

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 957 621**

51 Int. Cl.:

**C01B 33/02** (2006.01)

**C01B 33/149** (2006.01)

**C30B 29/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2019** **E 19382177 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2023** **EP 3708539**

54 Título: **Método en seco para obtener sílice cristalina recubierta con toxicidad reducida**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.01.2024**

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT JAUME I DE CASTELLÓN (50.0%)**  
**Avda. de Vicent Sos Baynat, s/n**  
**12006 - Castellón de la Plana (Castellón), ES y**  
**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR**  
**FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN**  
**FORSCHUNG E.V. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MONFORT GIMENO, ELISEO;**  
**IBÁÑEZ GARCÍA, MARÍA JESÚS;**  
**LÓPEZ LILAO, ANA;**  
**ESCRIG VIDAL, ALBERTO;**  
**ZIEMANN, CHRISTINA y**  
**CREUTZENBERG, OTTO**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 957 621 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

Método en seco para obtener sílice cristalina recubierta con toxicidad reducida

La invención se refiere a un método en seco para obtener sílice cristalina recubierta con toxicidad reducida. La sílice cristalina se presenta principalmente en forma de cuarzo, cristobalita y tridimita, siendo el cuarzo, con mucho, el más habitual de ellos. La invención pertenece a la industria del procesamiento de materias primas, en particular a las empresas que procesan sílice cristalina como cuarzo y otros materiales externos. Esto último sugiere que algunas de las sustancias que acompañan a la sílice cristalina en determinados casos pueden reducir su toxicidad.

#### Antecedentes de la técnica

Se sabe que la inhalación prolongada de sílice cristalina causa silicosis. En 1997, la Agencia internacional para la investigación del cáncer (IARC) ya clasificó esta sustancia como cancerígena para los seres humanos. Su intensidad parece depender de factores inherentes a la partícula o de factores externos. Esto último sugiere que algunas de las sustancias que acompañan a la sílice cristalina en determinados casos pueden reducir su toxicidad.

Los grupos silanol (Si-OH) se han postulado como los mediadores en el efecto patológico de respirar sílice cristalina relacionado con su presencia en la superficie del cuarzo y, aún más notablemente, que debería ser posible neutralizar estos centros activos por medio de moléculas que se adsorbieran fuertemente sobre ellos. El N-óxido de polivinilpiridina (PVPNO) presenta esta característica. El grupo O- de este compuesto forma puentes de hidrógeno con los silanoles, recubriendo así las partículas de sílice cristalina. El tratamiento de sílice cristalina con PVPNO reduce en gran medida la hemólisis, la citotoxicidad y el daño a los macrófagos.

El uso de organosilanos también proporcionó excelentes resultados en este sentido a escala de laboratorio, y estos compuestos se usan ampliamente en la funcionalización de la superficie del cuarzo. Por último, se demostró que los ácidos de Lewis fuertes ( $\text{AlCl}_3$  o  $\text{FeCl}_3$ ) también eran capaces de modificar la toxicidad de la sílice cristalina y se verificó que la cantidad requerida para producir la inhibición máxima coincidía con la cantidad necesaria para hacer isoelectrónico el cuarzo, respaldando así la teoría del mecanismo basado en el grupo silanol.

Hay una patente estadounidense (Vallyatan *et al.*, patente n.º 5 096 733 del 17/03/1992) que aborda el recubrimiento de cuarzo con organosilanos para reducir la toxicidad relacionada con la SCR, es decir, la prevención de la citotoxicidad aguda asociada a minerales que contienen sílice. Esta patente protege un método para prevenir la citotoxicidad aguda asociada a la exposición al polvo de sílice mediante el recubrimiento de la sílice durante los procesos de minería con un silano compatible con agua (soluble en el intervalo entre el 1,0 y el 5-10 % p/v).

Otra solicitud de patente estadounidense (US 4015031 A, Reinhardt Helmut *et al.*, 29 de marzo de 1977) divulga un proceso para obtener una sílice o un silicato hidrófobo finamente dividido mediante el tratamiento de las partículas secas en movimiento con un silano orgánico a temperatura elevada que habían sido preparadas mediante precipitación húmeda o pirogénicamente y que están en forma de polvo y se calientan a una temperatura de aproximadamente 200 °C a 300 °C en una mezcla en seco, y tratándolas después a dicha temperatura con un organosilano gota a gota, y mezclando dicha mezcla en la unidad de mezcla en seco durante un tiempo de 10 min.

Además de eso, Eliseo Monfort *et al.* [Eliseo Monfort *et al.* "Additives for reducing the toxicity of respirable crystalline silica". SILIFE project" E3S WEB OF CONFERENCES, vol. 19. 23 de octubre de 2017 (2017-10-23) página 02030] describen un método en húmedo particular para la obtención de sílice cristalina recubierta mediante dispersión de la sílice en agua, que genera un mayor gasto de silano para reducir la toxicidad de la sílice cristalina. Adicionalmente, divulga la posibilidad de utilizar un método en seco pero no se describe dicho método en seco, tan solo se menciona.

Aunque esta línea de investigación se inició en 1960, ninguno de estos conocimientos se ha utilizado para producir a escala industrial cuarzo con una toxicidad de sílice cristalina reducida, probablemente debido al bajo valor añadido del cuarzo. Por otro lado, no hay evidencia de que en estos estudios previos se hayan considerado los posibles efectos genotóxicos de la exposición a la sílice cristalina.

#### Sumario de la invención

La presente invención propone un método en seco para obtener sílice cristalina recubierta en donde dicho polvo de sílice cristalina está recubierto de manera estable con un porcentaje mínimo de organosilanos hidrófilos, hidrófobos o neutros, formando enlaces covalentes. El método se lleva a cabo en un reactor industrial añadiendo la cantidad mínima de silano como agente de recubrimiento, lo que lleva a una reducción considerable del potencial citotóxico y genotóxico de la sílice cristalina en las células pulmonares *in vitro* y en tejido pulmonar *in vivo*.

El método de la presente invención permite reducir "en origen" la toxicidad de la sílice cristalina, ya que el tratamiento de la sílice cristalina se realiza antes de su recepción en las empresas usuarias de cualquier sector, minimizando así el riesgo para la salud de los trabajadores expuestos al cuarzo como materia prima desde el primer momento.

Los estudios anteriores no consideraron la genotoxicidad potencial de la sílice cristalina respirable, sino que se centraron únicamente en reducir la incidencia de la silicosis y la neumoconiosis como afecciones inflamatorias/fibróticas. Sin embargo, el cuarzo recubierto resultante del proceso presentado en el presente documento también es eficaz para prevenir la genotoxicidad directa del cuarzo en macrófagos alveolares primarios de rata como células pulmonares clave *in vitro*, con lo cual la genotoxicidad directa está relacionada con la inducción de mutaciones e incluso con el desarrollo de cáncer de pulmón.

Se pudo demostrar de manera consistente una reducción significativa de los efectos biológicos adversos de una muestra de cuarzo activa (denominada en el presente documento cuarzo Q1) por los recubrimientos respectivos, tanto *in vitro* como *in vivo*. La reducción fue evidente para diferentes materiales de recubrimiento y dos sistemas modelo apropiados, es decir, macrófagos alveolares primarios de rata expuestos a las diferentes muestras de cuarzo *in vitro* y ratas Wistar expuestas a las mismas muestras por instilación intratraqueal. Los criterios de valoración *in vitro* consistieron, entre otros, en la inducción de daño en la membrana (ensayo de liberación de lactato deshidrogenasa) y roturas de la cadena de ADN (ensayo cometa alcalino) y, por lo tanto, genotoxicidad.

Las principales ventajas de este proceso con respecto a los existentes son que

- permite la aplicación en seco del agente de recubrimiento a escala industrial, lo que permite integrar fácilmente la aplicación en el proceso de preparación industrial de cuarzo;
- se aplican pequeñas cantidades del agente de recubrimiento sin modificaciones sustanciales del proceso habitual y para su posterior comercialización;
- los estudios previos no consideraron la genotoxicidad potencial de la sílice cristalina respirable, sino que se centraron únicamente en reducir la incidencia de la silicosis y la neumoconiosis como afecciones inflamatorias/fibróticas. Sin embargo, la sílice cristalina recubierta resultante del proceso presentado en el presente documento también es eficaz para prevenir la genotoxicidad directa del cuarzo en macrófagos alveolares primarios de rata como células pulmonares clave *in vitro*, con lo cual la genotoxicidad directa está relacionada con la inducción de mutaciones e incluso con el desarrollo de cáncer de pulmón.

