



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 059**

51 Int. Cl.:
C08B 31/08 (2006.01)
C08B 33/08 (2006.01)
C08B 35/08 (2006.01)
C08B 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05793346 .7**
96 Fecha de presentación : **29.07.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1778733**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.05.2007**

54 Título: **Procedimiento de oxidación controlada de polisacáridos.**

30 Prioridad: **29.07.2004 FR 04 08402**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2011

73 Titular/es: **Centre National de la Recherche
Scientifique (CNRS)
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cédex 16, FR
Institute National Polytechnique de Toulouse**

72 Inventor/es: **Vignon, Michel;
Montanari, Suzelei;
Samain, Daniel y
Condoret, Jean-Stéphane**

74 Agente: **Ruo Null, Alessandro**

ES 2 365 059 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 de oxidación controlada de polisacáridos

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un procedimiento de oxidación controlada de oligo- y/o de polisacáridos que contienen grupos hidroxilos primarios -CH₂OH libres, por medio de un agente oxidante, que conduce de manera selectiva a unos oligo- y/o polisacáridos carboxilados.

10 [0002] En la descripción que viene a continuación y en las reivindicaciones el término "polisacáridos" se utilizará para designar de forma indiferenciada a oligosacáridos, a polisacáridos o a sus mezclas.

15 [0003] La oxidación de polisacáridos por el dióxido de nitrógeno (NO₂ / N₂O₄), como agente oxidante, es una reacción muy conocida.

[0004] Yackel *et al.* han descrito en particular en el documento US 531 283 la oxidación selectiva de la celulosa por el NO₂ gaseoso en unas condiciones de temperatura inferiores o iguales a 20 °C. La utilización del NO₂ gaseoso se ha mostrado no obstante delicada conduciendo en particular a resultados de oxidación muy heterogéneos. Se han propuesto, por lo tanto, diferentes procedimientos de oxidación en un medio disolvente orgánico por parte de varios autores.

20 [0005] De este modo, Kenyon *et al.* en el documento US 2 423 707 o también Ashton *et al.* en el documento US 3 364 200 han descrito la oxidación de la celulosa con el dióxido de nitrógeno en unos disolventes no acuosos como el tetracloruro de carbono y los freones 113 y 11. La patente US 5 180 398 de Boardman y Saferstein describe la oxidación de la celulosa, por la acción del dióxido de nitrógeno en unos disolventes perfluorados, y Kosowski *et al.* han utilizado en el documento US 5 914 003 otra clase de disolvente, los hidrofluoroéteres, en sustitución de los clorofluocarbonos utilizados previamente.

30 [0006] La utilización de disolventes halogenados representa, sin embargo, un riesgo para el medio ambiente. Por otra parte, para las numerosas aplicaciones, y en particular en el campo de la Medicina, es preciso disponer de productos que se oxiden de forma homogénea.

35 [0007] Estos requerimientos han llevado a los inventores a investigar nuevas condiciones de oxidación más satisfactorias para el medio ambiente y que permitan disponer de polisacáridos carboxilados homogéneos que respondan mejor a las exigencias de la práctica.

40 [0008] Sus trabajos han permitido, por lo tanto, constatar que era posible realizar la oxidación de los polisacáridos en un medio reactivo alternativo, que permite en particular solubilizar unas cantidades importantes del agente oxidante, preservando al mismo tiempo su reactividad.

45 [0009] La invención tiene, por lo tanto, como objetivo proporcionar un nuevo procedimiento de oxidación de polisacáridos que permita obtener una tasa de ácido carboxílico en un % másico variable, que va en el caso de la celulosa hasta en torno a un 25,5 % (lo que corresponde a un 100 % de oxidación de los grupos hidroxilos primarios), controlado por la duración de la reacción y la cantidad de agente oxidante, repartido de manera homogénea, sea cual sea el grado de oxidación.

50 [0010] El procedimiento de la invención de oxidación controlada de polisacáridos que contienen unos grupos -CH₂OH libres, por medio de un agente oxidante, se caracteriza porque se utiliza para la reacción de oxidación un fluido densificado inerte frente a los agentes oxidantes que se aplican.

55 [0011] Este fluido densificado se compone de moléculas que son gaseosas en unas condiciones normales de temperatura y de presión, que son inertes frente a los agentes oxidantes que se aplican y que se comprimen más allá de 2 MPa (20 bares).

[0012] Los fluidos densificados son gases comprimidos a tanta presión que ya no obedecen a la ecuación de estado de los gases ideales. El comportamiento termodinámico en estos rangos de temperatura y de presión es complejo y puede mostrar por ejemplo 2 fases, un líquido expandido y un gas densificado.

60 [0013] En el caso del gas densificado, el producto de la presión por el volumen deja de ser una constante y disminuye con el aumento de la presión lo que implica un aumento correlativo de la densidad. Este fenómeno se puede explicar por la generación, a partir de una cierta presión, de interacciones entre moléculas.

65 [0014] El comportamiento de los fluidos densificados va a depender a continuación de la proximidad del punto crítico con respecto a las condiciones de temperatura y de presión utilizadas.

[0015] Según los casos, los fluidos densificados se encuentran por lo tanto ya sea en forma de una fase gaseosa densificada, ya sea en forma de una fase líquida expandida.

5 **[0016]** Por lo general presentan unas propiedades que son intermedias entre las de los gases y las de los líquidos. Al contrario que los gases, presentan en particular un cierto poder disolvente frente a moléculas anormalmente poco volátiles, no solo en su forma líquida expandida, sino también en su forma en fase gaseosa densificada. Este poder disolvente depende en gran medida de la densidad del gas densificado y de la afinidad entre las moléculas de disolvente y las de soluto.

