



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 317 934**

(51) Int. Cl.:

B05D 1/00 (2006.01)

C04B 41/45 (2006.01)

C08J 7/00 (2006.01)

A23L 1/00 (2006.01)

A01C 1/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **01971946 .7**

(96) Fecha de presentación : **21.08.2001**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1313569**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

(54) Título: **Procedimiento para la impregnación de una matriz de soporte con compuestos sólidos y/o líquidos con ayuda de gases comprimidos.**

(30) Prioridad: **22.08.2000 DE 100 41 003**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

(73) Titular/es: **Evonik Degussa GmbH**
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE

(72) Inventor/es: **Heidlas, Jürgen;**
Zhang, Zhengfeng;
Stork, Kurt;
Wiesmüller, Johann;
Ober, Martin y
Obersteiner, Johann

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 317 934 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la impregnación de una matriz de soporte con compuestos sólidos y/o líquidos con ayuda de gases comprimidos.

Es objeto del presente invento un procedimiento para la impregnación de una matriz de soporte con compuestos sólidos y/o líquidos con ayuda de gases o de mezclas de gases comprimidos.

En los últimos 20 años, el empleo de gases comprimidos como disolventes se ha desarrollado de un modo reconocible en la industria. Después de que en los años 80 desarrollaron un cometido predominante la extracción de sustancias naturales, tales como p.ej. procedimientos para la descafeinación, el potencial de empleo de los gases comprimidos se ha desplazado en los años 90 a las “ciencias de los materiales”. Así, se emplean ahora gases supercríticos también, entre otras cosas, en los casos de procesos químicos para la reducción de la viscosidad de soluciones o para la producción de partículas ultrafinas. Para el futuro inmediato se espera que los gases supercríticos encuentren empleo de modo creciente en la técnica de los procesos químicos.

A causa de sus propiedades inertes, de la inocuidad toxicológica, de la disponibilidad así como de las propiedades físicas y físico-químicas, el dióxido de carbono desempeña el cometido más importante cuando se trata de disolventes supercríticos en general en la técnica de procedimientos (McHugh & Krukonis, Supercritical Fluid Extraction [Extracción con fluidos supercríticos], 2ª edición, Butterworth Heinemann, Boston, 1994).

La motivación esencial para emplear gases en el estado supercrítico, se encuentra con frecuencia en su viscosidad manifestamente más pequeña en comparación con la de los disolventes “líquidos” y en el hecho de que la densidad en el estado supercrítico se puede regular continuamente en un amplio intervalo por medio de una variación de la presión del procedimiento. Puesto que la densidad del gas supercrítico, representada de un modo simplificado, se correlaciona con su capacidad de disolución, se ofrecen unas premisas ideales para llevar a cabo extracciones selectivas o separaciones entre sustancias. De acuerdo con el estado de la técnica se han descrito muchos ejemplos de procedimientos, en los cuales la selectividad de la extracción, en particular en el caso de sustancias naturales, desempeña el cometido decisivo, lo cual justifica el empleo de gases supercríticos desde puntos de vista económicos (Stahl y colaboradores, Verdichtete Gase zur Extraktion und Raffination [Gases comprimidos para la extracción y el refinamiento], Springer, Heidelberg, 1987).

Sin embargo, a causa de las propiedades antes mencionadas, los gases en el estado comprimido se pueden emplear no sólo para la extracción selectiva de sustancias, por lo tanto para separaciones entre sustancias, sino también para una impregnación, es decir una deposición de las denominadas “sustancias de impregnación” sobre una matriz de soporte. En este caso, desempeña un cometido importante de nuevo la difusividad de los gases supercríticos, muy alta a causa de la baja viscosidad, es decir su capacidad de poder penetrar con mucha facilidad en una matriz “compacta” y sólo difícilmente accesible. A través de la regulación deliberada de las propiedades de disolución, una sustancia de impregnación puede ser depositada deliberadamente en la matriz de soporte.

De acuerdo con el estado de la técnica, por ejemplo conforme al documento de patente alemana DE 21 27 642, se extraen y reúnen en primer término sustancias aromatizantes a partir del té, después de ello se elimina la cafeína desde el té y a continuación las sustancias aromatizantes se extienden de nuevo sobre el té descafeinado (“aplicación por impregnación”). En este caso, la extracción de las sustancias aromatizantes se lleva a cabo con dióxido de carbono seco, mientras que la extracción de la cafeína se realiza tomando ayuda de agua como agente de arrastre. La aplicación de las sustancias aromatizantes en la matriz de té es sencilla en cuanto a la técnica de procesos, puesto que la fracción de sustancias aromatizantes tiene una muy buena solubilidad en el dióxido de carbono y la matriz de té es fácilmente accesible. Además, no tiene importancia la “profundidad” con la que las sustancias aromatizantes penetran en la matriz, puesto que es suficiente una distribución en cierto modo uniforme sobre las partículas individuales del té.

Ciertamente, de acuerdo con el estado de la técnica, tal como se ha expuesto a modo de ejemplo más arriba, hay procedimientos que se ayudan de gases supercríticos, en los cuales las sustancias de impregnación se depositan sobre una matriz de soporte y, presuponiendo una solubilidad correspondiente de las sustancias de impregnación en el gas, así como una accesibilidad relativamente fácil de la matriz de soporte, también pueden ser introducidas en una matriz de soporte. No obstante, en el caso de que sea pequeña la solubilidad de las sustancias de impregnación en el gas y sea limitada la accesibilidad de la matriz de soporte, p.ej. mediante unos desfavorables coeficientes de distribución de las sustancias de impregnación entre el gas y la matriz de soporte, no está a disposición ningún procedimiento satisfactorio, para poder introducir las sustancias de impregnación de una manera rentable en la matriz de soporte. Por el concepto de una pequeña solubilidad, se entiende en particular el caso en que se necesitan de 30 a 100 partes (poco soluble), 100 - 1.000 partes (difícilmente soluble) o 1.000 o más partes, en particular hasta 10.000 partes (muy difícilmente soluble) del disolvente para disolver 1 parte de la sustancia de impregnación.