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un método en seco para obtener cuarzo recubierto caracterizado por que consiste en las etapas siguientes:

- (a) añadir cuarzo en una unidad de mezcla en seco a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C;
- (b) mezclar en seco el cuarzo de la etapa (a) con un silano aplicando el silano sobre el cuarzo, en donde el porcentaje de silano está entre el 0,1 % y el 0,6 % en peso con respecto al cuarzo, en donde la mezcla se efectúa a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C y la velocidad de mezclado está entre 140 rpm y 170 rpm;
- (c) continuar mezclando en seco en la unidad de mezcla en seco la mezcla obtenida en la etapa b) durante un tiempo de entre 30 min y 4,0 h a una velocidad de mezcla de entre 60 rpm y 150 rpm;

y opcionalmente una etapa adicional (a'), entre las etapas (a) y (b), cuando el silano aplicado en la etapa (b) se selecciona entre (3-acriloxipropil)trimetoxisilano y octiltrimetoxisilano o cualquier combinación de estos; comprendiendo la etapa (a') mezclar el silano con una cantidad de entre el 1 % y el 10 % p/p de al menos un segundo silano seleccionado entre 3-aminopropiltrimetoxisilano, metiltriacetoxisilano, dimetil-bis-propioniloxi-silano, bis-benzoiloxi-dimetil-silano, N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano y cualquier combinación de estos, durante al menos 15 minutos.

La expresión "sílice cristalina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier mineral formado por silicio y oxígeno en el que el silicio está rodeado por cuatro átomos de oxígeno formando una estructura tetraédrica. La sílice cristalina de la presente invención se presenta en forma de cuarzo, cristobalita y tridimita, o cualquier otro material que comprenda cualquier combinación de estos en forma de polvo. El cuarzo es el más común de ellos, que se transforma en cristobalita cuando se calienta a altas temperaturas (por encima de 1450 °C). La sílice cristalina se suministra comúnmente como cuarzo con diferentes tamaños de partícula, con áreas superficiales específicas normalmente comprendidas entre 4,5 m<sup>2</sup>/g para las muestras más finas y 0,15 m<sup>2</sup>/g para las muestras más gruesas.

La expresión "reactor, unidad de mezcla en seco o unidad mezcladora en seco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad de mezcla comercial en la que, para permitir el correcto recubrimiento de la sílice cristalina con propiedades muy diferentes, se introdujeron cinco modificaciones (incluidas modificaciones técnicas y de seguridad):

- Se diseñó un sistema de goteo que emplea una bomba peristáltica, tubos de Tygon y una boquilla hecha a mano para permitir la adición adecuada de dosis muy bajas.
- Se conectó un variador de velocidades. Este permite seleccionar la velocidad de rotación adecuada dependiendo de las propiedades y la cantidad de material que se va a procesar.
- Se implementó un sistema de extracción de aire en el reactor para evacuar los gases potencialmente inflamables producidos durante las reacciones químicas.
- El reactor se equipó también con una adecuada descarga a tierra para evitar cargas electrostáticas.
- Se instaló un intercambiador de calor para evitar temperaturas elevadas durante los procesos de recubrimiento de

larga duración.

El término "silano", tal como se usa en el presente documento, se refiere a organosilanos en forma líquida, en donde preferentemente es:

5

- un polisiloxano de fórmula  $[R^1 R^2 R^3]SiO [(X') (X'')]SiO)_n Si[R^1 R^2 R^3]$   
En donde:

10

$X'$  y  $X''$  se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_2-C_6$ ), alquino ( $C_2-C_6$ ), cicloalquino ( $C_3-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{18}$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alqueno ( $C_2-C_6$ ), -O-CO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-N=CH-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o amina -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, con la condición de que al menos uno de  $X'$  y  $X''$  sea un grupo hidrolizable seleccionado entre un halógeno, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-CO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxilo, -O-N=CH-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

15

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente un grupo no hidrolizable que es un grupo hidrófilo, hidrófobo o neutro. Preferentemente  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ) y - $(CH_2)_3-R'$ ;

20

y en donde  $R'$  se selecciona entre alquilo ( $C_1-C_8$ ), O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -COO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), amina -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o amida -NH-CO-R<sub>4</sub>.

$n$  es un número entero que tiene un valor de 1 a 40, preferentemente de 1 a 20 y, más preferentemente, de 10 a 16;

o

- un silano de fórmula  $R-Si[(X^1) (X^2) (X^3)]$ ,  
En donde:

25

$X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  se seleccionan independientemente entre halógeno, hidroxilo, alquilo ( $C_1-C_6$ ), alqueno ( $C_2-C_6$ ), alquino ( $C_2-C_6$ ), cicloalquino ( $C_3-C_{10}$ ), arilo ( $C_6-C_{18}$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-alqueno ( $C_2-C_6$ ), -O-CO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-N=CH-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o amina -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, con la condición de que al menos uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  sea un grupo hidrolizable seleccionado entre un halógeno, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -O-CO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), hidroxilo, -O-N=CH-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>.

30

$R$  es un grupo no hidrolizable que es hidrófilo, hidrófobo o neutro. Preferentemente,  $R$  se selecciona entre alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_2-C_8$ ) y - $(CH_2)_3-R'$ ;  
y en donde  $R'$  se selecciona entre alquilo ( $C_1-C_8$ ), O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -COO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), amina -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> o amida -NH-CO-R<sub>4</sub>.

35

En la presente invención, la expresión "alquilo ( $C_1-C_6$ )" se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas que contienen entre 1 y 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo o n-hexilo. La expresión "alquilo ( $C_1-C_8$ )" se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas que contienen entre 1 y 8 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, 1',1'-dimetilheptilo, 1,2-dimetilheptilo o 1', 1'-dimetiletilo, n-octilo. Para ambas expresiones, el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, epoxi, alqueno ( $C_2-C_8$ ), -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo ( $C_6-C_{18}$ ), -CN, -COOH, -COO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CONH-alquilo ( $C_1-C_6$ ), amina -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, o -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ).

40

45

La expresión "alqueno ( $C_2-C_8$ )" se refiere, en la presente invención, a cadenas de carbono, lineales o ramificadas que tienen al menos un doble enlace y que contienen al menos entre 2 y 8 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo o similar. Mientras que la expresión "alqueno ( $C_2-C_6$ )" se refiere a cadenas de carbono, lineales o ramificadas que tienen al menos un doble enlace y que contienen entre 2 y 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 3-metil-2-butenilo. Para ambas expresiones, los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, epoxi, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CN, -COOH, -COO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CONH-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ).

50

55

La expresión "alquino ( $C_2-C_8$ )" se refiere, en la presente invención, a cadenas de carbono, lineales o ramificadas que tienen al menos un triple enlace y que contienen al menos entre 2 y 8 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1,3-butadiinilo, 3-metil-2-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1-octinilo o similar.

60

Mientras que la expresión "alquino ( $C_2-C_6$ )" se refiere a cadenas de carbono, lineales o ramificadas que tienen al menos un triple enlace y que contienen entre 2 y 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1,3-butadiinilo, 3-metil-2-butinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo o similar. Para ambas expresiones, los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, epoxi, -O-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CN, -COOH, -COO-alquilo ( $C_1-C_6$ ), -CONH-alquilo ( $C_1-C_6$ ) o -SO<sub>2</sub>-alquilo ( $C_1-C_6$ ).

65

La expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)" se refiere a un radical de una cadena de carbono estable que forma un ciclo de 3 a 10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, 1-ciclopentilhexilo. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -COOH, -COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Así pues, un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) se refiere a un radical de una cadena de carbono estable que forma un ciclo de 3 a 7 átomos de carbono.

La expresión "arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)" se refiere, en la presente invención, a un radical de un anillo aromático estable que contiene entre 6 y 18 átomos de carbono, que puede ser un sistema de anillo monocíclico o multicíclico que puede incluir sistemas de anillo condensados. Grupos arilo son, por ejemplo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, difenilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. Preferentemente, el grupo arilo contiene entre 6 y 8 átomos de carbono y, más preferentemente, el grupo arilo es un fenilo. Los radicales arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), halógeno, hidroxilo, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-aralquilo (C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub>) opcionalmente sustituido, amina, -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -CN, -NO<sub>2</sub>, -COOH, -COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NCO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Radicales arilo sustituidos son, por ejemplo, pero sin limitación, 2,4-diclorofenilo, 1,3-diclorofenilo, 3,5-difluorofenilo y 2-hidroxifenilo.

El término "halógeno" se refiere, en la presente invención, a bromo, cloro, yodo o flúor.