10 **[0017]** Los gases inertes que se pueden utilizar comprenden a los gases nobles He, Ne, Kr, Ar, o incluso CO₂, N₂, o a los gases perhalogenados, y sus mezclas, lo que presenta la ventaja de disponer de un disolvente del agente oxidante, ya sea en su estado de oxidación máximo, ya sea neutro e inerte frente a los agentes oxidantes que se han aplicado.

15 **[0018]** El o los gases inertes se utilizan solos o mezclados con otros co-disolventes líquidos en las condiciones normales de temperatura y de presión.

[0019] En una variante, el o los gases inertes se utilizan con un co-disolvente líquido, por ejemplo un disolvente perfluorado.

20 **[0020]** Los gases inertes son más en particular el CO₂, el dinitrógeno, el argón o sus mezclas. En el caso concreto de la utilización de estos gases, el producto final estará por lo tanto desprovisto de contaminantes relacionados con el disolvente, lo que reviste un gran interés de cara a las aplicaciones industriales consideradas para los polisacáridos carboxilados que se forman, en concreto para sus aplicaciones biomédicas.

25 **[0021]** Hay que señalar, además, con interés que su utilización se inscribe en la lógica de los procedimientos seguros y que respetan el medioambiente.

30 **[0022]** El agente oxidante es de preferencia el dióxido de nitrógeno, designando este término al NO₂, al dímero N₂O₄ y a sus mezclas.

35 **[0023]** Los gases inertes como el CO₂, el nitrógeno o el argón se conocen normalmente por su ausencia de interacción con otras moléculas. Pero los inventores han descubierto que, de manera muy sorprendente, su utilización en forma de fluidos densificados, ya sea en forma gaseosa densificada, ya sea en forma líquida expandida, permitía solubilizar unas cantidades importantes de reactivo NO₂ o de agente oxidante en general.

[0024] En el caso de la utilización del CO₂ como fluido densificado inerte, se ha constatado un cierto poder disolvente en unas condiciones de gas densificado y de líquido expandido.

40 **[0025]** No obstante, la solubilidad del NO₂ en la fase líquida expandida es infinita mientras que, en la fase de gas densificado, está limitada por un valor umbral.

[0026] Este es variable en función de las condiciones de temperatura y de presión.

45 **[0027]** A título indicativo, este es del orden de 15 mg/ml a 40 °C y 8 MPa (80 bares). Más allá de este valor, se produce un fenómeno de condensación con la aparición de la fase líquida expandida.

[0028] El NO₂ solubilizado en estas condiciones permite conducir con facilidad a una reacción de oxidación de los hidroxilos primarios con los polisacáridos de manera satisfactoria.

50 **[0029]** Esta oxidación es efectiva y selectiva en las dos fases. Sin embargo, la cantidad de NO₂ que es necesario aplicar en las fases de gas densificado para obtener un grado de oxidación satisfactorio resulta ser más pequeña que en el caso de los líquidos expandidos. Estos resultados muestran una reactividad mayor del NO₂ en las fases de gas densificado que en las fases de líquidos expandidos.

55 **[0030]** La reacción de oxidación se realiza en un sistema confinado, sometido a presión, de preferencia a una temperatura del orden de 20 a 60 °C, en particular de 20 a 40 °C y a una presión del orden de 2 a 40 MPa (de 20 a 400 bares), en particular de 6 a 18 MPa (de 60 a 180 bares) aproximadamente.

60 **[0031]** En un modo de realización con CO₂, la temperatura es del orden de entre 31 y 50 °C, en particular de en torno a 40 °C y a una presión del orden de entre 7,4 y 11 MPa (de 74 a 110 bares), en particular de en torno a 9 MPa (90 bares).

65 **[0032]** Los polisacáridos se colocan dentro del reactor que a continuación se llena con el fluido densificado inerte. Estos polisacáridos se presentan de manera general en forma de "fibras", designando este término de forma indiferenciada a fibrillas, microfibrillas, cristales, polvos o liofilizados, o a otras formas.

