



(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
14.12.2005 Bulletin 2005/50

(51) Int Cl.7: F17C 9/00, F17C 13/02

(21) Numéro de dépôt: 05300449.5

(22) Date de dépôt: 03.06.2005

(84) Etats contractants désignés:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Etats d'extension désignés:
AL BA HR LV MK YU

- Winter, Harald
41061, Munchengladbach (DE)
- Magneney, Christophe
31460, Caraman (FR)
- Deretz, Olivier
31320, Castanet Tolosan (FR)
- Bras, Dominique
93290, Tremblay en France (FR)

(30) Priorité: 11.06.2004 FR 0406335

(71) Demandeur: L'Air Liquide Société Anon. à
Directoire et
Conseil de Surveillance pour l'Etude et
l'Exploitation des Procédés Georges Claude
75321 Paris Cedex 07 (FR)

(74) Mandataire: Ducreux, Marie et al
L'Air Liquide S.A.,
Direction de la Propriété Intellectuelle,
75 Quai d'Orsay
75321 Paris Cedex 07 (FR)

(72) Inventeurs:
• Boisdon, Vincent
92500, Rueil Malmaison (FR)

(54) Procédé de production de dioxyde de carbone liquide et application à la production de dioxyde de carbone supercritique

(57) Procédé de production de dioxyde de carbone liquide franc, sous pression stabilisée, en un point d'application (21) à une extrémité d'une ligne (20) d'alimentation.

Selon l'invention, ledit procédé comprend les étapes consistant à :

- fournir un conteneur (10) de dioxyde de carbone liquide à la pression désirée au point (21) d'application,
- contrôler et stabiliser ladite pression en contrôlant la température du dioxyde de carbone au sein du conteneur (10),
- prélever le dioxyde de carbone dans la phase liquide du conteneur (10) et l'introduire dans la ligne (20) d'alimentation,
- refroidir sur la ligne (20) d'alimentation le dioxyde de carbone sous pression stabilisée jusqu'à une température telle qu'au point (21) d'application la température du dioxyde de carbone est inférieure à la température d'ébullition du dioxyde de carbone à ladite pression stabilisée.

Application à la chromatographie préparative par extraction supercritique de principes actifs en chimie fine et en pharmacie.

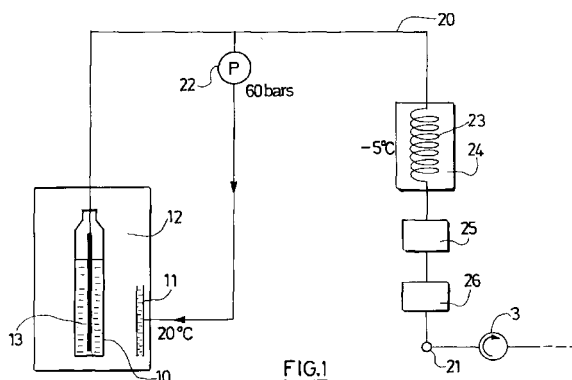


FIG.1

Description

[0001] La présente invention concerne un procédé de production de dioxyde de carbone liquide franc, sous pression stabilisée, en un point d'application à une extrémité d'une ligne d'alimentation. Elle concerne également une utilisation dudit procédé à la production de dioxyde de carbone supercritique.

[0002] L'invention trouve une application particulièrement avantageuse dans le domaine de la chromatographie préparative par extraction supercritique de principes actifs en chimie fine et en pharmacie, ainsi que dans le domaine de la préparation de galettes (« wafers ») de composants semi-conducteurs.

[0003] Le déploiement, notamment dans le secteur pharmaceutique, de la nouvelle technologie de chromatographie préparative utilisant le dioxyde de carbone CO₂ dans ces conditions supercritiques en remplacement d'autres solvants plus toxiques a soulevé le problème de la mise en oeuvre du CO₂ pour assurer les conditions thermodynamiques et les conditions de pureté requises à l'entrée du chromatographe.

[0004] Par ailleurs, les exigences en terme de traçabilité et d'engagement de résultat du secteur pharmaceutique obligent le fournisseur de dioxyde de carbone à proposer une solution où l'ensemble des risques de contamination sont maîtrisés depuis la production, la chaîne de conditionnement, le transport, le stockage client et le long de la ligne d'alimentation jusqu'au point d'application à l'entrée du chromatographe.