Fue misión del presente invento, por consiguiente, desarrollar un procedimiento para la impregnación de una matriz de soporte con compuestos sólidos y/o líquidos con ayuda de gases comprimidos, en el cual las sustancias de impregnación puedan ser transportadas eficientemente desde la superficie hasta el interior de la respectiva matriz de soporte, debiéndose cubrir un espectro de utilidades lo más amplio que sea posible.

El problema planteado por esta misión se resolvió de acuerdo con el invento mediante el recurso de que el (los) compuesto(s) sólido(s) y/o líquido(s) (sustancia de impregnación) y la matriz de soporte insoluble se ponen en contacto con un gas (con una mezcla de gases) comprimido(a) en el caso de unas densidades del gas (de los gases) de por lo menos 0,15 a 1,3 kg/l en por lo menos 2, de manera preferida por lo menos 3, de manera más preferida por lo menos 5, y de manera especialmente preferida por lo menos 10, secuencias de cambio de presión que transcurren asimétricamente (pulsaciones), de tal manera que por cada pulsación individual con una duración de por lo menos 5 s a 60 min, de manera preferida de por lo menos 50 s a 20 min, y de manera especialmente preferida de por lo menos 100 s a 10 min, el respectivo intervalo de tiempo hasta alcanzar el valor máximo de la presión es mayor que el intervalo de tiempo de la disminución de la presión hasta alcanzar el valor mínimo, y efectuándose la impregnación en el estado supercrítico.

Con este procedimiento se aprovecha de manera preferida la diferente solubilidad de las sustancias de impregnación con diferentes densidades de los gases comprimidos en el estado próximo al crítico, con el fin de transportar la sustancia de impregnación de una manera activa desde fuera hasta el interior de la matriz de soporte. La región próxima al estado crítico es definida por lo general con una temperatura reducida de un gas comprimido en el intervalo de 0,9 a 1,5 y con una presión reducida en el intervalo de 0,8 a 5, constituyendo estas magnitudes diferenciales mencionadas en cada caso las relaciones de la temperatura de funcionamiento o respectivamente de la presión de funcionamiento a la temperatura crítica o respectivamente a la presión crítica.

Sorprendentemente, con el procedimiento conforme al invento, y en particular con las pulsaciones, es posible aprovechar unos efectos cinéticos de disolución para conseguir un transporte activo de material de las sustancias de impregnación desde fuera hacia el interior de la matriz de soporte: En el caso de una elevación de la presión en el estado supercrítico se eleva, en efecto, la densidad del gas y por consiguiente también su capacidad de disolución para las sustancias de impregnación. Partiendo de una pequeña densidad del gas y en dirección a una densidad más alta, esto conduce a un flujo entrante del gas en la matriz de soporte, siendo una especial ventaja la alta difusividad del sistema de gas en el estado supercrítico. Además, se ha mostrado que, a causa de la densidad creciente del gas, al mismo tiempo también las sustancias de impregnación se disuelven mejor en el gas, y conjuntamente con el flujo entrante del gas son transportadas hacia dentro en la matriz. Si se excluyen ahora los efectos de adsorción y de distribución de materiales en la matriz, entonces en el caso de una reducción de la densidad del gas, y por lo tanto de una disminución de la presión, la sustancia de impregnación saldría de nuevo desde la matriz con el flujo saliente del gas. Esto, sin embargo, se evita sorprendentemente en lo esencial mediante el recurso de que el intervalo de tiempo para la disminución de la presión es más corto que el intervalo de tiempo para la elevación de la presión. En el caso de un corto período de tiempo de descompresión, en efecto, la sustancia deseada precipita de manera irreversible en la matriz, mientras que en el caso de la precedente elevación más lenta de la presión queda suficiente tiempo para que las sustancias de impregnación se disuelvan en el gas (la mezcla de gases) y sean transportadas con éste (ésta) dentro de la matriz. Estos efectos no podían ser previstos con esta claridad.

El número de las pulsaciones de presión, el período de tiempo de los ciclos de pulsación, así como las diferencias de presiones o respectivamente de densidades, se ajustan por regla general a la sustancia de impregnación, a la matriz de soporte, que debe de ser impregnada, a las premisas técnicas de las instalaciones, así como a la finalidad en cuya medida se deben de distribuir las sustancias de impregnación deseadas en/dentro de la matriz.

