



(10) **DE 10 2016 101 232 A1** 2017.07.27

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2016 101 232.7**

(22) Anmeldetag: **25.01.2016**

(43) Offenlegungstag: **27.07.2017**

(51) Int Cl.: **B01F 3/08 (2006.01)**

(71) Anmelder:

**Instillo GmbH, 66802 Überherrn, DE**

(74) Vertreter:

**Patentanwaltskanzlei Vièl und Wieske PartGmbH,  
66119 Saarbrücken, DE**

(72) Erfinder:

**Baumstümmeler, Bernd, Dr., 66740 Saarlouis, DE;  
Schirra, Hermann, 66111 Saarbrücken, DE; Türelì,  
Akif Emre, Dr., 66740 Saarlouis, DE**

(56) Ermittelter Stand der Technik:

<b>DE</b>	<b>10 2009 036 537</b>	<b>B3</b>
<b>DE</b>	<b>10 2011 113 413</b>	<b>A1</b>

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.**

(54) Bezeichnung: **Verfahren zum Herstellen von Emulsionen**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Emulsionen.

Um ein neues Verfahren zum Herstellen von Emulsionen zu schaffen, bei dem mit möglichst geringem Energieeintrag möglichst kleine, homogene Öltröpfchen geschaffen werden können, wird im Rahmen der Erfindung vorgeschlagen, daß mindestens zwei Flüssigkeitsströme von miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten durch getrennte Öffnungen mit definiertem Durchmesser gepumpt werden, um Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme von mehr als 10 m/s zu erreichen und daß die Flüssigkeitsströme an einem Kollisionspunkt in einem Raum aufeinandertreffen, wobei die entstehende Emulsion aus dem Raum durch einen Auslaß abgeleitet wird.

Durch die Kollision der Flüssigkeitsströme mit hohen Fließgeschwindigkeiten, bei denen sich eine tellerförmige Kollisionsplatte im Kollisionspunkt ausbildet, wird aufgrund der kinetischen Energie eine homogene Emulsion mit einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 µm erreicht, die entsprechend auch sehr stabil ist. Es wird hierzu kein weiterer Energieeintrag, wie z.B. Scherkräfte oder Hochdruck benötigt.

**Beschreibung**

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Emulsionen.

**[0002]** Eine Vielzahl von Industriezweigen, beispielsweise die Nahrungsmittelindustrie, die Pharmaindustrie und die Kosmetikindustrie, verzeichnen einen hohen Bedarf an der Verkapselung, dem Schützen oder zielgerichteten Freisetzen hydrophober Substanzen, wie bioaktiven Lipiden, Geruchsstoffen, Antioxidantien und Pharmaka.

**[0003]** Emulsionen werden gebildet, wenn zwei oder mehr unmischbare Flüssigkeiten miteinander vermischt werden. Eine dieser Flüssigkeiten ist in der Regel wasserlöslich und die andere ist eine lipophile Flüssigkeit, die nicht mit Wasser mischbar ist. Je nach den Mischverhältnissen und dem verwendeten Oberflächenmodifikator können entweder Wasser-in-Öl-Emulsionen oder Öl-in-Wasser-Emulsionen hergestellt werden. Ein Nachteil von Emulsionen ist ihre Instabilität, die auf physikochemischen Mechanismen, wie Schwerkrafttrennung, Flockenbildung, Koaleszenz und Ostwald-Reifung beruht. In Öl-in-Wasser-Emulsionen ist der häufigste Grund für die Instabilität die Schwerkrafttrennung in Form des Auscremens („Creaming“), die aufgrund der niedrigeren Dichte der Ölpartikel auftritt.