- 5 **[0033]** Se utiliza el agente oxidante, en particular el dióxido de nitrógeno, en caso necesario en presencia de oxígeno. Este agente oxidante se aplica en exceso con respecto a la cantidad de CH_2OH que se desea oxidar. El gas inerte, que constituye el disolvente se utiliza en exceso con respecto al NO_2 , entendiéndose que las cantidades respectivas de estos compuestos las adaptará el experto en la materia de acuerdo con el conjunto de las condiciones operativas seleccionadas para la obtención de un polisacárido que tenga la tasa de carboxilo deseada.
- 10 **[0034]** Al terminar la reacción, se realiza un lavado por dilución, generando un caudal de fuga de la mezcla disolvente(s)/agente oxidante dentro del reactor, manteniendo al mismo tiempo, mediante unos medios apropiados, la presión en todo momento por encima de o al mismo nivel que la presión de trabajo. El agente oxidante se mantiene de este modo en el estado disuelto en el fluido densificado y se puede eliminar por lo tanto de forma progresiva sin encontrarse en un estado líquido superconcentrado en NO_2 .
- 15 **[0035]** Esta disposición de lavado por dilución permite, por otra parte, eliminar de forma eficaz el agente oxidante o los otros sub-productos que podrían encontrarse en el interior de los polisacáridos tratados.
- 20 **[0036]** Tras la etapa de lavado mediante barrido y eliminación del NO_2 , la expansión se realiza en unas condiciones que permiten permanecer en sistema monofásico. Se opera en particular a temperatura elevada, del orden de 40°C .
- 25 **[0037]** Para garantizar que todo el agente oxidante residual se ha eliminado, se realiza de forma ventajosa un barrido con un gas inerte a baja presión.
- 30 **[0038]** Los polisacáridos que se recuperan como resultado de la reacción de oxidación se lavan con un disolvente o con una mezcla de disolventes polares. Los disolventes adecuados son del tipo alcohol, por ejemplo isopropanol/agua, para eliminar los sub-productos de la reacción, como HNO_3 .
- 35 **[0039]** La tasa de ácido carboxílico en % másico puede alcanzar hasta un 25,5 % en el caso de la celulosa.
- 40 **[0040]** Los polisacáridos sometidos a la reacción de oxidación son productos semi cristalinos o microfibrilares, por ejemplo, celulosa, quitina, almidón, amilosa, nigerano ((α (1 \rightarrow 3) α (1 \rightarrow 4) glucano)), β (1 \rightarrow 3) glucano, β (1 \rightarrow 4) manano, β (1 \rightarrow 3) xilano, inulina, agarosa, carragenanos, glucomanano.
- 45 **[0041]** Hay que recordar que la celulosa natural está formada por unidades D-glucopiranosas unidas entre sí mediante enlaces β (1 \rightarrow 4) y se presenta en varias formas cristalinas (forma celulosa I en estado natural; celulosa II, tras un tratamiento en medio alcalino o tras una derivatización, seguida de una regeneración/coagulación; celulosa III, tras el tratamiento de la celulosa natural en medio NH_3 líquido, o en presencia de aminas).
- 50 **[0042]** El término "celulosa", tal y como se utiliza en la descripción y en las reivindicaciones, designa de forma indiferenciada a los diferentes tipos de celulosa.
- 55 **[0043]** La celulosa II se puede presentar en particular en forma de hilos, esponjas, películas.
- 60 **[0044]** En concreto, la celulosa II tiene la ventaja de conformarse en una hilera de extrusión para proporcionar unos filamentos de tamaño variable. Se pueden utilizar todos los tipos de celulosa regenerada, ya se obtengan de acuerdo con el procedimiento de la viscosa o con un procedimiento con disolvente, con la condición de que no se trate con TiO_4 o con metales pesados.
- 65 **[0045]** También se podrá de acuerdo con las condiciones operativas oxidar tejidos a partir de estos filamentos conservando al mismo tiempo la estructura de estos tejidos, con el fin de obtener unos vendajes absorbentes y/o unas aplicaciones del tipo de vendajes hemostáticos, o unos hilos quirúrgicos biorreabsorbibles.
- [0046]** La quitina está formada por unidades N-acetilo-D-glucosaminas unidas entre sí por unos enlaces β (1 \rightarrow 4).
- [0047]** El β (1 \rightarrow 3) glucano está formado por unas unidades D-glucopiranosas unidas entre sí por unos enlaces (1 \rightarrow 3).
- [0048]** El β (1 \rightarrow 4) manano está formado por unas unidades D-manopiranosas unidas entre sí por unos enlaces (1 \rightarrow 4).
- [0049]** El nigerano está formado por unas unidades D-glucopiranosas unidas entre sí por unos enlaces alternos α (1 \rightarrow 3) y α (1 \rightarrow 4).
- [0050]** El almidón está formado por unas unidades D-glucopiranosas unidas entre sí por unos enlaces α (1 \rightarrow 4) y que llevan por la ubicación unas uniones formadas por unidades D-glucopiranosas unidas entre sí por unos enlaces α (1 \rightarrow 6).

[0051] La amilosa está formada por unidades D-glucopiranosas unidas entre sí por unos enlaces α (1 \rightarrow 4).

[0052] La inulina está formada por unidades β (1 \rightarrow 2) -D-fructofuranosas.

5 **[0053]** La agarosa está formada por una unidad β (1 \rightarrow 4) -D-galactopiranosas que se alterna con una unidad α (1 \rightarrow 3) 3,6-anhidro-L-galactopiranosas.

10 **[0054]** Los carragenanos están formados por una unidad β (1 \rightarrow 4) -D-galactopiranosas que se alterna con una unidad α (1 \rightarrow 3) 3,6-anhidro-D-galactopiranosas, y llevan de 1 a 3 grupos de sulfato (respectivamente κ , i y λ carragenano).

15 **[0055]** Los polímeros carboxilados que se obtienen presentan un amplio espectro de propiedades que los hacen muy interesantes para numerosas aplicaciones en las que pueden utilizarse solos o en forma de ensamblajes con dos o varios polisacáridos.

[0056] Presentan una gran importancia en particular:

20 -en la industria alimentaria, como espesantes, estabilizantes de dispersiones, de emulsiones y de suspensiones, como agentes tensioactivos para productos de bajo poder calórico, o con baja proporción de grasas o de colesterol;

-en la industria de las pinturas, del papel, de los textiles, como agentes estabilizadores estéricos de las cargas;

-en la agricultura, en aplicaciones de pesticidas;

25 -en la industria farmacéutica, como excipiente de medicamentos, agentes de control de liberación de principios activos o de biomoléculas, soporte para pomadas o de cremas, agentes de tránsito intestinal, pastas dentífricas, soporte para aromas;

30 -en el campo médico, biomédico o paramédico (separación y purificación de proteínas, de virus por precipitación/adsorción por afinidad); en cirugía, estos polisacáridos son en particular útiles por ejemplo como hilos y/o tejidos biorreabsorbibles para la reparación de los tejidos u órganos humanos o animales. Permiten en particular el soporte y la prevención de las adherencias entre dos órganos a lo largo de una operación quirúrgica. También resultan ventajosos como vendajes, tejidos y esponjas, que poseen propiedades hemostáticas y/o bacteriostáticas;

35 -en la industria cosmética, como agentes viscosificantes y gelificantes, en particular como geles; o como soporte para pomadas y para cremas, u otras formulaciones cosméticas, como agentes de estabilización de las cargas;

-como agentes complejantes o secuestrantes de los iones metálicos, como el ión de calcio, útiles en particular para los detergentes, los cosméticos, el tratamiento de superficies;

-en los metales pesados y los elementos radioactivos en la industria nuclear.