[0005] Les conditions requises en terme d'alimentation en CO₂ pour ces chromatographes de très haute précision destinés, en particulier, à l'extraction et à la concentration de principes actifs de très haute pureté, sont les suivantes :

- des exigences thermodynamiques : le dioxyde de carbone doit être amené en entrée de l'appareil de chromatographie exempt de bulles, c'est-à-dire franc, et dans des conditions stables de pression, ceci afin de garantir la stabilité de pression et de débit requise pour la pompe du chromatographe amenant le dioxyde de carbone en phase supercritique sous une pression pouvant atteindre 300.10⁵Pa (300 bars).

On sait en effet que la présence de fines de bulles de gaz dans le premier étage de compression du piston de la pompe engendre des instabilités de débit en modifiant les caractéristiques de compressibilité du fluide. Le fait d'assurer l'absence de bulles de gaz et la stabilité de la pression en amont du chromatographe est suffisant pour garantir un bon fonctionnement de la pompe haute pression.

- des exigences en terme de pureté, et notamment sur les impuretés de type huile et graisse (carbone organique non volatil), d'humidité et de particules.

[0006] Les technologies mises en oeuvre jusqu'à ce

jour consistent à prélever le dioxyde de carbone CO₂ dans la phase gazeuse d'un réservoir de stockage de CO₂, l'intérêt étant d'éviter de prélever directement les impuretés non volatiles contenues dans la phase liquide. Le CO₂ gazeux est alors liquéfié par compression, puis amené vers l'appareil de chromatographie.

[0007] L'inconvénient de cette technologie connue est qu'elle met en oeuvre des étapes de compression susceptibles de contaminer le produit par injection d'impuretés. Par ailleurs bruyantes et posant des difficultés de maintenance, elles impliquent aussi l'emploi d'utilités.

[0008] D'autre part, cette technologie ne garantit pas des conditions thermodynamiques satisfaisantes au point d'application et peuvent générer des dysfonctionnements de la pompe haute pression de l'appareil de chromatographie. De plus, le prélèvement dans la phase gazeuse conduit à une accumulation des composés organiques non volatiles dans le réservoir de stockage, lesquels ne sont pas faciles à éliminer par des opérations de nettoyage au demeurant complexes et coûteuses. Il faut noter par ailleurs que cette méthode oblige le fournisseur de CO₂ à une opération de remplissage du réservoir sur le site client, sa limite de responsabilité s'arrêtant alors au CO₂ en sortie de la bride de dépotage du camion de livraison. Le fournisseur de dioxyde de carbone ne peut alors pas répondre à la demande d'engagement en terme de qualité jusqu'au point d'application.

[0009] Aussi, le problème technique à résoudre par l'objet de la présente invention est de proposer un procédé de production de dioxyde de carbone liquide franc, sous pression stabilisée, en un point d'application à une extrémité d'une ligne d'alimentation, qui permettrait de satisfaire aux exigences thermodynamiques et de pureté mentionnées plus haut, et ceci jusqu'au point d'application, c'est-à-dire, dans l'exemple de la chromatographie préparative, à l'entrée de la pompe haute pression amenant le dioxyde de carbone en phase supercritique.

[0010] La solution au problème technique posé consiste, selon la présente invention, en ce que ledit procédé comprend les étapes consistant à :

- fournir un conteneur de dioxyde de carbone liquide dont la pression est celle désirée au point d'application,
- contrôler et stabiliser la pression au sein dudit conteneur en contrôlant la température du dioxyde de carbone au sein du conteneur,
- prélever le dioxyde de carbone dans la phase liquide du conteneur et l'introduire dans la ligne d'alimentation,
- refroidir sur la ligne d'alimentation le dioxyde de carbone sous pression contrôlée et stabilisée jusqu'à une température telle qu'au point d'application la température du dioxyde de carbone est inférieure à la température d'ébullition du dioxyde de carbone à ladite pression stabilisée.

[0011] Selon le procédé de l'invention, le conteneur d'où provient le dioxyde de carbone à délivrer, contient du dioxyde de carbone présentant la même pression que celle du dioxyde de carbone qui va être délivré au point d'application. Cette pression au sein du conteneur est maintenue constante par contrôle de la température. Ce type de conteneur est habituellement une bouteille de dioxyde de carbone dont la température est contrôlée par son stockage dans une pièce thermostatée.