Se ha de considerar como esencial para el invento, entre otras cosas, el hecho de que el intervalo de tiempo para alcanzar el respectivo máximo de pico ($t_{\text{hasta max}}$) por pulsación es mayor que el intervalo de tiempo para disminuir la presión hasta llegar al mínimo de pico ($t_{\text{hasta min}}$): $t_{\text{hasta max}} > t_{\text{hasta min}}$. Dependiendo del tamaño de la instalación de producción, la duración de una pulsación individual está situada en por lo menos 5 s hasta 60 min, de manera preferida en por lo menos 50 s hasta 20 min, de manera especialmente preferida en por lo menos 100 s hasta 10 min. Se ha manifestado como favorable de acuerdo con la técnica de procedimiento que $t_{\text{hasta max}} \gg t_{\text{hasta min}}$, siendo $t_{\text{hasta max}}$ en particular de 5 a 30 veces, de manera preferida de 9 a 25 veces mayor que $t_{\text{hasta min}}$, puesto que entonces se puede reprimir de la manera más efectiva posible un transporte de retorno de las sustancias de impregnación hacia fuera de la matriz de soporte. No obstante, el intervalo mínimo de tiempo para la reducción de la presión y respectivamente de la densidad puede ser también limitado por el hecho de que la matriz de soporte se vuelve "inestable", es decir se deteriora, por el rápido cambio de densidades y en tal caso en particular se "revienta" formalmente. Sin embargo, la evolución del procedimiento se puede ajustar empíricamente de tal manera que este deterioro de la matriz pueda ser excluido.

El presente procedimiento se puede emplear para la producción de un gran número de productos y de productos intermedios, en los que se introducen sustancias de impregnación en una matriz de soporte. Como representantes apropiados de sustancias de impregnación se han manifestado todos los compuestos biológicamente activos, tales como sustancias activas farmacéuticas, agroquímicas y cosméticas, sustancias técnicas, tales como p.ej. agentes activos superficialmente (tensioactivos) o agentes que modifican las superficies (por hidrofugación o hidrofilización) o compuestos orgánicos metálicos. En este contexto se hace referencia en particular a vitaminas, agentes nutracéuticos (suplementos nutritivos), agentes para el tratamiento de plantas, insecticidas, fungicidas, herbicidas (por lo tanto biocidas en general), fitohormonas tales como p.ej. citocininas, pero también sustancias aromatizantes, sustancias colorantes y otras sustancias de impregnación que poseen otra funcionalidad distinta, tales como agentes dispersantes, agentes emulsionantes o compuestos reactivos químicamente, tales como p.ej. compuestos reactivos superficialmente. Por consiguiente, dentro del marco del presente invento es también posible que después de la incorporación de las sustancias de impregnación en la matriz de soporte se induzca una reacción química *in situ* en el proceso, p.ej. mediante

ES 2 317 934 T3

elevación de la temperatura o alimentación de agentes iniciadores de la reacción, con el fin de conseguir una fijación química de la sustancia de impregnación sobre la matriz de soporte.

5 La única premisa para la idoneidad como sustancia de impregnación es la capacidad de ésta para disolverse en el gas (la mezcla de gases) comprimido(a).

Representes preferidos de matrices de soporte son todos los materiales de origen biológico, tales como p.ej. alimentos, piensos, simientes, así como otras matrices de soporte orgánicas e inorgánicas, que de manera preferida tienen unas superficies internas grandes y/o difícilmente accesibles. Esto incluye también a las matrices de soporte, que en 10 las condiciones del procedimiento aumentan en su volumen, lo cual se realiza en la mayor parte de los casos mediante hinchamiento, y con lo cual aumentan tanto las superficies externas como también sus superficies internas.

En particular son apropiados conformes al invento polímeros orgánicos sintéticos, semisintéticos y naturales, tales como p.ej. polietilenos (PE), polipropilenos (PP) o poli(ácidos glicólicos) (por ejemplo un poli(ácido láctico - glicólico), PLGA) o hidratos de carbono, tales como p.ej. almidones y ciclodextrinas, y además materiales de soporte 15 inorgánicos, en particular los que tienen grandes superficies internas, por ejemplo dióxidos de silicio, tales como ácidos silícicos precipitados o pirógenos, o geles de sílice, alumosilicatos u otros materiales de base para catalizadores, tales como p.ej. zeolitas, así como óxidos de aluminio, carbones activos, dióxidos de titanio, bentonitas, todos los cuales se pueden emplear en una forma modificada química o físicamente. Las matrices de soporte con una estructura interna 20 de poros abiertos o cerrados pueden ser en tal caso (previamente) hinchadas o pueden constituir matrices extrudidas o espumadas.

Prácticamente, en el caso del procedimiento conforme al invento se puede aprovechar un intervalo muy grande de densidades de los gases o de las mezclas de gases comprimidos(as), es decir que están cerca del estado crítico o respectivamente son supercríticos; él está situado en los límites esenciales para el invento de por lo menos 0,15 a 1,3 kg/l, de manera preferida de por lo menos 0,4 a 1,0 kg/l y de manera especialmente preferida de por lo menos 0,5 a 0,9 kg/l. Con el fin de poder ajustar estas densidades según la técnica de procesos, las presiones del procedimiento conforme al invento varían desde por lo menos 5 hasta 800 bares, siendo preferidos unos intervalos de presiones de por lo menos 30, en particular de por lo menos 50 hasta 500 bares. La temperatura del procedimiento debería estar 30 situada de manera preferida por encima de la temperatura crítica del gas o de la mezcla de gases que se emplea, en particular debería estar en por lo menos 31°C hasta 200°C, de manera preferida en por lo menos 40°C hasta 150°C, de manera especialmente preferida en por lo menos 50°C hasta 100°C.

