено в капиляри с дължина 50 мм, ширина 1 мм и височина 0.1 мм. Капилярите бяха поставени в охлаждащ съд, състоящ се от метална пластина, през която циркулира охлаждаща течност, и тънки процеци, в които се поставя капилярата. Съдът бе свързан към крио-термостат (Julabo CF30), позволяващ фин контрол на температурата с точност ± 0.2 °C.

По време на охлаждането/загряването наблюдавахме емулсиите с микроскоп AxioPlan или AxioImager M2.m (Zeiss, Germany) в преминала, кръстосано-поляризирана бяла светлина. Микроскопите бяха снабдени с компенсаторна пластина, намираща се между пробата и анализатора под ъгъл 45° спрямо поляризатора и анализатора. Наблюденията извършвахме с дългофокусни обективи $\times 20$, $\times 50$ и $\times 100$. Размерът на капките и частиците определяхме от микроскопските снимки.

Повърхностно-активните вещества или накратко ПАВ, представляват клас от вещества, чиито молекули се състоят от полярна част (глава) и неполярна част (опашка). Опашката обикновено представлява въглеродороден сегмент, а главата е функционална група, която може да бъде йонна или нейонна. В резултат на структурата си, ПАВ имат амфифилен характер – опашката е хидрофобна, а главата хидрофилна. Като правило, ПАВ с опашка близка по дължина до тази на използвания въглеродород или по-дълга, има по-висока температура на замръзване спрямо съответния алкан, при което в процеса на охлаждане водят до „втвърдяване“ на повърхността и промяна на формата на капките.

Скоростта на охлаждане е от съществено значение за наблюдавания феномен. При скорости на охлаждане под 5 градуса Целзий за минута, емулсионните капки претърпяват серия от промени в своята форма. Така например, емулсии получени в присъствието на 1.5 тегл.% Brij 58 и капки от хексадекан, първоначално образуват октаедри. Те постепенно преминават в хексагонални призми, които от своя страна преминават в четириъгълни призми, издължени четириъгълни призми (с деформация > 10) и накрая в нишки. Всяка от формите може да бъде замразена на съответния етап, при което се получават частици с посочената форма и разнообразен добив. Например, Brij 58 позволява добив от 75 ± 5 % четириъгълни призми и 25 ± 5 % триъгълни призми или 90 ± 5 % пръчковидни или 90 ± 5 % нишки в зависимост от условията на получаване. Tween 60 позволява добив на повече от 90 % пръчковидни частици.

Размерът на капките е друг важен фактор. При по-високи скорости на охлаждане, например 2 градуса в минута, в зависимост от използвания ПАВ, капките с размер над 50 микрона често замръзват без да променят формата си.

Пример 1 - Получаване на частици с различно деформация.

Настоящият пример служи за демонстриране на получаването на твърди частици с различна деформация, както е показано на Фигура 1b. Нейонното ПАВ Tween 40 с концентрация 1.5 тегл.% е разтворено във вода. Приготвени са хексадеканови капки с

начален размер 15 μm посредством мембранна емулсификация. Концентрацията на капките е 1 обемен процент (спрямо общия обем на емулсията). Емулсията [301] е поставена в капиляра [302] и поставена да се охлажда в специален съд [303]. През съда циркулира охладителна течност [304, 305].

При охлаждане на капките със скорост от 1.4° в минута, капките се издължават и се превръщат в шестоъгълни призми, деформацията на които е около 4.

При охлаждане на капките със скорост от 0.16° в минута, капките се издължават и се превръщат в нишки с деформация > 50 .

При замразяване, добива на частици с посочената форма е по-висок от 90% (от всички образували се частици).

Пример 2 – Получаване на субмикронни частици и/или капки.