El término "amina" se refiere, en la presente invención, a un grupo de fórmula -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> en donde R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo, -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -COOH, -COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -Si[(X<sub>1</sub>) (X<sub>2</sub>) (X<sub>3</sub>)]. En este último caso con la condición de que el N del grupo amino esté unido a dos grupos -Si[(X<sub>1</sub>) (X<sub>2</sub>) (X<sub>3</sub>)] idénticos entre sí, como por ejemplo es el caso del hexametildisilazano.

El término "amida" se refiere a un grupo de fórmula -NH-CO-R<sub>4</sub> en donde R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), halógeno, hidroxilo, amina -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, -COOH, -COO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CONH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -SO<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

En una realización preferente, el silano se selecciona entre metiltrimetoxisilano, dimetildimetoxisilano, 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano, (3-acriloxipropil)trimetoxisilano (AC), (3-metacriloxipropil)trimetoxisilano, ureidopropiltrimetoxisilano, 3-aminopropiltrimetoxisilano, N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano, N-(3-trietoxisililpropil)gluconamida y cualquier combinación de estos. En una realización aún más preferente, el silano es (3-acriloxipropil)trimetoxisilano. En una realización más preferente, el silano es (3-acriloxipropil)trimetoxisilano.

En una realización preferente, el silano se selecciona entre N,N-(dimetilamino)trimetilsilano, hexametildisilazano, viniltrimetoxisilano, 3-cloropropiltrimetoxisilano, trimetildimetoxisilano, n-octiltrimetoxisilano (OP), trimetoxipropilsilano y cualquier combinación de estos. En una realización aún más preferente, el silano hidrófobo es n-octiltrimetoxisilano. En una realización más preferente, el silano es octiltrimetoxisilano.

En una realización preferente, el silano es un aminoalquilpolisiloxano (AP), es decir, un polisiloxano sustituido con al menos un grupo R amina, más preferente un grupo -NH-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y X' y X" son un grupo alcoxi, más preferentemente un grupo metoxi, y en donde n es un número entero que tiene un valor de 1 a 40, preferentemente de 1 a 16.

De acuerdo con estudios previos relativos a recubrimientos de silanos sobre sílice cristalina, las cargas de silano ascienden normalmente al 0,7 % - 2 % con respecto a la sílice cristalina, pero no se comunican dosificaciones por debajo del 0,7 % en la literatura revisada. Después de mezclar un tiempo determinado (que depende del tipo de silano añadido), se obtiene sílice cristalina recubierta con toxicidad considerablemente reducida. Para recubrir con éxito una amplia variedad de polvos de sílice cristalina, un reactor está equipado con un sistema de mezcla de polvo, un intercambiador de calor, un variador de velocidades y un alimentador específicamente diseñado. Esta configuración de reactor permite producir sílice cristalina recubierta a escala industrial, siendo el proceso una etapa más dentro del habitual procesamiento industrial del cuarzo. Como se trata de un proceso en seco, la sílice cristalina recubierta resultante de esta etapa se puede comercializar directamente como materia prima sin procesamiento adicional.

El silano requerido debe alimentarse sobre la sílice cristalina en el reactor, por pulverización o goteo, utilizando el mencionado alimentador de diseño específico que permite distribuir homogéneamente sobre la muestra dosificaciones extremadamente bajas (0,1 %-0,6 % en peso) a escala industrial. Una vez iniciada la alimentación de silano, se pone en marcha la mezcla del reactor. Después de haber introducido todo el silano necesario, el reactor se cierra y el proceso se ejecutará durante el tiempo de reacción requerido. Cuando haya transcurrido el tiempo de reacción adecuado, el cuarzo recubierto se recoge y está listo para su uso como materia prima en procesos industriales. En el caso de que exista silano o polisiloxano sin reaccionar (cuando no reacciona todo el silano o el siloxano con la superficie del cuarzo), dichos compuestos sin reaccionar formarán un polisiloxano o siloxano no unido que se puede eliminar o neutralizar en una etapa posterior si es necesario.

El recubrimiento tiene lugar mediante una reacción química entre el silano y los grupos silanol superficiales de la sílice cristalina, en la cual se forman enlaces covalentes estables. Este hecho se ha evidenciado mediante ensayos termogravimétricos (el silano se libera a 500-600 °C, mostrando una pérdida de peso evidente). Véase la figura 1.

- 5 En una realización preferente, la técnica de aplicación del silano utilizada en la etapa b) se selecciona entre pulverización o goteo. En una realización más preferente, la técnica de aplicación del silano es el goteo mejor que la pulverización cuando la boquilla y el cuarzo no están muy próximos y/o el sistema no está completamente cerrado.

- 10 En una realización más preferente, la cantidad del segundo silano está entre el 1 % y el 10 % en peso con respecto al silano principal. Y en una realización aún más preferente, la cantidad del segundo silano es del 1 %.

Cuando se usa un segundo silano antes del proceso de recubrimiento, es necesario un tiempo de mezcla en seco, para completar el recubrimiento de la sílice cristalina, durante al menos 3 horas.

- 15 En otra realización preferente del método en seco de la presente invención, este tiene una etapa adicional (d) que comprende eliminar el polisiloxano o siloxano no unido de la etapa (c).

La eliminación del polisiloxano o siloxano no unido de la técnica de la etapa (d) es un proceso de eliminación, que comprende enjuagar con agua para eliminar físicamente el polisiloxano no unido.

- 20 Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende normalmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. En la puesta en práctica de la presente invención se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, el término "comprender" y sus variaciones no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras examinar la descripción o pueden aprenderse poniendo en práctica la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitantes de la presente invención.

### 30 Breve descripción de los dibujos

**Fig. 1.** Influencia del tiempo de reacción en las pérdidas de masa de cuarzo tratado con un silano en un ensayo termogravimétrico.

- 35 **Fig. 2.** Diagrama de la unidad de mezcla en seco.

**Fig. 3:** Potencial zeta frente al porcentaje de carbono como medición del recubrimiento.

**Fig. 4.** Variación del potencial zeta y el porcentaje de carbono con la dosificación de silano.

- 40 **Fig. 5.** Determinación *in vitro* de la eficacia del recubrimiento a partir de la inducción de daño en la membrana en un ensayo de liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) expresado como % de citotoxicidad.

- 45 **Fig. 6.** Determinación *in vitro* de la eficacia del recubrimiento a partir de la inducción de roturas de la cadena de ADN (ensayo cometa alcalino) expresada como % de intensidad de la cola.

**Fig. 7.** Daño de la membrana *in vivo* como actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) en líquido de lavado broncoalveolar (BALF).

- 50 **Fig. 8.** Determinación *in vivo* de la estabilidad del recubrimiento a los 90 días después de la instilación intratraqueal reflejada por el número absoluto de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) reclutados por ml de BALF.

### Ejemplos

- 55 **Ejemplo 1: Sílice cristalina recubierta obtenida por el método en seco de la presente invención. Cuarzo fino.**

El proceso de recubrimiento de cuarzo propuesto se llevó a cabo en un mezclador-granulador comercial modificado de 130 litros de capacidad que se utilizó como reactor. Consiste en los siguientes elementos principales: sistema de dosificación, tanque, descarga inferior, panel de control, y un arado y paletas. Tanto la capacidad como el funcionamiento descritos en el presente documento pueden variar, dependiendo del reactor utilizado. La figura 2 muestra una unidad mezcladora en seco esquemática utilizada en el ejemplo.

- 65 El sistema de alimentación convencional utiliza una lanza o boquilla para pulverizar el silano. Sin embargo, este sistema tuvo que ser modificado, porque para algunos silanos, la pulverización llevaba a la formación de una neblina alrededor de la boquilla y se depositó realmente muy poca cantidad de silano sobre la superficie del cuarzo. Por esta razón, se diseñó un sistema de goteo con una bomba peristáltica (3), tubos de Tygon y una boquilla hecha a mano

(4).

Una vez cargado el cuarzo ( $d_{50} = 3,39 \mu\text{m}$ ;  $S_e = 4,4 \text{ m}^2/\text{g}$ ) en el mezclador (1) (25 kg), se abrió la corriente de aire y se alimentó la mezcla de reactivos requerida (150 g de silano AP).

5 La alimentación se realizó por medio de una bomba peristáltica regulada a 30 rpm para asegurar la dosificación durante un minuto.

10 Una vez iniciada la alimentación, en primer lugar se puso en marcha el arado, seguido de las paletas mezcladoras (5) que funcionaban a la máxima velocidad (150 rpm). Cuando se hubo introducido toda la mezcla de reactivos, las paletas se detuvieron, se desconectó el tubo de alimentación y se colocó la tapa. El arado se dejó en marcha durante el tiempo necesario para que tuviera lugar la reacción (0,5 horas). Transcurrido este tiempo, se detuvo la mezcladora y se recogió el cuarzo recubierto, listo para su uso como materia prima en procesos industriales.