[0012] Selon une des caractéristiques essentielles de l'invention, le dioxyde de carbone liquide prélevé du conteneur thermostaté est refroidi dans la ligne d'alimentation de manière à ce que sa pression reste constante et identique à celle du CO₂ dans le conteneur, qui est également celle du CO₂ au point d'application. Le choix de la valeur de température de refroidissement se fait de manière à ce qu'au point d'application, cette température soit inférieure à la température d'ébullition du dioxyde de carbone à la pression d'application.

[0013] Les conditions de stabilité de la pression du dioxyde de carbone dans la ligne d'alimentation sont réalisées du fait du contrôle de la température du conteneur de stockage, en amont de la ligne.

[0014] D'autre part, la suppression du risque de présence de bulles en amont de la pompe haute pression s'obtient par contrôle de la température du dioxyde de carbone, généralement par refroidissement. En effet, ce contrôle permet de placer le point thermodynamique du CO₂ en dehors de la courbe d'ébullition, dans la phase liquide du dioxyde de carbone. A titre d'exemple, un refroidissement autour de -5°C pour une pression comprise entre 60 et 70.10⁵Pa (60 et 70 bars) garantit cette absence de bulles.

[0015] Par ailleurs, on remarquera que le prélèvement du CO₂ dans le conteneur de stockage est tel que le CO₂ est directement prélevé de la phase liquide. En effet, le prélèvement du CO₂ gazeux dans le ciel gazeux de la bouteille, par exemple, et sa compression à une pression de l'ordre de 80.10⁵Pa (80 bars) et une température non contrôlée comme dans la technique antérieure peut conduire à une alimentation de la pompe haute pression du chromatographe avec un gaz surpressé qui n'est pas compatible avec les conditions d'aspiration de la pompe, le dimensionnement du refroidisseur n'étant pas suffisant pour assurer la liquéfaction de ce gaz surpressé.

[0016] Le prélèvement de la phase liquide permet aussi d'éviter tout risque d'accumulation des composés non volatils dans les stockages conditionnés, ce qui assure une stabilité dans le temps de la pureté du produit et de l'état des emballages.

[0017] Enfin, une disposition avantageuse du procédé selon l'invention consiste en ce que le dioxyde de carbone est mis en circulation dans la ligne d'alimentation par aspiration depuis le point d'application.

[0018] De cette manière, on évite l'introduction dans la ligne d'alimentation de toutes impuretés qui pourraient être introduites par exemple par des moyens de

circulation par compression.

[0019] La description qui va suivre en regard des dessins annexés, donnés à titre d'exemples non limitatifs, fera bien comprendre en quoi consiste l'invention et comment elle peut être réalisée.

[0020] La figure 1 est un schéma d'une installation mettant en oeuvre le procédé de préparation de dioxyde de carbone conforme à l'invention.

[0021] La figure 2 est un diagramme d'équilibre liquide-vapeur du dioxyde de carbone.

[0022] Sur la figure 1 est représentée une installation destinée à fournir à partir d'au moins un conteneur 10, du dioxyde de carbone liquide franc et sous une pression stabilisée en un point d'application 21 à une extrémité d'une ligne 20 d'alimentation. En aval de ce point d'application 21 se trouve une pompe 3 haute pression prévue par exemple pour amener le CO₂ de la phase liquide à une phase supercritique dans une application à un chromatographe d'extraction de principes actifs.

[0023] Les conteneurs utilisés peuvent être des réservoirs de stockage de type conditionné tels que cadres, bouteilles, etc, ou en réservoir vrac, isolé ou non avec une isolation sous vide ou polyuréthane. Dans le cas d'un conditionnement en vrac, le conteneur correspondant est alimenté et mis en pression par des moyens de compression du dioxyde de carbone liquide.

[0024] Ces moyens de stockage sont soumis à une préparation préalable afin d'éviter tout risque de contamination en huiles ou graisses, comprenant un ultra-séchage sous haute température, un micro-billage des surfaces,...