También la elección del apropiado gas, o respectivamente de las apropiadas mezclas de gases, se ajusta en lo 35 esencial a la sustancia de impregnación o a la mezcla de diferentes sustancias de impregnación, que se debe(n) de introducir en la matriz de soporte. Fundamentalmente entran en cuestión para esto gases o mezclas de gases, cuyos parámetros críticos de estado se sitúan dentro de unos límites técnicamente practicables. Presenta una importancia en especial, entre otros parámetros, la temperatura crítica del sistema gaseoso, que eventualmente en el caso de unos valores demasiado altos puede causar un deterioro térmico tanto de las sustancias de impregnación como también de la 40 matriz de soporte. Como gases apropiados se han acreditado por consiguiente para el presente procedimiento dióxido de carbono, propano, los butanos, etano, etileno, dimetil-éter, amoníaco, hidrocarburos halogenados, que comprenden hidrocarburos fluorados, clorados, bromados y yodados, ramificados o sin ramificar de C₁ hasta C₄, en particular hidrocarburos parcial o totalmente fluorados, o sus mezclas.

El procedimiento conforme al invento aprovecha el hecho de que las sustancias de impregnación poseen en el 45 máximo de pico de la presión una solubilidad en parte esencialmente más alta en el gas (en la mezcla de gases) que en el mínimo de valle de la presión. Por el contrario, la matriz a impregnar, es decir la matriz de soporte, debe de ser, en las presentes condiciones de procedimiento, insoluble tanto en el estado próximo al crítico como también en el estado supercrítico del gas (de la mezcla de gases). El mínimo absoluto de la presión es establecido en tal caso por 50 la capacidad mínima de disolución del gas (de la mezcla de gases) para la sustancia de impregnación y el máximo absoluto de la presión es establecido por la solubilidad máxima de las sustancias de impregnación en el gas (la mezcla de gases) comprimido(a).

El intervalo de presiones desde el mínimo absoluto de la presión hasta el máximo absoluto de la presión constituye 55 el intervalo en el que se puede trabajar fundamentalmente, pero que no debe de ser aprovechado totalmente.

De manera preferida, la presión en el máximo de la presión de un impulso es 1,1 veces mayor, de manera más preferida 1,3 veces mayor, de manera aún más preferida 1,5 veces mayor, de manera todavía más preferida 2 veces mayor y de la manera sumamente preferida 5 veces mayor, que la presión en el mínimo de la presión. Además, se 60 prefiere ajustar la presión en el máximo de la presión de tal manera que ella sea por lo menos 1 bar, de manera preferida por lo menos 5 bares, de manera más preferida por lo menos 10 bares y de la manera sumamente preferida por lo menos 20 bares, más alta que la presión en el mínimo de la presión. En tal caso, la capacidad de disolución del gas (de la mezcla de gases) en el máximo de la presión es de manera preferente por lo menos 2 veces, de manera más preferida por lo menos 10 veces mejor que la capacidad de disolución del gas (de la mezcla de gases) en el mínimo de 65 la presión.

Con el fin de conseguir un transporte de material lo más eficaz que sea posible de las sustancias de impregnación desde la superficie hasta el interior de la matriz de soporte, la diferencia de presiones durante la pulsación individual

deberá ser lo más grande que sea posible. El más conveniente límite inferior práctico del mínimo de la densidad se presenta en el caso de que los gases o las mezclas de gases ya no posean ninguna capacidad de disolución para las sustancias de impregnación. En lo que se refiere a la densidad, no existe para el procedimiento en principio ningún límite superior en el máximo de pico. Puesto que el procedimiento, sin embargo, se basa en el principio de transporte del flujo entrante de gas o del flujo saliente de gas en la matriz de soporte en los casos de diferentes densidades, prácticamente ya no es muy conveniente, y también en la mayor parte de los casos es antieconómico, emplear más que el valor 10 veces mayor de la presión supercrítica del correspondiente gas o de la mezcla de gases, puesto que entonces la densidad experimenta unas modificaciones manifiestamente menores que en la región de estados próximos al crítico del sistema gaseoso.

En lo que se refiere a las pulsaciones individuales, que siempre se componen de la suma de ambos intervalos de tiempo para la elevación de la presión y para la disminución de la presión, el invento prevé que sus duraciones puedan desviarse unas de otras. Esto quiere decir que la duración de una pulsación individual puede ser, en comparación con la precedente y/o la subsiguiente, más corta o también más larga, durando una pulsación individual por lo menos de 5 s a 60 min, de manera preferida por lo menos de 50 s a 20 min, de manera especialmente preferida por lo menos de 100 s a 10 min.

En determinadas variantes del procedimiento, puede sin embargo también ser necesario que los respectivos intervalos de tiempo dentro de diferentes duraciones de pulsaciones individuales se desvíen unos de otros, lo cual no significa otra cosa que los intervalos de tiempo para la elevación de la presión y/o los intervalos de tiempo para la disminución de la presión se desvíen unos de otros desde una pulsación individual a otra pulsación individual. Es importante en tal contexto, sin embargo, que también en estos casos por cada pulsación individual el intervalo de tiempo para la elevación de la presión sea siempre mayor que el intervalo de tiempo para la disminución de la presión. También es posible escoger con valores diferentes los mínimos de las presiones o/y los máximos de las presiones en los impulsos individuales.