15 **Ejemplo 2: Sílice cristalina recubierta obtenida por el método en seco de la presente invención. Cuarzo fino y uso de un segundo silano.**

20 El proceso de recubrimiento de cuarzo propuesto se llevó a cabo en un mezclador-granulador comercial modificado de 130 litros de capacidad que se utilizó como reactor. Consiste en los siguientes elementos principales: sistema de dosificación, tanque, descarga inferior, panel de control, y un arado y paletas. Tanto la capacidad como el funcionamiento descritos en el presente documento pueden variar, dependiendo del reactor utilizado. La figura 1 muestra una unidad mezcladora en seco esquemática utilizada en el ejemplo.

25 El sistema de alimentación convencional utiliza una lanza o boquilla para pulverizar el silano. Sin embargo, este sistema tuvo que ser modificado, porque para algunos silanos, la pulverización llevaba a la formación de una neblina alrededor de la boquilla y se depositó realmente muy poca cantidad de silano sobre la superficie del cuarzo. Por esta razón, se diseñó un sistema de goteo con una bomba peristáltica (3), tubos de Tygon y una boquilla hecha a mano (4).

30 En este caso, con el (3-acriloxipropil) trimetoxisilano (AC) fue necesario añadir previamente un 1 % en peso de un segundo silano, el (3-aminopropiltrimetoxisilano, AM), para facilitar la hidrólisis. La mezcla resultante se homogeneizó durante 15 minutos usando un agitador magnético antes de usarla en el proceso.

35 Una vez cargado el cuarzo ( $d_{50} = 3,39 \mu\text{m}$ ;  $S_e = 4,4 \text{ m}^2/\text{g}$ ) en el mezclador (1) (25 kg), se abrió la corriente de aire y se alimentó la mezcla de reactivos requerida (151,5 g de silano AC/AM) por medio de una bomba peristáltica regulada a 30 rpm para asegurar la dosificación durante un minuto.

40 Una vez iniciada la alimentación, en primer lugar se puso en marcha el arado, seguido de las paletas mezcladoras (5) que funcionaban a la máxima velocidad (150 rpm). Cuando se hubo introducido toda la mezcla de reactivos, las paletas se detuvieron, se desconectó el tubo de alimentación y se colocó la tapa. El arado se dejó en marcha durante el tiempo necesario para que tuviera lugar la reacción (3 horas). Transcurrido este tiempo, se detuvo la mezcladora y se recogió el cuarzo recubierto, listo para su uso como materia prima en procesos industriales.

45 **Ejemplo 3: Sílice cristalina recubierta obtenida por el método en seco de la presente invención. Cuarzo grueso.**

50 El proceso de recubrimiento de cuarzo propuesto se llevó a cabo en un mezclador-granulador comercial modificado de 130 litros de capacidad que se utilizó como reactor. Consiste en los siguientes elementos principales: sistema de dosificación, tanque, descarga inferior, panel de control, y un arado y paletas. Tanto la capacidad como el funcionamiento descritos en el presente documento pueden variar, dependiendo del reactor utilizado. La figura 1 muestra una unidad mezcladora en seco esquemática utilizada en el ejemplo.

55 El sistema de alimentación convencional utiliza una lanza o boquilla para pulverizar el silano. Sin embargo, este sistema tuvo que ser modificado, porque para algunos silanos, la pulverización llevaba a la formación de una neblina alrededor de la boquilla y se depositó realmente muy poca cantidad de silano sobre la superficie del cuarzo. Por esta razón, se diseñó un sistema de goteo con una bomba peristáltica (3), tubos de Tygon y una boquilla hecha a mano (4).

60 Una vez cargado el cuarzo ( $d_{50} = 294 \mu\text{m}$ ;  $S_e = 0,19 \text{ m}^2/\text{g}$ ) en el mezclador (1) (25 kg), se abrió la corriente de aire y se alimentó el reactivo requerido (75 g de silano AP).

La alimentación se realizó por medio de una bomba peristáltica regulada a 15 rpm para asegurar la dosificación durante un minuto.

65 Una vez iniciada la alimentación, en primer lugar se puso en marcha el arado, seguido de las paletas mezcladoras (5) que funcionaban a la máxima velocidad (150 rpm). Cuando se hubo introducido toda la mezcla de reactivos, las paletas se detuvieron, se desconectó el tubo de alimentación y se colocó la tapa. Cabe mencionar que la temperatura aumentó

significativamente durante el proceso de los cuarzos más gruesos. Por tanto, por razones de seguridad, se debe reducir la velocidad del arado hasta 65 rpm después de la alimentación y se puede conectar el sistema de refrigeración. Por consiguiente, el arado se dejó funcionando a 65 rpm durante el tiempo necesario para que se produjera la reacción (0,5 horas). Transcurrido este tiempo, se detuvo la mezcladora y se recogió el cuarzo recubierto, listo para su uso como materia prima en procesos industriales.

**Ejemplo 4: Sílice cristalina recubierta obtenida por el método en seco de la presente invención. Cuarzo grueso y uso de un segundo silano.**

El proceso de recubrimiento de cuarzo propuesto se llevó a cabo en un mezclador-granulador comercial modificado de 130 litros de capacidad que se utilizó como reactor. Consiste en los siguientes elementos principales: sistema de dosificación, tanque, descarga inferior, panel de control, y un arado y paletas. Tanto la capacidad como el funcionamiento descritos en el presente documento pueden variar, dependiendo del reactor utilizado. La figura 1 muestra una unidad mezcladora en seco esquemática utilizada en el ejemplo.

El sistema de alimentación convencional utiliza una lanza o boquilla para pulverizar el silano. Sin embargo, este sistema tuvo que ser modificado, porque para algunos silanos, la pulverización llevaba a la formación de una neblina alrededor de la boquilla y se depositó realmente muy poca cantidad de silano sobre la superficie del cuarzo. Por esta razón, se diseñó un sistema de goteo con una bomba peristáltica (3), tubos de Tygon y una boquilla hecha a mano (4).

En ese caso, con n-octiltrimetoxisilano (OC) fue necesario añadir previamente un 1 % en peso de un segundo silano, el (3-aminopropiltrimetoxisilano, AM), para facilitar la hidrólisis. La mezcla resultante se homogeneizó durante 15 minutos usando un agitador magnético antes de usarla en el proceso.

Una vez cargado el cuarzo ( $d_{50} = 294 \mu\text{m}$ ;  $Se = 0,19 \text{ m}^2/\text{g}$ ) en el mezclador (1) (25 kg), se abrió la corriente de aire y se alimentó la mezcla de reactivos requerida (75,8 g de mezcla de silanos OC/AM).

La alimentación se realizó por medio de una bomba peristáltica regulada a 15 rpm para asegurar la dosificación durante un minuto.

Una vez iniciada la alimentación, en primer lugar se puso en marcha el arado, seguido de las paletas mezcladoras (5) que funcionaban a la máxima velocidad (150 rpm). Cuando se hubo introducido toda la mezcla de reactivos, las paletas se detuvieron, se desconectó el tubo de alimentación y se colocó la tapa. Por razones de seguridad, después de la alimentación, la velocidad del arado se puede reducir a 65 rpm y se puede conectar el sistema de refrigeración. Por consiguiente, el arado se dejó funcionando a 65 rpm durante el tiempo necesario para que se produjera la reacción (3 horas). Transcurrido este tiempo, se detuvo la mezcladora y se recogió el cuarzo recubierto, listo para su uso como materia prima en procesos industriales.

**Ejemplo 5: Evaluación de la eficacia del proceso de recubrimiento y la reducción del efecto toxicológico.**

El potencial  $\zeta$  es una medida de la carga eléctrica en la superficie de las partículas suspendidas. Está relacionado, por tanto, con la densidad de grupos silanol en la superficie de las partículas de cuarzo. Como consecuencia, la adición de determinados agentes de recubrimiento a las suspensiones de cuarzo puede aumentar o reducir el potencial  $\zeta$  del cuarzo (que es negativo a  $\text{pH} > 2$ ) y la eficacia del recubrimiento se pueden medir de esta manera. Para "silanos neutros", los ensayos de análisis elemental de carbono mostraron que esta técnica es lo suficientemente sensible y que es comparable a la del potencial zeta (la figura 3 muestra los resultados obtenidos por ambos métodos para el (N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano, AE).

