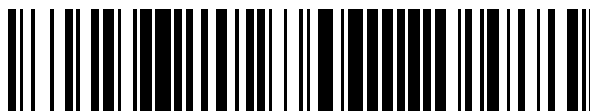


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 807**

51 Int. Cl.:

C08L 1/00 (2006.01)

C08J 3/12 (2006.01)

C08B 15/08 (2006.01)

C08L 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2014** **PCT/AT2014/000202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015** **WO15054711**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2014** **E 14838769 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017** **EP 3058022**

54 Título: **Cuerpo moldeado celulósico tridimensional, procedimiento para su fabricación y su uso**

30 Prioridad:

15.10.2013 AT 7942013

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.10.2017

73 Titular/es:

LENZING AG (100.0%)
Werkstrasse 2
4860 Lenzing, AT

72 Inventor/es:

HÄUBL, MARTIN;
INNERLOHINGER, JOSEF y
SCHIRK, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 639 807 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

Cuerpo moldeado celulósico tridimensional, procedimiento para su fabricación y su uso

La presente invención describe un novedoso tipo de partículas de celulosa II, así como también procedimientos adecuados de fabricación. Las propiedades de estas partículas hacen que sean especialmente apropiadas para su
5 utilización en productos cosméticos y farmacéuticos. Las partículas se destacan por una estructura fina esponjosa en su interior, que está rodeada por una envuelta exterior compacta.

Estado de la técnica

Los polvos celulósicos y otros sistemas que contienen celulosa en forma de partículas, ya se conocen de larga data, habiéndose también dado en este campo y en especial en los últimos años múltiples nuevos desarrollos. Los más
10 difundidos son polvos fibrosos secos originados por desmenuzamiento de pasta papelera mediante grupos adecuados. En función de la pasta papelera utilizada y del tipo de preparación (desmenuzamiento más eventuales modificaciones), es posible generar las calidades más diversas. Al respecto, en la presente también puede considerarse como variante el caso en que no se desmenuza pasta papelera, sino directamente plantas o partes de
15 plantas. Sin embargo, en este caso, las partículas obtenidas contienen, además de celulosa, también otras sustancias tales como lignina o hemicelulosas en proporciones elevadas y presentan importantes oscilaciones en cuanto a su homogeneidad. Debido a la estructura macromolecular de la celulosa, todos los polvos descritos hasta la actualidad son fibrosos, es decir, las partículas presentan una marcada relación L/D.

Otra clase ampliamente difundida de polvos celulósicos son las denominadas celulosas microcristalinas (MCC). Durante la fabricación de las MCC a partir de pasta papelera tiene lugar, además del desmenuzamiento mecánico,
20 también un tratamiento con ácido, con lo cual se descomponen las porciones amorfas de la celulosa y se origina un material con una elevada porción cristalina. En función del curso del procedimiento, es posible llevar los distintos cristallitos a diversas formas. En este caso, además de las partículas fibrosas, son también posibles agregados/aglomerados en forma casi esférica. En el caso de la MCC o del polvo celulósico fibroso convencional, las posibilidades de incorporar o aplicar materiales adicionales en las partículas son limitadas. Una aplicación de aditivos
25 es posible solamente como revestimiento o como inclusión en los agregados o bien aglomerados. En este caso, un procedimiento frecuentemente utilizado es la granulación, durante la cual aumentan de tamaño las partículas finales deseadas a partir de partículas más pequeñas. En parte, estas partículas de partida propiamente dichas han sido fabricadas antes nuevamente mediante molienda, lo que hace que el proceso en su conjunto sea complicado.

Todos los materiales descritos hasta ahora presentan la misma microestructura, es decir, una disposición de las
30 moléculas de celulosa que, en la bibliografía especializada, se denomina como "tipo de estructura" -en este caso, la estructura de celulosa I-. Este tipo es aquel que es formado por las plantas y que tampoco se modifica por medio de los procedimientos que se emplean durante la fabricación de las partículas ya descritas.

Además de la celulosa I, existe otro tipo de estructura más frecuente, designado como celulosa II y que representa la forma termodinámicamente más estable. Ambos tipos de estructura pueden diferenciarse mediante rayos X o también
35 mediante RMN. Mediante su disolución en disolventes adecuados y subsiguiente regeneración, la celulosa I puede transformarse en celulosa II. Este proceso se aplica también en procedimientos empleados en la industria para la fabricación de fibras, entre otros en el procedimiento de viscosa y de lyocell. En tiempos más recientes, existe también una pluralidad de publicaciones referidas al tema "líquidos iónicos como disolventes para celulosa", en donde en este caso todavía está pendiente una implementación a gran escala. Una ventaja de todos estos procedimientos es que,
40 gracias a la disolución y subsiguiente regeneración de la celulosa, es posible una configuración claramente más variable de las partículas. Así, en este caso, también son posibles partículas esféricas efectivamente nativas, sin que sea necesario ensamblarlas como subunidades como en el caso de la MCC. Otra ventaja consiste en el hecho de que durante el desarrollo de los procedimientos también es posible incorporar directamente sustancias adicionales en las partículas, y por supuesto también aplicarlas superficialmente.

Además de estos polvos secos de partículas fibrosas o esféricas, también existen suspensiones de partículas
45 celulósicas, frecuentemente designadas también como geles de celulosa. El método más sencillo para su fabricación consiste en dispersar un polvo de celulosa adecuado en agua. Sin embargo, la tendencia es utilizar procedimientos y materiales claramente más sofisticados. En los últimos tiempos, son de especial interés las suspensiones de celulosa en micro- y nano-escala. Se presentan bajo las designaciones más diversas tales como, por ejemplo, celulosa microfibrilada (MFC) o nanocelulosa. Dichos materiales pueden fabricarse ahora en base a celulosa I o celulosa II. Al
50 respecto, los procedimientos para la fabricación suelen ser muy complicados, consumen mucha energía y su aplicación a gran escala es limitada.

Como ya muestra este panorama general, el experto en la técnica conoce una pluralidad de sistemas de partículas
55 celulósicas entre los cuales puede elegir. Así, también son numerosos los campos de aplicación de las partículas celulósicas y abarcan desde el campo de las obras civiles a través del refuerzo de materiales sintéticos, hasta farmacia y cosmética. Mediante las partículas conocidas, es posible abarcar muchas aplicaciones, lo cual, sin embargo, está ocasionalmente vinculado con complicaciones adicionales, ya que los requisitos para los materiales disponibles no se satisfacen por completo y son necesarias etapas de elaboración (modificaciones) adicionales.

Además de la celulosa pura (en especial, también en cosmética), se utilizan varios derivados celulósicos (como, por ejemplo, metilcelulosa o carboximetilcelulosa), que son parcialmente solubles en agua. Además, existe una pluralidad de partículas en una base de partida mineral o sintética, en donde especialmente en estas últimas las posibilidades de modificación son claramente más variadas. Precisamente los productos cosméticos costosos contienen una pluralidad de sustancias constitutivas para lograr los efectos deseados, lo que por supuesto hace que su formulación sea un proceso complejo.

El documento US 2010/0297445 describe la fabricación de esferas de polímeros, entre otros de esferas celulósicas a partir de una solución de celulosa en los denominados disolventes orgánicos tales como acetato de 1-metil-3-metil-imidazolio usando una granuladora sumergida. Las esferas son seguidamente secadas por medio de un intercambio de disolventes. Respecto a la estructura interior de estas esferas, no hay nada publicado. Tampoco en cuanto a la elaboración final de las esferas después de su conformación, tales como, por ejemplo, lavado o separación de disolvente residual, no se proporcionan más detalles específicos.

El documento WO 2009/036480 A1 describe la fabricación de partículas de celulosa esféricas a partir de una solución de celulosa lo más amorfa posible, teniendo lugar varias etapas de desmenuzamiento. Dicho documento describe que en la primera etapa de desmenuzamiento es posible utilizar, además de otros agregados, también una granuladora sumergida. No se describe qué tipo de estructura tiene el producto intermedio así fabricado.

A continuación se continúa desmenuzando el producto intermedio así fabricado en un estado nunca secado.

En el documento WO 2009/037146 también se describen perlas celulósicas. Las mismas están reticuladas mediante diversos procedimientos para elevar su resistencia mecánica. La reticulación también tiene como efecto una pérdida casi completa de la capacidad de hinchamiento de las perlas celulósicas.

El documento WO 02/57319 describe esferas de celulosa monodispersas, pero no hace menciones cuantitativas acerca de su estructura interna. Estas esferas se fabrican a partir de soluciones con un máximo de 10% en peso de celulosa; sin embargo, en los ejemplos se trabaja con un máximo de 4% de celulosa, lo que permite llegar a la conclusión de que no fue posible la utilización de soluciones de celulosa más altamente concentradas con la invención de acuerdo con el documento WO 02/57319.

El documento US 2004/011690 describe la fabricación de perlas celulósicas para su utilización en cosmética, farmacia o campos similares. Las perlas celulósicas se forman mediante aglomeración de celulosa microcristalina con aditivos adicionales. Por ello, las perlas celulósicas son más bien un microgranulado o bien aglomerado, y no una partícula compacta de celulosa. No se describe con detalle la estructura de las perlas celulósicas.

Puede encontrarse una reseña sobre perlas celulósicas en: "M. Gericke et. A., Functional Cellulose Beads: Preparation, Characterization and Applications. Chemical Reviews 113, 2013, p. 4512-4836". Sin embargo, los métodos de fabricación descritos se limitan en su mayor parte a métodos de laboratorio. Si bien se mencionan diferentes morfologías, no se describen en detalle, y solamente se señala la relación entre fabricación y estructura. La mayor parte del artículo se ocupa de la funcionalización ulterior de las perlas celulósicas.

Una descripción más detallada de la relación entre la fabricación de perlas celulósicas y su estructura puede encontrarse en: "J. Trygg et. al., Physicochemical design of the morphology and ultrastructure of cellulose beads. Carbohydrate Polymers 93, 2013, p. 291-299". Se describe el sistema de disolventes NaOH-urea con concentraciones de celulosa de hasta el 6%. En determinadas condiciones, de acuerdo con dicho documento, fue posible generar estructuras de núcleo y envuelta, en donde, sin embargo, la envuelta tiene un espesor de tan sólo unos pocos µm. Solamente en condiciones de regeneración extremas (ácido nítrico 10 molar) puede incrementarse el espesor de la piel a 50 µm; por lo demás, es difícil influir sobre dicha espesor. No se proporciona una caracterización más exacta de la envuelta (por ejemplo, en comparación con el núcleo).