**[0004]** Es gibt verschiedene konventionelle Verfahren zum Herstellen von Emulsionen. Diese Verfahren sind insbesondere Mischen mit hohen Scherkräften („high shear mixing“, Rotor/Stator-Systeme), Hochdruckhomogenisation („high pressure homogenization“), Mikrofluidisierung („microfluidization“), Ultraschallhomogenisation („ultrasonic homogenization“) oder Membranemulsifikation („membrane emulsification“). Die meisten dieser Verfahren erfordern einen hohen Energieeintrag in das System, um die Partikelgröße der gebildeten Öltröpfchen zu kontrollieren. Dieser Energieeintrag kann auf unterschiedliche Weise erfolgen, beispielsweise durch Erhitzen, Scherkräfte, Druckerhöhung oder Druckabsenkung. Die Stabilität der Emulsion erhöht sich mit sinkender Partikelgröße. Emulsionen mit einer Öltröpfchengröße von mehr als 10 µm tendieren dazu, in kurzer Zeit in zwei getrennte Phasen überzugehen, während bei einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 µm sich die Stabilität der Emulsion mit sinkender Öltröpfchengröße erhöht. Allerdings wird bei einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 µm ein viermal größerer Energieeintrag notwendig ist, um die Öltröpfchengröße um 50 % zu reduzieren, was die erreichbare minimale Öltröpfchengröße beschränkt. Zudem besteht aufgrund des Energieeintrags die Gefahr eines Temperaturanstiegs auf Temperaturen über 70°C, bei denen eine Zerstörung der Emulgatoren eintreten kann.

**[0005]** Bei einer weiteren Technik, der Membranemulsifikation („membrane emulsification“) sind die limitierenden Faktoren die Porengröße der verwendeten Membranen und der Druck, der sich aufgrund der Viskosität der Ölphase ergibt.

**[0006]** Bei der Mikrofluidisierung sind auch unter Hochdruckbedingungen mehrere Durchläufe erforderlich, um die Öltröpfchengröße unter 1 µm zu bringen. Da die Emulsionsbildung in Mikrokanälen erfolgt, ist das Blockieren dieser Mikrokanäle eines der häufigsten Probleme bei dieser Methode.

**[0007]** In der DE 10 2009 008 478 A1 wird ein Verfahren beschrieben, in dem eine Solvent-/Anti-Solvent-Fällung in Anwesenheit von oberflächenaktiven Molekülen erfolgt, wobei ein Mikrojetreaktor entsprechend der EP 1 165 224 B1 zum Einsatz kommt. Ein solcher Mikrojetreaktor weist mindestens zwei sich gegenüberliegende Düsen mit jeweils zugeordneter Pumpe und Zuführleitung zum Spritzen jeweils eines flüssigen Mediums in einen von einem Reaktorgehäuse umschlossenen Reaktorraum auf einen gemeinsamen Kollisionspunkt auf, wobei eine erste Öffnung in dem Reaktorgehäuse vorgesehen ist, durch die ein Gas, eine verdampfende Flüssigkeit, eine kühlende Flüssigkeit oder ein kühlendes Gas zur Aufrechterhaltung der Gasatmosphäre im Reaktorinneren, insbesondere im Kollisionspunkt der Flüssigkeitsstrahlen, bzw. zur Kühlung der entstehenden Produkte einleitbar ist, und eine weitere Öffnung zum Entfernen der entstehenden Produkte und von überschüssigem Gas aus dem Reaktorgehäuse vorgesehen ist. Es wird also über eine Öffnung in den Reaktorraum ein Gas, eine verdampfende Flüssigkeit oder ein kühlendes Gas zur Aufrechterhaltung einer Gasatmosphäre im Reaktorinneren, insbesondere im Kollisionspunkt der Flüssigkeitsstrahlen, bzw. zur Kühlung der entstehenden Produkte eingeleitet und die entstehenden Produkte und überschüssiges Gas durch eine Öffnung aus dem Reaktorgehäuse durch Überdruck auf der Gaseintrittsseite oder durch Unterdruck auf der Produkt- und Gasaustrittsseite entfernt. Wenn in einem solchen Mikrojetreaktor eine Solvent/Nonsolvent-Fällung, beispielsweise wie in der EP 2 550 092 A1 beschrieben, durchgeführt wird, erhält man eine Dispersion der gefällten Partikel. Mit einem solchen Reaktor gelingt es, besonders kleine Partikel zu generieren. Unter einer Solvent/Nonsolvent-Fällung versteht man in diesem Zusammenhang, daß ein Stoff in einem Solvent gelöst und als Flüssigkeitsstrahl mit einem zweiten Flüssigkeitsstrahl kollidiert, wobei der gelöste Stoff wieder gefällt wird.