Varias cantidades proporcionadas de los silanos más prometedores, (N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano (AE), 3-aminopropiltrimetoxisilano (AM), aminoalquilpolisiloxano (AP), n-octiltrimetoxisilano (OC) y (3-acriloxipropil) trimetoxisilano (AC)) se ensayaron para obtener las curvas dosificación-potencial o dosificación-porcentaje de carbono, con el fin de establecer la eficacia de la dosificación de silano. Estos resultados se detallan en la figura 4. Basándose en ellos, las muestras más prometedoras se prepararon para la evaluación toxicológica y se compararon con el cuarzo sin tratar.

Para la caracterización toxicológica de los cuarzos sin tratar (detección sistemática de actividad) y los cuarzos tratados *in vitro*, se aplican ensayos de (geno)toxicidad bien establecidos y se utilizan macrófagos alveolares primarios de rata como sistema modelo altamente sensible. Además, el tratamiento de las muestras con lactato de aluminio (AL) sirve como indicador de los efectos específicos del cuarzo. *in vitro*. Para fines de validación, todos los experimentos principales se realizaron por triplicado. Para el ensayo *in vivo* se usó el modelo de rata; se expusieron pulmones de ratas Wistar a fracciones de partículas respirables (preparadas por calibración en agua de los polvos a granel) mediante instilación intratraqueal, que es un sustituto de la detección bien aceptado para la exposición por inhalación. Como indicadores de toxicidad se seleccionaron los siguientes criterios de valoración/ensayos:

- Láctico deshidrogenasa (LDH): Citotoxicidad/daño en la membrana (*in vitro* + *in vivo*)

- Ensayo cometa alcalino y modificado con hOGG1: roturas de la cadena de ADN, modificaciones oxidativas de las bases de ADN (*in vitro*)
- Células polimorfonucleares (PMN): Inflamación y citotoxicidad (*in vivo*); LDH, proteína total,.

5 Determinación *in vitro* de la eficacia del recubrimiento: Ensayo de liberación de lactato deshidrogenasa (LDH): Se incubaron macrófagos alveolares primarios de rata durante 4 h con 75 µg/cm<sup>2</sup> de los diferentes materiales a granel y, posteriormente, se determinó la actividad de LDH en los sobrenadantes del cultivo. Las actividades de LDH de las células tratadas con Triton-X100 se fijaron en el 100 % y los datos se expresaron como % de citotoxicidad (figura 5). Se pudo demostrar de manera consistente una reducción significativa de los efectos biológicos adversos de una muestra de cuarzo activa (denominada en el presente documento cuarzo Q1) por los recubrimientos respectivos.

10 Se incubaron macrófagos alveolares primarios de rata durante 4 h con 75 µg/cm<sup>2</sup> de los diferentes materiales calibrados en agua y se procesaron para determinar la inducción de roturas de la cadena de ADN, usando el ensayo cometa alcalino. Se determinaron los valores medios de la intensidad de la cola de 100 núcleos por tratamiento mediante microscopía con el software Comet Assay III (Perceptive Instruments, Reino Unido). En cada caso, los datos representan las medias ± DT de 3 experimentos independientes. \*\*/\*\* y °° Significativamente diferente del control negativo de partículas (CNP) y el Q1 sin recubrimiento, respectivamente: P ≤ 0,01 / 0,001, Prueba de la *t* de Student para datos independientes, bilateral. Leyenda: CN = control negativo; CNP = control negativo de partículas, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; DQ12 = control positivo de cuarzo; AP = muestra Q1 recubierta con aminoalquilpolisiloxano (hidrófobo); OC = muestra Q1 recubierta con octiltrimetoxisilano (hidrófobo); AC = muestra Q1 recubierta con (3-acriloxipropil)trimetoxisilano (hidrófilo) (figura 6).

25 Determinación *in vivo* de la estabilidad del recubrimiento a los 90 días después de la instilación intratraqueal. Se expusieron cinco ratas Wistar macho a los diferentes materiales (en total 2 mg/rata) o solución salina fisiológica como control negativo (0,3 ml/rata) mediante instilación intratraqueal. Al cabo de 90 días tras el inicio del tratamiento, se realizó un lavado broncoalveolar (BAL) de los pulmones con solución salina fisiológica.

30 La figura 7 muestra que la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) se midió en líquido BAL como marcador del daño en la membrana y, por tanto, de la citotoxicidad. Los datos representan las medias ± DT de 5 animales por tratamiento. \*\*/\*\* Significativamente diferente de los animales tratados con solución salina: P ≤ 0,01 / 0,001, prueba de Dunnett.

35 Se prepararon portaobjetos de líquido BAL, los portaobjetos se tiñeron y se realizaron recuentos diferenciales de células mediante microscopía. Posteriormente se calculó el número absoluto de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) por ml. (figura 8).

Los resultados reflejados en estas figuras muestran que los recubrimientos ensayados reducen en mayor o menor medida la respuesta toxicológica del cuarzo sin tratar.

## REIVINDICACIONES

1. Un método en seco para obtener cuarzo recubierto **caracterizado por que** consiste en las etapas siguientes

- 5 (a) añadir cuarzo en una unidad de mezcla en seco a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C;  
 (b) mezclar en seco el cuarzo de la etapa (a) con un silano aplicando el silano sobre el cuarzo, en donde el porcentaje de silano está entre el 0,1 % y el 0,6 % en peso con respecto al cuarzo, en donde la mezcla se efectúa a una temperatura de entre 10 °C y 30 °C y la velocidad de mezclado está entre 140 rpm y 170 rpm;  
 10 (c) continuar mezclando en seco en la unidad de mezcla en seco la mezcla obtenida en la etapa b) durante un tiempo de entre 30 min y 4,0 h a una velocidad de mezcla de entre 60 rpm y 150 rpm;

y opcionalmente una etapa adicional (a'), entre las etapas (a) y (b), cuando el silano aplicado en la etapa (b) se selecciona entre (3-acriloxipropil)trimetoxisilano y octiltrimetoxisilano o cualquier combinación de estos; comprendiendo la etapa (a') mezclar el silano con una cantidad de entre el 1 % y el 10 % p/p de al menos un segundo  
 15 silano seleccionado entre 3-aminopropiltrimetoxisilano, metiltriacetoxisilano, dimetil-bis-propioniloxi-silano, bis-benzoiloxi-dimetil-silano, N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano y cualquier combinación de estos, durante al menos 15 minutos.

2. El método en seco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el silano de la etapa (b) se selecciona entre  
 20 trimetoxisilano, dimetoxisilano, 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano, (3-acriloxipropil)trimetoxisilano, (3-metacriloxipropil)trimetoxisilano, ureidopropiltrimetoxisilano, 3-aminopropiltrimetoxisilano, N-(2-aminoetil)-3-aminopropiltrimetoxisilano, N-(3-trietoxisililpropil)gluconamida y cualquier combinación de estos.

3. El método en seco de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el silano es (3-acriloxipropil)trimetoxisilano.  
 25

4. El método en seco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el silano de la etapa (b) se selecciona entre N, N-(dimetilamino)trimetilsilano, hexametildisilazano, viniltrimetoxisilano, 3-cloropropiltrimetoxisilano, trimetilmtoxsisilano, n-octiltrimetoxisilano, aminoalquilpolisiloxano, trimetoxipropilsilano y cualquier combinación de estos.

- 30 5. El método en seco de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el silano es n-octiltrimetoxisilano.

6. El método en seco de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el silano es aminoalquilpolisiloxano.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la técnica de aplicación del silano de la etapa (b) se selecciona entre pulverización o goteo.  
 35

8. El método en seco de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la técnica de aplicación del silano de la etapa (b) es el goteo.

- 40 9. El método en seco de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tiempo de mezcla de la etapa (c) es de al menos 3 horas.