Настоящият пример служи за демонстриране на намалението на размера на емулсионните капки, както е показано на Фигура 4. 0.6 тегл.% Brij 58 е разтворен във вода, а 0.4 тегл.% Brij 52 е разтворен в хексадекан. Хексадеканът е диспергиран във водата в обемно отношение 1:3, посредством мембранна емулсификация. Емулсията е охладена до 5° Целзий в хладилник и затоплена до стайна температура два пъти, в резултат на което капките в емулсията са намалили размера си до 0.9 μm в диаметър. В зависимост от температурата на емулсията, капките в нея са течни или твърди.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Метод за получаване и обработка на емулсии от тип масло-във-вода, за получаване на течни, полутечни или твърди частици с желана форма и размер, характеризиращ се с това, че се състои от следните етапи:
 - a. приготвяне на емулсия на хидрофобна фаза в хидрофилна фаза, като хидрофобната фаза е подбрана така, че при охлаждане преминава от течно състояние в пластично състояние;
 - b. охлаждане на капките с определена, контролирана скорост до температура, при която дисперсната фаза претърпява фазов преход от течно в пластично и/или твърдо състояние.
2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че хидрофобната фаза е от линейни наситени въглеводороди, несиметрични въглеводороди, циклични въглеводороди, алкени, алкини, алкохоли с една или повече хидроксилни групи, етери, естери, амини, амиди, алдехиди, техни производни или флуоро-производни.
3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че линейните въглеводороди включват линейни въглеводороди с дължина на веригата между 10 и 50 въглеродни атома.
4. Метод съгласно претенции 1 до 3, характеризиращ се с това, че емулсиите от етап а) са с тегловно съдържание на хидрофобната фаза между 1 и 70 %, например 5,10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70% тегл. % от емулсията.
5. Метод съгласно претенции 1 до 4, характеризиращ се с това, че се използват смеси от въглеводороди.
6. Метод съгласно претенции 1 до 5, характеризиращ се с това, че допълнително се използват и маслоразтворими компоненти, включително повърхностно-активни вещества, молекули формиращи течни кристали, витамини, протеини, лекарствени средства, както и смеси от тези компоненти.
7. Метод съгласно претенция 6, характеризиращ се с това, че концентрацията на маслоразтворимия компонент е до 30 тегл.%.

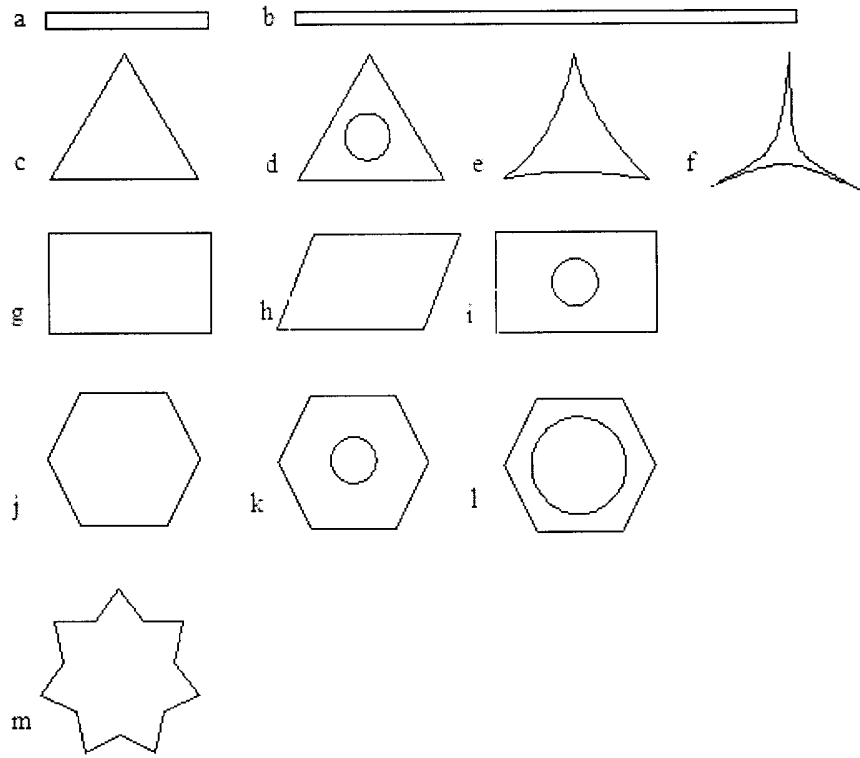
8. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че в емулсиите се съдържат водоразтворими, маслоразтворими повърхностно-активни вещества или техни смеси.
9. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че използваното повърхностно-активно вещество е нейонно повърхностно-активно вещество.
10. Метод съгласно претенция 9, характеризиращ се с това, че се използва етоксилиран алкохол, сорбитанов естер на мастни алкохоли, сорбитанов естер на мастни киселини или техни производни.
11. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че използваното повърхностно-активно вещество е йонно повърхностно-активно вещество.
12. Метод съгласно претенция 11, характеризиращ се с това, че се използва алкил бромид, алкил сулфат, алкил сулфонат, кокоамидопропил бетаин или смес от тях или други повърхностно-активни вещества със същата или подобна структура.
13. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че се използва комбинация от повърхностно-активни вещества.
14. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че се използват концентрации на повърхностно-активни вещества, по-ниски или равни на 5 тегл.% , например 1, 1.5, 2, 2.5, 2.75, 3, 3.25, 3.5, 3.75, 4, 4.25, 4.5, 4.75 или 5 тегл.%
15. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че се използват емулсии в етап 1а), с първоначален размер на капките между 500 нанометра и 2 милиметра, за предпочитане между 500 нанометра и 100 микрона, например под 50 микрона.
16. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че по избор включва приготвяне на емулсия тип масло-във вода посредством мембранна емулсификация, разбъркване с бъркалки или хомогенизатор, или друг механичен метод.
17. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че включва молекули на повърхностно-активни вещества с дължина на въглеродородната верига,

по-дълга или подобна на дължината на използваната хидрофобна фаза, или с до 4 въглеводородни групи по-къса от тази на маслото, изграждащо капките.