Por lo tanto, como resumen se debe comprobar que, en el estado de la técnica, para utilizaciones en cosmética y farmacia, solamente se habían fabricado aquellas partículas celulósicas con propiedades funcionales tales como una liberación lenta y controlada ("Slow Release") de principios activos farmacéuticos o cosméticos, modificación de las propiedades debido a influencias externas, por ejemplo propiedades de presión ("Respuesta a los estímulos") y ("Refuerzo sensorial") en emulsiones de aceite/agua, que habían sido fabricadas por aglomeración de partículas aún más pequeñas. Un procedimiento de múltiples etapas de este tipo es correspondientemente complicado y, por lo tanto, costoso. Entre otros, la etapa de la molienda para la fabricación de las subpartículas consume mucha energía. Por otra parte, si bien en el estado de la técnica ya se conocen partículas celulósicas con los tamaños requeridos para sus utilizaciones arriba mencionadas, dichas partículas no presentan, sin embargo, las propiedades funcionales mencionadas con anterioridad.

Planteamiento del problema

A la vista del estado de la técnica, y en especial en los campos de aplicación de elevado valor económico de cosmética y de farmacia, sigue existiendo una necesidad de partículas de celulosa con propiedades correspondientemente mejoradas. Las partículas deberían tener dichas propiedades ya originalmente y no obtenerlas solo mediante una etapa adicional en la fabricación ni mediante la adición de otros coadyuvantes como es necesario

en parte hasta ahora. Al respecto, las siguientes características son de especial interés: una liberación lenta y controlada -"Slow Release"- de principios activos (farmacéuticos o cosméticos), modificación de las propiedades por influencias externas- respuesta a los estímulos - (por ejemplo, a la presión), una mejor aptitud para hincharse, una estructura interna definida (por ejemplo, una estructura de núcleo-envolvente claramente definida, fabricable de manera reproducible) y una aptitud superficial definida. Estas funcionalidades, y eventualmente otras, deberían introducirse de manera definida durante la fabricación de las partículas. Adicionalmente, los procedimientos de fabricación han de ser realizables de la manera más sencilla posible y con ello a gran escala. Gracias a la funcionalidad múltiple de estas partículas, en el caso ideal debería también simplificarse la formulación y fabricación de los productos finales, ya que en este caso se requiere en conjunto una menor cantidad de sustancias constitutivas. Podría resultar otra ventaja cuando mediante dichas novedosas partículas de celulosa también sea posible reemplazar los materiales sintéticos. Con ello se podía tener en cuenta la mayor demanda de productos obtenidos a partir de materias primas renovables.

La solución de acuerdo con la invención del objetivo arriba consistía entonces en constituir las partículas de celulosa no a partir de subpartículas, sino en fabricarlas en una sola etapa. Al respecto, un hito especial es la elección de los correspondientes parámetros del procedimiento, porque por medio de éstos ya se definen las propiedades de las partículas.

Descripción de la invención

Este objetivo pudo lograrse entonces mediante un cuerpo moldeado celulósico tridimensional de acuerdo con la reivindicación 1, que presenta una estructura de núcleo-envolvente ópticamente detectable, presentando la envolvente una densidad superior y una cristalinidad inferior en comparación con las del núcleo, y presentando el núcleo una estructura similar a la de una esponja. "Ópticamente detectable" significa, en relación con esta invención, que la estructura de núcleo y envolvente puede determinarse mediante microscopia óptica, espectroscopia de rayos X y/o espectroscopia RMN. En este caso, la microscopia es adecuada tanto para muestras secas como también hinchadas. En cambio, los rayos X se limitan a muestras secas, en especial secadas al aire, y la espectroscopia RMN se limita a cuerpos moldeados en estado hinchado. Esto debe atribuirse a la necesidad de preparar las muestras. Dado que los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención se fabricaron a partir una solución de celulosa, presentarán siempre el tipo de estructura de celulosa II.

La envolvente del cuerpo moldeado de acuerdo con la invención presenta una densidad relativa del 65 al 85%, y el núcleo presenta una densidad relativa del 20 al 60%. En este caso, la densidad relativa se refiere a la celulosa compacta. El espesor de la envolvente oscila entre 50 µm y 200 µm.

La relación entre el espesor de la envolvente y el diámetro total del cuerpo moldeado oscila entre 1:5 y 1:50. Es preferible que los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención sean esencialmente esféricos, pero también pueden ser cilíndricos, elipsoides u ovoides. La relación entre los semiejes (longitud : diámetro) del cuerpo moldeado no supera 3:1.

En función de la finalidad de su utilización, los cuerpos moldeados según la invención pueden ser objeto de utilización ulterior sea en estado seco o en estado nunca secado, en donde la variante nunca secada de las perlas celulósicas presenta preferiblemente un contenido de humedad de 25-300% en peso, referido a la cantidad de celulosa.

De acuerdo con la finalidad de su utilización, los cuerpos moldeados según la invención pueden contener sustancias aditivas, que se incorporaron durante su fabricación. Estas sustancias aditivas se eligen preferiblemente del grupo que contiene ZnO, TiO₂, CaCO₃, CaCl₂, caolín, Fe₂O₃, hidróxido de aluminio, pigmentos de color a base de materiales sintéticos, carbón activado, materiales superabsorbentes, materiales de cambio de fase, agentes ignífugos, biocidas, quitosano, así como otros polímeros y biopolímeros. Además, los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención presentan una elevada capacidad de retención de agua (WRV, Wasserrückhaltevermögen). La WRV se encuentra, después de dos horas de hinchamiento en agua VE para perlas celulósicas secadas bajo presión normal, normalmente en el intervalo del 70-90% en peso, en el caso de perlas celulósicas secadas bajo CO₂ supercrítico o liofilizadas, en el intervalo de 120-150% en peso.

Objeto de la presente invención es, además, un procedimiento para fabricar el cuerpo moldeado celulósico tridimensional arriba descrito, de acuerdo con la invención, con una estructura de núcleo-envolvente ópticamente detectable, caracterizado porque comprende las siguientes etapas de fabricación:

a. disolución de la celulosa de acuerdo con el proceso de lyocell, de manera de obtener una solución al 10 a 15% en peso de celulosa;

b. extrusión de la solución de celulosa obtenida en la etapa a. sin intersticio de aire, directamente en un baño de precipitación.

c. proceso de regeneración, en donde, durante la entrada de la solución de celulosa en el baño de precipitación, la diferencia entre las concentraciones de NMMO de solución de celulosa y baño de precipitación debería representar el 15-78% en peso, preferiblemente el 40-70% en peso, y la diferencia entre la temperatura de la solución de celulosa y el baño de precipitación debería representar 50-120 K, preferiblemente 70-120 K, y de manera especialmente preferible 80-120 K;

d. proceso de lavado de acuerdo con el principio de percolación, con por lo menos un etapa de lavado alcalina, preferiblemente con un pH 9-13;

e. opcionalmente, un proceso de secado, mediante el cual la piel externa del cuerpo moldeado no se lesiona abrasivamente,

- 5 en donde el lavado mencionado en el punto d. tiene lugar preferiblemente en múltiples etapas y a contracorriente y contiene por lo menos una etapa alcalina.

Como procesos de disolución se tienen en cuenta, por ejemplo, el procedimiento de viscosa, de lyocell o de cupramonio; también es posible la disolución de la celulosa en NaOH o en líquidos iónicos adecuados. En términos generales, la invención no se limita a disolventes o bien a procesos determinados, sino que mediante la utilización de diferentes procedimientos es posible influir adicionalmente sobre la estructura de las partículas obtenidas. Sin embargo, se prefiere el procedimiento de lyocell, fundamentalmente conocido por el experto en la técnica, que ha sido descrito entre otros en el documento EP 0356419. Durante la fabricación de masa de hilatura, pero en cada caso antes de la extrusión, es posible incorporar sustancias adicionales, como ya se describió con anterioridad. A partir de la solución de la celulosa tiene lugar la conformación, durante la cual - en especial durante el proceso de la precipitación - debe prestarse atención a que no se formen estructuras fibrosas. Este no es un requisito trivial, dado que debido a su estructura macromolecular, la celulosa tiene la tendencia a formar dominios fibrosos. Este problema se resuelve llevando la solución de celulosa a su forma deseada primeramente sin un cizallamiento esencial, y seguidamente también se seleccionan de manera correspondiente las condiciones para la regeneración. En este caso, es absolutamente necesario que la solución de celulosa sea extrudida directamente, es decir, sin intersticio de aire, en un baño de precipitación, y que en el desmenuzamiento del cordón de solución tenga lugar de una manera tal que esencialmente resulten partículas de igual tamaño. Grupos adecuados para esta etapa comprenden granuladores sumergidos o de extrusión, en donde además de partículas esféricas también es posible generar cilindros, elipsoides de rotación u ovoides. Los grupos arriba mencionados también satisfacen los requisitos adicionales para el proceso de fabricación. A saber, las partículas generadas han de presentar un tamaño lo más unitario posible, siendo posible controlar las propiedades por medio de los parámetros del procedimiento. Al mismo tiempo, el procedimiento ha de presentar un elevado rendimiento.

Los granulados de diversos tamaños pueden fabricarse a partir de masa de hilatura de lyocell, por ejemplo con una granuladora sumergida de la empresa Econ del tipo EUP50, en donde de acuerdo con la realización de placa perforada y orificio de tobera son posibles elevados rendimientos de 2 a 30 kg/h - calculados respecto del producto final lavado y secado al 100% de celulosa, libre de NMMO. En este caso, las perlas generadas pueden separarse del agua de proceso por medio de un secador centrífugo mecánico. En otras realizaciones, es posible implementar tales separaciones entre sólidos y líquidos por ejemplo mediante hidrociclones, centrífugas de empuje o también mediante tamices o cribas. Las granuladoras pueden obtenerse en diversos tamaños en el mercado y gracias a la sencillez del procedimiento para la granulación de la masa de hilatura, es relativamente sencillo un aumento a gran escala. Así, por ejemplo, con una única granuladora del tipo EUP 3000 es posible producir aproximadamente 5000 toneladas de pequeñas esferas por año. Por otra parte, otros fabricantes ponen a disposición máquinas de una capacidad aún mayor.