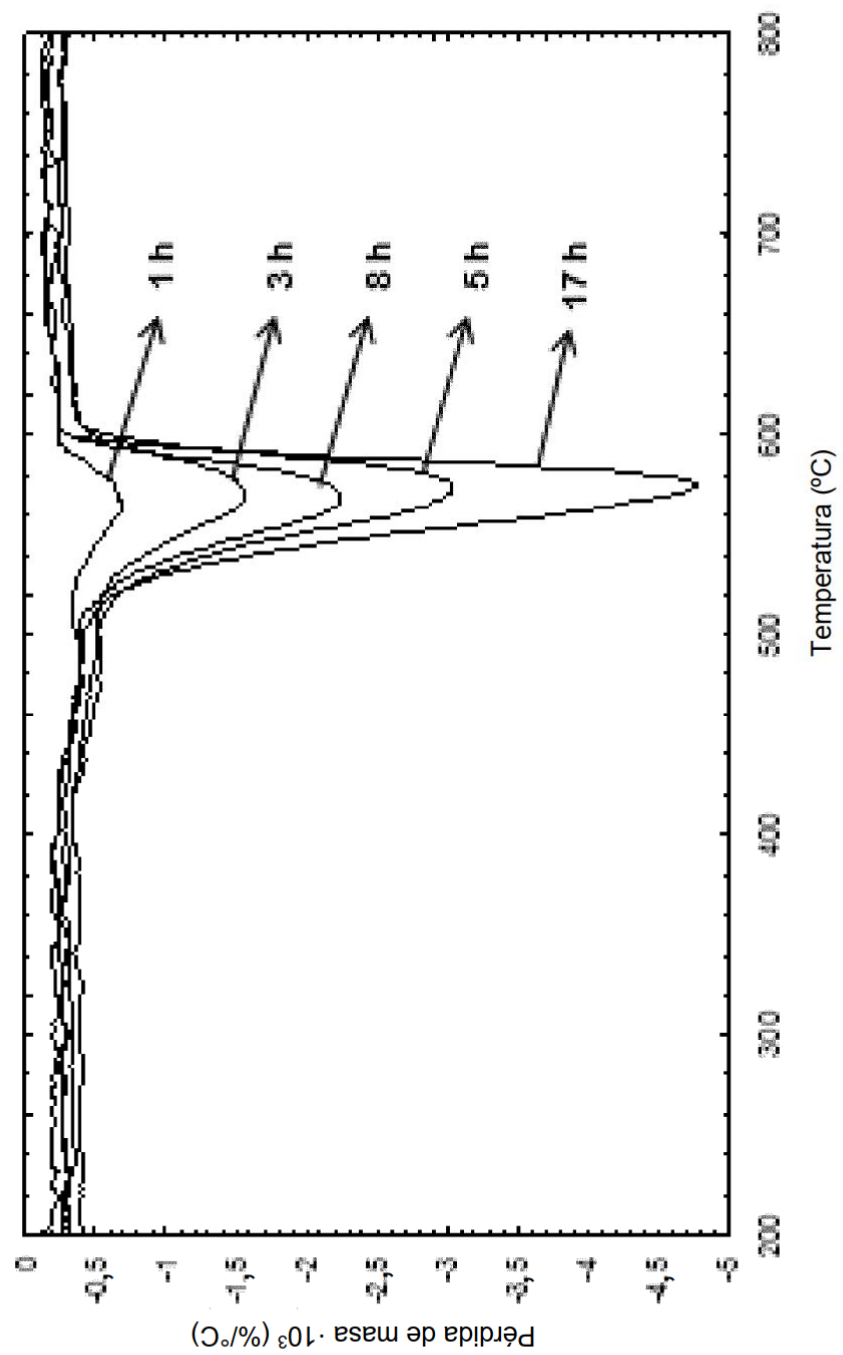


Fig. 1

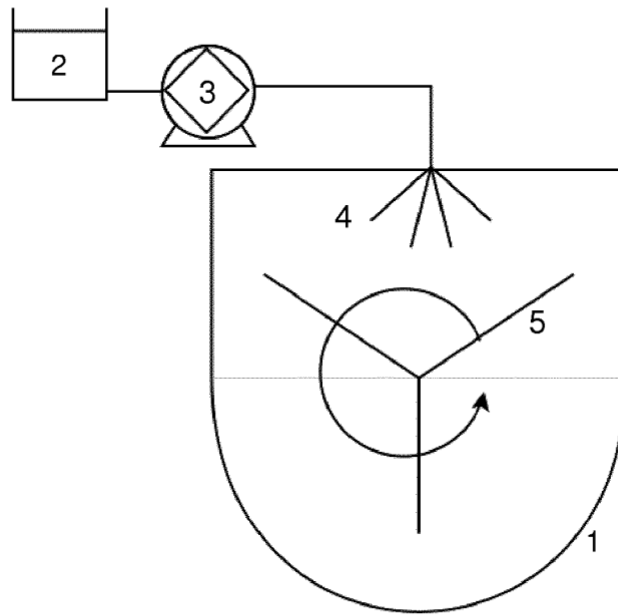


Fig. 2

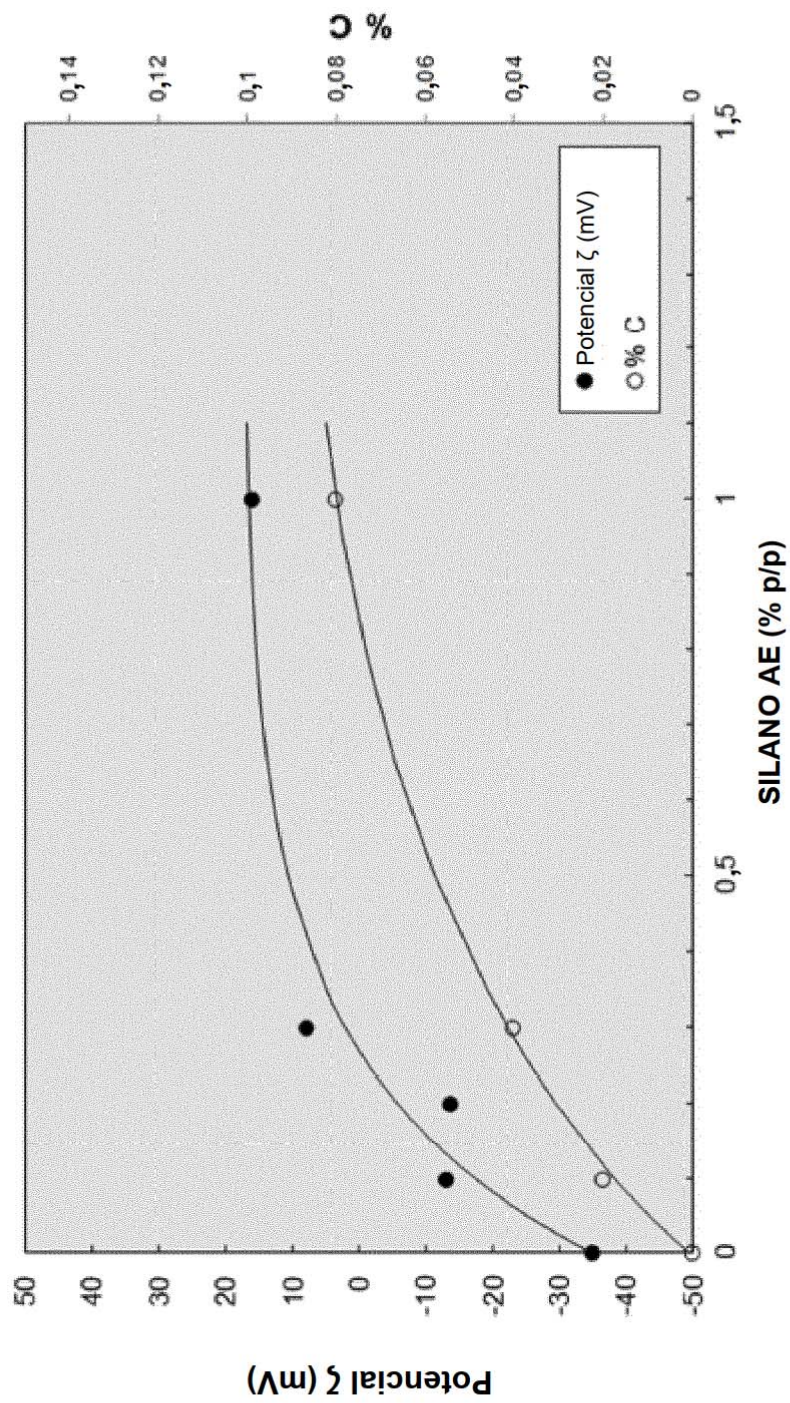