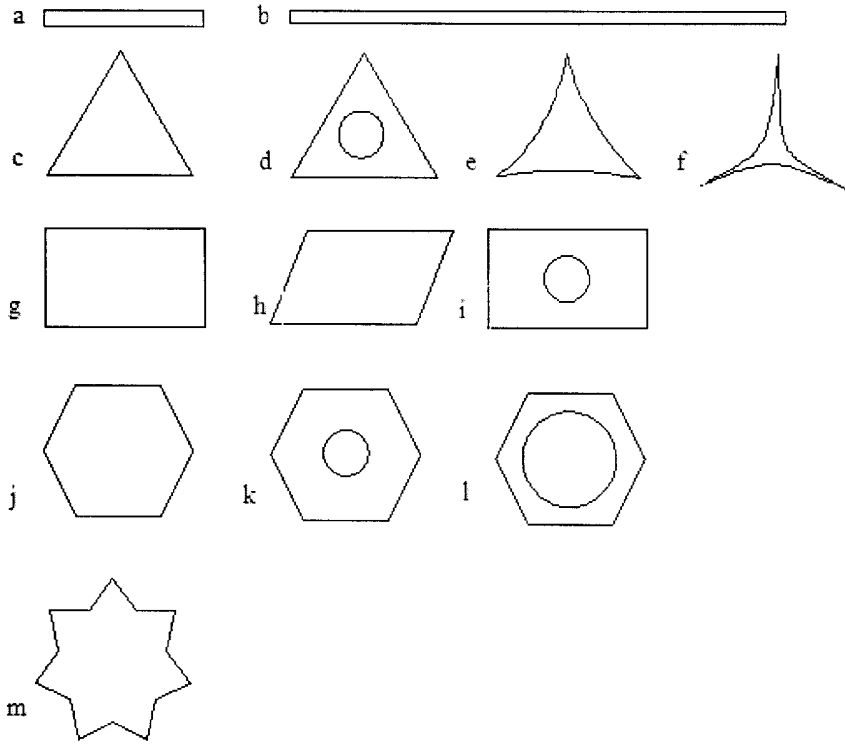
18. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че процесът протича при контролирана скорост на охлаждане до получаването на твърди органични частици с анизотропна форма.
19. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че скоростите на охлаждане варират между 0.0001 и 5 градуса в минута.
20. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че допълнително включва етап на замразяване на частиците.
21. Метод съгласно предходната претенция, характеризиращ се с това, че води до получаването на твърди, органични частици с анизотропна форма, която може да бъде октаедрична, пръчковидна или нишковидна, или призма с триъгълна основа, триъгълна с вписани геометрични форми, триъгълна с пръчковидни или нишковидни издатъци и/или деформации, призма с четириъгълна основа, четириъгълна с вписани геометрични фигури, пента-, хекса- и полигонална форма с и без вписани геометрични фигури.
22. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че процесът се провежда при температура на емулсията в етап 1а), по-висока от точката на топене на капките, като последната може да бъде различна от точката на топене на обемното масло.
23. Метод съгласно претенция 22, характеризиращ се с това, че допълнително включва етап на охлаждане на емулсията и/или замразяване на капките.
24. Метод съгласно претенция 23, характеризиращ се с това, че допълнително включва охлаждане и/или нагряване на емулсията над точката на замръзване на дисперсната среда.
25. Метод съгласно претенции 22 до 24, характеризиращ се с това, че допълнително включва компонент за понижаване на температурата на замръзване на водата, например алкохол или етилен-гликол, които са водоразтворими.

26. Метод съгласно претенция 25, характеризиращ се с това, че компонентът, понижаващ температурата на замръзване на водата, се използва в концентрация от 0 до 50 тегл.% вещество.
27. Метод съгласно претенции от 23 до 26, характеризиращ се с това, че процесът се осъществява чрез поддържане на температурата под температурата на замръзване на капките.
28. Метод съгласно претенция 27, характеризиращ се с това, че допълнително, процесът се провежда с повишаване на температурата и разтапяне на твърдите частици.
29. Метод съгласно претенция 28, характеризиращ се с това, че процесът се провежда с повтаряне на етапите на замразяване и размразяване, за получаване на по-малки частици или частици със същата или различна форма.
30. Метод съгласно предходните претенции, характеризиращ се с това, че допълнително включва изолиране на замразените частици посредством филтрация или центрофугиране.