Nachteilig bei Solvent/Nonsolvent-Fällungen ist die Tatsache, daß sich der gelöste und wieder gefällte Stoff nach der Fällung partikulär in dem Solvent-Nonsolvent-Gemisch befindet. Dabei bewirkt der Solventanteil, daß sich bei vielen Partikeln zeitabhängig eine Ostwald-Reifung einstellt, die ein Wachstum der Partikel bewirkt.

**[0008]** Die Aufgabe der Erfindung besteht somit darin, ein neues Verfahren zum Herstellen von Emulsionen zu schaffen, bei dem mit möglichst geringem Energieeintrag möglichst kleine, homogene Öltröpfchen geschaffen werden können.

**[0009]** Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß mindestens zwei Flüssigkeitsströme von miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten durch getrennte Öffnungen mit definiertem Durchmesser gepumpt werden, um Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme von mehr als 10 m/s zu erreichen und daß die Flüssigkeitsströme an einem Kollisionspunkt in einem Raum aufeinandertreffen, wobei die entstehende Emulsion aus dem Raum durch einen Auslaß abgeleitet wird.

**[0010]** Durch die Kollision der Flüssigkeitsströme mit hohen Fließgeschwindigkeiten, bei denen sich eine tellerförmige Kollisionsplatte im Kollisionspunkt ausbildet, wird aufgrund der kinetischen Energie eine homogene Emulsion mit einer Öltröpfchengröße von weniger als 1 µm erreicht, die entsprechend auch sehr stabil ist. Es wird hierzu kein weiterer Energieeintrag, wie z.B. Scherkräfte benötigt. Es kann in wässriger Phase bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C gearbeitet werden, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 70°C, besonders bevorzugt bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50°C. Der Druck der Flüssigkeitsstrahlen beträgt zwischen 5 und 5.000 bar, vorzugsweise zwischen 10 und 1.000 bar und besonders bevorzugt zwischen 20 und 500 bar.

**[0011]** Da die Kollision in dem Raum erfolgt, besteht nicht die Gefahr eines Blockierens, wie dies der Fall bei Mikrokanälen ist. Über den Durchmesser der Öffnungen, die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme und die Temperatur kann die Öltröpfchengröße in der Emulsion beeinflusst werden. Die entstehende Emulsion wird durch den Auslaß aus dem Raum abgeleitet. Es liegt somit ein kontinuierlich arbeitendes Verfahren vor. Um möglichst kleine Öltröpfchengrößen zu erhalten, ist es möglich, eine bereits erhaltene Emulsion nochmals unter den gleichen Bedingungen durch beide Einlässe in den Raum zu leiten, was gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden kann.

**[0012]** Es besteht auch die Möglichkeit, den Auslaß des Raumes mit dem Gaseinlaß eines zweiten Raumes zu verbinden, in dem weitere Flüssigkeitsströme in die gebildete Emulsion eingeleitet werden, beispielsweise um die Oberflächeneigenschaften der Emulsion zu verändern.

**[0013]** Kollidieren zwei Flüssigkeitsströme, so schließen sie vorzugsweise einen Winkel von 180° ein, bei drei Flüssigkeitsströmen beträgt der Winkel vorzugsweise 120°, usw. Bei drei Flüssigkeitsströmen sind zwei Flüssigkeiten nicht miteinander mischbar, usw.

**[0014]** Es wird gemäß der Erfindung bevorzugt, daß der Durchmesser der Öffnungen 10 bis 5.000 µm, vorzugsweise 50 bis 3.000 µm und besonders bevorzugt 100 bis 2.000 µm beträgt.