Fig 3

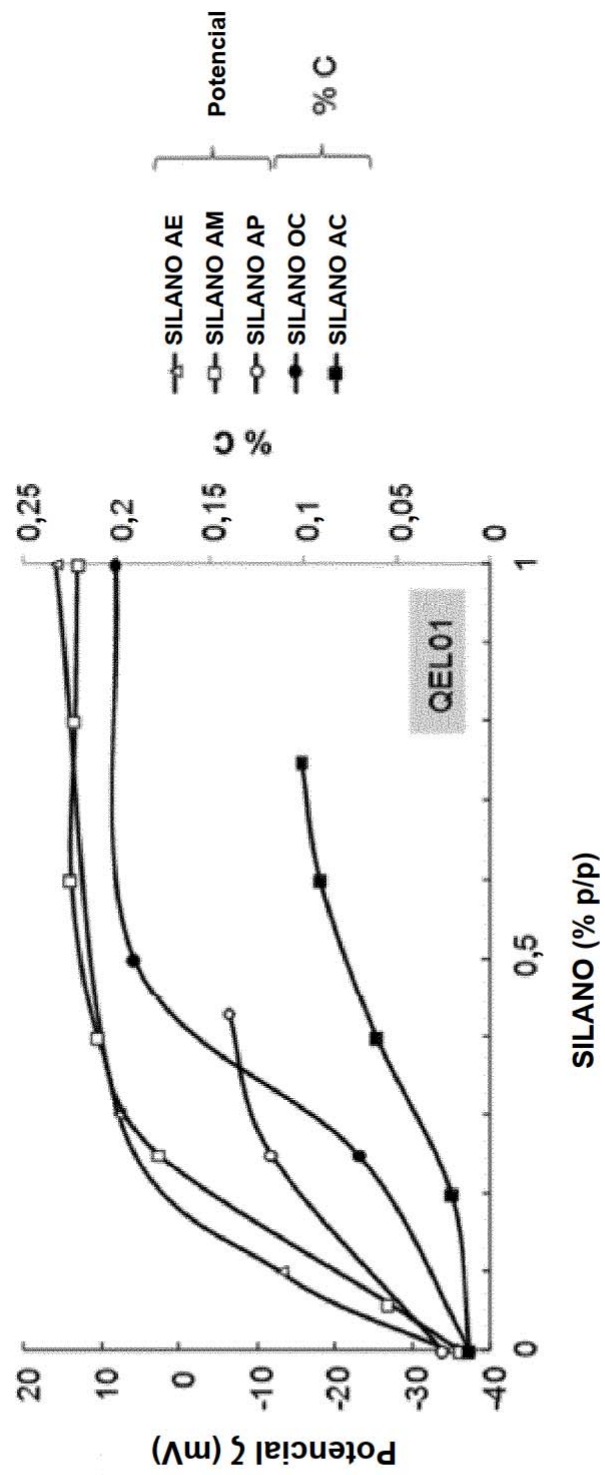


Fig 4

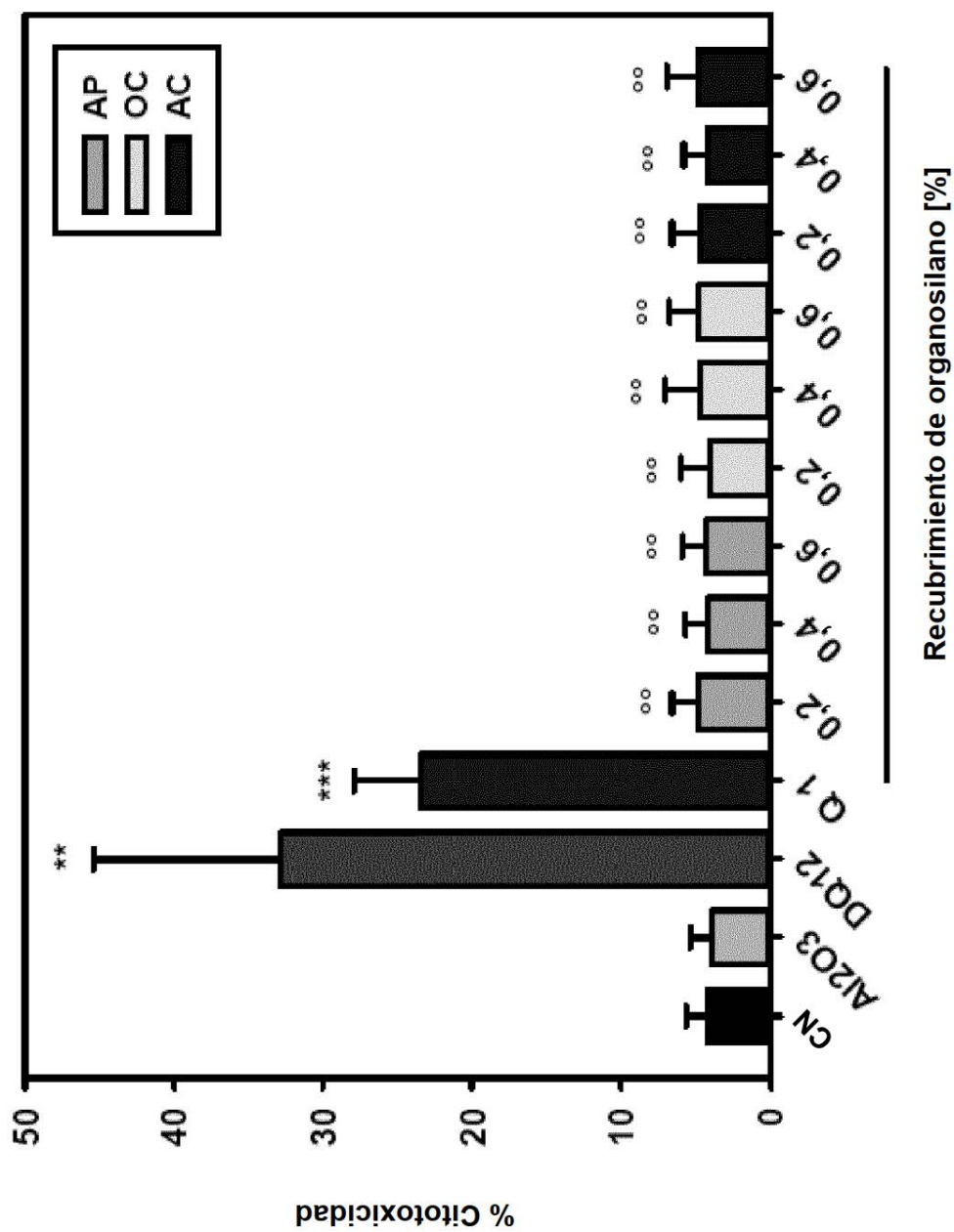


FIG. 5