40 **[0057]** En los ejemplos que siguen se mostrarán otras características y ventajas de la invención y en referencia a las figuras 1A y 1B, y a las figuras 2A y 2B, que representan la descripción de los equipos utilizados para la oxidación de polisacáridos.

45 **[0058]** Descripción del equipo para las experiencias 1 a 5:

a. Modo operativo: Protocolo 1

b. Introducción del NO₂ por el depósito

50 **[0059]** El NO₂ se pre-carga en un depósito de transferencia R de 20 ml que se mantiene a 10 °C y se inserta en un dispositivo F que consta de varias compuertas de acuerdo con la figura 1A. La botella (Air Liquide, ref. DR 030259) que contiene el NO₂ se equilibra a una temperatura de 10 °C, y a continuación se conecta a la compuerta 1 del dispositivo F. Este último previamente se ha secado de forma exhaustiva con un flujo de nitrógeno y se ha mantenido a continuación bajo una presión de nitrógeno de 0,2 MPa (2 bares). Esta presión se relaja en el momento preciso en el que se realiza la conexión con la botella de NO₂. Estas precauciones se toman con el objeto de evitar el contacto del NO₂ con el agua inicialmente presente, en fase de gas o líquida, en las tuberías del dispositivo F, lo que llevaría a la formación eventual de ácido nítrico. La compuerta 6 está unida mediante una tubería flexible de Teflón® con un frasco de sosa al 2 % p/p destinado a neutralizar el NO₂ en exceso. El montaje se realiza con el objeto de que la botella se encuentre por encima del depósito R y que el NO₂ pueda discurrir por efecto de la gravedad. La compuerta de la botella se abre a continuación, seguida de las compuertas 1, 3, 4, 5 y 6. Se observa entonces una emanación gaseosa dentro del frasco que contiene la sosa. La apertura de la compuerta 6 se controla con el objeto de mantener la emanación gaseosa a un nivel tal que el NO₂ se destruya de forma efectiva durante su paso por el frasco. El dispositivo de este modo se purga con el gas NO₂ durante un minuto. Tras ese tiempo, las compuertas 5 y 6 se cierran y se deja que el sistema se equilibre y el NO₂ discurra desde la botella hacia el depósito y se condense por completo en este último. Al cabo de 15 minutos se cierran las compuertas 3 y 4 y se desconecta el depósito conservando el conjunto E formado por este último y por las compuertas 4 y 5. El conjunto E se ha tarado de forma previa y se determina entonces la cantidad de NO₂ presente en el interior del depósito mediante

pesaje.

[0060] Para introducir el NO₂ dentro del reactor se sigue el siguiente protocolo (figura 1B).

5 **[0061]** Las compuertas 1' y 2' estando conectadas entre sí y abiertas, el reactor se carga en primer lugar con CO₂ en estado supercrítico (40 °C a 8 MPa (80 bares)). Se inserta entonces el conjunto E en el circuito de alimentación de CO₂ del reactor de acuerdo con el esquema 2 entre las compuertas 1' y 2', estando estas dos últimas cerradas. Se abre la compuerta 2' y a continuación la compuerta 5, se equilibra entonces la presión entre el depósito R y el reactor. El manómetro Pr mide una presión resultante de 7,5 MPa (75 bares). Por otra parte, la bomba se pone en
10 marcha hasta que alcanza una presión de consigna de 9 MPa (90 bares) medida por el manómetro Pp. Se abren entonces las compuertas 1' y 4 de tal modo que el CO₂ pueda discurrir desde la bomba hacia el reactor y transferir todo el NO₂ al interior de este. Cuando la 5 presión alcanza 9 MPa (90 bares) en el interior del reactor, se considera que se ha transferido todo el NO₂ y se cierra la compuerta 2'. El reactor está provisto de 2 ventanillas de zafiro que permiten, por otra parte, verificar que el medio reactivo presenta de forma adecuada el color rojo característico del
15 NO₂.

Descripción del reactor

20 **[0062]** El reactor de inox 316 L, con una capacidad de 250 ml, se ha suministrado por Parr Industrie (P_{max} = 30 MPa (300 bares), t_{max} = 150 °C). Está termostatzado, provisto de 2 ventanillas de zafiro y equipado con un agitador magnético. En el interior está colocada una placa de Teflón® 15 perforada, lo que permite definir 2 compartimentos dentro del reactor. La parte inferior A permite la rotación de la varilla magnética. La muestra está colocada en la parte superior B. La bomba de presurización del CO₂ es una bomba neumática con pistón Top Industrie (ref. 0902 10000, P_{max} = 60 MPa (600 bares)).
25

Modo operativo: Protocolo 2
Descripción del reactor

Se utiliza el mismo reactor de inox 316 L, con una capacidad de 250 ml, que en el protocolo 1.