Al gas o a las mezclas de gases en estado próximo al crítico se le(s) pueden añadir sin embargo también - de manera especialmente preferida bajo una presión normal - sustancias auxiliares líquidas, que en particular mejoran la solubilidad de las sustancias de impregnación. Tales sustancias auxiliares apropiadas son p.ej. agua o disolventes orgánicos, seleccionados entre la serie de alcoholes, cetonas y ésteres de cadenas cortas, ramificados/as o sin ramificar, con unas longitudes de cadenas de C_1 a C_{10} , de manera preferida de C_1 a C_8 , de manera especialmente preferida de C_2 a C_3 y/o con un efecto tensioactivo, que típicamente se pueden emplear en unas concentraciones hasta de 20% en peso, de manera preferida de 1 % en peso a 10% en peso, de manera especialmente preferida de 2% en peso a 5% en peso. Fundamentalmente, se pueden emplear sin embargo también unos agentes de arrastre, que ajusten por ejemplo un apropiado medio de valor del pH en el gas del proceso. En particular son apropiadas para esto aminas orgánicas, tales como por ejemplo trietilamina, o amoníaco, mediante el o las cual(es) se puede mejorar adicionalmente la solubilidad de las sustancias de impregnación.

En este contexto se pueden añadir asimismo a la sustancia de impregnación las sustancias auxiliares y/o los agentes de arrastre mencionados como preferentes, pero también todos/as los/las otros/as que sean apropiados/as, lo cual debería efectuarse de nuevo de manera preferida bajo una presión normal. Otras sustancias, que se pueden emplear tanto como las sustancias de impregnación propiamente dichas y también como las sustancias auxiliares, son unas sustancias activas superficialmente (tensioactivas), puesto que ellas poseen por sí mismas una buena solubilidad en el gas (la mezcla de gases) supercrítico(a) (los denominados agentes tensioactivos "gasófilos"). Con ayuda de los agentes tensioactivos no solamente se mejora la solubilidad de determinadas sustancias de impregnación en el gas (la mezcla de gases), actuando los agentes tensioactivos en este caso como sustancias auxiliares, sino que también se facilita la penetración de las sustancias de impregnación en la matriz de soporte, puesto que la difusividad del sistema de sustancias a base de una sustancia de impregnación y de un gas (o una mezcla de gases) se eleva mediante una reducción adicional de la tensión superficial. Sin embargo, si los agentes tensioactivos "gasófilos" se emplean como las sustancias de impregnación propiamente dichas, la finalidad del procedimiento de impregnación puede ser la modificación de las propiedades superficiales de la matriz de soporte, tal como por ejemplo el mejoramiento o la reducción de su mojabilidad con agua y de las propiedades vinculadas con esto.

En lo que se refiere a la forma de realización del procedimiento, dentro del marco del presente invento son posibles diferentes variantes, puesto que el procedimiento conforme al invento se limita de manera enteramente general al transporte de las sustancias de impregnación hacia dentro de la matriz del soporte, y no se reivindica el modo en que las sustancias de impregnación deben de ser depositadas sobre la superficie de la matriz de soporte.

Típicamente, el procedimiento se lleva a cabo en un autoclave y de manera preferida en un proceso discontinuo por cargas.

En una variante especial, está previsto, como etapa precursora para el procedimiento conforme al invento, que después de haber llenado el autoclave con la matriz de soporte y con las sustancias de impregnación, el sistema de la instalación junto con el gas (o la mezcla de gases) apropiado(a) sea llevado a la correspondiente presión, en cuyo caso las sustancias de impregnación muestran el comportamiento de solubilidad arriba descrito. Entonces, el gas o la mezcla de gases se conduce en el estado supercrítico en un circuito cerrado, de tal manera que las sustancias de impregnación se distribuyen sobre la matriz de soporte y que el gradiente de concentraciones de las sustancias activas en el lecho de la matriz de soporte alcanza un valor mínimo aceptable. A continuación, la presión del procedimiento

- y por consiguiente la densidad del sistema gaseoso - se reduce de tal manera que las sustancias de impregnación se depositan (precipitan; sedimentan) sobre las superficies de la matriz de soporte. Ciertamente, en el caso de este modo de procedimiento, a causa de la buena difusividad del gas (de la mezcla de gases) en el estado supercrítico ya algunas partes de las sustancias activas pueden penetrar en el interior de la matriz de soporte, pero en tal caso una proporción significativa permanece siempre sobre la superficie de la matriz de soporte, puesto que esta proporción de sustancias de impregnación se deposita allí a partir de la fase gaseosa del volumen de granos intermedios. A continuación, tal como arriba se ha descrito, se lleva a cabo la pulsación propiamente dicha y que es esencial para el invento, con el fin de conseguir el transporte desde fuera hasta el interior de la matriz de soporte.

Desde puntos de vista prácticos y sobre todo económicos puede ser apropiado también un modo alternativo de proceder, en particular en el caso de que la solubilidad de las sustancias de impregnación, también en el estado supercrítico del gas (de la mezcla de gases) sea solamente pequeña, y que se necesite un largo período de tiempo de tratamiento para la recirculación del gas o de la mezcla de gases en el autoclave, con el fin de conseguir una distribución deseada en el lecho a granel de la matriz de soporte, es decir para reducir al mínimo su gradiente de concentraciones en el lecho a granel. Para estos casos el invento prevé el cubrimiento previo ("revestimiento") de la matriz de soporte con las sustancias de impregnación mediante una tecnología convencional, tal como en particular los procedimientos conocidos para el revestimiento por atomización, en particular en una capa turbulenta, o también el revestimiento con una masa fundida. En tales casos, las sustancias de impregnación son extendidas sobre la pared de las partículas de la matriz de soporte, pero sin que las sustancias de impregnación puedan penetrar esencialmente en la región interior de las partículas de la matriz. El material, preparado previamente de esta manera, es sometido a continuación asimismo al procedimiento de pulsación, que es esencial para el invento, con el fin de realizar la impregnación, con lo cual las sustancias de impregnación son transportadas tan solo entonces al interior de la matriz de soporte. Este modo de proceder puede tener enormes ventajas económicas, puesto que es muy corto el camino de transporte real, que se debe superar con la sustancia de impregnación disuelta en el gas (la mezcla de gases), a saber solamente desde la superficie de las partículas de la matriz hasta su interior. Además, por medio de este modo de proceder se puede controlar y asegurar manifiestamente mejor la carga individual de las partículas de la matriz con la sustancia de impregnación.