En otra realización, mediante toberas de lyocell especiales, con diámetro de los orificios de tobera de 0,5 a 5 mm, también es posible producir cordones de celulosa que después de un tramo de lavado son introducidos en una granuladora de extrusión. A este respecto, es crítico el lavado final, la aportación y la introducción de los cordones individuales en la granuladora de extrusión, por cuanto que los cordones son muy flexibles. De esta manera, es posible obtener granulados de forma cilíndrica.

La viscosidad de la solución de celulosa tiene también una gran influencia sobre las propiedades de las partículas obtenidas, por cuanto que dicha solución domina normalmente también la diferencia de viscosidades entre la solución de celulosa y el baño de precipitación. Es preferible que el baño de precipitación sea acuoso (con una viscosidad en el intervalo de 1 Pa.s); sin embargo, mediante la adición de agentes espesantes (polímeros) también es posible elevar claramente la viscosidad del baño de precipitación. Una menor diferencia de la viscosidad conduce a una envolvente más delgada. De acuerdo con la invención, se prefiere una diferencia de viscosidad entre la solución de celulosa y el baño de precipitación de por lo menos 600 Pa.s, preferiblemente en el intervalo de 750-1200 Pa.s (referido a la viscosidad nula).

El espesor de la envolvente se ve influenciado de manera determinante por la diferencia de concentraciones de NMMO en la entrada de la solución de celulosa en el baño de precipitación. Cuanto mayor sea esta diferencia tanto más gruesa será la envolvente del cuerpo moldeado fabricado de acuerdo con la invención. La diferencia de concentraciones se hace máxima, cuando como baño de precipitación se utiliza agua pura, y cuando en el lado de entrada de la solución de celulosa, el baño de precipitación es objeto de una mezcladura a fondo de manera que la totalidad de NMMO sea inmediatamente transportada y evacuada.

El espesor de la envolvente también es influenciado por la diferencia de temperaturas en la entrada de la solución de celulosa en el baño de precipitación. Cuanto mayor sea esta diferencia de temperaturas tanto más gruesa será la envolvente del granulado fabricado de acuerdo con la invención.

Junto a la posibilidad de una granulación sumergida en un baño de precipitación líquido, existe también la posibilidad de la coagulación en un medio gaseoso.

El principio preferido del procedimiento para el lavado final del cuerpo moldeado de acuerdo con la invención a gran escala, es el lavado a contracorriente, a efectos de mantener la cantidad de agua necesaria para el lavado y los costos de recuperación dentro de ciertos límites. A efectos de lograr la pureza requerida de los cuerpos moldeados, para ello son necesarios de 10 a 12 etapas de lavado. En el caso de reducidos contenidos residuales de NMMO, es además ventajoso elevar la temperatura del agua de lavado. En este caso se prefiere una temperatura del agua de lavado de 60°C a 100°C. A efectos de separar de manera eficiente también cantidades reducidas de productos de descomposición del disolvente, es adicionalmente necesaria una etapa alcalina, utilizando preferiblemente valores de pH de 9-13.

Como procedimiento para el lavado a gran escala de acuerdo con la invención son fundamentalmente adecuados en especial todos los tipos de extracción de sólidos-líquidos en funcionamiento continuo o por lotes. Sin embargo, se prefieren procedimientos de acuerdo con el principio de percolación, es decir, con un lavado a contracorriente cruzado. Dispositivos adecuados para ello comprenden entre otros extractores de tipo carrusel o extractores del tipo constructivo De Smet, Crown o Bollmann. Para ello también son adecuadas las cascadas. Extractores de este tipo se utilizan, por ejemplo, en la maceración. Centrífugas de empuje serían también básicamente adecuadas, pero para el procedimiento de acuerdo con la invención es importante evitar en lo posible un cizallamiento o una carga de compresión de los granulados, por lo que las centrífugas no entran más bien en consideración. También son adecuadas columnas de acuerdo con el principio de intercambio iónico, en donde el disolvente para la celulosa se expulsa preferiblemente a través de la columna desde arriba hacia abajo. Estas columnas pueden también disponerse de nuevo en forma de cascadas.

En cuanto a las múltiples posibilidades de utilización de los productos fabricados de acuerdo con la invención, es importante separar el NMMO en la medida de lo posible sin dejar restos, ya que el NMMO puede tener un efecto oxidante sobre algunas sustancias activas, que posteriormente se incorporan en los productos.

Después del lavado del granulado debería separarse la humedad adherida excedente de las partículas, a efectos de minimizar los costos del secado y para hacer que el granulado sea fluible. Grupos adecuados para ello comprenden centrífugas y decantadoras, así como filtros pasabanda que pueden ser hechos funcionar de manera continua o discontinua.

Como etapa adicional del proceso, después del lavado del granulado, también puede seguir una etapa de esterilización al vapor de agua. Mediante la esterilización al vapor de agua disminuye la capacidad de retención de agua de las perlas celulósicas que nunca han sido secadas y puede tener lugar de manera más eficaz la separación preliminar del agua antes del secado.

En cuanto a la utilización en cosmética, en donde muchos productos son formulaciones o emulsiones acuosas, las partículas que nunca han sido secadas con una humedad definida son una realización preferida de esta invención. De esta manera, después de la regeneración y lavado final del disolvente, se conserva la estructura porosa presente, muy abierta, y las partículas de celulosa tienen una gran capacidad de absorción y son accesibles.

Además, gracias a la coagulación de la masa de hilatura y con la ayuda de los grupos arriba mencionados, se forma una estructura de núcleo/envolvente. Esta estructura de núcleo/envolvente se muestra gracias a una piel exterior (envolvente) transparente compacta así como con ayuda de una parte interior (núcleo) blanco de tipo esponja de las pequeñas esferas.

Esta estructura es responsable de las propiedades de liberación controlada de los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención durante el suministro de los principios activos cosméticos y farmacéuticos, por cuanto que los principios activos, que se encuentran fácilmente disponibles en el interior esponjoso, han de superar la piel exterior compacta durante el suministro. El suministro de los principios activos se retarda de esta manera. El espesor y la estructura de esta piel exterior de las pequeñas esferas pueden alterarse mediante la modificación de los parámetros del medio de precipitación.

Entre la etapa d. y la etapa e. puede tener lugar un tratamiento con enzimas, a efectos de conferir las propiedades funcionales correspondientes al cuerpo moldeado de acuerdo con la invención, como se describe detalladamente más abajo. A tal efecto se utilizan preferentemente una o más enzimas seleccionadas del grupo que contiene exo- y endo-1,4-b-glucanasas, glucosidasas y xilanasas. De manera sorprendente, mediante un tratamiento enzimático de las partículas de acuerdo con la invención no solamente se ataca la superficie (ésta se alisa) sino también sobre la estructura porosa en el interior. A partir de ello, puede llegarse a la conclusión de que las enzimas pueden penetrar en el interior de la partícula. De esta manera, conforme a la invención, mediante un tratamiento enzimático puede ajustarse sin escalones la resistencia mecánica de la partícula. Además, esto demuestra que las enzimas o proteínas pueden penetrar en el interior de las pequeñas esferas y que es posible una carga de las pequeñas esferas más fácilmente accesibles de esta manera con estas sustancias. El tratamiento de las pequeñas esferas con enzimas demuestra también que tanto las enzimas como las proteínas pueden ser absorbidas por las pequeñas esferas. En caso de un correspondiente secado también es posible encapsular o inmovilizar dichas enzimas o proteínas.

La formación de esta estructura de núcleo/envolvente también permite fabricar pequeñas esferas con las denominadas propiedades de respuesta a los estímulos. Así, por una parte, es posible modificar drásticamente la elasticidad de las pequeñas esferas mediante la conformación variable de la piel externa, y, por otra parte, es posible modificar tanto el interior de las pequeñas esferas como su piel exterior mediante modificación química o enzimática o mediante la variación de los parámetros del medio de precipitación, de manera que las pequeñas esferas, ya bajo una reducida presión, pueden estallar entre los dedos y con ello liberar deliberadamente su contenido (por ejemplo, conformar un hidrogel). El hidrogel que se origina por el estallido de las pequeñas esferas presenta propiedades cosméticas muy interesantes. Por ejemplo, no puede comprobarse pegajosidad, suciedad ni oleosidad alguna. También el tamaño de partículas y su granulosidad pueden ser ajustados individualmente durante la modificación química, el tratamiento enzimático o también la modificación de los parámetros del baño de precipitación. De esta manera, es posible utilizar las pequeñas esferas también como formadores de textura en cosmética.

Este efecto de respuesta a los estímulos es de especial importancia para el sector de cosmética o de farmacia, por cuanto que, p. ej., los principios activos cosméticos o farmacéuticos, pero también los pigmentos de color o bien los colores de la cosmética decorativa, que han sido introducidos en las pequeñas esferas, pueden liberarse de esta manera selectivamente. Además, las pequeñas esferas pueden emplearse como peeling o exfoliantes con un efecto de respuesta a los estímulos. En este caso, estas pequeñas esferas pueden contener en su interior pigmentos abrasivos o también enzimas que, por medio del estallido al frotarse las pequeñas esferas, son liberados y de esta manera se logra el efecto de peeling deseado. El efecto de respuesta a los estímulos de las pequeñas esferas puede reajustarse individualmente por la duración de la modificación química, del tratamiento en enzimático o también mediante la modificación de los parámetros del medio de precipitación.