30

Modo operativo

35 **[0063]** Estando las muestras cargadas dentro del reactor (figura 2B), las compuertas de entrada del CO₂ o del gas sometido a presión, V1 y V2, se abren así como el regulador de contra presión D colocado al comienzo (TESCOM ref.: 26-1700 con cartucho de trazado), de tal modo que se barra el aire contenido dentro del reactor por medio de un caudal de gas inerte. El regulador de contra presión se cierra a continuación con el fin de cargar el reactor con fluido denso a la temperatura y a la presión de trabajo. Si el fluido denso es CO₂, la bomba de pistón (TOP INDUSTRIE, ref. 0902 10000, P_{max} = 60 MPa (600 bares)) se utiliza para alcanzar la presión de trabajo. Si el fluido denso es un gas comprimido (nitrógeno o argón), se llena el reactor de manera secuencial utilizando la tubería entre las
40 compuertas V5 y V6 como depósito de seguridad, evitando que entren en contacto directo la botella y el reactor. La presión dentro del reactor se controla por medio de un sensor de presión (Pr). La cantidad de NO₂ deseada se introduce a continuación dentro del reactor, por medio del dispositivo de inyección que se describe a continuación, estando abierta V4.

45 Protocolo de inyección del NO₂

50 **[0064]** El NO₂ se introduce en el reactor por medio de un módulo de inyección a presión (TOP INDUSTRIE, ref. 1644 1000) representado en la figura 2A. Este módulo de inyección es un multiplicador de presión, la presión de inyección estando regulada por medio de una contrapresión de aire comprimido igual a una octava parte de la presión de inyección, esta relación correspondiendo a la relación de las secciones de los cilindros que contienen, por una parte, el NO₂ y, por otra parte, el aire comprimido. La botella de NO₂ (Air Liquide, ref. DR 030259) está conectada al inyector por medio de las compuertas V1', V3' y V4'. El compartimento del inyector que contiene el NO₂ se mantiene a en torno a 13 °C de tal modo que el NO₂ se encuentra en estado líquido antes de la inyección en el reactor. El volumen total del compartimento de NO₂ es igual a 50 ml, y el volumen real inyectado se conoce por
55 medio de la lectura del desplazamiento del pistón del inyector. El llenado del inyector se realiza abriendo las compuertas V1', V3' y V4' (conexión botella-inyector), y la cantidad de NO₂ fijada se controla por medio del circuito secundario de aire comprimido (V7' y V8' abiertas, V6' y V9' cerradas). La transferencia de la cantidad de NO₂ deseada hacia el reactor de oxidación a presión se realiza mientras V1', V3', V4' están cerradas y V5' abierta, y se controla abriendo V6' y V9', permaneciendo cerradas V7' y V8'. Está previsto un circuito de inertización con nitrógeno para el conjunto del dispositivo de inyección, que permite el pre-secado y la purga de las tuberías y del inyector.
60

Protocolo de lavado

65 **[0065]** Al final de la reacción, las muestras oxidadas se lavan mediante dilución con CO₂ supercrítico. Las compuertas V1 y V4 se abren entonces y el regulador de contra presión D se regula a la presión deseada para el

lavado (por lo general, de 9 a 10 MPa (90-100 bares)). El regulador de contra presión es un regulador de presión de entrada que permite, por lo tanto, garantizar una presión constante dentro del reactor. El regulador de contra presión se calienta con el objeto de evitar la formación de nieve carbónica que podría producirse durante la expansión del flujo de salida de la presión del reactor a la presión atmosférica. Este lavado permite eliminar la mayor parte de los compuestos presentes dentro del reactor. El reactor se despresuriza a continuación de forma lenta de tal modo que se mantenga una temperatura constante.

Ejemplos 1 a 5 realizados de acuerdo con el modo operativo del protocolo 1:

[0066] Ejemplo 1: se han colocado 2,90 g de fibras de TENCELL® en el compartimento B del reactor (figura 1B), que a continuación se llena con el dióxido de carbono supercrítico (40 °C y 8 MPa (80 bares)). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 1. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 9 MPa (90 bares) durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Se mantiene la temperatura y la presión, y se procede a un lavado con CO₂ en unas condiciones supercríticas. La despresurización es lo suficientemente lenta como para que la temperatura se mantenga constante. Tras la apertura del reactor, las fibras tratadas se retiran y se lavan 3 veces con una mezcla de agua : isopropanol (1 : 1) y 2 veces con isopropanol puro para quitar el agua. La muestra se seca en una estufa a 60 °C durante 3 horas. Se recuperan 3,15 g de celulosa oxidada, que se presenta siempre con el aspecto de fibras de color blanco. Determinación de la tasa de oxidación: 200 mg de celulosa se han disuelto en 2 ml de NaOH 0,5 M y se han diluido con 8 ml de agua. Se ha probado la solución con una solución estándar de HCl 0,05 M hasta la neutralidad, utilizando la fenolftaleína como indicador. Se ha hecho un blanco sin adición de celulosa. El contenido en ácido carboxílico medido de este modo es de un 14 %.

[0067] Ejemplo 2: se han colocado de forma separada 3,29 g de fibras de TENCELL® y 2,2 g de fibras de Rayón® dentro del compartimento B del reactor (figura 1B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono supercrítico (40 °C y 8 MPa (80 bares)). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 1. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 9 MPa (90 bares) durante 5 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se realiza un "lavado por dilución" del reactor generando un caudal de fuga en el reactor al mismo tiempo que se mantiene la presión, por medio de la bomba que aporta el CO₂ puro a presión. Tras la despresurización, las fibras tratadas se retiran del reactor y se lavan 3 veces con una mezcla de agua : isopropanol (1 : 1) y a continuación con el isopropanol puro para quitar el agua. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo de color blanco con un contenido en ácido carboxílico de un 16 % en el caso de las fibras de TENCELL® y de un 17 % en el caso de las fibras de Rayón®.