Un gran potencial lo posee el presente procedimiento por consiguiente sobre todo para la introducción de sustancias activas farmacéuticas en una apropiada matriz de soporte con una gran superficie interna, tal como se necesita en el caso de la producción de formulaciones con una liberación retardada de las sustancias activas.

Otro ejemplo de utilización es la impregnación o la desinfección de simientes, consistiendo la decisiva ventaja del procedimiento conforme al invento en el hecho de que los agentes de tratamiento de las plantas no permanecen - tal como hasta ahora ocurría según el estado de la técnica - exclusivamente en las zonas exteriores del grano de la simiente, sino que se pueden introducir en la región interior del grano de la simiente. Esto, en el caso de determinadas aplicaciones, puede conducir a un mejor efecto al mismo tiempo que a una dosificación más pequeña.

Finalmente, se pueden emplear como sustancias de impregnación también sustancias orgánicas metálicas, que deben de ser introducidas en una matriz, tal como es usual en particular en el caso de producción de catalizadores sustentados por soportes.

Los siguientes Ejemplos deben de explicar las ventajas del procedimiento conforme al invento y de las sustancias producidas con éste.

45 Ejemplos

Ejemplo 1

Impregnación de un material vegetal compacto (granos de arroz) con sustancias de impregnación lipófilas (β -caroteno como sustancia marcadora)

1.1 Ciclos asimétricos de pulsación (según el invento)

Sobre 2 kg de granos descascarados de arroz, usuales en el comercio, como matriz de soporte (densidad aparente aproximadamente 0,6 kg/l) se aplicaron por atomización mediante una fina boquilla a la temperatura ambiente dentro de un tambor con sistema de agitación, 100 ml de un aceite vegetal, que contenía aproximadamente 3 % en peso de β -caroteno (sustancia de impregnación), mientras que la carga de relleno del tambor fue mezclada bien a fondo durante aproximadamente 30 minutos. De esta manera se consiguió una aplicación uniforme del aceite que contenía la sustancia colorante sobre la superficie de los granos de arroz. El examen con un microscopio óptico de la sección transversal de un grano individual mostró que solamente la zona de borde de la superficie en sección transversal presentaba una coloración de rojo por medio del colorante. A continuación, el material de partida así tratado previamente se introdujo en un recipiente de inserción (con un volumen de 3,5 l), que fue cerrado por arriba y por abajo con planchas de un material sinterizado metálico. El recipiente de inserción, que estaba lleno totalmente con granos de arroz, fue introducido en el autoclave a presión de una instalación para la extracción a alta presión. El autoclave fue llevado primeramente a 50°C (temperatura ajustada mediante una calefacción con envolvente) con dióxido de carbono hasta una presión de 150 bares (mínimo de la presión). Luego la presión fue elevada lentamente hasta 500 bares (máximo de la presión) a lo largo de un período de tiempo de 5 min con ayuda de una bomba de alta presión y a continuación fue reducida, en el transcurso de 15 s, de nuevo con rapidez por medio de una válvula reguladora de la presión, hasta 100 bares.

ES 2 317 934 T3

Este proceso de pulsación se repitió 20 veces de igual manera. Después de la descompresión de la instalación hasta la presión atmosférica, se sacaron los granos de arroz y el resultado de la impregnación se comparó con el material de partida. La zona con colorante, coloreada de rojo, había desaparecido desde la zona de borde y en el microscopio óptico se podía comprobar una coloración uniforme con β -caroteno del cuerpo de almidón a lo largo de toda la sección transversal del grano de arroz.

1.2 Ciclos de pulsación simétricos (comparación)

Unos granos de arroz fueron tratados previamente de manera análoga a la del Ejemplo 1.1, siendo llevada a cabo la impregnación propiamente dicha en el mismo intervalo de presiones de manera simétrica con 20 pulsaciones, es decir que el período de tiempo para la elevación de la presión hasta el valor máximo era idéntico al período de tiempo para la disminución de la presión hasta el valor mínimo, es decir que en cada caso era de 2,5 min.

El examen con un microscopio óptico de la sección transversal de un grano de arroz tratado de esta manera mostró solamente una zona de colorante nada clara y difuminada en la zona de borde, pero el colorante β -caroteno no se había distribuido por toda la superficie de la sección transversal del grano.

Ejemplo 2

Impregnación de una matriz de soporte inorgánica porosa (Endobon®) con una sustancia activa farmacéutica (ketoprofeno)

5 g de ketoprofeno se disolvieron en 150 ml de metanol y la solución se transfirió, juntamente con 15 g de Endobon® (de la entidad Merck; granulado poroso de hidróxido de apatito ($\varnothing$ de 2,8 a 5,6 mm)), a un matraz de fondo redondo. En vacío, el disolvente se retiró junto a un evaporador rotatorio mediando movimiento.