Si para determinadas utilidades son ventajosas partículas con solamente un reducido contenido de humedad, es posible secar las partículas de acuerdo con la invención también mediante diversos procedimientos de secado. En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, el proceso de secado tiene lugar mediante secado bajo presión normal, secado bajo corriente, secado en lecho fluidizado, liofilización o secado por CO₂ supercrítico. En este sentido, el secado es un reto, por cuanto que la humedad del producto es muy elevada. En el caso de las perlas celulósicas deben controlarse las humedades del material del 70-75% en peso, en donde para la humedad en equilibrio debe secarse de 10-13% en peso o bien para muchas aplicaciones hasta < 5% en peso. Para no dañar el producto, el secado de acuerdo con la invención debería tener lugar en lo posible sin contacto.

De manera sorprendente, el secado mediante el procedimiento de lecho fluidizado ha manifestado ser cuidadoso y eficiente. Mediante una agitación y desaglomeración permanentes del material se favorece fuertemente la expulsión de la humedad. Además, el secado no produce una abrasión significativa del producto. Además, pueden lograrse elevados rendimientos y tiempos de secado breves. Nuevamente, esto conduce a que el amarilleamiento, que se presenta normalmente debido al efecto de las temperaturas elevadas, es sumamente escaso. Además, el proceso puede implementarse de una manera continua. Los vertidos elevados del material que se presentan en parte en otros procedimientos de secado, conducirían a que la humedad permaneciera durante mucho tiempo entre los granos, con lo cual el tiempo de secado aumenta inmensamente y el prolongado efecto de la temperatura implica además el riesgo de amarilleamiento. Ejemplos de ello serían, por ejemplo, los secadores de cono o los cristalizadores. Mediante la agitación, en estos grupos se origina además un elevado cizallamiento del producto, con lo cual la piel externa experimenta una abrasión y se origina mucho polvo. Además, debido a esta abrasión, cambia también el espesor de la capa de envolvente o bien se destruye ésta, con lo cual se disminuyen o anulan las propiedades de liberación controlada del producto. Por lo tanto, estos grupos no son adecuados para el procedimiento de acuerdo con la invención.

Como alternativa de acuerdo con la invención para el secado en lecho fluidizado, también pueden considerarse secadoras de vibración, que aportan ventajas similares en el secado. Para determinados productos incorporados, estas secadoras pueden ser ventajosas, ya que, en este caso, tiene lugar un secado bajo vacío a temperaturas bajas.

Otra ventaja del procedimiento del procedimiento de secado en lecho fluidizado es que en este caso, en una etapa de proceso puede secarse y además recubrirse con una sustancia adicional ("coating"). Las posibilidades en el proceso de revestimientos son múltiples. Por ejemplo, es posible teñir los granulados con colores, o pueden aplicarse materiales funcionales tales como, por ejemplo, biopolímeros (p. ej., quitosano, etc.), polímeros sintéticos, principios activos cosméticos y farmacéuticos, enzimas, proteínas y agentes de separación como también coadyuvantes para la molienda. También es posible una modificación química de la superficie de las pequeñas esferas en el lecho fluidizado. Por medio del recubrimiento en el lecho fluidizado, la distribución del recubrimiento sobre la superficie y sobre las partículas individuales es muy homogénea. De manera sorprendente, se ha comprobado que los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención, recubiertos, secados mediante lecho fluidizado, presentan además un muy buen comportamiento al hinchamiento.

Mediante la elección de procedimientos de secado correspondientes, también es posible influir considerablemente sobre la estructura de los poros y sobre la densidad de los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención. En el caso de un secado bajo presión normal a 60°C en un gabinete de secado por aire circulante, la estructura esponjosa de las pequeñas esferas nunca secadas anteriormente se colapsa por completo, y se origina una pequeña esfera compacta, prácticamente transparente, mucho más pequeña que, sin embargo, conserva su forma elipsoidal. Este efecto del colapsamiento de la estructura en el interior de las pequeñas esferas es, sin embargo, parcialmente reversible, por

cuanto que las pequeñas esferas vuelven a hincharse en el agua. Bajo presión normal, el secado en lecho fluidizado demostró que la estructura esponjosa de las pequeñas esferas nunca secadas, era preferiblemente restablecida por subsiguiente hinchamiento en el agua - como ya se mencionó con anterioridad.

5 Sin embargo, la estructura esponjosa pudo obtenerse algo mejor cuando las pequeñas esferas fueron fabricadas por congelación de choque de las perlas nunca secadas en nitrógeno líquido y subsiguiente liofilización. En este caso se comprobó que estas pequeñas esferas secadas ya no eran transparentes, sino más bien blancas. Esto es un indicio de la conservación de la estructura porosa. Sin embargo, la superficie y forma de las pequeñas esferas se modificó muy intensamente durante el secado. Si bien el producto así obtenido conservaba esencialmente su forma elipsoidal, sin embargo sobre la superficie se habían formado protuberancias y cráteres similares a un paisaje lunar. Con ello, la
10 pequeña esfera mostró un aspecto similar a la de una pasa. Por otra parte, la densidad de estas pequeñas esferas era inferior a la del agua.

Como otro tipo de secado se eligió el secado con CO₂ supercrítico junto con un intercambio precedente de disolvente para el secado de las pequeñas esferas nunca secadas. En especial, en este caso se intercambió el agua presente en las pequeñas esferas por acetona y a continuación se inició el secado con CO₂ supercrítico. En el caso de este
15 método de secado pudieron conservarse muy bien la forma y porosidad originales de la perla nunca secada. La misma tenía una forma elipsoidal con superficie lisa. La fina estructura de los poros se manifestó por el color blanco de las pequeñas esferas. También estas pequeñas esferas presentaban una densidad inferior a la del agua.

Otro objeto de la presente invención es también el uso de los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención; debido a su estructura exclusiva, es posible cargarlos con principios activos sumamente diversos.

20 De acuerdo con la invención, los cuerpos moldeados pueden utilizarse para fabricar un material de soportecargado de principio activo, en donde el cuerpo moldeado se embebe con una solución de la sustancia activa y a continuación se lava y seca.

Además, se los puede utilizar para fabricar un material de soporte cargado de principio activo con propiedades de liberación controlada para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas. Para ello, eventualmente es necesaria una
25 molienda preliminar de los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención, con lo cual, por una parte, se conservan las propiedades de liberación controlada; en este caso, se prefieren especialmente las siguientes aplicaciones: emulsiones de sustancias naturales, emulsiones de geles, productos para el cuidado personal masculinos, productos para el cuidado del rostro, productos para protección contra el sol, sueros cosméticos, aplicaciones desodorantes, capas de maquillaje y cosméticos de colores. Los principios activos pueden ser, por ejemplo, enzimas y péptidos para
30 aplicaciones cosméticas y técnicas tales como, por ejemplo, la coenzima Q10.

De acuerdo con la invención, los cuerpos moldeados pueden utilizarse también como material abrasivo en productos cosméticos tales como, por ejemplo, mezclas de peeling o de exfoliación, en donde el tamaño medio del cuerpo
moldeado es de 150-800 µm, preferiblemente de 200-800 µm, en especial, de 300-550 µm.

También es posible utilizar los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención como pequeñas esferas de efecto
35 óptico en productos cosméticos, preferiblemente champús y cremas.

Los cuerpos moldeados pueden utilizarse tanto en estado nunca secado seco como en estado secado de acuerdo con la invención también como material de partida para la fabricación de polvos celulósicos esféricos, que presentan propiedades de refuerzos sensoriales en emulsiones de agua y aceite. En este caso, es preferible que los grupos
40 moldeados sean molidos mediante diversos métodos de molienda hasta obtener partículas con un tamaño que preferiblemente es de $d_{50} = 5 \mu\text{m}$. En este caso se los utiliza para productos cosméticos y para el cuidado corporal. Sus ventajas consisten ante todo en que los productos finales presentan una menor pegajosidad y grasitud como también una mejor absorción de las lociones en la piel. En este caso se prefieren en especial las emulsiones de sustancias naturales, emulsiones en gel, productos para cuidado personal masculino, productos para el cuidado del rostro, productos de protección contra el sol, sueros cosméticos, aplicaciones desodorantes, bases de maquillaje y
45 cosméticos de colores.

En el campo técnico, los cuerpos moldeados arriba descritos pueden utilizarse de acuerdo con la invención como material de columna en la cromatografía, en especial en la cromatografía de fase normal, de fase inversa, de intercambio iónico, por afinidad y por exclusión de tamaño. Para ello, es también posible modificar químicamente los
cuerpos moldeados, por ejemplo mediante acetilación, metoxilación o mediante procedimientos similares.

50 Además, los cuerpos moldeados arriba descritos pueden utilizarse de acuerdo con la invención para inmovilizar enzimas o péptidos, a efectos de elevar su actividad enzimática o estabilidad. Para ello, se prefiere especialmente el empleo en el campo cosmético y técnico. También es posible utilizar los cuerpos moldeados arriba descritos de acuerdo con la invención para la inmovilización de células de origen humano, animal o vegetal (bacterias, hongos, tejidos, algas, etc.).

55 Los cuerpos moldeados arriba descritos pueden manipularse de diversas maneras. Una variante preferida de acuerdo con la invención es la introducción en materiales no tejidos (también denominados "nonwovens"). Los materiales no tejidos pueden fabricarse en este caso de acuerdo con procedimientos conocidos en el estado de la técnica tales

como cardado, unión por hilatura, soplado en masa fundida o procedimiento de deposición con aire. La introducción puede tener lugar en diferentes etapas de la fabricación del material no tejido y/o sobre el material no tejido terminado:

- 5 a. antes de la formación del material no tejido: en el procedimiento de deposición al aire y de deposición en húmedo, los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención pueden mezclarse con los restantes materiales de partida antes de la etapa de la formación del material no tejido. En el procedimiento de la deposición en húmedo es por ejemplo posible dispersarlos en líquidos o espumas.
- 10 b. durante la formación del material no tejido: en procedimientos de extrusión tales como procedimiento de soplado en masa fundida o de unión por hilatura, los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención pueden añadirse durante o directamente después de la formación de los filamentos, cuando los cordones de filamentos son depositados sobre la cinta de criba o el tambor de criba. En esta caso, la introducción de los cuerpos moldeados puede tener lugar, por ejemplo, mediante rociado en la cortina de filamentos o mediante rociado antes o bien después de la deposición de la cortina de filamentos sobre la banda de criba o tambor de criba.
- c. después de la formación del material no tejido, pero antes de la etapa de la consolidación.
- 15 d. después de la etapa de la consolidación (en línea), pudiendo tener lugar la consolidación mediante procedimientos conocidos del estado la técnica, por ejemplo mediante unión térmica, reticulación química, unión a través de aire, , unión ultrasónica, punzamiento con aguja, entrelazado y también combinaciones de dos o varios de estos procedimientos.
- 20 e. sobre materiales no tejidos prefijados, por ejemplo, antes de la aplicación de una segunda capa de material no tejido. En este caso, es posible aportar el material no tejido prefijado, por ejemplo también en un procedimiento discontinuo a partir de un rollo.
- f. en procedimientos, que representan una combinación de las variantes a. a e. arriba descritas.