[0025] Les conteneurs sont généralement livrés à la température ambiante de 20°C environ et sous une pression typique de 60 à 70.10⁵Pa (60 à 70 bars) correspondant à l'équilibre entre le CO₂ liquide et le CO₂ gazeux (figure 2) à cette température. Au-delà de 70.10⁵Pa (70 bars), un pressostat, non représenté, déclenche l'arrêt du système de chauffage du conteneur 10 à des fins de sécurité. Afin de maintenir constante cette pression jusqu'au point d'application 21, des moyens de contrôle et de stabilisation de pression sont prévus : ils consistent en des moyens de contrôle de la température du dioxyde de carbone au sein du conteneur 10. Dans l'exemple de réalisation montré sur la figure 1, lesdits moyens de contrôle de température sont constitués par un convecteur 11 placé dans un caisson thermostaté 12. Le convecteur 11 est régulé à partir d'un capteur 22 de pression situé sur la ligne 20 d'alimentation. Bien entendu, d'autres moyens peuvent être utilisés pour contrôler la température du conteneur 10, tels que par exemple une épingle chauffante. Ensuite, le dioxyde de carbone liquide est prélevé de la phase liquide du conteneur 10 et introduit dans la ligne 20 d'alimentation par l'intermédiaire d'un tube plongeur 13. Sur la ligne 20 d'alimentation et en amont du point 21 d'application, le dioxyde de carbone liquide provenant du conteneur 10 est refroidi, tout en maintenant sa pression à la valeur de la pression dans le conteneur 10 à une

température telle qu'au point 21 d'application la température du CO₂ liquide soit inférieure à la température d'ébullition du dioxyde de carbone à cette pression (figure 2), ceci afin d'empêcher toute formation de bulles. De manière pratique, ce refroidissement est réalisé dans un serpentín 23 placé dans un bain 24 à température contrôlée. A une pression de 60 à 70.10⁵Pa (60 à 70 bars), le refroidissement s'effectue jusqu'à une température de -5°C, par exemple ou toute autre température plaçant le point thermodynamique du CO₂ à l'intérieur de la phase liquide dans le diagramme d'ébullition. Par ailleurs, il est clair que le choix de la température de refroidissement doit prendre en compte les pertes thermiques qui peuvent se produire entre l'emplacement du serpentín 23 et le point 21 d'application. Plus le moyen de refroidissement sera éloigné du point d'application et plus le dioxyde de carbone liquide devra être refroidi à une température plus basse.

[0026] Avantagusement, la mise en circulation du dioxyde de carbone dans la ligne 20 d'alimentation est effectuée par aspiration depuis le point 21 d'application. Ceci évite toute introduction d'impuretés dans la ligne.

[0027] Après refroidissement, le dioxyde de carbone liquide est soumis à des opérations d'épuration, notamment de filtration au moyen par exemple de membranes poreuses 25, en céramique ou verre fritté, dont le seuil de coupure est compris entre 0,1 et 5 µm. Enfin, avant d'atteindre le point 21 d'application, le CO₂ liquide est séché par absorption au moyen de zéolithes 26, par exemple.

Revendications

1. Procédé de production de dioxyde de carbone liquide franc, sous pression stabilisée, en un point d'application (21) à une extrémité d'une ligne (20) d'alimentation, **caractérisé en ce que** ledit procédé comprend les étapes consistant à :
 - fournir un conteneur (10) de dioxyde de carbone liquide dont la pression désirée au point (21) d'application,
 - contrôler et stabiliser la pression au sein dudit conteneur en contrôlant la température du dioxyde de carbone au sein du conteneur (10),
 - prélever le dioxyde de carbone dans la phase liquide du conteneur (10) et l'introduire dans la ligne (20) d'alimentation,
 - refroidir sur la ligne (20) d'alimentation le dioxyde de carbone sous pression contrôlée et stabilisée jusqu'à une température telle qu'au point (21) d'application la température du dioxyde de carbone est inférieure à la température d'ébullition du dioxyde de carbone à ladite pression stabilisée.
2. Procédé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le dioxyde de carbone est mis en circulation dans la ligne (20) d'alimentation par aspiration depuis le point (21) d'application.
3. Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2, **caractérisé en ce qu'il** comprend au moins une étape d'épuration du dioxyde de carbone liquide.
4. Procédé selon la revendication 3, **caractérisé en ce qu'il** comprend une étape de filtration du dioxyde de carbone liquide.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce qu'il** comprend une étape de séchage du dioxyde de carbone liquide.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, **caractérisé en ce que** ledit conteneur (10) est une bouteille.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, **caractérisé en ce que** ledit conteneur est du type réservoir en vrac.
8. Procédé selon la revendication 7, **caractérisé en ce que** ledit conteneur est alimenté et mis en pression par des moyens de compression du dioxyde de carbone liquide.
9. Procédé selon la revendication 6, **caractérisé en ce que** le contrôle de température est réalisé au moyen d'un convecteur (11) dans un caisson (12) thermostaté.
10. Procédé selon l'une des revendications 5 ou 6, **caractérisé en ce que** le contrôle de température est réalisé au moyen d'une épingle chauffante.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, **caractérisé en ce que** l'étape de refroidissement est réalisée dans un serpentín (23) placé dans un bain (24) à température contrôlée.
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 11, **caractérisé en ce que** ladite étape de filtration est réalisée au moyen d'une membrane poreuse (25) dont le seuil de coupure est compris entre 0,1 et 5 µm.
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 12, **caractérisé en ce que** ladite étape de séchage est réalisée par absorption.
14. Utilisation du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 13 à la production de dioxyde de carbone supercritique.
15. Utilisation du procédé selon la revendication 14 à