El material de partida así tratado previamente se introdujo en un recipiente de inserción (con un volumen de 0,5 l) que había sido cerrado por arriba y por abajo con unas planchas de un material sinterizado metálico. El recipiente de inserción se introdujo en un autoclave a presión de una instalación para la extracción a alta presión. El autoclave fue llevado primeramente a 50°C (temperatura ajustada mediante una calefacción por envolvente) con dióxido de carbono, que contenía 1% en peso de metanol como agente de arrastre, llevada a una presión de 100 bares (mínimo de la presión). Luego la presión fue elevada lentamente hasta 250 bares (máximo de la presión) durante un período de tiempo de 3 min con ayuda de una bomba de alta presión, y a continuación fue reducida a 100 bares en el transcurso de 20 s rápidamente por medio de una válvula reguladora de la presión. Este proceso de pulsación se repitió de igual manera 10 veces. Después de la descompresión de la instalación hasta la presión atmosférica, se sacó la matriz de soporte impregnada.

Para la caracterización se determinó la velocidad de liberación del ketoprofeno sobre la matriz de soporte en un ensayo de disolución, y se comparó con la de un material de partida, que no había sido sometido a la impregnación por pulsaciones, así como con la de una muestra que había sido tratada con ciclos de pulsaciones simétricos (en cada caso durante 1,5 min para la elevación y la disminución de la presión). La muestra precedente del ejemplo 2 (conforme al invento) mostró la más larga curva de liberación, seguida por el material de pulsación tratado simétricamente (como comparación); la curva de liberación más corta mostró al material de partida previamente dispuesto, que no había sido sometido a ningún tratamiento a presión.

El resultado de los ensayos explica, en el ejemplo del ketoprofeno, que a partir de las superficies internas éste se libera del modo más lento (en inglés sustained release = liberación prolongada), y que con el procedimiento conforme al invento el transporte activo hacia dentro de la superficie interior de la matriz de soporte se puede llevar a cabo del modo más eficaz.

Ejemplo 3

Impregnación de un material de soporte orgánico poroso (Accurel®) con un aceite de silicona

20 g de un granulado de Accurel® (de la entidad Akzo; un polipropileno altamente poroso) se introdujeron en un recipiente de inserción (con un volumen de 0,5 l) que había sido cerrado por arriba y por abajo con planchas de un material sinterizado metálico. El recipiente de inserción se introdujo en el autoclave a presión de una instalación para extracción a alta presión. El autoclave fue llevado primeramente a una presión de 100 bares a 96°C (temperatura ajustada mediante una calefacción por envolvente) con propano. Luego se añadieron por bombeo 10 g de un aceite de silicona (poli(dimetil-siloxano)) con una viscosidad de 10.000 mPas) delante del autoclave y se hicieron recircular en común con 1 kg de propano de manera isotérmica e isobárica en circuito cerrado, con el fin de conseguir una distribución uniforme del aceite de silicona en el lecho a granel de la matriz de soporte de Accurel. A continuación, la presión fue disminuida a 43 bares, con lo cual se disminuyó la solubilidad del aceite de silicona en el propano.

En 8 ciclos de pulsaciones, la presión se elevó después de esto desde 43 bares (mínimo de la presión) hasta 70 bares (máximo de la presión) (el período de tiempo para la elevación de la presión era de: 2 min) y se disminuyó (el período de tiempo para la disminución de la presión era de: 5 s). Finalmente, la instalación fue llevada a la presión atmosférica, y se valoró el resultado de la impregnación.

ES 2 317 934 T3

Al contrario que las muestras de Accurel, que se habían sacado desde el autoclave antes de la pulsación conforme al invento, y sobre cuyas superficies estaba adherido el aceite de silicona manifiestamente, el aceite de silicona, en el caso de las muestras impregnadas de acuerdo con el Ejemplo 3, había desaparecido casi totalmente desde la superficie de la matriz de polipropileno y se había desplazado hacia el interior del soporte polimérico. El resultado era manifiestamente peor, cuando para realizar la comparación se llevaron a cabo ciclos simétricos de pulsaciones en el análogo intervalo de presiones (en cada caso durante 1 min para la elevación y la disminución de la presión).

El invento se refiere por consiguiente en particular a un procedimiento para la impregnación de una matriz de soporte con compuestos sólidos y/o líquidos con ayuda de gases comprimidos, el cual está caracterizado en lo esencial porque el (los) compuesto(s) sólido(s) y/o líquido(s) (sustancia de impregnación) y la matriz de soporte insoluble se ponen en contacto con un gas (una mezcla de gases) comprimido(a) con unas densidades del gas (de los gases) comprendidas entre 0,15 y 1,3 kg/l mediando por lo menos dos secuencias de cambio de presiones, que transcurren asimétricamente (pulsaciones), de tal modo que por cada pulsación individual con una duración comprendida entre 5 s y 60 min, el respectivo intervalo de tiempo hasta conseguir el máximo de la presión es mayor que el intervalo de tiempo de la disminución de la presión hasta conseguir el mínimo, siendo establecido el mínimo absoluto de la presión por la capacidad mínima de disolución del gas (de la mezcla de gases) para la sustancia de impregnación y siendo establecido el máximo absoluto de la presión por la solubilidad máxima de las sustancias de impregnación en el gas (la mezcla de gases) comprimido(a). El procedimiento se distingue por el hecho de que se pueden emplear tanto un gran número de sustancias de impregnación, tales como por ejemplo compuestos biológicamente activos, materiales técnicos, o compuestos orgánicos metálicos, como también matrices de soporte de origen biológico, así como sustancias orgánicas o inorgánicas, todas/os las/los cuales tienen unas superficies internas grandes y/o difícilmente accesibles. Con este procedimiento, que se lleva a cabo de manera preferente con dióxido de carbono, propano, los butanos, etano o también amoníaco, en estado comprimido, se puede tratar tanto un material de soporte sin tratar como también un material previamente revestido. Como resultado se obtienen unos materiales impregnados, cuyas superficies internas están cubiertas de un modo ampliamente homogéneo con las sustancias de impregnación, y que se pueden emplear sobre todo en los sectores farmacéuticos, agroquímicos, cosméticos y técnicos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la impregnación de una matriz de soporte con compuestos sólidos y/o líquidos con ayuda de gases (mezclas de gases) comprimidos(as), mediante pulsaciones,