Los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención son fijados en todos estos procedimientos mediante un agente ligante, por ejemplo, un adhesivo.

25 Mediante estos procedimientos, a partir de los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención (A) y materiales no tejidos (B) es posible fabricar las más diversas estructuras estratificadas: materiales no tejidos recubiertos en una cara (A-B) o también en ambas caras (B-A-B) con cuerpos moldeados; estructuras de sándwich a base de dos materiales no tejidos con capa de cuerpo moldeado (A-B-A) situada interiormente o también sistemas de múltiples capas, que de manera alternada presentan capas de material no tejido y cuerpos moldeados (A-B-A-B, A-B-A-B-A, ...).

30 Una variante asimismo posible es la aplicación de los cuerpos moldeados de acuerdo con la invención sobre láminas de material sintético. En este caso, la fijación de los cuerpos moldeados tiene preferentemente lugar también mediante un adhesivo.

Ejemplos

35 Los siguientes ejemplos tienen la finalidad de ilustrar y entender mejor las partículas de acuerdo con la invención así como los procedimientos para su fabricación. Sin embargo, la invención propiamente dicha no se limita a estas realizaciones dadas a título de ejemplo.

Ejemplo 1. Fabricación de perlas celulósicas

40 Como material de partida para la fabricación de perlas celulósicas se utilizó una masa de hilatura de lyocell estándar con la siguiente composición 13% en peso de pasta papelera (100% Saiccor), 75,3% en peso de NMMO, 11,7% en peso de agua, así como trazas de un estabilizador. La masa de hilaturase mantuvo a una temperatura de 120-125°C y se elaboró mediante una granuladora sumergida EGON EUP 50. En este caso se utilizaron placas perforadas pasantes, cada una de 12 orificios y de 4 cuchillas. La válvula de aproximación y la placa perforada fueron reguladas a una temperatura constante de 120°C, el tanque de agua a una temperatura de 20°C. En la Tabla 1, se resumen aquellos parámetros que fueron variados durante los ensayos V1 a V6.

Tabla 1

	V1	V2	V3	V4	V5	V6
Diámetro de orificio [mm]	1,0	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Número de revoluciones de la cuchilla [rpm]	4500	3000	3000	3000	3000	3000
Temperatura del baño de precipitación [°C]	30	50	50	50	50	10
Baño de presentación de NMMO concentrado [% en peso]	20	34,5	38,9	42	44,6	0
Espesor de la piel [μm] – valor medio	114,7	89,0	85,0	75,2	53,6	182,2
Espesor de la piel [μm] – desviación estándar	20,1	14,7	4,2	7,7	8,0	35,3

Las perlas celulósicas fabricadas mediante la granuladora sumergida fueron precipitadas en agua completamente desalinizada (agua VE) y seguidamente sometidas a lavado en una columna con agua VE caliente a una temperatura de 80°C. El lavado fino tuvo lugar con lejía de sosa (pH 11). Después del lavado con lejía de sosa se lavaron las pequeñas esferas con agua a una temperatura de 80°C bajo pH neutro y se sometieron a centrifugación hasta una humedad residual de aproximadamente el 70% en peso.

La estructura de las partículas nunca secadas de los ensayos V1 a V6 fue examinada bajo un microscopio óptico (tipo Zeiss Discovery.V12, Olympus DP71). En este caso se comprobó que todas las partículas presentan una destacada estructura de núcleo y envuelta. La Figura 1 muestra como ejemplo partícula de V6.

Mediante el software AnalySIS 5.0 de Olympus se midió el espesor de la envuelta, efectuándose y promediándose cinco mediciones. Los resultados se han recopilado también en la Tabla 1. Se encontró una manifiesta dependencia del espesor de la envuelta con respecto a las condiciones de regeneración. Al aumentar la concentración de NMMO en el baño de precipitación, junto con una elevación de la temperatura, disminuye el espesor de la capa externa.

Además, se puede reconocer que la piel exterior es transparente, mientras que el interior de las pequeñas esferas es blanco. Esto demuestra de manera unívoca la diferente estructuración del material. La capa transparente es muy densa, mientras que, en cambio, la capa interior de las perlas celulósicas presenta una estructura de tipo esponja. En el ejemplo 5 puede encontrarse una caracterización detallada de la estructura del núcleo-envuelta.

Ejemplo 2 - Carga con sustancia activa

20 g de perlas celulósicas nunca secadas V1 del Ejemplo 1 (68,3% en peso de humedad residual) fueron añadidos a 40 ml de un paracetamol (Merck) al 5% en peso regulado a una temperatura de 30°C en solución p.A. de etanol. Esta suspensión fue sometida a agitación a 100 rpm durante 120 min. Se filtraron las perlas celulósicas cargadas y se lavaron subsiguientemente con 10 ml de agua VE completamente desalinizada y a continuación se secaron en un gabinete de secado al vacío a 40°C, 150 mbar durante aproximadamente 8 h. El peso total de las perlas celulósicas secadas era de 5,6915 g. La carga de las perlas celulósicas con paracetamol era del 8,48% en peso (aumento de peso).

Como sustancias comparativas se utilizaron los siguientes materiales: Tencel® CP 4 (Polvo de celulosa esférico, fabricante: Lenzing AG), Tencel® Gel (suspensión de celulosa, Lenzing AG) y Vivapur 105 (MCC, Fabricante, J. R & Söhne). A partir de ellos también se prepararon suspensiones con paracetamol en etanol de manera análoga a las perlas celulósicas de acuerdo con la invención, manteniéndose siempre constante la relación entre la celulosa y el paracetamol. Sin embargo, los materiales comparativos no fueron secados en el gabinete de secado en vacío, por cuanto que, debido a las partículas finas, esto habría conducido a la formación de grumos, sino mediante la secadora de rociado Büchi B290. En la Tabla 2 se han resumido las propiedades de las partículas cargadas.

Tabla 2

Material	Perlas V1	Tencel® CP4	Tencel® Gel	Vivapur 105
d ₅₀ [µm]	1260	7,5	6,3	10,5
Carga [% en peso]	8,48	5,17	10,05	5,23

Ejemplo 3 - Ensayos de liberación

Se determinaron los coeficientes de liberación renovada del paracetamol a partir de las partículas cargadas preparadas en el Ejemplo 2, de acuerdo con los métodos que se describen a continuación. A tal efecto se introdujeron 100 mg de las partículas en 500 ml de ácido clorhídrico acuoso (0,1 M; pH 1,2) y se sometió a agitación a 37°C con 100 rpm (aparato de agitación: Erweka Dissolution Tester DT 820). A intervalos regulares se extrajeron muestras y se midió la extinción a 243 nm con respecto a una referencia (ácido clorhídrico acuoso puro) (espectrómetro Perkin Elmer Lambda 950 UVA/IS). En la Figura 2 se han representado las curvas de liberación de las diversas partículas.

Se demuestra de manera unívoca que las perlas celulósicas de acuerdo con la invención muestran un efecto retardador significativo sobre el principio activo paracetamol. Este efecto retardador es mucho más acentuado en comparación con las partículas pulverulentas, que han sido cargadas mediante secado por rociado. En el caso de las partículas que han sido fabricadas a partir de gel de celulosa, es posible lograr la carga más elevada, gracias a la estructura una vez más abierta. No obstante, también en este caso la liberación tiene lugar de manera brusca; solamente las perlas celulósicas de acuerdo con la invención muestran propiedades de liberación lenta gracias a su estructura interna.

Ejemplo 4 – Secado (incl. recubrimiento)

Las perlas celulósicas nunca secadas V1 del Ejemplo 1 (humedad residual del 63,83%) se expusieron a diferentes procedimientos de secado, a fin de investigar su influencia sobre la estructura de las partículas secadas:

- gabinete de secado a 60°C

- secado en lecho fluidizado (en un secador de lecho fluidizado DMR WFP-8) a 100°C

- secado con CO₂ supercrítico (instalación de laboratorio de 5 l Natex) – después del intercambio de disolvente por acetona ("secado sc-CO₂")

- liofilización (Labconco Freezone 2,5 litros, vacío 0 mbar) después de congelación ultrarrápida en N₂ líquido

En el caso de los secados en lecho fluidizado, se llevaron a cabo adicionalmente otros ensayos de recubrimiento. Para ello, se dosificaron correspondientes soluciones acuosas de colorante (Waco blau, Waco pink, SepiCoat 3213 Yellow + Sepifilm Gloss, Sepicoat 3404 Green + Sepifilm Gloss, Sepicoat 5901 Brown + Sepifilm Gloss) en el secador de lecho fluidizado. Todas las partículas obtenidas mostraban una coloración homogénea en la superficie.