**[0015]** Erfindungsgemäß ist vorgesehen, daß die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme mehr als 20 m/s, bevorzugt mehr als 50 m/s und besonders bevorzugt mehr als 100 m/s beträgt.

**[0016]** Die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme kann 500 m/s oder auch 1.000 m/s erreichen.

**[0017]** Vorzugsweise beträgt der Abstand zwischen den Öffnungen weniger als 5 cm, vorzugsweise weniger als 3 cm und besonders bevorzugt weniger als 1 cm.

**[0018]** Zur Erfindung gehörig ist auch, daß der Raum mit Gas gefüllt wird.

**[0019]** Gas, insbesondere Inertgas oder Inertgasmischungen, aber auch Reaktivgas kann durch einen Gaseinlaß in dem Raum zugeführt werden.

**[0020]** Es wird bevorzugt, daß der Gasdruck in dem Raum 0,05 bis 30 bar, bevorzugt 0,2 bis 10 bar und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 bar beträgt.

**[0021]** Auch über den Gasdruck kann die Partikelgröße beeinflusst werden.

**[0022]** Es kann sinnvoll sein, das Gas vor seinem Eintritt in den Raum zu erhitzen oder abzukühlen, um die Temperatur in dem Raum zu beeinflussen.

**[0023]** Weiterhin liegt es im Rahmen der Erfindung, daß ein Lösemittel durch einen weiteren Einlaß in den Raum eingeleitet wird.

**[0024]** Beispielsweise kann Propylenglykol als weiteres Lösemittel durch den weiteren Einlaß in den Raum eingeleitet werden.

**[0025]** Eine Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, daß während der Kollision in dem Raum ein Druck von weniger als 100 bar, bevorzugt von weniger als 50 bar und besonders bevorzugt von weniger als 20 bar herrscht.

**[0026]** Es ist auch möglich, die Flüssigkeitsströme und/oder die entstehende Emulsion durch einen Wärmetauscher zu führen, um die Temperatur der Flüssigkeitsströme vor der Kollision bzw. die der Emulsion nach der Kollision zu kontrollieren.

**[0027]** Schließlich liegt es im Rahmen der Erfindung, daß ein Mikrojetreaktor zur Durchführung des Verfahrens verwendet wird.

**[0028]** Ein solcher Mikrojetreaktor ist aus der EP 1 165 224 B1 bekannt.

**[0029]** Durch die im Mikrojetreaktor angewandte Methode der Kollision der Strahlen unter erhöhtem Druck ist die Tropfengröße der Emulsion abhängig vom System und Betriebsparametern, insbesondere der Düsengröße im Mikrojetreaktor und dem Pumpendruck der fördernden Pumpen für die beiden Flüssigkeitsströme. Im Gegensatz zu der üblichen Anwendung von Mikrojetreaktoren werden bei dem erfindungsgemäßen Verfahren durch die Kollisionsenergie in dem Mikrojetreaktor keine Fällungsreaktionen hervorgerufen, sondern es werden Emulsionen ausgebildet.

**[0030]** Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1: Auswirkung des Gasdrucks

**[0031]** Die Auswirkung des Gasdrucks wurde untersucht, indem ein Flüssigkeitsstrom von Öl und ein Flüssigkeitsstrom von Wasser, welches Lecithin enthält, unter verschiedenen Gasdrücken miteinander in einem Raum zur Kollision gebracht wurden, in dem über einen Gaseinlaß Gas mit unterschiedlichen Gasdrücken eingebracht wurde. Das Öl wurde mit einer Flußrate von 50 ml/min und die wässrige Phase mit einer Flußrate von 250 ml/min gepumpt. Die Öltröpfchengröße wurde über DLS bestimmt. In allen Fällen wurde eine Öltröpfchengröße von weniger als 500 nm erreicht. Die Ergebnisse zeigen, daß die Öltröpfchengröße mit zunehmendem Gasdruck abnimmt.

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

**[0032]** Es kann daraus gefolgert werden, daß der über den Gaseinlaß auf das System wirkende Druck einen direkten Einfluß auf die Öltröpfchengröße hat.