l'alimentation d'une installation comprenant un étage de compression.

16. Utilisation selon la revendication 14 à la chromatographie d'extraction de principes actifs en pharmacie. 5

17. Utilisation selon la revendication 14 à la préparation de galettes de composants semi-conducteurs. 10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

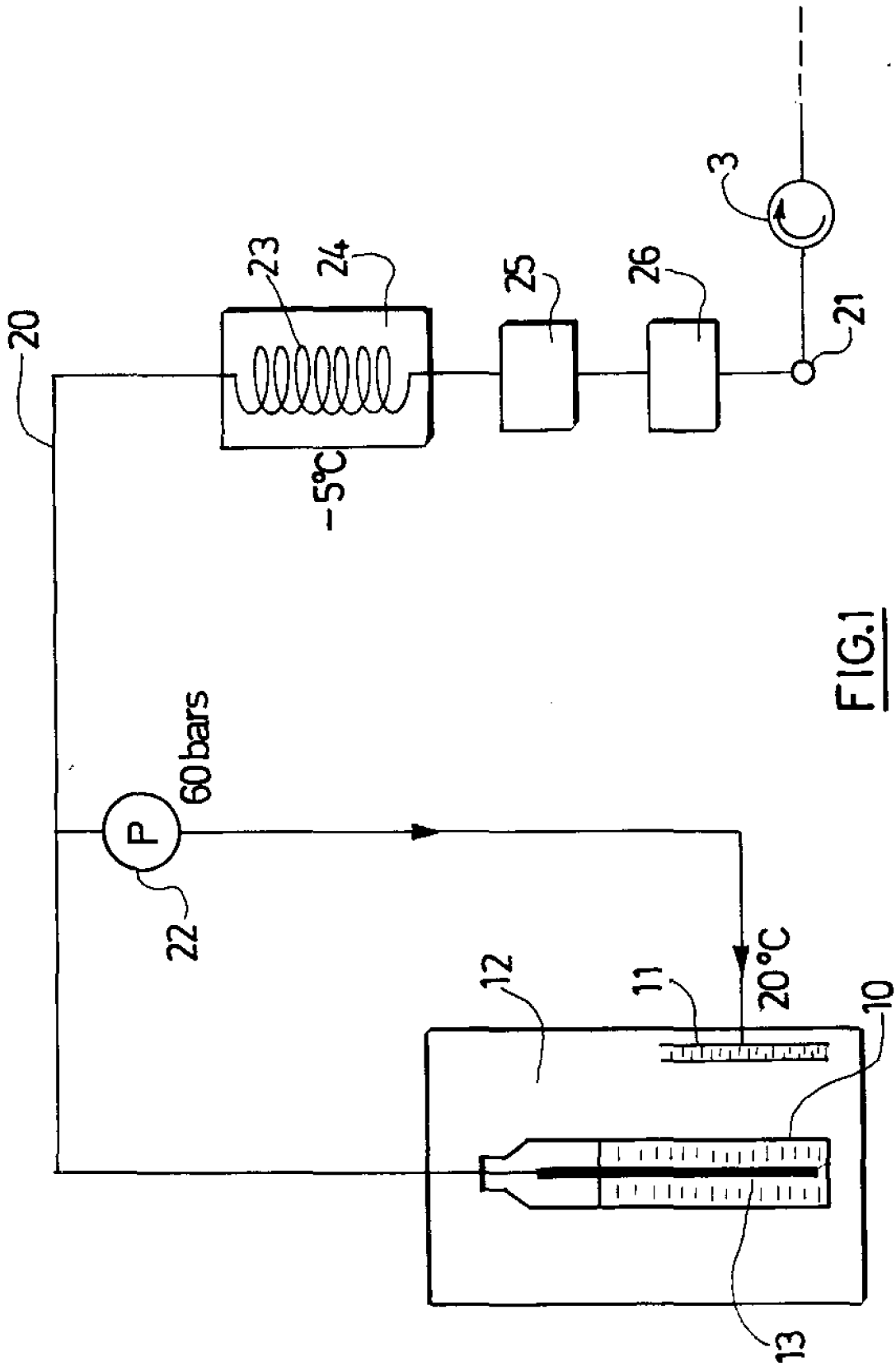


FIG. 1

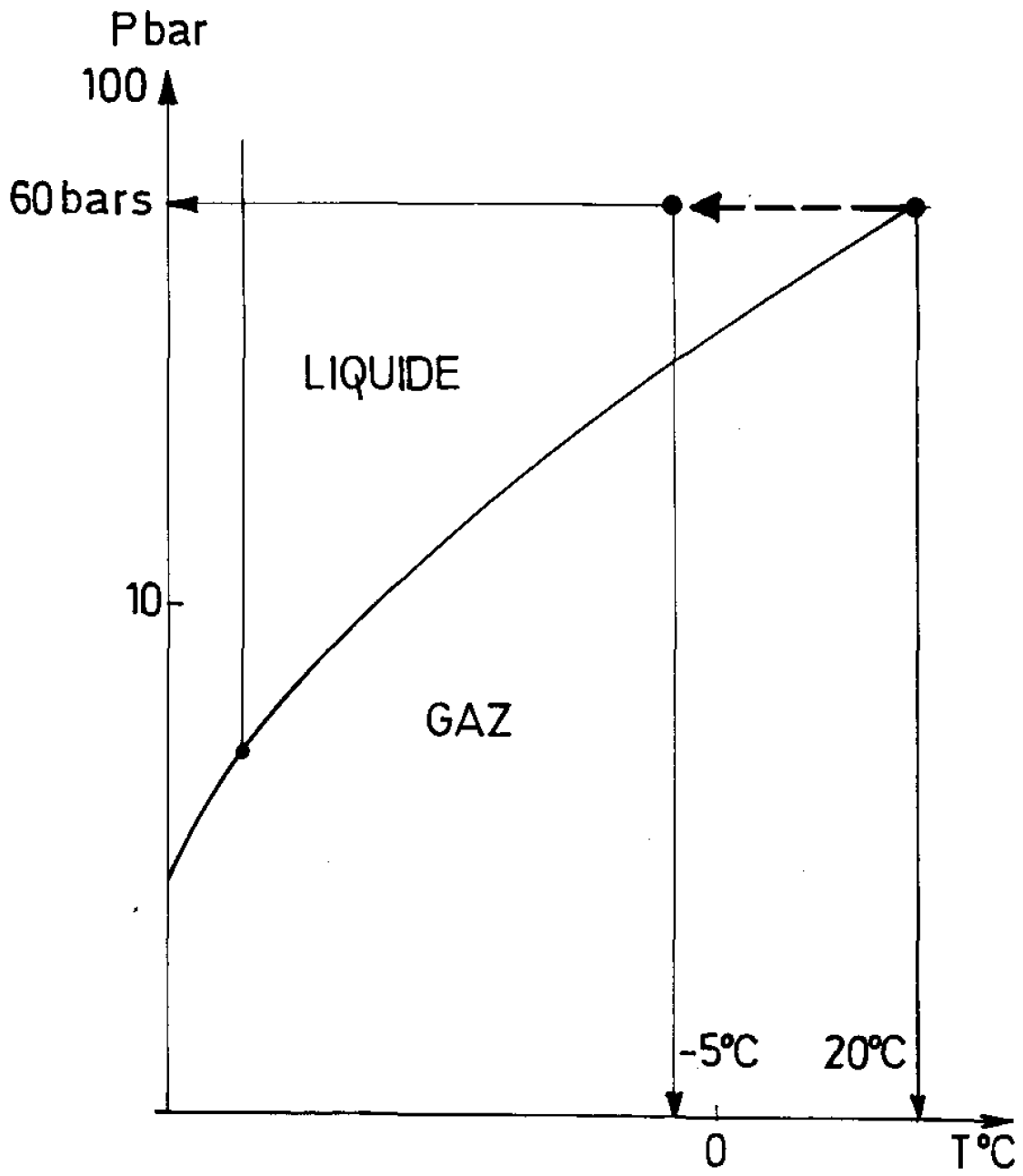


FIG.2