En el caso de todos los procedimientos de secado se pudo comprobar una contracción de las partículas. Así, por ejemplo, las perlas celulósicas después del secado en gabinete de secado tenían una densidad aparente de 0,74 g/ml, mientras que las perlas celulósicas nunca secadas tenían aún una densidad aparente de 0,72 g/ml. El aumento de la densidad aparente remite directamente a una reducción del tamaño de partícula. La figura 3 muestra estructuras típicas que se obtuvieron de los distintos procedimientos de secado:

- Izquierda: gabinete de secado – perlas celulósicas transparentes a ligeramente opacas con superficie áspera
- Centro: secado de sc-CO₂ - perlas celulósicas blancas con superficie lisa
- Derecha: liofilización - perlas celulósicas blancas con superficie lisa, pero deformada

Sin embargo, el procedimiento de secado no sólo tiene influencia sobre la apariencia externa de las partículas, sino también sobre su estructura interna. Para ello, se determinó la superficie según BET de las partículas por medio de adsorción de N₂ (medidor BELsorp mini II). Para las perlas celulósicas secadas en el gabinete de secado, con esta medición, no se pudo determinar ninguna superficie según BET, lo cual significa que la estructura interna de los poros está completamente colapsada. Para la muestra secada con CO₂ sc, se obtuvo una superficie según BET a_{BET} = 174 m²/g, lo cual remite a una amplia obtención de la estructura de los poros existente en el estado nunca secado. Con a_{BET} = 45 m²/g, la muestra liofilizada está, según las expectativas, entre los otros dos procedimientos. En la figura 3a se muestra además la distribución del tamaño de los poros de las perlas celulósicas secadas con CO₂ sc por medio de un B.J.H. Plots (calculada a partir de la adsorción/desorción de N₂) que principalmente está en el intervalo de 25 nm.

Además, se pudo comprobar por medio de picnometría de helio (Pycnomatic ATC de la empresa ThermoFisher/Porotec) que las perlas celulósicas secadas con CO₂ sc presentan una estructura de poro abierto, contrariamente a las perlas celulósicas liofilizadas que muestran una estructura de poro cerrado.

Ejemplo 5 – Caracterización de la estructura de núcleo-envuelta

En las muestras nunca secadas V4 y V6 del Ejemplo 1, que presentan un espesor de la envuelta claramente diferente (75 μm o bien 182 μm), se realizaron mediciones por ^{13}C CP-MAS-RMN (espectrómetro Bruker Avance DPX 300 NMR, intensidad de campo magnético 7.05T Ultrashield (SB), 2 canales rf, amplificador 100/300 W $^1\text{H}/\text{BB}$, 4 mm de cuerpo sólido $^1\text{H}/\text{BB}$ cabezal de la sonda CP-MAS). A partir de estas mediciones, se determinaron según el método descrito en “G. Zuckerstätter et. al., Novel insight into cellulose supramolecular structure through ^{13}C CP-MAS NMR spectroscopy and paramagnetic relaxation enhancement, Carbohydrate Polymers 93 (2013), p. 122-128” las proporciones cristalinas internas (IC), las proporciones cristalinas superficiales (SC) y las proporciones desordenadas (DIS).

Por medio de los resultados representados en la figura 4, se puede reconocer fácilmente que, por disminución de la temperatura del baño de precipitación de 50°C (V4) a 10°C (V6) y una disminución de la concentración de NMMO en el baño de precipitación del 44,6% en peso de NMMO (en V4) al 0% en peso de NMMO (en V6), se elevan los intervalos desordenados del 37,4% al 29,3%. Con ello, se debe reducir de modo correspondiente la proporción cristalina interna, ya que la proporción cristalina superficial permanece constante. Por ello, se puede decir que el espesor de la piel externa se correlaciona con las proporciones desordenadas y se puede identificar claramente la piel externa como parte amorfa de la pequeña esfera. Mediante mediciones por tomografía computada, se puede comprobar claramente que esta piel externa amorfa está compuesta por material más denso que el núcleo.

Estas mediciones por cromatografía computada por rayos X se llevaron a cabo con un aparato GE Phoenix / x-ray Nanotom y un tamaño de voxel de 4,5 μm , la duración de la medición era de 121 min y se registró un total de 1700 proyecciones. Se midieron las perlas celulósicas enteras (no desmenuzadas): las perlas celulósicas liofilizadas y secadas con CO_2 sc del Ejemplo 4, así como las pequeñas esferas celulósicas compactas asequibles en comercios como referencia (Sprayspheres-SE White, Umang). Una medición de las perlas celulósicas húmedas no era razonablemente posible. Por medio del software VG Studio MAX 2.2 se hicieron cortes (virtuales) a través de las partículas y se evaluaron según los niveles de gris (corresponde a la densidad de dispersión). En este caso, se definió para el aire (intersticios entre partículas) una densidad relativa del 0% y para celulosa compacta (Sprayspheres), una densidad relativa del 100%. La Tabla 3 muestra los valores que resultan para las perlas de Tencel® secadas.

Tabla 3

	Densidad relativa de la envuelta	Densidad relativa del núcleo
Perlas de Tencel® Liofilizadas	71,8%	54,4%
Perlas de Tencel® secadas sc	72,8%	26,0%-42,2%
Sprayspheres SE	100% (homogénea, referencia)	

Ejemplo 6 – Comportamiento de hinchamiento de perlas celulósicas secadas

Las perlas celulósicas del Ejemplo 4, secadas por medio de lecho fluidizado (no recubiertas), se investigaron respecto de su comportamiento de hinchamiento en agua. Como material de referencia, se utilizaron nuevamente pequeñas esferas celulósicas comerciales, fabricadas por medio de granulación por pulverización (Sprayspheres-SE White, Umang). En cada caso 10 g de partículas se vertieron en 100 ml de agua VE y se dejaron hinchar sin más movimiento (agitación, o similares), hasta que se produjera un equilibrio. En la Tabla 4 se resumen los resultados de estos ensayos.

Tabla 4

	Humedad inicial [% en peso]	Tamaño d_{50} [μm]	Duración del hinchamiento [min]	Hinchamiento aparente [% en volumen]	Absorción de la humedad [% en peso]
Perlas Tencel	9,9	1207	180	170	99
Sprayspheres	8,7	734	40	90	63

Se muestra que las Perlas Tencel según la invención presentan un comportamiento de hinchamiento claramente mejor que las partículas celulósicas comerciales comparables. Esto se puede atribuir, a su vez, a la estructura interna ya descrita en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 7 – Variación de la solidez de las partículas por tratamiento enzimático y químico

Las perlas celulósicas V1 nunca secadas del Ejemplo 1 se sometieron tanto a un tratamiento enzimático como a un tratamiento oxidativo, en donde se usaron los siguientes parámetros:

- En una solución tampón (pH 4) se preparó una solución de las enzimas Celluclast 1,5L y Econase HC 400 (Novozyme) en la relación de 2:1. Otra posibilidad del tratamiento enzimático resulta por la aplicación de Novozyme FiberCare R o FiberCare D en la solución tampón de pH 6,5. Las perlas celulósicas se dispusieron cada una en una solución tampón (40°C) y luego se añadió la correspondiente solución enzimática en una dosis equivalente a 1 mL por gramo de perlas celulósicas secas. El tiempo de reacción era de 10 min y 60 min, luego la reacción se detuvo por desactivación enzimática y las perlas celulósicas se enjuagaron varias veces con agua VE.
- La oxidación se produjo por medio de la conocida reacción TEMPO, en donde el tiempo de reacción era aquí de 4 h a 80°C. Después de detener la reacción por adición de EtOH y lavado a fondo de las perlas celulósicas con agua VE, se produjo durante 48 h una posterior oxidación en tampón acetato de Na 0,1 M (pH = 4,5). Después de la reacción, se filtraron las partículas, se lavaron abundantemente y se almacenaron en el refrigerador.
- La resistencia mecánica de las perlas celulósicas se investigó por medio de diferentes troqueles de distinto peso, que se colocaron sobre una cantidad definida de perlas celulósicas. Además, se realizaron nuevamente imágenes de microscopia de partículas para analizar las modificaciones en la morfología.
- Las perlas celulósicas tratadas enzimáticamente, nunca secadas (10 min y 60 min de tiempo de reacción) son aplastadas por el propio peso de un troquel de 100 g. Las perlas celulósicas no tratadas son deformadas sólo en forma reversible por el propio peso de este troquel. Las perlas celulósicas no tratadas (valor ciego) se deforman de modo irreversible solo a partir de un troquel con un peso propio de 3 kg y son aplastadas a partir de 5 kg. Las perlas celulósicas aplastadas, tratadas enzimáticamente, muestran una consistencia de tipo hidrogel y no son ni pegajosas ni grasientas.
- De modo similar al tratamiento enzimático, también se redujo la integridad estructural de las perlas por la oxidación TEMPO. Así, estas pequeñas esferas se pueden deformar de modo irreversible ya con un troquel de 1 kg con formación de fisuras. A partir de un troquel de 2 kg se muestra una fuerte formación de fisuras y con un troquel de 5 kg, se aplastan las perlas celulósicas ya por completo.
- Además de estos ensayos simples para la determinación de la dureza, también se determinó la microdureza de muestras seleccionadas por medio de un equipo de prueba de dureza Shimadzu EZ Test X. La prueba se realizó con un troquel de 10 mm y se registró la deformación contra la fuerza aplicada. La figura 5 muestra las curvas de deformación para las muestras tratadas con enzima y oxidadas con TEMPO.
- En el caso de las muestras tratadas enzimáticamente, se mostró una drástica modificación de la morfología. Además de un alisamiento de la superficie, también se produjo una desaparición de la estructura de núcleo/envuelta. Esto muestra que tanto la piel externa densa como también el interior de las perlas celulósicas son accesibles para las enzimas y que se degradan. Ya no se podía reconocer una diferencia entre la piel externa y el interior de las perlas celulósicas; ambas son componentes de un hidrogel.
- Estas modificaciones morfológicas en la oxidación TEMPO o bien el tratamiento enzimático se confirman también por medio de ensayos de RMN (véase la figura 6) como ya se describió en el Ejemplo 5. De esta manera, se reduce la proporción de celulosa desordenada en el tratamiento enzimático y aumenta forzosamente la proporción cristalina interna. En la oxidación TEMPO se reduce fuertemente la proporción cristalina superficial, con lo que aumenta la proporción cristalina interna.
- Ejemplo 8 – incorporación de pigmentos inorgánicos**
- Una suspensión de ZnO al 33% en peso (tipo Pharma 4, $d_{50} = 1,2 \mu\text{m}$) en NMMO acuoso al 60% en peso se usó para preparar una masa de hilatura de Iyocell. La masa de hilatura terminada estaba compuesta por 12,2% en peso de celulosa (tipo Bacell), 73,9% en peso de NMMO, 11,5% en peso de agua, 2,4% en peso de ZnO, así como trazas de estabilizante. A partir de esta masa de hilatura, se prepararon ahora perlas celulósicas tal como se describió en el Ejemplo 1, V1. La apariencia externa de las perlas celulósicas se correspondía con aquella de las perlas celulósicas sin adición de ZnO. El contenido de ZnO de las partículas se determinó con 16,7% en peso (incineración de las pequeñas esferas a 850°C y evaluación gravimétrica del residuo respecto del valor ciego de una pequeña esfera sin ZnO) y se midió la distribución por medio de SEM (Hitachi S-4000 Field Emission SEM) con un EDX incorporado (Oxford EDX Detector). La Figura 7 muestra la distribución de Zn muy homogénea en una perla Tencel dividida en dos.