[0068] Ejemplo 3: se han colocado 3,1 g de fibras de TENCELL®, 2,7 g de fibras de Rayón® y un trozo de una esponja Spontex® de 1,5 g de forma separada dentro del compartimento B del reactor (figura 1B), que a continuación se llena con el dióxido de carbono supercrítico (40 °C y 8 MPa (80 bares)). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 1. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 9 MPa (90 bares) durante 7 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se realiza un "lavado por dilución" del reactor generando un caudal de fuga en el reactor al mismo tiempo que se mantiene la presión, por medio de la bomba que aporta el CO₂ puro a presión. Tras la despresurización, las fibras tratadas, de color blanco, se retiran del reactor y se lavan 3 veces con una mezcla de agua : isopropanol (1 : 1) y a continuación con el isopropanol puro para quitar el agua.

[0069] El contenido en ácido carboxílico es de un 17 % en el caso de las fibras de TENCELL®, de un 18,5 % en el caso de las fibras de Rayón® y de un 17 % en el caso de la esponja.

[0070] Ejemplo 4: se han colocado 4,05 g de fibras de TENCELL®, 2,9 g de fibras de Rayón® y un trozo de una esponja Spontex® de 1,3 g dentro del compartimento B del reactor (figura 1B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono supercrítico (40 °C y 8 MPa (80 bares)). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 1. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 9 MPa (90 bares) durante 2,2 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se realiza un "lavado por dilución" del reactor generando un caudal de fugas en el reactor al mismo tiempo que se mantiene la presión, por medio de la bomba que aporta el CO₂ puro a presión. Tras la despresurización, las fibras tratadas se retiran del reactor y se lavan 3 veces con una mezcla de agua : isopropanol (1 : 1) y a continuación con el isopropanol puro para quitar el agua. El contenido en ácido carboxílico es de un 11 % en el caso de las fibras de TENCELL®, de un 12 % en el caso de las fibras de Rayón® y de un 11 % en el caso de la esponja. Las fibras de TENCELL® y de Rayón® son de color blanco.

[0071] Se obtienen resultados similares (oxidación controlada) con fibras textiles naturales (algodón, lino, etc.).

[0072] Ejemplo 5: operando en las mismas condiciones que en el ejemplo 4, se procede a la oxidación de un tejido de rayón (tejido y puntos diferentes). El tejido oxidado que se obtiene se esteriliza mediante radiación γ . Su contenido en ácido carboxílico es de un 12 %.

- 5 **[0073]** Ejemplo 6: se han colocado 1,4 g de fibras de Rayón® y 1,5 línteres de algodón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono (42 °C y 10 MPa (100 bares)). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 42 °C y 10 MPa (100 bares) durante 15 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. El contenido en ácido carboxílico es de un 15,9 % en el caso de las fibras de Rayón® y de un 6,4 % en el caso de los línteres de algodón.
- 10 **[0074]** Ejemplo 7: se han colocado 2,9 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono (40 °C y 7,5 MPa (75 bares)). Se introducen entonces 2,5 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 7,5 MPa (75 bares) durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase gaseosa densificada. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 10 %.
- 15 **[0075]** Ejemplo 8: se ha colocado 1 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con dióxido de carbono (40 °C y 7,5 MPa (75 bares)). Se introducen entonces 2,5 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 7,5 MPa (75 bares) durante 15 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase gaseosa densificada. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 15,9 %.
- 20 **[0076]** Ejemplo 9: se han colocado 3 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono (34 °C y 9,5 MPa (95 bares)). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 34 °C y 9,5 MPa (95 bares) durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 10 %.
- 25 **[0077]** Ejemplo 10: se han colocado 3,4 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono (23 °C y 8,5 MPa (85 bares)). Se introducen entonces 68 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 23 °C y 8,5 MPa (85 bares) durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 3,2 %.
- 30 **[0078]** Ejemplo 11: se han colocado 2,9 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono supercrítico (60 °C y 100 bares). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 60 °C y 10 MPa (100 bares) durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material con un contenido en ácido carboxílico de un 18,6 %.
- 35 **[0079]** Ejemplo 12: se han colocado 3 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono (42 °C y 18 MPa (180 bares)). Se introducen entonces 33 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 42 °C y 18 MPa (180 bares) durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 11 %.
- 40 **[0080]** Ejemplo 13: se han colocado 3,2 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono supercrítico (41 °C y 9,5 MPa (95 bares)). Se introducen entonces 52 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 41 °C y 9,5 MPa (95 bares) durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 14,4 %.
- 45 **[0081]** Ejemplo 14: se han colocado 1,65 g de fibras de Rayón y 0,91 g de línteres de algodón dentro del
- 50
- 55
- 60
- 65

compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono subcrítico (40 °C y 5,7 MPa). Se introducen entonces 2,5 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 5,7 MPa durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase gaseosa densificada. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 11 % en el caso del Rayón y de un 4 % en el caso de los línteres de algodón.