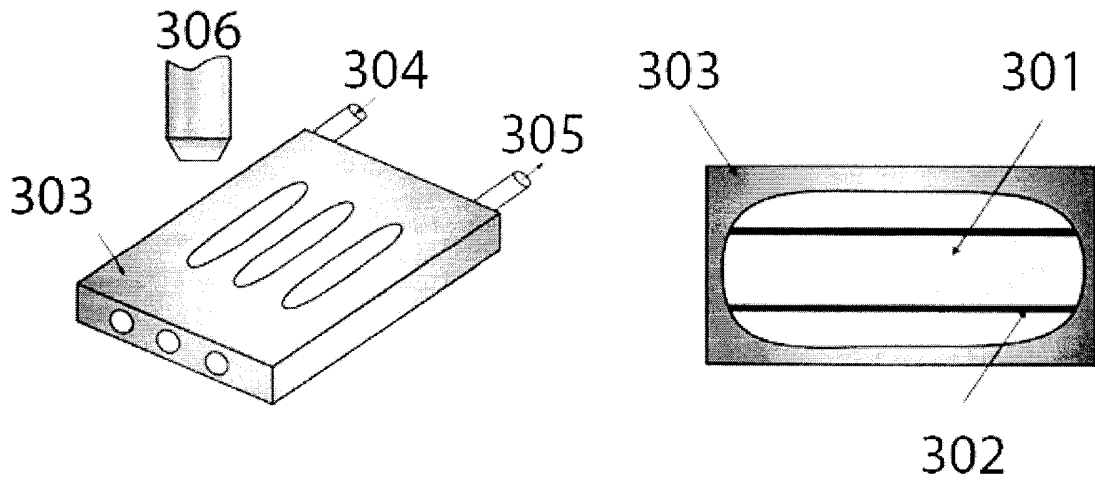
19.11.15



Фиг. 1.

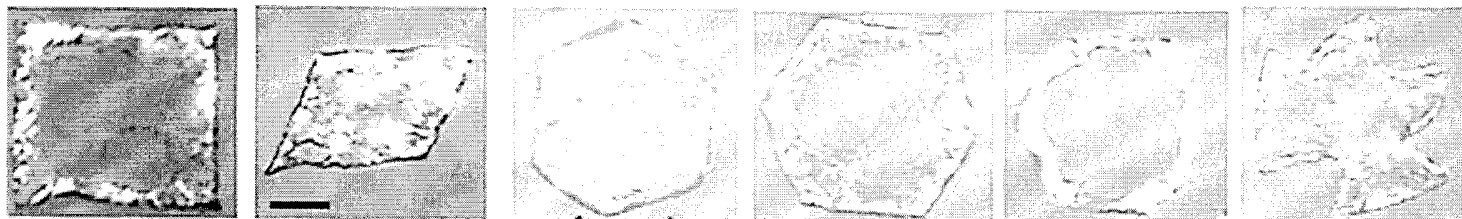
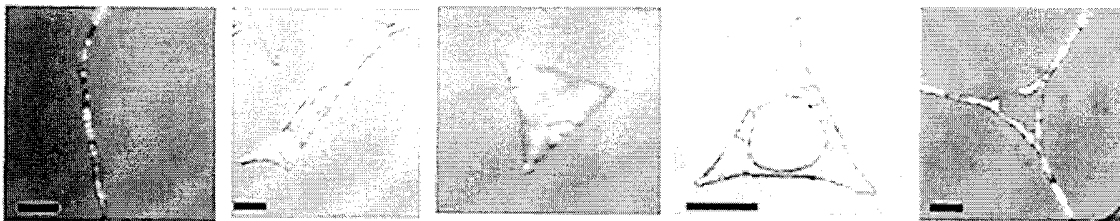


Фигура 1

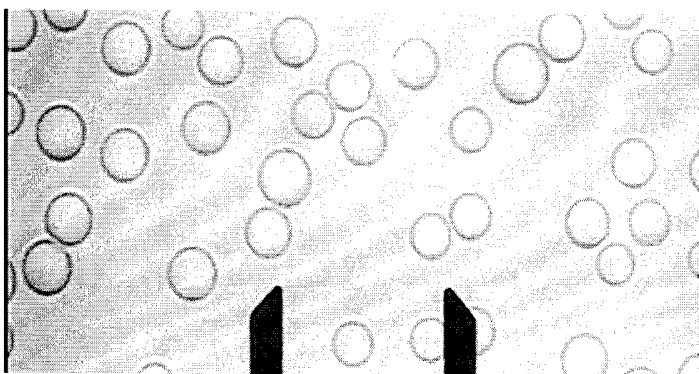


Фигура 2

Фигура 3



Фигура 4



Начална емулсия, $d_{32} \approx 6 \mu\text{m}$



След 2 цикъла на замразяване и размразяване на капките, $d_{32} \approx 0.9 \mu\text{m}$

Фигура 5