REIVINDICACIONES

1. Cuerpo moldeado celulósico tridimensional, que presenta una estructura de núcleo-envolvente ópticamente detectable, en donde la envolvente presenta una mayor densidad y una menor cristalinidad que el núcleo y el núcleo presenta una estructura similar a una esponja, caracterizado por que la envolvente presenta una densidad relativa del 65% al 85% y el núcleo presenta una densidad relativa del 20% al 60% -referido a la celulosa compacta-, el espesor de la envolvente oscila entre 50 μm y 200 μm , la relación de espesor de la envolvente y el diámetro total del cuerpo moldeado oscila entre 1:5 y 1:50 y la relación de los semiejes del cuerpo moldeado no supera 3:1.
2. Cuerpo moldeado según la reivindicación 1, en donde la variante nunca secada de las perlas celulósicas presenta un contenido de humedad del 25-300% en peso, referido a la cantidad de celulosa.
3. Cuerpo moldeado según la reivindicación 1, en donde el cuerpo moldeado contiene sustancias aditivas que se incorporaron durante su preparación y estas sustancias aditivas se seleccionan del grupo que contiene ZnO, TiO₂, CaCO₃, caolín, Fe₂O₃, pigmentos de color a base de material sintético, carbón activado, materiales superabsorbentes, materiales de cambio de fase, agentes ignífugos, biocidas, quitosano, así como otros polímeros o biopolímeros.
4. Procedimiento para producir un cuerpo moldeado celulósico tridimensional con una estructura de núcleo-envolvente ópticamente detectable, estructura de núcleo de tipo esponja y una relación de los semiejes del cuerpo moldeado de no más de 3:1, caracterizado por que comprende las siguientes etapas de producción:
 - a. disolución de la celulosa según un proceso de lyocell, a fin de obtener una solución con 10 a 15% en peso de celulosa;
 - b. extrusión de la solución celulósica obtenida en la etapa a. sin intersticio de aire directamente en un baño de precipitación;
 - c. proceso de regeneración, en donde, al ingresar la solución celulósica en el baño de precipitación, la diferencia de las concentraciones de NMMO de la solución celulósica y el baño de precipitación ha de ser de 15-78% en peso, con preferencia de 40-70% en peso, y la diferencia de la temperatura de la solución celulósica y el baño de precipitación ha de ser de 50-120 K, con preferencia de 70-120 K, con preferencia especial de 80-120 K;
 - d. proceso de lavado de acuerdo con el principio de percolación con al menos una etapa de lavado alcalina, con preferencia a pH 9-13;
 - e. opcionalmente, un proceso de secado por medio del cual la piel externa de los cuerpos moldeados no se lesiona abrasivamente;
 en donde el lavado mencionado en el punto d.) se realiza preferentemente en varias etapas y a contracorriente y contiene al menos una etapa alcalina.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el proceso de secado se realiza por secado a presión normal, secado por corriente, secado en banda, secado en lecho fluidizado, liofilización o secado con CO₂ supercrítico.
6. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que entre la etapa d. y la etapa e. tiene lugar un tratamiento enzimático.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que se utilizan una o varias enzimas seleccionadas del grupo que contiene exo- y endo-1,4-b-glucanasas, glucosidasas y xilanasas.
8. Uso de los cuerpos moldeados según la reivindicación 1 para producir un material de soporte cargado con principio activo, en donde el cuerpo moldeado se embebe con una solución del principio activo y luego se lava y se seca.
9. Uso de los cuerpos moldeados según la reivindicación 1 para la producción de un material de soporte cargado con principio activo con propiedades de liberación controlada, en especial para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas.
10. Uso de los cuerpos moldeados según la reivindicación 1 como material abrasivo en productos cosméticos tales como, por ejemplo, peelings o mezclas exfoliantes, en donde el tamaño medio de los cuerpos moldeados es de 150-800 μm , con preferencia de 200-800 μm , con preferencia especial de 300-550 μm .
11. Uso de los cuerpos moldeados según la reivindicación 1 como pequeñas esferas de efecto óptico en productos cosméticos, con preferencia en champús y cremas.
12. Uso de los cuerpos moldeados según la reivindicación 1 como material de partida para la producción de polvos celulósicos esféricos que presentan propiedades de refuerzo sensorial para productos cosméticos en emulsiones de aceite y agua, mediante molienda.
13. Uso de los cuerpos moldeados según la reivindicación 1 como material de partida para la producción de polvos celulósicos esféricos, que se pueden usar para partículas de liberación controlada o como núcleo para las partículas

de liberación controlada.

14. Uso de los cuerpos moldeados según la reivindicación 1 como material de columna en cromatografía, en especial en la cromatografía en fase normal, en fase inversa, de intercambio iónico, por afinidad y por exclusión de tamaño.