caracterizado porque

el (los) compuesto(s) sólido(s) y/o líquido(s) (sustancia de impregnación) y la matriz de soporte insoluble se ponen en contacto con un gas (una mezcla de gases) comprimido(a) con unas densidades del gas (de la mezcla de gases) de 0,15 a 1,3 kg/l mediando por lo menos dos secuencias de cambio de presiones que transcurren asimétricamente (pulsaciones), de tal manera que por cada pulsación individual con una duración de 5 s a 60 min el respectivo intervalo de tiempo hasta conseguir el máximo de la presión es mayor que el intervalo de tiempo de la disminución de la presión hasta conseguir el mínimo, y efectuándose la impregnación en el estado supercrítico.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,

caracterizado porque

como sustancia de impregnación se emplean compuestos biológicamente activos, en particular sustancias activas farmacéuticas, agroquímicas y cosméticas, agentes activos superficialmente, compuestos reactivos superficialmente o compuestos orgánicos metálicos.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2,

caracterizado porque

como sustancia de impregnación se utilizan vitaminas, agentes nutracéuticos, agentes para el tratamiento de las plantas, biocidas, fitohormonas, sustancias aromatizantes, sustancias colorantes, agentes dispersantes o agentes emulsionantes.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3,

caracterizado porque

como matriz de soporte se emplea una de origen biológico, en particular alimentos, piensos, simientes, así como matrices de soporte orgánicas o inorgánicas.

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3,

caracterizado porque

como matriz de soporte se utilizan polímeros orgánicos sintéticos, semisintéticos o naturales, tales como p.ej. polietilenos, polipropilenos, poli(ácidos glicólicos) o hidratos de carbono, materiales de soporte inorgánicos, tales como p.ej. dióxidos de silicio, ácidos silícicos precipitados o pirógenos o geles de sílice, aluminosilicatos, zeolitas, óxidos de aluminio, dióxidos de titanio o bentonitas u otros materiales de base para catalizadores, tales como carbones activos.

6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5,

caracterizado porque

se emplea(n) unos gases (unas mezclas de gases) a unas presiones del procedimiento de 5 a 800 bares, de manera preferida de 50 a 500 bares.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6,

caracterizado porque

se lleva a cabo con dióxido de carbono, propano, los butanos, etano, etileno, dimetil-éter, amoníaco, hidrocarburos halogenados o sus mezclas, en estado comprimido.

8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7,

caracterizado porque

la temperatura del procedimiento es de 31°C a 200°C.

ES 2 317 934 T3

9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8,

caracterizado porque

la densidad del gas (de la mezcla de gases) está situada en 0,4 a 1,0 kg/l.

10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9,

caracterizado porque

las duraciones de las pulsaciones individuales se desvían unas de otras.

11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10,

caracterizado porque

los intervalos de tiempo para la elevación de la presión y/o los intervalos de tiempo para la disminución de la presión de las pulsaciones individuales se desvían entre ellos unos de otros.

12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11,

caracterizado porque

al gas (a la mezcla de gases) se le añaden sustancias auxiliares, tales como agua o disolventes orgánicos tomados de la serie formada por alcoholes, cetonas o ésteres de cadena corta en unas concentraciones hasta de 20% en peso.

13. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12,

caracterizado porque

al gas (a la mezcla de gases) se le añaden agentes de arrastre.

14. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 13,

caracterizado porque

las sustancias auxiliares y/o los agentes de arrastre se añaden a la sustancia de impregnación, de manera especialmente preferida bajo una presión normal.

15. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14,

caracterizado porque

se lleva a cabo de una manera discontinua.

16. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15,

caracterizado porque

se emplea un material de soporte, que ha sido cubierto previamente con sustancias de impregnación.

17. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16,

caracterizado porque

los componentes, antes de la pulsación, son llevados hasta la presión del procedimiento, con la que las sustancias de impregnación muestran su comportamiento óptimo de solubilidad, luego el gas (la mezcla de gases) se conduce en circuito cerrado en la región supercrítica, de tal manera que las sustancias de impregnación se distribuyen sobre el material de soporte y a continuación se reduce la presión del procedimiento, de tal manera que las sustancias de impregnación se depositan sobre las superficies del material de soporte.

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5,

caracterizado porque

como matriz de soporte se utilizan polietilenos, polipropilenos, poli(ácidos glicólicos), dióxidos de silicio, ácidos silícicos precipitados o pirógenos o geles de sílice, aluminosilicatos o zeolitas.

ES 2 317 934 T3

19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12,

caracterizado porque

5 en el caso de las sustancias auxiliares se trata de agua o disolventes orgánicos tomados de la serie de los alcoholes, las cetonas o los ésteres de cadena corta.

20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13,

10 **caracterizado** porque

el agente de arrastre se escoge entre aminas orgánicas o amoníaco.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65