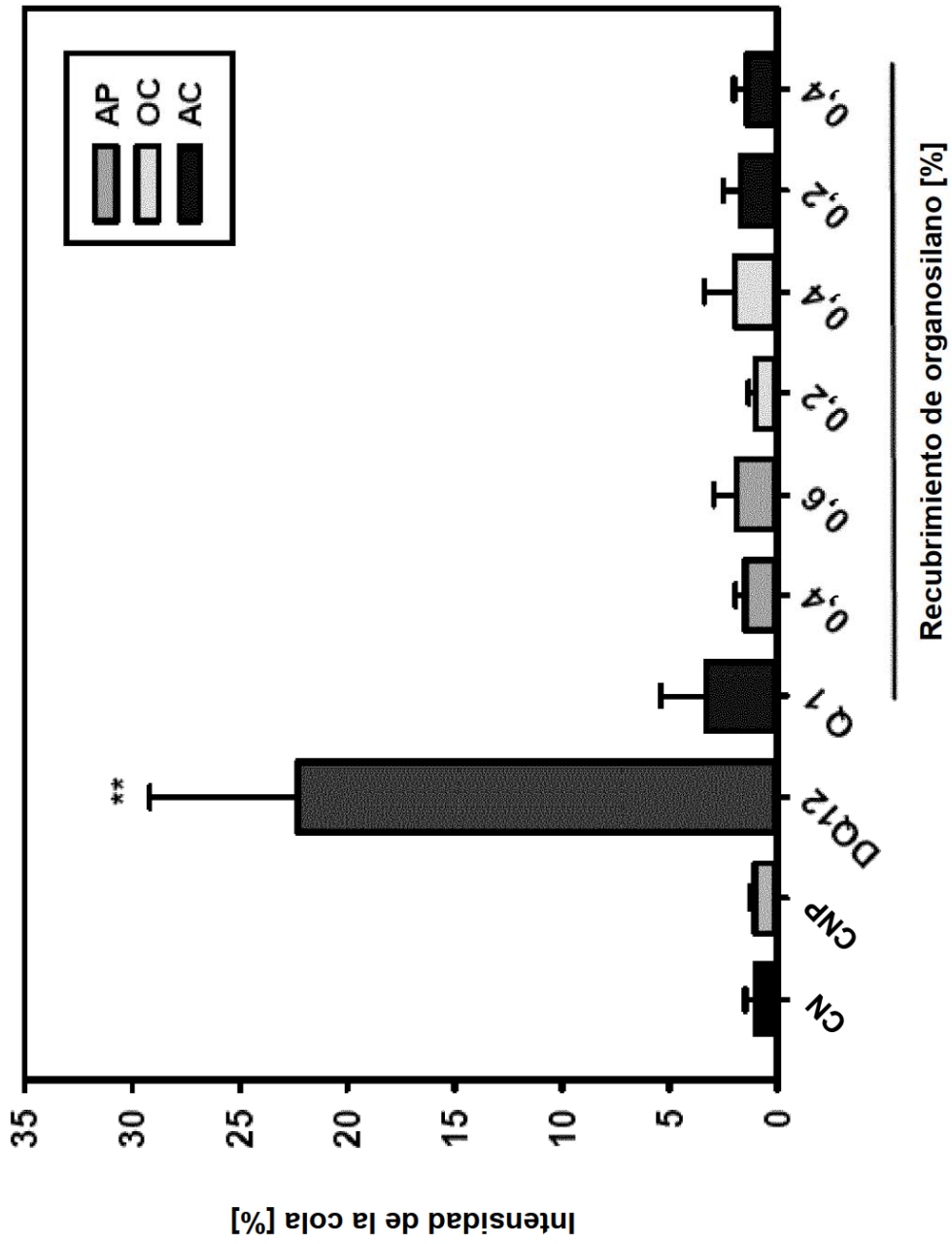


Fig. 6

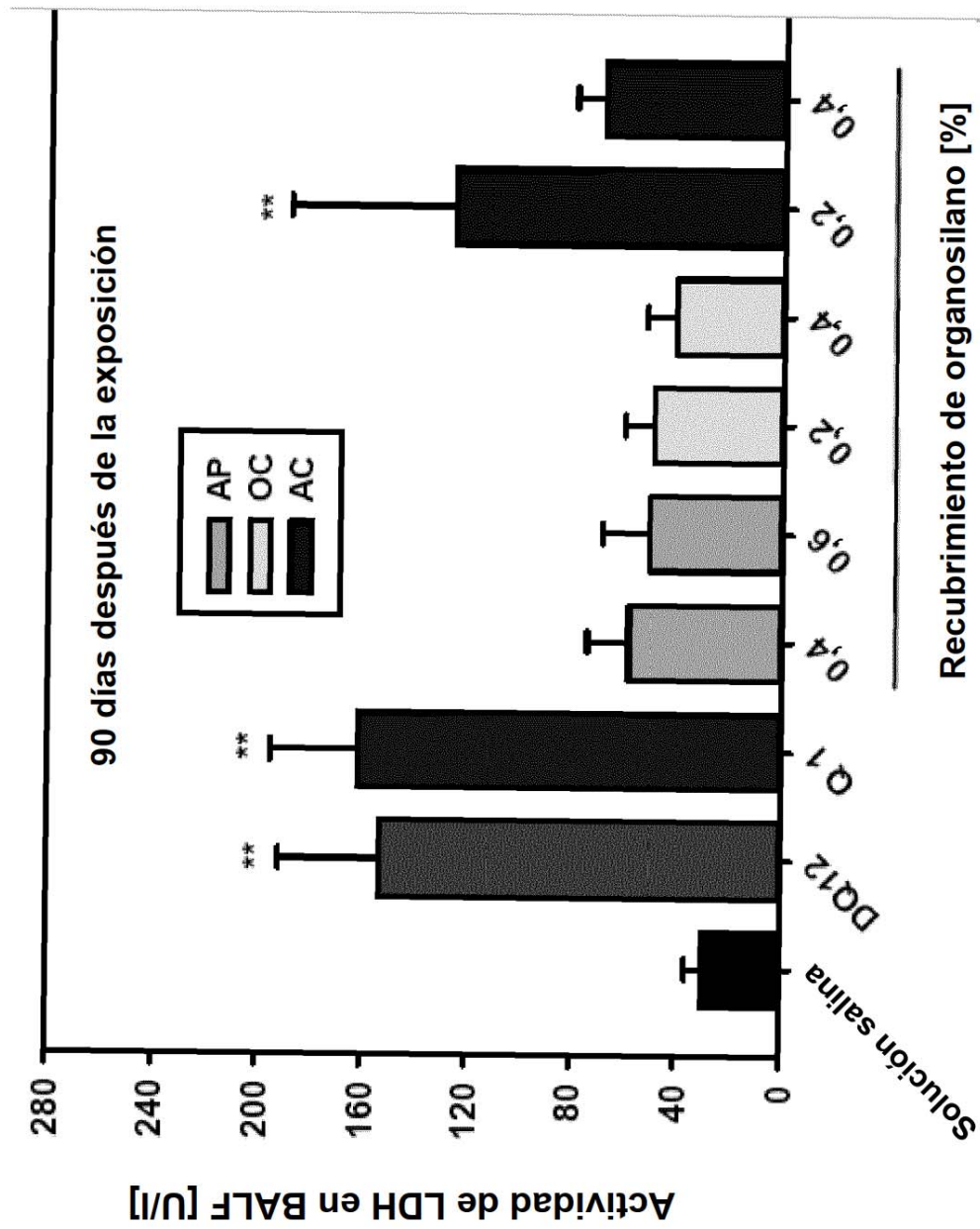


Fig. 7

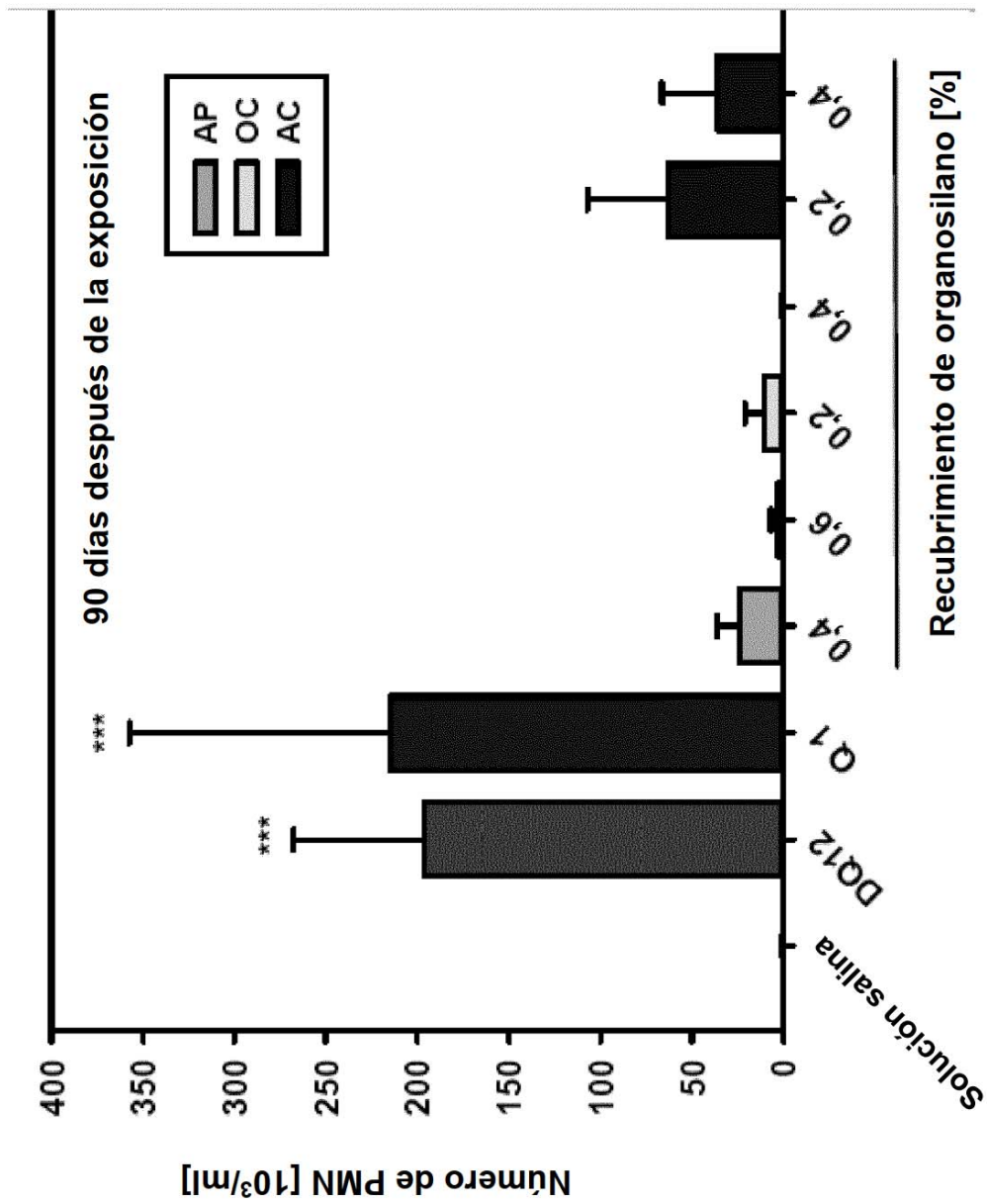


FIG. 8