Figura 1

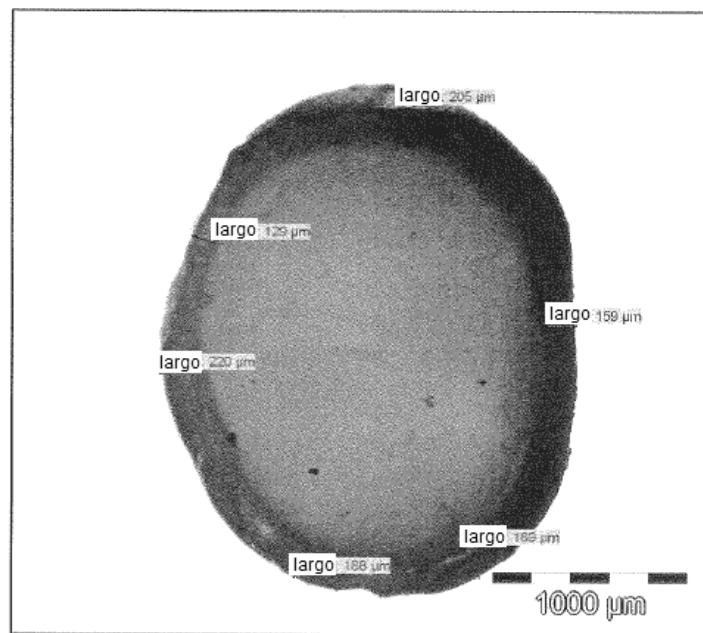


Figura 2

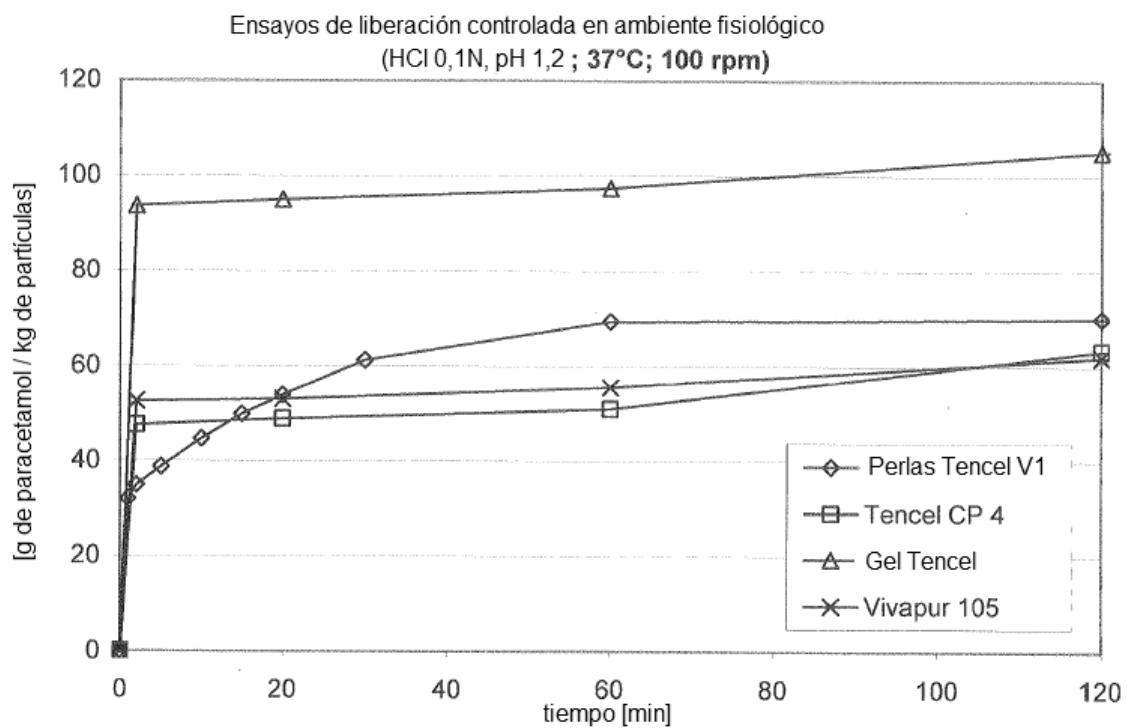


Figura 3

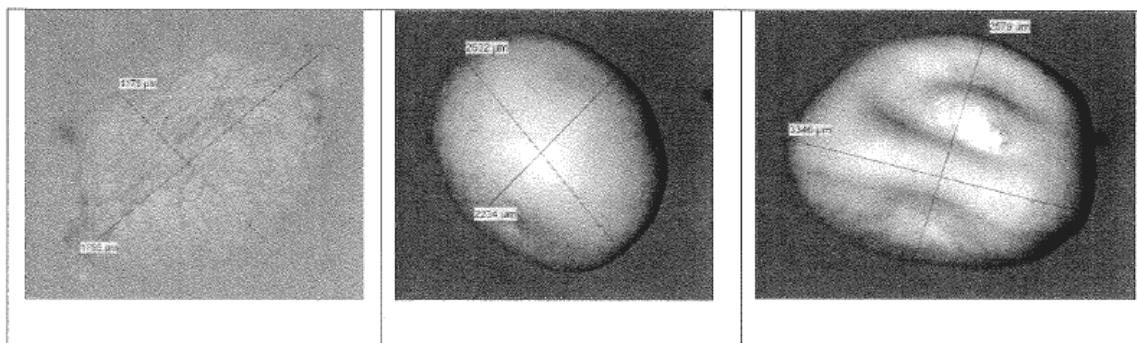


Figura 4

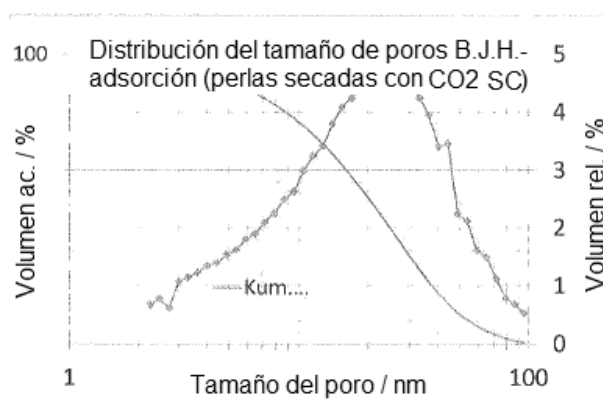


Figura 5

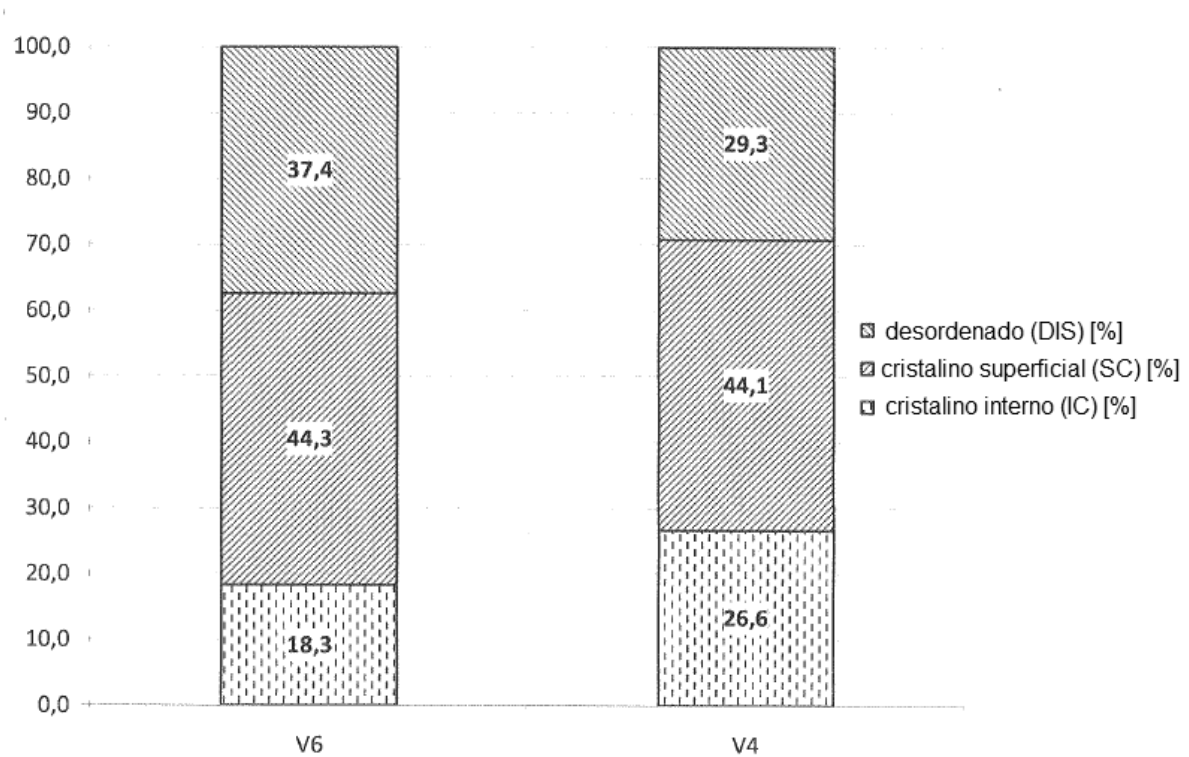


Figura 6

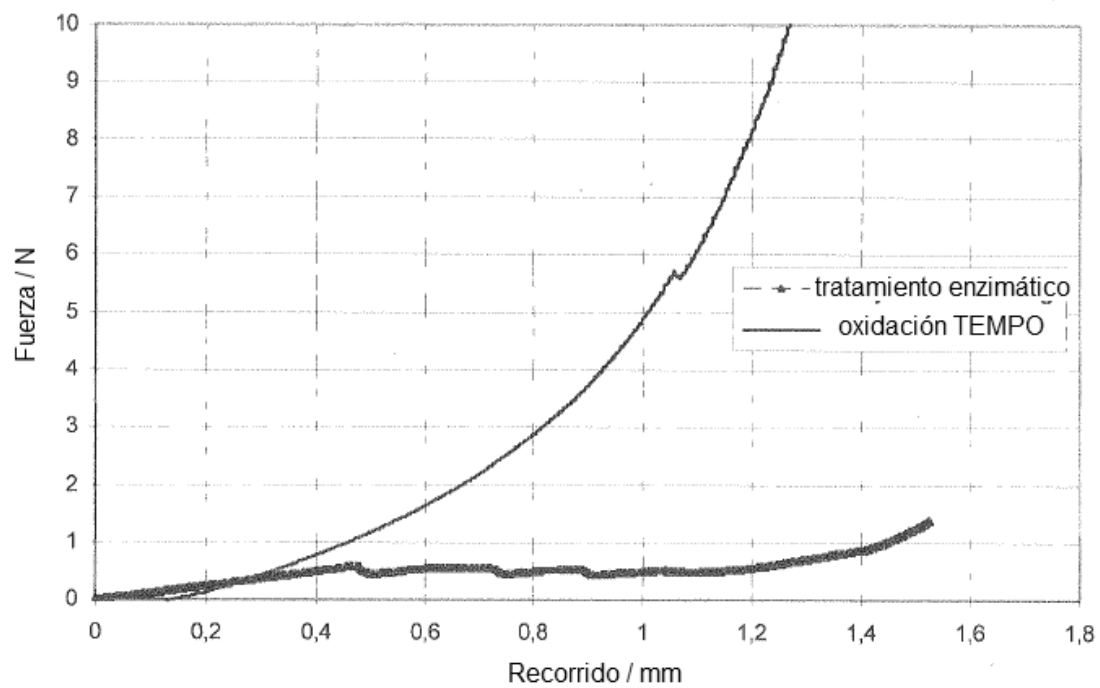


Figura 7

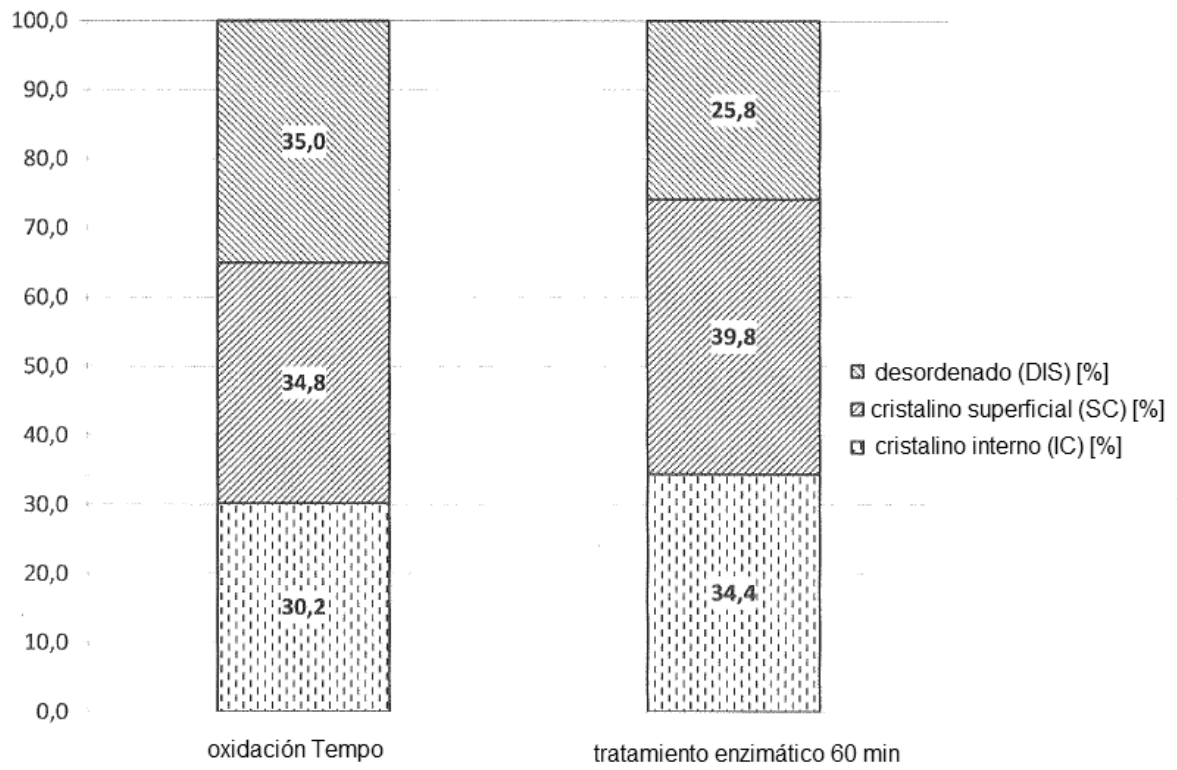


Figura 8