[0082] Ejemplo 15: se han colocado 1,56 g de fibras de Rayón y 1,02 g de línteres de algodón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el nitrógeno comprimido (40 °C y 8 MPa). Se introducen entonces 2,5 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 8 MPa durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase gaseosa densificada. Al terminar la reacción, se procede a un lavado por dilución introduciendo el nitrógeno a presión al mismo tiempo que se mantiene un caudal de fuga. Se procede a continuación a un lavado con la mezcla de isopropanol y agua en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 14 % en el caso del rayón y de un 6 % en el caso de los línteres de algodón.

[0083] Ejemplo 16: se ha colocado 1 g de fibras de Rayón dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el argón comprimido (40 °C y 7,5 MPa). Se introducen entonces 2,5 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 7,5 MPa durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase gaseosa densificada. Al terminar la reacción, se procede a un "lavado por dilución" del reactor generando un caudal de fuga en el reactor al mismo tiempo que se mantiene la presión, por medio de la bomba que aporta el argón puro a presión. Se procede a continuación a un lavado con la mezcla de isopropanol/agua en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material fibroso homogéneo con un contenido en ácido carboxílico de un 14,4 %.

[0084] Ejemplo 17: se han colocado 3,01 g de glucomanano (ref. M1HCO, Kalis, Francia) dentro de un vaso que contiene una varilla magnética y se cierra por medio de una membrana de teflón. Este vaso se coloca dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono supercrítico (40 °C y 7,5 MPa). Se introducen entonces 5 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 7,5 MPa durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material homogéneo en polvo con un contenido en ácido carboxílico de un 7,8 %.

[0085] Ejemplo 18: se han colocado 3,15 g de almidón de patata (Roquette, Francia) dentro de un vaso que contiene una varilla magnética y se cierra por medio de una membrana de teflón. Este vaso se coloca dentro del compartimento B del reactor (figura 2B), que se llena a continuación con el dióxido de carbono supercrítico (40 °C y 7,5 MPa). Se introducen entonces 5 g de dióxido de nitrógeno dentro del reactor de acuerdo con el protocolo 2. La reacción se realiza por agitación a 40 °C y 7,5 MPa durante 4 horas. Las condiciones reactivas y la relación CO₂/NO₂ utilizadas definen una fase líquida expandida. Al terminar la reacción, se procede al lavado y al tratamiento de la muestra en las mismas condiciones que en el ejemplo 2. Se recupera entonces un material homogéneo en polvo con un contenido en ácido carboxílico de un 8,1 %.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de oxidación controlada de oligo- y/o de polisacáridos que contiene unos grupos de hidroxilos primarios $-\text{CH}_2\text{OH}$ libres, por medio de un agente oxidante, **que se caracteriza porque** se realiza la reacción de oxidación en un fluido densificado inerte frente a los agentes oxidantes que se aplican.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** dicho fluido es un gas inerte.
- 10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, **que se caracteriza porque** dicho gas inerte está seleccionado entre los gases nobles, CO_2 , el dinitrógeno, los gases perhalogenados, y sus mezclas.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, **que se caracteriza porque** dicho gas inerte está seleccionado entre el CO_2 , el dinitrógeno o el argón, o sus mezclas.
- 15 5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **que se caracteriza porque** dicho fluido se presenta en forma de una fase gaseosa densificada.
6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **que se caracteriza porque** dicho fluido se presenta en forma de una fase líquida expandida.
- 20 7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, **que se caracteriza porque** el o los gases inertes se utilizan mezclados con otros co-disolventes líquidos.
- 25 8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, **que se caracteriza porque** el agente oxidante es el dióxido de nitrógeno, es decir, el NO_2 , el dímero N_2O_4 o sus mezclas, utilizados en caso necesario en presencia de oxígeno.
- 30 9. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **que se caracteriza porque** se opera en un sistema confinado, sometido a presión a una temperatura del orden de entre 20 y 60 °C, y a una presión de 2 a 40 MPa (de 20 a 400 bares).
- 35 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **que se caracteriza porque** se opera a una temperatura de entre 20 y 40 °C y a una presión de entre 6 y 18 MPa (de 60 a 180 bares).
- 40 11. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, **que se caracteriza porque** se coloca a los polisacáridos dentro de un reactor confinado, que a continuación se llena con el fluido densificado inerte.
12. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **que se caracteriza porque** el agente oxidante se utiliza en exceso con respecto a la cantidad de CH_2OH que se desea oxidar.
- 45 13. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **que se caracteriza porque** al final de la reacción, se elimina NO_2 generando un caudal de fuga en el reactor manteniendo al mismo tiempo la presión de forma constante por encima de o al mismo nivel que la presión de trabajo.
14. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **que se caracteriza por** la utilización de celulosa, de almidón o de glucomanano en calidad de polisacárido.