#### Beispiel 2: Auswirkung der Flußrate

**[0033]** Die Auswirkung der Flußrate wurde untersucht, indem verschiedene Flußraten für die Ölphase und die Wasserphase bei gleichbleibendem Verhältnis der Flußraten verwendet wurden. Ein Druck in dem Raum von 2 bar wurde bei allen Versuchen verwendet.

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

**[0034]** Die Öltröpfchengröße innerhalb der gebildeten Emulsion verringert sich somit mit steigenden Flußraten.

Beispiel 3: Durchmesser der Öffnungen

**[0035]** Der Einfluß des Durchmessers der Öffnungen wurde bestimmt, indem verschiedene Öffnungsdurchmesser getestet wurden, während eine Öflußrate von 50 ml/min und eine Wasserflußrate von 250 ml/min verwendet wurde und der Gasdruck 2 bar betrug.

Öffnungsdurchmesser ( $\mu\text{m}$ )	Öltröpfchengröße (nm)
200	294
300	318
400	567
500	785

**[0036]** Je kleiner der Öffnungsdurchmesser ist, desto kleiner ist die Öltröpfchengröße innerhalb der gebildeten Emulsion.

Beispiel 4: Zahl der Zyklen

**[0037]** Die Öl- und die Wasserphase wurden voremulgiert und durch die beiden Einlässe in einen geschlossenen Zyklus gepumpt, um den Einfluß der Zahl der Zyklen auf die Öltröpfchengröße innerhalb der Emulsion zu ermitteln. Eine Flußrate von 250 ml/min und ein Gasdruck von 2 bar herrschten hierbei in dem Raum.

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

**[0038]** Die Öltröpfchengröße innerhalb der Emulsion nimmt somit auch mit der Zyklenzahl ab.

**ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

- DE 102009008478 A1 [0007]
- EP 1165224 B1 [0007, 0028]
- EP 2550092 A1 [0007]

**Patentansprüche**

1. Verfahren zum Herstellen von Emulsionen, **dadurch gekennzeichnet**, daß mindestens zwei Flüssigkeitsströme von miteinander nicht mischbaren Flüssigkeiten durch getrennte Öffnungen mit definiertem Durchmesser gepumpt werden, um Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme von mehr als 10 m/s zu erreichen und daß die Flüssigkeitsströme an einem Kollisionspunkt in einem Raum aufeinandertreffen.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Durchmesser der Öffnungen 10 bis 5.000 µm, vorzugsweise 50 bis 3.000 µm und besonders bevorzugt 100 bis 2.000 µm beträgt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Fließgeschwindigkeit der Flüssigkeitsströme mehr als 20 m/s, bevorzugt mehr als 50 m/s und besonders bevorzugt mehr als 100 m/s beträgt.
4. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Abstand zwischen den Öffnungen weniger als 5 cm, vorzugsweise weniger als 3 cm und besonders bevorzugt weniger als 1 cm beträgt.
5. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Raum mit Gas gefüllt wird.
6. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Gasdruck in dem Raum 0,05 bis 30 bar, bevorzugt 0,2 bis 10 bar und besonders bevorzugt 0,5 bis 5 bar beträgt.
7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gas vor seinem Eintritt in den Raum erhitzt oder abgekühlt wird, um die Temperatur in dem Raum zu beeinflussen.
8. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Lösemittel durch einen weiteren Einlaß in den Raum eingeleitet wird.
9. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß während der Kollision in dem Raum ein Druck von weniger als 100 bar, bevorzugt von weniger als 50 bar und besonders bevorzugt von weniger als 20 bar herrscht.
10. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Flüssigkeitsströme und/oder die entstehende Emulsion durch einen Wärmetauscher geführt werden, um die Temperatur der Flüssigkeitsströme vor der Kollision bzw. die der Emulsion nach der Kollision zu kontrollieren.
11. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein Mikrojetreaktor zur Durchführung des Verfahrens verwendet wird.

Es folgen keine Zeichnungen