Figura 1A

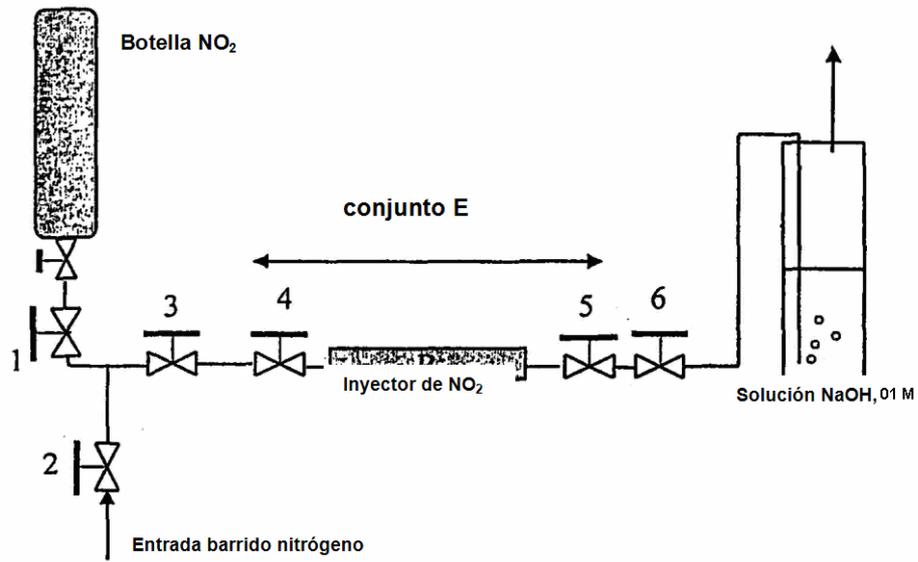
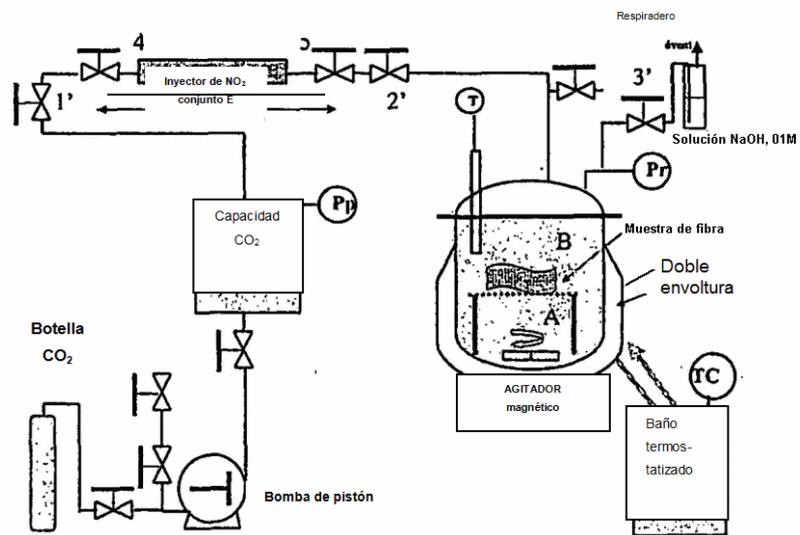


Figura 1B



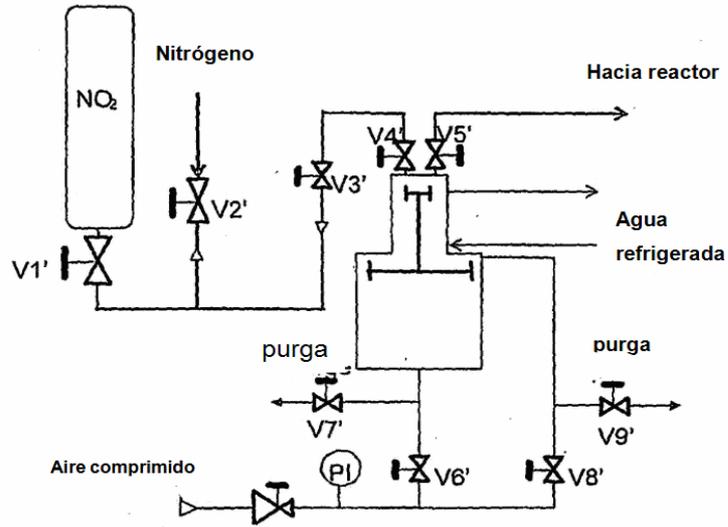


Figura 2A

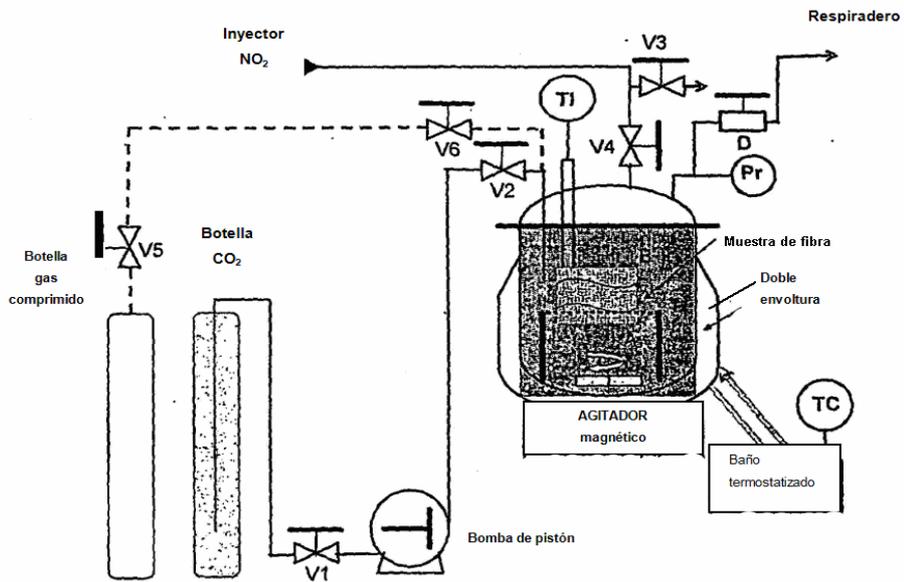


Figura 2B

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • US 531283 A [0004]
- US 2423707 A, Kenyon [0005]
- US 3364200 A, Ashton [0005]
- US 5180398 A, Boardman et Saferstein [0005]
- US 5914003 A, Kosowski [0005]

15